

2021年10月改訂（第23版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

872139、87249

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

V₂-受容体拮抗剤

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%

トルバプタン製剤
Samsca®

劇薬
処方箋医薬品

剤形	サムスカ OD 錠 7.5mg・15mg・30mg : 口腔内崩壊錠 サムスカ顆粒 1% : 顆粒剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	サムスカ OD 錠 7.5mg : 1 錠中トルバプタン 7.5mg サムスカ OD 錠 15mg : 1 錠中トルバプタン 15mg サムスカ OD 錠 30mg : 1 錠中トルバプタン 30mg サムスカ顆粒 1% : 1 g 中トルバプタン 10mg
一般名	和名：トルバプタン（JAN） 洋名：Tolvaptan（JAN）
製造販売承認年月日	サムスカOD錠7.5mg・15mg・30mg : 2019年 8月 27日 サムスカ顆粒1% : 2017年 3月 14日
薬価基準収載・発売年月日	サムスカOD錠7.5mg・15mg・30mg : 2019年 11月 27日 サムスカ顆粒1% : 2017年 5月 31日
発売年月日	サムスカOD錠7.5mg・15mg・30mg : 2019年 11月 27日 サムスカ顆粒1% : 2017年 6月 1日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2021 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………48
2. 薬理作用……………48

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………57
2. 薬物速度論的パラメータ……………64
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………64
4. 吸収……………65
5. 分布……………65
6. 代謝……………66
7. 排泄……………67
8. トランスポーターに関する情報……………67
9. 透析等による除去率……………67
10. 特定の背景を有する患者……………67
11. その他……………68

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………69
2. 禁忌内容とその理由……………70
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………72
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………72
5. 重要な基本的注意とその理由……………72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………77
7. 相互作用……………79
8. 副作用……………82
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………95
10. 過量投与……………95
11. 適用上の注意……………95
12. その他の注意……………96

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………97
2. 毒性試験……………98

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………100
2. 有効期間……………100
3. 包装状態での貯法……………100
4. 取扱い上の注意……………100
5. 患者向け資材……………100
6. 同一成分・同効薬……………100
7. 国際誕生年月日……………100
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………100

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	100
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	100
11. 再審査期間	101
12. 投薬期間制限に関する情報	101
13. 各種コード	101
14. 保険給付上の注意	101

XI. 文献

1. 引用文献	102
2. その他の参考文献	103

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	104
2. 海外における臨床支援情報	110

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	114
2. その他の関連資料	114

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サムスカの有効成分であるトルバプタンは、大塚製薬株式会社において電解質排泄の増加を伴わず過剰な水のみを排泄する「水利尿薬」を目指して開発された、合成された非ペプチド性のバソプレシン V₂-受容体拮抗薬である。トルバプタンは、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により水利尿作用を示し、塩類排泄を増加させずに更なる利尿を得ることが期待され、心不全及び肝硬変における体液貯留の患者に対して臨床開発が行われた。また、水利尿作用とは異なる腎のう胞細胞での cAMP 産生抑制に伴う腎容積増大抑制作用が期待され、多発性のう胞腎患者に対して臨床開発が行われた。

<心不全における体液貯留の開発の経緯>

心不全における体液貯留の治療の基本は水・ナトリウム貯留を防ぐことであり、利尿薬が適応される。利尿薬は、心不全患者の体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血等）を軽減するための最も有効な薬剤である。心不全における体液貯留に対して使用される利尿薬は、主に塩類排泄型であるが、その作用から低ナトリウム血症、低カリウム血症等の血清電解質低下や、降圧作用によるめまい、ふらつきが発現することがあるため、塩類排泄型利尿薬を増量・追加できないような心不全患者に対しては、塩類排泄を増加させない新しい作用機序の利尿薬が求められていた。一方、電解質の低下や低血圧等の副作用の懸念がない場合でも、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化等により、既存の利尿薬の効果が減弱し、効果不十分な場合もある。そのような心不全患者に対しては、併用効果が期待できる作用機序の異なる利尿薬が求められていた。

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、ループ利尿薬（単独、サイアザイド系利尿薬の併用、抗アルドステロン薬の併用）による治療中の患者を対象とし、これら利尿薬治療によっても体液貯留が認められる患者を対象として有効性が確認され、サムスカ錠 15mg 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」を効能又は効果として、製造販売承認を取得した。また、サムスカ錠 7.5mg は、2013 年 2 月に製造販売承認を取得した。

<肝硬変における体液貯留の開発の経緯>

肝硬変における体液貯留の治療の基本は、安静と塩分制限であるが効果不十分な場合、次に利尿薬が選択される（肝硬変診療ガイドライン）。利尿薬は、肝硬変における体液貯留を軽減するための最も有効な薬剤である。薬物治療で十分な効果が認められない場合には、腹水穿刺排液法、腹水濾過濃縮再静注法という侵襲的治療や、腹膜・頸静脈シャント、経頸静脈肝内門脈大循環シャント術などの外科的治療が選択される。しかし、電解質の低下や腎機能の悪化の懸念により既存の利尿薬で効果不十分な場合や低アルブミン血症でも利尿効果が期待できる利尿薬が求められていた。

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用による治療中の患者を対象とし、これら利尿薬治療によっても体液貯留が認められる患者を対象として有効性が確認され、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」の効能又は効果がサムスカ錠 7.5mg に追加された。

<常染色体優性多発性のう胞腎の開発の経緯>

常染色体優性多発性のう胞腎（Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease : 以下、ADPKD）は、PKD 遺伝子変異により、両側腎臓に多数のう胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる遺伝性のう胞性腎疾患である。ADPKD 患者では、のう胞は胎生期からすでに形成されているといわれており、のう胞は加齢とともに増大し、腎機能は進行性に低下する。糸球体濾過量（以下、GFR）は 40 歳頃から低下し始め、70 歳までに約半数の患者が末期腎不全に至る。

国内及び海外共に ADPKD の腎臓ののう胞増大の原因を直接治療する方法はなく、高血圧や腹痛又は側腹痛（腎臓痛）等の合併症に対する対症療法が中心となっている（2014 年 2 月現在）。

日本人患者も参加した第Ⅲ相国際共同試験では、ADPKD 患者を対象として 3 年間の長期投与による有効性及び安全性が確認され、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」の効能又は効果がサムスカ錠 7.5mg・15mg に追加された。また、サムスカ錠 30mg も 2014 年 3 月に製造販売承認を取得した。なお、本適応症は 2006 年 8 月 11 日に希少疾病用医薬品に指定されている。

<抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の開発の経緯>

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（Syndrome of Inappropriate secretion of AntiDiuretic Hormone：以下、SIADH）は、抗利尿ホルモン（バソプレシン）が不適切に過剰に分泌され、低ナトリウム血症を呈する疾患である。SIADH の治療では、原疾患の治療による血清ナトリウム濃度の改善が見られない場合、重度の低ナトリウム血症では高張食塩水の点滴により、軽度の低ナトリウム血症では主に水分摂取制限により血清ナトリウム濃度の補正を行う。水分摂取制限等で血清ナトリウム濃度の補正が不十分な場合は、バソプレシン V₂-受容体拮抗薬（フィズリン）が投与されるが、効能・効果は異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍を原疾患とする場合に限定され、投与期間は最大 7 日以内となっている。したがって、緊急の血清ナトリウム濃度の補正を必要としない患者で、水分摂取制限等では十分な有効性が得られない場合に、原疾患を問わず血清ナトリウム濃度の改善及び維持を可能とする新たな治療薬が求められている。国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、水分摂取制限を実施しても低ナトリウム血症が改善しない SIADH 患者を対象として 30 日間の投与による有効性が確認され、2020 年 6 月に、「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」の効能又は効果が追加された。なお、本適応症は 2017 年 3 月 24 日に希少疾病用医薬品に指定されている。

<顆粒剤及び OD 錠の開発の経緯>

サムスカ顆粒 1% は、医療現場からの要望により、患者の症状・状態に応じた細かな用量調節が可能であり、また、錠剤の服用が困難な患者でも服用しやすい製剤として開発し、2017 年 3 月に製造販売承認を取得した。

また、サムスカは医療現場において幅広い年齢層の患者及び他の利尿薬で効果不十分な比較的重症な心不全患者を含む様々な疾患を有する患者を対象に使用されており、特に、高齢者等の患者では嚥下機能の低下に伴い、既存（普通錠、顆粒剤）の製剤が服用しにくいこともあるため、普通錠と同じサイズで、口腔内で速やかに崩壊する簡便で服用しやすい製剤としてサムスカ OD 錠 7.5mg・15mg・30mg を開発し、2019 年 8 月に製造販売承認を取得した。

海外では、承認されている効能又は効果は異なるが、欧米を含め 40 ヶ国以上で承認されている（2021 年 8 月現在）。

なお、サムスカ錠 7.5mg・15mg・30mg は販売を中止し、2021 年 3 月 31 日に経過措置期間が終了したため、薬価基準から削除された。

2. 製品の治療学的特性

- ① バソプレシン V₂-受容体拮抗作用により、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示します。（48、51～52 頁参照）
- ② バソプレシン V₂-受容体拮抗作用により、バソプレシンによる細胞内 cAMP の産生を抑制することで腎容積及び腎のう胞の増大を抑制します。（49～50、55 頁参照）
- ③ 心不全及び肝硬変における体液貯留の患者において、他の利尿薬への追加投与により、すぐれた利尿効果を示します。（26～28、31～33 頁参照）
- ④ 肝硬変における体液貯留の患者において、他の利尿薬への追加投与により、血清アルブミンが 2.5 g/dL 未満、2.5 g/dL 以上いずれにおいても利尿効果を示しました。
- ⑤ 常染色体優性多発性のう胞腎患者において、腎容積の増大及び腎機能の低下を抑制します。（33～35 頁参照）
- ⑥ 常染色体優性多発性のう胞腎患者において、腎臓痛の発現を抑制しました。（35～36 頁参照）
- ⑦ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群に伴う低ナトリウム血症患者において、血清ナトリウム濃度の正常化割合は 81.3%（13/16 例）を示しました。（38 頁参照）
- ⑧ 副作用の概要
重大な副作用として腎不全、血栓塞栓症、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇、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、汎血球減少、血小板減少があらわれるおそれがあります（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

- ① 用量調節が可能であり、また、錠剤の服用が困難な患者でも服用しやすい製剤である顆粒剤を開発しました。
- ② 患者さんの服薬を考慮した口腔内崩壊錠を開発しました。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照 (URL : https://www.otsuka-elibrary.jp/)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成 29 年 5 月 30 日：保医発 0530 第 7 号、令和元年 11 月 26 日：保医発 1126 第 2 号） 「X. 14. 保険の給付上の注意」の項参照

本剤は、厚生労働大臣により、以下の希少疾病用医薬品の指定をそれぞれ平成 18 年 8 月 11 日及び平成 29 年 3 月 24 日に受けている。

予定される効能又は効果：多発性嚢胞腎の進行抑制（指定番号：(18 薬) 第 193 号）

予定される効能又は効果：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（指定番号：(29 薬) 第 398 号）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

〈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〉

1. 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及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るのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によっ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、本剤の安全性及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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の処方箋より、常染色体優性多発性のう胞腎の患者の用法及び用量と考えられる場合は、承認条件に基づき、登録医師による処方であることを確認した上で調剤すること。

〈登録医師の確認方法〉

- ① 処方医の名前入りの「サムスカカード」を患者さんが持参していれば登録医師である。
 - ② 処方医の「受講終了証の写し」を患者さんが持参していれば登録医師である。
 - ①又は②で確認できない場合、処方医へ登録状況を確認する。
- 不明又は登録状況が確認できない場合は、調剤せずに下記に問い合わせる。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター 0120-189-840

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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、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、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 125Eq/L 未満の患者、心不全の中長期予後に対する影響、心不全及び肝硬変における体液貯留での腎機能障害患者、心不全及び肝硬変における体液貯留での既存の心不全治療薬との併用、心不全における体液貯留での既存の心不全治療との併用、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（クレアチンクリアランスが 60mL/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		
心不全及び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（クレアチンクリアランスが 60mL/min 未満）した患者における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全監視計画
通常の医薬品安全監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 心不全及び肝硬変に係る使用成績調査、心不全における体液貯留に係る製造販売後臨床試験、ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）、ADPKD に係る製造販売後臨床試験（1）、（2）、SIADH における低ナトリウム血症に係る特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
心不全及び肝硬変に係る使用成績調査、ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）

↓上記に基づく最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成と提供 [資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：心不全における体液貯留，肝硬変における体液貯留）] 医療従事者向け資材の作成と提供 [資材②：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）] 医療従事者向け資材の作成と提供 [資材③：サムスカ®を処方する前にご確認ください（適応症：心不全における体液貯留）] 医療従事者向け資材の作成と提供 [資材④：サムスカ®を処方する前にご確認ください（適応症：肝硬変における体液貯留）] 医療従事者向け資材の作成と提供 [資材⑧：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）] 患者向け資材の作成と提供 [資材⑤：サムスカ®「入院でサムスカ®を服用される患者さんへ」（適応症：心不全における体液貯留）] 患者向け資材の作成と提供 [資材⑥：サムスカ®「入院でサムスカ®を服用される患者さんへ」（適応症：肝硬変における体液貯留）] 患者向け資材の作成と提供 [資材⑦：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）] 患者向け資材の作成と提供 [資材⑨：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH 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発現頻度等の公表 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（ADPKD） 特定の検査の実施の促進（SIADH）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Samsca OD tablets 7.5mg、Samsca OD tablets 15mg、Samsca OD tablets 30mg
Samsca granules 1%

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

トルバプタン（JAN）

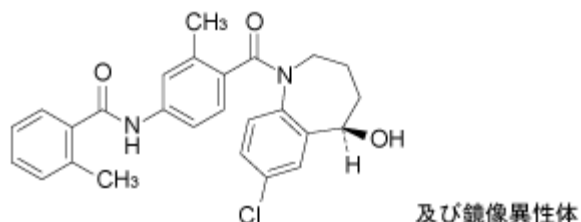
(2) 洋名（命名法）

Tolvaptan（JAN）

(3) ステム（stem）

バソプレシン受容体拮抗剤 -vaptan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

5. 化学名（命名法）又は本質

N{4-[(5*R*S)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-41061（治験番号）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶媒	溶解度 (w/v%)
メタノール	3.01
エタノール (99.5)	2.31
エタノール (95)	2.20
酢酸エチル	0.60
アセトニトリル	0.45
1-オクタノール	0.37
ジエチルエーテル	0.033
水	0.00005
ヘキサン	<0.0000005

(3) 吸湿性

25°C/90%RH で 3 箇月間保存した結果、乾燥減量の変化は認められず、トルバプタンは吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融 点：224～228°C

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液又は水における分配係数を示す。

分配後の緩衝液の pH	分配係数
2.0	> 5,000
4.2	> 5,000
7.0	> 5,000
10.0	> 5,000
12.0	> 5,000
水	> 5,000

(7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30℃ 65%RH	二重ポリエチレン袋/ ファイバードラム	60 箇月	変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH		6 箇月	変化なし	
苛酷 試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶 (気密)	3 箇月	変化なし
	湿度	25℃ 90%RH			
	温湿度	40℃ 75%RH	ガラス容器 (開放)	6 箇月	変化なし
	光	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ*	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルム)	600 時間 (180 万 lx・h)	変化なし

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量等

* : 3,000 lx・50 μ W/cm²

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

- ①紫外可視吸光度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

〔定量法〕

液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠、顆粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
サムスカ OD 錠 7.5mg	青色の割線入りの変形 長方形の素錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約 85
サムスカ OD 錠 15mg	青色の割線入りの素錠		8 (直径)	3.1	約 170
サムスカ OD 錠 30mg	青色の割線入りの四角 形の素錠		7.4 (一辺)	3.1	約 160
サムスカ顆粒 1%	うすい青色の顆粒剤				

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加物
サムスカ OD 錠 7.5mg	1 錠中トルバプタン 7.5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール（完全けん化物）造粒物、クロスポビドン、スクラロース、トウモロコシデンプン、青色 2 号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
サムスカ OD 錠 15mg	1 錠中トルバプタン 15mg	
サムスカ OD 錠 30mg	1 錠中トルバプタン 30mg	
サムスカ顆粒 1%	1 g 中トルバプタン 10 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、青色 2 号アルミニウムレーキ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔サムスカ OD 錠 7.5mg、15mg、30mg の安定性〕

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	PTP+アルミピロー	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	変化なし
苛酷試験	湿度	30℃ 75%RH	無包装	6 箇月	水分増加、硬度の低下 (15mg 錠、30mg 錠) a)
	光	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ b)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆った)	600 時間 (180 万 lx・h)	変化なし

測定項目：性状、水分、溶出性、含量、硬度等

a) 30%以上の硬度低下を示した場合、「硬度の低下」と記載した。低下したが 2.0kg 重以上を維持した (1kg 重=9.8N)。

b) 3,000 lx・50 μW/cm²

<参考>

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)
日本病院薬剤師会の評価基準において、硬度の変化あり(規格内)とは「硬度低下が 30%以上で硬度が 2.0kg 重以上の場合」とされている。

〔サムスカ顆粒 1%の安定性〕

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	ポリエチレン瓶	18 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH	ポリエチレン瓶	6 箇月	変化なし
苛酷試験	光	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ*	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	600 時間 (180 万 lx・h)	変化なし

測定項目：性状、水分、溶出性、含量、粒度等

* : 3,000 lx・50 μW/cm²

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法(パドル法)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

サムスカ OD 錠 7.5 mg	PTP : 20 錠 (10 錠×2)、100 錠 (10 錠×10)
サムスカ OD 錠 15 mg	PTP : 20 錠 (10 錠×2)、100 錠 (10 錠×10)
サムスカ OD 錠 30mg	PTP : 10 錠 (10 錠×1)
サムスカ顆粒 1%	プラスチックボトル : 30g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態		材質
サムスカ OD 錠 7.5 mg サムスカ OD 錠 15 mg	アルミピロー		ポリエチレン、アルミ箔
	PTP	PTP シート	ポリプロピレン、アルミ箔
		バンド	ポリプロピレン
サムスカ OD 錠 30mg	アルミピロー		ポリエチレン、アルミ箔
	PTP		ポリプロピレン、アルミ箔
サムスカ顆粒 1%	プラスチックボトル	キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	ポリエチレン
		ボトル	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈サムスカ OD錠 7.5 mg〉

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

〈サムスカ OD錠 15 mg〉

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

〈サムスカ OD錠 30 mg〉

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

〈サムスカ顆粒 1%〉

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

[参考]

	OD錠 7.5mg、顆粒 1%	OD錠 15mg	OD錠 30 mg
心不全における体液貯留	○	○	—
肝硬変における体液貯留	○	—	—
SIADHにおける低ナトリウム血症	○	○	○
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

5.1 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。

(解説)

「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¹⁾」をご参照頂き、SIADHと診断された患者の低ナトリウム血症の改善のみに本剤を適用してください。

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

5.2 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。

(解説)

軽度の低ナトリウム血症では、水分摂取制限により低ナトリウム血症が改善する場合があります。本剤による治療が必要となるSIADH患者は、緊急の血清ナトリウム濃度の補正を必要としないものの、既存の治療（主に水分摂取制限）では低ナトリウム血症が改善しない患者になります。

「V. 5. (4) 1) ④SIADHにおける低ナトリウム血症患者」もご参照ください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

5.3 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。

- ・ 両側総腎容積が 750 mL 以上であること。
- ・ 腎容積増大速度が概ね 5%/年以上であること。臨床試験には、両側腎容積 750 mL 以上で、腎容積の増加が速いと推定される患者を組み入れた。[17.1.4 参照]

(解説)

本剤の第Ⅲ相臨床試験 (TEMPO 試験) は、腎機能が比較的保たれていて、かつ、両腎容積が急速に増大しており、末期腎不全を含む高度な腎機能障害に移行する可能性のある患者 (クレアチニンクリアランス $\geq 60\text{mL}/\text{min}$ かつ両側腎容積 $\geq 750\text{mL}$ の 18 歳又は 20 歳から 50 歳までの男女) を対象としています。本剤の有効性が確認されている対象は、両側総腎容積が 750mL 以上であり、かつ、腎容積増大速度が概ね 5%/年以上である患者であるため、治療開始前に、腎容積を測定し、適格性をご確認ください。

「V. 5. (4) 1) ③常染色体優性多発性のう胞腎患者」もご参照ください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

5.4 投与開始時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験には、投与開始時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上の患者を組み入れた。[17.1.4 参照]

(解説)

本剤の第Ⅲ相臨床試験 (TEMPO 試験) では、比較的腎機能が保持されている患者を組み入れました。そのため、病態が進行した患者及び高齢患者を対象としておらず、これらの患者層における有効性及び安全性は確立されていません。

「V. 5. (4) 1) ③常染色体優性多発性のう胞腎患者」もご参照ください。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈心不全における体液貯留の場合〉

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

〈肝硬変における体液貯留の場合〉

通常、成人にはトルバブタンとして 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

〈SIADH における低ナトリウム血症〉

通常、成人にはトルバブタンとして 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。

〈常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合〉

通常、成人にはトルバブタンとして 1 日 60mg を 2 回 (朝 45mg、夕方 15mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg (朝 60mg、夕方 30 mg)、1 日 120mg (朝 90mg、夕方 30mg) 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 120mg までとする。

[参考]

	投与方法	投与量
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
SIADH における低ナトリウム血症	1 日 1 回	開始用量 7.5 mg (必要に応じて漸増) → 最高用量 60 mg
常染色体優性多発性のう胞腎	1 日 2 回	開始用量 1 日 60mg (朝 45mg、夕方 15mg) ↓ 1 日 90mg (朝 60mg、夕方 30mg) (漸 増) 1 日 120mg (朝 90mg、夕方 30mg)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

①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

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(V. 5. (4) 1) ①心不全における

体液貯留患者の項参照)

②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

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(V. 5. (4) 1) ②肝硬変における体液貯留患者の項参照)

③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

第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(V. 5. (4) 1) ④SIADH における低ナトリウム血症患者の項参照)

④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

第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(V. 5. (4) 1) ③常染色体優性多発性のう胞腎患者の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

7.1 CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等) との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。[10.2、16.7.1-16.7.3 参照]

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられています。CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮してください。

「VII. 1. (4)②併用薬の影響(外国人による成績)」の項もご参照ください。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

7.2 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

(解説)

本剤は水利尿作用を有しており、尿量を増加させます。本剤の作用持続時間を考慮すると、午前中に投与することにより、夜間の排尿を避けられると考えられます。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

7.3 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬 (ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等) と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。

(解説)

本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させません。心不全及び肝硬変における体液貯留に対して国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、他の利尿薬に本剤の追加投与で実施しています。

したがって、本剤単独での使用経験はなく、その有効性及び安全性は確立していません。

他の利尿薬 (ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等) 治療において効果が十分でなく、体液貯留状態が存在する場合に、本剤を使用してください。

なお、承認時及び効能追加承認時までの国内臨床試験において、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はありません。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

7.4 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。

(解説)

本剤は、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者の体液貯留所見(下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大)及び肝硬変患者の体液貯留所見(腹水量、腹囲、下肢浮腫)を改善したが、症状消失後の維持に関する有効性は確認していないことから、体液貯留所見が消失した場合は、本剤の投与を中止してください。

〈心不全及における体液貯留〉

7.5 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、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に投与する場合は、半量（7.5 mg）から開始することが望ましい。[9.1.1、9.1.3、9.8.1、9.8.3 参照]

(解説)

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満）の患者では、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を発現するおそれがあります。また、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。また、心不全における体液貯留に係る使用成績調査の最終結果より、高齢者または血清ナトリウム濃度が 140mEq/L 以上のような正常域内で高値の患者に 15mg で投与を開始した場合、低用量での投与開始に比べて高ナトリウム血症の発現率が高いことが確認されました。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

〈肝硬変における体液貯留〉

7.6 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。[9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照]

(解説)

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満）の患者では、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を発現するおそれがあります。また、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量（3.75mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

〈SIADH における低ナトリウム血症〉

7.7 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。[9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照]

(解説)

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満）の患者では、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を発現するおそれがあります。また、国内外のガイドライン及び文献報告として、急速な血清ナトリウム濃度補正による浸透圧性脱髄症候群のリスクが高い要因を有する患者として、低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害患者が挙げられており、これらの患者は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と考えられます。更に、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量（3.75mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

〈SIADH における低ナトリウム血症〉

7.8 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。

(解説)

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 以上上昇した場合は、増量なしでも翌日以降に更に血清ナトリウム濃度が上昇する可能性があるため、当日の増量はしないことが望ましいと考えられます。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

7.9 夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前 4 時間以上空けることが望ましい。

(解説)

本剤は水利尿作用を有しており、尿量を増加させます。本剤の作用持続時間を考慮すると、午前中に投与することにより、夜間の排尿を避けられると考えられます。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

7.10 CYP3A4 阻害剤との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。[10.2、16.7.1-16.7.3 参照]

通常の用法及び用量	弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (通常用量の 1/2 量)	強力な CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (通常用量の 1/4 量)
1 日 60mg (朝 45mg、夕方 15mg)	1 日 30mg (朝 22.5mg、夕方 7.5mg)	1 日 15mg (朝 11.25mg、夕方 3.75mg)
1 日 90mg (朝 60mg、夕方 30mg)	1 日 45mg (朝 30mg、夕方 15mg)	1 日 22.5mg (朝 15mg、夕方 7.5mg)
1 日 120mg (朝 90mg、夕方 30mg)	1 日 60mg (朝 45mg、夕方 15mg)	1 日 30mg (朝 22.5mg、夕方 7.5mg)

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることが考えられています。CYP3A4 阻害作用を有する薬剤や食物を本剤と併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがありますので併用は避けることが望まれます。やむを得ず併用する場合は、CYP 阻害作用の程度に応じた、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮してください。

相互作用に関する FDA のドラフトガイダンス*及び website** における CYP 阻害剤の分類は、強力 (AUC が 5 倍以上増加又はクリアランスが 80% を超える低下。イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)、中等度 (AUC が 2 倍以上 5 倍未満の増加又はクリアランスが 50~80% 低下。エリスロマイシン、ジルチアゼム等)、弱い (AUC が 1.25 倍以上 2 倍未満の増加又はクリアランスが 20~50% 低下。シロスタゾール、シメチジン等) とされています。

健康成人における相互作用試験において、強力な CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg の併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍となったことから 1/4 量への減量を設定しました。

常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加申請時には、中等度の CYP3A4 阻害剤に分類される薬剤の相互作用試験は実施していませんでしたが、ケトコナゾールと併用した場合の結果から、中等度の CYP3A4 阻害剤に分類される薬剤においても、FDA の分類に相当する影響が認められるものと考えられました。なお、同じ中等度に分類される薬剤においても、トルバプタンに対する影響は薬剤により一律ではないと考えられますが、中等度の分類基準 (クリアランスが 50~80% 低下) の中央値 (クリアランスが 65% 低下) に相当する薬剤を想定すると AUC が約 2.9 倍 [1/(1-0.65)] となることから、中等度又は弱い CYP3A4 阻害剤との併用時には 1/2 量への減量を設定しました。その後実施した中等度の CYP3A4 の阻害作用を有するフルコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg の併用試験結果において、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍となりました。

「VII. 1. (4)②併用薬の影響(外国人による成績)」の項もご参照ください。

* : 相互作用に関する FDA のガイダンス (19 頁)

<<https://www.fda.gov/media/134581/download>>

** : 相互作用に関する FDA の website (Table 3-2)

<<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>>

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	試験の種類 (実施地域)	対象被験者 (症例数)	試験概要 (用法・用量)	評価資料◎ 参考資料○ (適応症)	引用文献 番号
1	第 I 相試験 (国内)	健康成人男性 (56 例)	薬物動態、薬力学的作用、安全性 (単回投与：15～120mg)	◎ (心性浮腫)	2, 3
2		健康成人男性 (18 例)	薬物動態、薬力学的作用、安全性 (単回投与後 7 日：30mg、60mg)	◎ (心性浮腫)	3
3		健康成人男性 (18 例)	薬物動態、薬力学的作用、安全性 (単回投与、単回投与後 7 日：90mg、120mg)	◎ (心性浮腫)	3
4		健康成人男性 (16 例)	食事の影響 (単回投与：30mg)	◎ (心性浮腫)	—
5		健康成人男性 (20 例)	食事の影響 (単回投与：15mg)	◎ (心性浮腫)	3
6		健康成人男性 (30 例)	生物学的同等性 (単回投与：7.5mg)	◎ (肝性浮腫)	—
7	第 I 相試験 (海外)	健康成人男性 (30 例)	薬物動態、薬力学的作用、安全性 (単回投与：5～60 mg)	○ (心性浮腫)	—
8		健康成人男性 (8 例)	薬物動態、安全性 (8 日：30mg、60mg)	○ (心性浮腫)	—
9		健康成人男性 (24 例)	薬物動態、安全性 (28 日：30mg、60mg)	○ (心性浮腫)	—
10		健康成人 (40 例)	薬物動態、薬力学的作用、安全性 (単回投与：60～240mg)	◎ (心性浮腫)	—
11		健康成人 (59 例)	薬物動態、薬力学的作用、安全性 (単回投与：180～480mg)	◎ (心性浮腫)	—
12		健康成人男性 (6 例)	食事の影響 (単回投与：30mg)	○ (心性浮腫)	—
13		健康成人男性 (49 例)	日本人と白人を対象とした食事の影響 (単回投与：30mg)	◎ (心性浮腫)	—
14		健康成人 (14 例)	食事の影響 (単回投与：60mg)	◎ (ADPKD)	42
15		健康成人 (58 例)	食事の影響 (単回投与：90mg)	◎ (ADPKD)	43
16		健康成人男性 (6 例)	相対的バイオアベイラビリティ (単回投与：30mg)	○ (心性浮腫)	—
17		健康成人 (14 例)	絶対的バイオアベイラビリティ (単回投与：30mg)	◎ (心性浮腫)	56
18		健康成人男性 (12 例)	マスバランス (単回投与：60mg)	◎ (心性浮腫)	62
19		健康成人 (172 例)	QTc に及ぼす影響 (5 日：30mg、300mg)	◎ (心性浮腫)	10
20		ADPKD 患者 (20 例)	腎機能への影響 (8 日：60mg)	○ (ADPKD)	—
21		SIADH 患者 (30 例)	低用量の薬物動態・薬力学的作用 (単回投与：3.75mg、7.5mg、15mg)	○ (SIADH)	9
22	臨床薬理試験：特殊集団 (海外)	健康成人 (51 例)	年齢と性別の影響 (単回投与後 7 日：60mg)	◎ (心性浮腫)	65
23		腎障害患者 (37 例)	薬物動態 (単回投与：60mg)	◎ (ADPKD)	66
24	臨床薬理試験：相互作用 (海外)	健康成人 (24 例)	ケトコナゾールとの相互作用 (単回投与：30mg)	◎ (心性浮腫)	44
25		健康成人 (20 例)	グレープフルーツジュースとの相互作用 (単回投与：60mg)	◎ (心性浮腫)	46
26		健康成人 (15 例)	リファンピシンの相互作用 (単回投与：240mg)	◎ (心性浮腫)	44
27		健康成人 (15 例)	ロバスタチンとの相互作用 1 (単回投与：60mg、90mg)	◎ (心性浮腫)	47
28		健康成人 (30 例)	ロバスタチンとの相互作用 2 (単回投与：60mg)	◎ (心性浮腫)	48
29		不整脈患者 (22 例)	アミオダロンとの相互作用 (単回投与：30mg、90mg)	◎ (心性浮腫)	49
30		健康成人 (23 例)	ワルファリンとの相互作用 (13 日：60mg)	◎ (心性浮腫)	50
31		健康成人 (14 例)	ジゴキシンとの相互作用 (単回投与及び 5 日：60mg)	◎ (心性浮腫)	51
32		健康成人男性 (12 例)	フロセミドとヒドロクロチアジドとの 相互作用 (単回投与：30mg)	◎ (心性浮腫)	52
33		第 II 相試験 (国内)	うっ血性心不全患者 (122 例)	用量反応性、安全性 (7 日：15mg、30mg、45mg)	◎ (心性浮腫)

