

審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] サムスカ錠7.5 mg、同錠15 mg、同錠30 mg、同OD錠7.5
mg、同OD錠15 mg、同OD錠30 mg、同顆粒1%
[一 般 名] トルバプタン
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 10 月 16 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年5月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①サムスカ錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同 OD 錠 7.5 mg、⑤同 OD 錠 15 mg、⑥同 OD 錠 30 mg、⑦同顆粒 1%
- [一 般 名] トルバプタン
- [申 請 者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年10月16日
- [剤形・含量] ①～⑥1錠中にトルバプタン 7.5、15 又は 30 mg を含有する錠剤、⑦1 g 中にトルバプタン 10 mg を含有する顆粒剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（29 薬）第 398 号、平成 29 年 3 月 24 日付け薬生薬審発 0324 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SIADH における低ナトリウム血症の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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・肝機能障害の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

①、④、⑦

- ・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
- ・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
- ・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

②、⑤

- ・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
- ・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
- ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

③、⑥

- ・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
- ・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

（下線部今回追加）

[用法及び用量]

①、④、⑦

- ・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場合

通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

- ・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場合

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。

- ・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。

- ・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場合

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。

②、⑤

- ・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場合

通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

- ・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。

- ・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場合

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。

③、⑥

・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。

・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場合

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。

(下線部今回追加、取消線部今回削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 3 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①サムスカ錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同 OD 錠 7.5 mg、⑤同 OD 錠 15 mg、⑥同 OD 錠 30 mg、⑦同顆粒 1%
- [一 般 名] トルバプタン
- [申 請 者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年 10 月 16 日
- [剤形・含量] ①～⑥1 錠中にトルバプタン 7.5、15 又は 30 mg を含有する錠剤、⑦1 g 中にトルバプタン 10 mg を含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]

①、④、⑦

- ・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
- ・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
- ・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

②、⑤

- ・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
- ・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
- ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

③、⑥

- ・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
- ・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

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]

①、④、⑦

- ・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場合
通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- ・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場合

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。

・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 1 日 1 回 7.5 mg を経口投与する。必要に応じて 15 mg に増量する。その後、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで、1 日 1 回 60 mg 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。

・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場合

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。

②、⑤

・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場合

通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

・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 1 日 1 回 7.5 mg を経口投与する。必要に応じて 15 mg に増量する。その後、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで、1 日 1 回 60 mg 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。

・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場合

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。

③、⑥

・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 1 日 1 回 7.5 mg を経口投与する。必要に応じて 15 mg に増量する。その後、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで、1 日 1 回 60 mg 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。

・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場合

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。

（下線部今回追加、取消線部今回削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

SIADH は、バソプレシンが生理的調節機構を逸脱して過剰に又は不適切に分泌され、V₂-受容体を介する抗利尿作用により希釈性低ナトリウム血症をきたす疾患である。軽度又は慢性的な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て中枢神経症状を呈するようになり、脳ヘルニア等により死に至ることもある。

本薬は、申請者が合成した非ペプチド性のバソプレシン V₂-受容体拮抗薬であり、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で水利尿作用を示す。本邦では、2010 年 10 月に「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・効果で承認され、2013 年 9 月に「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」、2014 年 3 月に「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・効果が追加承認されている。海外では、2009 年 5 月に米国において「心不全、肝硬変及び SIADH 等の患者における、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」（2013 年 4 月に肝硬変は削除）の効能・効果で承認され、2009 年 8 月に欧州において「成人における SIADH による低ナトリウム血症の治療」の効能・効果で承認されており、2019 年 9 月現在、欧米を含む 45 の国又は地域で、SIADH における低ナトリウム血症の治療薬として承認されている。

本邦では、2017 年から申請者により本薬の SIADH における低ナトリウム血症に係る開発が行われ、今般、国内臨床試験の結果等に基づき、「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・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、日本内分泌学会より「SIADH における低ナトリウム血症の改善」の適応症について開発要望が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省から開発要請がなされた（平成 27 年 5 月 21 日付け医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号）。また、本薬は、「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」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（29 薬）第 398 号、平成 29 年 3 月 24 日付け薬生薬審発 0324 第 1 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の「非臨床薬理試験に関する資料」はサムスカ錠 15 mg の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の「非臨床薬物動態試験に関する資料」はサムスカ錠 15 mg の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略
特に記載のない限り、PK 及び PD パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験）では、本邦の市販製剤であるサムスカ錠 7.5、15 及び 30 mg が用いられた。

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法を用いて測定された。本薬の血漿中濃度の定量下限は、156-12-203 試験では 1 ng/mL、156-14-003 試験では 2 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 SIADH 患者を対象とした海外第Ⅰb 相試験（156-12-203 試験、CTD 5.3.4.2-01、実施期間 2013 年 11 月～2015 年 6 月）

外国人 SIADH 患者 28 例に、本剤 3.75、7.5 又は 15 mg を食後に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2,z} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	CL/F (mL/min/kg)	C _{24h} (ng/mL)
3.75	10	37.7±12.6	1.50	4.6±2.3	244±90.7	5.00±3.09	1.01±1.58
7.5	10	107±48.9	2.00	6.0±2.5	655±373	5.74±6.11	4.13±4.12
15	8	157±68.1	2.00	5.9±2.1	1000±361	4.91±3.44	5.40±4.09

a：中央値

本剤 3.75、7.5 又は 15 mg を食後に単回経口投与したときの血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量は、表 2 のとおりであった。

表 2 血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量

投与量 (mg)	例数	ベースライン値 (mmol/L)	最大値 (mmol/L)	ベースラインからの変化量 (mmol/L)	最大増加量到達時間 ^b (h)
3.75	10	131.2±6.2	134.8±4.6	3.6±3.3	24.13 (2.03, 24.25)
7.5	10	129.7±3.8	135.0±4.0	5.3±2.5	6.38 (2.05, 24.28)
15	7	127.9±4.7	136.6±4.0 ^a	7.9±5.3	24.00 (6.25, 24.30)

a：8 例

b：中央値（範囲）

6.2.1.2 SIADH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 2017 年 3 月～2019 年 3 月）

日本人 SIADH 患者 16 例に、本剤（7.5 mg/日で開始し、「7.1 国内第Ⅲ相試験」の項の表 5 及び 6 の基準に従って血清ナトリウム濃度に応じて 15、30、60 mg/日と段階的に漸増し、維持用量が決定された）を食後に最大 30 日間反復経口投与したとき、投与 21 日目及び最終投与翌日の血漿中本薬濃度は、表 3 のとおりであった。

表 3 投与 21 日目及び最終投与翌日の血漿中本薬濃度

用量 (mg)	例数	測定時点	血漿中濃度 (ng/mL)
7.5	5	投与期 21 日目 ^a	9.28±6.55
	6	最終投与翌日 ^a	7.64±5.50
15	3	投与期 21 日目 ^a	19.3±21.8
	4	最終投与翌日 ^a	10.9±10.4

a：前日の本剤投与 22～24 時間後

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 SIADH 患者における PK の国内外差について

申請者は、SIADH 患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。外国人 SIADH 患者を対象とした第 I b 相試験（156-12-203 試験）で本剤 7.5 又は 15 mg を単回経口投与したときの C_{24h} （表 1）と、日本人 SIADH 患者を対象とした第 III 相試験（156-14-003 試験）で本剤 7.5 又は 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 21 日目及び最終投与翌日の血漿中本薬濃度（表 3）を比較し、SIADH 患者における本薬の PK の国内外差について検討した。156-12-203 試験で得られた本薬の PK パラメータから算出した予測累積係数は 1.08 であり、1 日 1 回反復投与による累積は小さいと推測されたことから、外国人 SIADH 患者に本剤を単回経口投与したときの C_{24h} と日本人 SIADH 患者に本剤を反復経口投与したときのトラフ値を比較することは可能と考えた。その比較においては、本剤 7.5 mg 投与時の血漿中本薬濃度の平均値に大きな国内外差は認められなかったものの、本剤 15 mg 投与時には外国人 SIADH 患者より日本人 SIADH 患者で高い傾向が認められた。この傾向が認められたことについて、投与 21 日目及び最終投与翌日にそれぞれ 1 例で血漿中本薬濃度が他の被験者と比較して明らかに高い値（それぞれ 44.2 及び 26.3 ng/mL）を示したことが影響したと考えられたが、それらの被験者に本薬の PK に影響を及ぼすような特徴的な背景は特定されなかった。

また、健康成人を対象とした食事の影響試験（156-■-242 試験）において、空腹時、高脂肪食摂取後及び日本標準食摂取後の白人に対する日本人の本薬の C_{max} の幾何平均値の比は 1.105、1.046 及び 1.196、 AUC_{∞} の幾何平均値の比は 1.145、1.136 及び 1.287 であった（サムスカ錠 15 mg 初回承認時資料）。さらに、本剤の効能・効果のうち国内外で共通する ADPKD の患者を対象とした国内外の用量探索試験（156-04-001 試験、156-■-248 試験及び 156-■-249 試験）において、本剤 15 及び 30 mg 単回経口投与時の外国人に対する日本人の C_{max} の幾何平均値の比は 1.24 及び 1.30、 AUC_{∞} の幾何平均値の比は 0.95 及び 1.37 であり、本剤 15 mg を 1 日 2 回及び 30 mg を 1 日 1 回で 5 日間反復経口投与時の外国人に対する日本人の C_{max} の幾何平均値の比は 1.08 及び 1.09、 AUC_{∞} の幾何平均値の比は 0.77 及び 0.78 であった（サムスカ錠 7.5 mg 他 ADPKD 承認時資料）。

以上より、健康成人及び ADPKD 患者において本薬の PK に大きな国内外差が認められておらず、SIADH 患者のみで PK に影響を及ぼすような要因が想定されていないことに加え、156-12-203 試験及び 156-14-003 試験の成績を踏まえると、SIADH 患者における本薬の PK に大きな国内外差が生じる可能性は低いと考える。

機構は、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、SIADH 患者における本薬の PK に大きな国内外差が生じる可能性は低いと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 4 に示す試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 4 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	156-14-003	Ⅲ	低ナトリウム血症を有する SIADH 患者	16 例	本剤 7.5 mg 1 日 1 回経口投与から開始し、必要に応じて 15、30 及び 60 mg の 1 日 1 回へ漸増	有効性 安全性
参考	海外	156-02-235 (SALT-1)	Ⅲ	低ナトリウム血症患者	プラセボ群 103 例 本剤群 102 例	本剤 15 mg 1 日 1 回経口投与から開始し、必要に応じて 30 及び 60 mg の 1 日 1 回へ漸増	有効性 安全性
		156-03-238 (SALT-2)			プラセボ群 120 例 本剤群 123 例		
		156-04-246			プラセボ群 28 例 本剤群 29 例		
		156-08-275			プラセボ群 58 例 本剤群 66 例		

7.1 国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 2017 年 3 月～2019 年 3 月）

低ナトリウム血症を有する SIADH 患者における本剤の有効性、安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 13 施設で実施された（目標被験者数：16 例）。

治験薬投与開始後最大 30 日目までが投与期とされた。本剤は 1 日 1 回経口投与され、入院管理下で 7.5 mg/日から開始し、用量の増量基準（表 5）に従って順次 15、30 及び 60 mg/日と増量し、維持用量の決定基準（表 6）に従って被験者毎に維持用量が決定された。維持用量決定後は原則として用量を維持し、投与期間（表 7）で規定する期間、投与を継続することとされた。維持用量決定の翌日以降は、入院の規定（表 8）に従い外来移行の可否が判定された。維持用量決定後、原疾患の悪化等により効果不十分となり、治験薬の増量が必要で、かつ増量しても安全性に問題がないと治験責任（分担）医師が判断した場合は、増量可能とされた。ただし、一旦決定した維持用量を超えて増量する場合は被験者を入院させ（表 8）、表 5 に従って増量し新たな維持用量を決定することとされた。また、投与期間が 30 日に達する前に治験薬投与を終了し（投与の中止の規定に従い投与中止した場合は除く）、その後に低ナトリウム血症が再燃し、治験責任（分担）医師が治験薬の再投与が必要と判断した場合は、治験薬の初回投与後 30 日を経過するまでの期間内で再投与が可能とされた。

