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）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.5 臨床に関する概括評価 5

2.5.1 製品開発の根拠 5

2.5.1.1 SIADH における低 Na 血症の概要 5

2.5.1.1.1 SIADH と低 Na 血症 5

2.5.1.1.2 SIADH の診断及び臨床徴候 5

2.5.1.1.3 SIADH の原因 6

2.5.1.1.4 SIADH の患者数 7

2.5.1.2 SIADH 患者に現在使用されている主な治療法 7

2.5.1.2.1 既存の対症療法（V_2-受容体拮抗薬モザバプタン除く） 7

2.5.1.2.2 V_2-受容体拮抗薬モザバプタン 8

2.5.1.3 本薬の開発を支持する科学的根拠 8

2.5.1.4 臨床試験計画 8

2.5.1.5 規制当局による助言 9

2.5.1.6 希少疾病用医薬品の指定 10

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12

2.5.3.1 薬物動態 12

2.5.3.1.1 SIADH 患者の薬物動態 12

2.5.3.2 薬力学的作用 12

2.5.3.2.1 SIADH 患者における薬力学的作用 12

2.5.3.3 QT への影響 13

2.5.4 有効性の概括評価 14

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験及び有効性成績 14

2.5.4.2 有効性を評価した試験のデザイン 15

2.5.4.3 対象集団 15

2.5.4.4 主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析方法 15

2.5.4.5 解析対象集団 16

2.5.4.6 被験者の内訳及びベースライン特性 16

2.5.4.6.1 被験者の内訳 16

2.5.4.6.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 16

2.5.4.7 有効性の結果 17
2.5.4.7.1 主要評価項目及び副次的評価項目 17
2.5.4.7.2 特別な集団での有効性 18
2.5.4.7.3 有効性評価のまとめ 18
2.5.4.8 用法及び用量の設定根拠 19
2.5.4.9 有効性の長期維持及び耐薬性 19
2.5.5 安全性の概括評価 21
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験及び安全性成績 21
2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性 21
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 22
2.5.5.4 死亡及び重篤な有害事象 23
2.5.5.5 投与中止に至った有害事象 23
2.5.5.6 注目すべき有害事象 24
2.5.5.7 臨床検査値 25
2.5.5.8 バイタルサイン，体重，及び心電図 25
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性 25
2.5.5.9.1 内因性要因 25
2.5.5.9.2 有害事象の予防，軽減，管理方法 26
2.5.5.9.3 重度の低 Na 血症患者 26
2.5.5.9.4 高齢者 26
2.5.5.9.5 妊娠及び授乳時の使用 26
2.5.5.9.6 過量投与，依存性，乱用及び反跳現象 26
2.5.5.10 製造販売後の使用経験 26
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 28
2.5.6.1 ベネフィット 28
2.5.6.2 リスク 29
2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価 31
2.5.6.4 補遺 31
2.5.7 参考文献 32

略号一覧

略号	省略していない表現
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嚢胞腎
AUC_{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{∞}	投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AVP	Arginine vasopressin　アルギニンバソプレシン
BMI	Body mass index　肥満指数
C_{max}	最高血漿中濃度
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
MMRM	Mixed model repeated measures (MMRM)　MMRM 解析
OC	Observed cases　観察された症例
ODS	Osmotic demyelination syndrome　浸透圧性脱髄症候群
PSUR	Periodic safety update report　定期的安全性最新報告
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone　抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　　製品開発の根拠

トルバプタン（OPC-41061）は，大塚製薬株式会社が合成したベンゾアゼピン環を有する化合物である。抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低 Na 血症患者に対する治療薬として，本邦にて効能追加のため開発中である。

2.5.1.1　　SIADH における低 Na 血症の概要

2.5.1.1.1　　SIADH と低 Na 血症

SIADH は，低 Na 血症にもかかわらずバソプレシン（抗利尿ホルモン，ADH と同じ）による抗利尿作用が持続している病態である。過剰に不適切に分泌されたバソプレシンが，V_2-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，腎臓からの自由水排泄が低下して循環血液量が一旦増加し，血清 Na 濃度が低下する。しかし，血漿中バソプレシン濃度の高値や血清 Na 濃度の低値が長期持続することにより，V_2-受容体や水チャネルであるアクアポリン 2 のダウンレギュレーションが生じて水利尿が部分的に回復し，さらに SIADH では，心房利尿ホルモンの分泌亢進，レニン・アルドステロン系の抑制などが生じて Na 利尿を呈するため，SIADH での循環血液量（体液量）は正常である[1]。SIADH の臨床像は，身体診察で浮腫や脱水を認めない低 Na 血症である。尿の濃縮力は保持されるため高張尿となる。また腎機能・副腎機能は正常に保持されている[2]。

低 Na 血症は，診療現場で最も頻度の高い電解質異常であり[3]，入院患者の約 20%に 135 mEq/L 未満，数%に 130 mEq/L 未満を示す低 Na 血症が認められると報告されている[4]。入院期間の延長[5]や医療資源の使用増加[6]と関連していることが報告されており，さらには罹患率や死亡率の増加とも関連していることが報告されている[7,8,9]。また，メタ解析の結果から，血清 Na 濃度の改善は，死亡率の低下に関連すると考えられている[10]。しかしながら，このような疾患の蔓延や患者の予後に対する悪影響があるにもかかわらず，低 Na 血症に対しては十分な治療が行われておらず，多くの患者は低 Na 血症の状態のまま退院している[11,12,13,14]。

2.5.1.1.2　　SIADH の診断及び臨床徴候

SIADH の診断と治療に関するガイドラインは，平成 14 年に厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業・間脳下垂体機能障害に関する調査研究班によって「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断の手引き」が作成され，継続的に改訂が行われている。最新の「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）」[15]では，低 Na 血症，低浸透圧血症にもかかわらず，血漿中バソプレシン濃度が抑制されていないこと，尿中 Na 濃度の比較的高値（20 mEq/L 以上）などをもって SIADH と診断される。診断においては，脱水や細胞外液量増加を呈する疾患を鑑別する必要がある。

SIADH における低 Na 血症患者（以下，SIADH 患者）の臨床徴候は低 Na 血症に由来し，低 Na 血症の症状は，細胞外液浸透圧の低下により水が細胞内に移動し，これにより生じる脳浮腫からの中枢神経症状（食欲低下，頭痛，傾眠，嘔気・嘔吐，昏睡，痙攣）が主である[16]。

低 Na 血症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。

急速に血清 Na 濃度が 120～130 mEq/L まで低下した場合には，嘔気，頭痛などが出現するが，血清 Na 濃度が緩やかに低下して慢性的に 120 mEq/L 台を呈しているときは，無症状のことが多い[1]。放置すれば徐々に悪化し，中枢神経症状を呈するようになる[17]。一方，血清 Na 濃度の低下が著しい場合（110 mEq/L 以下）には，意識レベルの低下，痙攣，昏睡を呈し，さらには脳浮腫による脳ヘルニアを合併することもある。脳ヘルニア等により死に至ることもある[1]。また，近年，SIADH を含む比較的軽度な無症候性の低 Na 血症の患者集団で注意欠陥（attention deficits）が生じる可能性があること[18]，認知機能の低下が示唆されること[19,20]，歩行障害と転倒のリスクが高まること[21]，などが報告されている。

2.5.1.1.3　SIADH の原因

SIADH の診断と治療の手引きに記載された SIADH の原因（薬剤性を除く）を表 2.5.1.1.3-1 に示す。SIADH の原因（薬剤性を除く）として，中枢神経系疾患，肺疾患，及び異所性バソプレシン（ADH）産生腫瘍などの疾患がある。このうち，異所性 ADH 産生腫瘍が原因の SIADH では ADH 産生腫瘍から異所性に産生する ADH によって，それ以外が原因の SIADH では下垂体後葉由来の ADH 分泌亢進によって，それぞれ低 Na 血症が生じる[22]。

SIADH をきたす中枢神経系疾患としては，髄膜炎，脳炎，頭部外傷，脳出血，脳梗塞，脳腫瘍などがあり[23,24,25,16]，これらの病態では，視床下部のバソプレシンニューロンが原因疾患によって刺激され，バソプレシンの過剰分泌が生じると考えられる。また，下垂体近傍の巨大な腫瘍の場合は，機械的な圧迫のため下垂体後葉からバソプレシンが分泌される。一方，バソプレシン分泌は，生理的には血漿浸透圧（血清 Na 濃度）以外に循環血液量や血圧によっても調節されている。循環血液量の低下は心房に存在する容量受容体によって，血圧の低下は頸動脈洞に存在する圧受容体によって感知された後に，迷走神経を介して脳幹部に情報が送られ，さらに視床下部のバソプレシンニューロンにその情報が伝達される。通常，容量受容体あるいは圧受容体を介した入力系によってバソプレシン分泌は調節されているが，SIADH をきたす肺疾患ではこの抑制が解除され，バソプレシンの過剰な分泌を生じさせると考えられる。異所性 ADH 産生腫瘍として最も頻度が高いのは肺癌，とりわけ肺小細胞癌である[1]。

表 2.5.1.1.3-1　　SIADH の原因（薬剤性を除く）

1. 中枢神経系疾患： 髄膜炎 脳炎 頭部外傷 くも膜下出血 脳梗塞・脳出血 脳腫瘍 ギラン・バレー症候群
2. 肺疾患： 肺腫瘍 肺炎 肺結核 肺アスペルギルス症 気管支喘息 陽圧呼吸
3. 異所性バソプレシン産生腫瘍： 肺小細胞癌 膵癌