V. 治療に関する項目

試験番号	試験の種類 (実施地域)	対象被験者 (症例数)	試験概要 (用法・用量)	評価資料◎ 参考資料○ (適応症)	引用文献 番号
34	第II相試験 (海外)	末梢性浮腫又は腹水を有する肝疾患患者 (24例)	用量探索、安全性 (9日: 15mg、30mg、60mg 漸増)	◎ (肝性浮腫)	11, 12
35		腹水が残る肝硬変患者 (104例)	用量反応性、安全性 (7日: 7.5mg、15mg、30mg)	◎ (肝性浮腫)	18, 19
36		ADPKD患者 (19例)	用量探索、安全性 (単回投与: 15mg、30mg、5日: 30mg)	◎ (ADPKD)	—
37		うっ血性心不全患者 (14例)	腎機能と腎血行動態への影響、安全性 (単回投与: 30mg)	◎ (心性浮腫)	—
38		うっ血性心不全患者 (40例)	投与回数の確認、薬力学的作用、薬物動態、安全性 (7日: 30mg)	○ (心性浮腫)	—
39		心不全患者 (172例)	肺動脈楔入圧に対する効果、安全性 (単回投与: 15mg、30mg、60mg) [ECLIPSE 試験]	○ (心性浮腫)	—
40		肝硬変に伴う低ナトリウム血症患者 (45例)	用量探索、有効性、安全性、薬物動態 (13日: 5~60mg)	○ (肝性浮腫)	—
41		ADPKD患者 (11例)	用量探索、安全性 (単回投与: 15mg、30mg、60mg、120mg)	◎ (ADPKD)	—
42		ADPKD患者 (37例)	用量探索、安全性 (5日: 30mg、45mg、60mg)	◎ (ADPKD)	—
43	ADPKD患者 (29例)	最大用量の腎機能への影響 (3週: 60mg、90mg、120mg 漸増)	◎ (ADPKD)	—	
44	ADPKD (25例)	最大用量の薬物動態試験 (7日: 120mg/日)	○ (ADPKD)	8	
45	第III相試験 (国内)	うっ血性心不全患者 (110例)	有効性の検証、安全性 (7日: 15mg)	◎ (心性浮腫)	16, 17
46		うっ血性心不全患者 (20例)	薬力学的作用、薬物動態、有効性、安全性 (7日: 7.5mg、15mg)	◎ (心性浮腫)	4, 5
47		うっ血性心不全患者 (68例)	7日を超える安全性と 30mg への増量効果 (7又は14日: 15mg 継続、30mg 8日目から増量)	◎ (心性浮腫)	25, 26
48		腹水が残る肝硬変患者 (164例)	有効性の検証、安全性 (7日: 7.5mg)	◎ (肝性浮腫)	20, 21
49		腹水が残る肝硬変患者 (40例)	薬力学的作用、薬物動態、有効性、安全性 (7日: 3.75mg、7.5mg)	◎ (肝性浮腫)	6, 7
50		腹水が残る肝硬変患者 (51例)	7日を超える安全性と 15mg への増量効果 (7又は14日: 7.5mg 継続、15mg 8日目から増量)	◎ (肝性浮腫)	27, 28
51		ADPKD患者 (17例)	安全性、有効性 (3年: 30mg)	◎ (ADPKD)	14
52		ADPKD患者 (13例)	安全性、有効性 (製造販売承認まで: 30mg、60mg、90mg、120mg)	◎ (ADPKD)	—
53		ADPKD患者 (135例)	安全性、有効性 (製造販売承認まで: 60mg、90mg、120mg) [TEMPO EXTJ 試験]	◎ (ADPKD)	29
54		SIADH患者 (16例)	有効性の検証、安全性 (30日: 7.5mg、15mg、30mg、60mg)	◎ (SIADH)	24
55	第III相試験 (海外)	うっ血性心不全患者 (55例)	用量探索、安全性 (13日: 10~120mg)	○ (心性浮腫)	—
56		うっ血性心不全患者 (254例)	用量反応性、安全性 (25日: 30mg、45mg、60mg)	○ (心性浮腫)	—
57		急性心不全患者 (319例)	用量反応性、安全性 (最長61日: 30mg、60mg、90mg) [ACTIV 試験]	○ (心性浮腫)	—
58		うっ血性心不全患者 (330例)	長期投与時の有効性、安全性 (6ヵ月: 15mg、30mg、60mg)	○ (心性浮腫)	—
59		うっ血性心不全患者 (83例)	フロセミド併用/非併用時の有効性、安全性 (7日: 30mg)	○ (心性浮腫)	—
60		うっ血性心不全患者 (240例)	左室拡張末期容積への影響、安全性 (1年: 30mg) [METEOR 試験]	○ (心性浮腫)	—

試験番号	試験の種類 (実施地域)	対象被験者 (症例数)	試験概要 (用法・用量)	評価資料◎ 参考資料○ (適応症)	引用文献 番号
61		急性心不全患者 (4133 例)	有効性の検証、安全性 (60 日以上 : 30mg) [EVEREST 試験]	○ (心性浮腫)	—
62		ADPKD 患者 (46 例)	用量設定、安全性 (最大 4 年 : 30mg、45mg、 60mg、90mg、120mg) [TEMPO 2:4 試験]	◎ (ADPKD)	13, 14
63		ADPKD 患者 (1083 例)	安全性、有効性 (2 年以上 : 60mg、90mg、 120mg) [TEMPO 4:4 試験]	○ (ADPKD)	—
64		低ナトリウム血症患 者 (205 例)	有効性の検証、安全性 (30 日 : 15mg、30mg、 60mg) [SALT-1 試験]	○ (SIADH)	—
65		低ナトリウム血症患 者 (243 例)	有効性の検証、安全性 (30 日 : 15mg、30mg、 60mg) [SALT-2 試験]	○ (SIADH)	—
66		低ナトリウム血症患 者 (111 例)	長期安全性 (最長 214 週 : 15mg、30mg、 60mg) [SALT-WATER 試験]	○ (SIADH)	—
67		高齢の慢性/無症候性 の低ナトリウム血症 患者 (57 例)	有効性、安全性 (30 日 : 15~60mg) [INSIGHT 試験]	○ (SIADH)	—
68		希釈性低ナトリウム 血症患者 (124 例)	安全性、有効性 (7 日 : 15mg、30mg、60mg)	○ (SIADH)	—
69	第Ⅲ相試験 (国際共同)	ADPKD 患者 (1445 例、日本人 177 例)	有効性の検証、安全性 (3 年 : 60mg、90mg、 120mg) [TEMPO 3:4 試験]	◎ (ADPKD)	22, 23

(2) 臨床薬理試験

① 健康成人 (単回経口投与、試験番号 1) ^{2,3)}

健康成人男性を対象として、トルバプタン 15~120mg を単回経口投与し安全性を検討した。有害事象はトルバプタン群 42 例中 21 例 (50.0%) で発現した。プラセボ群では 14 例中 2 例 (14.3%) であった。用量別では、90mg 群及び 120mg 群が 6 例中 6 例 (100%)、30mg 群 12 例中 5 例 (41.7%)、15mg 群及び 45mg 群がいずれも 6 例中 2 例 (33.3%)、であり、60mg 群では認められなかった。トルバプタン群全体で 3 例以上にみられた有害事象は、口渇 8 例、鼻咽頭炎 4 例、血液浸透圧上昇、血中尿酸増加及び頭痛各 3 例であった。30mg 群の 1 例で重篤な有害事象 (洞停止、徐脈) が発現したが、最終的に 120mg まで単回経口投与可能であった。

社内資料: 単回経口投与試験

Kim, S. R. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25(Suppl.1): S5-S17.

② 健康成人 (7 日間反復経口投与、試験番号 2、3) ³⁾

健康成人男性を対象としてトルバプタン 30mg 及び 60mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、血漿中トルバプタン濃度に蓄積性は認められなかった。7 日間反復投与後の薬力学的作用は、単回投与時よりやや減弱する傾向がみられたものの、安定した利尿効果が認められた。安全性については、臨床的に問題となる副作用等の発現は認められず、反復投与により発現率が増加する有害事象もなかった。

健康成人男性を対象として、トルバプタン 90mg 及び 120mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、血中トルバプタン濃度は定常状態に達した。トルバプタンは 90mg 及び 120mg の反復投与時には、単回投与時と同様に、電解質排泄の増加を伴わない水利尿作用を示した。120mg での 24 時間累積尿量は 90mg よりもやや増加した。120mg の反復投与で有害事象の発現率の増加がみられたが、有害事象の多くは本薬の薬理作用に基づくものであり、いずれも軽度であった。日本人健康成人男性に対するトルバプタンの 1 日 1 回 90mg 又は 120mg 反復投与の安全性及び忍容性に問題はなかった。

Kim, S. R. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25(Suppl.1): S5-S17.

③ うっ血性心不全患者 (7 日間反復経口投与、試験番号 46) ^{4,5)}

フロセミド 40~80mg/日を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン 7.5mg 又は 15mg を 1 日 1 回 7 日間投与して、薬力学的作用、薬物動態、有効性及び安全性を検討した。

- ・ 血漿中トルバプタン濃度は、7.5mg 群及び 15mg 群共に 7 日間で定常状態に達したと考えられた。C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は、投与 1 日目及び 7 日目共に、7.5mg 群より 15mg 群が大きかったが、t_{max} の中央値、t_{1/2,z} の平均値には投与群間で違いはみられなかった。
- ・ 尿量の増加は 7.5mg 群に比べ 15mg 群で大きく、より長時間利尿作用が続くことが示された。水分摂取量と尿量との差の変化量は、投与 1 日目に 15mg 群の方が 7.5mg 群よりも大きな負の値を示した。尿浸透圧は、7.5mg 群より 15mg 群の方がより大きな低下が認められた。
- ・ トルバプタンは尿中電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム）、尿中尿酸及び尿中クレアチニンの排泄量に影響を及ぼさず、血清ナトリウム濃度及び血清浸透圧の上昇の程度にも投与群間で差はみられなかった。
- ・ 体重減少は、15mg 群では 7.5mg 群に比べ早期からみられ、投与期間中のすべての時点で 15mg 群の体重減少量は 7.5mg 群より大きかった。いずれの用量でも体液貯留に伴ううっ血性所見の主なパラメータ（体重、頸静脈怒張、下肢浮腫、肺うっ血）は改善した。
- ・ 副作用の発現率は、7.5mg 群 50.0%（5/10 例）、15mg 群 90.0%（9/10 例）であった。最も多く発現した副作用は口渇で、7.5mg 群、15mg 群共に 4/10 例（40.0%）で発現した。全用量群で 3 例以上に発現した有害事象は、血中尿素増加（6 例）、血中クレアチニン増加（5 例）、頻尿（3 例）であった。7.5mg 群及び 15mg 群共に忍容性は良好であり、両群の安全性には大きな差はなかった。

社内資料：心性浮腫における臨床薬理試験

Inomata, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25(Suppl.1): S57-S65.

④ 肝硬変患者（7 日間反復経口投与、試験番号 49）^{6,7)}

他の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者を対象に、トルバプタン 3.75mg 又は 7.5mg を 7 日間経口投与し、薬力学的作用及び薬物動態を検討した。更に有効性及び安全性についても検討した。

- ・ 血漿中トルバプタン濃度は、7.5mg 群及び 3.75mg 群共に 7 日間で定常状態に達したと考えられた。また、反復投与によりわずかに累積した。C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は、1 日目及び 7 日目共に 3.75mg 群より 7.5mg 群で大きかった。
- ・ 体重減少は、両群共に投与 1 日目から確認された。トルバプタン 7.5mg 群では 7 日目まで継続して減少し、3.75mg 群では 4 日目からほぼ一定の減少となった。CT による腹水量及び腹囲は両群共に減少が確認された。
- ・ 尿量は 7.5mg 群及び 3.75mg 群共に 1 日目から増加した。7.5mg 群ではより長時間利尿作用が続くことが示された。水分収支の変化量は、3.75mg 群では 1 日目 4~8 時間、7.5mg 群では 1 日目 8~12 時間で最も大きな負の値を示した。両群共に尿浸透圧は投与後に低下し、水利尿作用が確認された。
- ・ 尿中ナトリウム排泄量は、7.5mg 群及び 3.75mg 群共に、投与後に大きく変化しなかった。血清ナトリウム濃度は、7.5mg 群では投与後にベースライン値より低下することはなかった。いずれの群でもベースラインに比べて 12mEq/L 以上上昇した被験者はなく、実測値についても、中止基準の 155mEq/L 以上となった被験者はなかった。
- ・ トルバプタン 3.75mg 群で 10%以上に認められた副作用は口渇、血圧低下で、いずれも 10.5%（2/19 例）であった。7.5mg 群で 10%以上に認められた副作用は口渇 33.3%（7/21 例）であった。

社内資料：肝性浮腫患者における臨床薬理試験

Sakaida, I. et al. : J. Int. Med. Res. 2012; 40(6): 2381-2393.

⑤ 常染色体優性多発性のう胞腎患者（7 日間反復経口投与、外国人による成績、試験番号 44）⁸⁾

常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象に、トルバプタンを朝 90mg 夕 30mg、7 日間経口投与し、薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討した。

- ・ 7 日目の血漿中トルバプタン濃度は、AUC_{24h} 及び C_{max} の平均値で、6570±3230ng・h/mL 及び 716±344ng/mL であった。
- ・ 7 日目の 24 時間尿量の平均値は、約 7500mL であった。

- ・ 夜間排尿 QOL に関する質問、切迫排尿に関する質問、及び頻尿頻度に関する質問のスコアのベースラインからの変化は、変化のなかった被験者から最大限の変化を示した被験者まで幅広く認められ、トルバプタンの利尿作用に関連した副作用の発現にも個人差が大きいことが示唆された。
- ・ 死亡は報告されず、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象も認められなかった。臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変動は認められなかった。

社内資料：常染色体優性多発性のう胞腎患者における臨床薬理試験

⑥ SIADH 患者（単回経口投与、外国人による成績、試験番号 21）⁹⁾

SIADH 患者を対象に、トルバプタン 3.75mg、7.5mg、15mg を単回経口投与し、薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討した。

- ・ トルバプタン投与後の C_{max} 及び AUC_{∞} は、用量比例的に増加した。
- ・ トルバプタン投与後の血清ナトリウム濃度の最大増加量は、尿量及び水分収支と相関が認められた。また、尿量は水分収支と強い相関が認められた。
- ・ トルバプタン 3.75mg、7.5mg、及び 15mg 投与後に、血清ナトリウム濃度の急速補正（投与後 8 時間で 8mmol/L 以上の変化、又は投与後 24 時間以内に 12mmol/L 以上の変化）が認められた。
- ・ トルバプタン 3.75mg 群の 4 例に、臨床的に重要な血清ナトリウム濃度の減少（投与後 24 時間以内に 4mmol/L 以上の低下）が認められた。
- ・ トルバプタンに対する反応が被験者により大きく異なるため、血清ナトリウム濃度の最大増加量、尿量、及び水分収支は、トルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞} と相関は認められなかった。
- ・ トルバプタンの安全性プロファイルは、これまでに行われた臨床試験の結果から予測されたものであり、新たな安全性の問題は認められなかった。

社内資料：SIADH 患者における臨床薬理試験

⑦ 健康成人（QTc への影響、試験番号 19）¹⁰⁾

健康成人を対象に、トルバプタン 30mg 又は 300mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した結果、QTcI の投与前からの平均変化量は、プラセボを投与された被験者と比べ統計学的な有意差がなかった。モキシフロキサシン 400 mg を単回及び反復経口投与された被験者では、プラセボを投与された被験者より QTcI の投与前からの変化量は統計学的に有意な延長が認められた。

社内資料：QTc に及ぼす影響

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- ・ 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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・ 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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・ 常染色体優性多発性のう胞腎の場合
「通常、通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回（朝 45mg、夕方 15mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg（朝 60mg、夕方 30mg）、1 日 120mg（朝 90mg、夕方 30mg）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。」
- ・ 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。」

(3) 用量反応探索試験

① 肝硬変における体液貯留患者（試験番号 34）^{11,12)}

目的	フロセミド 40 mg/日以上を投与しても下肢浮腫又は腹水が認められる肝硬変を対象に、トルバプタンを 15 mg、30 mg、60 mg と漸増投与して、下肢浮腫及び腹水に対する有効性及び安全性、並びに用量反応性を検討した。
治験デザイン	多施設、用量漸増、非盲検試験
対象	既存の利尿薬を投与しても、腹水又は下肢浮腫が認められる肝硬変患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・フロセミド 40 mg/日以上（経口投与）を投与しても下肢浮腫又は腹水が認められる患者 ・入院患者又は本治験のために観察期開始から終了時検査まで入院可能な患者 ・年齢：20 歳以上 70 歳未満（同意取得時） ・性別：不問
用法・用量	フロセミド 40 mg/日以上及び他の既存利尿薬の用法・用量を観察期から固定したうえで、トルバプタンを 15 mg、30 mg、60 mg と漸増して、それぞれ 1 日 1 回、朝食後に 3 日間ずつ投与することとした。15 mg と 30 mg の投与最終日（各用量投与 3 日目）には、治験薬の投与継続判定を行い、下肢浮腫及び腹水が共に消失した場合には、投与終了とした。下肢浮腫又は腹水のいずれかが残っている場合には、安全性を十分に確認したうえで、次の用量を投与した。
被験者数	18 例
有効性評価項目	<u>主要評価項目</u> 肝性浮腫（下肢浮腫及び腹囲測定による腹水改善度）改善率 <u>副次的評価項目</u> 体重（変化量）、腹囲、下肢浮腫等
薬力学評価項目	1 日尿量、尿浸透圧、血清ナトリウム、カリウム濃度、血清浸透圧等
薬物動態評価項目	トルバプタン及びその代謝物濃度
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

【結果】

<主要評価項目>

- ・肝性浮腫（下肢浮腫及び腹囲測定による腹水改善度）改善率
肝性浮腫改善率は下表にしたがって判定した。

【肝性浮腫改善度の判定基準】

評価判定	下肢浮腫改善度			
	著明改善、改善	不変	悪化	
腹水改善度	改善	著明改善	改善	悪化
	不変	改善	不変	悪化
	悪化	悪化	悪化	悪化

その結果、最終用量での評価判定時の肝性浮腫改善率は 88.2%（15/17 例）であった。

【肝性浮腫改善率（最終用量での評価判定時）】

著明改善	改善	不変	悪化	計	改善率 (%)	両側 95%信頼区間
4	11	2	0	17	88.2	63.6~98.5

<副次的評価項目>

主な副次的評価項目の結果を以下に示した。

- ・体重
終了時の変化量は -2.98 ± 1.88 kg（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であった。各用量での変化量は、トルバプタン 15 mg 3 日間投与で -1.62 ± 0.93 kg、30 mg 漸増後 3 日間投与で -2.61 ± 1.17 kg、60 mg 漸増後 3 日間投与で -3.41 ± 2.08 kg であった。
- ・腹囲
終了時の腹囲の変化量は -6.08 ± 3.72 cm であった。トルバプタン 15 mg 3 日間投与で -2.78 ± 2.50 cm、30 mg 漸増後 3 日間投与で -3.79 ± 3.37 cm、60 mg 漸増後 3 日間投与で -5.97 ± 4.56 cm であった。
- ・下肢浮腫
下肢浮腫の程度は、高度、中等度、軽度、なしの 4 段階で判定した。

最終用量での評価判定時の下肢浮腫改善率は 83.3% (5/6 例) であった。トルバプタン 15 mg 3 日間投与での改善率は 50.0% (3/6 例)、30 mg 漸増後 3 日間投与で 100.0% (5/5 例)、60 mg 漸増後 3 日間投与で 66.7% (2/3 例) であった。

<薬力学評価項目>

1 日尿量の平均値は、トルバプタン 15 mg 3 日間投与では 3240.3 mL/日、30 mg 漸増後 3 日間投与では 3943.3 mL/日、60 mg 漸増後 3 日間投与では 4537.4 mL/日と、投与期間を通じて安定した利尿作用を示した。尿浸透圧はトルバプタン投与で顕著に低下し、その低下は終了時まで持続した。血清ナトリウム濃度及び血清浸透圧はトルバプタン投与後に上昇し、その上昇は終了時まで持続した。血清カリウム濃度についても、若干の上昇傾向が認められた。

<薬物動態評価項目>

トルバプタン 15 mg 初回投与時の血漿中トルバプタン濃度は、投与後 2 時間より投与後 8~16 時間の方が高い例が多かった。血漿中トルバプタン濃度のトラフ値は用量に依存して上昇した。また、15 mg 3 日間投与では、2 日目投与前 (1 日目投与後 24 時間) と 4 日目投与前 (3 日目投与後 24 時間) では、ほぼ同程度 (それぞれ 32.07 ng/mL、32.21 ng/mL) であった。

<安全性>

副作用の発現率は 100% (18/18 例) であった。発現の多かった副作用 (3 例以上) は、口渇 83.3% (15/18 例)、頻尿 44.4% (8/18 例)、不眠症 22.2% (4/18 例)、血中尿酸増加 16.7% (3/18 例) であった。ほとんどの副作用の重症度は軽度又は中等度であり、高度の副作用は血中ブドウ糖増加 1 例、血小板数減少 1 例、赤血球数減少 1 例、痔瘻 1 例、発熱 1 例、敗血症 1 例、高尿酸血症 1 例であった。

副作用の多くは 15 mg 投与で発現し、その後の漸増投与で増大することはなかった。

社内資料：肝性浮腫患者における用量探索試験
Okita, K. et al. : J. Gastroenterol. 2010; 45(9): 979-987.

注意：本剤の承認されている肝硬変における体液貯留に対する用法及び用量は「通常、成人にはトルバプタンとして 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

②常染色体優性多発性のう胞腎患者 (外国人による成績、試験番号 62) ^{13, 14)}

目的	主要目的として、トルバプタンの長期安全性を評価する。 副次的目的として、最大耐用量を評価し、試験的に有効性データを収集する。
治験デザイン	多施設、非盲検
対象	常染色体優性多発性嚢胞腎患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意を取得した成人常染色体優性多発性嚢胞腎患者:同意が可能な 18 歳以上の男性又は女性 海外の単回用量探索試験 (試験番号 41) 及び海外の反復用量探索試験 (試験番号 42) に参加した患者。継続期は、Month 36 の検査を終了した被験者のみ参加可能とした 指定の避妊法を実施することに同意した患者、避妊法は以下のとおり：妊娠可能な女性 (例えば、禁欲状態、子宮摘出術や両側卵巣摘出術による妊娠不能、閉経後 12 ヶ月以上経過といった条件にあてはまらない女性) は、治験薬投与開始前 2 週から投与終了後 60 日まで、2 種類以上の避妊法を実施することに合意することとした。更に、治験薬服用期間中は授乳を禁止した。妊娠が予期された場合 (又は、避妊を実施したにもかかわらず妊娠した場合) は治験薬服用中断期間を延長可能とし、治験依頼者が適切と判断した時点で投与を再開することとした
用法・用量	治験薬は 1 日 2 回 (起床時及びその約 8 時間後) 食事に関係なく投与された。投与時刻は起床時刻を基に必要に応じて調整された。投与期間は、漸増/漸減期、固定用量期、及び継続期から構成された。漸増/漸減期 (Day 1 から Month 2) では、朝 30mg/夕 15mg (30+15mg) から開始し、忍容性が得られた場合は用量を漸増し、忍容性が得られなかった場合は一段階減量するか、必要に応じて投与を中止した。漸増/漸減のための用量の選択肢として、15+15mg、30+15mg、45+15mg、60+30mg、及び 90+30mg を設定した。固定用量期の投与量は漸増/漸減期の有効性及び忍容性の結果に基づき設定した。被験者は 45+15mg 群又は 60+30mg 群のいずれかに無作為に割付けられた。固定用量期の投与量は Month 36 まで継続し、休薬期間後の継続期に参加する場合は、更に 12 ヶ月間継続された。固定用量期及び継続期の用量については、治験依頼者及び治験責任医師の判断により、60+30mg 投与から 45+15mg 投与への一時的又は継続的な変更を可能とした。
被験者数	46 例

有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 尿浸透圧：定常状態（投与4日目以降）での完全トラフ値（起床時の治験薬服用前値）及び平均トラフ値（各治験薬服用前及び就寝前の3点の平均値）」 両側腎容積：MRI測定 腎機能評価：推定糸球体濾過量（MDRD式、Cockcroft-Gault式、及び血清クレアチニンの逆数より算出） 高血圧評価：高血圧の有無、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、治療薬の用量、医療サービスの利用 腎臓痛評価：11段階（0～10）の自己評価、治療薬の用量、医療サービスの利用 腹囲評価：身体所見時の腹囲、自己評価、医療サービスの利用 多発性嚢胞腎の臨床症状：特に、肝嚢胞、血尿、蛋白尿、腎結石、尿路感染、貧血、大腸憩室炎、心/血管異常、腹部/鼠径ヘルニア、及び肝腎以外の嚢胞の出現又は臨床的悪化の評価
薬物動態評価項目	トルバプタン及びDM-4103の血漿中濃度
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査、12誘導心電図検査、及び常染色体優性多発性嚢胞腎の合併症に関する情報 漸増/漸減期のWeek 4までの被験者の自己申告に基づく忍容性

【結果】

<有効性評価項目>

・尿浸透圧

漸増/漸減期での夕投与前及び就寝前の尿浸透圧は、トルバプタンの用量が高いほど大きく低下した。夕投与前及び就寝前に、尿浸透圧が300mOsm/kgを超えた被験者の割合が10%以下となった最も低い用量は、45+15mgであった。

【尿浸透圧が300mOsm/kgを超えた被験者の割合(%)】

採尿時期	投与時期及び用量					
	Day 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	
	Baseline n=45	30+15 mg n=45	45+15 mg n=43	60+30 mg n=43	45+15 mg n=14	90+30 mg n=27
朝投与前	76	36	30	23	58	15
夕投与前	67	16	2.3	2.3	7.1	0.0
就寝前	62	8.9	7.0	2.3	8.3	0.0

固定用量期での起床時服用前の尿浸透圧のトラフ値は、いずれの群も治験期間を通じてベースラインより低かった。全被験者の平均尿浸透圧はMonth 36まで300mOsm/kg未満であった。

・総腎容積

総腎容積は、いずれの群もMonth 2ではベースラインに比べて減少し、その後増加した。Month 12以降は60+30mg群に比べて45+15mg群で増加率が高かった。総腎容積のベースラインからの年変化率は45+15mg群で2.22±9.57%/年（平均値±標準偏差、以下同様）、60+30mg群で2.21±11.56%/年であった。

・腎機能検査（推定糸球体濾過量）

MDRD法で算出した推定糸球体濾過量は、いずれの群も各来院日でベースラインに比べて減少する傾向を示し、Month 36では45+15mg群と60+30mg群の推定糸球体濾過量のベースラインからの減少量ほぼ同様であった（MMRM解析）。

<安全性>

固定用量期に発現した有害事象の多くは、重症度が軽度から中等度であった。重症度が高度の有害事象は全体の34.8%（16/46例）、45+15mg群の27.3%（6/22例）、60+30mg群の41.7%（10/24例）に認められた。2例以上に報告された高度な有害事象は多尿（45+15mg群3例、60+30mg群0例、以下同様）、腎臓痛（1例、2例）、心房細動（0例、2例）、背部痛（1例、1例）、及び夜間頻尿（1例、1例）であった。

社内資料：常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした海外の用量設定・長期安全性試験
Higashihara, E. et al : Clin. J. Am. Soc. Nephrol.2011; 6(10):2499-507.

注意：本剤の承認されている常染色体優性多発性のう胞腎に対する用法及び用量は「通常、成人にはトルバプタンとして1日60mgを2回（朝45mg、夕方15mg）に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg（朝60mg、夕方30mg）、1日120mg（朝90mg、夕方30mg）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120mgまでとする。」です。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①心不全における体液貯留患者

a) 無作為化並行用量反応試験 (試験番号 33) ¹⁵⁾

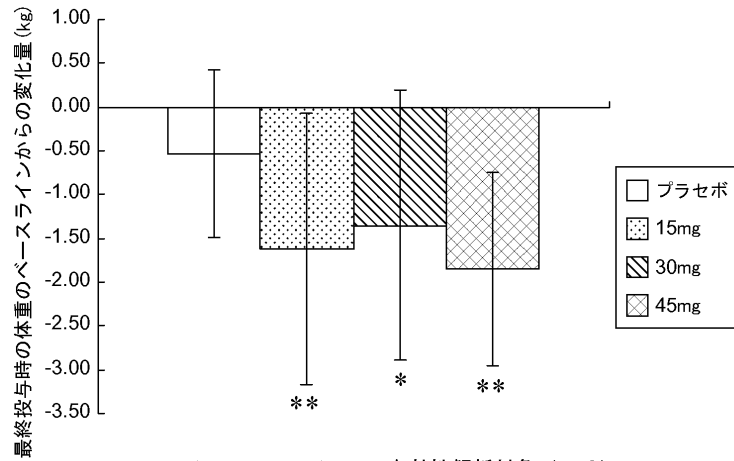
目的	フロセミド 40mg/日以上を投与していても過剰な体液貯留の残るうっ血性心不全患者を対象にトルバプタン 15mg、30mg、45mg 又はプラセボを 7 日間反復経口投与して体重減少に対する用量反応性を検討した ¹¹⁾ 。																																						
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験																																						
対象	過剰な体液貯留を伴ううっ血性心不全患者																																						
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 過剰な体液貯留により、浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、III音のいずれかの症状が認められるうっ血性心不全患者 入院患者又は本治験のために観察期開始から終了時検査まで入院可能な患者 20 歳以上 80 歳未満の男女 (同意取得時点) 観察期 3 日間に、フロセミド 40mg/日以上 (経口投与) の用法・用量を変更することなく服用した患者 治験薬投与開始前 2 日間の体重が安定 ($\pm 1.0\text{kg}$) していた患者 																																						
用法・用量	トルバプタン 0mg/日、15mg/日、30mg/日又は 45mg/日の用量となるように、15mg錠、30mg錠又はプラセボ錠のいずれかを 1 回 2 錠 7 日間、朝食後、1 日尿量測定用の排尿を済ませた後に速やかに水とともに服用。																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>群名</th> <th>トルバプタン投与量</th> <th>使用製剤 (1 日分)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0mg/日</td> <td>プラセボ錠×2 錠</td> </tr> <tr> <td>15mg 群</td> <td>15mg/日</td> <td>15mg 錠×1 錠+プラセボ錠×1 錠</td> </tr> <tr> <td>30mg 群</td> <td>30mg/日</td> <td>30mg 錠×1 錠+プラセボ錠×1 錠</td> </tr> <tr> <td>45mg 群</td> <td>45mg/日</td> <td>15mg 錠×1 錠+30mg 錠×1 錠</td> </tr> </tbody> </table>				群名	トルバプタン投与量	使用製剤 (1 日分)	プラセボ群	0mg/日	プラセボ錠×2 錠	15mg 群	15mg/日	15mg 錠×1 錠+プラセボ錠×1 錠	30mg 群	30mg/日	30mg 錠×1 錠+プラセボ錠×1 錠	45mg 群	45mg/日	15mg 錠×1 錠+30mg 錠×1 錠																				
群名	トルバプタン投与量	使用製剤 (1 日分)																																					
プラセボ群	0mg/日	プラセボ錠×2 錠																																					
15mg 群	15mg/日	15mg 錠×1 錠+プラセボ錠×1 錠																																					
30mg 群	30mg/日	30mg 錠×1 錠+プラセボ錠×1 錠																																					
45mg 群	45mg/日	15mg 錠×1 錠+30mg 錠×1 錠																																					
被験者数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目群</th> <th>プラセボ群</th> <th>15mg 群</th> <th>30mg 群</th> <th>45mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>30</td> <td>29</td> <td>34</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>有効性解析対象</td> <td>28</td> <td>28</td> <td>33</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>薬理作用解析対象</td> <td>28</td> <td>28</td> <td>33</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>薬物動態解析対象</td> <td>28</td> <td>28</td> <td>33</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>33</td> <td>28</td> </tr> </tbody> </table>				項目群	プラセボ群	15mg 群	30mg 群	45mg 群	計画時	30	30	30	30	投与例数	30	29	34	29	有効性解析対象	28	28	33	28	薬理作用解析対象	28	28	33	28	薬物動態解析対象	28	28	33	28	安全性解析対象	29	28	33	28
項目群	プラセボ群	15mg 群	30mg 群	45mg 群																																			
計画時	30	30	30	30																																			
投与例数	30	29	34	29																																			
有効性解析対象	28	28	33	28																																			
薬理作用解析対象	28	28	33	28																																			
薬物動態解析対象	28	28	33	28																																			
安全性解析対象	29	28	33	28																																			
有効性評価項目	<u>主要評価項目</u> 体重 (変化量) <u>副次的評価項目</u> 体重 (変化率)、下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺ラ音、III音、肺うっ血等																																						
薬力学評価項目	血清ナトリウム、カリウム濃度、血清浸透圧、血漿中 AVP、BNP、ANP 濃度、1 日尿量、1 日尿中ナトリウム、カリウム排泄量及び尿浸透圧																																						
薬物動態評価項目	血漿中トルバプタン及び代謝物濃度																																						
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、体重、バイタルサイン、心電図																																						

【結果】

<主要評価項目>

- 体重のベースラインからの変化量

体重のベースラインから最終投与時までの変化量はプラセボ群 $-0.53 \pm 0.96\text{kg}$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) に対し、15mg 群 $-1.62 \pm 1.55\text{kg}$ 、30mg 群 $-1.35 \pm 1.54\text{kg}$ 、45mg 群 $-1.85 \pm 1.10\text{kg}$ であった。すべてのトルバプタン群とプラセボ群間に有意差が認められた ($P < 0.05$ 、Dunnett 法)。



* P<0.05、** P<0.01、有効性解析対象 (PPS)

〔最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (Mean±S.D.)〕

<副次的評価項目>

主な副次的評価項目の結果を以下に示す。

〔心性浮腫に伴う所見の変化 (最終投与時)〕

	トルバプタン			プラセボ群
	15mg 群	30mg 群	45mg 群	
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-1.91±2.64 [22]	-1.24±1.85 [25]	-1.70±1.80 [22]	-0.93±2.11 [21]
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.09±1.47 [10]	-0.67±0.75 [15]	-0.97±1.05 [17]	-0.47±0.95 [15]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	73.7 [14/19]	75.0 [18/24]	62.5 [10/16]	38.9 [7/18]
肺うっ血改善率 (%) [例数]	68.2 [15/22]	52.9 [9/17]	62.5 [10/16]	38.5 [5/13]
肺ラ音の消失率 (%) [例数]	40.0 [2/5]	57.1 [4/7]	66.7 [6/9]	16.7 [1/6]
Ⅲ音の消失率 (%) [例数]	54.5 [6/11]	46.2 [6/13]	44.4 [4/9]	11.1 [1/9]

下肢浮腫、肺うっ血の程度は、高度、中等度、軽度、なしの4段階で判定。(Mean±S.D.)