表 5 用量の増量基準

投与期 2 日目	以下の基準をいずれも満たす場合は 15 mg/日に増量する。 ・当日の治験薬投与前の血清ナトリウム濃度が 130 mEq/L 未満 ・前日の治験薬投与前からの血清ナトリウム濃度上昇が 5 mEq/L 未満 ただし、安全性の懸念から増量が不適切と治験責任（分担）医師が判断した場合は 7.5 mg/日を投与する。
投与期 3 日目以降	以下の基準をいずれも満たす場合は増量する。 ・当日の血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満 ・前日の治験薬投与前からの血清ナトリウム濃度上昇が 5 mEq/L 未満 ただし、増量判断日に以下のいずれかに該当する場合は、前日と同じ用量を投与する。 ・前日に増量を実施されており、かつ増量判断日の治験薬投与前の血清ナトリウム濃度が 130 mEq/L 以上 135 mEq/L 未満の場合 ・直近 2 日間で血清ナトリウム濃度の上昇が認められ、増量せずとも血清ナトリウム濃度の上昇が予測されると治験責任（分担）医師が判断する場合 ・安全性の懸念から増量が不適切と治験責任（分担）医師が判断する場合

表 6 維持用量の決定基準

以下のいずれかの基準に該当した場合に維持用量を決定する。

- ・血清ナトリウム濃度が正常化（血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 以上）した場合
- ・安全性の懸念から、さらなる増量が不適切と考えられる場合
- ・治験薬の投与量が 60 mg/日に達した場合
- ・投与期 10 日目までに上記のいずれにも該当しなかった場合

表 7 投与期間

治験薬の投与期間は最大 30 日間とする。投与期に血清ナトリウム濃度が正常化（血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 以上）し、かつ低ナトリウム血症に伴う自覚症状等もなく、治験薬の投与終了により血清ナトリウム濃度の低下が起こる可能性が低いと治験責任（分担）医師が判断した場合、投与期間が 30 日に達せずとも治験薬投与を終了可能とする。

表 8 入院及び外来移行の基準

①投与期開始 2 日前からの入院
治験薬の維持用量決定の翌日以降に以下の外来移行基準に合致する場合は、判定日以降に被験者を外来移行させることができる。

- ・判定日の治験薬投与前の血清ナトリウム濃度が、前日の治験薬投与前の血清ナトリウム濃度と比較して 2 mEq/L を超えて上昇していない

②外来移行後の再入院
外来移行後、以下に該当する場合は、増量開始前日又は再投与開始の前日までに被験者を再度入院させる。

- ・効果不十分等の理由により一旦決定した維持用量を超えて増量し、新たな維持用量を決定する必要がある場合
- ・治験薬の投与終了後に再投与を開始する場合

再入院後の退院時期は①の規定に従って決定する。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 85 歳以下の患者とされた。

- ・「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成 22 年度改訂）」を参考に、SIADH と確定診断された
- ・同意取得時に 7 日間以上連続して水分摂取制限（1 日の総水分摂取量を体重 1 kg 当たり 20 mL 以下）を実施しており、かつスクリーニング検査時に低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 未満）が改善していない
- ・スクリーニング検査時から投与期開始前日まで水分摂取制限を実施しても、投与期開始前日及び投与期 1 日目の治験薬投与前に血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満であり、かつスクリーニング検査時と比較して血清ナトリウム濃度の上昇が 5 mEq/L 未満

投与期開始前日から投与期終了まで、モザバブタン塩酸塩、デメクロサイクリン、炭酸リチウム、尿素、血清ナトリウム濃度の補正を目的とした静注用生理食塩水及び高張食塩水の使用は禁止された。また、水分摂取について、投与期 1 日目は制限なし、投与期 2 日目から投与期終了までは、投与期 1 日目の治験薬投与直前から投与期 2 日目の治験薬投与直前までの飲水量¹⁾ が 1 日当たりの飲水量の上限とされた。なお、過度な尿量増加や急激な血清ナトリウム濃度の上昇に注意し、口渇や脱水等の症状が現れた場合には上限値に関わらず水分補給が可能とされた。

治験薬が投与された 16 例が安全性解析対象集団とされ、そのうち全例で治験薬投与後の血清ナトリウム濃度のデータが得られたため同 16 例が有効性解析対象集団とされた。中止例は 5 例認められ、主な中止理由は投与継続困難な有害事象の発現（2 例）であった。完了例 11 例のうち 1 例は、13 日目に治験薬投与が終了したものの、その 5 日後に症状が再燃したため治験薬が再投与された。治験中止により維

¹⁾ 飲料、水及び輸液等の摂取量合計とし、固形食由来の水分摂取量は含めないこととされた。

持用量が決定できなかった 1 例を除く 15 例が維持用量決定集団とされた。本剤の維持用量は 7.5 又は 15 mg/日（それぞれ 11 例、4 例）、最終用量は 7.5、15 又は 60 mg/日（それぞれ 8 例、6 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化（血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 以上）割合は、81.3%（13/16 例）であり、事前に設定した閾値²⁾である 44.3%を上回った。

副次評価項目である、血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量は表 9 のとおりであり、個別推移は図 1 のとおりであった。

表 9 血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	例数	値 (mEq/L)	ベースラインからの変化量 (mEq/L)
ベースライン	16	126.9±4.2	—
維持用量決定時	15	135.9±2.1	8.5±4.2
最終投与翌日	16	137.9±3.6	11.0±4.3

平均値±標準偏差

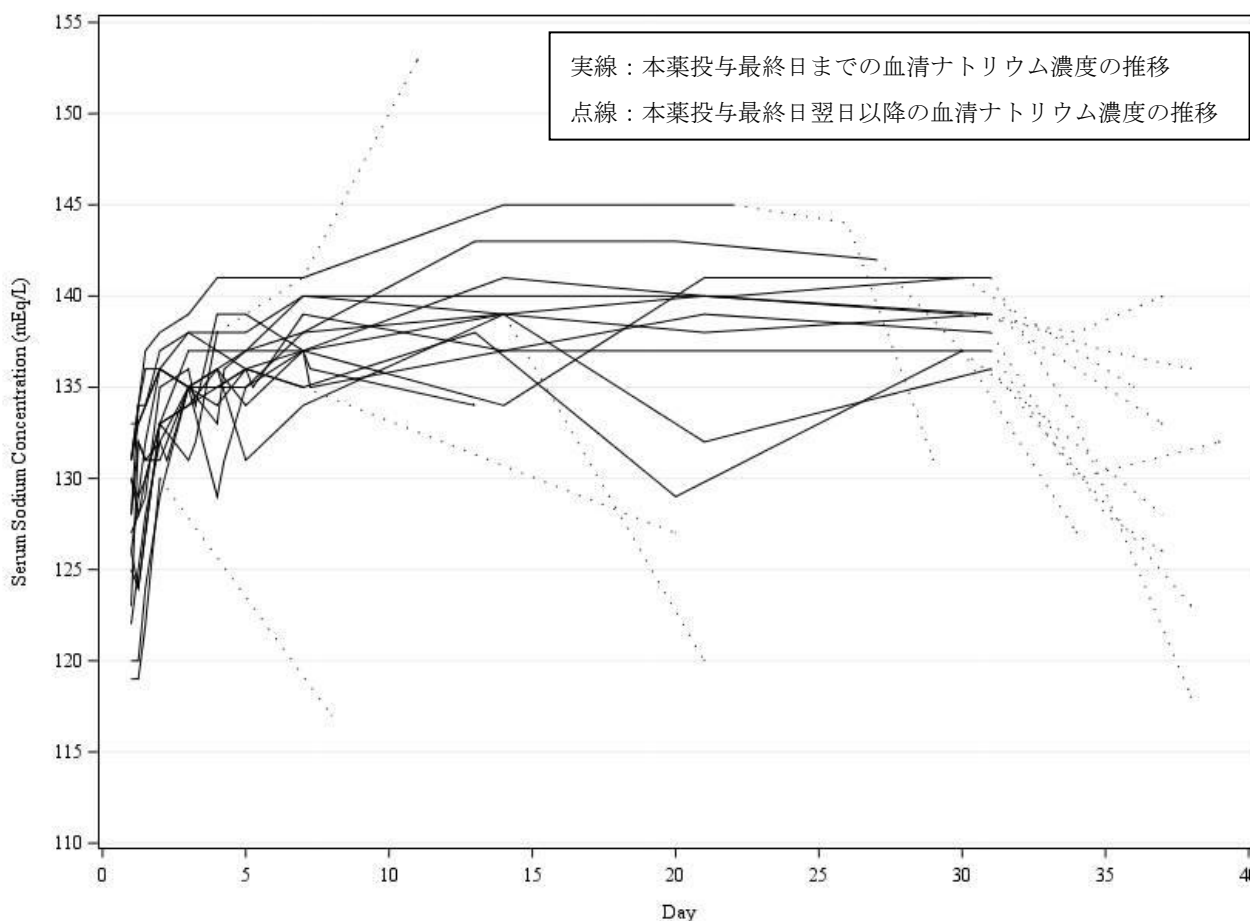


図 1 血清ナトリウム濃度の個別推移（有効性解析対象集団）

²⁾ 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）の対象患者のうち、各施設の治験担当医師により主要な原疾患が SIADH であると診断された患者集団（「SIADH 部分集団」）での血清ナトリウム濃度の正常化割合（30 日目）がプラセボ群 30.2%（16/53 例）、本剤群 64.6%（31/48 例）であったことを踏まえて、このときのプラセボ群の成績の正確な両側 95%信頼区間の上限である「44.3%」が 156-14-003 試験における閾値有効率として設定された。156-14-003 試験では本剤を投与した場合にこの閾値有効率を上回ることを確認することとされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、93.8%（15/16 例）であり、複数例に認められた事象は、口渇及び食欲減退（各 3 例）、悪心、便秘、嘔吐、発熱、歯肉炎、好中球減少症、しゃっくり、転倒、肺腺癌、血小板数減少、血中クレアチニン増加、体重減少（各 2 例）であった。

死亡は、1 例（肺腺癌（原疾患の進行））に認められ、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、5 例（肺腺癌（原疾患の進行）・循環虚脱、意識消失、菌血症・出血・反回神経麻痺、背部痛、上室性期外収縮・心室性期外収縮）に認められ、上室性期外収縮・心室性期外収縮は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 例（肺腺癌 2 例、低ナトリウム血症の急速補正、肝機能異常、血中クレアチニン増加各 1 例）に認められた。

7.2 海外第Ⅲ相試験（156-02-235（SALT-1）、156-03-238（SALT-2）、156-04-246 及び 156-08-275 試験の併合、CTD 5.3.5.3-01～4、実施期間 2003 年 4 月～2006 年 8 月（参考））

海外第Ⅲ相試験である 156-02-235（SALT-1）、156-03-238（SALT-2）、156-04-246 及び 156-08-275 試験は独立した 4 つの試験として実施されたが、申請者は、SALT-1 及び SALT-2 試験の対象患者、目的及び試験デザインが同じであったことから、当該 2 試験のデータを事後的に統合した有効性成績を提示した。また、申請者は、上記 4 試験はいずれも本剤 15～60 mg の用量漸増、多施設共同、プラセボ対照試験であったことから、当該 4 試験のデータを事後的に統合した安全性成績を提示した。以下、各試験の試験デザインの概略と有効性及び安全性それぞれの統合データを示すこととする。

