

新薬展望 2015

第Ⅱ部 注目の新薬 [V₂-受容体拮抗薬]

一般名：トルバプタン

「サムスカ[®]錠 7.5mg,
同 15mg, 同 30mg」

東原 英二*

バゾプレシン V₂-受容体拮抗薬であるトルバプタンは、ナトリウム利尿をあまり伴わない水利尿作用があり、低ナトリウム血症、体液貯留の治療薬として開発され、本邦では、2010年に心不全による体液貯留、2013年に肝硬変による体液貯留の承認を受けている。2003年にモザバプタン(トルバプタンの前段階の薬)が多発性嚢胞腎モデル動物に有効であると発表され、数年の準備を経て2007年から多発性嚢胞腎患者1,445人を対象として、トルバプタンの有効性と安全性を検討する国際共同治験が行われた。腎臓容積増大速度を約50%、腎機能低下速度を約30%緩和する結果が2012年秋に発表され、本邦では2014年3月に多発性嚢胞腎治療薬として承認され、臨床使用が始まっている。

■キーワード：多発性嚢胞腎、バゾプレシン、バゾプレシン受容体、バゾプレシン受容体拮抗薬、トルバプタン、腎臓容積

1 バゾプレシン受容体

アルギニンバゾプレシン (AVP) は1895年に昇圧物質として発見され、その名前が付けられた。その後、腎での水再吸収作用があることが判明し、抗利尿ホルモン(ADH)としても認識されている。

AVPのシグナル伝達作用は、三種のAVP受容体を介して行われる。すなわち、V_{1a}、V_{1b}(当初、V_{3R}と命名されていた)およびV₂である。V_{1a}受容体(V_{1aR})は血管平滑筋細胞、肝細胞、脳など、腎臓では直血管(vasa recta)、皮質部集合管のintercalated cellsに存在する。V_{1b}受容体(V_{1bR})は下垂体前葉に豊富に存在し、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌や脳の認識機能に関与している。

V_{1aR}とV_{1bR}はCa²⁺とphosphatidylinositol伝達経路を介してシグナル伝達を行うのに対して、V₂-受容体(V_{2R})はサイクリックアデノシンーリン酸(cAMP)を介しシグナル伝達を行い、体液の調節に関与している。V_{2R}は皮質部・髄質部集合管におけるAVP/V_{2R}/AQP2(アクアポリン2)システムを介して水輸送に関与することが基本的作用であるが、V_{2R}は太いヘンレ上行脚やMacra densa、接合尿細管にも強い発現があり、Epithelial Na⁺ channel (ENaC)、urea transporters、Bumetanide-sensitive Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (BSC-1)の活性調節にも関与してNaCl輸送や尿濃縮に関与するcountercurrent multiplication(対向流増幅機能)を調節している¹⁾。

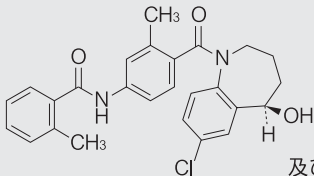
また最近では、V_{1aR}とV_{1bR}の作用がより明ら

*杏林大学医学部多発性嚢胞腎研究講座・特任教授(ひがしはら・えいじ)

V₂-受容体拮抗薬「サムスカ®錠 7.5mg, 同 15mg, 同 30mg」

表1-1 トルバプタンの概要

多発性嚢胞腎に対しては可及的に常時 V₂R を抑制する目的で、1日2回服用が行われる。多尿による睡眠障害を緩和する目的で不均等投与を行う。1回目の8時間後に2回目の服用を行う。

一般名	トルバプタン
商品名	サムスカ®錠 7.5mg, 同 15mg, 同 30mg
剤形	錠剤
化学構造式	構造式：  及び鏡像異性体 化学名：N-[4-[(5 <i>RS</i>)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl]-2-methylbenzamide 分子式：C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ 分子量：448.94
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（錠 7.5mg）. 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（錠 7.5mg, 錠 15mg）. 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嚢胞腎の進行抑制（錠 7.5mg, 錠 15mg, 錠 30mg）。ただし、両側総腎容積が 750mL 以上かつ、腎容積増大速度が概ね 5%/年以上である場合に適用すること。
用法・用量	心不全における体液貯留：1日1回 15mg 肝硬変における体液貯留：1日1回 7.5mg 常染色体優性多発性嚢胞腎：60mg を1日2回（朝 45mg, 夕 15mg）から1週間以上の間隔を空けて段階的に 90mg（朝 60mg, 夕 30mg）、120mg（朝 90mg, 夕 30mg）に増量。CYP（チトクロム P450）3A4 を阻害する薬剤との併用、重度の腎機能障害のある患者では減量。

(インタビューフォームより)

かになり、AVP はこれらの受容体相互間の働きを通じて、NaCl 輸送、H⁺分泌、Renin-angiotensin-aldosterone axis と密接な連関を有し、身体の体液の平衡維持に関わっていることが明らかになってきている²⁾。

2 バゾプレシン受容体拮抗薬 (表1)

AVP 受容体拮抗薬の開発は、最初はペプチド拮抗薬の開発として 1960 年代に始まった。これらのペプチド拮抗薬は、AVP の抗利尿作用と昇圧作用に拮抗したが、V₂R に対する弱い刺激作用 (agonist) も有していた。アゴニスト作用は腎プロスタ