＜資料番号 5.4-15：表 1 より作成＞

2.5.1.1.4　　SIADH の患者数

本邦での SIADH 患者についての疫学調査としては，平成 11 年（1999 年）度の厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班と特定疾患に関する疫学研究班による全国疫学調査として実施され，「下垂体性 ADH 分泌異常症（ADH 分泌が低下する尿崩症と ADH 分泌が亢進する SIADH の両方を含む）」として 6400 人，そのうち尿崩症が 4700 人，SIADH が 1700 人と報告されている[26]。また，「下垂体性 ADH 分泌異常症」は難病指定されており，平成 28 年度末現在の「下垂体性 ADH 分泌異常症」の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 2,789 人である[27]。

2.5.1.2　　SIADH 患者に現在使用されている主な治療法

SIADH 患者に対しては，低 Na 血症を是正するために原因の除去（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場合や原疾患の治療後に SIADH の病態が遷延する場合もあるため[28]，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が実施される。

2.5.1.2.1　　既存の対症療法（V_2-受容体拮抗薬モザバプタン除く）

速効性を要する重度の低 Na 血症の治療には，フロセミドと高張食塩水の併用療法が用いられる。効果発現までの時間が早く，急性期の治療には適しているが，血清 Na 濃度を持続的に正常に維持することは困難である[29]。本薬との併用療法は想定されないが，投与経路の違いから，高張食塩水で血清 Na 濃度補正後の外来管理時に本薬が有用になると考えられる。

速やかな血清 Na 濃度補正が必要な場合を除くと，対症療法として飲水制限は SIADH の原疾患にかかわらず，最も一般的な治療である。飲水制限は，安全に血清 Na 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。また，極

度の口渇から飲水制限が行えず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がある。

2.5.1.2.2　V_2-受容体拮抗薬モザバプタン

モザバプタンは，既存の対症療法で効果不十分な場合の治療の選択肢として用いられている。しかし，モザバプタンの効能は異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH における低 Na 血症のみに限定され，投与期間は 7 日間まで可能と設定されており，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は実施されていない。また，臨床開発が国内のみで市販後の投与例数も少ないことから，安全性データの規模は大きくない。

2.5.1.3　本薬の開発を支持する科学的根拠

本薬はモザバプタンに比べ V_2-受容体の選択性が高いバソプレシン V_2-受容体拮抗薬として，心性浮腫，肝性浮腫，常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）を含めた幅広い効能取得を目指して開発が進められた。欧米で，うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等による低 Na 血症患者を対象として実施された，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，第 III 相試験（156-02-235：SALT-1 試験，及び 156-03-238：SALT-2 試験）の結果から，本薬はプラセボと比較して投与期間を通じて血清 Na 濃度を一貫して統計学的に有意に上昇させ，30 日間投与の有効性が示された[30]。また，この結果は，低 Na 血症の重症度や原因（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等）によらなかった。この 2 試験の結果を基に，米国で 2009 年 5 月に「心不全，肝硬変及び 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 Na 血症の治療」，欧州で 2009 年 8 月に，スイスで 2019 年 5 月に「成人における SIADH による低 Na 血症の治療」を効能・効果として承認され，現在臨床使用されている。また，欧米のみならず韓国及び中国でも，2011 年 9 月に SIADH による低 Na 血症の承認が得られており，アジア人においても有効性及び安全性が示された[31]。

2019 年 9 月現在，本薬は，既に欧米を含む 45 ヵ国及び地域において SIADH による低 Na 血症の治療薬として市販されており，多くの有効性及び安全性データが集積されている。

これまでの海外臨床試験成績から，本薬が原疾患や重症度にかかわらず SIADH による低 Na 血症患者の血清 Na 濃度を上昇させ，投与期間中は持続的に正常に維持することが示された。本薬の薬理作用及び関連する臨床試験成績を踏まえた結果，本邦においても水分制限を実施しても十分な効果が得られない SIADH における低 Na 血症の治療に対して，本薬は既存治療の問題を解決できる新たな治療薬となり得ると考えられた。

2.5.1.4　臨床試験計画

2013 年 12 月に，日本内分泌学会より厚生労働省に「SIADH における低 Na 血症の改善」の効能・効果に対する開発要望が提出された。2015 年 4 月 22 日の「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（以下，検討会議）」にて医療の必要性が高いと判断され，2015 年 5 月 21 日に厚生労働省より大塚製薬に未承認薬・適応外薬の開発要請が出された（医政研発 0521 第 1 号，薬食審査発 0521 第 1 号）。その後，2015 年 10 月 14 日の「第 25 回検討会議」にて，「国内臨床試験を実施し，申請予定の用法・用量の妥当性（その用法・用量での有効性及び安全性），

規定したモニタリング下での安全性等について確認する必要がある。」と判断されたため，本薬の国内臨床試験（156-14-003）を計画することとなった。

SIADH は指定難病（下垂体性 ADH 分泌異常症，指定難病 72）であり，平成 11 年度に厚生労働省が実施した全国疫学調査では，本邦における SIADH の全患者数は 1,700 人と推計された[26]。また，SIADH 患者 387 例の原因を検討した報告では，中枢神経系疾患が 36%，悪性腫瘍が 32%，胸腔内疾患（肺癌を除く）が 12%，薬剤が 12%，その他が 8%であった[25]。これらの調査報告より，本邦の SIADH 患者は極めて少なく，患者は多科・多院に分散していると考えられたことから，本試験の SAIDH 患者の登録には多くの時間を要することが予測された。実際に，過去に本邦にて実施された SIADH 患者を対象としたモザバプタンの臨床試験の登録速度は [redacted] 例/施設/年であり，12 例の症例登録に [redacted] 年が必要であった。

一方，血清 Na 濃度の最終投与時のベースラインからの変化量を基に，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）の SIADH 患者で得られた成績と同程度の精度で本試験（156-14-003）を計画した場合，100 例（トルバプタン群 50 例，プラセボ群 50 例）規模の SIADH 患者が必要となる。しかしながら，上述したモザバプタンの登録速度に基づき，本試験（156-14-003）を 20 施設で 100 例登録する場合は約 [redacted] 年の登録期間が必要と推測されたことから，本試験において統計学的検討のために十分な症例数を設定し，プラセボ対照試験として実施することは困難と考えられた。そこで，本試験（156-14-003）は，SIADH における低 Na 血症を有する日本人患者を対象に，トルバプタン 7.5～60 mg/日を最大 30 日間投与したときの有効性と安全性を検討することを目的とした小規模の非盲検非対照試験として計画した。ただし，異所性 ADH 産生腫瘍及び異所性 ADH 産生腫瘍以外の原因の SIADH 患者を一定の例数組み入れ，日本人 SIADH 患者における本薬の用法・用量の適切性が評価できるようにした。

なお，本試験の患者数が限られていることから，海外で実施した低 Na 血症患者（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等を含む）を対象とした第 III 相プラセボ対照試験の核となる 2 試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）を含めた海外臨床試験成績を，国内の有効性及び安全性を評価するための参考データとして利用することとした。2009 年に販売承認を取得した欧米での臨床データパッケージは，「心不全，肝硬変及び SIADH 患者を含む，臨床的に問題となる体液貯留型及び体液正常型の低 Na 血症の治療」の効能取得を目的としており，その後，2019 年 5 月に販売承認を取得したスイスでの臨床データパッケージは，「成人における SIADH による低 Na 血症の治療」の効能取得を目的として作成された。

以上の点を踏まえて，本申請にあたりスイスの申請資料を含めて適切と考えられる臨床データパッケージを構築し，本薬の SIADH による低 Na 血症に対する有効性及び安全性評価を行った。

2.5.1.5　規制当局による助言

国内臨床試験（156-14-003）の実施に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に対面助言（医薬品第Ⅱ相試験終了後相談）を行い，[redacted] 及び本薬の [redacted] について相談した。また，本対面助言の事後相談を同年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。医薬品医療機器総合機構より，本邦の [redacted] を対象とした [redacted] について，[redacted]，[redacted] した上で，なお，[redacted] が必要と判断される患者に [redacted] こと，[redacted]

に際しては，[redacted]合併症の発生を確実に予防できる[redacted]とすること，本薬の[redacted]は[redacted]とし，本薬の[redacted]により[redacted]等の理由により，[redacted]に限って，[redacted]が考慮されること，[redacted]などの助言を得た。また，[redacted]は[redacted]の[redacted]試験を参考にするよりも，[redacted]と思われる本薬の[redacted]試験[redacted]のデータを参考に設定する方が適切であること [redacted]試験での[redacted]を基に[redacted]する（[redacted]）ことはやむを得ないとの助言を得た（受付番号：[redacted]，[redacted]，及び[redacted]，資料番号 1.13.2 参照：医薬品第 II 相試験終了後相談議事録，医薬品対面助言事後相談結果要旨）。

なお，承認申請に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月に，医薬品医療機器総合機構との対面助言（医薬品申請前相談）を書面により行った（受付番号：[redacted]，資料番号 1.13.2 参照：治験相談記録）。

2.5.1.6 希少疾病用医薬品の指定

本邦では，「SIADH における低 Na 血症の改善」に対する希少疾病用医薬品の指定申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月に行い，2017 年 3 月に希少疾病用医薬品として指定された［指定番号（29 薬）第 398 号］。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請で生物薬剤学に関する検討は行っていない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

表 2.5.3-1 に薬物動態及び薬力学的作用の検討を行った試験の一覧を示した。

SIADH 患者について，薬物動態及び薬力学的作用の検討を海外 1 試験，国内 1 試験の成績を用いて行った。

表 2.5.3-1　　薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験の一覧

分類	治験計画番号（資料番号）	試験略名	対象	用量 投与期間	実施国
患者を対象として薬物動態又は薬力学的作用を検討した試験	156-12-203（5.3.4.2-01）	臨床薬理試験	SIADH 患者	3.75，7.5，15 mg 1 日	国際共同（日本を含まない）
患者を対象として有効性及び安全性を検討した試験	156-14-003（5.3.5.2-01）	国内第 III 相試験	SIADH 患者	7.5，15，30，60 mg いずれかを 1 日 1 回 最大 30 日間投与	日本