＜試験デザインの概略＞

①SALT-1 試験

低ナトリウム血症患者における本剤の有効性、安全性を検討する目的で、二重盲検比較試験が海外 64 施設で実施された（目標被験者数：約 220 例）。

治験薬投与開始後 30 日目までが治療期とされ、治験薬は 1 日 1 回経口投与された。本剤は 15 mg/日から開始し、用量の増量基準（表 10）に従って 30 及び 60 mg/日へと漸増された。治療期 1 日目に入院し、入院の継続は治験責任（分担）医師が決定した。再投与は行われなかった。

表 10 用量の増量基準

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 当日の治験薬投与前の血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 以下、かつ前日から当日の治験薬投与前までの血清ナトリウム濃度上昇が 5 mEq/L 未満の場合、増量する。• 血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L を超えた場合、又は前日から当日の治験薬投与前までの血清ナトリウム濃度上昇が 5 mEq/L 以上の場合、増量しない。• 血清ナトリウム濃度が急激に上昇した場合（治験薬投与後 24 時間以内に 12 mEq/L 又は治療期 1 日目の治験薬投与後 8 時間以内に 8 mEq/L を超えて上昇した場合、又は正常値上限の 145 mEq/L を超えた場合）は、治験責任医師は直ちに再検査を実施してその結果を確認し、医学モニターに連絡し相談する。• 治験責任医師の判断で用量調整は可能。 |
|--|

主な選択基準は、体液正常又は体液貯留状態にあつて、試験開始前の血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満の 18 歳以上の非急性低ナトリウム血症患者とされた。

投与期開始 7 日前から投与期終了までデメクロサイクリン、炭酸リチウム及び尿素の使用は禁止され、投与期間中は静注用生理食塩水の使用は禁止された。

無作為化された 205 例（プラセボ群 103 例、本剤群 102 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 201 例（101 例、100 例）が安全性解析対象集団、データの信頼性に問題があった治験実施医療機関の症

例を除外した 190 例（93 例、97 例）が Randomized Subject Dataset とされた。Randomized Subject Dataset のうち、ベースラインとベースライン後の血清ナトリウム濃度の測定が行われた 184 例（89 例、95 例）が統合解析における ITT 及び Restricted ITT とされた。中止例は 61 例（38 例、23 例）認められ、主な中止理由は有害事象（17 例、9 例）及び同意撤回（10 例、9 例）であった。また、Randomized Subject Dataset のうち、原疾患別グループ³⁾の「SIADH/other」に分類された被験者は 85 例（46 例、39 例）であった。

②SALT-2 試験

低ナトリウム血症患者における本剤の有効性、安全性を検討する目的で、二重盲検比較試験が海外 72 施設で実施された（目標被験者数：約 240 例）。

試験デザインは、SALT-1 試験と同様とされた。

無作為化された 243 例（プラセボ群 120 例、本剤群 123 例、以下同順）のうち治験薬が投与された 242 例（119 例、123 例）が安全性解析対象集団、データの信頼性に問題があった治験実施医療機関の症例を除外した 234 例（115 例、119 例）が Randomized Subject Dataset とされた。Randomized Subject Dataset のうち、ベースラインとベースライン後の血清ナトリウム濃度の測定が行われた 232 例（114 例、118 例）が統合解析における ITT 及び Restricted ITT とされた。中止例は 62 例（31 例、31 例）認められ、主な中止理由は有害事象（10 例、18 例）及び同意撤回（12 例、5 例）であった。Randomized Subject Dataset のうち、原疾患別グループ³⁾の「SIADH/other」に分類された被験者は 94 例（46 例、48 例）であった。

③156-04-246 試験

高齢（50 歳以上）の慢性又は無症候性の低ナトリウム血症患者における本剤の有効性、安全性を検討する目的で、二重盲検比較試験が海外 16 施設で実施された（目標被験者数：約 60 例）。

治験薬投与開始後 21 日目までが外来治療期とされ、治験薬は 1 日 1 回経口投与された。本剤は 15 mg/日から開始し、必要に応じて 30 及び 60 mg/日へと漸増された。

主な選択基準は、体液正常又は体液貯留状態にあって、血清ナトリウム濃度が 123～134 mEq/L の 50 歳以上の無症候性又は慢性低ナトリウム血症患者とされた。

無作為化された 57 例（プラセボ群 28 例、本剤群 29 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 53 例（27 例、26 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、原疾患別グループ³⁾の「SIADH/other」に分類された被験者は 51 例（25 例、26 例）であった。

④156-08-275 試験

希釈性低ナトリウム血症患者における本剤の有効性、安全性を検討する目的で、単盲検比較試験が海外 81 施設で実施された（目標被験者数：約 400 例）。なお、本試験は、中間解析において主要評価項目である退院までの時間が無益性基準に該当したため、早期中止された。

治験薬投与開始後 7 日目までが治療期とされ、治験薬は 1 日 1 回経口投与された。本剤群では水分摂取制限は行われず、本剤 15 mg/日から開始し、必要に応じて 30 及び 60 mg/日へと漸増された。プラセボ群では治療期間を通じて水分摂取制限が行われた。

主な選択基準は、体液正常又は体液貯留状態にあって、血清ナトリウム濃度が 130 mEq/L 未満の軽度から中等度の症状を有する（CGI-S による）18 歳以上の希釈性低ナトリウム血症患者とされた。

³⁾ 被験者の原疾患を「肝硬変」、「うっ血性心不全」、「SIADH/other」のいずれかに分類した。

無作為化された 124 例（プラセボ群 58 例、本剤群 66 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 101 例（48 例、53 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、原疾患別グループ³⁾の「SIADH/other」に分類された被験者は 70 例（35 例、35 例）であった。

<SALT-1 及び SALT-2 試験の統合解析の有効性成績>

主要評価項目とされた、治療期 1～4 及び 30 日目の血清ナトリウム濃度の 1 日平均 AUC のベースラインからの変化量は表 11 のとおりであった。

表 11 血清ナトリウム濃度の 1 日平均 AUC のベースラインからの変化量（Restricted ITT）

	投与群	例数	ベースラインからの 変化量（mEq/L）	P 値 ^a
SALT-1 試験				
治療期 4 日目	プラセボ群	89	0.25±2.08	< 0.0001
	本剤群	95	3.62±2.68	
治療期 30 日目	プラセボ群	89	1.66±3.59	< 0.0001
	本剤群	95	6.22±4.10	
SALT-2 試験				
治療期 4 日目	プラセボ群	114	0.42±2.56	< 0.0001
	本剤群	118	4.33±2.87	
治療期 30 日目	プラセボ群	114	1.84±3.83	< 0.0001
	本剤群	118	6.20±3.92	
SALT-1 及び SALT-2 試験の統合				
治療期 4 日目	プラセボ群	203	0.35±2.36	—
	本剤群	213	4.01±2.80	
治療期 30 日目	プラセボ群	203	1.77±3.72	—
	本剤群	213	6.21±3.99	

平均値±標準偏差

a：投与群、ベースライン時の疾患の重症度及び疾患の成因、並びにベースライン時の血清ナトリウム濃度を共変量とした共分散分析。なお、2つの評価期間の検定の多重性の調整方法として Hochberg 法が採用された。

また、SIADH/other 部分集団における、有効性の主要評価項目、並びに副次評価項目である治療期 4 及び 30 日目の血清ナトリウム濃度の正常化（血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 超）割合及びベースラインからの変化量は、表 12、13 及び 14 のとおりであった。

表 12 血清ナトリウム濃度の 1 日平均 AUC のベースラインからの変化量
（Restricted ITT、SIADH/other 部分集団）

	投与群	例数	ベースラインからの 変化量（mEq/L）
SALT-1 試験			
治療期 4 日目	プラセボ群	42	0.25±2.32
	本剤群	38	4.66±2.62
治療期 30 日目	プラセボ群	42	1.48±3.16
	本剤群	38	7.26±3.96
SALT-2 試験			
治療期 4 日目	プラセボ群	46	0.13±2.89
	本剤群	47	4.85±2.97
治療期 30 日目	プラセボ群	46	1.57±3.90
	本剤群	47	7.55±3.62

SALT-1 及び SALT-2 試験の統合			
治療期 4 日目	プラセボ群	88	0.19±2.62
	本剤群	85	4.76±2.81
治療期 30 日目	プラセボ群	88	1.53±3.55
	本剤群	85	7.42±3.75

平均値±標準偏差

表 13 血清ナトリウム濃度の正常化（血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 超）割合
（ITT、SIADH/other 部分集団）

	プラセボ群	本剤群
SALT-1 試験		
治療期 4 日目	12.8 (5/39)	57.9 (22/38)
治療期 30 日目	23.5 (8/34)	60.0 (18/30)
SALT-2 試験		
治療期 4 日目	13.3 (6/45)	65.2 (30/46)
治療期 30 日目	25.7 (9/35)	76.3 (29/38)
SALT-1 及び SALT-2 試験の併合		
治療期 4 日目	13.1 (11/84)	61.9 (52/84)
治療期 30 日目	24.6 (17/69)	69.1 (47/68)

%（例数）

表 14 血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量
（ITT、SIADH/other 部分集団）

	投与群	例数	測定値又はベースラインからの 変化量（mEq/L）
SALT-1 試験			
ベースライン	プラセボ群	42	129.10±3.53
	本剤群	38	129.39±3.37
治療期 4 日目	プラセボ群	39	1.03±4.20
	本剤群	38	6.53±3.90
治療期 30 日目	プラセボ群	34	2.94±4.26
	本剤群	30	7.17±4.47
SALT-2 試験			
ベースライン	プラセボ群	46	128.87±4.45
	本剤群	47	129.57±3.15
治療期 4 日目	プラセボ群	45	0.91±4.00
	本剤群	46	6.22±3.69
治療期 30 日目	プラセボ群	35	2.89±5.22
	本剤群	38	9.47±5.39
SALT-1 及び SALT-2 試験の統合			
ベースライン	プラセボ群	88	128.98±4.01
	本剤群	85	129.49±3.23
治療期 4 日目	プラセボ群	84	0.96±4.07
	本剤群	84	6.36±3.76
治療期 30 日目	プラセボ群	69	2.91±4.73
	本剤群	68	8.46±5.10

平均値±標準偏差

＜SALT-1、SALT-2、156-04-246 及び 156-08-275 試験の統合解析の安全性成績＞

有害事象の発現割合は、プラセボ群 74.6%（226/303 例）、本剤群 80.5%（256/318 例）であり、主な事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (303 例)	本剤群 (318 例)
口渇	4.0 (12)	11.9 (38)
末梢性浮腫	10.6 (32)	11.0 (35)
口内乾燥	3.0 (9)	9.4 (30)
便秘	3.6 (11)	8.5 (27)
悪心	6.6 (20)	7.9 (25)
低血圧	6.9 (21)	7.5 (24)
疲労	6.3 (19)	6.3 (20)
無力症	3.3 (10)	6.3 (20)
頭痛	7.3 (22)	6.0 (19)
浮動性めまい	5.0 (15)	6.0 (19)
頻尿	3.0 (9)	6.0 (19)
下痢	6.3 (19)	5.3 (17)
腹水	4.3 (13)	5.0 (16)
低カリウム血症	4.3 (13)	5.0 (16)
高カリウム血症	5.0 (15)	4.7 (15)
嘔吐	7.3 (22)	3.1 (10)
呼吸困難	6.9 (21)	3.1 (10)
高血圧	5.0 (15)	1.3 (4)

% (例数)