グランディンの種差のためと考えられたが、大きな問題点は経口投与できないことと、生物学的半減期が短い点にあった³⁾。

大塚製薬では 1984 年頃よりバゾプレシン受容体拮抗薬の開発に着手している。大塚製薬の Yamamura 等は、1991 年に経口投与可能で半減期の長い非ペプチド性 V₁-受容体拮抗薬 (OPC-21268) の開発に成功した⁴⁾。この OPC-21268 を元に選択的 V₂R 拮抗薬 OPC-31260 (モザバプタン)、さらに強力な利尿作用を有する OPC-41061 (トルバプタン、商品名:サムスカ®) が開発された⁵⁾⁶⁾。

表1-2 トルバプタンの概要

多発性嚢胞腎患者にサムスカ®を投与するためには【サムスカ® ADPKD e-Learning】を受講して、「受講終了証」を取得し、その際に配布される「サムスカ®カード」または「受講終了証」のコピーを患者に渡す必要がある。

警告	<p>心不全および肝硬変における体液貯留の場合</p> <p>本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症をきたし、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症をきたすおそれがあることから、入院下で投与を開始または再開すること。また、特に投与開始日または再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。</p> <p>常染色体優性多発性嚢胞腎の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、常染色体優性多発性嚢胞腎について十分な知識を持つ医師の下で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取および定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性および危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。 2. 特に投与開始時または漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。 3. 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値および総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前および増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
禁忌	<p>心不全および肝硬変における体液貯留の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分または類似化合物(モザバプタン塩酸塩等)に対し、過敏症の既往歴のある患者 2. 無尿の患者 3. 口渇を感じない、または水分摂取が困難な患者 4. 高ナトリウム血症の患者 5. 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者 6. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人 <p>常染色体優性多発性嚢胞腎の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分または類似化合物(モザバプタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 口渇を感じない、または水分摂取が困難な患者 3. 高ナトリウム血症の患者 4. 重篤な腎機能障害 (eGFR〔推算糸球体濾過量〕15mL/分/1.73m²未満)のある患者 5. 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性嚢胞腎に合併する肝嚢胞を除く)またはその既往歴のある患者 6. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
代謝	主に肝臓のCYP3A4で代謝される。糞中および尿中に排泄される。
肝・腎障害患者への投与時の注意	<p>【心不全および肝硬変における体液貯留の場合】適正な水分補給が困難な肝性脳症の患者は禁忌</p> <p>【常染色体優性多発性嚢胞腎の場合】慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性嚢胞腎に合併する肝嚢胞を除く)またはその既往歴のある患者は禁忌。重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/分/1.73m²未満)のある患者は禁忌。重度の腎機能障害のある患者では減量すること(クレアチニンクリアランスが30mL/分未満の患者では血漿中濃度が増加するため)となっている。</p>

V₂-受容体拮抗薬「サムスカ®錠 7.5mg, 同 15mg, 同 30mg」

表1-3 トルバプタンの概要

多発性嚢胞腎患者にサムスカ®を初回投与するに際しては、飲水教育などの目的のために短期の入院が必要とされている。

妊婦・幼小児・高齢者への投与時の注意	妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌。授乳は中止。幼小児には安全性は未確立(投与経験無し)。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ので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
併用禁忌薬	なし
承認年月	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：2010年10月 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：2013年9月 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嚢胞腎の進行抑制：2014年3月
薬価収載年月日	サムスカ®錠 7.5mg：2013年5月31日 サムスカ®錠 15mg：2010年12月10日 サムスカ®錠 30mg：2014年5月23日
承認条件	<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嚢胞腎の進行抑制> 1. 常染色体優性多発性嚢胞腎の治療および本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によつてのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によつて処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性および有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。
製造販売会社	大塚製薬株式会社

(インタビューフォームより)

AVP受容体拮抗薬はvaptan(バプタン)と総称されているが、その後いくつかのバプタンが開発された。トルバプタンの特徴は他のバプタンと比較して、V₂Rに対する親和性が高いこと、経口服用が可能な点にある。(表2)⁷⁾。

3 トルバプタンと低ナトリウム血症 (表3)

トルバプタンはその作用機序から、低ナトリウム血症の治療薬としての可能性が考えられたので、心不全、肝硬変、SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone)等を原因とする低ナトリウム血症患者に対する臨床試験が2003年4月から2005年12月にかけて欧米で実施された⁸⁾。体液が減少していない低ナトリウ

ム血症(血清ナトリウム濃度<135mmol per liter)を有する患者(プラセボ223人、トルバプタン225人)を対象とした。トルバプタンを15mgで開始して、血清ナトリウム濃度を指標にして、必要なら30mgから60mgまで増量して30日間投与した。結果、血清ナトリウム濃度と精神面での改善を認め、このSALT-1とSALT-2試験によって、2009年に米国で低ナトリウム血症(心不全、肝硬変、SIADH等による)の治療薬として承認を受けている。