<薬力学評価項目>

尿量において、トルバプタン投与群は投与開始日より用量依存的に増加した。尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量の推移及び変化量では、トルバプタン投与群はプラセボ群と大きく変わらなかった。尿浸透圧において、トルバプタン投与群は投与開始日よりほぼ用量依存的に低下した。

投与3日目、8日目の血清ナトリウム濃度及び血清浸透圧において、トルバプタン投与群はプラセボ群よりも上昇した。血清カリウム濃度の推移及び変化量について、トルバプタン投与群はプラセボ群と大きな差はみられなかった。

血漿中 AVP 濃度はトルバプタン投与群で用量依存的に上昇した。血漿中 BNP 濃度の推移はいずれの投与群も変わらなかったが、投与前からは 45mg 群が大きく減少した。血漿中 ANP 濃度では、トルバプタン投与群はプラセボ群と大きく変わらなかった。

<副作用>

トルバプタン投与により臨床的に問題となるような重篤な所見は見られず、すべての用量で忍容性が示された。口渇及び脱水は高用量で発現が多く見られた。過剰な利尿作用が認められる場合には飲水が推奨される。

Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25 (Suppl.1): S19-S31.

注意：本剤の承認されている心不全における体液貯留に対する用法及び用量は「通常、成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

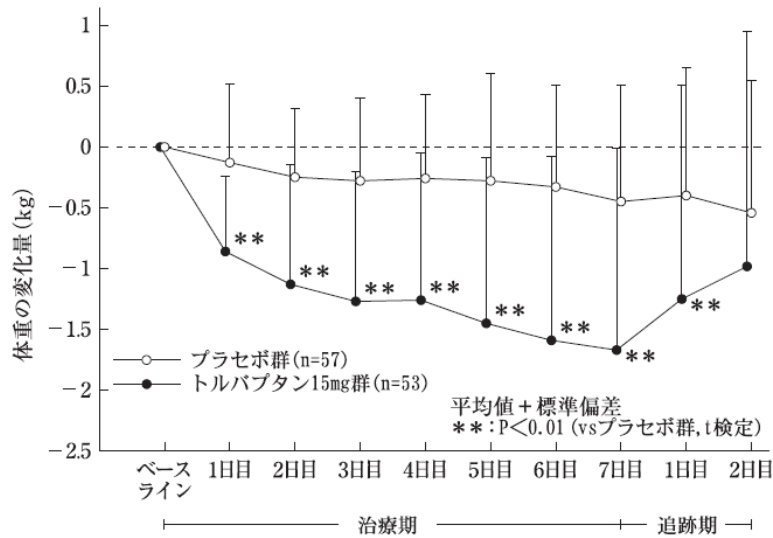
b) 二重盲検比較試験 (QUEST 試験、試験番号 45) ^{16,17)}

目的	既存の利尿薬治療を実施していても過剰な体液貯留が残るうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン 15mg 又はプラセボを 7 日間経口投与し、有効性及び安全性を検証した。																												
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験																												
対象	既存の利尿薬治療を実施していても過剰な体液貯留が残るうっ血性心不全患者																												
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 以下のいずれかの利尿薬治療を実施している患者あり <ul style="list-style-type: none"> フロセミド 40mg/日相当量以上のループ利尿薬 ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用 (用量は問わない) ループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用 (用量は問わない) 過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者。 20 歳以上 85 歳以下の男女 (同意取得時点) 入院患者又は本治験のために観察期前日から後観察 2 検査終了時 (最終投与後 7~10 日) まで入院可能な患者 																												
用法・用量	トルバプタン 15mg 錠又はプラセボ錠のいずれか 1 日 1 回 1 錠を 7 日間、朝食後、1 日尿量測定用の排尿を済ませた後に速やかに水とともに服用させた。																												
被験者数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目/群</th> <th>トルバプタン 15mg 群</th> <th>プラセボ群</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td>55</td> <td>55</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>53</td> <td>57</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>最大解析対象 (FAS*)</td> <td>53</td> <td>57</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)</td> <td>46</td> <td>51</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>薬物動態解析対象</td> <td>53</td> <td>—</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>53</td> <td>57</td> <td>110</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : FAS : Full Analysis Set、**PPS : Per Protocol Set</p>	項目/群	トルバプタン 15mg 群	プラセボ群	合計	計画時	55	55	110	投与例数	53	57	110	最大解析対象 (FAS*)	53	57	110	治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	46	51	97	薬物動態解析対象	53	—	53	安全性解析対象	53	57	110
項目/群	トルバプタン 15mg 群	プラセボ群	合計																										
計画時	55	55	110																										
投与例数	53	57	110																										
最大解析対象 (FAS*)	53	57	110																										
治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	46	51	97																										
薬物動態解析対象	53	—	53																										
安全性解析対象	53	57	110																										
有効性評価項目	<p><u>主要評価項目</u> 最終投与時の体重の変化量</p> <p><u>副次的評価項目</u> 体重の変化率、下肢浮腫、その他の浮腫、肺うっ血、肺ラ音、III音、頸静脈怒張、肝腫大等</p> <p><u>その他の主な有効性評価項目</u> 観察日ごとの体重の変化量</p>																												
薬力学評価項目	血清ナトリウム、カリウム濃度、血清浸透圧、1 日尿量、飲水量、血漿中 AVP 濃度、血漿中 BNP 濃度、血漿中レニン活性																												
薬物動態評価項目	血漿中トルバプタン及び代謝物 (DM-4103、DM-4107) 濃度																												
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、ホルター心電図、NYHA 心機能分類、心エコー (LVEDV、LVESV、EF)																												

【結果】

< 主要評価項目 >

- 最終投与時の体重のベースラインからの変化量
最終投与時の体重のベースラインからの変化量はトルバプタン 15mg 群 -1.54 ± 1.61 kg g (ベースライン: 59.42 ± 12.30 kg, 53 例) (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群 -0.45 ± 0.93 kg (ベースライン: 55.68 ± 12.60 kg, 57 例) で、トルバプタン群とプラセボ群間に有意差がみられた ($P < 0.0001$, t 検定)。トルバプタン 15mg 群とプラセボ群との差は -1.09 kg (95%信頼区間: $-1.58 \sim -0.60$) であった。トルバプタン 15mg 群の体重は、投与 1 日目から減少し、投与 4~7 日目にプラセボ群との差がほぼ一定となった。



〔体重のベースラインからの変化量〕

〔最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (FAS)〕

投与群	時期	実測値 (kg)			変化量 (kg) ^a			群間差	群間差の95%信頼区間	p 値
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差			
トルバプタン 15mg	ベースライン	53	59.42	12.30						
	最終投与時	53	57.88	11.84	53	-1.54	1.61	-1.09	-1.58~-0.60	p<0.0001
プラセボ	ベースライン	57	55.68	12.60						
	最終投与時	57	55.23	12.44	57	-0.45	0.93			

a : ベースラインからの変化量

p 値 : t 検定

<副次的評価項目>

最終投与時における心性浮腫に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫）が改善した。

〔心性浮腫に伴う所見の変化（最終投与時）〕

心性浮腫に伴う所見	トルバプタン 15mg 群	プラセボ群	p 値
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-2.03±2.81 [27]	-0.51±1.18 [19]	0.0317 ^a
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.07±0.89 [18]	-0.35±1.00 [17]	0.0327 ^a
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	63.9 [23/36]	42.1 [16/38]	0.0681 ^b
肺うっ血改善率 (%) [例数]	50.0 [22/44]	45.2 [19/42]	0.6726 ^b
肺ラ音の消失率 (%) [例数]	77.8 [7/9]	40.0 [2/5]	0.2657 ^b
III音の消失率 (%) [例数]	44.4 [4/9]	30.8 [4/13]	0.6619 ^b

Mean±S.D., a : t 検定, b : Fisher の正確確率検定 (vs プラセボ群)

<薬力学評価項目>

トルバプタン 15mg 群では、投与 1 日目から 7 日目まで尿量が増加した。トルバプタン 15mg 群の 1 日尿量（平均値）は、ベースライン 1,502mL で、投与 1 日目に 1,171mL 増加した。その後は、ベースラインから 662~815mL 増加し、治験薬投与期間中の平均増加量は 759mL であった。プラセボ群では、尿量の増加はみられなかった。

〔一日尿量〕

	トルバプタン 15mg 群	プラセボ群
ベースライン (mL) [例数]	1,501.9±568.9 [53]	1,581.9±595.0 [57]
1 日目変化量 (mL) [例数]	1,171.1±753.9 [53]	15.7±390.8 [57]
7 日目変化量 (mL) [例数]	662.2±744.8 [46]	8.4±412.9 [52]

(Mean±S.D.)

トルバプタン 15mg 群の血清ナトリウム濃度の変化量 (平均値±標準偏差) は、初回投与 4～8 時間目 0.9±1.9mEq/L、24 時間目 2.4±1.9mEq/L であった。投与 2～3 日目と 7 日目ではそれぞれ 2.2±2.5mEq/L、1.7±2.6mEq/L であった。後観察 2 日目にはベースライン値に戻った。被験者ごとの推移をみると、トルバプタン 15mg 群では、初回投与 24 時間までで最も大きかった血清ナトリウム濃度の変化量は 7mEq/L で、初回投与後 24 時間までで 10mEq/L を超える変化を示した被験者はなかった。同様に、最終投与時までで最も大きかった血清ナトリウム濃度の変化量は 9mEq/L であった。プラセボ群の血清ナトリウム濃度の変化量は、治験薬投与期間中-1.6～-0.3mEq/L であった。血清カリウム濃度はトルバプタン 15mg 群、プラセボ群共に治験期間中変化しなかった。

<安全性>

副作用の発現率は、トルバプタン 15mg 群 54.7% (29/53 例)、プラセボ群 38.6% (22/57 例) であった。最も多く発現した副作用は口渇で、発現率はトルバプタン 15mg 群 17.0% (9/53 例)、プラセボ群 1.8% (1/57 例) であった。プラセボ群より 3%以上多く発現したトルバプタン 15mg 群の副作用は、口渇 17.0% (9/53 例)、便秘 11.3% (6/53 例)、頻尿 9.4% (5/53 例)、倦怠感 5.7% (3/53 例) であった。

Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25 (Suppl.1): S19-S31.
社内資料：心性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験

② 肝硬変における体液貯留患者

a) 無作為化並行用量反応試験 (試験番号 35)^{18, 19)}

目的	既存の利尿薬治療を実施していても腹水の認められる肝硬変患者を対象に、トルバプタンの 7.5 mg、15 mg、30 mg 又はプラセボを 7 日間反復経口投与し、最終投与時の体重 (ベースラインからの変化量) に対する用量反応性を検討した。																														
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験																														
対象	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																														
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与開始 7 日以上前から、以下の用量のループ利尿薬及び抗アルドステロン薬を併用投与しても腹水が認められる患者 <table border="1"> <thead> <tr> <th>併用する利尿薬の種類 (経口剤)</th> <th>併用する利尿薬 (一般名) の 1 日用量の基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ループ利尿薬</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ フロセミド 40 mg / 日以上 ・ フロセミド 40 mg / 日相当量以上 ・ プメタニド : 1 mg / 日以上 ・ プレタニド : 6 mg / 日以上 ・ アゼセミド : 60mg / 日以上 ・ トラセミド : 8 mg / 日以上 </td> </tr> <tr> <td>抗アルドステロン薬</td> <td>スピロノラクトン 50 mg / 日以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>左記の用量基準をいずれか一方の利尿薬が満たすこと (フロセミド 40 mg / 日以上又は相当量以上の場合、スピロノラクトンは 25 mg / 日以上、スピロノラクトン 50 mg / 日以上の場合は、フロセミド 20 mg / 日以上又は相当量以上でも可とする)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 入院患者又は本治験のために観察期開始から後観察 2 終了まで入院可能な患者 ・ 20 歳以上 80 歳以下 (同意取得時点) ・ 同意能力のある患者 	併用する利尿薬の種類 (経口剤)	併用する利尿薬 (一般名) の 1 日用量の基準	ループ利尿薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ フロセミド 40 mg / 日以上 ・ フロセミド 40 mg / 日相当量以上 ・ プメタニド : 1 mg / 日以上 ・ プレタニド : 6 mg / 日以上 ・ アゼセミド : 60mg / 日以上 ・ トラセミド : 8 mg / 日以上 	抗アルドステロン薬	スピロノラクトン 50 mg / 日以上																								
併用する利尿薬の種類 (経口剤)	併用する利尿薬 (一般名) の 1 日用量の基準																														
ループ利尿薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ フロセミド 40 mg / 日以上 ・ フロセミド 40 mg / 日相当量以上 ・ プメタニド : 1 mg / 日以上 ・ プレタニド : 6 mg / 日以上 ・ アゼセミド : 60mg / 日以上 ・ トラセミド : 8 mg / 日以上 																														
抗アルドステロン薬	スピロノラクトン 50 mg / 日以上																														
用法・用量	腹水が認められる肝硬変患者をトルバプタン 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群、プラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。治験薬は 1 日 1 回 7 日間経口投与した。																														
被験者数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目群</th> <th>プラセボ群</th> <th>7.5 mg 群</th> <th>15 mg 群</th> <th>30 mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>最大解析対象 (FAS*)</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>薬物動態解析対象</td> <td>—</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : FAS : Full Analysis Set</p>	項目群	プラセボ群	7.5 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	計画時	25	25	25	25	投与例数	27	26	25	26	最大解析対象 (FAS*)	26	25	25	25	薬物動態解析対象	—	25	25	24	安全性解析対象	26	25	25	25
項目群	プラセボ群	7.5 mg 群	15 mg 群	30 mg 群																											
計画時	25	25	25	25																											
投与例数	27	26	25	26																											
最大解析対象 (FAS*)	26	25	25	25																											
薬物動態解析対象	—	25	25	24																											
安全性解析対象	26	25	25	25																											
有効性評価項目	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>体重 (変化量)</p> <p><u>副次的評価項目</u></p> <p>腹囲 (変化量)、下肢浮腫 (改善率)、胸水 (消失率) 等</p>																														
薬力学評価項目	血清ナトリウム、カリウム濃度、血清浸透圧、血漿中 AVP 濃度、1 日尿量、1 日飲水量、1 日尿中ナトリウム、カリウム排泄量、尿浸透圧																														
薬物動態評価項目	血漿中トルバプタン及び代謝物濃度																														
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図																														

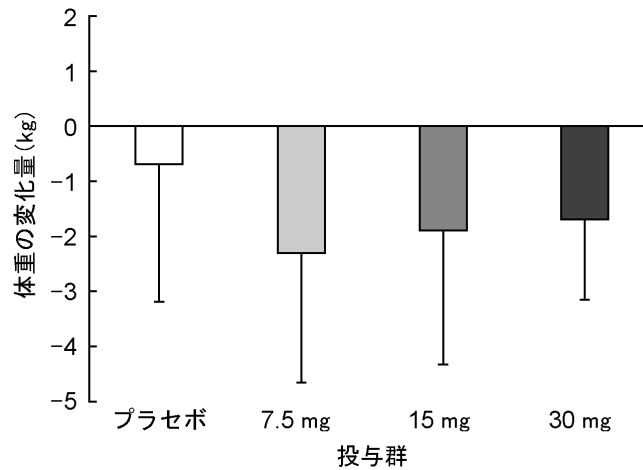
【結果】

< 主要評価項目 >

- ・ 体重のベースラインからの変化量

「最終投与時の体重のベースラインからの変化量」の用量反応性の検討では、直線的な用量反応性は認められなかったが (線形回帰の傾きの検定 : $p = 0.3167$)、7.5 mg 群で効果が飽和する用量反応曲線が認められた (対比の検定 : $p = 0.0140$)。

また、トルバプタン群でプラセボ群と比較して減少が認められ、7.5 mg 群で最大であった。最終投与時の体重のベースラインからの変化量は、プラセボ群 -0.68 ± 2.50 kg (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) に対し、トルバプタン 7.5 mg 群 -2.31 ± 2.35 kg、15 mg 群 -1.88 ± 2.45 kg、30 mg 群 -1.67 ± 1.46 kg であった。



〔最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (Mean 及び S.D.)〕

<副次的評価項目>

「腹囲のベースラインからの変化量」のトルバプタン群でプラセボ群と比較して減少が認められ、トルバプタン 7.5 mg 群で最大であった。その他の副次的評価項目としての、下肢浮腫改善率、胸部エコーによる胸水の有無での消失率では、トルバプタン群はプラセボ群と比較して明らかな差は認められなかった。

<薬力学評価項目>

トルバプタン群で、用量依存的な尿量増加、飲水量の増加、尿浸透圧の低下、血清ナトリウム濃度の上昇、血清浸透圧の上昇が認められ、トルバプタンの水利尿作用が確認された。また、トルバプタン群で、用量依存的な血漿中 AVP 濃度の上昇が認められた。

<安全性>

副作用の発現率は、トルバプタン 7.5 mg 群 60.0% (15/25 例)、15 mg 群 76.0% (19/25 例)、30 mg 群 100.0% (25/25 例)、プラセボ群 61.5% (16/26 例) であった。7.5 mg 群に最も発現率の高かった副作用は頻尿 32.0% (8/25 例) で、プラセボ群では 0.0% (0/26 例) と認められなかった。その他 7.5 mg 群で発現率の高かった副作用 (発現率 10%以上) は、口渴 24.0% (6/25 例)、血中尿素増加 16.0% (4/25 例)、血中アルカリホスファターゼ増加 16.0% (4/25 例)、血中尿酸増加 12.0% (3/25 例) で、いずれもプラセボ群と比較して発現率は高かった。

社内資料：肝性浮腫患者における用量設定試験
Okita, K. et al. : Hepatol. Res. 2014; 44(1): 83-91.

注意：本剤の承認されている肝硬変における体液貯留に対する用法及び用量は「通常、成人にはトルバプタンとして 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

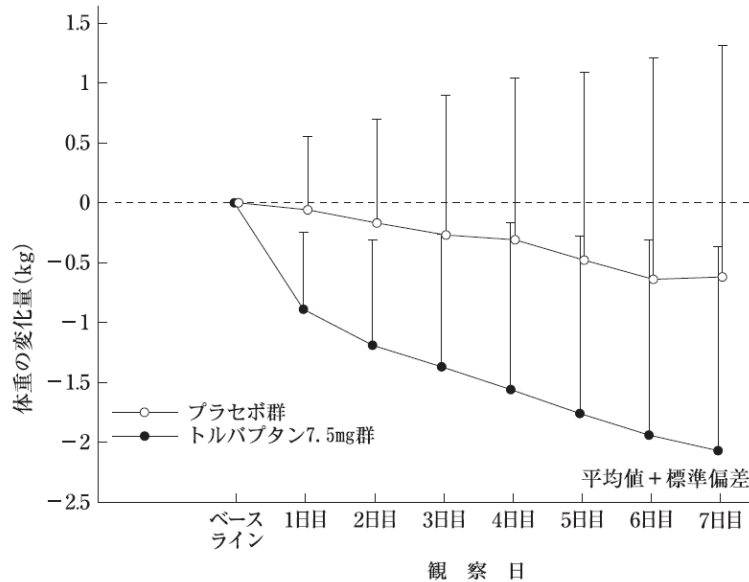
b) 二重盲検比較試験 (ASCITES-DOUBLEBLIND 試験、試験番号 48) ^{20,21)}

目的	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を対象に、トルバプタン 7.5mg 又はプラセボを 7 日間経口投与し、有効性の検証及び安全性の確認を行った。																				
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験																				
対象	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																				
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 過去の画像診断で肝硬変*と判断された患者 *：この肝硬変の定義には、「慢性肝障害で側副血行路が認められたもの」を含む ● 既存の利尿薬治療では、電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できず、腹水が認められる患者。又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる患者 ● 同意取得日の 7 日以上前から、以下のいずれかのループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用療法（経口剤）を実施している患者 <hr/> 使用する利尿薬（一般名）の 1 日用量の基準 <hr/> ループ利尿薬（フロセミド相当量 ^a として）40 mg / 日以上+スピロノラクトン 25 mg / 日以上 ループ利尿薬（フロセミド相当量 ^a として）20 mg / 日以上+スピロノラクトン 50 mg / 日以上 <hr/> a：フロセミド 40 mg/日相当量のループ利尿薬 ブメタニド：1 mg/日、ピレタニド：6 mg/日、アゾセミド：60 mg/日、 トラセミド：8 mg/日 <ul style="list-style-type: none"> ● 入院患者又は本治験のために入院可能な患者 ● 20 歳以上 80 歳以下（同意取得時点） ● 同意能力のある患者 																				
用法・用量	トルバプタン 7.5 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回 7 日間、朝食後に速やかに水と共に服用させた。																				
被験者数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目／群</th> <th>トルバプタン 7.5mg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td>80</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>82</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>最大解析対象 (FAS*)</td> <td>82</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)</td> <td>81</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>82</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：FAS：Full Analysis Set、**PPS：Per Protocol Set</p>			項目／群	トルバプタン 7.5mg 群	プラセボ群	計画時	80	80	投与例数	82	80	最大解析対象 (FAS*)	82	80	治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	81	80	安全性解析対象	82	80
項目／群	トルバプタン 7.5mg 群	プラセボ群																			
計画時	80	80																			
投与例数	82	80																			
最大解析対象 (FAS*)	82	80																			
治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	81	80																			
安全性解析対象	82	80																			
有効性評価項目	<u>主要評価項目</u> 最終投与時の体重の変化量 <u>副次的評価項目</u> CT による腹水量、腹囲、エコーによる腹水貯留状態（改善率）、下肢浮腫（改善率）、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、食欲低下、倦怠感、臥位での圧迫感、呼吸困難感、全身状態）等																				
薬力学評価項目	血清ナトリウム濃度、血漿中 AVP 濃度、1 日尿量、1 日飲水量、水分収支																				
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図																				

【結果】

＜主要評価項目＞

最終投与時の体重のベースラインからの変化量は、トルバプタン 7.5 mg 群 -1.95 ± 1.77 kg（ベースライン： 59.35 ± 12.69 kg、82 例）（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、プラセボ群 -0.44 ± 1.93 kg（ベースライン： 59.15 ± 13.15 kg、80 例）であった。7.5 mg 群の体重はプラセボ群に比べて有意に減少し（ $p < 0.0001$ 、t 検定）、トルバプタン 7.5 mg 群とプラセボ群との差は -1.51 kg（95%信頼区間： -2.08 kg～ -0.93 kg）であった。トルバプタン 7.5 mg 群の体重変化量の平均値は、投与 1、3、5、7 日目でそれぞれ -0.89 kg、 -1.37 kg、 -1.76 kg、 -2.07 kg、プラセボ群ではそれぞれ -0.06 kg、 -0.27 kg、 -0.48 kg、 -0.62 kg であった。



プラセボ群 (80) (78) (79) (74) (73) (71) (70) (71)
 トルバプタン7.5mg群 (82) (82) (81) (81) (78) (76) (75) (75)

〔体重のベースラインからの変化量〕

〔最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (FAS)〕

投与群	時期	実測値 (kg)			変化量 (kg) ^a			群間差	群間差の 95%信頼区間	p 値
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差			
トルバプタン 7.5mg	ベース ライン	82	59.35	12.69						
	最 終 投与時	82	57.40	12.54	82	-1.95	1.77	-1.51	-2.08~-0.93	P<0.0001
プラセボ	ベース ライン	80	59.15	13.15						
	最 終 投与時	80	58.71	13.28	80	-0.44	1.93			

a : ベースラインからの変化量

p 値 : Student の t 検定

< 副次的評価項目 >

〔肝性浮腫に伴う所見の変化 (最終投与時)〕

肝性浮腫に伴う所見	トルバプタン 7.5 mg 群	プラセボ群	p 値
腹水量変化量 (mL) [例数]	-492.4 ± 760.3 [82]	-191.8 ± 690.8 [80]	0.0093 ^a
腹囲変化量 (cm) [例数]	-3.38 ± 3.56 [81]	-1.11 ± 3.67 [79]	0.0001 ^a
腹水貯留状態改善率 (%) [例数]	56.3 [45/80]	25.6 [20/78]	0.0001 ^b
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	54.8 [23/42]	28.3 [13/46]	0.0168 ^b
腹部膨満感改善率 (%) [例数]	62.5 [35/56]	37.3 [22/59]	0.0090 ^b
全身状態改善率 (%) [例数]	71.0 [49/69]	48.5 [33/68]	0.0090 ^b

Mean ± S.D., a : Student の t 検定, b : Fisher の直接確率法 (vs プラセボ群)

< 薬力学評価項目 >

〔一日尿量〕

トルバプタン 7.5 mg 群は、投与後に尿量が増加した。7.5 mg 群の 1 日尿量の平均値は、ベースライン 1444.1 mL で、投与 1 日目に 1006.1 mL 増加した。7 日目には、ベースラインから 633.0 mL 増加した。プラセボ群では、尿量の増加は認められなかった。

	トルバプタン 7.5 mg 群	プラセボ群
ベースライン (mL) [例数]	1,444.1±615.4 [82]	1,340.6±518.5 [78]
1 日目変化量 (mL) [例数]	1,006.1±763.2 [82]	62.7±565.7 [78]
7 日目変化量 (mL) [例数]	633.0±644.1 [75]	9.1±496.5 [70]

(Mean ± S.D.)

〔血清ナトリウム濃度〕

血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量は、トルバプタン 7.5 mg 群では投与 1 日目 4～8 時間 0.0 ± 1.9 mEq/L (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、1 日目 24 時間 2.3 ± 1.8 mEq/L、2～4 日目 2.5 ± 2.3 mEq/L、最終投与時 1.2 ± 2.7 mEq/L であった。後観察 7～10 日目にはベースライン値に戻った。被験者ごとの推移をみると、7.5 mg 群では、初回投与 24 時間までで最も大きかった血清ナトリウム濃度の変化量は 6 mEq/L で、初回投与 24 時間後で 12 mEq/L を超える変化を示した被験者はなかった。同様に、最終投与時までで最も大きかった血清ナトリウム濃度の変化量は 11 mEq/L であった。プラセボ群の血清ナトリウム濃度の変化量は、治験薬投与期間中 -1.0 mEq/L～-0.6 mEq/L であった。

＜安全性＞

副作用の発現率は、トルバプタン 7.5mg 群 45.1% (37/82 例)、プラセボ群 18.8% (15/80 例) であった。7.5 mg 群で、プラセボ群より 3%以上発現割合が高かった副作用は、口渇 [7.5 mg 群 13.4% (11/82 例)、プラセボ群 1.3% (1/80 例)]、頻尿 [それぞれ 7.3% (6/82 例)、0.0% (0/80 例)]、便秘 [それぞれ 3.7% (3/82 例)、0.0% (0/80 例)]、不眠症 [それぞれ 3.7% (3/82 例)、0.0% (0/80 例)] であった。

Sakaida, I. et al. : Hepatol. Res. 2014; 44(1): 73-82.

社内資料：肝性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験

③ 常染色体優性多発性のう胞腎患者

二重盲検比較試験 (TEMPO 3:4 試験、試験番号 69) ^{22, 23)}

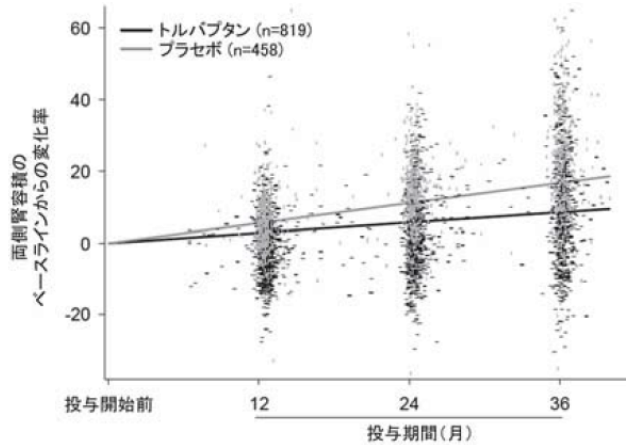
目的	主要目的： ・プラセボ群に対するトルバプタン群の両側腎容積の変化率 (%) を指標とし、常染色体優性多発性のう胞腎 (ADPKD) 患者でのトルバプタンの長期有効性を評価する。 副次目的： ・ADPKD の進行を示す臨床症状 (高血圧の発現/悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、アルブミン尿の発現/悪化、腎機能の悪化) の複合評価を用いて、トルバプタンの ADPKD 患者での長期有効性を評価する。 ・ADPKD の進行を示す個別の臨床症状を用いて、ADPKD 患者での長期有効性を評価する。 ・臨床での標準的評価方法を用いて、トルバプタンの長期安全性を評価する。 ・ADPKD でのトルバプタンの薬物動態、薬力学的作用、探索的評価項目を評価する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、国際共同試験
対象	ADPKD 患者
主な選択基準	・成人患者 (同意取得が可能な 18 歳以上かつ法律上の成人年齢以上で 50 歳以下の男女、米国及び欧州では 18 歳以上、日本では 20 歳以上) ・ADPKD と診断された成人患者 ・指定の避妊法を実施することに同意した患者 ・無作為割付前 31 日以内の推定クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 法により算出) が 60 mL/min 以上であった患者 ・無作為割付時の MRI により、両側腎容積が 750 mL 以上で、腎容積増加の割合が速いと推定された患者

用法・用量	治験薬は1日2回〔朝及びその約9時間後（朝/夕、以下同様）〕食事に関係なく投与した。夕の投与時刻は起床時刻を基に必要に応じて調整した。投与期は、漸増期及び維持期で構成した。漸増期では、朝 45 mg/夕 15 mg（45 + 15 mg 1日2回）又は対応するプラセボから投与を開始し、忍容性が得られた場合は朝 60 mg/夕 30 mg（60 + 30 mg 1日2回）又は対応するプラセボ、更に朝 90 mg/夕 30 mg（90 + 30 mg 1日2回）又は対応するプラセボへ、1週間ごとに最大3週間漸増した。忍容性が認められなかった場合は漸増期を終了して、忍容性の認められた最大用量にて維持期の投与を開始した。維持期間中、臨床症状、生活習慣、又は併用療法の変化から、高用量への忍容性が示唆される場合、医学モニターの了承を得て、治験責任医師は治験薬の投与量を増量できることとした。また安全性の観点から、治験責任医師の判断で、被験者はいつでも治験薬を減量することができることとした。																					
投与期間	最大 36 カ月																					
被験者数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目群</th> <th>プラセボ群 (日本)</th> <th>トルバブタン群 (日本)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td>400~500</td> <td>800~1,000</td> </tr> <tr> <td>無作為割付例数</td> <td>484 (59)</td> <td>961 (118)</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>483 (59)</td> <td>961 (118)</td> </tr> <tr> <td>有効性解析対象（主要評価項目）</td> <td>465 (58)</td> <td>842 (111)</td> </tr> <tr> <td>有効性解析対象（副次的評価項目）</td> <td>484 (59)</td> <td>961 (118)</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>483 (59)</td> <td>961 (118)</td> </tr> </tbody> </table>	項目群	プラセボ群 (日本)	トルバブタン群 (日本)	計画時	400~500	800~1,000	無作為割付例数	484 (59)	961 (118)	投与例数	483 (59)	961 (118)	有効性解析対象（主要評価項目）	465 (58)	842 (111)	有効性解析対象（副次的評価項目）	484 (59)	961 (118)	安全性解析対象	483 (59)	961 (118)
項目群	プラセボ群 (日本)	トルバブタン群 (日本)																				
計画時	400~500	800~1,000																				
無作為割付例数	484 (59)	961 (118)																				
投与例数	483 (59)	961 (118)																				
有効性解析対象（主要評価項目）	465 (58)	842 (111)																				
有効性解析対象（副次的評価項目）	484 (59)	961 (118)																				
安全性解析対象	483 (59)	961 (118)																				
有効性評価項目	<p><u>主要評価項目</u> 両側腎容積の変化率</p> <p><u>副次的複合評価項目</u> ADPKDの進行を示す複数の臨床症状（高血圧の発現/悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、アルブミン尿の発現/悪化、腎機能の悪化）が発現するまでの時間</p> <p><u>その他の副次的評価項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 最終投与期来院時の腎機能の Week 3/漸増期終了時からの変化率 ベースライン時に高血圧と判定されなかった被験者での、高血圧治療開始時の安静時平均動脈圧のベースラインからの変化量 ベースラインから最終来院時又は腎臓痛に対する治療の開始時までの腎臓痛スコアのベースラインからの変化量の平均 AUC ベースライン時に高血圧と判定されなかった被験者が、a) 正常高血圧（収縮期血圧 > 129 mmHg 及び/又は拡張期血圧 > 84 mmHg）、b) 高血圧（収縮期血圧 > 139 mmHg 及び/又は拡張期血圧 > 89 mmHg）、又は c) 高血圧治療の必要な状態のいずれかに進行するまでの時間 ベースライン時に高血圧治療を受けていた被験者が、ベースラインに比べて Month 12、24、及び 36 時点で高血圧治療薬の継続的な減量につながる持続的な血圧低下が認められた割合 																					
薬物動態評価項目	血漿中トルバブタン及び代謝物（DM-4103 及び DM-4107）濃度																					
薬力学評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・トラフ時のスポット尿の尿浸透圧、尿中 MCP-1 濃度 ・血漿シスタチン C 濃度、血漿尿酸濃度 																					
探索的評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1) 副次的複合評価項目の個別項目のベースラインから追跡調査 2*への変化 2) 副次的複合評価項目の個別項目の Month 36 又は中止時から追跡調査 2*への変化 3) 空腹時の尿浸透圧のベースラインから追跡調査 2*への変化量 4) 被験者又は医師が、臨床的に重要で病気の進行や症状に関連している可能性のあると考えているイベント（PKD に関連する臨床症状 13 項目、及びそのうち腎肥大に関連する項目） 5) ADPKD の臨床症状及び医療サービスの利用 <p>*：追跡調査 1（Month 36 又は中止時から 7 日～21 日後）から 7 日～21 日後</p>																					
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図																					

