サムスカ錠 7.5 mg
サムスカ錠 15 mg
サムスカ錠 30 mg
サムスカ OD 錠 7.5 mg
サムスカ OD 錠 15 mg
サムスカ OD 錠 30 mg
サムスカ顆粒 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）は，バソプレシン（抗利尿ホルモン，ADH と同じ）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（以下，Na）血症をきたす疾患である。SIADH は，異所性 ADH 産生腫瘍，中枢性神経疾患，肺疾患などの疾患，及び薬剤など様々な原因によって生じる。一般的に血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の場合に低 Na 血症と診断されるが，その症状が発現するか否かは，血清 Na 濃度の低下の程度及びその進行の速さによる。軽度又は慢性的な低 Na 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。本邦では SIADH の全患者数は 1,700 人と推計され，指定難病（下垂体性 ADH 分泌異常症，指定難病 72）となっている。

SIADH の治療は，低 Na 血症を是正するために SIADH の原因の除去（原疾患に対する治療等）が第一義的な治療となる。しかしながら，原疾患が改善しないことや，原疾患の治療後に SIADH の病態が遷延することがあるため，低 Na 血症の状態を正常化させることを目的とした対症療法も行われる。最も一般的な対症療法は飲水制限であるが，飲水制限だけで十分な効果が得られない場合や原疾患の治療を行ううえで飲水制限が困難な場合には，低 Na 血症を是正するための薬物治療が行われる。本邦では SIADH による低 Na 血症の治療薬としてバソプレシン V_2-受容体拮抗薬であるモザバプタンが承認されているものの，効能・効果は異所性 ADH 産生腫瘍が原因の SIADH のみに限定されること，7 日間を超えた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いない等の課題があり，新たな治療薬が望まれている。

トルバプタン（以下，本薬）は V_2-受容体の選択性が高いバソプレシン V_2-受容体拮抗薬であり，本邦においてはループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全及び肝硬変における体液貯留，並びに ADPKD の治療薬として承認されている。本薬は，SIADH による低 Na 血症の治療薬として，既に欧米及びアジアを含む 45 の国又は地域で承認され，臨床使用されており，本邦では 2015 年に「第 23 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて「SIADH における低 Na 血症の改善」について医療上の必要性が高いと判断され，厚生労働省より開発要請が行われた。

今回，SIADH における低 Na 血症患者を対象とした国内臨床試験を実施した結果，異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH に加え，異所性 ADH 産生腫瘍以外の原因による SIADH を含めた，飲水制限では十分な効果が得られない低 Na 血症に対して本薬の有効性と安全性が確認されたことから，以下のように本薬の製造販売承認申請を行うこととした。

販売名：

サムスカ錠 7.5 mg，サムスカ錠 15 mg，サムスカ錠 30 mg

サムスカ OD 錠 7.5 mg，サムスカ OD 錠 15 mg，サムスカ OD 錠 30 mg

サムスカ顆粒 1%

一般名（JAN）：

トルバプタン（日本名），Tolvaptan

予定する効能・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

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：今回の適応追加申請内容）

予定する用法・用量：

- SIADH における低ナトリウム血症の場合

  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。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。

- 今回の追加適応症以外の適応症の場合

	投与方法	投与量
心不全における体液貯留	1 日 1 回	15 mg
肝硬変における体液貯留	1 日 1 回	7.5 mg
常染色体優性多発性のう胞腎	1 日 2 回	開始用量　1 日 60 mg（朝 45 mg，夕方 15 mg） ↓ （漸増）　1 日 90 mg（朝 60 mg，夕方 30 mg） 1 日 120 mg（朝 90 mg，夕方 30 mg）