欧州ではSIADHによる低ナトリウム血症の薬剤として承認され、その後、アジアでも低ナトリウム血症の薬剤として承認されている。

なお、トルバプタンの多発性嚢胞腎(Polycystic Kidney Disease: PKD)に対する臨床試験(後

表2 臨床試験が行われた V₂R 拮抗薬

トルバプタンの特徴は他のバプタンと比較して、V₂R に対する親和性が高いこと、経口服用が可能な点にある。

一般名	商品名	投与経路	選択性 (V _{1a} /V ₂)	V ₂ R 親和性 (K _i) (nmol/L)	開発会社
トルバプタン	サムスカ	経口	29	0.43	Otsuka
Lixivaptan*		経口	100	0.60	Wyeth-Ayerst Cardiokine
Satavaptan*		経口 / 静注	112	4.1	Sanofi-Aventis
モザバプタン	フィズリン	経口	10	25.4	Otsuka
Conivaptan	Vaprisol	静注	0 ~ 15	1.11	Astellas

* Lixivaptan と Satavaptan は市販されなかったため、商品名を省略している。

(文献7より)

表3 サムスカの世界での承認・発売状況

日本では異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH に対して、2006 年 10 月にモザバプタン（トルバプタンの 1 世代前の V₂R 拮抗薬：商品名：フィズリン）が承認されている。

適応症	用量	国・地域名	発売開始年月
低ナトリウム血症 (心不全, SIADH などによる)	15 ~ 60mg	米国・カナダ・アジア (一部)	2009 年 6 月
低ナトリウム血症 (SIADH による)	15 ~ 60mg	欧州・アジア (一部)	2009 年 9 月
心不全・肝硬変による体液貯留	7.5 ~ 15mg	日本・アジア (一部)	2010 年 12 月
多発性嚢胞腎	60 ~ 120mg	日本	2014 年 3 月

SIADH : Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone, ADH : 抗利尿ホルモン

(筆者作成)

述) の過程で、肝機能障害が発生することが判明し、2013 年に米国においては肝硬変による低ナトリウム血症が適応から除外された。

4 心不全・肝硬変による 体液貯留に対する臨床効果 (表3)

いくつかの Phase II 研究の後、2003 年 10 月から 2006 年 2 月にかけて心不全悪化のために入院した患者 4,133 人 (北米, 南米, 欧州) を対象にトルバプタン 30mg/ 日を平均 9.9 カ月間服用した EVEREST 試験が実施された。短期では症状の改善が認められたが、長期の生存率、心不全再発率等にプラセボ群との間に有意差を認めなかった⁹⁾。これらの結果から、欧米では心不全の治療薬としてトルバプタンの使用は許可されなかった。

一方、日本では、既存の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者 110 人を対象に、15mg/ 日のトルバプタンを 7 日間追加投与し、体液貯留の改善を見た QUEST 研究¹⁰⁾、および既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者 164 人を対象に、従来の治療に追加する形でトルバプタン 7.5mg を 7 日間投与した ASCITES 研究¹¹⁾で、腹水、下肢の浮腫の減少を見ている。

これらの臨床試験を元に 2010 年 10 月に心不全における体液貯留に対して、2013 年 9 月に肝硬変における体液貯留に対して適応が認められている。

日本ではトルバプタンの水利尿作用を、低ナトリウム血症改善面と体液量の平衡維持の面で評価が行われている。

V₂-受容体拮抗薬「サムスカ®錠 7.5mg, 同 15mg, 同 30mg」

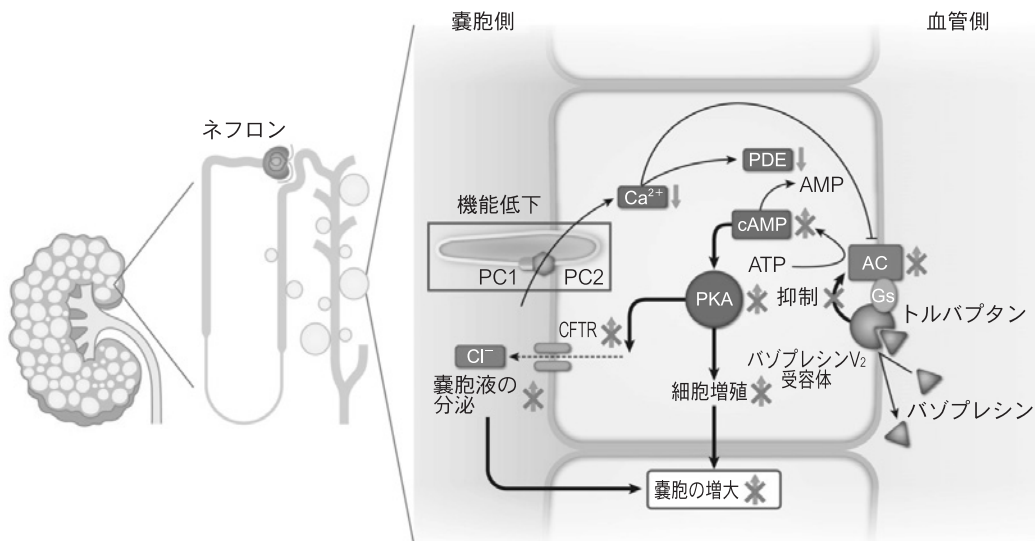


図1 トルバプタンの作用機序

PKD (多発性嚢胞腎) 細胞では PC (ポリシスチン) 機能異常により、細胞内 Ca (カルシウム) 濃度が低下する。そのため PDE 活性が低下し、AC 活性が高まり、細胞内 cAMP 濃度が高まる。その結果 PKA 活性が高まり細胞増殖や嚢胞溶液分泌が高まる。サムスカは V₂R を阻害することで、AC 活性を抑制して嚢胞増大を抑制する。