【結果】

<主要評価項目>

プラセボ群に対するトルバブタン群の両側腎容積の変化率に、統計学的に有意な差が認められた。3年間の両側腎容積の変化率は、プラセボ群に比ベトルバブタン群で減少していた。1年あたりの両側腎容積の変化率（傾きの推定値）は、トルバブタン群で 2.80%/年、プラセボ群で 5.51%/年で、2.71%/年の差が認められ、プラセボ群に比ベトルバブタン群で 49.2%減少した（ $p < 0.0001$ ）。日本人部分集団においても同様の有効性が認められた。



〔両側腎容積の変化率に対する影響〕

〔両側腎容積の変化率〕

	全体集団		日本人集団	
	トルバプタン群 [819例]	プラセボ群 [458例]	トルバプタン群 [106例]	プラセボ群 [58例]
変化率 ^{a)}	2.80	5.51	1.27%	5.04
群間差 ^{b)} (p 値)	-2.708 (< 0.0001)		-3.770 (< 0.0001)	

a) %/年

b) 線形混合モデルによる投与群と時間の交互作用項の検定により算出

MMRM 解析を含む感度分析やサブグループ解析では、主たる解析結果を支持する結果が得られ、頑健性が認められた。サブグループ解析の結果では、特に全体の結果と異なる背景因子は認められなかった。MMRM 解析では、Month 36 の両側腎容積の増加率の最小二乗平均は、トルバプタン群で 9.56%、プラセボ群で 18.75%と、トルバプタン群で半減し、群間差は-9.19% (95%CI -11.1~-7.32, $p < 0.001$)となった。トルバプタンの効果は1年目が最も大きく、群間差は-6.27% ($p < 0.0001$)であった。2年後及び3年後には両群共に両側腎容積が増大したが、プラセボ群と比較してトルバプタン群では、両側腎容積の増加率は統計学的に有意に小さかった (Month 24: トルバプタン群 2.93%、プラセボ群 11.10%、群間差-8.17%、Month 36: トルバプタン群 9.56%、プラセボ群 18.75%、群間差-9.19%、両時点ともに $p < 0.0001$)。また、トルバプタンの効果は2年後及び3年後に持続し、年々プラセボ群との差は拡大した。

＜副次的複合評価項目＞

副次的複合評価項目の複合イベント（腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現/悪化、及びアルブミン尿の発現/悪化）発生までの時間をトルバプタン群とプラセボ群で比較した。100 観察人年当たりの複合イベント数はトルバプタン群で 43.94 イベント/100 観察人年、プラセボ群では 50.04 イベント/100 観察人年で、ハザード比は 0.865 であった (95%CI 0.775~0.965, $p = 0.0095$)。複合イベントの発生リスクは 13.5%減少し、統計学的に有意な差が認められた。

副次的複合評価項目の個別項目の結果は、評価項目により異なっていた。腎機能の悪化イベント数はトルバプタン群 1.85 イベント/100 観察人年、プラセボ群 4.84 イベント/100 観察人年で、ハザード比は 0.386 (95%CI 0.263~0.566, $p < 0.0001$)、腎臓痛イベント数はトルバプタン群 4.73 イベント/100 観察人年、プラセボ群 7.30 イベント/100 観察人年で、ハザード比は 0.642 (95%CI 0.466~0.887, $p = 0.0071$) であった。高血圧イベント数はトルバプタン群 30.74 イベント/100 観察人年、プラセボ群 32.05 イベント/100 観察人年で、ハザード比は 0.942 (95%CI 0.814~1.090, $p = 0.4223$)、アルブミン尿イベント数はトルバプタン群 8.17 イベント/100 観察人年、プラセボ群 7.75 イベント/100 観察人年で、ハザード比は 1.037 (95%CI 0.837~1.284, $p = 0.7420$) であった。主に ADPKD に直接起因する臨床症状である、腎機能の悪化及び腎臓痛イベントが副次的複合評価項目に寄与していた。腎臓痛イベントに対するトルバプタンの効果は投与初期から認められ、トルバプタン群とプラセボ群の差は3年間にわたり継続的に大きくなった。一方、腎機能の悪化イベント発生までの時間は両群共に遅く Month 12 (Day 360) 頃で、

トルバプタンの作用により、プラセボ群とトルバプタン群の群間差が認められたのは約 Month 18 (Day 500) 頃であった。日本人部分集団においても同様な結果であった。

〔臨床症状に関する複合評価項目〕

		全体集団		日本人集団	
		トルバプタン群 [961 例]	プラセボ群 [483 例]	トルバプタン群 [118 例]	プラセボ群 [59 例]
複合評価項目	イベント数 ^{a)}	43.94	50.04	40.98	51.87
	ハザード比 (p 値) ^{b)}	0.865 (p=0.0095)		0.771 (p=0.1281)	
腎機能悪化	イベント数 ^{a)}	1.85	4.84	1.33	8.25
	ハザード比 (p 値) ^{b)}	0.386 (p<0.0001)		0.167 (p=0.0011)	
腎臓痛	イベント数 ^{a)}	4.73	7.30	2.33	2.95
	ハザード比 (p 値) ^{b)}	0.642 (p=0.0071)		0.767 (p=0.6564)	
高血圧悪化	イベント数 ^{a)}	30.74	32.05	28.32	31.83
	ハザード比 (p 値) ^{b)}	0.942 (p=0.4223)		0.863 (p=0.5248)	
アルブミン尿悪化	イベント数 ^{a)}	8.17	7.75	9.00	8.84
	ハザード比 (p 値) ^{b)}	1.037 (p=0.7420)		0.994 (p=0.9827)	

a) イベント/100 観察人年

b) イベント発生までの時間 (再発を含む) について、投与群を因子とした proportional rates/means model を用いて算出

<その他の副次的評価項目>

血清クレアチニン値の逆数を指標とした腎機能低下を示す傾きから、腎機能が急速に低下している被験者の腎機能低下の進行だけではなく、腎機能に対する全体的な影響を評価した。トルバプタン群、プラセボ群の傾きはそれぞれ -2.609 (mg/mL)⁻¹/年、 -3.812 (mg/mL)⁻¹/年で、群間差は 1.203 (mg/mL)⁻¹/年 (95%CI 0.622~1.783, p < 0.0001) であり、トルバプタンの有効性が示された。日本人部分集団においても同様の有効性が認められた。

トルバプタン群の腎機能低下は、プラセボ群と比較し 31.6%抑制されたが、この結果は他の方法 [推算クレアチニクリアランス又は GFR (Cockcroft-Gault 式、MDRD 式、CKD-EPI 式)] を用いて算出された腎機能の解析結果からも確認された。

〔腎機能の変化量^{a)}〕

	全体集団		日本人集団	
	トルバプタン群 [842 例]	プラセボ群 [464 例]	トルバプタン群 [108 例]	プラセボ群 [58 例]
変化量 ^{b)}	-2.609	-3.812	-4.837	-6.279
群間差 ^{b),c)} (p 値)	1.203 (p<0.0001)		1.442 (p<0.0119)	

a) 血清クレアチニン濃度の逆数

b) (mg/mL)⁻¹/年

c) 線形混合モデルによる投与群と時間の交互作用項の検定により算出

<探索的評価項目>

ADPKD の 13 臨床症状 (高血圧、腎臓痛、肝のう胞、血尿、アルブミン尿、腎結石症、尿路感染症、貧血、結腸憩室炎、心血管異常、腹部/単径ヘルニア、その他ののう胞、腎機能低下) からなる複合イベント発生までの時間の解析からも、トルバプタンの優越性が示された [ハザード比 0.792, p = 0.0003]。プラセボ群と比較して、トルバプタン群での ADPKD の 13 臨床症状を用いた複合イベントの発生は、20.8%抑制された。ADPKD に関連する臨床症状の中で、最も頻度が高い 4 項目 (高血圧、腎臓痛、血尿、尿路感染症) のうち、腎臓痛 (発現抑制率 33.4%)、血尿 (発現抑制率 45.8%)、尿路感染症 (発現抑制率 36.4%) の 3 項目で、イベント発生までの時間に統計学的な差が認められた。

<安全性>

有害事象は全体の 97.6% (1,410/1,444 例) に発現した。副作用は全体の 79.8% (1,153/1,444 例) に発現し、トルバプタン群の 88.6% (851/961 例)、プラセボ群の 62.5% (302/483 例) に認められた。トルバプタン群又はプラセボ群の 5%以上に発現した副作用は、口渇 (トルバプタン群 54.6%、プラセボ群 19.3%、以下同様)、多尿 (38.1%、16.6%)、夜間頻尿 (29.1%、12.6%)、頻尿 (23.2%、5.2%)、口内乾燥 (15.8%、11.6%)、頭痛 (13.4%、9.1%)、多飲症 (10.4%、3.5%)、血中クレアチニン増加 (9.9%、9.9%)、疲労 (9.8%、4.8%)、浮動性めまい (7.5%、4.6%)、食欲減退 (5.7%、0.2%)、便秘 (5.4%、0.6%)、腎臓痛 (4.8%、5.4%) であった。トルバプタン群の発現割合がプラセボ群に比べて 0.4%以上高かった重篤な副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (0.8%、0.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (0.8%、0.4%)、トランスアミナーゼ上昇 (0.4%、0.0%) であった。

Torres, V.E.et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 367(25): 2407-2418.

社内資料：常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験：国際共同試験

④ SIADH における低ナトリウム血症患者

非盲検試験 (試験番号 54) ²⁴⁾

目的	SIADH における低ナトリウム血症を有する日本人患者を対象に、トルバプタン 7.5~60mg/日を最大 30 日間投与したときの血清ナトリウム濃度の変化量に基づく有効性及び安全性を検討する。												
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増												
対象	SIADH における低ナトリウム血症患者												
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 「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 と確定診断された患者 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 1kg 当たり 20mL 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 < 135mEq/L) が改善していない患者 スクリーニング検査時から前観察期 (試験薬投与開始前日) まで水分摂取制限を実施しても、前観察期 (試験薬投与開始前日) 及び投与期 1 日目の試験薬投与前に血清ナトリウム濃度が 135mEq/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 5mEq/L 未満の患者 同意取得時に 20 歳以上 85 歳以下の日本人患者 (男女) 本試験の開始前に、文書による同意取得が得られた患者 												
用法・用量	トルバプタン 7.5mg (7.5mg 錠を 1 錠)、15mg (15mg 錠を 1 錠)、30mg (30mg 錠を 1 錠)、又は 60mg (30mg 錠を 2 錠) のいずれかを、朝食後に 1 日 1 回、最大 30 日間経口投与した。7.5mg を開始用量として用量漸増を行い、被験者ごとに維持用量を決定した。												
被験者数	<table border="1"> <tr> <td>計画時</td> <td>16 例</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>16 例</td> </tr> <tr> <td>有効性解析対象</td> <td>16 例</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>16 例</td> </tr> <tr> <td>薬力学解析対象</td> <td>16 例</td> </tr> <tr> <td>薬物動態解析対象</td> <td>14 例</td> </tr> </table>	計画時	16 例	投与例数	16 例	有効性解析対象	16 例	安全性解析対象	16 例	薬力学解析対象	16 例	薬物動態解析対象	14 例
計画時	16 例												
投与例数	16 例												
有効性解析対象	16 例												
安全性解析対象	16 例												
薬力学解析対象	16 例												
薬物動態解析対象	14 例												
有効性評価項目	<u>主要評価項目</u> 最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化割合 <u>副次的評価項目</u> <ul style="list-style-type: none"> 血清ナトリウム濃度の変化量 血清ナトリウム濃度の推移 低ナトリウム血症に伴う臨床症状の推移 												
薬力学評価項目	1 日尿量、1 日飲水量、1 日水分収支、血清浸透圧、尿浸透圧、1 日尿中ナトリウム排泄量、血漿中 AVP 濃度												
薬物動態評価項目	トルバプタン及びその代謝物 (DM-4103 及び DM-4107) の血漿中濃度												
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、体重及びバイタルサイン、12 誘導心電図検査、肝機能検査												

【結果】

＜主要評価項目＞

最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化割合は、81.3% (13/16 例) であった。投与 3 日目に血清ナトリウム濃度の正常化割合が 80.0% となり、以降も治験薬投与中は高い値が維持されていた。本試験では、増量規定に準じて維持用量が決定されたが、その維持用量決定日に 80.0% (12/15 例) の被験者で血清ナトリウム濃度が正常化していた。最終投与後 7～10 日のフォローアップ検査では正常化割合が 26.7% (4/15 例) に低下していた。

〔血清ナトリウム濃度の正常化割合〕

時期	血清ナトリウム濃度の正常化割合 (正常化例数/全例数)
主要評価項目	
最終投与日翌日	81.3% (13/16)
各投与日	
投与 1 日目 (投与前)	0.0% (0/16)
投与 2 日目 (投与前)	43.8% (7/16)
投与 3 日目 (投与前)	80.0% (12/15)
投与 4 日目 (投与前)	80.0% (12/15)
投与 5 日目 (投与前)	85.7% (12/14)
投与 7 日目 (投与前)	92.9% (13/14)
投与 14 日目 (投与前)	83.3% (10/12)
投与 21 日目 (投与前)	80.0% (8/10)

最終投与日翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与日翌日までの最終の値で補完

＜副次的評価項目＞

・血清ナトリウム濃度の変化量

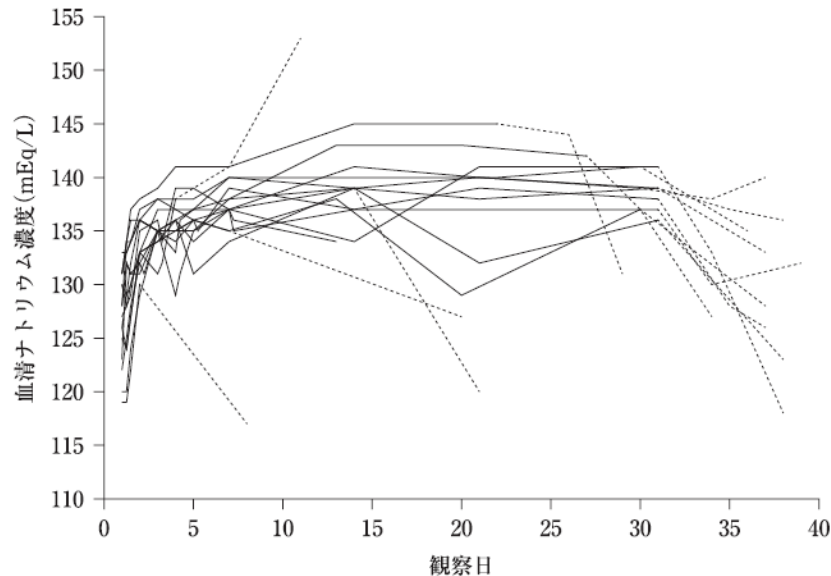
血清ナトリウム濃度の平均値は、投与開始翌日 (投与期 2 日目の投与前) にはベースラインの 126.9mEq/L から 6.9mEq/L 上昇し、投与期 3 日目以降は 8～10mEq/L の上昇を維持した。最終投与翌日の血清ナトリウム濃度のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、11.0 ±4.3mEq/L であった。

・血清ナトリウム濃度の推移

治験薬投与後、全ての被験者で血清ナトリウム濃度が速やかに上昇した。中止例の 5 例を除いて、治験薬投与期間中は、血清ナトリウム濃度は投与開始前と比較して高値が維持されていた。治験薬投与終了後、血清ナトリウム濃度は低下する傾向が認められた。

・低ナトリウム血症に伴う臨床症状の推移

ベースライン時に低ナトリウム血症に伴う臨床症状が認められた被験者は 16 例中 6 例であった。ベースライン時の症状別では、倦怠感が 6 例、食欲不振が 4 例、嘔吐及び意識障害が各 1 例であった。最終投与翌日に、倦怠感及び食欲不振の悪化が各 1 例（Grade 1→Grade 2）認められたが、いずれも原疾患の進行のため治験薬投与期間中に死亡した被験者であった。その他の臨床症状は、意識障害のため判定不能となった 1 例を除き、いずれも最終投与翌日に改善又は変化なしであった。



注) 点線は最終投与翌日以降の推移

〔血清ナトリウム濃度の個別推移〕

<薬力学評価項目>

- ・ 1 日尿量、1 日飲水量、1 日水分収支、尿浸透圧、1 日尿中ナトリウム排泄量
治験薬投与後に 1 日尿量及び 1 日飲水量の増加、1 日水分収支の減少、尿浸透圧の低下が認められた。1 日尿中ナトリウム排泄量の変化量には、明確な傾向は認められなかった。
- ・ 血清浸透圧
治験薬投与後に血清浸透圧の上昇が認められ、投与終了後には低下傾向が認められた。
- ・ 血漿中 AVP 濃度
治験薬投与後に血漿中 AVP 濃度の上昇が認められ、投与終了後には低下傾向が認められた。

<安全性>

有害事象は 93.8% (15/16 例) に発現し、副作用は 62.5% (10/16 例) に発現した。最も多く認められた副作用は口渴 3 例 (18.8%) で、次いで血中クレアチニン増加及び体重減少各 2 例 (12.5%) であった。重症度が高度の副作用は認められなかった。中等度の副作用は 18.8% (3/16 例) に認められ、低血圧、上室性期外収縮、心室性期外収縮、頻尿、体重減少であった。また、1 例で投与期 2 日目に低ナトリウム血症の急速補正（非重篤，重症度：軽度）が発現し、治験薬投与が中止された。

社内資料：SIADH 患者における第Ⅲ相非盲検試験

2) 安全性試験

① 心不全における体液貯留患者

非盲検試験（試験番号 47）^{25, 26)}

目的	既存の利尿薬治療を実施していても過剰な体液貯留の認められるうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン開始用量 15mg/日で 7 日間（治療期 I）投与後、更に 15mg/日又は利尿作用が不十分な場合は 30mg/日に増量して 7 日間（治療期 II）投与し、有効性、安全性及び血漿中薬物濃度について検討した ^{4, 5)} 。																																							
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験																																							
対象	既存の利尿薬治療を実施していても過剰な体液貯留の認められるうっ血性心不全患者																																							
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始予定日の 7 日以前から心性浮腫に対する利尿薬治療を実施している患者 投与開始予定日の 3 日以前から以下のいずれかの利尿薬治療を用法、用量を変更することなく使用している患者（観察期より開始予定の患者も含む） <ul style="list-style-type: none"> フロセミド 40mg/日相当量以上のループ利尿薬 ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用（用量は問わない） ループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用（用量は問わない） 過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張のいずれかの所見が認められるうっ血性心不全患者。 20 歳以上 85 歳以下の男女（同意取得時点） 入院患者又は本治験のために観察期前日から後観察 2 終了時（最終投与後 7～10 日）まで入院可能な患者 																																							
増量基準	<p>下肢浮腫、頸静脈怒張及び肺うっ血のすべてが消失した被験者は、治療期 I で投与を終了し、これに該当しない被験者は治療期 II に移行した。</p> <p>下記 1) 及び 2) の基準を満たし、治験責任医師等が妥当と判断した場合には、30mg/日に増量した。1) 又は 2) のいずれか、又は両方の基準を満たさない被験者は、15mg/日で投与を継続した。</p> <p>1) 治療期 I（1 日目）の 24 時間尿量の投与前からの増加量が 500mL 以下</p> <p>2) 治療期 I の 6 日目と 7 日目の体重の差が 1.0 kg 以下</p>																																							
用法・用量	治療期 I ではトルバプタン 15mg 錠を 1 錠（15mg/日）、治療期 II では、トルバプタン 15mg 錠を 1 錠（15mg/日）又は 2 錠（30mg/日）、いずれも 1 日 1 回、7 日間、朝食後、尿量測定用の排尿を済ませた後に速やかに水とともに服用させた。																																							
被験者数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目群</th> <th>治療期 I 終了</th> <th>15mg/日 継続</th> <th>30mg/日 増量</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>36</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>最大解析対象 (FAS*)</td> <td>36</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)</td> <td>31</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>薬物動態解析対象</td> <td>36</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>36</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : FAS : Full Analysis Set、**PPS : Per Protocol Set</p>					項目群	治療期 I 終了	15mg/日 継続	30mg/日 増量	合計	計画時	—	—	—	50	投与例数	36	14	2	52	最大解析対象 (FAS*)	36	13	2	51	治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	31	12	2	45	薬物動態解析対象	36	13	2	51	安全性解析対象	36	13	2	51
項目群	治療期 I 終了	15mg/日 継続	30mg/日 増量	合計																																				
計画時	—	—	—	50																																				
投与例数	36	14	2	52																																				
最大解析対象 (FAS*)	36	13	2	51																																				
治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	31	12	2	45																																				
薬物動態解析対象	36	13	2	51																																				
安全性解析対象	36	13	2	51																																				
有効性評価項目	<p><u>主要評価項目</u> :</p> <p>体重の変化量</p> <p><u>副次的評価項目</u> :</p> <p>体重の変化率、下肢浮腫、肺うっ血、頸静脈怒張、肝腫大、肺ラ音、Ⅲ音等</p>																																							
薬力学評価項目	血清ナトリウム、カリウム濃度、血漿中 AVP 濃度、血清浸透圧、1 日尿量、飲水量																																							
薬物動態評価項目	トルバプタン及び代謝物 (DM-4103、DM-4107) 濃度																																							
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、ホルター心電図検査、NYHA 心機能分類、心エコー所見 (LVEDV、LVESV、EF)																																							

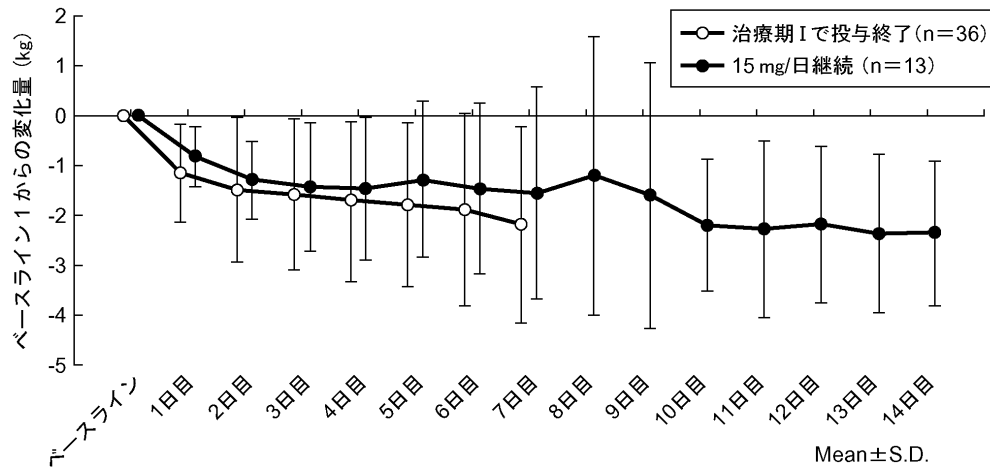
【結果】

52 例にトルバプタン 15mg が投与された（治療期 I）。有効性解析症例 51 例のうち 36 例が治療期 I で投与を終了した。治療期 II に移行した 15 例のうち、13 例に 15mg が投与され、2 例に 30mg が投与された。

<主要評価項目>

- 体重の変化量

トルバプタン 15mg/日の 14 日間継続投与は、主要評価項目の体重の変化量で投与 7 日目以降も体重減少を維持した。



治療期 I (7日間)	治療期 II (7日間)
-------------	--------------

〔体重の変化量の推移図(治療期 I 終了グループ、15 mg/日継続グループ:FAS)〕

<副次的評価項目>

〔心性浮腫に伴う所見の変化 (15mg 継続例)〕

15mg/日継続グループでは頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫及び肺うっ血で 7 日目以降も投与を継続することによりさらに改善が認められた。

心性浮腫に伴う所見	7 日投与時	最終投与時
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-1.74 ± 1.34 [9]	-2.50 ± 2.02 [9]
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.50 ± 1.55 [7]	-2.00 ± 1.71 [7]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	44.4 [4/9]	66.7 [6/9]
肺うっ血改善率 (%) [例数]	30.8 [4/13]	46.2 [6/13]
その他の浮腫 (%) [例数]	66.7 [4/6]	83.3 [5/6]
肺ラ音の消失率 (%) [例数]	0.0 [0/5]	0.0 [0/5]
Ⅲ音の消失率 (%) [例数]	14.3 [1/7]	14.3 [1/7]

(Mean ± S.D.)

<薬力学評価項目>

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、以下同様) は、1 日目 4~8 時間で 0.39 ± 1.99mEq/L、1 日目 24 時間で 2.42 ± 2.53mEq/L であった。7 日目ではベースラインとほぼ同じ値となった。被験者ごとの推移をみると、7 日目までに 10mEq/L を超えて血清ナトリウム濃度が上昇した被験者はいなかったが、2 日目又は 3 日目に実測値が 156.0mEq/L となり、中止基準に抵触したため投与中止に至った被験者が 1 例あった。

血清カリウム濃度はベースラインの値からほとんど変化しなかった。

全体グループでは治験薬投与 1 日目から投与終了まで尿量が増加した。ベースラインの 1 日尿量 (平均値) は 1,547.2mL で、投与 1 日目に 1,197.0mL (いずれも平均値) 増加した。治験薬投与期間中は、ベースラインから 7 日目までに 556.1~1,197.0mL 増加した。

<安全性>

副作用の発現率は全体で 80.4% (41/51 例) であった。

全体グループで 5%以上に発現した副作用は、口渇、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中カリウム増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、頻尿であった。最も発現率が高かった副作用は口渇 (18 例)、次いで高かったのは、血中尿素増加 (10 例) であった。

トルバプタンは 15mg/日 14 日間の投与でも安全性に重大な悪影響を及ぼさなかった。

社内資料：心性浮腫患者における 7 日を超える安全性等の検討

Fukunami, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25 (Suppl.1): S47-S56.

注意：本剤の承認されている心不全における体液貯留に対する用法及び用量は「通常、成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

② 肝硬変における体液貯留患者

非盲検試験 (試験番号 50) ^{27, 28)}

目的	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を対象に、トルバプタン 7.5 mg/日を 7 日間経口投与後、更に 7.5 mg/日又は効果が不十分な場合は 15 mg/日に増量して 7 日間経口投与し、安全性、有効性、及び血漿中薬物濃度について検討した。																														
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験																														
対象	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																														
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 過去の画像診断で肝硬変*と判断された患者 *：この肝硬変の定義には、「慢性肝障害で側副血行路が認められたもの」を含む 既存の利尿薬治療では、電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できず、腹水が認められる患者。又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる患者 同意取得日の 7 日以上前から、以下のいずれかのループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用療法 (経口剤) を実施している患者 使用する利尿薬 (一般名) の 1 日用量の基準 ループ利尿薬 (フロセミド相当量*として) 40 mg / 日以上+スピロラクトン 25 mg / 日以上 ループ利尿薬 (フロセミド相当量*として) 20 mg / 日以上+スピロラクトン 50 mg / 日以上 ブメタニド：1 mg/日、ピレタニド：6 mg/日、アゾセミド：60 mg/日、トラセミド：8 mg/日 入院患者又は本治験のために入院可能な患者 20 歳以上 80 歳以下 (同意取得時点) 同意能力のある患者 																														
8 日目以降の用量判定基準	<p>7 日目に、下記の基準に従って 8 日目以降に投与する治験薬の用量を決定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 下記の増量基準を満たさない被験者は、7.5 mg/日を継続投与する。 下記の増量基準を満たした被験者は 15 mg/日へと増量する。ただし、治験責任又は分担医師が、被験者の体液貯留状態及び発現している有害事象を踏まえ、増量が必要ないと判断した場合には、7.5 mg/日を継続投与してもよい。 <p>増量基準：7 日目の体重の投与前 (1 日目) からの減少が 1.0 kg 未満</p>																														
用法・用量	投与 1~7 日目はトルバプタン 7.5 mg 錠を 1 錠 (7.5 mg/日)、8~14 日目はトルバプタン 7.5 mg 錠を 1 錠 (7.5 mg/日) 又は 2 錠 (15 mg/日)、いずれも 1 日 1 回、7 日間、朝食後に速やかに水と共に服用させた。																														
被験者数	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">項目群</th> <th style="text-align: center;">7.5mg/日 継続</th> <th style="text-align: center;">15mg/日 増量</th> <th style="text-align: center;">全体^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">50</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">51</td> </tr> <tr> <td>最大解析対象 (FAS*)</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">51</td> </tr> <tr> <td>治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">51</td> </tr> <tr> <td>薬物動態解析対象</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">51</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">51</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：FAS：Full Analysis Set、**PPS：Per Protocol Set a：8 日以降非継続例を含む</p>			項目群	7.5mg/日 継続	15mg/日 増量	全体 ^a	計画時	—	—	50	投与例数	30	13	51	最大解析対象 (FAS*)	30	13	51	治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	30	13	51	薬物動態解析対象	30	13	51	安全性解析対象	30	13	51
項目群	7.5mg/日 継続	15mg/日 増量	全体 ^a																												
計画時	—	—	50																												
投与例数	30	13	51																												
最大解析対象 (FAS*)	30	13	51																												
治験実施計画書に適合した対象 (PPS**)	30	13	51																												
薬物動態解析対象	30	13	51																												
安全性解析対象	30	13	51																												
有効性評価項目	体重の変化量、腹囲、エコーによる腹水貯留状態 (改善率)、下肢浮腫 (改善率) 等																														
薬力学評価項目	血清ナトリウム濃度、血漿中 AVP 濃度、1 日尿量、1 日飲水量、水分収支																														
薬物動態評価項目	血漿中トルバプタン及び代謝物濃度																														
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図																														

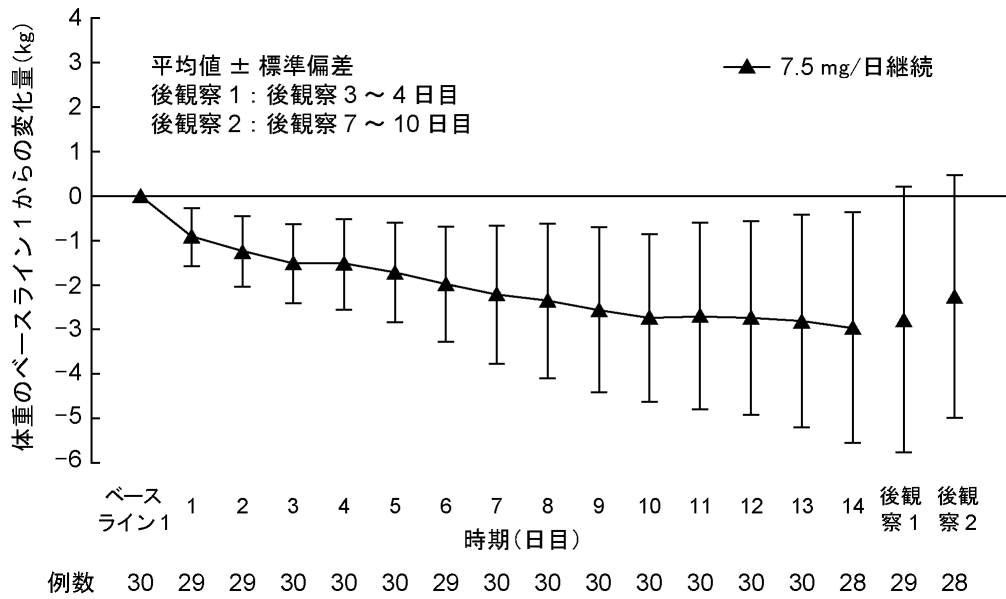
【結果】

51例にトルバプタン7.5 mgが投与され(全体)、このうち5例が7日目までに「有害事象の発現」で治験を中止した。治験薬を7日間投与した46例のうち、7日間投与での完了例は3例であった。8日目以降治験を継続した43例のうち、30例に7.5 mgが投与され(トルバプタン7.5 mg/日継続)、13例に15 mgが投与された(15 mg/日増量)。

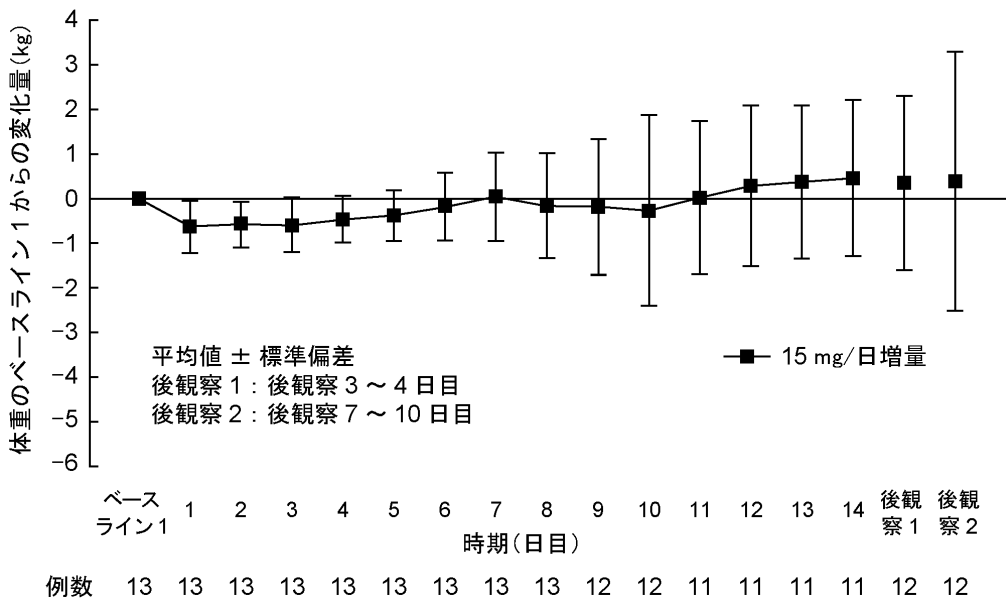
<有効性評価項目>

- ・ 体重の変化量

7.5 mg/日継続での体重のベースライン1からの変化量は7日目 -2.22 ± 1.55 kg、最終投与時 -2.97 ± 2.57 kgであった。体重の減少は1日目から認められ、7日間を超えて投与を継続することで更に減少した。15 mg/日増量では、7日目 0.05 ± 1.00 kg、最終投与時 -0.05 ± 2.30 kgであった。



〔体重の変化量の推移図 (7.5 mg/日継続)〕



〔体重の変化量の推移図 (15 mg/日増量)〕

- ・ 腹囲の変化量
7.5 mg/日継続での腹囲のベースラインからの変化量は、7日目 -3.62 ± 2.01 cm、最終投与時 -5.07 ± 3.52 cmであった。腹囲は、8日間以上投与継続することで更に減少した。15 mg/日増量では、7日目 -0.09 ± 2.78 cm、最終投与時 -0.68 ± 3.80 cmであった。
- ・ 下肢浮腫改善率
7.5 mg/日継続での下肢浮腫の改善率は7日目 63.6%、最終投与時 68.2%であった。15 mg/日増量では、7日目 14.3%、最終投与時 28.6%であった。

<薬力学作用評価項目>

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、以下同様）は、7.5 mg/日継続では、1日目 4～8時間 -0.3 ± 1.8 mEq/L、1日目 24時間 1.5 ± 2.0 mEq/L、2～4日目 2.4 ± 1.9 mEq/L、7日目 1.3 ± 2.2 mEq/Lであった。7日目以降の変化量は低下し、最終投与時にはベースライン1とほぼ同じ値となった。15 mg/日増量では、1日目 4～8時間 1.2 ± 1.6 mEq/L、1日目 24時間 2.2 ± 1.9 mEq/L、2～4日目 3.7 ± 2.0 mEq/L、7日目 2.5 ± 3.8 mEq/Lであった。投与量を増量後、変化量は上昇し8日目 4～8時間 3.0 ± 4.1 mEq/L、8日目 24時間 3.1 ± 3.5 mEq/L、9～11日目 4.3 ± 3.6 mEq/L、最終投与時 3.3 ± 3.4 mEq/Lであった。

7.5 mg/日継続での1日尿量のベースラインからの変化量（平均値）は、1日目 1119.7 mL、7日目 831.4 mLであった。8日目以降の変化量は7日目より減少し、8日目 624.4 mL、14日目 646.3 mLであった。15 mg/日増量での1日尿量のベースラインからの変化量（変化量）は、1日目 904.8 mL、7日目 559.8 mLであった。治験薬を増量後、変化量は少し増加し8日目 772.5 mL、14日目 813.3 mLであった。

<副作用>

全体で副作用の発現率は、56.9% (29/51例)であった[トルバプタン 7.5 mg/日継続 73.3% (22/30例)、15 mg/日増量 23.1% (3/13例)]。全体で、全期間に最も発現割合が高かった副作用は、口渇 21.6% (11/51例)であった [7.5 mg/日継続 33.3% (10/30例)、15 mg/日増量 0.0% (0/13例)]。そのほか、全体で発現率が10%を超えた副作用はなかった。

社内資料：肝性浮腫患者における7日を超える安全性等の検討
Sakaida, I. et al. : J. Int. Med. Res. 2013 ; 41(3): 835-847.