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　SIADH 患者の薬物動態

SIADH 患者にトルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg を単回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞}について用量比例性が認められた。AUC_{∞}の変動性（変動係数）は 36.1%～57.0%の範囲であり，7.5 mg 群の変動係数は 3.75 mg 群及び 15 mg 群と概ね同様であった（156-12-203）。また，日本人 SIADH 患者での反復投与後の血漿中トルバプタン濃度のトラフ値（156-14-003）について，上記試験（156-12-203）の単回投与後 24 時間値と比べて大きな違いは認められなかった。

2.5.3.2　薬力学的作用

2.5.3.2.1　SIADH 患者における薬力学的作用

(1)　1 日尿量・1 日水分収支・尿浸透圧・1 日尿中 Na 排泄量

SIADH 患者にトルバプタン 7.5 mg を単回投与時（Day 1）の 1 日尿量，1 日水分収支，尿浸透圧，1 日尿中 Na 排泄量のベースラインからの変化量は，それぞれ+2316.5 mL，−815.1 mL，−343.2 mEq/L，+2.26 mEq であった（156-14-003）。

トルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量し，増量前後に 1 日尿量を採取した SIADH 患者 4 例のうち 3 例で増量後に 1 日尿量が増加し，尿浸透圧が低下する傾向が認められた。増量時の 1 日水分収支，1 日尿中 Na 排泄量の変化に明確な傾向は認められなかった（156-14-003）。

(2)　血清浸透圧

SIADH 患者にトルバプタン 7.5～60 mg を投与後の血清浸透圧は，投与期間中のすべての測定時点においてベースラインより上昇した（156-14-003）。

(3) 血漿中 AVP 濃度

SIADH 患者にトルバプタン 7.5～60 mg を投与後の血漿中 AVP 濃度は，投与期間中のすべての測定時点においてベースラインより上昇した（156-14-003）。

2.5.3.3 QT への影響

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203）の薬物動態より，SIADH 患者に 60 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{∞}を予測した結果，661 ng/mL 及び 4073 ng·h/mL であった。

健康成人を対象とした QTc への影響を検討した試験（156-[redacted]-245，Thorough QT 試験）では，トルバプタン 300 mg を単回又は 5 日間反復投与時に，トルバプタンによる QTc 延長作用は認められなかった［CTD 第 1 部，既承認時資料（1.13.1），2.7.2.2.2.6 参照］。本試験においてトルバプタン 300 mg を 5 日間反復投与時の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は，それぞれ 994 ng/mL 及び 11500 ng·h/mL であり，SIADH 患者に 60 mg を投与した際に想定される曝露量（C_{max}：661 ng/mL，AUC_{∞}：4073 ng·h/mL）よりも十分高かった。

以上より，曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）の点において，SIADH 患者でも，60 mg までの用量範囲で QTc の延長は認められないことが推測される。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験及び有効性成績

SIADH 患者に対する本薬の有効性は，国内で実施した SIADH 患者を対象とした第 III 相試験（156-14-003）の成績により，評価した（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1　SIADH における低 Na 血症に対する国内臨床試験

治験計画番号	相又は種類	試験デザイン	有効性/安全性解析対象例数
156-14-003	国内第 III 相試験	多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増（トルバプタン 7.5 mg，15 mg，30 mg，60 mg），最大 30 日間投与	16 例

「2.5.5 安全性の概括評価」と共通

また，海外で実施した試験については，SIADH 承認申請のためスイスで提出した CTD「2.7.3 臨床的有効性」（資料番号 5.3.5.3-01）から，低 Na 血症患者（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH などを含む）を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 2 試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）のデータを統合解析した有効性成績（以下，SALT 試験統合）を使用し，主に「SIADH とその他の原疾患（SIADH/other）」グループの有効性成績を参考として，SIADH に対する本薬の有効性の評価を行った。更に，長期投与の有効性の参考として，第 III 相長期投与試験（SALT-WATER 試験）単独での有効性成績も評価した（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2　スイス CTD「2.7.3 臨床的有効性」から使用した低 Na 血症（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等）に対する海外臨床試験（参考）

治験計画番号	相又は種類	試験デザイン	有効性解析対象例数
156-02-235[a] SALT-1 試験	第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増（トルバプタン 15 mg，30 mg，60 mg 又はプラセボ），30 日間投与	SALT-1 試験：184 例 SALT-2 試験：232 例 【SALT 試験統合：416 例】 「SIADH/other」subgroup：173 例（Tolvaptan 群 85 例，Placebo 群 88 例）
156-03-238[b] SALT-2 試験			
156-03-244 SALT-WATER 試験	第 III 相長期投与試験（SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験）	多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増（トルバプタン 15 mg，30 mg，60 mg），最大 214 週間投与	111 例 「SIADH/other」subgroup：58 例

[a] 米国で実施

[b] 国際共同治験（米国，カナダ，ベルギー，ドイツ，イタリア，ポーランド，チェコ共和国，スペイン，ハンガリー）で実施

その他に，SALT-1 及び SALT-2 試験の統合解析データを用いて，事後的に主要な原疾患が SIADH と診断された被験者を特定してサブグループ解析を行った論文報告結果（Verbalis JG らの報告[32]及び Gralla RJ らの報告[33]）も参考データとし，有効性の評価を行った。

2.5.4.2　有効性を評価した試験のデザイン

国内第 III 相試験は，SIADH 患者 16 例に対する本薬の有効性及び安全性を検討した，多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増試験である。本薬の開始用量は 7.5 mg とし，増量基準に従って適量まで用量漸増を行い，被験者ごとに維持用量を決定後，7.5 mg，15 mg，30 mg，又は 60 mg のいずれかの用量で，最大 30 日間まで投与を行った。低 Na 血症が改善して 30 日未満で本薬を投与終了した場合でも，低 Na 血症が再燃した場合は再投与（初回投与後から 30 日経過するまでの期間内）を可能とした。

SALT-1 及び SALT-2 試験の 2 試験は，うっ血性心不全，肝硬変，SIADH などで生じた低 Na 血症に対する本薬の有効性及び安全性を検討した，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験である。被験者をトルバプタン群又はプラセボ群に 1:1［各群約 220 例（SALT-1），約 240 例（SALT-2）目標］で無作為割付けした。2 試験は実施国が異なるものの，同じ対象患者，目的，試験デザインであった。本薬の開始用量は 15 mg とし，30 mg，60 mg と増量基準に従って適量まで用量漸増を行い，被験者ごとに維持用量を決定し，30 日間投与を行った。ただし，維持用量決定後，被験者の状態に応じて，適宜，増減可能とした。SALT-WATER 試験は，本薬を長期投与した際の低 Na 血症患者における 1 年間の安全性を評価することを目的として実施された，国際共同，非対照，非盲検，用量漸増（15 mg，30 mg，60 mg）試験である。

2.5.4.3　対象集団

国内第 III 相試験では，「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）」（資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 付録 1 参照）を用いて SIADH と確定診断された患者のうち，水分制限を実施しても低 Na 血症が改善していない SIADH 患者を対象とした。選択基準には，年齢 20～85 歳の男女で，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 20 mL/kg 以下）を実施しても血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の患者として設定した。低 Na 血症の重症度や SIADH の原疾患（異所性 ADH 産生腫瘍とそれ以外の原因）によって，被験者数が偏らないようにした。

SALT-1 及び SALT-2 試験では，治験責任医師の判断に基づき，うっ血性心不全，肝硬変（腹水を伴う肝不全），SIADH などによる低 Na 血症患者を対象とした。選択基準には，年齢 18 歳以上の男女で，無作為割付前の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満である，体液正常型又は体液貯留型の低 Na 血症患者として設定した。ただし，低 Na 血症の重症度や原疾患によって，被験者数が偏らないように組入れを行った。低 Na 血症の原疾患は，収集したデータに基づいて，うっ血性心不全，肝硬変，SIADH/other の 3 つに分類した。

海外試験の主な選択基準は，国内試験と大きく変わらなかった（2.7.3.1 参照）。

2.5.4.4　主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析方法

国内第 III 相試験の主要評価項目は最終投与翌日における血清 Na 濃度の正常化割合とした。血清 Na 濃度の正常値の定義を 135 mEq/L 以上とし，ベースライン（1 日目治験薬投与前）の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満であった被験者に対し，正常値となった被験者の割合（正常化割合）とその 95%信頼区間を算出した。また，治験実施計画書の症例数設定において，SALT-1 及び SALT-2

試験 2 試験の SIADH 患者のプラセボ群での成績に基づいて，血清 Na 濃度の正常化割合の閾値を 44.3%（プラセボ群の 95%信頼区間の上限）と設定し，有効性を評価した。

副次的評価項目として血清 Na 濃度のベースラインからの変化量，血清 Na 濃度の推移，及び低 Na 血症に伴う臨床症状（食欲不振，嘔吐，頭痛，意識障害，倦怠感）を評価した。血清 Na 濃度の実測値及びそのベースラインからの変化量について記述統計量を算出し，個別推移図を作成した。

SALT-1 及び SALT-2 試験の 2 試験は同じ試験デザインであり，本項ではスイス CTD「2.7.3 臨床的有効性」から 2 試験の有効性データを統合した解析結果（SALT 試験統合）を評価した。主要評価項目は，ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日平均 AUC の変化量の 2 項目であった。副次的評価項目については，本項では国内第 III 相試験と対応する Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を評価した。血清 Na 濃度の正常値の定義は，>135 mEq/L とされた。Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合において，群間比較は，ベースラインの疾患の重症度（<130 mEq/L 又は ≥130 mEq/L）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定（ITT，LOCF）を用いた。Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量において，処置，ベースラインの疾患の重症度（<130 mEq/L 又は ≥130 mEq/L）を因子に，ベースラインの血清 Na 濃度を共変量とした共分散分析（ITT，LOCF）により，群間比較が行われた。