PDE : Phosphodiesterase, cAMP : サイクリックアデノシン一リン酸

AC : adenylyclase, PC : ポリシスチン, PKA : Protein Kinase A

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

ATP : アデノシン三リン酸, GS : G 蛋白質

(サムスカ錠の作用機序と臨床成績 [大塚製薬株式会社] の説明図 [東原英二 監修] より)

5 PKD への適応

1) トルバプタンが PKD 治療薬になる

基礎的背景 (図 1)

PKD は、PKD1 あるいは PKD2 の遺伝子変異により、両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生し、増大する遺伝性疾患である。PKD1 と PKD2 の遺伝子産物であるポリシスチン 1 (PC1) とポリシスチン 2 (PC2) は Transient Receptor Potential Channel for Polycystin (TRPP) subfamily で、カルシウム (Ca) チャンネルとして働いている。PC1 と PC2 は腎臓上皮細胞、血管内皮細胞、胆管細胞等の繊毛に存在する。尿管腔の内側に存在する繊毛は、尿管液の流れに反応して屈曲し、その時に受ける shear stress は PC や繊毛機

能に関係する蛋白を活性化し、細胞外と小胞体から Ca イオンを細胞質内へ流入させ、細胞質内 Ca 濃度を高める。繊毛機能に関する蛋白をコードする遺伝子異常が嚢胞性腎疾患をもたらすことが明らかとなり、繊毛疾患 (Ciliopathy) として概括されている¹²⁾。

PKD 細胞では PC 機能異常により、尿管上皮細胞の Ca 濃度は低値になっている。細胞内 Ca 濃度が低下すると、cAMP 分解酵素 (Phosphodiesterase : PDE) 活性が低下し、また cAMP を産生する adenylyclase (AC) 活性が高まるので、細胞内 cAMP 濃度が高まる。その結果、cAMP 依存性 Protein Kinase A (PKA) 活性が高まり、種々のシグナル経路 (EGF/EGFR, Wnt, Raf/MEK/ERK, JAK/STAT, mTOR 等) が活性化され、細胞増殖が

表4 TEMPO 試験

TEMPO 試験の患者選択基準は、米国で行われた多発性嚢胞腎患者観察研究 (CRISP 研究) の結果を参考に決定された。その後の本邦の研究結果も、CRISP 研究を支持している。

対象	<ul style="list-style-type: none"> ・ADPKD と診断された患者 (Ravine criteria) ・18 ~ 50 歳 (日本人は 20 ~ 50 歳) ・CCr \geq 60mL/分 (Cockcroft-Gault 式による) ・両側腎臓容積 \geq 750mL
方法	<ul style="list-style-type: none"> ・サムスカ[®] 45/15mg, 60/30mg, 90/30mg またはプラセボを 1 日 2 回, 3 年間投与 ・投与量は 1 週間ごとに忍容可能な量まで漸増。
デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・多施設, 二重盲検, プラセボ対照, 平行群間
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・両側総腎容積の変化率 (%)
副次評価項目	複合副次評価項目 : <ul style="list-style-type: none"> ・ADPKD の進行を示す臨床項目の発現 (腎機能, 高血圧, 腎臓痛, アルブミン尿) 非複合副次評価項目 : <ul style="list-style-type: none"> ・漸増期間終了後をベースラインとした時の, eGFR の変化率 (1 / 血清クレアチニン値) ・高血圧でない被験者での, 安静時平均動脈圧のベースラインからの変化 ・腎臓痛スコアの平均 AUC のベースラインからの変化 ・高血圧でない被験者での, 高血圧の進行イベント ・高血圧の被験者での, 降圧治療の減少

TEMPO : Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes

ADPKD : 常染色体優性多発性嚢胞腎, CCr : クレアチニンクリアランス

eGFR : 推算糸球体濾過量, AUC : 血中濃度-時間曲線下面積

(文献 19 より)

起こる。繊毛は細胞極性 (尿細管構造形成) 維持に
関与しており, 細胞極性機能を失った細胞増殖が
起こると嚢胞が形成される。また PKA は Cystic
Fibrosis Transmembrane Conductance Regu-
lator (CFTR) を刺激し, 嚢胞内への Cl 分泌を高
める。

腎集合管に存在する V₂R は AVP の作用を受け,
AC/cAMP/PKA/AQP2 を介して水透過性を高め
るが, この過程で cAMP/PKA は PKD 動物モデル
では嚢胞を増大させる。同じ AC をソマトスタチ
ンは抑制するので, 治療薬として期待されてい
る。

以上のような理解の背景に立って, カンザス大
学の解剖学者 Gattone II は V₂R 拮抗薬モザバプ
タンを常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) モデ
ルマウスに皮下投与し, 嚢胞の進展を抑制するこ
とを 1999 年に初めて発表した¹³⁾。この発表は当