死亡は、プラセボ群 15 例（死亡及び敗血症各 2 例、慢性心不全、腸管虚血、全身健康状態低下、慢性肝不全、肝腎症候群、敗血症ショック、ブドウ球菌性敗血症、遠隔転移を伴う肺腺癌、進展型小細胞肺癌、脳出血及び呼吸窮迫）、本剤群 23 例（心不全、敗血症性ショック及び呼吸不全各 2 例、急性心筋梗塞、心停止、急性心不全、慢性心不全、心突然死、アルコール性肝硬変、肝不全、中枢神経系結核、頸椎骨折、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、非ホジキンリンパ腫、脳虚血、脳症、肝性脳症、急性腎障害及び肺塞栓症）に認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群 75 例、本剤群 84 例に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (303 例)	本剤群 (318 例)
うっ血性心不全	2.0 (6)	2.5 (8)
急性腎障害	1.7 (5)	2.2 (7)
心不全	0.7 (2)	1.9 (6)
低ナトリウム血症	2.3 (7)	0.9 (3)

% (例数)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 29 例、本剤群 30 例に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象
(安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (303 例)	本剤群 (318 例)
急性腎障害	1.3 (4)	0.9 (3)
心不全	0 (0)	0.6 (2)
肺の悪性新生物	0 (0)	0.6 (2)
発疹	0.7 (2)	0.3 (1)
低ナトリウム血症	1.0 (3)	0 (0)
嘔吐	0.7 (2)	0 (0)
血中 CK 増加	0.7 (2)	0 (0)
血中ナトリウム減少	0.7 (2)	0 (0)

% (例数)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。SIADH における低ナトリウム血症の対症療法においては、まず水分摂取制限が行われる。しかし、極度の口渇から規定の水分摂取制限ができない場合や、SIADH の原疾患に多い悪性腫瘍等の治療として輸液を使用するため水分摂取制限が困難な場合があり、水分摂取制限ができたとしても十分な血清ナトリウム濃度の改善がみられない場合もある。水分摂取制限等の治療では低ナトリウム血症が改善しない場合には、パソプレシン V₂-受容体拮抗薬であるモザバプタン塩酸塩の投与が考慮される。しかしながら、モザバプタン塩酸塩には、効能・効果が異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH における低ナトリウム血症に限定されていること、7 日間を超える投与による有効性及び安全性を検討した臨床試験が実施されておらず、投与期間にも制限があること等の問題がある。

本剤については、SIADH を含む低ナトリウム血症を対象とした海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (SALT-1 及び SALT-2 試験) の結果、有効性と許容可能な安全性が確認され、欧米において SIADH 患者における低ナトリウム血症の治療に係る効能・効果で承認されている。また、本剤は、海外のガイドライン及び教科書において、SIADH による低ナトリウム血症に対して、重篤な低ナトリウム血症 (125 mEq/L 未満)、症状を伴う低ナトリウム血症、及び水分制限等の既存の治療法で十分な効果が得られない場合の治療薬として記載されている (Am J Med 2013; 126: S5-42、Brenner and Rector's The Kidney Nine Edition Saunders; 2011. p584 等)。本邦では、水分摂取制限では効果不十分な低ナトリウム血症を有する SIADH 患者を対象とした非盲検非対照試験である国内第Ⅲ相試験 (156-14-003 試験) が実施され、有効性について事前に期待されていた結果が得られ、安全性も臨床上許容できる結果であった。以上より、本剤は、水分摂取制限では低ナトリウム血症が改善しない SIADH 患者に対して、血清ナトリウム濃度の速やかな改善及び維持を可能とする新たな治療選択肢として位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。本邦において、SIADH における低ナトリウム血症に対する治療選択肢は限られており、唯一承認されている薬剤であるモザバプタン塩酸塩は投与対象となる原疾患及び投与期間が限られている。国内外の第Ⅲ相試験において、SIADH における低ナトリウム血症に対する本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかった (「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照)。また、156-14-003 試験においては、SIADH の原疾患を問わず本剤の有効性が期待できる結果が得られ、安全性についても原疾患の違いにより異なる傾向は認められなかった。

（「7.R.5 投与対象及び効能・効果について」の項参照）。投与期間については、モザバプタン塩酸塩の上限である7日間を超えた投与による臨床試験が国内外で実施され、有効性及び安全性が確認された（「7.R.3 用法・用量について」の項参照）。したがって、水分摂取制限では効果不十分な SIADH における低ナトリウム血症に対する新たな治療選択肢として、本剤を臨床現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の開発方針及び有効性について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）の対象患者のうち、各施設の治験担当医師により主要な原疾患が SIADH であると診断された患者集団（「SIADH 部分集団」）で認められた血清ナトリウム濃度の変化量を参考に、同程度の精度の検討が可能となる SIADH 患者を対象とした国内プラセボ対照試験を実施することを検討したが、必要な症例数を確保するための登録期間が非常に長期となることが推定されたため、困難と考えた。一方で、本邦において、SIADH における低ナトリウム血症に対する治療薬として本剤の必要性は高く、可能な限り早期に当該適応に係る承認を取得する必要があると判断した。そこで、日本人 SIADH 患者を対象に本剤 7.5～60 mg を 1 日 1 回、最大 30 日間投与したときの有効性及び安全性を評価するために非盲検非対照試験である国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験）を実施し、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の成績も併せて国内の承認申請データパッケージを構築することとした。なお、本薬の薬物動態に大きな国内外差は認められていないと考えたこと、SIADH の診断基準や病態、SIADH における低ナトリウム血症に対する治療法にも国内外で大きな違いはないこと等から、本申請において本剤の海外臨床試験の成績を参考とすることは可能と考えた。

SIADH の治療では低ナトリウム血症の改善及び血清ナトリウム濃度を正常域で維持することに意義があることから、156-14-003 試験では、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験と同様に有効性評価は血清ナトリウム濃度で行うこととし、試験実施可能性を考慮して主要評価項目は最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化割合とした。その結果、最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化（血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 以上）割合は 81.3%（13/16 例）であり、SALT-1 及び 2 試験の成績を基に事前に設定した閾値²⁾である 44.3%を上回った。また、副次評価項目である血清ナトリウム濃度のベースラインからの推移は図 1 のとおりであり、血清ナトリウム濃度の平均値は、投与開始翌日にはベースラインから 6.9 mEq/L 上昇し、3 日目以降は 8～10 mEq/L の上昇を維持した。

その他の副次評価項目である低ナトリウム血症に伴う臨床症状⁴⁾について、ベースライン時には 16 例中 6 例（倦怠感が 6 例、食欲不振が 4 例、嘔吐及び意識障害各 1 例（重複あり））に認められた。最終投与翌日に倦怠感及び食欲不振の悪化が各 1 例認められたが、いずれも原疾患の進行のため本剤投与期間中に死亡した被験者であった。その他に、原疾患の悪化のため意識障害が進行し判定不能となった 1 例を除き、最終投与翌日の低ナトリウム血症に伴う臨床症状⁴⁾の程度はベースラインと比較し改善又は変化なしであった。

SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データでは、主要評価項目である、治療期 1～4 及び 30 日目の血清ナトリウム濃度の 1 日平均 AUC のベースラインからの変化量について、本剤群でプラセボ群に比べて有意に大きかった。また、「7.2 海外第Ⅲ相試験」の項では、低ナトリウム血症患者「全体集団」と「SIADH/other 部分集団」の成績を提示したが、更なる検討として、「SIADH 部分集団」について事後

⁴⁾ 食欲不振、嘔吐、頭痛、意識障害又は倦怠感の各症状について、治験責任（分担）医師が問診により有無及び程度を確認した。

解析した成績（Eur J Endocrinol 2011; 164(5): 725-32）も確認したため、以下に示す。SIADH 部分集団には 110 例（プラセボ群 58 例、本剤群 52 例）が該当し、30 日間の治療期を完了したのは 84 例（各群 42 例）であった。SIADH 部分集団について、プラセボ群及び本剤群のベースライン及び治療期 30 日目の血清ナトリウム濃度の分布は、表 18 のとおりであり、全体集団及び SIADH/other 部分集団と同様に、プラセボ群と比較して本剤群でより改善する傾向が示された。

表 18 SIADH 部分集団における血清ナトリウム濃度の分布（SALT-1 及び SALT-2 試験）

	プラセボ群	本剤群
ベースライン	58 例	52 例
血清ナトリウム濃度		
130 mEq/L 未満 ^b	50.0 (29)	57.7 (30)
130 mEq/L 以上 135 mEq/L 未満 ^b	50.0 (29)	42.3 (22)
治療期 30 日目	41 例	42 例
血清ナトリウム濃度の正常化 ^c 割合 ^b	26.8 (11)	66.7 (28)

a : 平均値±標準偏差、b : %（例数）、c : 135 mEq/L 超

以上、156-14-003 試験において期待していた本剤の有効性成績が得られたことに加えて、SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データより、プラセボ群を上回る本剤群の有効性が認められていること、異なる試験間の比較ではあるものの、156-14-003 試験の本剤投与時の血清ナトリウム濃度の正常化割合及び血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量は、SALT-1 及び SALT-2 試験の併合データにおけるプラセボ群の成績を上回りかつ本剤群の成績と比較して劣らない結果であったことを踏まえると、日本人 SIADH 患者における本剤の有効性は示されていると判断した。

機構は、以下のように考える。156-14-003 試験を非盲検非対照のデザインで実施したことについて、SIADH が希少疾病であり、国内プラセボ対照試験に必要な症例数の確保が困難であったとの申請者の説明を踏まえるとやむを得ない。一方、156-14-003 試験の主要評価項目に用いられた血清ナトリウム濃度は客観的な指標であること、水分摂取制限等だけでは短期間での血清ナトリウム濃度の改善は見込まれない状態にある SIADH 患者が対象とされたことを踏まえると、非盲検非対照デザインではあるものの、156-14-003 試験の成績に基づき本剤の有効性に関する一定の評価は可能であると判断する。また、民族的要因の国内外差に関する申請者の説明を踏まえると、156-14-003 試験の成績に加えて、SALT-1 及び SALT-2 試験の成績も参考とした上で日本人 SIADH 患者における本剤の有効性を評価することは可能と判断する。

156-14-003 試験において、主要評価項目とされた「血清ナトリウム濃度の正常化割合」は 81.3%（95% 信頼区間：54.4%～96.0%）であり、このときの点推定値は事前に設定された閾値である 44.3%を上回った。また、本剤の初回投与翌日より血清ナトリウム濃度の上昇傾向が認められ、投与 3 日目以降は血清ナトリウム濃度の目標値とされる 135 mEq/L 以上を維持し、最終投与翌日の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、11.0±4.3 mEq/L であった。ベースライン時に認められた低ナトリウム血症に伴う臨床症状⁴⁾の程度は、原疾患の進行又は悪化のため死亡又は判定不能となった症例を除き、最終投与翌日にはいずれも改善又は変化なしと判定された。156-14-003 試験は対照との比較結果が存在しないものの、プラセボ群が設定された SALT-1 及び SALT-2 試験では、各試験でプラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データの SIADH 部分集団においても、プラセボと比較して本剤の有効性が期待できる成績が示されている。異なる試験間の成績の

比較には限界があるが、156-14-003 試験の本剤投与時の有効性の各評価項目の成績において、少なくとも、SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データで示された本剤群の有効性に比し劣るような傾向はみられていない。