2.5.4.5　解析対象集団

(1)　国内第 III 相試験

国内第 III 相試験の有効性の主たる解析対象集団は，「有効性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の血清ナトリウムのデータが得られた被験者）」を用いた。

(2)　SALT 試験統合

スイス CTD「2.7.3 臨床的有効性」の SALT 試験統合の解析対象集団（データセット）は，本項で記載する有効性評価項目では「ITT (Intent-to-treat) Dataset」を用いた（2.7.3.1.4.1 参照）。

2.5.4.6　被験者の内訳及びベースライン特性

2.5.4.6.1　被験者の内訳

国内第 III 相試験では，本薬が投与された 16 例中 11 例（68.8%）が試験を完了した（完了例のうち 1 例が再投与例）（表 2.7.3.3.1.1-1 参照）。SALT 試験統合の「SIADH/other」グループでの完了例の割合は，トルバプタン群 79.3%，プラセボ群 73.9%であった（表 2.7.3.3.1.1-3 参照）。最も多かった中止理由は，国内第 III 相試験，SALT 試験統合のいずれも有害事象の発現であった。

2.5.4.6.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

国内第 III 相試験の被験者の平均年齢は 71.9 歳，男性の割合が 81.3%と女性より多く，平均 BMI は 21.0 kg/m^2 であった。SIADH の原疾患は，異所性 ADH 産生腫瘍が 10 例（すべて肺癌），それ以外の原疾患が 6 例であった。なお，それ以外の原疾患の内訳は，肺疾患 5 例（慢性閉塞性肺疾

患，肺腺癌，横隔神経麻痺による胸腔内圧上昇，肺癌術後，気管支動脈走行異常）と中枢神経系疾患 1 例（視床出血）であった。ベースラインの血清 Na 濃度は 130 mEq/L 未満が 10 例，130 mEq/L 以上が 6 例であり，平均血清 Na 濃度は 126.9 mEq/L（範囲 119～133 mEq/L）であった。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループの被験者の平均年齢は 63 歳，男女比は同程度（48% vs 52%）であった。また，ほとんどが体液正常型（92.2%）で，ベースラインの血清 Na 濃度の中央値は 129.39 mEq/L（範囲 121～135 mEq/L）であった。

2.5.4.7　有効性の結果

2.5.4.7.1　主要評価項目及び副次的評価項目

国内第 III 相試験では，最終投与翌日に 16 例中 13 例（81.3%）で血清 Na 濃度が正常化した。主要評価項目の正常化割合 81.3%は，閾値（44.3%）を超えており，本薬の有効性が確認された。

本薬投与開始後，3 日目に血清 Na 濃度の正常化割合が 80%となり，維持用量決定日の正常化割合も 80%であった。維持用量決定日及び最終投与翌日での正常化割合は同程度であり，効果が持続していた。最終投与翌日の維持用量別正常化割合は，7.5 mg が 90.9%（10/11 例），15 mg が 75.0%（3/4 例）であり，最終用量別正常化割合は，7.5 mg が 100.0%（8/8 例），15 mg が 66.7%（4/6 例），60 mg が 100.0%（1/1 例）であった。維持用量決定後に増量した被験者が 5 例認められたため，維持用量の分布に比べ，最終用量の分布では高用量の割合が増えていた。また，多くの被験者が 15 mg までで正常化を達成しており，30 mg 以上の用量を必要とした被験者は最終用量が 60 mg となった 1 例のみであった。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループの血清 Na 濃度の正常化割合は，投与期間中のすべての時点で，プラセボ群と比較してトルバプタン群で高く，投与期間を通じて，一貫して群間で有意差（OC，$p < 0.0001$）が認められた。Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合は，プラセボ群 21.6%（19/88 例）に対してトルバプタン群 65.9%（56/85 例）であり，統計学的に有意な差（LOCF，$p < 0.0001$）が認められた。

国内第 III 相試験の副次的評価項目のうち，血清 Na 濃度の推移及びその変化量に関して，本薬が投与されたすべての被験者で血清 Na 濃度が上昇し，投与期間中の血清 Na 濃度はベースラインと比較して高値が維持されていた。ベースライン及び最終投与翌日の平均血清 Na 濃度は，それぞれ 126.9 mEq/L 及び 137.9 mEq/L であった。最終投与翌日の血清 Na 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。なお，本薬投与終了後はベースライン値に復する傾向が認められた。ベースライン時に低 Na 血症に伴う臨床症状が 1 つ又は複数認められた被験者は 16 例中 6 例であった。原疾患が進行し，転帰が死亡の被験者 2 例で症状の悪化や判定不能が認められたが，その他の被験者における臨床症状は，最終投与翌日にいずれも改善又は変化なしであった。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループの血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量は，Day 4，Day 30，及び投与期間中のすべての時点でプラセボ群と比較してトルバプタン群で一貫して統計学的に有意に（MMRM，$p < 0.0001$）大きかった。本薬投与による上昇は Day 1（投与後 8 時間）から認められ，30 日の投与期間を通じて持続していた。Day 30 の血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量は，トルバプタン群 7.74 ± 5.25 mEq/L，プラセボ群 2.59 ± 4.70 mEq/L であ

り，有意差（LOCF，$p < 0.0001$）が認められた。なお，本薬投与終了後 1 週間以内に，トルバプタン群の血清 Na 濃度はプラセボ群とほぼ同程度まで低下した。

2.5.4.7.2　特別な集団での有効性

2.5.4.7.2.1　主要評価項目及び副次的評価項目におけるサブグループ解析

国内第 III 相試験では，SIADH の原疾患（異所性 ADH 産生腫瘍，それ以外の原因）別，及びベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別に，有効性評価項目に対するサブグループ解析を行った（2.7.3.3.4.1，2.7.3.3.4.2 参照）。SIADH の原疾患別及びベースラインの血清 Na 濃度別の血清 Na 濃度の正常化割合は, いずれの部分集団においても全体の結果と同様に閾値（44.3%）を超えていた。SIADH の原疾患やベースラインの血清 Na 濃度によって有効性に大きな相違は認められなかった。なお，最終投与翌日の血清 Na 濃度の変化量については，ベースラインの血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満の患者（12.7 mEq/L）の方が 130 mEq/L 以上の患者（8.2 mEq/L）よりやや大きく増加する傾向が認められた。

2.5.4.7.2.2　投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度変化量と背景因子との関連性

国内第 III 相試験及び SALT 試験統合データを用いて，投与開始後 24 時間の血清 Na 濃度の変化と，各背景因子（ベースライン血清 Na 濃度，年齢，体重，腎機能）との関連性を探索的に検討した（2.7.3.3.6 参照）。ベースライン血清 Na 濃度との関連性では，国内第 III 相試験，SALT 試験統合のいずれも，ベースラインの血清 Na 濃度が低値の患者集団で，投与開始後 24 時間の血清 Na 濃度の増加量が大きい傾向がみられた。年齢，体重，腎機能と血清 Na 濃度のベースラインからの変化量には，関連性はみられなかった。

2.5.4.7.2.3　SIADH 患者のサブグループ解析（参考）

SALT 試験統合データを用いて，事後的に主要な原疾患が SIADH と診断された被験者を特定して「SIADH 患者」によるサブグループ解析を行った論文報告（Verbalis JG らの報告 [32]，Gralla RJ らの報告 [33]）の結果から，SALT 試験統合の「SIADH 患者」の血清 Na 濃度の正常化割合は，トルバプタン群 66.6%，プラセボ群 26.8%であった。「SIADH と癌を有する患者」と「SIADH 患者全体」とを比較した結果も，癌の有無にかかわらず同様であり，原疾患又は癌併発の有無で，本薬の有効性に異なる傾向は認められなかった。

2.5.4.7.3　有効性評価のまとめ

1) 国内第 III 相試験の結果, 本薬投与によって最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合（81.3%）は，治験実施計画書で規定した閾値（44.3%）を超える高い値を示し，日本人 SIADH 患者の血清 Na 濃度を正常化させることが確認された。本薬が投与されたすべての被験者で血清 Na 濃度が上昇し，投与 3 日目に血清 Na 濃度の正常化割合が 80%に達し，投与期間中は効果が持続していた。また SIADH の原疾患（異所性 ADH 産生腫瘍とそれ以外の原因）やベースラインの血清 Na 濃度によって有効性に大きな相違は認められなかった。
2) 海外試験の成績は，SALT 試験統合の「SIADH/other」グループの結果より，血清 Na 濃度の正常化割合及びベースラインからの変化量でトルバプタン群のプラセボ群に優る効果が認

められた。

3) 国内第 III 相試験及び SALT 試験統合データを用いたサブグループ解析の結果，ベースラインの血清 Na 濃度が低値の患者集団では，投与開始後 24 時間の血清 Na 濃度の増加量が大きい傾向がみられた。

2.5.4.8 用法及び用量の設定根拠

国内第 III 相試験では，SIADH 患者 16 例に対して 7.5 mg を開始用量として本薬を投与した。投与開始翌日に軽度の「低ナトリウム血症の急速補正」が 1 例（ベースライン血清 Na 濃度 120 mEq/L 未満の患者）認められたが，7.5 mg の忍容性に問題はなかった（2.7.4.2.1.5 参照）。また，一部の被験者では 7.5 mg で血清 Na 濃度の正常化が得られており，7.5 mg を開始用量として設定することとした。