注意：本剤の承認されている肝硬変における体液貯留に対する用法及び用量は「通常、成人にはトルバプタンとして7.5mgを1日1回経口投与する。」です。

③ 常染色体優性多発性のう胞腎患者

非盲検試験 (TEMPO EXTJ 試験、試験番号 53) ²⁹⁾

目的	国内でトルバプタンの長期安全性及び有効性の検証を目的とした TEMPO 3:4 試験に参加し、3年間の投与を完了した常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象に、トルバプタンを1日2回反復経口投与して長期投与での安全性及び有効性の成績を収集する。
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	常染色体優性多発性のう胞腎
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ TEMPO 3:4 試験に参加した国内の常染色体優性多発性のう胞腎患者で、TEMPO 3:4 試験での症例報告書がすべて回収された患者 ・ TEMPO 3:4 試験で3年間の投与を完了した患者又は妊娠により投与を中断し追跡調査2まで終了した患者 ・ TEMPO 試験 3:4 で発現した有害事象が回復している又は安定している患者のうち、追跡調査の必要がなくなった患者
用法・用量	トルバプタンを1日2回(朝/夕)反復経口投与した。食事との関係は問わないが、朝/夕の投与間隔については、9時間を標準とした。漸増/漸減期(投与開始後3週間)は、1週間ごとに入院下で低用量[朝 45mg/夕 15mg (45+15mg 1日2回投与)]から投与を開始し、忍容性の評価に基づいて中用量(60+30mg 1日2回投与)、高用量(90+30mg 1日2回投与)へと漸増し、忍容性が認められなかった場合は漸減した。長期投与期(投与開始3週後以降)は、漸増/漸減期で忍容性の認められた最終用量を投与量としたが、投与期間を通じて規定の用法・用量(45+15mg 1日2回投与、60+30mg 1日2回投与、90+30mg 1日2回投与)の範囲内で、漸減・漸増可能とした。漸増/漸減期及び長期投与期に、低用量(45+15mg 1日2回投与)で忍容性が認められなかった被験者は治験を中止することとした。

被験者数	計画時	150 (最大)
	投与例数	135
	有効性解析対象	135
	薬力学解析対象	135
	安全性解析対象	135
有効性評価項目	両側腎容積、腎機能検査 [推算糸球体濾過量 (eGFR)、血清シスタチン C (Cys-C) 濃度]、アルブミン尿	
薬力学評価項目	尿中単球遊走因子 (MCP-1) 濃度、尿浸透圧	
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、血漿中 AVP 濃度、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図検査	

【結果】

<有効性評価項目>

総腎容積の平均値は、投与後 24 ヶ月まで徐々に増加し、投与後 36 ヶ月でも増加が認められた。性別の違いは明らかではなかった。

eGFR の平均値は、投与後 1 週に低下し、その後も投与期間を通じて徐々に低下した。血清 Cys-C 濃度の平均値は投与後 1 週に上昇し、その後も投与期間を通じて徐々に上昇した。各腎機能検査値の推移に、男女差は認められなかった。

尿中アルブミン/尿中クレアチニン比の投与開始後の変動は、一定の傾向を示さなかった。性別にみると、男性に比べ、女性の変化量は小さかった。

<薬力学評価項目>

尿浸透圧及び尿中 MCP-1 濃度の平均値はいずれも投与後に低下し、尿中 MCP-1/尿中クレアチニン比では投与後の変化に一定の傾向は認められなかった。

尿中 MCP-1 濃度及び尿中 MCP-1/尿中クレアチニン比に男女差は認められなかった。

<安全性>

有害事象は、100.0% (135/135 例) で発現した。最も発現割合が高かった有害事象は、口渇 77.0% (104/135 例)、次いで 50% を超えた事象は、鼻咽頭炎 69.6% (94/135 例)、頻尿 57.0% (77/135 例) であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用) は、全体の 99.3% (134/135 例) で発現し、最も発現割合が高かった事象は口渇 77.0% (104/135 例) であった。

本治験では、死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は 20 例 31 件に発現し、2 例以上に発現した重篤な有害事象は腎嚢胞感染 4 例、腎嚢胞出血 2 例であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現時用量に偏りはなく、すべての事象で軽快又は回復が確認された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例 8 件に発現した。発現した事象の内訳は、腎機能障害 2 例、薬物性肝障害、血中クレアチニン増加、卵巣癌、子宮癌、頻尿、多尿がそれぞれ 1 例であった。血中クレアチニン増加 1 例が未回復であった以外は、軽快又は回復が確認された。

治験薬の休薬に至った有害事象は 28 例に発現し、最も例数が多かったのは肝機能異常 8 例であった。このうち 3 例は、事象回復後に医師判断により治験を中止した。

投与後 3~9 ヶ月にアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者が 8 例に認められたが、いずれも回復が確認され、Hy's Law の基準に該当する被験者も認められなかった。また、原疾患の進行に伴い、クレアチニンの平均値は投与後徐々に上昇した。その他の臨床検査値の推移に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

バイタルサイン、体重、及び 12 誘導心電図検査結果の推移に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Muto, S. et al : Drug Healthc. Patient Saf. 2017; 9: 93-104.

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「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」の効能追加承認時（2014年3月）に次の承認条件が付された。

「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、本剤の安全性及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。」

承認条件に基づき、観察期間最長8年の全例調査を実施する。

【調査の目的】

「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」に本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性、有効性を確認することを目的とする。

【調査項目】

患者背景、本剤や他の治療薬の投与状況、有害事象や臨床検査値等の安全性情報、腎容積、腎機能や腎臓痛などの常染色体優性多発性のう胞腎による症状や所見の推移等

・重点調査項目：肝機能障害、高ナトリウム血症

(7) その他

1) 統合解析

低ナトリウム血症患者（うっ血性心不全、肝硬変、SIADHなどを含む）を対象とした海外第III相プラセボ対照試験の有効性又は安全性成績の統合解析（有効性2試験、安全性4試験）の結果と、非盲検長期継続投与試験における長期投与での有効性及び安全性の成績を、国内試験成績をサポートする参考データとして用いた。

①低ナトリウム血症患者における有効性評価

海外で実施した低ナトリウム血症患者（うっ血性心不全、肝硬変、SIADHなどを含む）を対象とした第III相プラセボ対照二重盲検比較試験の2試験（SALT-1試験：試験番号64及びSALT-2試験：試験番号65）のデータを統合解析し、有効性評価の参考とした。この2試験は、実施国が異なるものの、同じ対象患者、目的、試験デザインで実施されており、デザインは本質的に同一である。

目的	原疾患を問わない低ナトリウム血症治療における血清ナトリウム濃度の上昇・維持に対するトルバプタンの有効性及び安全性の検討
治験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験
対象	体液正常型又は体液貯留型の低ナトリウム血症患者（原疾患として、うっ血性心不全、肝硬変（腹水を伴う肝不全）、SIADHなどが含まれる）。日本人は含まれていない。
主な選択基準	・ 無作為割付け前の血清ナトリウム濃度が135 mEq/L未満である、体液正常型又は体液貯留型の低ナトリウム血症 ・ 年齢18歳以上の男女
用法・用量	Day 1～4：無作為割付け後、トルバプタン15 mg/日又はプラセボを投与する。投与開始後、増量基準に従い30 mg/日、60 mg/日と適量まで増量する。 用量固定後～Day 30：1日1回、トルバプタン又はプラセボを投与する。ただし、被験者の状態に応じて、適宜、増減可能とする。
被験者数	205例及び243例
有効性評価項目	ベースラインからDay 4及びDay 30までの血清ナトリウム濃度の1日当たりの平均AUCの変化量

【結果】

- ・ SALT-1試験では、無作為割付けされた低ナトリウム血症患者は205例（トルバプタン群102例、プラセボ群103例）で、Randomized Subject Datasetは190例（トルバプタン群97例、プラセボ群93例）であった。このうち、有効性の解析（ITT Dataset）には、トルバプタン群95例、プラセボ群89例が用いられた。SALT-2試験では、無作為割付けされた低ナトリウム血症患者は243例（トルバプタン群123例、プラセボ群120例）で、Randomized Subject Datasetは234例（トルバプタン群119例、プラセボ群115例）であった。このうち、有効性の解析（ITT Dataset）には、トルバプタン群118例、プラセボ群114例が用いられた。
- ・ SIADH/other*に分類された被験者の割合は、SALT-1試験では43.9%（90/205例）、SALT 2試験では40.3%（98/243例）であった。

- SIADH/other*グループについて、ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日あたりの平均 AUC の変化量について、いずれの変化量もプラセボ群に比ベトルバプタン群で多く、いずれの時期も群間で統計学的な有意差 ($p < 0.0001$) が認められた。
- SIADH/other*グループについて、血清 Na 濃度の正常化割合 (血清 Na 濃度 >135 mEq/L) は、Day 1 から Day 30 までのすべての時点で、プラセボ群と比較してトルバプタン群が高かった。投与期間を通じて群間で統計学的に有意な差 ($p < 0.0001$) が認められた。Day 30 の血清 Na 濃度正常化割合は、プラセボ群 21.6%に対してトルバプタン群 65.9%であった ($p < 0.0001$)。
- トルバプタン群では、プラセボ群と比較して、初回投与の 8 時間後 (投与後の初回測定) から血清 Na 濃度が統計的に有意に上昇し、30 日間持続した。

②低ナトリウム血症患者における安全性評価

海外で実施した低ナトリウム血症患者 (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 4 試験 (下表参照) を統合解析し、安全性評価の参考とした。これらの 4 試験は、いずれもトルバプタン 15~60 mg の用量漸増、多施設共同、プラセボ対照試験である。日本人は含まれていない。

試験番号	試験内容〔試験略名〕
64	低ナトリウム血症患者、多施設共同 (米国)、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験〔SALT-1 試験〕
65	低ナトリウム血症患者、多施設共同 (国際共同)、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験〔SALT-2 試験〕
67	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、多施設共同 (米国)、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験
68	希釈性低ナトリウム血症患者、多施設共同 (米国)、無作為化、プラセボ対照、並行群間、単盲検、用量漸増試験

【結果】

- SIADH/other*グループでは、無作為化例はトルバプタン群 160 例、プラセボ群 166 例であった。中止例の割合は、トルバプタン群 15.6% (25/160 例)、プラセボ群 18.1% (30/166 例) であり、主な中止理由は有害事象 (トルバプタン群 5.0%、プラセボ群 7.8%) であった。
- SIADH/other*グループでのトルバプタンの曝露期間は、159 例にトルバプタンが投与され、このうち 27 例は 31~60 日間投与された。治験薬曝露期間は試験期間を通じてトルバプタン群及びプラセボ群で同程度であった。曝露期間別の被験者の割合は、「1~30 日間」がトルバプタン群 83.0% (132/159 例)、プラセボ群 83.5% (137/164 例)、「31~60 日間」がトルバプタン群 17.0% (27/159 例)、プラセボ群 16.5% (27/164 例) であった。試験期間中のトルバプタンの平均 (標準偏差) 投与量は 32 (17) mg であった。
- 低 Na 血症の原疾患が SIADH/other*の被験者は、トルバプタン群が 50.0% (160/320 例)、プラセボ群が 53.7% (166/309 例) であった。
- 有害事象は、トルバプタン群 80.5% (256/318 例)、プラセボ群 74.6% (226/303 例) に発現した。SIADH/other*グループ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) と同程度であった。トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 10%以上であった有害事象は、口渇 [トルバプタン群 10.7% (17/159 例)、プラセボ群 4.3% (7/164 例)、以下同順]、口内乾燥 [10.7% (17/159 例)、2.4% (4/164 例)]、及び便秘 [10.1% (16/159 例)、4.3% (7/164 例)] であった。発現割合がプラセボ群よりも顕著に (4%以上) 高かったトルバプタン群の有害事象は、便秘 (10.1%、4.3%)、口内乾燥 (10.7%、2.4%)、口渇 (10.7%、4.3%)、及び頻尿 (8.2%、3.7%) であった。
- 重篤な有害事象、高度の有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者の発現割合に投与群間で差は認められなかった。

* 低 Na 血症の原疾患としてうっ血性心不全、肝硬変、SIADH のいずれか又は複数にチェックを入れる形式でデータを収集し、それらを基に 3 つの成因 (CHF, Cirrhosis, SIADH/other) に分類した。複数の成因が選択されている場合は、「肝硬変」, 「うっ血性心不全」の順に成因が優先され、「肝硬変」, 「うっ血性心不全」が選択されていない被験者は「SIADH/other」として分けた。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

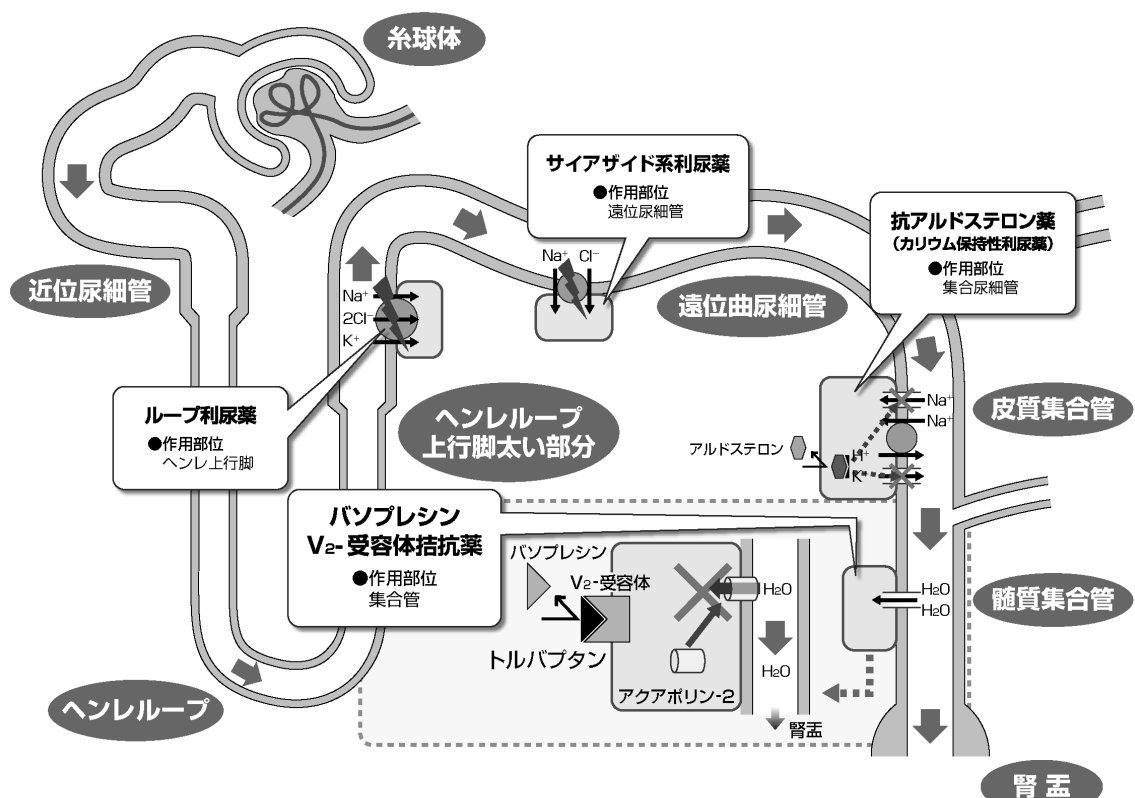
モザバプタン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

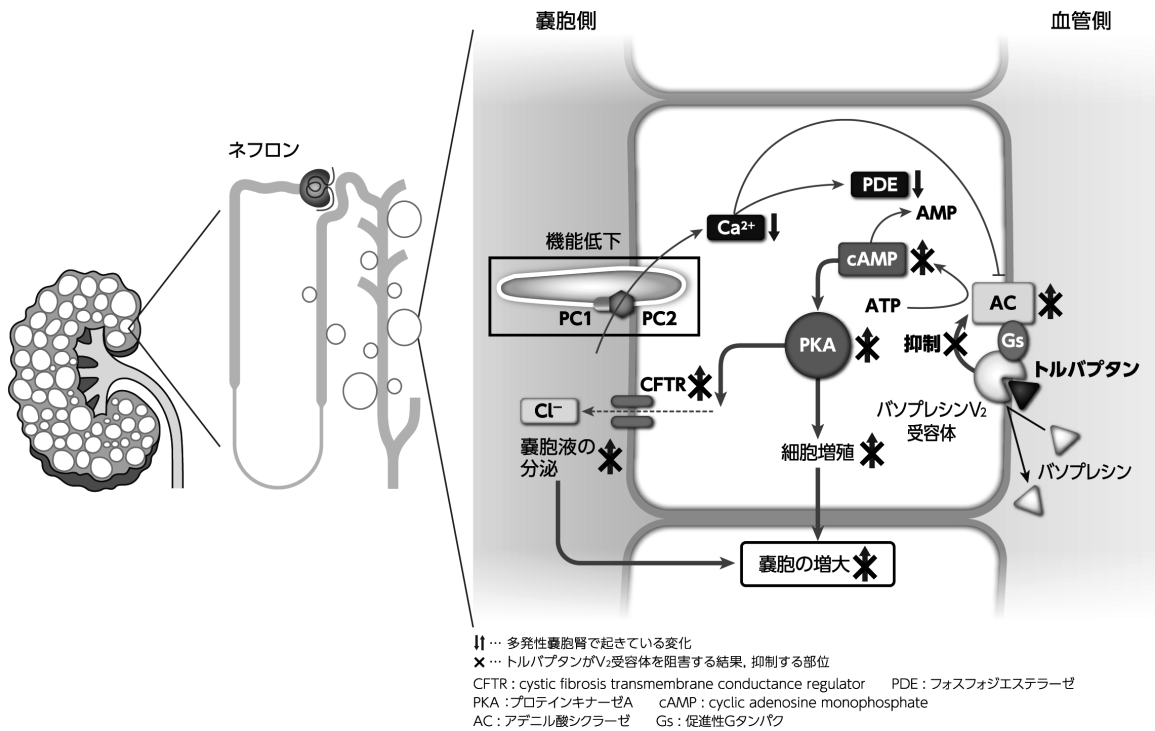
トルバプタンは、バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す。



バソプレシンは9個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、抗利尿ホルモンとも呼ばれるように、腎集合管に存在するバソプレシン V_2 -受容体を介して水透過性を調節している。 V_2 -受容体にバソプレシンが結合すると、Gs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA 経路が活性化され、水チャンネルであるアクアポリン-2 (AQP2) の発現亢進と管腔側への移行により水の透過性を亢進して再吸収を促進する。トルバプタンはバソプレシン V_2 -受容体拮抗作用を有し、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により、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す。

監修：大阪大学名誉教授 折田 義正

ADPKDはPKD1あるいはPKD2の遺伝子変異により両側腎臓に多数ののう胞が進行性に発生・増大する遺伝性疾患であり、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)の機能異常により細胞内Ca濃度の低下を引き起こす。このような環境でV₂-受容体にバソプレシンが結合するとGs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA経路が活性化し、尿細管細胞においては細胞増殖の亢進とのう胞内へののう胞液の分泌が亢進するなどして腎のう胞の増大を促進する。



トルバプタンはバソプレシン V₂-受容体拮抗作用を有し、バソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇を抑制することで、腎容積及び腎のう胞の増大を抑制する。

監修：杏林大学多発性嚢胞腎研究講座 特任教授 東原英二

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① バソプレシン V₂-受容体拮抗作用

トルバプタンは、ヒトバソプレシン V₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンの V₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシン V₂-受容体発現細胞において、それ自身では cAMP の産生増加を示さず、バソプレシンによる cAMP の産生を抑制したことから、バソプレシン V₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシン V₂-受容体に対する阻害定数は、0.43±0.06nmol/Lであった。

i) バソプレシン V₂-受容体拮抗作用 (in vitro) ^{30, 31)}

トルバプタンは受容体結合試験において、組み換え型ヒト、ラット腎臓及びイヌ腎臓バソプレシン V₂-受容体に高い親和性を示した。ヒトバソプレシン受容体に対する阻害定数 (K_i) は V₂-受容体に対し 0.43±0.06nmol/L、V_{1a}-受容体に対し 12.3±0.8nmol/L であり、V_{1a}-受容体よりも V₂-受容体に対し 29 倍高い親和性を示した。

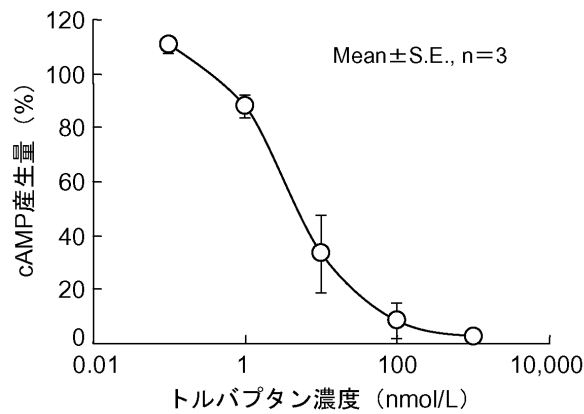
〔トルバプタンのバソプレシン受容体サブタイプに対する親和性〕

受容体サブタイプ	阻害定数 (Ki, nmol/L)		
	ヒト	ラット	イヌ
V ₂ -受容体	0.43±0.06 (5)	1.33±0.26 (4)	0.66±0.09 (4)
V _{1a} -受容体	12.3±0.8 (6)	345±54 (4)	40.3±12.0 (4)
V _{1b} -受容体	NI (4)	未実施	未実施

Mean±S.E., () 内の数字は例数を示す。NI：試験最高濃度 (100 μmol/L) でも 50%以上の阻害が認められず IC₅₀ 値が求められなかったため、Ki は算出できなかった。

ii) cAMP 産生に対する作用 (*in vitro*)³⁰⁾

トルバプタンは、ヒトバソプレシン V₂-受容体発現 HeLa 細胞において、バソプレシン (1nmol/L) 刺激による cAMP 産生を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) は 8.0±2.7nmol/L であった。また、トルバプタン単独では 1 μmol/L の濃度においても cAMP 産生を誘導せず、バソプレシン V₂-受容体拮抗作用を示した。



〔ヒト V₂-受容体発現 HeLa 細胞におけるバソプレシンによる cAMP 産生に対するトルバプタンの阻害作用〕

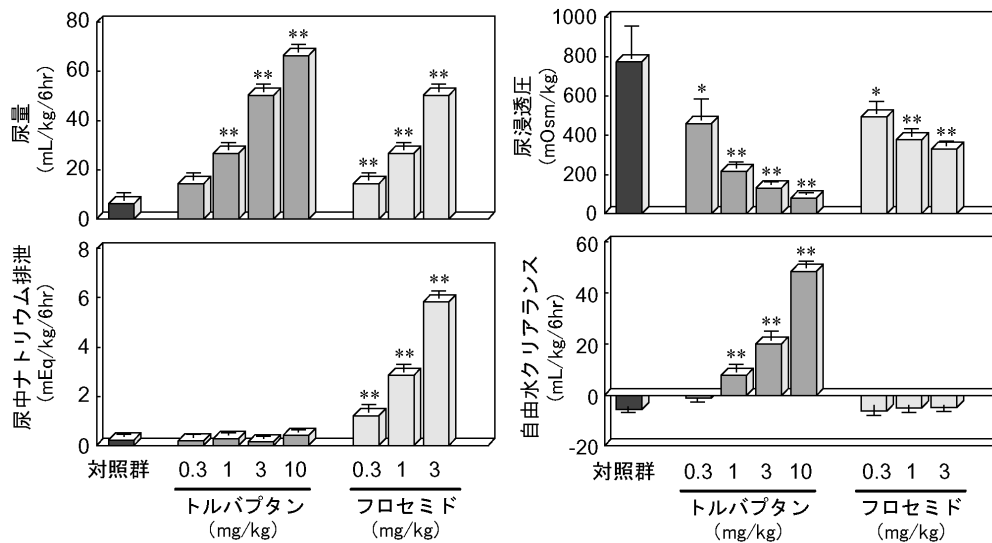
② 利尿作用（イヌ、ラット）

トルバプタンは、覚醒ラット及びイヌにおいて、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。このとき、ループ利尿薬とは異なり、自由水クリアランスが正の値となり、自由水の排泄を増加させた（水利尿作用）。

i) 単回経口投与時の利尿作用（イヌ、ラット）^{31,32)}

トルバプタンは、覚醒イヌ（0.3-10mg/kg 経口投与）及び覚醒ラット（1 及び 10mg/kg 経口投与）において、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。

イヌにおいて、フロセミド（塩類排泄型利尿薬）では尿量の増加とともに尿中ナトリウム排泄量が増加したが、トルバプタンはほとんど尿中ナトリウム排泄量に影響を与えなかった。また、塩類排泄型利尿薬と異なり、トルバプタンは用量依存的に自由水クリアランス^{注)}を上昇させ、自由水の排泄を増加し水利尿作用を示した。



Mean±S.E., n=6, *P<0.05, **P<0.01 (対照群との比較)

検定：乱塊法を用いた分散分析後、対照群に対してDunnett検定（両側）

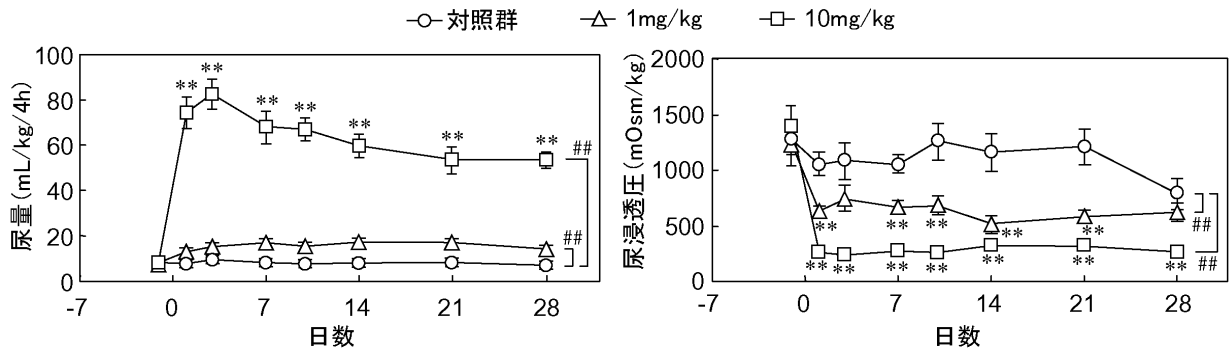
〔覚醒イヌにおける尿量、尿浸透圧、尿中ナトリウム排泄及び自由水クリアランスに対する作用（投与後6時間での評価）〕

注：自由水クリアランス:溶質を含まない水の排泄速度。以下の式で算出。

$$\text{自由水クリアランス} = \text{尿排泄速度} \times (\text{血清浸透圧} - \text{尿浸透圧}) \div \text{血清浸透圧}$$

ii) 反復経口投与時の利尿作用 (ラット) ³⁰⁾

トルバプタン (1 及び 10mg/kg) を覚醒ラットに 28 日間 1 日 1 回反復経口投与した結果、用量依存的な 0-4 時間尿量の増加と尿浸透圧の低下が投与期間を通じて認められた。



Mean±S.E., n=6, **P<0.01 (各測定日の対照群との比較)、##P<0.01 (群間比較)
 検定: Dunnett法による多重比較法並びに、繰り返し測定に基づく分散分析を用いた群間差

〔覚醒ラットにおけるトルバプタン反復経口投与時の尿量及び尿浸透圧に対する作用〕

iii) フロセミドとの併用時の利尿作用 (イヌ) ³¹⁾

トルバプタン (1 及び 3mg/kg 経口投与) をフロセミド (1mg/kg 経口投与) と併用した結果、フロセミド単独投与に比較して、併用群では投与後 6 時間の尿量と自由水クリアランスがトルバプタンの用量に依存して増加し、尿浸透圧は低下した。尿中ナトリウム排泄量はトルバプタンの併用で軽度増加した。

〔覚醒イヌにおけるトルバプタンとフロセミドの併用時の尿パラメータに対する作用〕

フロセミド	トルバプタン	尿量 (mL/kg/6h)	尿浸透圧 (mOsm/kg)	自由水クリアランス (mL/kg/6h)	Na 排泄量 (mEq/kg/6h)
0 mg/kg	0 mg/kg	6.4±2.1	771±165	-5.58±2.19	0.23±0.06
1 mg/kg	0 mg/kg	26.4±3.6	378±35	-5.00±3.03	2.89±0.24
	1 mg/kg	49.5±5.1**	252±24**	10.24±5.08**	3.39±0.22
	3 mg/kg	64.5±2.5**	192±7**	23.73±2.23**	3.71±0.20*

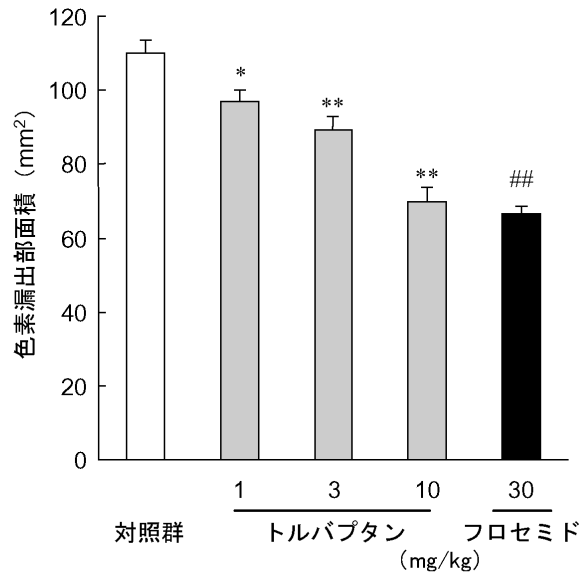
実験は自由飲水下で行い、被験薬投与 6 時間までの累積尿の結果を示した。
 Mean±S.E., n=6, *P<0.05, **P<0.01 (フロセミド単独投与群との比較)
 検定: 乱塊法を用いた分散分析後、Dunnett 検定 (両側)