以上より、日本人 SIADH 患者において、本剤による低ナトリウム血症の改善効果が期待できると判断する。

7.R.3 用法・用量について

7.R.3.1 開始用量について

申請者は、本剤の開始用量について、以下のように説明した。SIADH における低ナトリウム血症に対する本剤の開始用量は、血清ナトリウム濃度の急速補正による ODS を避けるために緩徐な血清ナトリウム補正（24 時間で 12 mEq/L 未満）を行うことを考慮して設定する必要がある。海外の SIADH 患者に対する本剤の使用実績に関する公表文献（Endocrine, 2016; 53: 872-3、Intern Emerg Med. 2017; 12: 993-1001）において、欧米で承認された開始用量の半量である 7.5 mg 投与後の血清ナトリウム濃度の急激な変化はないことが示されていたこと等を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験）では、7.5 mg を開始用量とした。その結果、低ナトリウム血症の急速補正が発現した 1 例を除き、その他の 15 例の被験者については、7.5 mg から投与を開始することで忍容性に問題はなかった。また、7.5 mg を維持用量とした被験者は 15 例中 11 例であり、このうち 10 例が主要評価項目を達成した。低ナトリウム血症の急速補正が発現した症例については、集中測定値でのベースラインの血清ナトリウム濃度が 119 mEq/L と低値であり、投与 2 日目の本剤投与前に 130 mEq/L まで上昇し、中止基準の判断に用いる院内測定値での血清ナトリウム濃度の変化量が 12 mEq/L（117 mEq/L→129 mEq/L）であったため、投与 2 日目に治験中止となったが、重症度は軽度であった。当該症例における低ナトリウム血症に伴う臨床症状は、ベースラインからフォローアップ検査まで認められた意識障害（I -1⁵⁾）及び倦怠感（Grade 1⁶⁾）のみで、低ナトリウム血症の急速補正に関連する新たな症状は認められなかった。これらの結果から、7.5 mg を開始用量とすることは、忍容性及び有効性の観点から適切と考えた。

機構は、本剤 7.5 mg よりも低用量（3.75 mg）からの投与開始を考慮すべき集団について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。156-14-003 試験における本剤の初回投与 24 時間後の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量と、被験者背景（血清ナトリウム濃度、年齢、体重、腎機能）との関連性について散布図（縦軸：血清ナトリウム変化量、横軸：被験者背景）を作成して検討した結果、ベースラインの血清ナトリウム濃度が低いほど、血清ナトリウム濃度の変化量が大きい傾向（傾き=-0.4938、 $R^2=0.6448$ ）がみられ（図 2 参照）、その他の被験者背景との関連性は認められなかった。参考までに、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）の統合データについても、SIADH/other 部分集団において同様の散布図による検討を実施した結果、156-14-003 試験と同様に、ベースラインの血清ナトリウム濃度が低いほど、血清ナトリウム濃度の変化量が大きい傾向（傾き=-0.426、 $R^2=0.164$ ）がみられた。また、SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データの SIADH/other 部分集団における水利尿作用に起因すると考えられる有害事象と被験者背景（血清ナトリウム濃度、年齢、体重、腎機能）の間には、

⁵⁾ 治験責任（分担）医師による、問診及び診断に基づく 9 段階評価（急性期意識障害の新しい grading とその表現法. 第 3 回脳卒中の外科研究会講演集; 1975. p61-9）のうち、最も軽度（刺激しないでも覚醒している状態かつ意識清明とはいえない）。

⁶⁾ 治験責任（分担）医師による、問診及び診断に基づく 2 段階評価のうち、最も軽度（だるさがある又は元気がないが、身の回り以外の日常生活動作に制限がない）。

明確な関連性は認められなかった。これらの結果を踏まえ、ベースラインの血清ナトリウム濃度が低値である患者においては、7.5 mg より低用量からの投与開始を考慮する必要があると考えた。一方で、低ナトリウム血症の急速補正を回避するためのベースラインの血清ナトリウム濃度の値を明確に示すことは困難と考えられたことから、本剤の現行の添付文書において、他の既承認効能・効果で、過剰な水利尿作用に伴うリスクを軽減するために設定されている「血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満」を目安とすることが妥当と考えた。

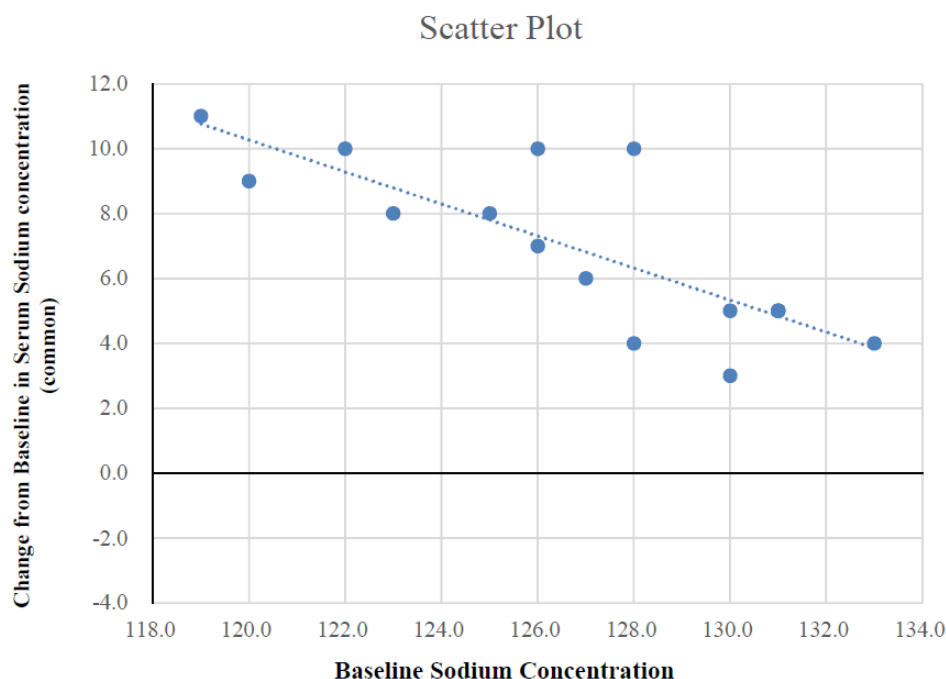


図2 ベースライン血清ナトリウム濃度と本剤の初回投与 24 時間後の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量の散布図（156-04-003 試験、有効性解析対象集団）

また、その他に低ナトリウム血症の急速補正のリスクが高いと考えられる患者集団に関する注意として、本邦の「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の治療の手引き」（日本内分泌学会雑誌 2019; 95 Suppl: 18-20）には、「補正前の血清ナトリウム濃度が 110 mEq/L を下回る低ナトリウム血症、あるいは低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害等の危険因子を伴う場合は、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する」ことが記載されている。海外の「低ナトリウム血症と高ナトリウム血症の診断と管理についてのコアカリキュラム」（Am J Kidney Dis 2019; 1-15）でも同様に、慢性的な低張性低ナトリウム血症における ODS の顕著な危険因子として、血清ナトリウム濃度が 105 mEq/L 未満、アルコール中毒、進行性の肝疾患、低栄養、低カリウム血症が記載されている。したがって、急速な血清ナトリウム濃度補正による ODS のリスクが高いこれらの要因を有する患者においても、7.5 mg より低用量からの投与開始を考慮する必要があると考えた。

さらに、既承認の本剤の添付文書において、他の効能・効果では、重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症を有する患者や、脱水に伴う血栓塞栓症のリスクが高い場合等、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと医師が判断した場合には、利尿作用が弱い半量から投与を開始することが規定されている。SIADH における低ナトリウム血症患者に関しても同様のリスクが想定されることから、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ついて、半量（3.75 mg）から投与を開始することが妥当と考えた。

以上より、通常は本剤 7.5 mg から開始するが、「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」及び「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）」等、低ナトリウム血症の急速補正のリスクが高いと考えられる患者集団については、半量（3.75 mg）から開始することが望ましい旨を添付文書において注意喚起する。なお、156-14-003 試験では 3.75 mg の投与経験はないが、外国人 SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203 試験）において、3.75 mg の投与により、血清ナトリウム濃度が、7.5 及び 15 mg と比べて増加量は小さいものの増加することが示されている（「6.2.1.1 SIADH 患者を対象とした海外第 I b 相試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。156-14-003 試験の結果から、開始用量を 7.5 mg とすることは妥当と判断する。しかしながら、156-14-003 試験では 1 例に低ナトリウム血症の急速補正が生じており、治療開始前のベースラインの血清ナトリウム濃度が低値であるほど、その危険性が高まることが示唆されている。急速な血清ナトリウム濃度の上昇によって ODS が生じた場合、重篤な転帰につながるおそれがあることから、低ナトリウム血症の急速補正のリスクが高い患者に対しては、より低用量（3.75 mg）からの投与を考慮し、血清ナトリウム濃度の変化に注意する必要がある。臨床試験成績及び国内外のガイドラインの記載を踏まえた添付文書（案）の注意喚起は妥当と判断するが、注意喚起の詳細については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3.2 増量方法及び最大用量について

申請者は、本剤の①増量方法及び②最大用量について、以下のように説明した。

①増量方法

国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験）では、7.5 mg を開始用量として、増量基準（表 5）に従って 15 及び 30 mg を経て 60 mg まで増量可能とされた。維持用量別の、血清ナトリウム濃度の正常化割合及び血清ナトリウム濃度の変化量は表 19 のとおりであり、維持用量別の有効性に大きな違いはなかった。

表 19 維持用量別の血清ナトリウム濃度の正常化割合及び血清ナトリウム濃度の変化量
（156-14-003 試験、維持用量決定集団）

	7.5 mg (11 例)	15 mg (4 例)
最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化 ^a 割合 ^b	90.9 (10)	75.0 (3)
ベースラインの血清ナトリウム濃度 (mEq/L) ^c	127.7±4.0	126.5±3.4
最終投与翌日の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量 (mEq/L) ^c	10.9±4.8	11.3±4.0

a : 135 mEq/L 以上、b : %（例数）、c : 平均値±標準偏差

患者背景別の維持用量の分布は表 20 のとおりであり、維持用量の分布に極端な偏りは認められなかった。

表 20 患者背景別の維持用量の分布（156-14-003 試験、維持用量決定集団）

		7.5 mg (11 例)	15 mg (4 例)
年齢	65 歳未満	100 (1)	0.0 (0)
	65 歳以上	71.4 (10)	28.6 (4)
癌	有	75.0 (9)	25.0 (3)
	無	66.7 (2)	33.3 (1)
利尿剤の併用	有	57.1 (4)	42.9 (3)
	無	87.5 (7)	12.5 (1)
塩化ナトリウムの併用	有	80.0 (8)	20.0 (2)
	無	60.0 (3)	40.0 (2)
ベースラインの血清ナトリウム濃度	130 mEq/L 未満	66.7 (6)	33.3 (3)
	130 mEq/L 以上	83.3 (5)	16.7 (1)

% (例数)

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）では、15 mg を開始用量として、増量基準（表 10）に従って 30 mg を経て 60 mg まで増量可能とされた。維持用量を決定する試験デザインではなかったため、最終用量（最終投与日の用量）別の検討を実施した。SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データの SIADH/other 部分集団の本剤群における最終用量は、15 mg が 26 例、30 mg が 22 例、60 mg が 37 例であった。最終用量別の、血清ナトリウム濃度の正常化割合及び血清ナトリウム濃度の変化量を表 21 のとおりであり、最終用量別の有効性に大きな違いはなかった。

表 21 最終用量別の血清ナトリウム濃度の正常化割合及び血清ナトリウム濃度の変化量
（SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データの SIADH/other 部分集団、ITT 解析、LOCF）

	本剤群		
	15 mg (26 例)	30 mg (22 例)	60 mg (37 例)
治療期 30 日目の血清ナトリウム濃度の正常化 ^a 割合 ^b	73.1 (19)	68.2 (15)	59.5 (22)
ベースライン血清ナトリウム濃度 (mEq/L) ^c	129.7±3.5	130.2±3.7	129.0±2.7
治療期 30 日目の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量 (mEq/L) ^c	8.6±5.8	7.3±4.9	7.4±5.2

a : 135 mEq/L 超、b : % (例数)、c : 平均値±標準偏差

患者背景別の最終用量の分布は表 22 のとおりであり、本剤群の最終用量の分布に極端な偏りは認められなかった。

表 22 患者背景別の最終用量の分布
(SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データの SIADH/other 部分集団)