維持用量は治験実施計画書で規定された増量基準に準じて決定され，維持用量決定日に 80.0%（12/15 例）の被験者で血清 Na 濃度が正常化しており，維持用量は適切に選択されていた。維持用量（維持用量を再設定した被験者については初回維持用量）の内訳は，7.5 mg が 11 例，15 mg が 4 例，維持用量未決定の被験者が 1 例であった。なお，維持用量決定後に，用量調整が必要になった被験者が 6 例（増量 5 例，減量 1 例）認められたが，維持用量決定日及び最終投与翌日での正常化割合はいずれも 80%以上であったことから，投与期間を通じて，被験者個々に調整された本薬の用量は適切であったと考えられた。維持用量が決定した被験者の最終用量の内訳は 7.5 mg 8 例，15 mg 6 例，60 mg 1 例であり，投与中止例（15 mg の 2 例）以外は，最終投与翌日においても血清 Na 濃度が正常化していた。

国内第 III 相試験で，高頻度に発現した有害事象又は副作用は口渇であり，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。試験全体で死亡例は 2 例認められたが，死因はいずれも肺腺癌（原疾患の進行）であり，本薬との関連性は否定されている。重篤な有害事象は 5 例に発現したが，検査及び経過観察目的で入院時に上室性期外収縮及び心室性期外収縮（単発）が確認された 1 例以外は，SIADH の原疾患に対する治療，原疾患の状態や進行に関連するものであり，いずれも本薬との関連性は否定されている。維持用量が最高用量の 60 mg となった 1 例について，投与 8 日目より 30 日目まで 60 mg が投与されたが，投与期間中に特に安全性上の問題は認められず，日本人 SIADH 患者に対する本薬 1 日 1 回 7.5 mg 投与から 15 mg，30 mg，60 mg への漸増投与は，概ね安全で忍容性が良好であることが示唆された。

したがって，本薬 1 日 1 回 7.5 mg より投与開始し，血清 Na 濃度の推移や臨床症状の変化を確認しながら，必要に応じて，望ましい血清 Na 濃度に達するまで段階的に増量可能とし，最高用量は 1 日 60 mg までとすることが望ましいと考えた。

2.5.4.9 有効性の長期維持及び耐薬性

国内第 III 相試験では，本薬投与によって血清 Na 濃度が正常化した被験者においても，投与終了後 1 週間程度で血清 Na 濃度が投与開始前のレベルまで低下し，多くの被験者で再び低 Na 血症を呈した。低 Na 血症の原疾患が治癒せず，本薬投与終了に伴い水利尿作用が消失したため，血清 Na 濃度が低下したと考えられる。

本薬の長期投与による有効性は，海外 SALT-WATER 試験の結果から示されている（2.7.3.5 参

照）。先行試験の SALT-1 及び SALT-2 試験から SALT-WATER 試験に移行した被験者の約半数が「SIADH/other」グループであった。SALT-WATER 試験においても，SALT-1 及び SALT-2 試験と同様，本薬投与後にベースラインからの血清 Na 濃度の上昇が認められ，血清 Na 濃度の改善が長期間に渡って持続した。なお，本薬投与を終了/中止すると，SALT-1 及び SALT-2 試験と同様に血清 Na 濃度は低下した。

以上より，本薬の投与期間中は有効性が維持されることが示され，耐薬性は認められないと考えられた。慢性化した低 Na 血症は原疾患が残る限り継続する場合が多い。したがって，低 Na 血症の原疾患が適切に治療されるまで，又は低 Na 血症が臨床的に問題とならなくなるまで，本薬投与による治療を継続することが望ましい。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験及び安全性成績

SIADH 患者に対する本薬の安全性は，SIADH 患者を対象とした国内第 III 相試験（156-14-003）の成績により，評価した（表 2.5.4-1）。

また，海外で実施した試験については，SIADH 承認申請のためスイスで提出した CTD「2.7.4 臨床的安全性」（資料番号 5.3.5.3-03）から，低 Na 血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 4 試験（156-02-235，156-03-238，156-04-246，156-08-275）を統合解析した安全性成績（以下，海外第 III 相試験統合）を参考として，安全性の評価を行った。SALT-1 及び SALT-2 試験を含むこれら 4 試験は，いずれも本薬 15～60 mg の用量漸増，米国/国際共同，多施設共同，プラセボ対照試験であることから，4 試験のデータを統合解析した。なお，海外第 III 相試験統合の「SIADH/other」グループで発現した有害事象についても評価した（表 2.7.4.1.1.2-1 参照）。更に，長期投与の安全性の参考として，SALT-WATER 試験（156-03-244）単独での安全性成績も評価した（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1　スイス CTD「2.7.4 臨床的安全性」から使用した低 Na 血症に対する海外臨床試験（参考）

治験計画番号	相又は種類	試験デザイン	安全性解析対象例数
156-02-235 SALT-1 試験	第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験	低 Na 血症（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等）患者，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増（トルバプタン 15 mg，30 mg，60 mg 又はプラセボ），30 日間投与	【海外第 III 相試験統合】 「全体集団」 Tolvaptan 群：318 例， Placebo 群：303 例 「SIADH/other」subgroup Tolvaptan 群：159 例， Placebo 群：164 例
156-03-238 SALT-2 試験			
156-04-246		高齢（50 歳以上）の慢性又は無症候性の低 Na 血症患者，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増（トルバプタン 15 mg，30 mg，60 mg 又はプラセボ），30 日間投与	
156-08-275		希釈性低 Na 血症患者，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，単盲検，用量漸増（トルバプタン 15 mg，30 mg，60 mg 又はプラセボ），30 日間投与	
156-03-244 SALT-WATER 試験	第 III 相長期投与試験	SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験	「全体集団」：111 例 「SIADH/other」subgroup：58 例

国内試験（評価資料）は「2.5.4 有効性の概括評価」と共通

その他に，海外で実施した SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203）も参考資料として，安全性の評価を行った（表 2.7.4.1.1.1-4 参照）。

2.5.5.2　曝露状況及び人口統計学的特性

国内第 III 相試験では，治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とし，治験に参加した 16 例全例が含まれた。本薬の平均曝露期間は 22.6 日（中央値は 29.0 日）であった。曝露期間別被験者の割合は，「30 日間」が 37.5%（6/16 例）と最も多く，次いで「22～29 日間」が 31.3%（5/16 例）であった。治験実施計画書に基づく本薬の維持用量決定時の用量は，7.5 mg が 11

例と最も多く，次いで 15 mg が 4 例であり，残り 1 例は中止したため維持用量が決定されなかった。維持用量が 30 mg 及び 60 mg の被験者は認められなかった。維持用量決定後に一部の被験者で用量が変更されたため，最終用量の内訳は，7.5 mg が 8 例，15 mg が 6 例，60 mg が 1 例であった。

低 Na 血症患者を対象とした海外第 III 相試験統合の治験薬曝露期間は，試験期間を通じてトルバプタン群（318 例）及びプラセボ群（303 例）で同程度であり，いずれの群も 29～36 日間投与された被験者が最も多かった。試験期間中の本薬の平均（標準偏差）投与量は 34.5（17.2）mg であった。人口統計学的及び他の基準値の特性に投与群間の偏りは認められず，完了例/中止例の割合もトルバプタン群とプラセボ群の間に大きな違いは認められなかった。また，低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」に分類された被験者（トルバプタン群 159 例，プラセボ群 164 例）によるサブグループ解析の結果は，全体集団と同様であった。

SALT-WATER 試験の「SIADH/other」グループでの試験期間中の本薬の平均（標準偏差）曝露期間は，892.3（503.3）日であった。SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験は単回投与試験であり，29 例に本薬が投与された。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

国内第 III 相試験で有害事象は 93.8%（15/16 例）に発現し，最も多く認められた有害事象は，口渇及び食欲減退が各 3 例（18.8%）であった。高度の有害事象は 2 例（肺腺癌・循環虚脱 1 例と肺腺癌・背部痛 1 例）に認められたが，いずれも治験薬との関連性は否定された。副作用は 62.5%（10/16 例）に発現し，最も多く認められた副作用は口渇 3 例（18.8%）で，次いで血中クレアチニン増加及び体重減少が各 2 例（12.5%）であった。

海外第 III 相試験統合での有害事象の発現割合は，トルバプタン群 80.5%（256/318 例），プラセボ群 74.6%（226/303 例）と同程度であった。高頻度（いずれかの投与群で 10%以上）に認められた有害事象は，末梢性浮腫（トルバプタン群 11.0%，プラセボ群 10.6%，以下同順）及び口渇（11.9%，4.0%）であった。プラセボ群と比べてトルバプタン群で 3%以上高い発現割合であった有害事象は，口渇（11.9%，4.0%），口内乾燥（9.4%，3.0%），便秘（8.5%，3.6%），無力症（6.3%，3.3%），及び頻尿（6.0%，3.0%）であり，これらを除きその他の有害事象の発現割合は群間で同程度であった。高度の有害事象の発現割合も群間で同程度であり，いずれの群も 2%以上に発現した高度の有害事象は認められなかった。副作用は，プラセボ群（23.1%）よりトルバプタン群（33.6%）で高く，本薬の水利尿作用から予測される口渇，口内乾燥，及び頻尿などの有害事象発現頻度による違いと考えられた。高頻度（いずれかの投与群で 10%以上）に認められた副作用は，口渇（11.9%，4.0%）のみであった。プラセボ群と比べてトルバプタン群で 3%以上高い発現割合であった副作用は，口渇（11.9%，4.0%），口内乾燥（8.5%，3.0%），及び頻尿（6.0%，3.0%）であった。「SIADH/other」グループでの有害事象の発現割合は，トルバプタン群 70.4%（112/159 例），プラセボ群 70.1%（115/164 例）と同程度であり，全体集団と同様の結果であった。

SALT-WATER 試験の「SIADH/other」グループで発現割合が 10%以上であった有害事象は，低ナトリウム血症 29.3%，末梢性浮腫 20.7%，貧血が 15.5%，下痢，口渇，及び低カリウム血症が各 13.8%，筋骨格痛及び頭痛が各 12.1%，疲労，尿路感染，挫傷，関節痛，背部痛，浮動性めまい，咳嗽，及び高血圧が各 10.3%であった。低ナトリウム血症の発現は，投与中断時，投与終了後のフ