③ 抗浮腫作用 (ラット)

トルバプタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発足浮腫及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した。また、覚醒心不全犬において水利尿作用を示し、前負荷を軽減させた。

i) ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル (ラット) ³³⁾

トルバプタンの水利尿作用に基づく抗浮腫作用を、塩類排泄型利尿薬で抗浮腫作用が確認されているヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いて検討した。トルバプタン (1-10mg/kg 経口投与) は、ヒスタミン投与部位での色素漏出面積を用量依存的に低下させ、ヒスタミンによる血管透過性の亢進を抑制した。この時、トルバプタンは用量依存的に尿量を増加させ、トルバプタンの 10mg/kg の尿量はフロセミド (30mg/kg 経口投与) と同程度増加していた。

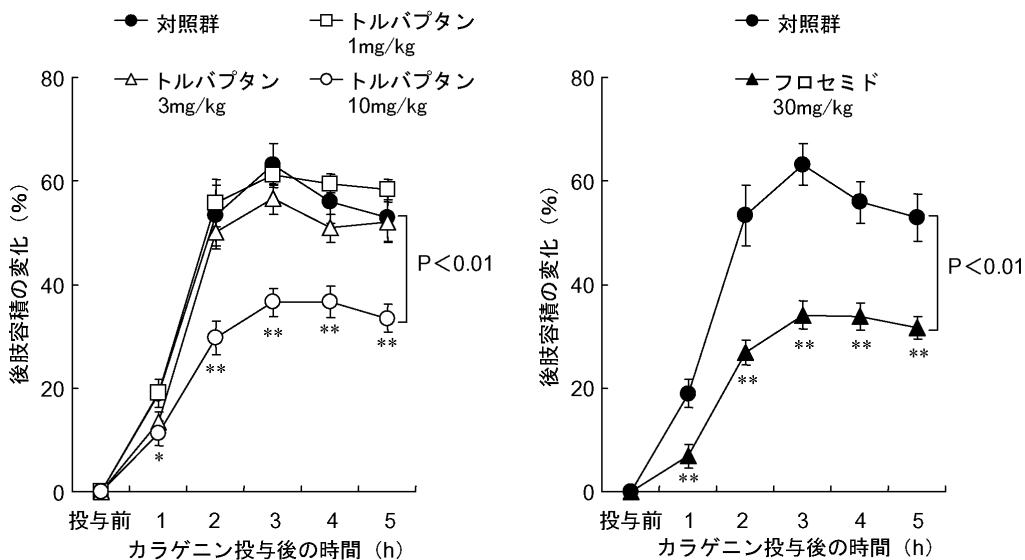


実験は絶水下で行い、被験薬投与3時間後に色素（エバンスブルー）とヒスタミンを投与した。
 Mean±S.E., n=8, *P<0.05, **P<0.01（対照群との比較）、##P<0.01（対照群との比較）
 検定：トルバプタンはDunnett検定（両側）、フロセミドはt検定（両側）。

〔ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおけるトルバプタンとフロセミドの色素漏出面積に対する作用〕

ii) カラゲニン誘発急性後肢足蹠浮腫モデル（ラット）³³⁾

トルバプタンの水利尿作用に基づく抗浮腫作用を、塩類排泄型利尿薬で抗浮腫作用が確認されているカラゲニン誘発急性後肢足蹠浮腫モデルを用いて検討した。カラゲニンの投与により後肢容積は経時的に増加し、投与3時間後をピークに投与5時間後まで足浮腫の形成がみられた。トルバプタンは10mg/kgの経口投与でカラゲニンによる足浮腫の形成を有意に抑制し、その強度はフロセミド30mg/kgと同程度であった。



実験は絶水下で行い、被験薬投与6時間（カラゲニン投与5時間）までの後肢容積の変化を示した。
 Mean±S.E., n=8, *P<0.05, **P<0.01（対照群との比較）
 検定：全体：トルバプタンは二元配置分散分析後、Dunnett検定（両側）フロセミドは二元配置分散分析、
 各時点：トルバプタンはDunnett検定（両側）、フロセミドはt検定（両側）

〔カラゲニン誘発急性後肢足蹠浮腫モデルにおけるトルバプタンとフロセミドの作用〕

iii) 心不全モデル（イヌ）³⁴⁾

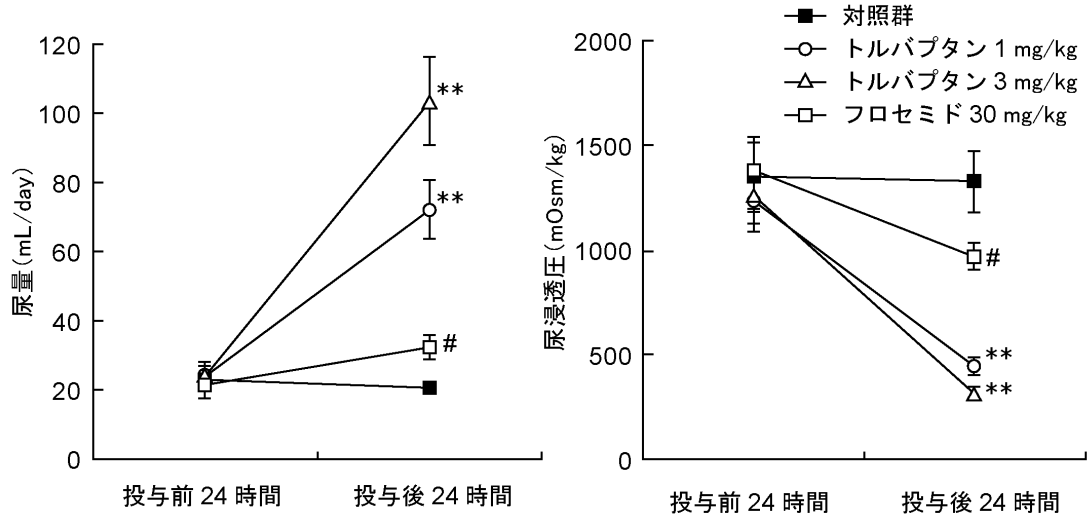
トルバプタンの心行動態に対する作用を、高頻度心室ペーシングにより作製した心不全モデル犬を用いて検討した。トルバプタン（10mg/kg 経口投与）の水利尿作用の発現に伴い、心不全により上昇した前負荷（肺動脈楔入圧及び右房圧）は低下し、投与6時間後の体重は減少した。

④腹水減少作用（ラット）

トルバプタンは、ラット肝硬変腹水モデルにおいて、腹水の指標である体重及び腹囲を減少させた。

i) 肝硬変腹水モデル（ラット）³⁵⁾

トルバプタンの肝硬変由来の腹水に対する作用を、ジメチルニトロソアミン誘発肝硬変腹水モデルラットを作製して検討した。トルバプタンの単回経口投与（1及び3 mg/kg）により用量依存的な利尿作用が認められ、腹水の指標である体重と腹囲は、用量に依存して減少した。

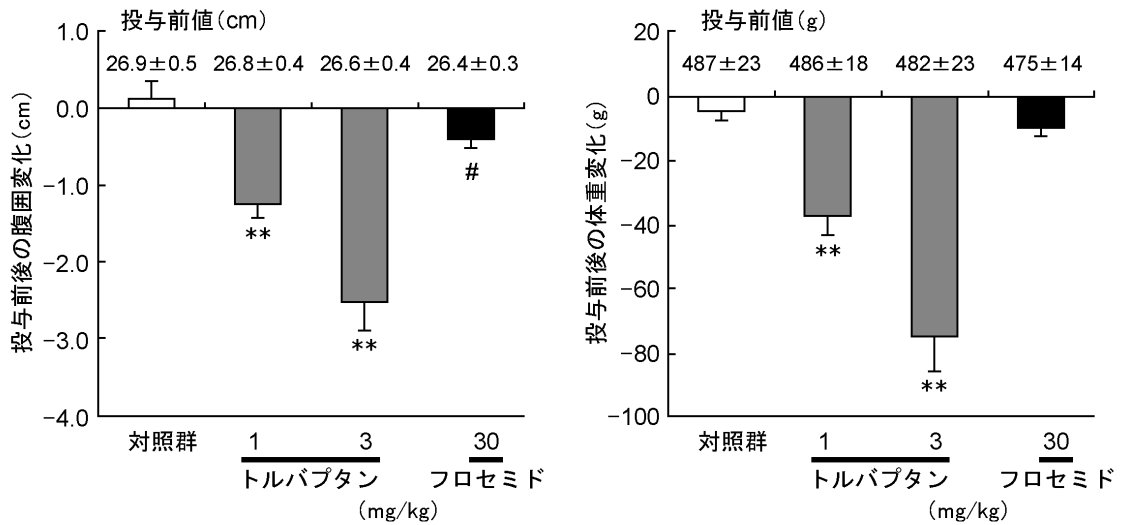


平均値 ± 標準誤差, n=8

#p<0.05, **p<0.01(対照群との比較)

検定: Dunnett 検定(両側: トルバプタン)及びt検定(両側: フロセミド)

〔肝硬変腹水モデルラットにおけるトルバプタンとフロセミドの尿量及び尿浸透圧に対する作用〕



被験薬投与前と投与 24 時間後の腹囲及び体重の変化を示した。

平均値 ± 標準誤差, n=8, #p<0.05, **p<0.01(対照群との比較)

検定: Dunnett 検定(両側: トルバプタン)及びt検定(両側: フロセミド)

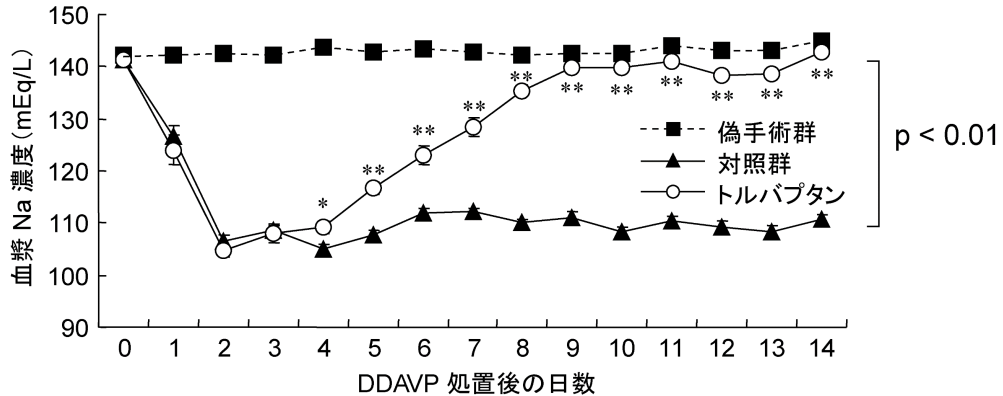
〔肝硬変腹水モデルラットにおけるトルバプタンとフロセミドの腹囲及び体重に対する作用 (投与前からの変化)〕

⑤低ナトリウム血症改善作用（ラット）

トルバプタンは、ラット低ナトリウム血症モデルにおいて、血漿ナトリウム濃度を上昇させ、低ナトリウム血症を改善した³⁶⁾。

i) 低ナトリウム血症モデル（ラット）

低ナトリウム血症モデルは、V₂-受容体作動薬である DDAVP を皮下持続投与し（1 ng/h）、液体食の給餌により水負荷をすることで作製した。トルバプタンは、DDAVP 投与開始 4 から 9 日後までは漸増的（0.25、0.5、1、2、4 及び 8 mg/kg）に 1 日 1 回経口投与し、以降は 8 mg/kg の固定用量で反復経口投与した。トルバプタンの漸増投与により、低下した血漿ナトリウム濃度は徐々に上昇し、8 mg/kg 投与時には正常値まで回復した。



平均値 ± 標準誤差, n = 7, *p < 0.05, **p < 0.01 (対照群との比較)
 検定: 繰り返し測定に基づく分散分析(全期間)及び t 検定(両側: 測定日毎)

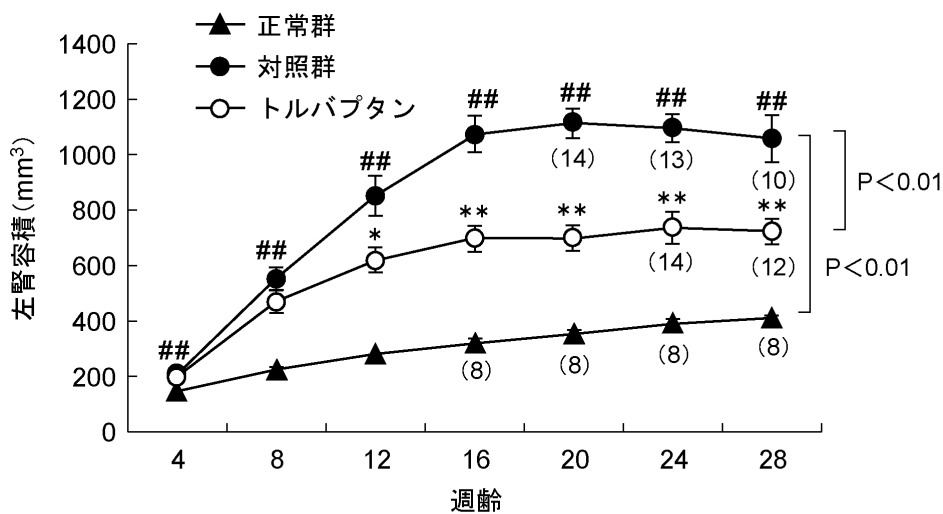
〔低ナトリウム血症ラットにおけるトルバプタンの血漿ナトリウム濃度に対する作用〕

⑥のう胞腎進行抑制作用（マウス及びラット）

トルバプタンは、多発性のう胞腎の動物モデルにおいて腎重量の増大を抑制し、腎障害マーカーの悪化を抑制した。

i) 腎のう胞に対する作用（マウス及びラット）^{26, 37, 38)}

トルバプタンの腎のう胞に対する作用を多発性のう胞腎の動物モデルである *pcy* マウス、*Pkd2*^{NS25/-} マウス及び PCK ラットを用いて検討した。トルバプタンは混餌投与（0.01-0.1%）により、腎重量又は腎容積を指標とした腎のう胞の増大を抑制した。

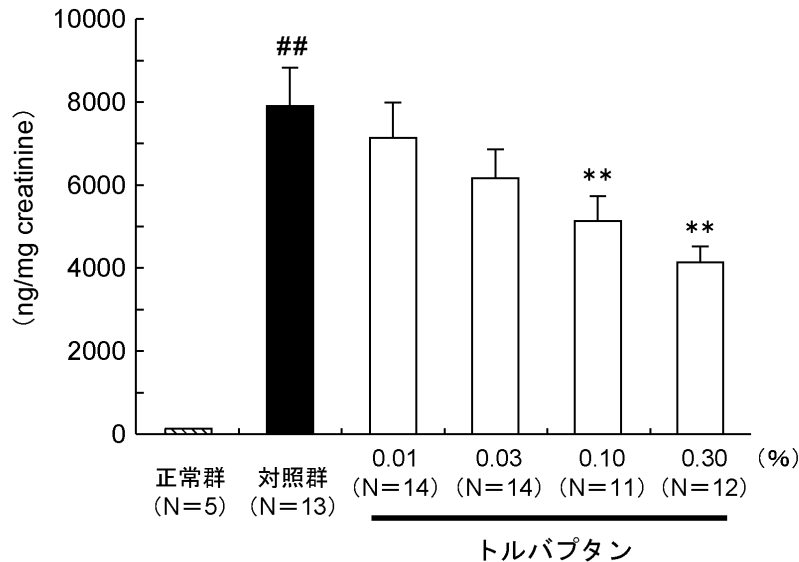


トルバプタンは飼料中に 0.1% の濃度で添加し混餌投与した。
 左腎容積は 4 週毎に麻酔下で MRI を用いて非侵襲的に計測した。
 Mean ± S.E., n = 9 (正常群), n = 15 (対照群, トルバプタン群), 括弧内の数値は例数を示す。
 ## : p < 0.01 (正常群との比較), * : p < 0.05, ** : p < 0.01 (対照群との比較)
 検定: 繰り返し測定に基づく分散分析(全期間)及び t 検定(両側: 各時点)

〔DBA/2:FG-*pcy* マウスにおけるトルバプタンの腎容積に対する作用〕

ii) 腎障害マーカーに対する作用 (マウス及びラット) ^{37~39)}

トルバプタンの腎障害マーカーに対する作用を多発性のう胞腎の動物モデルである *pcy* マウス、*Pkd2*^{WS25/-}マウス及び PCK ラットを用いて検討した。トルバプタンの混餌投与 (0.01-0.3%) により、DBA/2:FG-*pcy* マウスでは尿中 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) は低下し、長期投与試験 (0.1%混餌投与) では尿中アルブミン排泄を抑制した。また、DBA/2:FG-*pcy* マウス、PCK ラット及び *Pkd2*^{WS25/-}マウスでは腎線維化容積の低下も認められており、トルバプタンは腎のう胞の増大抑制に伴って腎障害マーカーの悪化を抑制した。



トルバプタンは混餌投与し、14 週齢時に採尿を行い尿中 NGAL を測定した。

Mean±S.E., ##: p<0.01(正常群との比較), **: p<0.01(対照群との比較)

検定: 正常群と対照群の比較は t 検定(両側), 対照群とトルバプタン群は用量依存性の検定後, Williams 検定(片側)。

[DBA/2:FG-*pcy* マウスにおけるトルバプタンの尿中 NGAL に対する作用]

(3) 作用発現時間・持続時間

健康成人男性にトルバプタン 15~120mg を単回経口投与した場合、尿排泄速度は投与後 0~2 時間でプラセボ群に比べ増加が認められ、投与後 2~4 時間で尿排泄速度は最大となることが示唆された。尿排泄速度は、いずれの用量においても投与後 8 時間以降では減少傾向を示したが、60~120mg では投与後 12~24 時間でもプラセボ群に比べ大きく、利尿作用が持続した。また、120mg までのいずれの用量でも投与後 24~48 時間ではプラセボ群との差はみられなかった³⁾。

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- ・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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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 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。」
- ・常染色体優性多発性のう胞腎の場合
「通常、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 120mg (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。」

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

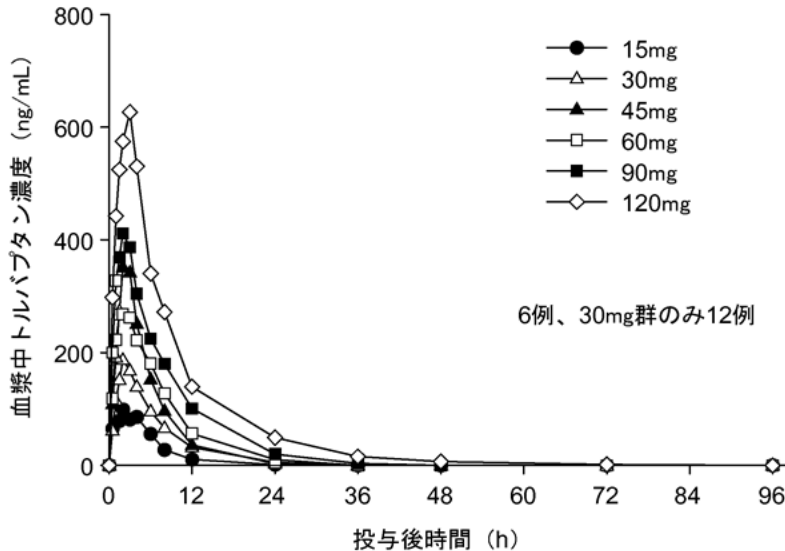
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与

・健康成人にトルバプタン 15～120mg を空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す²⁾。



〔健康成人におけるトルバプタン投与時の血漿中濃度推移（平均値）〕

〔トルバプタン単回投与時の薬物動態パラメータ〕

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
15mg	2.0 (1.0～4.0)	135±53	645±367	3.3±1.2
30mg	2.0 (1.5～6.0)	213±76	1,302±553	3.9±1.7
45mg	2.5 (1.0～3.0)	363±318	2,098±1,950	2.9±0.8
60mg	3.0 (1.5～4.0)	315±105	2,321±634	4.6±0.8
90mg	2.0 (1.0～3.0)	429±146	3,600±922	5.8±1.4
120mg	2.0 (2.0～3.0)	661±276	5,908±2,091	9.3±3.2

(Mean±S.D.、 t_{max} のみ中央値（範囲）、6例、30mg群のみ12例)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

・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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」

・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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」

・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。」

・常染色体優性多発性のう胞腎の場合

「通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回（朝 45 mg、夕方 15mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg（朝 60 mg、夕方 30mg）、1 日 120mg（朝 90mg、夕方 30mg）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 120mg までとする。」

・SIADH 患者にトルバプタン 7.5mg 又は 15mg を空腹時単回経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを以下に示す（外国人による成績）⁹⁾。

〔SIADH 患者にトルバプタン 7.5mg 又は 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ〕

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
7.5 mg	2.0 (1.0~4.0)	107 ± 49	608 ± 332	6.0 ± 2.5
15 mg	2.0 (1.0~3.0)	157 ± 68	944 ± 339	5.9 ± 2.1

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、10例(7.5mg群)、8例(15mg群))

② 単回投与（普通錠と顆粒）

健康成人男性 40 例にサムスカ錠 15mg 又はサムスカ顆粒 1% をトルバプタン 15mg の用量で空腹時に経口投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す。サムスカ顆粒 1% は、サムスカ錠 15mg と生物学的に同等であった⁴⁰⁾。

〔15mg 錠又は顆粒 1% 単回投与時の薬物動態パラメータ〕

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
サムスカ顆粒 1%	2.4 ± 1.1	97.6 ± 31.4	574.4 ± 178.2	3.4 ± 0.7
サムスカ錠 15mg	2.2 ± 0.9	110.0 ± 29.6	565.1 ± 182.6	3.3 ± 0.8

(Mean ± S.D., 40 例)

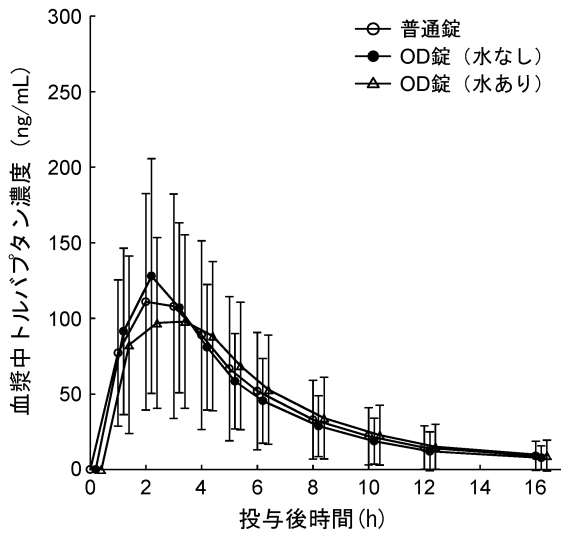
③ 単回投与（普通錠と OD 錠）

健康成人にサムスカ 15mg (OD 錠又は普通錠) 又は 30mg (OD 錠又は普通錠) を、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す。 C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比の 90% 信頼区間はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であり、いずれの含量においても OD 錠と普通錠は生物学的に同等であった。また、サムスカ OD 錠 7.5mg は「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、標準剤をサムスカ OD 錠 15mg とした時、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた⁴¹⁾。

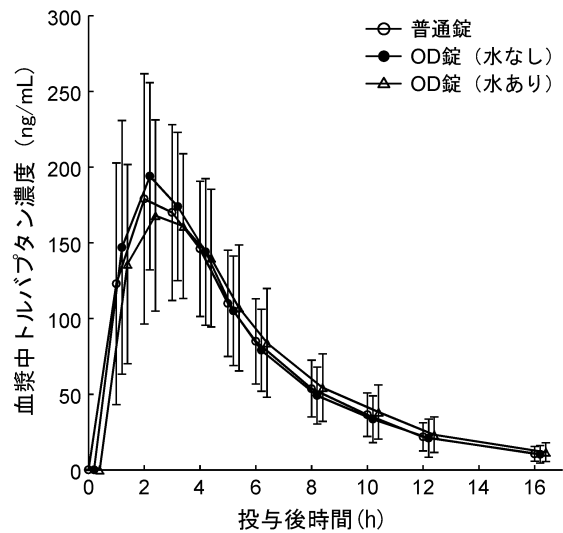
〔サムスカ錠又はサムスカ OD 錠の単回投与時の薬物動態パラメータ〕

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
サムスカ OD 錠 15mg (水なし)	2.0 (1.0~5.0)	149 ± 73	674 ± 361	3.2 ± 1.0
サムスカ OD 錠 15mg (水あり)	3.0 (1.0~5.0)	125 ± 63	685 ± 392	3.3 ± 0.9
サムスカ錠 15mg	2.0 (1.0~4.0)	131 ± 71	697 ± 440	3.4 ± 1.0
サムスカ OD 錠 30mg (水なし)	2.0 (1.0~4.0)	218 ± 56	1,130 ± 306	3.2 ± 0.7*
サムスカ OD 錠 30mg (水あり)	2.0 (1.0~6.0)	198 ± 55	1,110 ± 312	3.3 ± 0.6
サムスカ錠 30mg	2.0 (1.0~5.0)	203 ± 73	1,120 ± 334	3.2 ± 0.6

(Mean ± S.D., t_{max} のみ中央値(範囲)、39例(15mg)、41例(30mg) * : 40例)



〔健康成人におけるサムスカ錠 15mg 又はサムスカ OD 錠 15mg の血中濃度推移〕
 平均値±標準偏差、39 例



〔健康成人におけるサムスカ錠 30mg 又はサムスカ OD 錠 30mg の血中濃度推移〕
 平均値±標準偏差、41 例

④ 反復投与

- 健康成人にトルバプタン 30～120mg を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの血漿中濃度に累積はみられなかった³⁾。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- 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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- 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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- 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。」
- 常染色体優性多発性のう胞腎の場合
 「通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回（朝 45mg、夕方 15mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg（朝 60mg、夕方 30mg）、1 日 120mg（朝 90mg、夕方 30mg）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 120mg までとする。」

- 心性浮腫患者にトルバプタン 15mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを以下に示す⁴⁾。

〔心性浮腫患者にトルバプタン 15mg を 7 日間反復投与時の薬物動態パラメータ〕

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
投与 1 日目	4.0 (1.8～5.9)	258±95	2,057±795	6.6±2.1
投与 7 日目	3.9 (2.0～6.0)	256±102	2,173±1,188	6.8±2.2

(Mean±S.D.、t_{max}のみ中央値（範囲）、10 例)

- 肝性浮腫患者にトルバプタン 7.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを以下に示す⁶⁾。

〔肝性浮腫患者にトルバプタン 7.5mg を 7 日間反復投与時の薬物動態パラメータ〕

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
投与 1 日目	4.2 (3.8～11.8)	100±54	1,061±732	9.1±5.4
投与 7 日目	4.0 (1.7～7.9)	112±60	1,370±1,165	8.5±4.1

(Mean±S.D.、t_{max}のみ中央値（範囲）、20 例)

- 常染色体優性多発性のう胞腎患者（外国人による成績）に 1 日 120mg を 2 回（90mg、30mg）に分けて 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを以下に示す⁸⁾。

〔常染色体優性多発性のう胞腎患者にトルバプタン 1 日 120mg を 7 日間反復投与時の薬物動態パラメータ〕

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
投与 7 日目	2.0 (1.0~9.0)	716±344	6,570±3,230

(Mean±S.D.、t_{max}のみ中央値 (範囲)、12 例)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

健康成人にトルバプタン 15mg を単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.1 倍であった³⁾。

健康成人にトルバプタン 60mg⁴²⁾ 又は 90mg⁴³⁾ を単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} はそれぞれ 1.4 倍及び 2.0 倍、AUC はそれぞれ 1.1 倍及び 1.0 倍であった (外国人による成績)。

② 併用薬の影響 (外国人による成績)

- 健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg の併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になった⁴⁴⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン30mg	トルバプタン30mg+ケトコナゾール200mg
	n=17	n=17
C _{max} (ng/mL)	174±65	606±141
t _{max} (h) ^a	3.00 (1.00_6.00)	3.02 (1.50_6.00)
AUC _∞ (ng·h/mL)	1,460±653	7,880±3,150
t _{1/2,Z} (h)	6.9±3.3	10.5±2.7

Mean±S.D.、a : 中央値 (最小値_最大値)

- 健康成人において、中等度の CYP3A4 の阻害作用を有するフルコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg の併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった⁴⁵⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン30mg	トルバプタン30mg+フルコナゾール200mg
	n=14	n=14
C _{max} (ng/mL)	222±72	400±137
t _{max} (h) ^a	2.00 (1.00_3.00)	3.00 (1.00_4.00)
AUC _∞ (ng·h/mL)	1,580±487	4,670±1,190
t _{1/2,Z} (h)	6.9±2.6	8.5±1.4

Mean±S.D.、a : 中央値 (最小値_最大値)

注意 : CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本剤との併用にはご注意ください。

- 健康成人において、トルバプタン 60mg を CYP3A4 の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった (幾何平均比)⁴⁶⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg +	トルバプタン60mg +
	水	グレープフルーツジュース
	n=20	n=20
C _{max} (ng/mL)	320±76	602±175
t _{max} (h) ^a	3.00 (2.00_4.00)	3.00 (1.00_3.03)
AUC _∞ (ng·h/mL)	2,540±849 ^b	4,402±1,780 ^b
t _{1/2,Z} (h)	5.1±1.1 ^b	5.7±2.3 ^b

Mean±S.D.、a : 中央値 (最小値_最大値)、b : n=15

注意：CYP3A4 阻害作用を有する食品と本剤との併用にはご注意ください。

- 健康成人において、CYP3A4 の誘導作用を有するリファンピシン 600mg とトルバプタン 240mg の併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1/6 及び 1/8 になった⁴⁴⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン240mg	トルバプタン240mg + リファンピシン600mg
	n=15	n=15
C_{max} (ng/mL)	1,000±436	168±73.5
t_{max} (h) ^a	2.52 (1.00_12.00)	3.00 (1.50_6.02)
AUC _t (ng·h/mL)	11,600±4,060	1,470±686
$t_{1/2,Z}$ (h)	7.7±3.9 ^b	ND

Mean±S.D.、ND：算出できなかった、a：中央値（最小値_最大値）、b：n=12

注意：CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と本剤との併用にはご注意ください。

- 健康成人において、CYP3A4 の基質であるロバスタチン 80mg とトルバプタン 90mg の併用により、ロバスタチンの C_{max} 及び AUC は 1.3 倍及び 1.4 倍になった⁴⁷⁾。ロバスタチン 80mg とトルバプタン 60mg の併用によりトルバプタンの C_{max} と AUC はいずれも 1.2 倍になった⁴⁸⁾。

ロバスタチン 薬物動態パラメータ	ロバスタチン80mg	ロバスタチン80mg + トルバプタン90mg
	n=15	n=15
C_{max} (ng/mL)	15.91±7.35	21.38±13.3
t_{max} (h) ^a	2.00 (0.50_3.00)	2.00 (1.00_4.00)
AUC _∞ (ng·h/mL)	134.69±64.01 ^b	187.74±70.75 ^c
$t_{1/2,Z}$ (h)	12.19±7.58 ^b	9.75±4.74 ^c

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）、b：n=11、c：n=12

トルバプタン 薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg	トルバプタン60mg + ロバスタチン80mg
	n=27	n=27
C_{max} (ng/mL)	355±98	425±106
t_{max} (h) ^a	2.00 (1.00_8.00)	2.00 (1.00_4.00)
AUC _t (ng·h/mL)	3,253±1,117	3,877±1,251
$t_{1/2,Z}$ (h)	8.7±4.1 ^b	11.6±11.6

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）、b：n=25

- 不整脈患者において、CYP3A4 の基質であるアミオダロン 200mg とトルバプタン 90mg の併用によるアミオダロンの薬物動態の変化は 5%未満であった⁴⁹⁾。

アミオダロン 薬物動態パラメータ	アミオダロン200mg	アミオダロン200mg + トルバプタン90mg
	n=17	n=17
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	1.16±0.76	1.10±0.60
t_{max} (h) ^a	6.07 (2.00_12.50)	6.00 (0.00_11.93)
AUC _τ (µg·h/mL)	21.0±14.3	20.2±13.1

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

注意：本剤の承認されている効能又は効果は「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」及び「常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」です。

- 健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン 25mg とトルバプタン 60mg の併用により、R-ワルファリンとS-ワルファリンの薬物動態は影響を受けなかった⁵⁰⁾。

R-ワルファリン 薬物動態パラメータ	ワルファリン25mg	ワルファリン25mg + トルバプタン60mg
	n=21	n=21
C _{max} (μg/mL)	1.21±0.20	1.18±0.20
t _{max} (h) ^a	4.00 (4.00_23.83)	4.00 (4.00_24.83)
AUC _∞ (μg·h/mL)	73.7±15.9	77.7±15.9
t _{1/2,Z} (h)	53.0±12.5	49.7±7.5

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

S-ワルファリン 薬物動態パラメータ	ワルファリン25mg	ワルファリン25mg + トルバプタン60mg
	n=21	n=21
C _{max} (μg/mL)	1.07±0.21	1.15±0.18
t _{max} (h) ^a	4.00 (4.00_23.83)	4.00 (4.00_24.83)
AUC _∞ (μg·h/mL)	51.9±16.8	56.6±19.8
t _{1/2,Z} (h)	50.2±14.1	46.2±7.9