		本剤群		
		15 mg (27 例)	30 mg (22 例)	60 mg (37 例)
年齢	65 歳未満	39.1 (18)	23.9 (11)	37.0 (17)
	65 歳以上	22.5 (9)	27.5 (11)	50.0 (20)
癌	有	33.3 (4)	33.3 (4)	33.3 (4)
	無	31.1 (23)	24.3 (18)	44.6 (33)
利尿剤の併用	有	30.0 (9)	23.3 (7)	46.7 (14)
	無	32.1 (18)	26.8 (15)	41.1 (23)
塩化ナトリウムの併用	有	40.0 (2)	40.0 (2)	20.0 (1)
	無	30.9 (25)	24.7 (20)	44.4 (36)
ベースラインの血清ナトリウム濃度	130 mEq/L 未満	31.7 (13)	22.0 (9)	46.3 (19)
	130 mEq/L 以上	31.1 (14)	28.9 (13)	40.0 (18)

% (例数)

安全性に関して、国内外の臨床試験において、いずれの用量でも本剤の薬理作用によると考えられる有害事象が認められたものの、その他に懸念される事象はみられなかった。

以上より、本剤は血清ナトリウム濃度及び安全性を定期的に確認しながら必要に応じて段階的に増量して維持用量を定めることにより、いずれの維持用量でも有効性が得られ、安全性は許容可能と考える。なお、本剤 15 mg/日以降の増量について、臨床試験は 30 及び 60 mg/日と段階的に増量する規定であったが、実臨床では、患者の血清ナトリウム濃度等に応じて、より細やかな用量幅 (7.5 mg 単位等) での増量の選択肢を提供することが望ましいと考える。

②最大用量

156-14-003 試験では、7.5 mg が維持用量となった 11 例のうち 4 例では、投与期間中に効果不十分で 15 mg に増量され、4 例とも 15 mg が新たな維持用量及び最終用量となった。15 mg が維持用量となった 4 例のうち 1 例は、投与 2 日目に血清ナトリウム濃度の正常化 (血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 以上) が認められたが、投与期間中に効果不十分で 30 mg に増量され、30 mg でも血清ナトリウム濃度が正常化しなかったため、投与 8 日目より最大投与期間の 30 日目まで最高用量の 60 mg が投与され、60 mg が新たな維持用量及び最終用量となった。当該症例について、投与期間中に特に問題となるような有害事象や血清ナトリウム濃度の変動は認められなかった。

SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データでは、投与期間の半分以上 (15 日以上)、同一用量が投与された被験者の内訳は、全体集団の本剤群 (181 例) について、15 mg が 62 例 (34.3%)、30 mg が 31 例 (17.1%) 及び 60 mg が 88 例 (48.6%) であり、SIADH/other 部分集団の本剤群 (78 例) について、15 mg が 31 例 (39.7%)、30 mg が 14 例 (17.9%) 及び 60 mg が 33 例 (42.3%) であった。

以上より、日本人 SIADH 患者に本剤 30 mg 以上を投与した経験は限られるが、国内外の臨床試験成績より、血清ナトリウム濃度の推移や臨床症状の変化に応じて高用量が必要となる可能性が示唆されており、疾患の重篤性を考慮すると、1 日 1 回 60 mg まで増量可能とすることが適切と考えた。

機構は、①及び②について、以下のように考える。156-14-003 試験並びに SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データにおける、本剤の用量別の有効性及び患者背景別の用量分布を踏まえると、各試験の用量調

節基準に従って適切に用量調節した場合、いずれの用量で維持しても有効性が期待でき、また、投与開始後は特定の患者背景によって特別な用量の制限や調節が必要となる傾向は認められないと判断できる。

156-14-003 試験においては、維持用量として本剤 30 又は 60 mg が選択された被験者はいなかったが、当初維持用量となった 15 mg では効果不十分となり、60 mg まで増量が必要とされた被験者が 1 例認められた。当該症例では段階的に増量することで血清ナトリウム濃度は正常化しており、本剤の投与継続が可能であった。SALT-1 及び SALT-2 試験においても、血清ナトリウム濃度及び安全性に基づいて用量調節された結果、本剤 60 mg までの投与が行われ、増量に伴う血清ナトリウム濃度の正常化が示唆され、増量後の忍容性が確認されている。日本人 SIADH 患者における本剤 15 mg を超える用量の投与経験は限られるものの、異所性 ADH 産生腫瘍に対する根治が望めない場合等では、SIADH が悪化していく状況も想定されるため、本剤の有効性及び安全性が確認された範囲内で高用量投与が必要となる患者が本邦にも存在すると考えられる。

以上より、血清ナトリウム濃度の推移や臨床症状の変化を確認しながら段階的な用量調節を行い、各患者に適した本剤の用量を設定すること、及び本剤の最大用量を 1 日 1 回 60 mg とすることは、いずれも妥当と判断する。

7.R.3.3 投与期間について

申請者は、本剤の投与期間について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験）に先行して実施された海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）では、本剤投与 30 日目までの血清ナトリウムの推移が評価され、当該臨床試験と有効性を比較するため、156-14-003 試験における本剤の投与期間は最長 30 日間とした。また、治験責任（分担）医師の判断により、投与期間が 30 日に達せずとも投与を終了可能とした（表 7）。本剤の投与期間別被験者の割合は、30 日間が 37.5%（6/16 例）と最多で、次いで 22～29 日間が 31.3%（5/16 例）であった。血清ナトリウム濃度（平均値）は、最終投与日翌日には 137.9 mEq/L となったが、最終投与後 7～10 日には 129.7 mEq/L となり、本剤投与終了後に血清ナトリウム濃度の大きな低下が認められた（図 1）。この低下は、本剤の投与期間中に低ナトリウム血症の原疾患が治癒せず、本剤の投与終了によって本剤の水利尿作用が消失したためと考える。安全性について、本剤の投与期間が長くなることに関連する懸念はみられなかった。

SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験である海外第Ⅲ相長期非盲検試験（156-03-244（SALT-WATER）試験⁷⁾）では、先行試験終了後、7 日間以上標準治療に戻した後に、本剤の漸増投与が再開された。SALT-WATER 試験の投与開始前には、先行試験の本剤群の血清ナトリウム濃度は、先行試験のプラセボ群と同程度まで低下していた。本剤投与開始後、先行試験のいずれの投与群の被験者でも、血清ナトリウム濃度は先行試験の本剤群と同程度まで上昇し、投与期間である 214 週間目まで持続した。なお、本剤を投与終了又は中止すると、先行試験と同様に血清ナトリウム濃度は低下した。発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、全体集団で 5%以上に発現した高度の有害事象は、低ナトリウム血症及び肺炎（各 8.1%（9/111 例））、心不全及びうつ血性心不全（各 6.3%（7/111 例））であった。

⁷⁾ 本剤の長期投与時の安全性を評価するため、SALT-1 及び SALT-2 試験を完了した低ナトリウム血症患者 111 例（SALT-1 試験 38 例、SALT-2 試験 73 例）を対象に実施された非盲検非対照試験（実施期間：2004 年 5 月～2009 年 10 月）。用法・用量は、本剤 15 mg 1 日 1 回経口投与から開始し、必要に応じて 30 及び 60 mg の 1 日 1 回へ漸増とされた。投与期間は 214 週間とされた。

日本人 SIADH 患者に本剤を 30 日間を超えて投与した経験はないものの、国内外の臨床試験成績より、本剤の投与を中止すると低ナトリウム血症が再燃する可能性が示されたこと、SALT-WATER 試験の成績から、本剤を 30 日間を超えて投与した場合に安全性の問題は特段認められず、本剤の有効性が 30 日間を超えて持続することが確認されたことから、本剤は、原疾患が適切に治療されるまで又は低ナトリウム血症が臨床的に問題とならなくなるまで、投与を継続することが望ましいと考える。一方で、SIADH における低ナトリウム血症の程度は、原疾患の進行や治癒の状況により変化すること、既承認時の臨床試験において、本剤の長期投与により重篤な肝機能障害を引き起こす可能性が示されていることから、本剤の投与は漫然と継続せず、血清ナトリウム濃度の推移を確認しながら、定期的に本剤投与継続の可否を判断し、本剤の投与期間を必要最小限にすることが重要である。

以上より、本剤の投与期間を具体的に設定しないものの、添付文書において、本剤による重篤な肝機能障害のリスクを注意喚起した上で、原疾患の進行や治癒の状況を踏まえて定期的に本剤投与継続の可否を検討し、漫然と投与を継続しないよう注意喚起すること、及び 156-14-003 試験における本剤の投与期間の内訳を情報提供することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。156-14-003 試験では、SALT-1 及び SALT-2 試験との比較可能性を考慮し本剤の投与期間は最長 30 日間と設定されたが、国内外の臨床試験において、本剤を 30 日間投与した後であっても、本剤の投与中止後に血清ナトリウム濃度が低下した症例が認められた。本剤は対症療法であること、SALT-WATER 試験（投与期間平均値 892.3 日）において、本剤を 30 日間を超えて投与したときの有効性及び安全性が確認されていること、本剤による血清ナトリウム濃度の急激な上昇等のリスクは、血清ナトリウム濃度を定期的に観察し、本剤の用量調節や中止等を行うことで管理可能と考えられることも踏まえると、本剤の投与継続の可否は、SIADH 患者の病態に応じて判断することが適切である。一方で、重篤な肝機能障害等の、長期投与による本剤のリスクが既承認時に認められていることから、漫然と投与を継続しないよう注意喚起することも必要である。以上より、日本人 SIADH 患者に本剤を 30 日間を超えて投与した経験はないものの、本剤の投与期間の目安や上限は設定せず、添付文書で原疾患の状況を踏まえて定期的に本剤投与継続の可否を検討し、漫然と投与を継続しない旨を注意喚起するとした申請者の案は妥当と判断する。

以上、機構は、「7.R.3.1 開始用量について」～「7.R.3.3 投与期間について」の検討結果を踏まえて、SIADH における低ナトリウム血症に係る用法・用量、及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようにすることが妥当と判断するが、詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

〔用法・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。

〔用法・用量に関連する注意〕（抜粋）

- ・ 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がある患者（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。

- ・ 血清ナトリウム濃度が本剤投与後 24 時間以内に 5 mEq/L 以上上昇した日は、増量しないことが望ましい。

〔重要な基本的注意〕（抜粋）

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。

7.R.4 安全性について

申請者は、本薬の薬理作用及び既承認時に認められた有害事象等に基づき、留意すべき有害事象として、「低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症」、「脱水及び体液量減少」、「脱水に伴う腎機能障害」、「肝機能障害」並びに「高ナトリウム血症」を挙げ、それぞれ、7.R.4.1～7.R.4.5 の項のように説明した。なお、海外臨床試験については、第Ⅲ相プラセボ対照試験 4 試験（SALT-1、SALT-2、156-04-246 及び 156-08-275 試験）を統合したデータ（海外第Ⅲ相試験統合データ）及び第Ⅲ相長期非盲検試験（SALT-WATER 試験⁷⁾）が安全性の評価に用いられた。

機構は、以下のように考える。本申請に係る国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、本剤の既承認効能・効果での製造販売後に得られた国内外の安全性情報において新たな懸念は示されていないこと、及び以下の検討結果を踏まえ、現時点で SIADH 患者への本剤の臨床使用における有用性を損なうような問題点は認められていないと判断する。本剤の医療上の必要性、国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験）で示された SIADH に対する本剤の有効性も踏まえると、各項目に記載したリスクへの注意喚起を行うことで SIADH 患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.4.1 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症について