ォローアップ期など本薬を投与していない時期に多く認められた。SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験での有害事象の発現割合は 13.8%（4/29 例）であった。トルバプタン 7.5 mg 群に浮動性めまい，15 mg 群に小細胞肺癌，不眠症，多尿がそれぞれ認められた。

2.5.5.4　死亡及び重篤な有害事象

国内第 III 相試験での死亡は，試験期間中（治験薬の初回投与後 19 日目）及び試験終了後（治験薬の最終投与後 30 日以内）に各 1 例認められ，いずれも肺腺癌（SIADH 原疾患の進行）による死亡であり，治験薬との関連性は否定された。死亡例 2 例には治験薬投与期間中にその他の重篤な有害事象が認められており，試験期間中の死亡例には「背部痛」が，試験終了後の死亡例には「循環虚脱」が認められ，いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡例以外で重篤な有害事象は 3 例に認められ，「意識消失」，「菌血症・出血・反回神経麻痺」，及び「上室性期外収縮・心室性期外収縮」が各 1 例であった。「上室性期外収縮・心室性期外収縮」は，外来移行後翌日に頻尿が認められ，外来受診時に動悸等の訴えがあり，検査及び経過観察目的で入院となった。ホルター心電図の解析により中等度の上室性・心室性期外収縮（単発）が確認されたが，本薬の用量を 15 mg から 7.5 mg に減量後，回復した。「意識消失」及び「菌血症・出血・反回神経麻痺」は，治験責任医師によって，異所性 ADH 産生腫瘍患者における原疾患及びその治療に関連するものと判断されており，いずれも治験薬との関連性は否定された。

海外第 III 相試験統合で死亡に至った有害事象の発現割合は，トルバプタン群 7.2%（23/318 例），プラセボ群 5.0%（15/303 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上の死亡に至った有害事象は，心不全，死亡，敗血症，敗血症性ショック，及び呼吸不全であった。個々の有害事象による死亡の発現割合に特に問題となる群間差は認められなかった。「SIADH/other」グループでの発現割合は，トルバプタン群 3.1%（5/159 例），プラセボ群 3.0%（5/164 例）と投与群間で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は，トルバプタン群 26.4%（84/318 例），プラセボ群 24.8%（75/303 例）であり，投与群間で同程度であった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，うっ血性心不全（トルバプタン群 2.5%，プラセボ群 2.0%，以下同順），低ナトリウム血症（0.9%，2.3%），及び急性腎障害（2.2%，1.7%）であった。「SIADH/other」グループでの発現割合は，トルバプタン群 13.2%（21/159 例），プラセボ群 18.9%（31/164 例）であり，いずれかの投与群で 2%以上に発現した重篤な有害事象はなく，各事象の発現割合に特に問題となる群間差は認められなかった。

SALT-WATER 試験の「SIADH/other」グループで死亡に至った有害事象の発現割合は 1.7%で，尿路性敗血症の 1 例であった。「SIADH/other」グループでの重篤な有害事象の発現割合は 55.2%（32/58 例）で，発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，低ナトリウム血症 15.5%（9/58 例）及び冠動脈疾患 5.2%（3/58 例）であった。SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験では，治験期間中に認められた死亡に至った有害事象は小細胞肺癌（原疾患の進行）の 1 例のみで治験薬との関連性は否定されており，その他に重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.5　投与中止に至った有害事象

国内第 III 相試験で投与中止に至った有害事象は 31.3%（5/16 例）に発現した。肺腺癌による中止が 2 例であった。その他に，低ナトリウム血症の急速補正，肝機能異常，及び血中クレアチニ

ン増加が各 1 例であった。このうち低ナトリウム血症の急速補正及び血中クレアチニン増加は，治験薬との関連性が否定されなかった。

海外第 III 相試験統合で投与中止に至った有害事象の発現割合は，トルバプタン群 9.4%（30/318 例），プラセボ群 9.6%（29/303 例）であり，投与群間で同程度であった。トルバプタン群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，急性腎障害（3 例），肺の悪性新生物（2 例），及び心不全（2 例）であった。「SIADH/other」グループでの投与中止に至った有害事象の発現割合は，トルバプタン群 6.3%（10/159 例），プラセボ群 7.9%（13/164 例）であった。「SIADH/other」グループのトルバプタン群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

SALT-WATER 試験の「SIADH/other」グループの投与中止に至った有害事象発現割合は 10.3%（6/58 例）であり，2 例以上に認められた投与中止に至った事象はなかった。

2.5.5.6　注目すべき有害事象

本薬の薬理作用及びこれまでに他の患者集団で認められた有害事象に基づき，本薬との関連性が考えられる有害事象として，本項では以下の 5 項目について記載した（2.7.4.2.1.5 参照）。

(1)　脱水及び体液量減少関連の有害事象

国内第 III 相試験では，脱水及び体液量減少関連の有害事象は 6 例であり，このうち口渇（3 例）が最も多く認められた。海外第 III 相試験統合では，脱水及び体液量減少関連の有害事象の発現割合は，トルバプタン群［20.1%（64/318 例）］の方がプラセボ群［5.9%（18/303 例）］より高かった。このうち高頻度に認められた有害事象は，口渇及び口内乾燥であり，いずれもトルバプタン群の発現割合が高く，本薬の水利尿作用によるものと考えられる。その他の事象はいずれも 2%未満であり，投与群間で差は認められなかった。

(2)　脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象

国内第 III 相試験では，脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象は血中クレアチニン増加 2 例であった。いずれも軽度であり，投与継続可能又は投与中止にて回復した。海外第 III 相試験統合では，脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象の発現割合は，トルバプタン群［3.5%（11/318 例）］，プラセボ群［3.0%（9/303 例）］で同程度であった。このうち高頻度に認められた有害事象は血中クレアチニン増加（各群 5 例）であったが，投与群間で差は認められなかった。

(3)　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

国内第 III 相試験では，低 Na 血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象は低ナトリウム血症の急速補正 1 例及び意識消失 1 例であった。低ナトリウム血症の急速補正は，治験薬投与中止にて回復した。海外第 III 相試験統合では，低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連有害事象の発現割合は，トルバプタン群［3.1%（10/318 例）］，プラセボ群［1.0%（3/303 例）］であった。このうち高頻度に認められた有害事象は脳症で，トルバプタン群 6 例（1.9%），プラセボ群 2 例（0.7%）に発現した。事象ごとの発現割合は，低ナトリウム血症の急速補正（トルバプタン群 0.6%及びプラセボ群 0.0%）を含め，投与群間で差は認められなかった。なお，国内及び海外試験のいずれも橋中心又は末梢性の髄鞘崩壊は報告されなかった。

(4) 肝障害関連の有害事象

国内第 III 相試験では，肝障害関連の有害事象は 3 例であった。1 例が本薬 7.5 mg 投与 7 日目に肝機能異常を発現して治験薬投与中止となったが，化学療法に伴う有害事象であり，治験薬との関連性は否定された。海外第 III 相試験統合では，肝障害関連の有害事象の発現割合は，トルバプタン群［11.6%（37/318 例）］，プラセボ群［8.6%（26/303 例）］で同程度であった。このうち高頻度に認められた有害事象は，腹水（トルバプタン群 5.0%，プラセボ群 4.3%）であった。その他の事象はいずれも 2%以下の発現であった。

(5) 高ナトリウム血症関連の有害事象

国内第 III 相試験では, 高ナトリウム血症関連の有害事象は血中ナトリウム増加 1 例であった。海外第 III 相試験統合では, 高ナトリウム血症関連の有害事象の発現割合は, トルバプタン群 0.6%（2/318 例），プラセボ群 0.0%（0/303 例）であった。

2.5.5.7 臨床検査値

国内第 III 相試験では, 臨床検査の各項目で本薬の投与による安全性上の問題は認められなかった。

海外第 III 相試験統合では，高頻度に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常（トルバプタン群の 10%以上に発現）は，血糖（22.3%），尿素窒素（18.6%），及び尿酸（12.3%）の上昇，アルブミン（16.9%），血清 Na（16.7%），及びヘモグロビン（15.9%）の低下であった。これら異常が認められた被験者の多くはベースライン値も高値又は低値であり，臨床的に問題となるものではなかった。

2.5.5.8 バイタルサイン，体重，及び心電図

国内第 III 相試験では，バイタルサイン及び心電図で，本薬投与前後で特に意味のある変化は認められなかった。体重のベースラインから最終投与翌日までの平均変化量（標準偏差）は，−1.67（2.27）kg であった。

海外第 III 相試験統合では，バイタルサイン及び体重の最終投与時への平均変化量において，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。本薬投与はバイタルサインに対して悪影響を及ぼさなかった。最終投与時の心拍数の平均増加量はトルバプタン群（12.43 回/分）の方がプラセボ群（8.85 回/分）よりも高かったが，その他の心電図パラメータの平均変化量にトルバプタン群とプラセボ群で大きな差はなかった。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.9.1 内因性要因

内因性要因として，SIADH 原疾患，SIADH 重症度（ベースライン血清 Na 濃度），年齢，及び性別について有害事象の発現割合を分析した（2.7.4.5 参照）。その結果，有害事象の発現割合は SIADH 原疾患，SIADH 重症度，年齢，性別の患者背景によるそれぞれの部分集団間で概ね同様であった。

2.5.5.9.2　有害事象の予防，軽減，管理方法

本薬の水利尿作用に関する有害事象（脱水や高 Na 血症，低 Na 血症の急速補正など）の多くは，投与初期に発現する。これら有害事象の発現割合や程度を軽減するため，本薬を投与する際は，患者に適切な水分補給の指導を行うことを添付文書で注意喚起する。なお，血清 Na 濃度の急上昇のリスクを回避するために，本薬投与初日は水分摂取（口渇感による飲水行動）制限を解除し投与期間中は血清 Na 濃度等を観察しながら，適切な水分補給を行う必要があるが，本薬投与を中止・中断した場合は，血清 Na 濃度が急激に低下する可能性があるため，標準治療の水分摂取制限の再開を考慮すべきである。