初あまり注目を集めなかったが, 2003 年に Gat-
tone II がモザバプタンを ARPKD モデルラット
とマウスに経口投与しても嚢胞進展抑制効果を認
めることを発表したところ, 大きな注目を集め
た¹⁴⁾。この実験では, 既に嚢胞が認められている
週齢のラットとマウスにモザバプタンを投与して
も効果が認められ, モザバプタンが嚢胞の発生の
みならず, 既に形成された嚢胞の進展を抑制する
可能性を示した。さらに Torres は, 常染色体優
性多発性嚢胞腎 (ADPKD) モデルマウスにモザバ
プタンを経口投与しても嚢胞の進展抑制が認めら
れることを発表し¹⁵⁾, Wang らはモザバプタンだ
けではなく, トルバプタンにおいても同様な効果
があることを発表した¹⁶⁾。

2) トルバプタンの PKD に対する global 臨床開発

2003 年 10 月に Nature Medicine に掲載され

V₂-受容体拮抗薬「サムスカ®錠 7.5mg, 同 15mg, 同 30mg」

表5 ベースラインにおける患者の人口統計的および臨床特性*

TEMPO 試験は世界 15 カ国 129 施設で 1,445 人を対象として行われた。トルバプタン群とプラセボ群が 2:1 の割合で割り振られた。3 年間の試験を完遂したのはトルバプタン群 77.0%、プラセボ群 86.2%であった。

	トルバプタン (961 人)	プラセボ (484 人)		トルバプタン (961 人)	プラセボ (484 人)
特性			現在使用している薬剤 - 患者数 (%)		
男性 - 患者数 (%)	495 (51.5)	251 (51.9)	アンジオテンシン変換 酵素阻害薬	419 (43.6)	199 (41.1)
年齢 - 歳	39 ± 7	39 ± 7	アンジオテンシン受容 体拮抗薬	307 (31.9)	165 (34.1)
人種 - 患者数 (%) †			アンジオテンシン変換 酵素阻害薬, アンジ オテンシン受容体拮 抗薬または両者	683 (71.1)	350 (72.3)
白人	810 (84.3)	408 (84.3)	β 遮断薬	171 (17.8)	94 (19.4)
アジア系	121 (12.6)	62 (12.8)	カルシウム拮抗薬	180 (18.7)	104 (21.5)
その他	30 (3.1)	14 (2.9)	利尿薬	32 (3.3)	14 (2.9)
層別因子 - 患者数 (%)			身長 - cm	173.5 ± 10.4	173.6 ± 7.8
高血圧	765 (79.6)	382 (78.9)	体重 - kg	79 ± 18	79 ± 18
推定クレアチニンクリア ランス < 80mL/分	242 (25.2)	130 (26.9)	血圧 - mmHg		
総腎容積 < 1,000mL	197 (20.5)	101 (20.9)	収縮期	128.6 ± 13.5	128.3 ± 13.5
既往症 - 患者数 (%)			拡張期	82.5 ± 9.9	82.5 ± 9.3
血尿	338 (35.2)	164 (33.9)	総腎容積 - mL	1,705 ± 921	1,668 ± 873
腎臓痛	496 (51.6)	239 (49.4)	身長補正総腎容積 - mL/m	979 ± 515	958 ± 483
腎結石症	187 (19.5)	109 (22.5)	血清クレアチニン - mg/dL ‡	1.05 ± 0.30	1.04 ± 0.32
尿路感染	290 (30.2)	164 (33.9)	血清クレアチニン逆数 - (mg/mL) ⁻¹	102.27 ± 27.21	104.30 ± 35.60
貧血	105 (10.9)	48 (9.9)	推定クレアチニンクリア ランス - mL/分 §	104.08 ± 32.76	103.80 ± 35.60
蛋白尿	233 (24.2)	116 (24.0)	推定 GFR - mL/分 / 1.73m ² ¶	81.35 ± 21.02	82.14 ± 22.73
CKD ステージ			尿アルブミン / クレアチ ニン比	7.2 ± 14.3	8.6 ± 21.7
ステージ 1	330 (34.5)	173 (35.9)			
ステージ 2	465 (48.5)	224 (46.5)			
ステージ 3	163 (17.0)	84 (17.4)			
ステージ 4	0 (0)	1 (0.2)			

* プラスマイナスの値は平均 ± SD である。いずれのベースライン特性にも、有意な群間差は認められなかった。

GFR は糸球体濾過値を意味する。

† 人種は自己報告であった。

‡ クレアチニンの値を μmol/L に変換するためには、88.4 をかける。

§ 推定クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault の式を利用して測定した。

¶ 推定 GFR は、人種について補正した Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration の式を利用して測定された。

CKD：慢性腎臓病，SD：標準偏差

(文献 19 より)