申請者は、本剤による低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症の発現リスクについて、以下のように説明した。一般的に血清ナトリウム濃度の急速な補正は、不可逆的な中枢神経障害である ODS を引き起こす危険性があり、亜急性に進行する四肢麻痺や構音障害等を招く恐れがある（日本内科学会雑誌 2012; 101: 2226-31）。156-14-003 試験では、低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象⁸⁾として、低ナトリウム血症の急速補正及び意識消失が各 1 例に認められた。意識消失 1 例については、本剤投与終了後 5 日目に行った抗癌剤治療により血清ナトリウム濃度が低下した事象と考えられ、本剤との因果関係は否定された。低ナトリウム血症の急速補正 1 例については、院内測定値について、ベースライン時の血清ナトリウム濃度が 117 mEq/L、本剤投与翌日の血清ナトリウム濃度変化量が 12 mEq/L であり、急速補正が認められ、本剤投与が中止となった。本剤の投与中止後は新たな症状の出現もなく回復した。また、156-14-003 試験において、本剤投与開始後 24 時間の血清ナトリウム濃度の変化量が大きかった被験者（10 mEq/L 以上、4 例）と小さかった被験者（10 mEq/L 未満、12 例）別では、SIADH の原疾患、及び投与開始日の併用薬のうち血清ナトリウム濃度に影響する可能性のある薬剤の使用頻度に差は認められなかった。

⁸⁾ MedDRA 基本語「低ナトリウム血症の急速補正」「昏睡」「脳症」「意識消失」「意識レベルの低下」「浸透圧性脱髄症候群」。

海外第Ⅲ相試験統合データでは、低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象⁸⁾の発現割合は、プラセボ群 1.0% (3/303 例)、本剤群 3.1% (10/318 例) (以下、同順) であり、最も高頻度に発現した事象は、脳症 (0.7%、1.9%) であった。SALT-WATER 試験では、低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象⁸⁾の発現割合は 7.2% (8/111 例) であり、先行試験の投与群別ではプラセボ群 9.1% (5/55 例)、本剤群 5.4% (3/56 例) であった。

以上より、添付文書において、本剤の投与によって低ナトリウム血症の急速補正や ODS が生じるリスクがあることを注意喚起するとともに、これらの事象発現を避けるために注意すべき事項やこれらの事象が発現した場合の処置として、以下の点並びに「7.R.3.1 開始用量について」及び「7.R.4.2 脱水及び体液量減少について」の項に示した事項について、注意喚起することが適切と考えた。

- ・本剤の投与開始、増量及び再開は、血清ナトリウム濃度と体液量の状態を入院下で頻繁に監視しながら慎重に行うこと、特に本剤の投与開始、増量及び再開日は水分制限を解除し、血清ナトリウム濃度を頻回に（投与開始及び増量 4～6 時間後及び 8～12 時間後、並びに投与開始及び増量翌日から 1 週間程度は毎日）測定すること
- ・急激に血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある処置（高張食塩水等）と併用しないこと。
- ・必要に応じ飲水量の増量又は輸液を行うことにより、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
- ・本剤投与後 24 時間以内に 12 mEq/L を超える等、血清ナトリウム濃度の急激な上昇がみられた場合は、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

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験で低ナトリウム血症の急速補正が認められた症例は多くなく、いずれも本剤を中止することで速やかに改善した。しかしながら、急速な血清ナトリウム濃度の上昇によって ODS が生じた場合、重篤な転帰をとるおそれがあることから、本剤の投与時には血清ナトリウム濃度の変化を注意深く観察し、必要に応じて本剤の用量調節、投与中止及び輸液を含めた水分補給等の適切な処置を速やかに行う必要がある。本剤を低ナトリウム血症の急速補正のリスクが高いと考えられる患者に投与する場合は、より低用量 (3.75 mg) からの投与を考慮する（「7.R.3.1 開始用量について」の項参照）とともに、臨床現場に提供するにあたっては、以上を踏まえた適切な使用を促す必要がある。その観点からは、添付文書（案）の低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症に関連した注意喚起は妥当と判断するが、詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 脱水及び体液量減少について

申請者は、本剤による脱水及び体液量減少の発現リスクについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (156-14-003 試験) では、脱水及び体液量減少関連の有害事象⁹⁾として口渇が 3 例、脱水、口内乾燥及び起立性低血圧が各 1 例に認められたが、いずれも軽度であり、本剤の投与中止に至った症例はなかった。

海外第Ⅲ相試験統合データでは、脱水及び体液量減少関連の有害事象⁹⁾の発現割合は、プラセボ群 5.9% (18/303 例)、本剤群 20.1% (64/318 例) (以下、同順) であり、本剤群の方がプラセボ群よりも発現割合が高く、本剤の利尿効果によるものと考えられる有害事象は、口渇 (4.0%、11.9%)、口内乾

⁹⁾ MedDRA 基本語「脱水」「体位性めまい」「口内乾燥」「起立性低血圧」「失神」「口渇」「血液量減少症」「血液量減少性ショック」。

燥（3.0%、9.4%）及び脱水（0.7%、1.6%）であった。本剤群で認められた事象は、脱水の2例が高度で重篤と判断された以外はすべて軽度又は中等度であり、本剤の投与中止に至った症例はなかった。SALT-WATER 試験では、脱水及び体液量減少関連の有害事象⁹⁾の発現割合は26.1%（29/111例）であり、先行試験の投与群別ではプラセボ群29.1%（16/55例）、本剤群23.2%（13/56例）であった。

国内外の臨床試験で認められた脱水及び体液量減少関連の有害事象は、いずれも本剤の利尿作用によるものと考えられる。したがって、本剤投与中は口渴感に起因する飲水行動による適切な水分摂取は妨げず、かつ過剰な水分摂取を抑制することが重要と考える。以上より、添付文書において、本剤の投与初日は水分摂取制限を解除し、投与2日目以降は血清ナトリウム濃度を観察しながら、患者毎に飲水量を決定し、適切な水分制限を指導するよう注意喚起するとともに、既承認効能・効果と同様に、口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者は禁忌とする。また、「7.R.4.1 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症について」の項に示したように、高ナトリウム血症や急激な血清ナトリウム上昇の発生防止策の一つとして水分補給が重要であることを添付文書において注意喚起する。その他、既承認効能・効果と同様に、本剤の利尿作用に関する注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。脱水及び体液量減少関連の有害事象は本剤の薬理作用から想定されるリスクであり、SIADHにおける低ナトリウム血症の対症療法の基本である水分摂取制限を継続中に本剤が投与された場合、これらの事象発現が増加するおそれがある。国内外の臨床試験では、脱水及び体液量減少関連の有害事象が高頻度に認められたことから、本剤投与中は、これらの事象発現に特に注意する必要がある。以上より、既承認効能・効果で行われている注意喚起及び「7.R.4.1 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症について」の項に示した注意喚起に加え、本剤の投与初日は水分摂取制限を解除し、投与2日目以降は血清ナトリウム濃度を観察しながら、患者毎に適切な水分補給を行う旨注意喚起するとした申請者の案は妥当と判断する。

7.R.4.3 脱水に伴う腎機能障害について

申請者は、本剤による脱水に伴う腎機能障害の発現リスクについて、以下のように説明した。156-14-003 試験では、脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象¹⁰⁾として血中クレアチニン増加が2例に認められたが、いずれも軽度であった。当該2例のうち、本剤の投与中止に至った1例は、投与中止後に回復した。

海外第Ⅲ相試験統合データでは、脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象¹⁰⁾の発現割合は、プラセボ群3.0%（9/303例）、本剤群3.5%（11/318例）（以下、同順）と同程度であり、最も高頻度に発現した事象は、血中クレアチニンの増加（1.7%、1.6%）であった。本剤群で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。SALT-WATER 試験では、脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象¹⁰⁾の発現割合は15.3%（17/111例）であり、先行試験の投与群別ではプラセボ群21.8%（12/55例）、本剤群8.9%（5/56例）であった。

既承認時の臨床試験¹¹⁾における腎機能障害関連の有害事象の発現割合は7.4%～19.3%であり、多くは軽度又は中等度であった。これらのことから、SIADH患者における脱水に伴う腎機能関連有害事象の発

¹⁰⁾ MedDRA 基本語「血中クレアチニン増加」「腎クレアチニン・クリアランス減少」「高クレアチニン血症」「腎機能障害」「急性腎不全」「腎不全」「乏尿」「無尿」「尿量減少」。

¹¹⁾ 心性浮腫患者での国内プラセボ対照試験（第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験）の統合データ、肝性浮腫患者での国内臨床試験（第Ⅱ相試験2試験及び第Ⅲ相試験3試験）の統合データ、ADPKD患者での第Ⅲ相二重盲検比較試験。

現割合及び重症度は、既承認時と比較して高くはないと考える。また、心性浮腫、肝性浮腫及び ADPKD 患者と異なり、SIADH 患者の多くでは腎機能は正常に保持されていることを踏まえると、SIADH 患者に対して、本剤投与による脱水に伴う腎機能障害について新たに注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験における脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象の発現状況からは、SIADH における当該事象の発現リスクが、既承認時に示された発現リスクを上回る傾向は示唆されていない。脱水自体に関して「7.R.4.2 脱水及び体液量減少について」の項に示した注意喚起を行うことにより管理可能と考えることも踏まえると、脱水に伴う腎機能障害に関する新たな注意喚起は不要と判断する。

7.R.4.4 肝機能障害について

申請者は、本剤による肝機能障害の発現リスクについて、以下のように説明した。156-14-003 試験では、肝機能障害関連の有害事象¹²⁾として、肝機能異常が 1 例に認められた。当該症例は本剤投与 7 日目の肝機能の臨床検査値が中止基準に合致したため、12 日目に治験中止となった。当該症例は抗癌剤治療を行っており、肝機能異常は抗癌剤治療によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。

海外第Ⅲ相試験統合データでは、肝機能障害関連の有害事象¹²⁾の発現割合は、プラセボ群 8.6% (26/303 例)、本剤群 11.6% (37/318 例) (以下、同順) であり、最も高頻度に発現した事象は、腹水 (4.3%、5.0%) であった。SALT-WATER 試験では、肝機能障害関連の有害事象¹²⁾の発現割合は 21.6% (24/111 例) であり、先行試験の投与群別ではプラセボ群 16.4% (9/55 例)、本剤群 26.8% (15/56 例) であった。

156-14-003 試験で認められた肝機能障害については、本剤との因果関係は否定されたものの、既承認時の臨床試験成績等から本剤の長期投与により重篤な肝機能障害を引き起こすことが示されていることから、SIADH 患者に投与する場合も、既承認の効能・効果と同様に、本剤の投与は漫然と継続せず、定期的に投与継続の要否を判断する必要がある。したがって、「7.R.3.3 投与期間について」の項に示した注意喚起を行うことが適切と考えた。その他、既承認効能・効果と同様に、本剤による肝機能障害の発現リスクに関する注意喚起を行う。

機構は、申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.4.5 高ナトリウム血症について

申請者は、本剤による高ナトリウム血症の発現リスクについて、以下のように説明した。156-14-003 試験では、高ナトリウム血症関連の有害事象¹³⁾は、軽度の血中ナトリウム増加 1 例であった。

海外第Ⅲ相試験統合データでは、高ナトリウム血症関連の有害事象¹³⁾の発現割合は、プラセボ群 0.0% (0/303 例)、本剤群 0.6% (2/318 例) であり、血液浸透圧上昇 (中等度) 及び血中ナトリウム増加 (高度)¹⁴⁾が各 1 例であった。このうち、血中ナトリウム増加は重篤と判断され、本剤の投与が中断された。当該被験者の転帰は回復であった。SALT-WATER 試験では、高ナトリウム血症関連の有害事象¹³⁾の発現割合は 0.9% (1/111 例) であり、先行試験の投与群別ではプラセボ群 0% (0/55 例)、本剤群 1.8% (1/56 例) であった。