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

- 健康成人において、P糖蛋白の基質であるジゴキシシン 0.25mg とトルバプタン 60mg の併用により、ジゴキシシンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。トルバプタンのC_{max}とAUCは、いずれも1.1倍になった（幾何平均比）⁵¹⁾。

ジゴキシシン 薬物動態パラメータ	ジゴキシシン0.25mg (試験 11 日目)	ジゴキシシン0.25mg + トルバプタン60mg (試験 16 日目)
	n=14	n=14
C _{ss,max} (ng/mL)	1.80±0.35	2.34±0.68
t _{max} (h) ^a	1.00 (0.50_3.00)	1.25 (1.00_3.00)
AUC _t (ng·h/mL)	19.9±2.87	23.4±3.21

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

トルバプタン 薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg (試験 1 日目)	トルバプタン60mg + ジゴキシシン0.25mg (試験 12 日目)
	n=14	n=14
C _{max} (ng/mL)	401±155	441±163
t _{max} (h) ^a	2.00 (1.00_4.00)	2.00 (1.00_4.00)
AUC _{24h} (μg·h/mL)	3.71±1.93	3.80±1.21
t _{1/2,Z} (h)	7.9±2.0 ^b	6.7±1.4 ^c

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）、b：n=12、c：n=8

注意：ジゴキシシンと本剤との併用によりジゴキシシンの作用が増強されるおそれがありますので、ご注意ください。

- 健康成人において、トルバプタン 30mg とフロセミド 80mg との併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はいずれも 1.2 倍になった。ヒドロクロロチアジド 100mg との併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC は変化しなかった。トルバプタンはフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった⁵²⁾。

トルバプタン 薬物動態パラメータ	トルバプタン30mg	トルバプタン30mg + フロセミド80mg
	n=6	n=6
C_{max} (ng/mL)	277±22	327±82
t_{max} (h) ^a	2 (1.5_3)	2 (1_4)
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	1.69±0.35	2.08±0.39
$t_{1/2,Z}$ (h)	5.7±3.0	6.1±3.1

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

フロセミド 薬物動態パラメータ	フロセミド80mg	フロセミド80mg + トルバプタン30mg
	n=6	n=6
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.90±1.00	2.61±1.31
t_{max} (h) ^a	1.5 (0.5_3)	1.5 (1_4)
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	7.18±1.64	6.55±1.55
$t_{1/2,Z}$ (h)	2.6±1.3	3.9±2.5

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

トルバプタン 薬物動態パラメータ	トルバプタン30mg	トルバプタン30mg + ヒドロクロロチアジド100mg
	n=6	n=6
C_{max} (ng/mL)	332±150	302±160
t_{max} (h) ^a	2 (1_3)	2.25 (1_6)
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	2.00±1.44	2.26±1.82
$t_{1/2,Z}$ (h)	4.8±2.5	5.7±1.8

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

ヒドロクロロチアジド 薬物動態パラメータ	ヒドロクロロチアジド 100mg	ヒドロクロロチアジド100mg + トルバプタン30mg
	n=6	n=6
C_{max} (ng/mL)	532±135	575±106
t_{max} (h) ^a	2 (1.5_3)	2.5 (1.5_6)
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	4.37±0.58	4.82±0.68
$t_{1/2,Z}$ (h)	15.6±4.1	14.9±3.4

Mean±S.D.、a：中央値（最小値_最大値）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- 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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- 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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- 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。」
- 常染色体優性多発性のう胞腎の場合
「通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回（朝 45mg、夕方 15mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg（朝 60mg、夕方 30mg）、1 日 120mg（朝 90mg、夕方 30mg）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 120mg までとする。」

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照。

(2) 吸収速度定数

心性浮腫患者、肝性浮腫患者及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした PPK 解析より求めた吸収速度定数 (k_a) は、それぞれ 1.80hr^{-1} 、 1.65hr^{-1} 及び 1.4hr^{-1} であった^{53~55}。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

心性浮腫患者、肝性浮腫患者及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした PPK 解析より求めた経口クリアランス (CL/F) は、それぞれ 8.34L/hr 、 9.27L/hr 及び 16.4L/hr であった^{53~55}。

(5) 分布容積

心性浮腫患者、肝性浮腫患者及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした PPK 解析より求めた見かけの分布容積 (V_d/F) は、それぞれ 80.4L 、 104L 及び 163L であった^{53~55}。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

心性浮腫患者、肝性浮腫患者及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした試験の血漿中濃度データを用い、それぞれラグタイム付き 1 次吸収 1 コンパートメントモデルを用いて母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因

① 心性浮腫患者の母集団薬物動態解析

国内で心性浮腫患者を対象に実施された 4 試験（試験番号 33、45、46、47）の 211 例、1256 点のトルバプタン血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

経口クリアランス (CL/F) に対して体重、年齢（65 歳以上）、性別、肝機能低下、腎機能低下、CYP3A4 阻害薬の併用、NYHA 心機能分類について、また見かけの分布容積 (V_d/F) に対して体重、年齢、性別、血清アルブミン値の低下、NYHA 心機能分類について影響の有無について検討を行った。その結果、トルバプタンの CL/F は体重の 0.486 乗に比例、見かけの分布容積 (V_d/F) は体重にほぼ比例することが推定された。その他の要因については有意な影響は認められなかった（尤度比検定、有意水準 1%）⁵³。

② 肝性浮腫患者の母集団薬物動態解析

国内で肝性浮腫患者を対象に実施された試験（試験番号 35）の 74 例、300 点のトルバプタン血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

経口クリアランス (CL/F) に対して体重、年齢（65 歳以上）、性別、Child-Pugh 分類について、また見かけの分布容積 (V_d/F) に対して体重、年齢、性別、血清アルブミン値の低下について影響の有無について検討を行った。その結果、トルバプタンの CL/F は中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 A 又は B) に比べて、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 C) で 0.745 倍に低下することが推定された。その他の要因については有意な影響は認められなかった（尤度比検定、有意水準 1%）⁵⁴。

③ 常染色体優性多発性のう胞腎患者の母集団薬物動態解析

国内外で常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象に実施された臨床薬理試験 6 試験（試験番号 20、36、41、42、43、44）、程度の異なる腎機能を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（試験番号 23）、安全性を検討した非盲検試験 2 試験（試験番号 51、62）及び第Ⅲ相国際共同試験（試験番号 69）から得られたデータを用いた。臨床薬理試験からは、154 例 3231 ポイントのデンスデータを用い、他の試験からは 978 例 3434 ポイントのスパースデータを用いた。

経口クリアランス (CL/F)、見かけの分布容積 (Vd/F)、及び吸収速度定数 (ka) に対して体重、年齢、性別、BMI、及び施設 (日本/非日本) について影響の有無の検討を行った。CL/F に対しては eGFR_{CKD-EPI}、CYP3A4 阻害薬の併用、及び CYP3A4 誘導薬の併用についても検討を行った。その結果、トルバプタンの CL/F は BMI の増加、eGFR の低下、及び CYP3A4 阻害薬の併用により低下することが推定された。CL/F に対する BMI の影響は、母集団平均値の -53% (BMI = 54.7 kg/m²) ~ +63% (BMI = 15.4 kg/m²) の範囲であった。eGFR_{CKD-EPI} が 72.2 mL/min/1.73 m² から 9.79 mL/min/1.73 m² に低下したときの CL/F は 32% 低下し、CYP3A4 阻害薬の併用時の CL/F は 27% 低下した。また、ka は男性に比べて、女性で 50% 大きくなることが推定された。その他の要因については大きな影響は認められなかった⁵⁵⁾。

4. 吸収

トルバプタンの吸収は比較的速やかであり、健康成人男性にトルバプタン 15mg を投与した時の t_{max} の中央値は 2.0 時間であった³⁾。

健康成人 (外国人) を対象にトルバプタン 30mg 経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは 56% であった⁵⁶⁾。

主要吸収部位は小腸全域であった (ラット)⁵⁷⁾。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- ・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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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。」
- ・常染色体優性多発性のう胞腎の場合
「通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回 (朝 45mg、夕方 15mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg (朝 60mg、夕方 30mg)、1 日 120mg (朝 90mg、夕方 30mg) 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 120mg までとする。」

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

雄ラットに ¹⁴C-トルバプタンを 30mg/kg の用量で絶食下单回経口投与した結果、大脳、小脳及び延髄への放射能の移行は他の臓器に比べて低く、投与後 1 時間での血清中濃度に対する比率は 0.05 以下であった⁵⁸⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠ウサギにトルバプタンを 1,000mg/kg の用量で妊娠 9 日~11 日に経口投与した結果、卵黄囊液中及び胎における C_{max} はそれぞれ母動物における値の 23%、16% であった⁵⁹⁾。

妊娠ラットに ¹⁴C-トルバプタンを 30mg/kg の用量で単回経口投与した結果、胎児組織は全ての時点で母動物の血清中濃度よりも低い値 (0.8 倍以下) を示し、胎盤通過性が認められた⁵⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳中ラットに ^{14}C -トルバプタンを 30mg/kg の用量で単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度より高い値 ($1.5\sim 15.8$ 倍) を示し、高い乳汁移行性が認められた⁵⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

妊娠ラットに ^{14}C -トルバプタンを 30mg/kg の用量で単回経口投与した結果、脳脊髄液中に放射能は認められなかった⁵⁸⁾。

(5) その他の組織への移行性

雌雄ラットに ^{14}C -トルバプタンを 30mg/kg の用量で絶食下单回経口投与した結果、組織内放射能濃度は投与 1~4 時間後で最高となり、投与後 168 時間までに大部分の組織から放射能は消失した。肝臓、胃、小腸、副腎、大腸及び腎臓が血清中よりも高い放射能濃度を示した。雌ラットではこれらの組織に加えて下垂体、ハーダー腺、顎下腺、心臓、肺、脾臓、褐色脂肪、脂肪、腸間膜リンパ節が血清中よりも高い濃度を示した⁵⁸⁾。

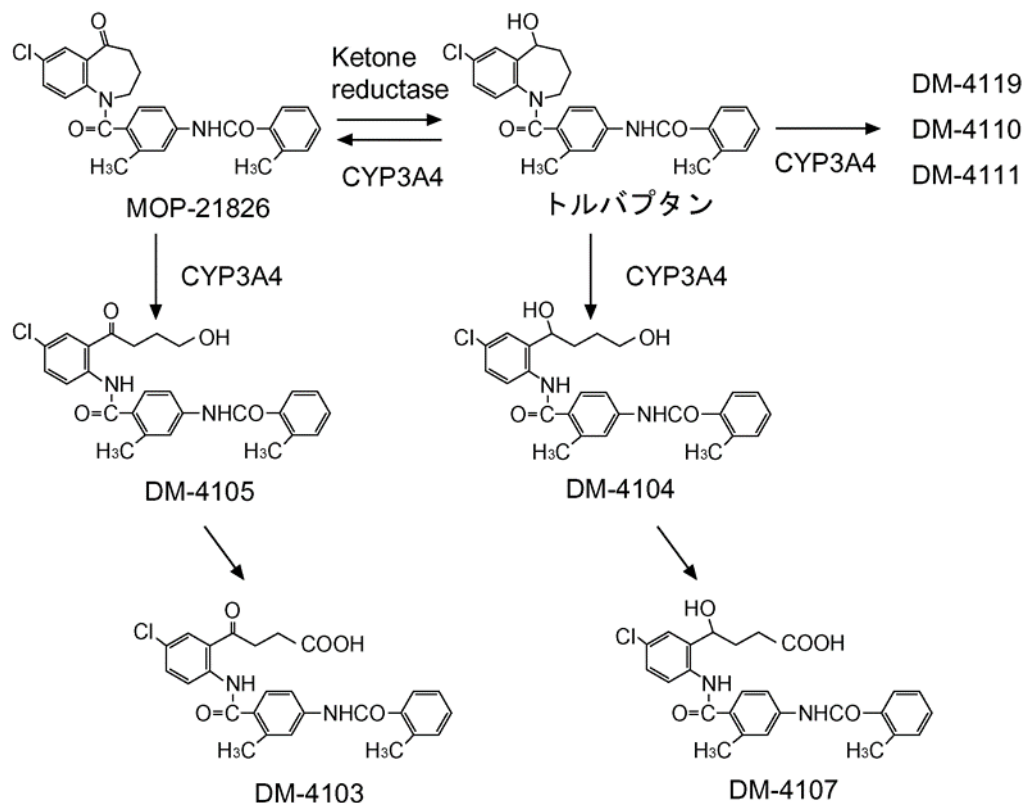
(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、 98.0% 以上であった (*in vitro*、限外ろ過)⁵⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。ヒトにおけるトルバプタンの推定代謝経路を示す。⁶⁰⁾



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

トルバプタンは、ヒト肝ミクロゾームチトクローム P450 の分子種のうち、主として CYP3A4 により代謝される (*in vitro*)⁶⁰⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 はヒトバソプレシン V_2 -受容体に対してほとんど親和性

を示さなかった。DM-4110、DM-4111、DM-4119、MOP-21826 はヒトバソプレシン V₂-受容体に対して親和性を示したが、阻害活性はいずれもトルバプタンに比べて低かった⁶¹⁾。健康成人にトルバプタン 60mg を空腹時単回経口投与した時の DM-4110、DM-4111、DM-4119 の AUC_t は、それぞれ 685ng・h/mL、1,446ng・h/mL、219ng・h/mL とトルバプタンの AUC_t (2,321ng・h/mL) に比べて小さく、MOP-21826 については血漿中にみとめられなかった²⁾。これらのことから、本薬の活性に対する代謝物の寄与は小さいと考えられる。

7. 排泄

排泄部位及び経路：糞中及び尿中

健康成人に、¹⁴C-トルバプタン 60mg を空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 58.7%及び 40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の 18.7%及び 1%未満であった。糞中の累積放射能の約 65%は投与後 72 時間以内に排泄され、尿中の累積放射能の約 80%は投与後 36 時間以内に排泄された⁶²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

トルバプタンは P 糖蛋白の基質であるとともに、P 糖蛋白への阻害作用を有する⁵¹⁾。トルバプタン、DM-4103 及び DM-4107 は下記のトランスポーターへの阻害作用を有する (*in vitro*)^{63,64)}。

トランスポーター	IC ₅₀ 値 (μmol/L)		
	トルバプタン	DM-4103	DM-4107
P 糖蛋白	15.9	>200	>200
BCRP	8.32	102	>200
OATP1B1	6.15	0.255	8.37
OATP1B3	4.14	2.90	10.3
OCT1	0.837	4.37	35.1
OCT2	27.2	29.8	>200
OAT1	>30	13.0	92.8
OAT3	5.47	0.425	0.475
MATE1	7.97	179	>200
MATE2-K	>10	>200	121
BSEP	31.6	4.15	119

BCRP : breast cancer resistance protein

OATP : organic anion transporting polypeptide

OCT : organic cation transporter

OAT : organic anion transporter

MATE : multidrug and toxin extrusion

BSEP : bile salt export pump

9. 透析等による除去率

トルバプタンは、ヒト血漿蛋白との結合率が高い (≧98%)⁵⁸⁾ ため、血液透析はトルバプタンの除去には有効ではないと考えられる。

10. 特定の背景を有する患者

① 腎障害 (外国人による成績)

腎機能の程度の異なる被験者 (Ccr < 30mL/min、Ccr = 30~60mL/min 及び Ccr > 60mL/min) にトルバプタン 60mg を投与した時の AUC は、それぞれ 7,360 ng・h/mL、6,980ng・h/mL 及び 3,890ng・h/mL であった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ 1.2%、0.6%及び 1.0%であった。血漿中遊離型分率を用いて算出した血漿中遊離型濃度の AUC は、Ccr < 30mL/min、Ccr = 30~60mL/min 及び Ccr > 60mL/min でそれぞれ 71.8ng・h/mL、36.4ng・h/mL 及び 37.5ng・h/mL であった¹⁵⁾。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- ・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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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。」
- ・常染色体優性多発性のう胞腎の場合
「通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回（朝 45mg、夕方 15mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg（朝 60mg、夕方 30mg）、1 日 120mg（朝 90mg、夕方 30mg）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 120mg までとする。」

② 肝障害

肝性浮腫患者にトルバプタン 15mg を投与した時の AUC は、中等度肝障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）で 1,618ng・h/mL、重度肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）で 2,172ng・h/mL であった⁵⁴⁾。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- ・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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。」
- ・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。」
- ・常染色体優性多発性のう胞腎の場合
「通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回（朝 45mg、夕方 15mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg（朝 60mg、夕方 30mg）、1 日 120mg（朝 90mg、夕方 30mg）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 120mg までとする。」

③ 高齢者（65 歳以上）、性別

トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった⁶⁵⁾。

注意：高齢者では急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがありますので慎重に投与してください。また、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してください。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

1.1 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来し、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浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又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。[8.8、8.12、9.1.3、11.1.3、11.1.4 参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、外来患者に対する使用経験はありません。

本剤投与時、特に本剤の効果が強く出る投与初期は、急激な水利尿により高ナトリウム血症や脱水症状を引き起こすおそれがあり、国内市販後（心不全における体液貯留）において、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来し、意識障害に至った症例が報告されています。また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあります。本剤の投与を開始又は再開する際は、入院下で血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状などを注意深く観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、投与開始又は再開日には頻回に血清ナトリウム濃度を測定し（心不全における体液貯留の場合は、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後、肝硬変における体液貯留の場合は、少なくとも投与開始4～8時間後）、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

〈SIADHによる低ナトリウム血症〉

1.2 本剤投与により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始、増量又は再開し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には適切な処置を行うこと。特に投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.14、9.1.3、11.1.4 参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、外来患者に対する投与開始の経験はありません。

本剤投与時、特に本剤の効果が強く出る投与初期は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあり、海外市販後（SIADHによる低ナトリウム血症）において浸透圧性脱髄症候群が報告されています。また、急激な利尿により脱水症状を引き起こすおそれがあります。本剤の投与を開始、増量又は再開する際は、入院下で血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状などを注意深く観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除するとともに、頻回に血清ナトリウム濃度を測定してください（少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後）。必要に応じ、飲水量の増量あるいは輸液（5%ブドウ糖液）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を超えないようにし、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

〈SIADHによる低ナトリウム血症〉

1.3 本剤投与中は血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、患者毎に飲水量を調節し、適切な水分制限を指導すること。[8.14、9.1.3、11.1.4 参照]

(解説)

本剤の投与により、過度の利尿作用による急激な血清ナトリウム濃度の上昇や、過度の飲水による血清ナトリウム濃度の低下を引き起こすおそれがあるため、本剤投与中は患者毎にの血清ナトリウム濃度推移を踏まえた適切な水分制限を指導してください。

＜常染色体優性多発性のう胞腎＞

1.4 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、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、適切な水分摂取及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、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。

（解説）

ADPKD に対する本剤の最適な治療結果を得るためには、ADPKD 病態に精通かつ本剤の安全性及び有効性のプロファイルを熟知した医師により、投与が適切と判断された患者のみを対象とする必要があります。

また、本剤の投与を受ける患者においては、本剤の効能を正しく理解され、重篤な肝機能障害が発現するおそれ、適切な水分補給や定期的な血液検査が必要といった不利益も納得された上で投与を受けていただく必要があります。そのため、患者へ十分な説明を行い、書面で同意の得られた患者へ投与を行ってください。

＜常染色体優性多発性のう胞腎＞

1.5 特に投与開始時又は漸増期において、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。[8.21、11.1.3 参照]

（解説）

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来し、意識障害に至った症例が報告されています。

特に投与初期や漸増期に、本剤の効果が強く出た結果、急激な水利尿により高ナトリウム血症や脱水症状を引き起こすおそれがあります。そのため、この時期には特に注意が必要であることから、少なくとも投与開始は入院下で行い、患者を慎重に観察して下さい。また、患者自身に脱水等のリスク及び適切な水分補給の必要性を理解させ自己管理を徹底させること、及び定期的なモニタリングが重要であることから設定しました。

血清ナトリウムの検査は、本剤の投与開始前、用量漸増期における来院毎、及び投与中には少なくとも月 1 回、実施してください。

＜常染色体優性多発性のう胞腎＞

1.6 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及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及び増量時に実施し、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。[2.8、8.18、8.19、11.1.5、15.1.1 参照]

（解説）

本剤投与による重篤な肝機能障害が報告されています。本剤による重篤な肝機能障害の発現及び発現後の重篤化を回避するために、肝機能検査の実施頻度に関する注意を設定しました。肝機能検査は、本剤の投与開始前、増量時、及び投与中には少なくとも月 1 回、必ず実施してください。異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

＜効能共通＞

2.1 本剤の成分又は類似化合物（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

（解説）

本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分又は類似化合物（ベンゾアゼピン環を有する化合物）に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けてください。

ゾアゼピン環を有する化合物には、モザバプタン塩酸塩以外に、ベナゼプリル塩酸塩、ミルタザピン等があります。

なお、本剤は有効成分としてトルバプタン、添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色 2 号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウムを含有しております。

〈効能共通〉

2.2 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕

(解説)

口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者は適切な水分補給ができないため、本剤を投与した場合、循環血漿量の過度の減少が起こり、高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。

〈効能共通〉

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

(解説)

動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されています。また、動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児移行が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けてください。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

2.4 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕

(解説)

本剤は、腎集合管のバソプレシン V₂-受容体に拮抗し、自由水の再吸収を抑制する水利尿薬であるため、無尿の患者に投与しても本剤の利尿効果が期待できません。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

2.5 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者〔9.3.1 参照〕

(解説)

適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者に本剤を投与した場合、適切な水分補給がされないため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、常染色体優性多発性のう胞腎〉

2.6 高ナトリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕

(解説)

正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた高ナトリウム血症の患者に本剤を投与した場合、本剤の水利尿作用により血清ナトリウム濃度が上昇し、高ナトリウム血症が増悪するおそれがあります。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

2.7 重篤な腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73m²未満）のある患者〔9.2.2 参照〕

(解説)

本剤の適応症である「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」の最終的な目的は、腎不全や透析に至るまでの時間を延ばすといった結果を期待するものです。そのため、すでに重篤な腎機能障害（eGFR15 mL/min/1.73m²未満）に至っている患者においてはそれを期待できません。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

2.8 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のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者〔1.6、9.3.3 参照〕

(解説)

本剤投与による、重篤な肝機能障害が報告されています。肝機能障害又はその既往のある患者において、本剤を投与した場合に、肝障害を増悪させるおそれがありますので、このような患者には本剤の投与を避けてください。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。[9.1.2 参照]

(解説)

急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により相対的に血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあり、それにより、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあります。本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。

〈効能共通〉

8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。

(解説)

口渇感が持続する場合には、本剤の投与で利尿作用が過剰に発現したことが考えられますので、患者の状態を観察しながら減量を考慮するなど注意して投与してください。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

8.3 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、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、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。

(解説)

本剤は、選択的に水を排泄する水利尿薬です。本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、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ります。本剤投与中は、口渇感等の患者の状態を十分に観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定してください。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

8.4 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。[11.1.3、11.1.4 参照]

(解説)

本剤の利尿作用が急激にあらわれた場合、循環血漿量の減少により血液濃縮を来すおそれがあります。観察を十分にを行い、口渇、脱水などの症状が認められた場合には、適切な水分補給を行うようご指導ください。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

8.5 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤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週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。[11.1.5、15.1.1 参照]

(解説)

本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤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週間は頻回に肝機能検査を行ってください。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行ってください。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

8.6 めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(解説)

本剤投与により、めまい等が発現することがありますので、転倒に注意してください。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導してください。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

8.7 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。したがって、体液貯留状態が改善しない場合には、更に投与を継続しても効果が期待できないことから、漫然と本剤の投与を継続しないでください。

〈心不全における体液貯留〉

8.8 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。[1.1、11.1.3、11.1.4 参照]

(解説)

急激な血清ナトリウムの上昇は、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。本剤投与開始後24時間以内は、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定してください。また、投与開始から1週間程度の期間に血清ナトリウム濃度の上昇が認められた重篤な高ナトリウム血症の副作用症例が報告されているため、投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定してください。

〈心不全における体液貯留〉

8.9 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。

(解説)

本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。したがって、心不全における体液貯留に伴う所見の全てが消失していなくても目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）まで回復した場合は、漫然と投与を継続しないでください。

〈肝硬変における体液貯留〉

8.10 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。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。

(解説)

肝硬変という既に重篤な肝機能障害を有する患者においては、本剤の投与による重篤な肝機能障害が発現した場合のリスクを十分に注意する必要があります。

国内市販後（心不全における体液貯留）において、本剤による重篤な肝機能障害が報告されており、また、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とする臨床試験で重大な薬物性肝障害のシグナルと考えられる検査値異常を呈した症例が認められております。このことから、肝硬変患者でも、肝機能をより悪化させるおそれがあります。原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることにも十分にご注意いただき、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断してください。

〈肝硬変における体液貯留〉

8.11 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、国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。

(解説)

本剤の投与による重篤な肝機能障害が、国内市販後（心不全における体液貯留）及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とする臨床試験で報告されています。また、本剤は、国内臨床試験において 2 週間を超える使用の有効性及び安全性は確認されておりません。したがって、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が良好にコントロールされている状態まで回復した場合は、漫然と投与を継続せず、本剤の必要最小限の期間の使用にとどめてください。

〈肝硬変における体液貯留〉

8.12 本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始 4～8 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始 2 日後並びに 3～5 日後に 1 回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。[1.1、11.1.3、11.1.4 参照]

(解説)

急激な血清ナトリウムの上昇は、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。本剤投与開始後 24 時間以内は、少なくとも投与開始 4～8 時間後に血清ナトリウム濃度を測定してください。また、投与開始から 2 日後並びに 3～5 日後に 1 回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定してください。

〈肝硬変における体液貯留〉

8.13 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

一般に肝硬変患者では、消化管出血を引き起こしやすいことが知られています。さらに低ナトリウム血症に対する海外臨床試験 (SALT-1、SALT-2) に組み入れられた肝硬変患者で、消化管出血がプラセボ 2% (1/57 例) に対し、本剤 10% (6/63 例) と本剤で発現頻度が高く、本剤投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

〈SIADH における低ナトリウム血症〉

8.14 急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるので、以下の点に注意すること。[1.2、1.3、9.1.3、11.1.4 参照]

- ・本剤投与開始又は増量後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始又は増量 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始又は増量翌日から血清ナトリウム濃度が安定するまでの 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。
- ・本剤投与開始にあたり、急激に血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある治療（高張食塩水等）がなされている場合は、その治療を中止することが望ましい。
- ・必要に応じ、飲水量の増量あるいは輸液（5%ブドウ糖液）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。

(解説)

急激な血清ナトリウム濃度の上昇は、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期及び増量後には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。少なくとも投与開始又は増量 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定してください。また、投与開始増量翌日から血清ナトリウム濃度が安定するまでの 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定してください。また、急激に血清ナトリウム血症濃度を上昇させる可能性のある治療（高張食塩水等）と本剤を併用することにより、急激な血清ナトリウム濃度上昇のリスクがさらに高まると考えられることから、急激に血清ナトリウム濃度を上昇させ

る可能性のある治療（高張食塩水等）がなされている場合は、その治療を中止することが望ましいとされています。本剤投与により、10 mEq/L/24h を超える可能性がある血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合は、水分補給や輸液（5%ブドウ糖液）により血清ナトリウム濃度を是正し、血清ナトリウム濃度の上昇が 10 mEq/L/24h を超えないように注意してください。

〈SIADH における低ナトリウム血症〉

8.15 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。[11.1.5、15.1.1 参照]

（解説）

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られますが、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します。また、本剤の投与による重篤な肝機能障害が、国内市販後（心不全における体液貯留）及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とする臨床試験で報告されています。したがって、患者の血清ナトリウム濃度の推移をモニタリングしながら定期的に本剤投与継続の要否を検討し、漫然と投与を継続せず、本剤の必要最小限の期間の使用にとどめるようにしてください。

〈SIADH における低ナトリウム血症〉

8.16 本剤の投与中止後、急激に血清ナトリウム濃度が低下するおそれがあるため、適切な水分制限の実施を考慮すること。

（解説）

本剤投与中に低ナトリウム血症の原疾患が改善していない場合には、本剤投与の中止・中断によって投与開始前のレベルまで血清ナトリウム濃度が急激に低下する可能性があります。したがって、このような場合には、速やかに投与開始前と同程度の水分摂取制限の実施を検討してください。また、本剤投与終了後も低ナトリウム血症の再発の可能性が除外されるまで血清ナトリウム濃度を適宜に測定してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.17 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、以下の点に注意すること。

- ・ 飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。
- ・ 用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。
- ・ 増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。

（解説）

本剤による脱水や高ナトリウム血症を起こさないために、本剤の投与にあたっては、適切な水分補給が必要となりますので、以下の点に注意してください。

- ・ 本剤の長期間にわたる投与の間には、急性疾患等で水分補給が十分にできない場合が生じることが想定されます。そのような場合には、本剤の減量や休薬を考慮してください。
- ・ 増量時や減量時に、体重が急激に変化した場合は、水分収支の管理が不良の恐れがあるため注意してください。
- ・ 本剤の用量を増量する場合に、増量の直後は、本剤の効果が強く出るおそれがあります。特に口渇等の症状に留意する等して脱水に注意してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.18 本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日 120 mg 投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。[1.6 参照]

（解説）

TEMPO 試験ならびにその延長試験で発現した、重大な薬物性肝障害のシグナルと考えられる臨床検査値異常を示した症例の投与量は、いずれも 120 mg/日であったこと、日本人患者においては有害事象の用量依存的な発現傾向が認められていることから、設定しました。高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.19 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ので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。[1.6、11.1.5、15.1.1 参照]

(解説)

本剤による肝機能障害を早期に発見し重篤化を軽減するために、本剤の投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.20 投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始すること。

(解説)

本剤の利尿作用により脱水症状を増悪させるおそれがあります。本剤の開始前に脱水症状が認められる場合は症状が改善してから投与を開始してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.21 高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月 1 回は測定すること。[1.5、11.1.3 参照]

(解説)

用量漸増期では、本剤の効果が強く出るおそれがあり、その結果、高ナトリウム血症があらわれることがあります。高ナトリウム血症は重篤化し意識障害に至ることもありますので、初期のうちに発見するために、患者の来院毎に血清ナトリウム濃度を測定してください。正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇など、異常がみられた場合には、本剤を減量又は中止してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.22 投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるので、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。[11.1.4 参照]

(解説)

低ナトリウム血症の患者に本剤の投与を開始した場合は、急激に血清ナトリウム濃度が上昇し、その結果、不可逆的な神経系合併症である浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあります。本剤の開始前には血清ナトリウム濃度を測定し、まず、低ナトリウム血症の原因の特定及び補正を実施してください。浸透圧性脱髄症候群のリスクを回避するため、本剤の投与の適否は慎重に判断し、適切と判断された場合に限り投与してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.23 本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。

(解説)

本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少し、血中尿酸が上昇するおそれがあります。痛風の発症は QOL を著しく低下させるおそれがありますので、本剤投与前には尿酸を測定し、投与期間中も尿酸の上昇に注意してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.24 失神、意識消失、めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(解説)

本剤投与により、失神、意識消失、めまい等が発現することがありますので、転倒に注意してください。また、高所作業や、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作の際に、事故を起こすおそれがありますので、従事させないように注意してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.25 本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。

(解説)

TEMPO 試験では緑内障に関連する有害事象の発現割合が本剤群で高いという結果であり（本剤群 0.7% (7/961 例)、プラセボ群 0.4% (2/483 例)、本剤群における発現時期は投与後 2～3 年でした。本剤の投与前及び投与期間中には、眼に関する検査の実施が望まれます。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者

急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.5、7.6、7.7、11.1.2 参照]

(解説)

重篤な冠動脈疾患、脳血管疾患を有する患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。また、高齢者では、口渇感等を訴える事が少なく過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。

〈効能共通〉

9.1.2 高カリウム血症の患者

本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。[8.1 参照]

(解説)

高カリウム血症の患者では、本剤の水利尿作用により、循環血漿量が減少した際には、血清カリウム濃度が更に上昇し、高カリウム血症が増悪するおそれがあります。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

9.1.3 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者

24 時間以内に 12 mEq/L を超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがある。[1.1、1.2、1.3、7.5、7.6、8.14、11.1.4 参照]

(解説)

低ナトリウム血症の患者では、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により浸透圧性脱髄症候群を発現するおそれがあります。投与初期の急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、入院下で投与を開始し、血清ナトリウム濃度を測定するとともに、尿量及び臨床症状等を注意深く観察してください。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

重篤な腎障害のある患者では、利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがあります。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

9.2.2 重篤な腎機能障害 (eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満) のある患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[2.7 参照]

(解説)

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

9.2.3 重度の腎機能障害（クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者
減量すること。本剤の血漿中濃度が増加する。[16.6.1 参照]

(解説)

クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満の被験者において、本剤の血漿中遊離型濃度が増加したというデータが得られていることから、重度の腎機能障害のある患者では本剤を減量してください。なお、eGFR15 mL/min/1.73m² 未満の患者は禁忌に該当するため、サムスカを投与しないでください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

9.2.4 腎機能が低下している患者

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

重篤な腎障害のある患者では、利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがあります。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

9.3.1 適切な適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者

投与しないこと。循環血漿量の減少により高ナトリウム血症、脱水のおそれがある。[2.5 参照]

(解説)

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉

9.3.2 肝性脳症を現有するかその既往のある患者

意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。

(解説)