2.5.5.9.3　重度の低 Na 血症患者

投与開始前の血清 Na 濃度が低値の患者集団では，本薬投与開始 24 時間後での血清 Na 濃度の増加量が大きいことが示唆されたことから（2.5.4.7.2 参照），低 Na 血症の急速補正のリスクが高いと考えられる患者集団では，合併症のリスクを軽減するために，より低用量からの投与開始を考慮する必要がある。

2.5.5.9.4　高齢者

国内第 III 相試験では，16 例中 15 例が 65 歳以上の患者であった。海外試験の結果からは，有害事象の発現割合に年齢区分による違いは特に認められなかったが，一般に高齢者では生理機能が低下しており，また，脱水症状を起こしやすいとされているため，患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

2.5.5.9.5　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳時の本薬の投与は推奨されない。動物実験で，催奇形性及び胚・胎児死亡（ウサギ）及び胚又は胎児移行（ウサギ，ラット）が報告されている。

2.5.5.9.6　過量投与，依存性，乱用及び反跳現象

本薬の過量投与は報告されていない（2.7.4.5.5 参照）。本薬はヒト血漿蛋白との結合率が高い（> 98%）ことから，本薬の除去に血液透析は有効ではないと考えられる。

本薬は薬物乱用を想定して規制されている薬剤ではない。また，これまでにヒトで依存性及び乱用を誘発する可能性に関する試験を実施していない（2.7.4.5.6 参照）。

現時点では，反跳現象（ベースライン時の症状より悪化する）を示すデータはない。

2.5.5.10　製造販売後の使用経験

本薬の市販後データは，2019 年 1 月 18 日に発行された PSUR 第[redacted]版（集積期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に基づいて記載した。本薬の最初の承認は，2009 年 5 月 19 日（国際誕生日）に米国で取得された。

2009 年 5 月 19 日以降，累積で 15705 人が本薬の臨床試験プログラムに組み入れられ，このうち 9732 人の被験者に本薬が投与された。市販後データから，本薬による全世界の推定累積曝露量及び推定曝露期間は，それぞれ約 319542 人・年及び 60494 人・年であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された重篤な副作用は，自発報告では 3576 件，市販後の非介入試験からの報告では 3612 件であった。このうち，報告が多かった重篤な副作用は，自発報告では低ナトリウム血症の急速補正 298 件，高ナトリウム血症 227 件，死亡 212 件，肝機能異常 131 件，入院 104 件，市販後の非介入試験からの報告では低ナトリウム血症の急速補正 159 件，血中尿素増加 142 件，腎機能障害 106 件，死亡 105 件であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

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場合や原疾患の治療後に SIADH の病態が遷延する場合もあるため，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が実施される。最も一般的な対症療法は飲水制限であるが，極度の口渇から既定の飲水制限ができない場合や，原疾患の治療を行う上で飲水制限が困難な場合や，飲水制限ができたとしても飲水制限だけでは十分な効果が得られない場合もあり，飲水制限のみの治療には限界がある。また，V_2-受容体拮抗薬であるモザバプタンは，既存の対症療法で効果不十分な場合の治療選択肢として用いられるが，効能は異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH における低 Na 血症のみに限定され，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おらず投与期間にも制限がある。また，臨床開発が国内のみで市販後の投与例数も少ないことから，安全性データの規模は大きくない等の課題がある。

本薬は，本邦において心性浮腫，肝性浮腫，ADPKD を含めた幅広い効能・効果で承認されている。以下に SIADH を対象とした本薬の国内第Ⅲ相試験を含む臨床試験成績に基づき本薬のベネフィットを記載した。

(1)　血清 Na 濃度の高い正常化割合

国内第 III 相試験において，本薬は水分制限を実施しても効果不十分であった SIADH 患者の血清 Na 濃度を上昇させ，最終投与翌日の正常化割合は 81.3%（13/16 例）と高い値を示した。海外 SALT 試験統合の結果からも，本薬を投与された低 Na 血症患者の血清 Na 濃度を上昇させることが確認されており，SIADH/other グループの Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合は，プラセボ群 21.6%に対してトルバプタン群 65.9%と高い値を示し，有意差（$p < 0.0001$）が認められた。

(2)　速やかな効果発現と投与中の効果持続性

国内第 III 相試験において，投与開始後，7.5 mg から増量基準に従って適量まで用量漸増を行い，被験者ごとに維持用量を決定後，7.5 mg，15 mg，30 mg，又は 60 mg のいずれかの用量で，最大 30 日間まで投与を行った。本薬投与 3 日目までに血清 Na 濃度が 135 mEq/L に達した被験者が多く認められ，効果発現までの時間は速やかであった。また本薬が投与されたすべての被験者で血清 Na 濃度が上昇し，血清 Na 濃度は投与開始前と比較して投与期間を通じて高値が維持されていた。SALT 試験統合の結果からも，血清 Na 濃度の正常化割合において初回投与後 8 時間からプラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的な有意差（$p < 0.0001$）が認められた。血清 Na 濃度の推移において，投与期間中のすべての時点で，プラセボ群と比較してトルバプタン群の有意な（$p < 0.0001$）血清 Na 濃度の上昇が認められており，投与期間を通じて持続していた。

(3)　背景因子に影響されない効果

国内第 III 相試験，SALT 試験統合の結果から，年齢，性別，重症度，原疾患別の各部分集団の血清 Na 濃度の正常化割合や効果に大きな違いはなかった。国内第 III 相試験の SIADH の原疾患

別（異所性 ADH 産生腫瘍，それ以外の原因）の血清 Na 濃度の正常化割合は，全体の結果と同様に閾値（44.3%）を超えており，SIADH の原疾患によって有効性に大きな相違は認められなかった。また，SALT 試験統合データからの事後解析にて，SIADH 患者での本薬の有効性は，癌の有無に関係なく同様であったことが報告されている。なお，国内第 III 相試験では，重度の低 Na 血症以外にも，無症状かつ軽度（血清 Na 濃度 125～134 mEq/L）の患者を組み入れ，これらの患者に対しても有効性が確認された。

(4) 豊富な有効性及び安全性データを持つ V_2-受容体拮抗薬

本薬は，V_2-受容体拮抗薬として，低 Na 血症，心性浮腫，肝性浮腫，ADPKD を含めた幅広い効能を目指して開発が進められた。米国，欧州 31 ヵ国，韓国及び中国を含む 45 ヵ国及び地域において SIADH による低 Na 血症の治療薬として承認され，現在臨床使用されており，多くの有効性及び安全性データが集積されている。7 日間を超えた投与に対する検討がされていないモザバプタンと異なり，欧米で実施された SALT-WATER 試験では，SIADH における低 Na 血症患者に対して本薬が 30 日を超えて投与され，長期間にわたる有効性と安全性が確認されている。これまでの海外臨床試験成績から，本薬が SIADH による低 Na 血症患者の血清 Na 濃度を正常化させ，標準治療以上の治療上の有益性をもたらすことが示された。

以上より，本薬による治療は，水分制限を実施しても十分な効果が得られない，異所性 ADH 産生腫瘍以外の原疾患も含む SIADH 患者に対して，新たな治療手段を提供することとなり，SIADH 患者に与えるベネフィットは大きいと考えられた。

2.5.6.2 リスク

SIADH における低 Na 血症を有する日本人患者において, 本薬 1 日 1 回 7.5 mg 投与から 15 mg, 30 mg，60 mg までの漸増投与は概して忍容性が高く，本薬の主要なリスクは投与中止又は減量によって管理可能であった。新たな安全性シグナルは確認されなかった。

国内第 III 相試験で最も多く認められた有害事象は，口渇及び食欲減退（各 3 例）であった。SALT 試験統合の「SIADH/other」グループにおいて，高頻度に認められた有害事象（トルバプタン群で発現割合 5%以上）は, 口内乾燥及び口渇（各 10.7%）, 便秘（10.1%）, 頭痛及び頻尿（8.2%）, 末梢性浮腫（6.9%），低カリウム血症及び疲労（5.7%），低血圧（5.0%）であり，いずれも本薬の薬理作用及び低 Na 血症患者の所見と一致するものであった。これらの有害事象は軽度又は中等度であり，本薬の中止又は減量によって管理可能であった。本薬の水利尿作用による有害事象のうち，口渇，頻尿，多尿などは，重大な障害又は死亡につながるものではないが，生活に支障をきたす症状であり，添付文書で注意喚起することにした。

国内第 III 相試験で，死亡例含む重篤な有害事象が 5 例に認められた。このうち治験薬との関連性が否定されなかった重篤な有害事象 1 例は検査及び経過観察目的で入院した事例（治験薬減量にて回復）であり，残りの 4 例はいずれも治験薬との関連性は否定されている。その他に本薬の薬理作用による注目すべき有害事象として以下の事例が認められた。

国内第 III 相試験で低ナトリウム血症の急速補正が 1 例に認められたが, 投与中止により回復した。一般的に，急激な血清 Na 濃度の上昇は浸透圧性脱髄症候群（ODS）を引き起こす可能性があ

る。本薬投与開始後に低ナトリウム血症の急速補正や ODS が認められた場合の対処法は，速やかに本薬の投与を中止することである。低ナトリウム血症の急速補正や ODS を避けるためには，新たに投与を開始，増量又は再開する時の本薬の用量・用法の決定を，血清 Na 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べきである。また，投与開始又は再開日は水分制限を解除し，必要に応じ飲水量の増量又は輸液により，血清 Na 濃度の上昇が 10 mEq/L/24h を超えないように注意する。投与期間中も，血清 Na 濃度等を注意深く観察し，慎重に用量を適宜増減することが重要である（2.5.5.9.2 参照）。