¹²⁾ MedDRA 基本語で申請者が肝機能障害に関連すると判断した事象。

¹³⁾ MedDRA 基本語「血液浸透圧上昇」「血中ナトリウム増加」「高ナトリウム血症」。

¹⁴⁾ 本剤投与後 24 時間以内に 13 mEq/L 上昇したが、上昇後の血清ナトリウム濃度は 142 mEq/L と基準範囲内であった。

既承認時の臨床試験¹¹⁾における高ナトリウム血症関連の有害事象の発現割合は0%～5.2%であり、多くは軽度であった。このことから、SIADH患者における高ナトリウム血症関連有害事象の発現割合及び重症度は、既承認時と比較しても高くないと考えた。以上より、SIADH患者に対して、本剤投与による高ナトリウム血症について新たに注意喚起する必要はないと考える。なお、低ナトリウム血症の急速補正によるODSについては、「7.R.4.1 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症について」の項に示したように注意喚起する。

機構は、以下のように考える。血清ナトリウム濃度の定期的な測定や血清ナトリウム濃度に基づく本剤の用量調整が規定された国内外の臨床試験において、高ナトリウム血症に関して特段の問題は認められなかった。添付文書（案）では、臨床試験と同様に本剤投与中の血清ナトリウム濃度に関する注意喚起が行われており、当該注意喚起に基づき使用されれば、高ナトリウム血症のリスクは管理可能と判断する。

7.R.5 投与対象及び効能・効果について

申請者は、本申請での効能・効果の設定根拠について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（156-14-003 試験）は、「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成22年度改訂）」を参考にSIADHと確定診断され、7日間以上連続して水分摂取制限を実施しても血清ナトリウム濃度が135 mEq/L未満の患者を対象とし、SIADHの原疾患や低ナトリウム血症の程度に関する基準は設定しなかった。SIADHの原疾患別の有効性及び安全性について、SIADHの原疾患は種々あり、すべての原疾患毎に検討することは困難であることから、「異所性ADH産生腫瘍」及び「その他の原疾患」に分類して検討した。有効性について、最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化（血清ナトリウム濃度135 mEq/L以上）割合は、異所性ADH産生腫瘍集団で90.0%（9/10例）、その他の原疾患集団で66.7%（4/6例）であり、いずれの集団においても事前に設定した閾値（44.3%）より大きかった。最終投与翌日の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、異所性ADH産生腫瘍集団で12.1±4.9 mEq/L、その他の原疾患集団で9.2±2.5 mEq/Lであり、いずれの集団においても血清ナトリウム濃度の上昇が認められた。安全性について、有害事象の発現割合は、異所性ADH産生腫瘍集団で100.0%（10/10例）、その他の原疾患集団で83.3%（5/6例）（以下、同順）であった。部分集団間で発現例数に3例以上差があった有害事象は食欲減退（3例、0例）で、いずれも本剤との因果関係は否定された。

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（SALT-1及びSALT-2試験）の統合データにおいては、SIADHの原因疾患別の解析は行われていないが、各施設の治験担当医師により主要な原疾患がSIADHであると診断された被験者のうち、癌を併発していた被験者集団（「SIADHと癌を有する患者集団」）について事後解析した成績（Cancer Med 2017; 6: 723-9）を確認した。有効性について、最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化割合は、プラセボ群12.5%（2/16例）、本剤群66.7%（8/12例）（以下、同順）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。最終投与翌日の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量（平均値）は、2.4 mEq/L、6.9 mEq/Lであり、プラセボ群と比較して本剤群で血清ナトリウム濃度の上昇幅が大きかった。安全性について、最も高頻度に発現した有害事象は、倦怠感（プラセボ群0%（0/16例）、本剤群25.0%（3/12例））であった。重度の吐き気の1例を除き、本剤群で認められたすべての有害事象は軽度～中等度であった。低ナトリウム血症の急速補正の有害事象は認められなかった。以上より、SIADHの原疾患別の集団間で、本剤の有効性及び安全性は類似していると考えた。

次に、低ナトリウム血症の程度別の有効性及び安全性を検討するため、156-14-003 試験について、ベースラインの血清ナトリウム濃度（130 mEq/L 未満、以上）別に部分集団解析を行った。有効性について、最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化割合は、130 mEq/L 未満集団で 70.0%（7/10 例）、130 mEq/L 以上集団で 100.0%（6/6 例）（以下、同順）であり、いずれの集団においても事前に設定した閾値（44.3%）より大きかった。最終投与翌日の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、 12.1 ± 4.7 mEq/L、 8.2 ± 1.9 mEq/L であり、いずれの集団においても血清ナトリウム濃度の上昇が認められた。安全性について、有害事象の発現割合は、100.0%（10/10 例）、83.3%（5/6 例）であった。部分集団間で発現例数に 3 例以上差があった有害事象は、口渇及び食欲減退（各 3 例、各 0 例）であった。「7.R.3.1 開始用量について」の項に示したように、ベースラインの血清ナトリウム濃度が低値の患者では低ナトリウム血症の急速補正に注意する必要があるが、本剤の有効性はナトリウム血症の程度によらず期待できると考える。

これらの臨床試験成績から、本申請での効能・効果は、SIADH の原疾患や低ナトリウム血症の程度等の特定の背景による限定を行うことなく、SIADH における低ナトリウム血症の改善とすることが適切と考えた。一方で、本剤の臨床的位置付けと臨床試験での投与対象を踏まえ、添付文書において、効能・効果に関連する注意として、水分摂取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旨を記載することとした。

機構は、以下のように考える。SIADH はバソプレシンが生理的調節機構を逸脱して過剰に又は不適切に分泌され、 V_2 -受容体を介する抗利尿作用により希釈性低ナトリウム血症をきたす疾患である。本剤の作用機序がバソプレシン V_2 -受容体拮抗作用であることを考慮すると、本剤は原疾患によらず SIADH 患者で有効性を示すことが期待される。156-14-003 試験においては、症例数が限られているものの、異所性 ADH 産生腫瘍及びそれ以外の原疾患の集団のいずれにおいても血清ナトリウム濃度の正常化が認められた。また、安全性についても異所性 ADH 産生腫瘍及びそれ以外の原疾患の集団の間で異なる注意喚起が必要となるような差異は認められなかった。

また、156-14-003 試験では、低ナトリウム血症が比較的軽度の患者も対象に含まれたが、申請者の説明を踏まえると、低ナトリウム血症の程度によらず本剤の投与は可能と考えられる。

以上より、本申請に係る効能・効果を「抗利尿ホルモン不適分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善」とすることは妥当と判断する。また、効能・効果に関連する注意に関する申請者の対応も妥当と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下における急激な血清ナトリウム濃度上昇、ODS、脱水、急性肝不全・肝機能障害等の発現状況の検討を目的として、観察期間を 90 日間とした目標症例数 300 例の特定使用成績調査を実施する。国内第Ⅲ相試験における急激な血清ナトリウム濃度上昇、脱水、急性肝不全・肝機能障害関連の副作用発現割合はそれぞれ 6.3%（1/16 例）であることから、300 例を収集することで各安全性項目に関する検討が可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥

当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SIADH における低ナトリウム血症の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、SIADH における低ナトリウム血症の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、投与対象、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年5月12日

申請品目

[販 売 名] ①サムスカ錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同 OD 錠 7.5 mg、⑤同 OD 錠 15 mg、⑥同 OD 錠 30 mg、⑦同顆粒 1%

[一 般 名] トルバプタン

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 令和元年 10 月 16 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20 達第8号)の規定により、指名した。

1.1 用法・用量について

156-14-003 試験の結果等から日本人 SIADH 患者において、本剤による低ナトリウム血症の改善効果が期待できるとした機構の判断、及び審査報告(1)の「7.R.3 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員に支持されたことから、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

[用法・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。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

- ・ 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がある患者(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。
- ・ 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] (抜粋)

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。

1.2 安全性について

審査報告(1)の「7.R.4 安全性について」の項に記載した、「低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症」、「脱水及び体液量減少」、「肝機能障害」並びに「高ナトリウム血症」に関するリスクへの注意喚起を行うことで SIADH 患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 投与対象及び効能・効果について

水分摂取制限では効果不十分な SIADH における低ナトリウム血症患者に対する新たな治療選択肢として、本剤を臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は専門委員に支持された。本申請に係る効能・効果を「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」とすることは妥当とした機構の判断を含め、審査報告(1)の「7.R.5 投与対象及び効能・効果について」の項に記載した機構の判断についても、専門委員に支持された。また、専門委員より、本邦では SIADH の類似疾患として高齢者鉱質コルチコイド反応性低ナトリウム血症（Mineralocorticoid responsive hyponatremia of the elderly: MRHE）という疾患概念が提唱されている（日本内科学会雑誌 2013; 102: 1807-13、Medicine 2017; 96: e7154）が、治療法が SIADH と異なることから、本剤の投与に際しては疾患の鑑別が重要であるとの意見が出された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりとし、医療従事者向け資料で SIADH の診断基準について情報提供することが適切と判断した。

[効能・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

[効能・効果に関連する注意]

- ・ 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。
- ・ 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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 に示す追加の医薬品安全

性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 25 に示す一般使用成績調査¹⁵⁾ を実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における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 ・<u>急激な血清ナトリウム濃度上昇・ODS</u> ・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）	・血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者 ・心不全の中長期予後に対する影響 ・心不全における体液貯留での腎機能障害患者 ・肝硬変における体液貯留での腎機能障害患者 ・心不全における体液貯留での既存の心不全治療薬との併用 ・肝硬変における体液貯留に対する既存療法との併用 ・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 ・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		
・心不全における体液貯留での減量投与時の有効性 ・肝硬変における体液貯留での減量投与時の有効性 ・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が 60 mL/min 未満）した患者における有効性		

下線部：本申請での追記箇所

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・<u>市販直後調査（SIADH における低ナトリウム血症）</u> ・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、ADPKD） ・<u>一般使用成績調査（SIADH における低ナトリウム血症）</u>	・医療従事者向け資材の作成、提供（心不全における体液貯留、肝硬変における体液貯留、ADPKD、<u>SIADH</u> における低ナトリウム血症） ・患者向け資材の作成、提供（肝硬変における体液貯留、ADPKD、<u>SIADH</u> 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（<u>ADPKD、SIADH における低ナトリウム血症</u>）

下線部：本申請での追記箇所

¹⁵⁾ 審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した特定使用成績調査は、申請者からの申し出に基づき、一般使用成績調査に変更された。

表 25 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	実臨床における急激な血清ナトリウム濃度上昇・ODS、脱水、急性肝不全・肝機能障害の副作用発現状況の確認等
調査方法	中央登録方式
対象患者	SIADH における低ナトリウム血症患者
観察期間	90 日間
予定症例数	300 例
主な調査項目	急激な血清ナトリウム濃度上昇・ODS、脱水、急性肝不全・肝機能障害

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

・治験実施計画書からの逸脱（血清ナトリウム濃度測定に係る規定の不遵守、併用禁止薬に係る規定の不遵守）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①、④、⑦

- ・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
- ・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
- ・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

②、⑤

- ・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

・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

・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

③、⑥

・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

・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

（下線部今回追加）

[用法・用量]

①、④、⑦

・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場合

通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

・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場合

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。

・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。

・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場合

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。

②、⑤

・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場合

通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

・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。

・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場合

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。

③、⑥

・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。

・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場合

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。

（下線部今回追加、取消線部今回削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADH	Antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease	常染色体優性多発性のう胞腎
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _∞	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{24h}	Plasma concentration at 24 hours after dosing	投与 24 時間後の血漿中濃度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ITT	Intent-to-treat	治療意図に基づく
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
ODS	Osmotic demyelination syndrome	浸透圧性脱髄症候群
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SIADH/other	—	SIADH とその他の原疾患
t _{1/2,z}	Terminal phase elimination half-life	最終相の消失半減期
t _{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	サムスカ
本薬	—	トルバプタン