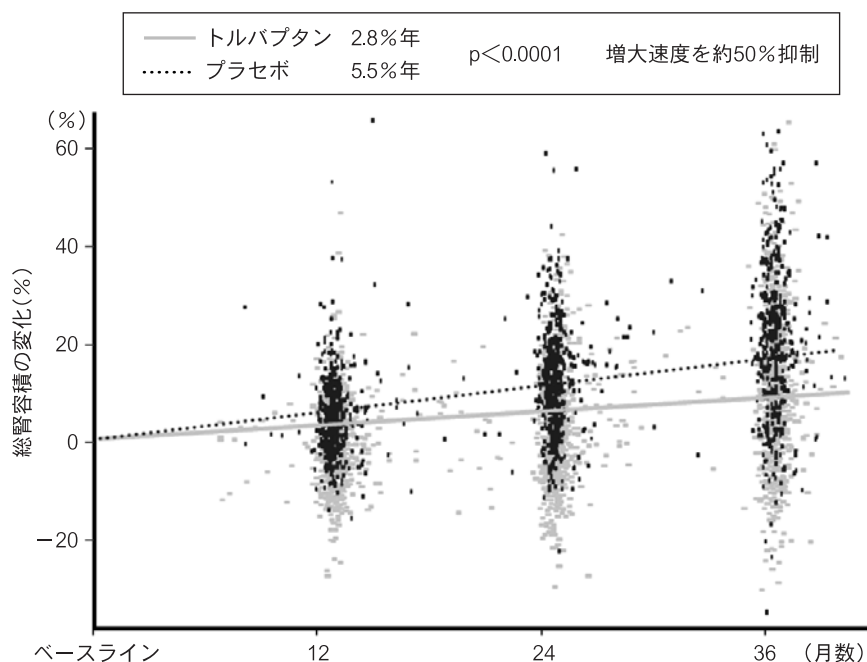


図2 腎容積変化率に対するトルバプタンの効果

3年間の投与期間中の Intention-to-treat 母集団における総腎容積の増加勾配が示されている。各患者のデータを対象に勾配を計算した。プラセボ群では、1,315ポイント中6個の外れ値が、トルバプタン群では、2,370ポイント中3個の外れ値が認められ、これらは示されていない。幾何平均の比は0.97 (95% CI [信頼区間]: 0.97 ~ 0.98, $p < 0.001$)であった。

(文献 19 より)

た Gattone II の論文を受けて、2004年1月大塚製薬はトルバプタンの PKD 臨床開発を決定している。いくつかの会議の後、2004年10月米国腎臓学会 (St. Louis) に際して、国際共同試験を行う際の、プロトコールの基本方針が話し合われた。米国から Grantham, Torres, Chapman, 欧州から Devuyst, 日本からは筆者等、合計15名が参加した。疫学的患者数の推測、患者参加基準、試験の Primary endpoint, Secondary endpoint, 必要参加人数等が、主として CRISP 研究結果を元に検討された。CRISP 研究とは、2001年から3年間、米国内の4施設の腎機能良好な15~46歳の患者241人を対象として、腎機能 (GFR) と MRI (magnetic resonance imaging) による腎臓容積を毎年1回測定する研究で、腎機能と腎臓容

積が相関することを明らかにしていた¹⁷⁾。CRISP 研究結果では、腎機能が悪化する可能性が高い患者は両腎容積 (Total kidney volume: TKV) が750mL以上であったので、患者選択基準として TKV > 750mL となった。腎機能が低下している患者は、PKD の進展機序以外の機序 (hyperfiltration theory) でも GFR 低下は進展すると考えられたため、除外することも同意された。Primary endpoint は TKV 増大速度に対する効果、Secondary endpoint は腎機能を含めた、腎臓痛、高血圧、アルブミン尿の複合評価項目に対する効果となった。PKD の腎機能低下は数年の単位で進行していくので、それよりも進行が速く、また正確に測定できる TKV を Primary endpoint とし、腎機能は Secondary endpoint の複合評価項目の中に