なお，急激な血清 Na 濃度の上昇によって発現する中枢障害について，2010 年の心性浮腫承認時は「橋中心髄鞘崩壊症」と記載していたが，本項では学術的に「浸透圧性脱髄症候群」が汎用されている現在の学術的背景を鑑み，橋中心髄鞘崩壊症を浸透圧性脱髄症候群と書き換えた。橋中心髄鞘崩壊症（central potine myelinolysis：CPM）が報告された当初は，慢性アルコール中毒や低栄養との関連が考えられていたが，現在では，低ナトリウム血症の急速補正が第一義的な原因として考えられている。約 10%の症例で病変部は橋底部にとどまらず，内包，視床，基底核，小脳や大脳白質にも広がり，これらは橋中心髄鞘崩壊症と同様の機序で出現していると考えられ，extrapontine myelinolysis と呼ばれるようになり，両者を併せて浸透圧性脱髄症候群と呼ばれるようになった[34]。ま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 30 年度改訂）でも「浸透圧性脱髄症候群」として記載されている [15]。

国内第 III 相試験で脱水が 1 例に認められたが，軽度で投与中止には至らなかった。高 Na 血症は認められなかった。脱水の発現時に水分補給等の適切な対応が行われない場合，脱水は進行するおそれがあり，高 Na 血症，血栓症などの重篤な転帰を辿るリスクがある。本薬の投与期間中に口渇や脱水などの症状が現れた場合には，水分補給を行うよう指導するとともに，口渇感が持続する場合には本薬の減量についても考慮する。

国内第 III 相試験で肝機能異常が 1 例に認められた。化学療法に伴う有害事象として治験薬との関連性は否定されたものの，本薬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ため，最新の添付文書に従って，本薬投与開始前に肝機能検査を実施し，少なくとも投与開始 2 週間は頻回に検査を実施する。やむを得ず，その後も投与継続する場合には，適宜検査を行う。また，低 Na 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，定期的に本薬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が必要である。

国内第 III 相試験，SALT-1 及び SALT-2 試験で得られた結果から，本薬の投与を中止・中断後に，血清 Na 濃度が急激に低下するおそれがある。本薬の投与を中止・中断する場合は，速やかに標準治療の水分制限を再開し，低 Na 血症再発の可能性がなくなるまでの間は，血清 Na 濃度の評価を頻繁に行うべきである（2.5.5.9.2 参照）。

以上より，本薬を SIADH 患者に投与する時は，本薬投与による急激な血清 Na 濃度上昇のリスクに基づいて用量を調整し，投与開始時，増量又は再開する時は入院下で血清 Na 濃度及び体液量の状態を監視しながら慎重に行うこと，患者や医師に適切な飲水指導などを行うよう十分な情報提供をすることで，本薬の水利尿作用によるリスクを軽減できると考える。

2.5.6.3　ベネフィット・リスク評価

本邦では，SIADH は「指定難病」の対象疾患に指定されており，「SIADH における低 Na 血症の改善」について 2015 年の「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」にて医療の必要性が高いと判断され，本薬は「SIADH における低 Na 血症の改善」を「予定される効能又は効果」として, 2017 年に希少疾病用医薬品の指定を受けている。SIADH は, 脳浮腫や頭痛，嘔気・嘔吐，傾眠などの中枢神経症状を伴うことがあるため，適切な治療が行われない場合，死に至る可能性もあり血清 Na 濃度の改善が必要である。

本邦では，SIADH における低 Na 血症の補正を目的とした標準治療として飲水制限が主に使用されているが，十分な効果が得られない又は効果の持続が難しい場合や，飲水制限は原疾患の治療を行う上で困難な場合もある。バソプレシン V_2-受容体拮抗薬であるモザバプタンは水利尿作用により SIADH に伴う低 Na 血症を改善させるが, 異所性 ADH 産生腫瘍以外の原因による SIADH 患者には使用できない。また投与期間も最大 7 日間と限定されている。このような既存治療の問題を解決できる新たな治療薬が医療現場から望まれている。

本薬は，SIADH 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し，水分制限を実施しても効果不十分な低 Na 血症に対して，血清 Na 濃度の改善及び維持が可能であり，異所性 ADH 産生腫瘍以外の原疾患による SIADH においても同様の有効性が認められた。本薬の投与により，安全性に大きな問題は認められず，想定されるリスクは添付文書で注意喚起することで軽減又は回避することができると考えられた。また国内第 III 相試験の成績は，海外試験で得られているベネフィット・リスクプロファイルと同様であり，新たなリスクも確認されなかった。

以上のことから，本邦の SIADH における低 Na 血症の治療に関して，モザバプタンと同じ異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH に加え，異所性 ADH 産生腫瘍以外の原疾患による SIADH（薬剤性を除く）も含めた水分制限及び他の既存治療で効果不十分な低 Na 血症の治療に，本薬を用いることは妥当と考える。本薬は未だ満たされていない医療上のニーズに応え，SIADH における低 Na 血症患者に対する新たな治療薬になると考えられる。

2.5.6.4　補遺

該当なし。

2.5.7　参考文献

1　有馬 寛．下垂体後葉－低 Na 血症のアプローチ．日本内科学会雑誌；2014；103（4）：849-54.（資料番号 5.4-01）

2　石川 三衛．医学と医療の最前線　高齢者の低 Na 血症と水代謝異常．日本内科学会雑誌．2013；102（7）：1807-13.（資料番号 5.4-02）

3　Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med. 2006;119(7 Suppl 1):S30-5.（資料番号 5.4-03）

4　Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007;17;356(20):2064-72.（資料番号 5.4-04）

5　Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia - a hospital-based study. Clin Endocrinol. 2006;65:246-9.（資料番号 5.4-05）

6　Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. Cost Eff Resour Alloc 2006;4:10.（資料番号 5.4-06）

7　Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12):e80451.（資料番号 5.4-07）

8　Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. Eur J Endocrinol. 2015;173(1):71-81.（資料番号 5.4-08）

9　Wald R, Jaber BL, Price LL, et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. Arch Intern Med. 2010;170(3):294-302.（資料番号 5.4-09）

10　Corona G, Giuliani C, Verbalis JG,et al. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0124105.（資料番号 5.4-10）

11　Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(1):70-6.（資料番号 5.4-11）

12　Hoorn EJ, Bouloux PM, Burst V. Perspectives on the management of hyponatraemia secondary to SIADH across Europe. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26 Suppl 1 :S27-32.（資料番号 5.4-12）

13　Huda MS, Boyd A, Skagen K, et al. Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. Postgrad Med J. 2006;82(965):216-9.（資料番号 5.4-13）

14　Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. Kidney Int. 2015; 88(1):167-77.（資料番号 5.4-14）

15　一般社団法人 日本内分泌学会．バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）．日本内分泌学会雑誌．2019；95 Suppl：18-20.（資料番号 5.4-15）

16　中尾 一和 編．2 章，抗利尿ホルモン不適切分泌症候群（SIADH）と低ナトリウム血症，5 章，酸塩基平衡と水・電解質代謝総論．最新内分泌代謝学．診断と治療社：2013．p.143-6, p.295-8．（資料番号 5.4-16）

17　庄司 優，太田 耕造，木村 時久．SIADH の治療．ホルモンと臨床．1995；43（10）：1021-8.（資料番号 5.4-17）

18　Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med. 2006;119(1):71.e1-8.（資料番号 5.4-18）

[19] Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, et al. Hyponatremia in geriatric inhospital patients: effects on results of a comprehensive geriatric assessment. Gerontology. 2012;58(5): 430-40.（資料番号 5.4-19）

[20] Gunathilake R, Oldmeadow C, McEvoy M, et al. Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons. J Am Geriatr Soc. 2013;61(10):1838-9.（資料番号 5.4-20）

[21] Bun S, Serby MJ, Friedmann P. Psychotropic medication use, hyponatremia, and falls in an inpatient population; a retrospective study. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(3):395-7.（資料番号 5.4-21）

[22] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. Am J Med. 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.（資料番号 5.4-22）

[23] 矢﨑 義雄 編．12.3 章，4）抗利尿ホルモン不適合分泌症候群．内科学第 10 版．朝倉書店；2013．p.1585-7.（資料番号 5.4-23）

[24] 高久 史麿，尾形 悦郎，黒川 清，矢崎 義雄 監．6 章，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群．新臨床内科学第 9 版．医学書院；2009．p.771-2．（資料番号 5.4-24）

[25] 小川 聡 編．ADH（AVP）不適合分泌症候群．内科学書 改訂第 8 版 Vol.5．中山書店；2013．p.71-4．（資料番号 5.4-25）

[26] 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．p.3-16.（資料番号 5.4-26）

[27] 難病情報センター．平成 28 年度末現在 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数，対象疾患・都道府県別．2017.（資料番号 5.4-27）

[28] 石川 三衛．SIADH どのように診断するか，MRHE との鑑別．Fluid Management Renaissance 2013；3（1）：46-51.（資料番号 5.4-28）

[29] Laville M, Burst V, Peri A, et al. 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):i1-20.（資料番号 5.4-29）

[30] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355(20):2099-112.（資料番号 5.4-30）

[31] Chen S, Zhao JJ, Tong NW, et al. 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. 2014;54(12):1362-7.（資料番号 5.4-31）

[32] Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Eur J Endocrinol. 2011;164(5):725-32.（参考文献番号 5.4-32）

[33] Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, et al. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. Cancer Med. 2017;6(4):723-9.（資料番号 5.4-33）

[34] 清水 文崇，神田 隆．内科疾患と脳神経疾患：診断と治療の進歩 VIII．内分泌，代謝疾患と脳神経疾患．日本内科学会雑誌．2012; 101(8): 2226-31.（資料番号 5.4-34）