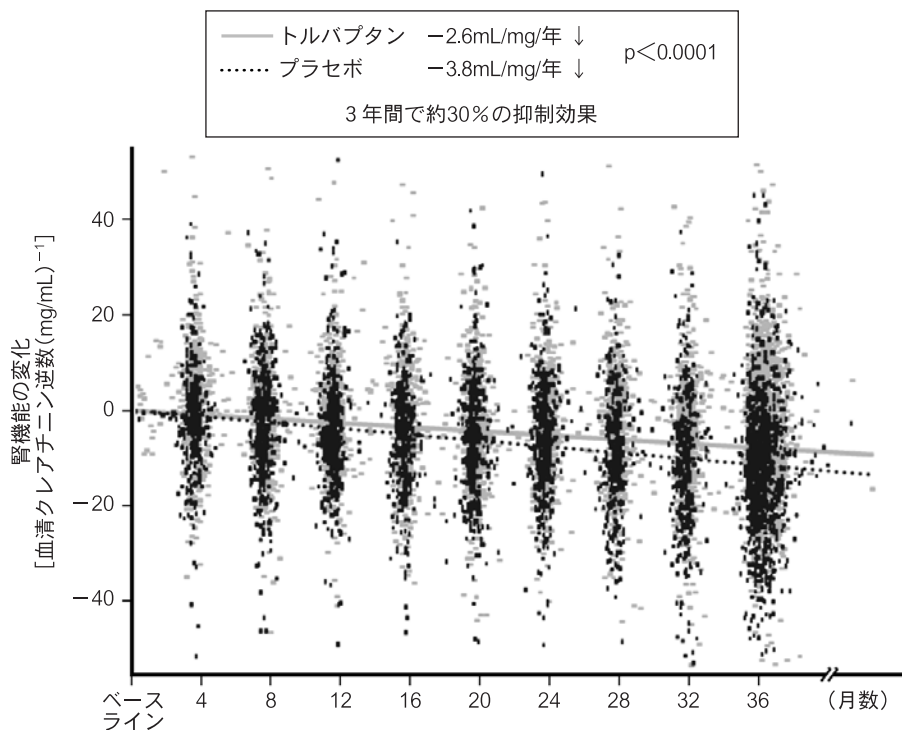


図3 腎機能 (1/血清クレアチニン) の変化に対するトルバプタンの効果

腎機能の勾配は、投与期間中の Intention-to-treat 母集団における血清クレアチニン値逆数を利用して推定され、患者個別データを勾配計算の対象とした。プラセボ群の 4,759 ポイント中 19 個の外れ値が³⁾、トルバプタン群では 8,564 ポイント中 16 個の外れ値が認められ、これらは示されていない。勾配の年差は 1.202 (mg/mL)⁻¹/年 (95% CI [信頼区間] : 0.62 ~ 1.78, p < 0.001) であった。

(文献 19 より)

含めた。疾患の進行に対する抑制効果を見るために試験期間は3年間とし、患者数は統計学的有意差を求めるために1,400人とされた。

その後、PKD患者を対象とした第II相臨床試験の結果から、服用量を60～120mgに設定することが決まった¹⁸⁾。さらに臨床試験プロトコルの妥当性が、米国食品医薬品局(FDA)、日本医薬品医療機器総合機構(PMDA)、欧州医薬品審査庁(EMA)で検討された後、2006年の秋頃までに各地域の管理当局の意見を取り入れた試験プロトコルが出来上がった。2007年1月から2009年1月までの期間、患者登録が行われ、Tolvaptan

Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO) 試験が開始された。

2012年春にTEMPO試験結果が集計され、2012年11月San Diegoでの米国腎臓学会(ASN)で発表され、また2012年12月のNew England Journal of Medicineに論文が掲載された¹⁹⁾。

3) TEMPO 試験結果¹⁹⁾

試験概要を表4に示す。最終的に1,445人の患者が登録された。患者背景を表5に示すが、トルバプタン群とプラセボ群では有意な差を認めなかった。試験を完遂したのは全体で1,157人(ト

TEMPO : Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes

表6 主な有害事象と検査値異常

トルバプタンはV₂R阻害薬であるので、多尿とそれに基づく症状は必然的な有害事象となる。一方、プラセボに多い有害事象は多発性嚢胞腎に起因する症状であり、トルバプタンでこれらの症状発現が抑制されることを示している。注意しなければならないトルバプタンの有害事象として肝機能障害がある。

	トルバプタン (n = 961)	プラセボ (n = 483)
すべての有害事象	97.9%	97.1%
すべての重大な有害事象	18.4%	19.7%
10%以上、トルバプタンに多かった有害事象		
口渇	55.3%	20.5%
多尿	38.3%	17.2%
夜間頻尿	29.1%	13.0%
頻尿	23.2%	5.4%
プラセボに多い主な有害事象		
腎臓痛	27.0%	35.0%
血尿	7.8%	14.1%
尿路感染	8.3%	12.6%
検査値異常		
ALT 上昇	4.9%	1.2%
AST 上昇	3.2%	0.8%
血清ナトリウム > 150mEq/L	4.0%	1.4%
血清尿酸値 > 7.5mg/dL	6.2%	1.7%

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

(文献 19 より)

トルバプタン 77.0%、プラセボ 86.2%)であった。多尿が原因で試験参加を中止したのは、トルバプタンを服用していた患者の 7.3%であった。TKV 年間増加率に対する効果を図2に示すが、約 50%の抑制効果が示された。推算糸球体濾過量 (eGFR) および 1/血清クレアチニンで評価した腎機能の年低下率は、いずれにおいても約 30%の緩和効果が示された。(図3)。その他、腎臓痛、尿路感染症、血尿等の症状においても有意な緩和効果が認められている。(表6)。

V₂R拮抗薬としての多尿による有害事象(表6)の頻度が高いが、これは避けられない有害事象と考えられる。多尿による有害事象が服薬継続の支障になるような場合には、服用量を少なくすることで実際の診療では対応可能である。または、年齢と身体サイズに応じて、初期服用量を 60mg 以下で開始し、多尿に対する適応状態を見ながら増

量する方法も有効である。

問題となる有害事象として、肝機能障害があげられる。ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)の上昇を見たのは 4.9%に及ぶが、肝機能障害を理由にトルバプタン服用中止に至ったのは 2.2%であった。また、早期に発見をして服薬を中止すれば、肝機能障害は回復することが知られている。肝機能障害は服薬後 1.5 年以内に発生するが、それ以降ではプラセボ群との間に発生頻度の差を見ていない。そのほか、高ナトリウム血症 (4.0%、>150mEq/L) は適切な飲水によって予防が可能であると考えられる。尿酸値の上昇 (6.2%、>7.5mg/dL) に対しては、適宜治療を選択する。また少数例であるが、緑内障の悪化が報告されている。トルバプタンの眼圧に対する効果は報告されていないが、同効薬モザバプタンは眼圧を低下させるとの報告がある²⁰⁾。

常染色体優性多発性のう胞腎の場合

●以下、すべてを満たす必要があります。

チェック

- 使用目的は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である。
- 腎容積は750mL以上である。
- 腎容積増大速度が概ね5%/年以上である。
- 本剤の成分又は類似化合物(モザパプタン塩酸塩等)に対して過敏症の既往歴はない。
- 適切な水分補給が可能な患者である。
- eGFR 15mL/min/1.73m²以上である。
- 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害又はその既往歴はない。
- 妊婦、又は妊娠している可能性のある婦人ではない。
- 高ナトリウム血症ではない。

サムスカ®投与にあたり必ず必要な検査項目

投与前

チェック

- 血清ナトリウム濃度の確認
- 肝機能異常の確認

漸増時

- 血清ナトリウム濃度の確認
- 肝機能異常の確認

毎月

- 血清ナトリウム濃度の確認
- 肝機能異常の確認

サムスカ®投与中は、上記以外にも定期的な検査が必要になりますので最新の添付文書をご覧ください。

図4 常染色体優性多発性嚢胞腎患者でサムスカ®を投与する場合の必要条件

両側腎臓容積が750mL以上であることは1回で計測可能であるが、年間の腎臓容積増大速度を計測するには間隔をとって2回測定するか、または年齢と両腎容積から年間増加率(%/年)を推測できる²²⁾。3軸長を測定し楕円体体積計算式で推算することも可能であるが、測定誤差を考えると5%を指標とすることの問題点が残る。また、同一患者であっても、年によって増大速度が変化する点、平均的な増大速度が5.5%であるので、約半数の患者が適応から除外され、その中には腎不全に進行する患者が多く含まれてしまう点、等があり「5%」は臨床的に問題が残る基準となっている。

(「サムスカ®錠を処方いただく前に 常染色体優性多発性嚢胞腎」より)

4) 薬事申請

上記の結果をもって2013年3月1日に米国FDAにおいて承認申請が行われ、8月5日にFDAによる公聴会が開催された。FDAの見解として、①トルパプタン群には欠落データが多く、データの解釈が難しいこと、腎機能が良い患者を選択しているため、トルパプタンに効果があるかもしれないがEnd stage renal failureに至る期間までの効果予測は困難、②重篤な肝機能障害を引き起こすリスクがある、という反対意見が提示され、投票の結果、僅差で否決された。現実にPKDに対する薬剤がない現状でのFDAの決定は、PKD研究者の間では、驚きをもって迎えられた²¹⁾。

日本では2013年5月に承認申請が行われ、2014年3月24日に肝機能障害の早期発見や、病状の軽度な患者に投与しないこと等、注意事項

(図4)²²⁾が付帯されて認可された。米国での残念な決定の中で、日本独自の決定が行われたことは高く評価したい。患者が自身の病気の治療に対して希望を持てる第一歩が、日本で踏み出された。

偶然のことではあるが、41年ぶりに難病に関する法律が2014年5月に改正され、今まで補助の対象になっていなかったPKDも補助の対象疾患に含められ、2015年1月から経済負担が軽くなる予定である。日本の素晴らしさが世界のPKD患者会の中で認識されるようになって考えられる。

文献

- 1) Juul KV, et al: The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V₂ receptors. Am J Physiol

- Renal Physiol **306** : F931-940, 2014.
- 2) Koshimizu TA, et al : Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* **92** : 1813-1864, 2012.
 - 3) Ali F, et al : Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drug* **67** : 847-858, 2007.
 - 4) Yamamura Y, et al : OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science* **252** : 572-574, 1991.
 - 5) Yamamura Y, et al : Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* **105** : 787-791, 1992.
 - 6) Yamamura Y, et al : OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist : pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **287** : 860-867, 1998.
 - 7) Decaux G, Soupart A, Vassart G : Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* **371** : 1624-1632, 2008.
 - 8) Schrier RW, et al : Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* **355** : 2099-2110, 2006.
 - 9) Konstam MA, et al : Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* **297** : 1319-1331, 2007.
 - 10) Matsuzaki M, et al : Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics : a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study). *Cardiovasc Drugs Ther* **25** (Suppl 1) : S33-45, 2011.
 - 11) Sakaida I, et al : Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* **44** : 73-82, 2014.
 - 12) Ong AC, Gubler MC : What's new in ciliopathies. *Medicine* **39** : 119-125, 2010.
 - 13) Gattone VH 2nd, et al : Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev Genet* **24** : 309-318, 1999.
 - 14) Gattone VH 2nd, et al : Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* **9** : 1323-1326, 2003.
 - 15) Torres VE, et al : Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* **10** : 363-364, 2004.
 - 16) Wang X, et al : Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* **16** : 846-851, 2005.
 - 17) Grantham JJ, et al : Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* **354** : 2122-2130, 2006.
 - 18) Higashihara E, et al : Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease : Three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* **6** : 2499-2507, 2011.
 - 19) Torres VE, et al : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* **367** : 2407-2418, 2012.
 - 20) Naito A, et al : The effects of several vasopressin receptor antagonists on normal intraocular pressure and the intraocular distribution of vasopressin receptor subtypes. *Biol Pharm Bull* **25** : 251-255, 2002.
 - 21) Meijer E, Casteleijn NF : Riding the waves : evidence for a beneficial effect of increased water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease patients? *Nephrol Dial Transplant* **29** : 1615-1617, 2014.
 - 22) Irazabal MV, et al : Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease : A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol* **26** (1) : 160-172, 2015.