肝性脳症を現有もしくはその既往のある患者においては、本剤投与後の患者の状態の変化により、意識レベルの低下や、肝性脳症が再発するおそれがあります。意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがあるので、慎重に投与してください。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

9.3.3 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のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者

投与しないこと。肝障害を増悪させるおそれがある。[2.8 参照]

(解説)

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

下記「(5) 妊婦」の項参照。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている⁵⁹⁾。また、動物実験（ウサギ⁵⁹⁾、ラット⁵⁸⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。[2.3、9.4 参照]

(解説)

動物実験（妊娠 6 日～18 日のウサギ 1,000mg/kg/日）で催奇形性（小眼球症、眼瞼開存、口蓋裂、短肢、

四肢の骨格奇形）及び胚・胎児死亡が報告されています。また、動物実験（妊娠 9 日～11 日のウサギ、妊娠 18 日のラット）で胚あるいは胎児移行が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないでください。

また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤服用中は妊娠しないように、適切な避妊を行うように指導してください。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている⁵⁸⁾。

(解説)

本剤は授乳中の女性患者に対する使用経験はありません。

動物実験（ラット）で乳汁中にトルバプタンが移行することが報告されています。

分娩後 14 日のラットに ¹⁴C-トルバプタン（30mg/kg）を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間に C_{max} 33.249 μg eq/mL を示しました。乳汁中の放射能濃度は血液中濃度の 1.5～15.8 倍であり、高い乳汁移行性が認められました。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておりませんので、小児等に対する安全性は確立していません。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

〈効能共通〉

9.8.1 急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.5、7.6、7.7、11.1.2 参照]

9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に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。

〈心不全における体液貯留〉

9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。[7.5 参照]

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性が考えられます。更に、高齢者では脱水症状を起こしやすいとされており、本剤による急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症があらわれることがあります。また、心不全における体液貯留に係る使用成績調査の最終結果より、高齢者に 15mg で投与を開始した場合、低用量での投与開始に比べて高ナトリウム血症の発現率が高いことが確認されました。さらに、口渇感等を訴える事が少なく過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。

患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。また、P 糖蛋白の基質であるとともに、P 糖蛋白への阻害作用を有する。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース [7.1、7.10、16.7.1-16.7.3参照]	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられています。CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられますので、これらの薬剤との併用は避けることが望まれます。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮してください。

「V. 4. (4)用法及び用量に関連する注意」の項の解説もご参照ください。

<参考>

- ・ 外国における健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200mg と本剤 30mg の併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になった⁴⁴⁾。
- ・ 外国における健康成人において、中等度の CYP3A4 の阻害作用を有するフルコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg の併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった⁴⁵⁾。
- ・ 外国における健康成人において、本剤 60mg を CYP3A4 の阻害作用を有するグレープフルーツジュース (240mL) により服用した時、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった⁴⁹⁾。

「VII. 1. (4)②併用薬の影響（外国人による成績）」の項もご参照ください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セントジョーンズワート) 含有食品 [16.7.4参照]	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられています。肝代謝酵素(特に CYP3A4) 誘導作用を有するリファンピシン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セントジョーンズワート) 含有食品等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下する可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

<参考>

外国における健康成人において、CYP3A4 の誘導作用を有するリファンピシン 600mg と本剤 240mg の併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1/6 及び 1/8 になった⁴⁴⁾。

「VII. 1. (4)②併用薬の影響（外国人による成績）」の項もご参照ください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン [16.7.5参照]	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。

(解説)

本剤は P 糖蛋白の阻害作用を有すると考えられています。ジゴキシンと本剤を併用した場合、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

<参考>

外国における健康成人において、ジゴキシン 0.25mg と本剤 60mg の併用により、ジゴキシンの C_{max}

及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤のC_{max}とAUCは、いずれも1.1倍になった⁶⁶⁾。

「VII. 1. (4)②併用薬の影響（外国人による成績）」の項もご参照ください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン 等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤はP糖蛋白の基質であることから、シクロスポリン等のP糖蛋白阻害作用を有する薬剤と本剤を併用した場合、これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため、血漿中濃度が上昇するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン 等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩 等 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム 等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩 等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

カリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、抗アルドステロン薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬及びレニン阻害薬と本剤を併用した場合、本剤の急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バソプレシン誘導体 デソプレシン酢酸塩水和物 等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバソプレシンV ₂ -受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からのvon Willebrand因子の放出が抑制されるおそれがある。

(解説)

バソプレシン誘導体と本剤を併用した場合、本剤のバソプレシンV₂-受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からのvon Willebrand因子の放出が抑制され、バソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

- ・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15mgを1日1回経口投与する。」
- ・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7.5mgを1日1回経口投与する。」
- ・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7.5mg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60mgまでとする。」
- ・常染色体優性多発性のう胞腎の場合
「通常、成人にはトルバプタンとして1日60mgを2回（朝45mg、夕方15mg）に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg（朝60mg、夕方30mg）、1日120mg（朝90mg、夕方30mg）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120mgまでとする。」

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全（1%未満）

重度の腎障害があらわれることがある。[9.2.1、9.2.4 参照]

(解説)

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、腎不全（急性腎不全 2 例、慢性腎不全 3 例）が 5 件/1,440 例（0.3%）[心不全における体液貯留承認時 2 件/213 例、肝硬変における体液貯留承認時 1 件/266 例、常染色体優性多発性のう胞腎承認時 2 件/961 例] 報告されています。

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が悪化し、腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能（BUN、Cr 等）に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.2 血栓塞栓症（1%未満）

急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[9.1.1、9.8.1 参照]

(解説)

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、血栓塞栓症（大脳動脈塞栓症、心臓内血栓：各 1 例）が 2 件/1,440 例（0.1%）[心不全における体液貯留承認時 2 件/213 例のみ] 報告されています。

急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.3 高ナトリウム血症（1～5%未満）

本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、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。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、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。[1.1、1.5、8.4、8.8、8.12、8.21 参照]

(解説)

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、高ナトリウム血症（高ナトリウム血症 27 件、血中ナトリウム増加 15 件）が 42 件/1,440 例（2.9%）[心不全における体液貯留承認時 3 件/213 例、肝硬変における体液貯留承認時 2 件/266 例、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時 37 件/961 例のみ] 報告されています。

急激な水利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともあります。

本剤投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行う必要があります。

口の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇（1%未満）

本剤の水利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれることがある。これにより麻痺、発作、昏睡等に至るような浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるため、投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行うこと。本剤投与後 24 時間以内に 12 mEq/L を超える等の血清ナトリウムの急激な上昇がみられた場合には、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。[1.1、1.2、1.3、8.4、8.8、8.12、8.14、8.22、9.1.3 参照]

(解説)

SIADH における低ナトリウム血症の承認時までの国内臨床試験において、心不全における体液貯留の承認時、または肝硬変における体液貯留及び常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの臨床試験では発現しなかった「低ナトリウム血症の急速補正」が、非重篤ではあるものの 1 例報告されています。

急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれた場合、麻痺、発作、昏睡等に至るような浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあります。本剤投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行う必要があります。

本剤投与後 24 時間以内に 12 mEq/L を超える等の血清ナトリウムの急激な上昇がみられた場合には、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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

11.1.5 急性肝不全（頻度不明）、肝機能障害（5%以上）

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれ、急性肝不全に至ることがある。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[1.6、8.5、8.15、8.19 参照]

(解説)

心不全における体液貯留、肝不全における体液貯留、常染色体優性多発性のう胞腎の国内市販後において、急性肝不全、劇症肝炎、急性肝炎が報告されています。肝機能障害については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、肝機能障害（肝機能異常 15 件、肝障害 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 36 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31 件、血中アルカリホスファターゼ増加 15 件、血中ビリルビン増加 5 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 19 件、肝酵素異常 1 件、肝酵素上昇 10 件、肝機能検査異常 7 件、トランスアミナーゼ上昇 9 件）が 152 件/1,440 例（10.6%）報告されています [心不全における体液貯留承認時 14 件/266 例、肝硬変における体液貯留承認時 12 件/266 例、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時 126 件/961 例]。

本剤投与開始前及び投与開始後に適応症に応じた頻度で肝機能検査を実施するなど観察を十分に行ってください。異常が認められた場合には、本剤の使用を直ちに中止して適切な治療を行ってください。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行ってください。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（全身発赤、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがある。

(解説)

心不全における体液貯留の国内市販後において、ショック、アナフィラキシーが報告されています。本剤の投与後は観察を十分に行い、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等のショック、アナフィラキシーを疑う異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.7 過度の血圧低下（頻度不明）、心室細動（頻度不明）、心室頻拍（1%未満）

(解説)

心不全における体液貯留の国内市販後において、重篤な血圧低下、心室細動、心室頻拍が報告されています。心室頻拍については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、心室性頻脈 4 件/1,440 例（0.3%）[心不全における体液貯留承認時のみ] が報告されています。

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.8 肝性脳症（1%未満）

肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがある。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。

(解説)

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、副作用として肝性脳症 10 件/1,440 例（0.7%）[肝硬変における体液貯留承認時 10 件/266 例のみ] 報告されています。

肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあります。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察してください。

11.1.9 汎血球減少、血小板減少（頻度不明）

(解説)

心不全における体液貯留及び肝硬変における体液貯留の国内市販後において、汎血球減少及び重篤な血小板減少が報告されています。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

汎血球減少については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、報告がありません。

血小板減少については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、血小板減少症が 1 件/1,440 例（0.1%）[常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時 1 件/961 例（0.1%）のみ] 及び血小板数減少が 5 件/1,440 例（0.3%）[心不全における体液貯留承認時 3 件/213 例（1.4%）、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時 2 件/266 例（0.8%）のみ] 報告されており、いずれも非重篤でした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明**
精神神経系	頭痛、めまい	不眠症	失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯感覚、不安、うつ病、リビドー減退、神経過敏、パニック発作	
消化器	口渇(56.9%)、便秘	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、味覚異常、消化不良、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、食道炎、裂孔ヘルニア、腹部不快感、心窩部不快感、口唇乾燥、鼓腸、胃腸炎、胃炎、胃腸障害、憩室炎、結腸ポリープ、嚥下障害、消化管運動障害、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、膈ヘルニア、食欲亢進、呼気臭、痔核	過敏性腸症候群
循環器		血圧上昇、血圧低下、動悸	頻脈、期外収縮、不整脈、起立性低血圧、不安定血圧	
血液			貧血、ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球增多、好酸球增多	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風	血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK(上昇)	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿(38.8%)、多尿(26.2%)、血中クレアチニン上昇	腎臓痛、BUN 上昇、腎機能障害、血尿	尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチン C 上昇	
過敏症		発疹、そう痒	蕁麻疹	
皮膚		皮膚乾燥	脱毛、ざ瘡、皮膚炎、色素沈着障害、爪の障害、多汗、乏汗、寝汗	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻咽頭炎、上気道感染、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、鼻乾燥、鼻出血、発声障害	
眼			眼乾燥、緑内障、霧視、結膜出血	
その他	疲労、多飲症	体重変動（増加、減少）、無力症、倦怠感、浮腫、筋骨格痛、筋痙縮、胸痛	背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房嚢胞、易刺激性、LDH 上昇、耳鳴	不正子宮出血

◆副作用頻度一覧表等

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
調査症例数	213		266		961		16		1,456	
副作用発現症例数	143		162		851		10		1,166	
副作用発現症例率 (%)	67.1		60.9		88.6		62.5		80.1	
副作用の種類	副作用発現数 (%)									
感染症および寄生虫症										
扁桃炎	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
気管支炎	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
膀胱炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
憩室炎	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
耳垂感染	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
胃腸炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
ウイルス性胃腸炎	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
歯肉膿瘍	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
麦粒腫	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
インフルエンザ	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
腎感染	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
上咽頭炎	—	—	—	—	9	(0.9)	—	—	9	(0.6)
口腔カンジダ症	—	—	1	(0.4)	3	(0.3)	—	—	4	(0.3)
口腔真菌感染	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
口腔ヘルペス	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
中耳炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
肺炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
副鼻腔炎	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
ブドウ球菌感染	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
上気道感染	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
尿路感染	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
ウイルス感染	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
外陰部膺カンジダ症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
蜂巣炎	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1	(0.1)
敗血症	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
皮膚乳頭腫	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
汗腺腫瘍	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
血液およびリンパ系障害										
貧血	1	(0.5)	2	(0.8)	1	(0.1)	—	—	4	(0.3)
好酸球増加症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
鉄欠乏性貧血	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	—	—	2	(0.1)
白血球増加症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
白血球減少症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
血小板減少症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
血液濃縮	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1	(0.1)
小球性貧血	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1	(0.1)
免疫系障害										
過敏症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
季節性アレルギー	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
内分泌障害										
続発性副甲状腺機能低下症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
代謝および栄養障害										
食欲減退	—	—	4	(1.5)	55	(5.7)	—	—	59	(4.1)
脱水	8	(3.8)	3	(1.1)	15	(1.6)	1	(6.3)	27	(1.9)
糖尿病	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
脂質異常症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
食物渴望	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
食物不耐性	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
耐糖能障害	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
痛風	—	—	—	—	15	(1.6)	—	—	15	(1.0)
高カルシウム血症	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
高コレステロール血症	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
高血糖	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
高カリウム血症	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.3)	—	—	5	(0.3)
高脂血症	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
高ナトリウム血症	1	(0.5)	—	—	26	(2.7)	—	—	27	(1.9)
高トリグリセリド血症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
高尿酸血症	—	—	3	(1.1)	23	(2.4)	—	—	26	(1.8)
低カルシウム血症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
低血糖	1	(0.5)	—	—	5	(0.5)	—	—	6	(0.4)
低カリウム血症	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
低ナトリウム血症	3	(1.4)	1	(0.4)	2	(0.2)	—	—	6	(0.4)
低リン酸血症	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
血液量減少症	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
過体重	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
多飲症	—	—	—	—	100	(10.4)	—	—	100	(6.9)
ビタミン B12 欠乏	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
体重変動	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
高アンモニア血症	—	—	2	(0.8)	—	—	—	—	2	(0.1)
精神障害										
異常な夢	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
激越	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
不安	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
抑うつ気分	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
うつ病	—	—	—	—	7	(0.7)	—	—	7	(0.5)
初期不眠症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
不眠症	3	(1.4)	20	(7.5)	40	(4.2)	—	—	63	(4.3)
リビドー減退	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3	(0.2)
リビドー消失	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
大うつ病	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
中期不眠症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
神経過敏	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
パニック発作	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2	(0.1)
パニック反応	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)
睡眠障害	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4	(0.3)
夢遊症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1	(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
精神障害（つづき）									
譫妄	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
幻覚	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
神経系障害									
味覚消失	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
平衡障害	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
脳梗塞	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
群発頭痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
協調運動異常	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
注意力障害	—	—	—	—	7	(0.7)	—	—	7 (0.5)
浮動性めまい	4	(1.9)	7	(2.6)	72	(7.5)	—	—	83 (5.7)
労作性めまい	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
体位性めまい	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.2)	—	—	5 (0.3)
異常感覚	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
味覚異常	—	—	1	(0.4)	14	(1.5)	—	—	15 (1.0)
頭部不快感	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
頭痛	1	(0.5)	3	(1.1)	129	(13.4)	1	(6.3)	134 (9.2)
味覚過敏	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
感覚鈍麻	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
嗜眠	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
意識消失	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
片頭痛	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
不随意性筋収縮	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
ナルコレプシー	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
錯感覚	—	—	—	—	5	(0.5)	—	—	5 (0.3)
嗅覚錯誤	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
失神寸前の状態	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
下肢静止不能症候群	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
坐骨神経痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
傾眠	1	(0.5)	—	—	2	(0.2)	—	—	3 (0.2)
失神	—	—	—	—	8	(0.8)	—	—	8 (0.5)
緊張性頭痛	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
振戦	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
顔面麻痺	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
大脳動脈塞栓症	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
肝性脳症	—	—	10	(3.8)	—	—	—	—	10 (0.7)
眼障害									
眼瞼炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
霰粒腫	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
結膜出血	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
ドライアイ	—	—	—	—	10	(1.0)	—	—	10 (0.7)
眼瞼浮腫	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
緑内障	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
眼充血	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
羞明	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
光視症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
網膜剥離	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
眼障害（つづき）									
霧視	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
硝子体浮遊物	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
結膜充血	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
耳および迷路障害									
難聴	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
耳痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
耳鳴	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
回転性めまい	—	—	1	(0.4)	17	(1.8)	—	—	18 (1.2)
頭位性回転性めまい	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
心臓障害									
狭心症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
不整脈	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
房室ブロック	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
右脚ブロック	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
左室機能不全	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
左室不全	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
左室肥大	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
僧帽弁疾患	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
動悸	—	—	—	—	22	(2.3)	—	—	22 (1.5)
上室性頻脈	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
頻脈	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(0.5)	—	—	8 (0.5)
心室性期外収縮	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)	1	(6.3)	7 (0.5)
心房細動	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
心房粗動	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
徐脈	1	(0.5)	2	(0.8)	—	—	—	—	3 (0.2)
心不全	3	(1.4)	—	—	—	—	—	—	3 (0.2)
心室性頻脈	4	(1.9)	—	—	—	—	—	—	4 (0.3)
心臓内血栓	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
上室性期外収縮	—	—	1	(0.4)	—	—	1	(6.3)	2 (0.1)
血管障害									
コントロール不良の血圧	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
潮紅	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
ほてり	1	(0.5)	—	—	4	(0.4)	—	—	5 (0.3)
高血圧	—	—	—	—	46	(4.8)	—	—	46 (3.2)
低血圧	—	—	1	(0.4)	16	(1.7)	1	(6.3)	18 (1.2)
不安定血圧	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
起立性低血圧	1	(0.5)	—	—	2	(0.2)	—	—	3 (0.2)
末梢冷感	—	—	—	—	5	(0.5)	—	—	5 (0.3)
レイノー現象	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
喘息	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
慢性気管支炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
咳嗽	1	(0.5)	1	(0.4)	15	(1.6)	—	—	17 (1.2)
咽喉乾燥	—	—	—	—	5	(0.5)	—	—	5 (0.3)
発声障害	1	(0.5)	—	—	2	(0.2)	—	—	3 (0.2)
呼吸困難	—	—	2	(0.8)	7	(0.7)	—	—	9 (0.6)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
呼吸器、胸郭および縦隔障害（つづき）									
安静時呼吸困難	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
労作性呼吸困難	1	(0.5)	—	—	3	(0.3)	—	—	4 (0.3)
鼻出血	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.3)	—	—	5 (0.3)
鼻乾燥	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
口腔咽頭痛	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
肺塞栓症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
肺線維症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
鼻漏	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
くしゃみ	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
いびき	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
上気道の炎症	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	—	—	2 (0.1)
胸水	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
湿性咳嗽	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
呼吸不全	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
胃腸障害									
腹部不快感	1	(0.5)	—	—	8	(0.8)	—	—	9 (0.6)
腹部膨満	—	—	—	—	25	(2.6)	—	—	25 (1.7)
腹痛	—	—	2	(0.8)	13	(1.4)	—	—	15 (1.0)
上腹部痛	—	—	1	(0.4)	23	(2.4)	—	—	24 (1.6)
アフタ性潰瘍	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
呼気臭	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
口唇のひび割れ	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
口唇炎	1	(0.5)	—	—	1	(0.1)	—	—	2 (0.1)
大腸ポリープ	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
便秘	12	(5.6)	9	(3.4)	52	(5.4)	1	(6.3)	74 (5.1)
齲歯	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
下痢	2	(0.9)	4	(1.5)	29	(3.0)	—	—	35 (2.4)
口内乾燥	—	—	2	(0.8)	152	(15.8)	1	(6.3)	155 (10.6)
十二指腸炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
消化不良	1	(0.5)	—	—	31	(3.2)	—	—	32 (2.2)
嚥下障害	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
心窩部不快感	—	—	1	(0.4)	2	(0.2)	—	—	3 (0.2)
鼓腸	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
胃障害	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
胃炎	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
胃腸障害	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
消化管運動過剰	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
消化管運動障害	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	—	—	2 (0.1)
胃食道逆流性疾患	—	—	—	—	12	(1.2)	—	—	12 (0.8)
歯肉炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
舌痛	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
血便排泄	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
痔出血	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
痔核	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
裂孔ヘルニア	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
胃酸過多	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
胃腸障害（つづき）									
口の感覚鈍麻	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
口唇乾燥	1	(0.5)	1	(0.4)	6	(0.6)	—	—	8 (0.6)
弛緩歯	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
悪心	1	(0.5)	2	(0.8)	39	(4.1)	—	—	42 (2.9)
食道炎	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
口腔扁平苔癬	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
口腔内痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
口の錯感覚	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
レッチング	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
口内炎	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
舌苔	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
舌変色	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
舌乾燥	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
歯痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
膺ヘルニア	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
嘔吐	2	(0.9)	3	(1.1)	15	(1.6)	—	—	20 (1.4)
口腔内不快感	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
痔瘻	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
腹水	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
胃腸出血	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
肝胆道系障害									
胆管炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
胆道仙痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
肝嚢胞	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
肝機能異常	3	(1.4)	1	(0.4)	11	(1.1)	—	—	15 (1.0)
肝炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
肝障害	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
肝不全	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
黄疸	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害									
ざ瘡	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
脱毛症	—	—	1	(0.4)	5	(0.5)	—	—	6 (0.4)
血性水疱	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
冷汗	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
皮膚炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
接触皮膚炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
皮膚乾燥	—	—	8	(3.0)	30	(3.1)	—	—	38 (2.6)
斑状出血	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
湿疹	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.3)	—	—	5 (0.3)
多汗症	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
乏汗症	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
機械性蕁麻疹	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
爪の障害	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
寝汗	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
爪破損	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
光線過敏性反応	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
皮膚および皮下組織障害（つづき）									
色素沈着障害	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
そう痒症	1	(0.5)	2	(0.8)	19	(2.0)	—	—	22 (1.5)
乾癬	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
発疹	2	(0.9)	3	(1.1)	10	(1.0)	—	—	15 (1.0)
そう痒性皮疹	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
皮膚色素脱失	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
皮膚変色	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
皮膚病変	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
蕁麻疹	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
慢性蕁麻疹	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
乾皮症	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	—	—	2 (0.1)
皮下出血	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
紅斑	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
皮膚剥脱	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	—	—	—	—	11	(1.1)	—	—	11 (0.8)
背部痛	—	—	1	(0.4)	12	(1.2)	—	—	13 (0.9)
側腹部痛	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
椎間板変性症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
関節腫脹	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
筋肉疲労	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
筋痙縮	—	—	2	(0.8)	19	(2.0)	—	—	21 (1.4)
筋骨格痛	—	—	1	(0.4)	3	(0.3)	—	—	4 (0.3)
筋骨格硬直	—	—	2	(0.8)	3	(0.3)	—	—	5 (0.3)
筋肉痛	—	—	—	—	11	(1.1)	—	—	11 (0.8)
頸部痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
四肢痛	—	—	—	—	8	(0.8)	—	—	8 (0.5)
不快感	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
腱炎	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
筋力低下	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
腎および尿路障害									
膀胱刺激症状	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
膀胱痛	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
尿路結石	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
排尿困難	—	—	—	—	5	(0.5)	—	—	5 (0.3)
遺尿	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
血尿	—	—	—	—	10	(1.0)	—	—	10 (0.7)
緊張性膀胱	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
失禁	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
尿意切迫	—	—	—	—	6	(0.6)	—	—	6 (0.4)
腎結石症	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
夜間頻尿	2	(0.9)	5	(1.9)	280	(29.1)	—	—	287 (19.7)
乏尿	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
頻尿	14	(6.6)	40	(15.0)	223	(23.2)	1	(6.3)	278 (19.1)
多尿	1	(0.5)	—	—	366	(38.1)	—	—	367 (25.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
腎および尿路障害（つづき）									
腎仙痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
急性腎障害	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
腎機能障害	3	(1.4)	9	(3.4)	7	(0.7)	—	—	19 (1.3)
腎臓痛	—	—	—	—	46	(4.8)	—	—	46 (3.2)
終末尿滴下	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
尿失禁	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
尿閉	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
慢性腎臓病	2	(0.9)	1	(0.4)	—	—	—	—	3 (0.2)
生殖系および乳房障害									
無月経	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
乳房嚢胞	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
射精障害	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
勃起不全	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
乳汁漏出症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
月経過多	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
月経障害	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
不規則月経	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
性機能不全	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
外陰腔乾燥	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害									
胃腸血管奇形出血	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	—	—	—	—	41	(4.3)	—	—	41 (2.8)
腋窩痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
胸部不快感	—	—	1	(0.4)	6	(0.6)	—	—	7 (0.5)
胸痛	2	(0.9)	—	—	11	(1.1)	—	—	13 (0.9)
悪寒	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
嚢胞	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
運動耐性低下	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
疲労	—	—	1	(0.4)	94	(9.8)	—	—	95 (6.5)
異常感	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
冷感	—	—	—	—	7	(0.7)	—	—	7 (0.5)
酩酊感	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
熱感	—	—	1	(0.4)	2	(0.2)	—	—	3 (0.2)
びくびく感	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
易刺激性	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
倦怠感	7	(3.3)	8	(3.0)	9	(0.9)	—	—	24 (1.6)
粘膜乾燥	—	—	—	—	8	(0.8)	—	—	8 (0.5)
浮腫	—	—	—	—	7	(0.7)	—	—	7 (0.5)
末梢腫脹	—	—	—	—	21	(2.2)	—	—	21 (1.5)
疼痛	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
発熱	1	(0.5)	7	(2.6)	3	(0.3)	1	(6.3)	12 (0.8)
腫脹	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
温度変化不耐症	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
口渇	65	(30.5)	81	(30.5)	525	(54.6)	3	(18.8)	674 (46.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	—	—	35	(3.6)	1	(6.3)	37 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	—	—	30	(3.1)	—	—	31 (2.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.4)	9	(3.4)	3	(0.3)	—	—	15 (1.0)
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	2	(0.8)	2	(0.2)	—	—	5 (0.3)
血中カルシウム増加	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
血中コレステロール増加	1	(0.5)	—	—	3	(0.3)	—	—	4 (0.3)
血中クレアチニン増加	19	(8.9)	12	(4.5)	95	(9.9)	2	(12.5)	128 (8.8)
血中ブドウ糖増加	6	(2.8)	3	(1.1)	1	(0.1)	—	—	10 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.9)	—	—	3	(0.3)	—	—	5 (0.3)
血中カリウム減少	1	(0.5)	—	—	1	(0.1)	—	—	2 (0.1)
血中カリウム増加	13	(6.1)	7	(2.6)	2	(0.2)	—	—	22 (1.5)
血圧低下	3	(1.4)	10	(3.8)	1	(0.1)	—	—	14 (1.0)
血圧上昇	1	(0.5)	1	(0.4)	4	(0.4)	—	—	6 (0.4)
血中ナトリウム増加	2	(0.9)	2	(0.8)	11	(1.1)	—	—	15 (1.0)
血中尿素増加	28	(13.1)	14	(5.3)	5	(0.5)	—	—	47 (3.2)
血中尿酸増加	20	(9.4)	17	(6.4)	16	(1.7)	—	—	53 (3.6)
シスタチン C 増加	—	—	—	—	3	(0.3)	—	—	3 (0.2)
心電図異常 T 波	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
好酸球数増加	1	(0.5)	—	—	1	(0.1)	—	—	2 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	—	—	16	(1.7)	—	—	19 (1.3)
ヘマトクリット減少	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
ヘマトクリット増加	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	—	—	—	—	2	(0.2)	—	—	2 (0.1)
肝酵素異常	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
肝酵素上昇	—	—	—	—	10	(1.0)	—	—	10 (0.7)
国際標準比増加	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
肝機能検査異常	2	(0.9)	—	—	5	(0.5)	—	—	7 (0.5)
平均赤血球容積増加	—	—	—	—	4	(0.4)	—	—	4 (0.3)
QOL 低下	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	—	—	—	—	9	(0.9)	—	—	9 (0.6)
尿浸透圧低下	—	—	—	—	8	(0.8)	—	—	8 (0.5)
尿浸透圧上昇	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
尿量増加	—	—	—	—	15	(1.6)	—	—	15 (1.0)
ウエスト周囲径増加	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
体重減少	—	—	—	—	28	(2.9)	2	(12.5)	30 (2.1)
体重増加	—	—	—	—	16	(1.7)	—	—	16 (1.1)
白血球数増加	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.4)	—	—	—	—	2 (0.1)
血液浸透圧上昇	3	(1.4)	4	(1.5)	—	—	—	—	7 (0.5)
血中トリグリセリド増加	2	(0.9)	—	—	—	—	—	—	2 (0.1)
血中クロール増加	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
心電図 QT 延長	1	(0.5)	1	(0.4)	—	—	—	—	2 (0.1)
心電図 ST 部分下降	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
尿中血陽性	1	(0.5)	3	(1.1)	—	—	—	—	4 (0.3)
心拍数増加	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
心音異常	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
リンパ球数減少	1	(0.5)	2	(0.8)	—	—	—	—	3 (0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心不全における 体液貯留		肝硬変におけ る体液貯留		常染色体優性 多発性のう胞腎		SIADH		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時		
臨床検査（つづき）									
血小板数減少	3	(1.4)	2	(0.8)	—	—	—	—	5 (0.3)
白血球数減少	1	(0.5)	2	(0.8)	—	—	—	—	3 (0.2)
神経学的検査異常	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
腎機能検査異常	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
リンパ球形態異常	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.5)	—	—	—	—	—	—	1 (0.1)
総蛋白増加	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
赤血球数減少	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
心電図 ST-T 部分下降	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症									
挫傷	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	—	—	2 (0.1)
熱疲労	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
熱射病	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
外傷後疼痛	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
処置による疼痛	—	—	1	(0.4)	—	—	—	—	1 (0.1)
外科および内科処置									
収れん薬療法	—	—	—	—	1	(0.1)	—	—	1 (0.1)
低ナトリウム血症の急速補正	—	—	—	—	—	—	1	(6.3)	1 (0.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではないと考えられる。

(解説)

本剤の利尿作用は用量依存的であり、過量投与の場合、過度の利尿による症状（脱水、血液濃縮、体液量の減少、血漿中電解質濃度の変化等）が現われることが考えられます。このような症状が現われた場合は、電解質及び体液のバランスを注意深く観察しながら、必要に応じて水分及び電解質の補給を行なってください。水分の経口摂取で対応できない場合には低張液を静脈内投与してください。

なお、健康成人を対象とした国内臨床試験では、単回投与 120mg/日、反復投与 120mg/日まで使用された報告があります。

また、トルバプタンは、ヒト血漿蛋白との結合率が高い (>98%) ため、血液透析はトルバプタンの除去には有効ではないと考えられます。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

14.1.1

本剤の包装は PTP (Press Through Package) を使用しております。本剤を服用する際には、本剤を PTP シートから取り出して服用するよう指導してください。日薬連発第 54 号 (平成 31 年 1 月 17 日付) に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

14.1.2

本剤は、口腔粘膜からの吸収により効果の発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲みこむよう指導してください。

14.1.3

本剤を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こす可能性があるため、寝たままの状態では、水なしで服用しないよう指導してください。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

<常染色体優性多発性のう胞腎>

15.1.1 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (国際共同試験)³⁾において、本剤 60~120mg/日またはプラセボを 3 年間投与した結果、基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の 3 倍を超える血清 ALT (GPT) 上昇又は血清 AST (GOT) 上昇が、本剤投与群の 2 例に認められた。また、基準値上限の 2.5 倍を超える ALT (GPT) 上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった (本剤投与群 960 例中 47 例 (4.9%)、プラセボ群 483 例中 6 例 (1.2%))。なお、本剤投与群における基準値上限の 3 倍を超える ALT (GPT) 上昇の多くは、投与開始 3~14 ヶ月の間に認められた。

15.1.2 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (国際共同試験)³⁾において、本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった (基底細胞癌 (本剤投与群 0.8% (8/961 例)、プラセボ群 0.2% (1/483 例))、悪性黒色腫 (本剤投与群 0.2% (2/961 例)、プラセボ群 0% (0/483 例))。本剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。

(解説)

15.1.1

常染色体優性多発性のう胞腎を対象とした臨床試験 (TEMPO 試験) において、重大な薬物性肝障害のシグナルと考えられる臨床検査値基準である総ビリルビン (基準値上限の 2 倍超) と AST 又は ALT (基準値上限の 3 倍超) の同時上昇が本剤投与群の 2 例に認められ、また、ALT 上昇 (基準値上限の 2.5 倍超) の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤投与群で高いという結果でした。本剤投与群における基準値上限の 3 倍を超える ALT (GPT) 上昇の多くは、投与開始 3~14 ヶ月の間に認められました。

15.1.2

常染色体優性多発性のう胞腎を対象とした臨床試験 (TEMPO 試験) において、本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高いという結果でした。

本剤投与群の発現例の多くは皮膚癌のリスクファクターを有するなど、本剤投与と当該事象の関連性は明らかではありませんでした。本剤の非臨床試験データ (遺伝毒性試験、がん原性試験) で本剤投与と悪性腫瘍の関連性は示されていません。また、常染色体優性多発性のう胞腎以外 (心不全、低ナトリウム血症 等) の患者を対象とした海外臨床試験データでも、悪性腫瘍の有害事象発現割合は本剤群 (1.4%、47/3,294 例) とプラセボ群 (1.6%、44/2,738 例) で同程度でした。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

トルバプタンの安全性薬理（一般薬理）試験として、一般症状及び行動、中枢神経系、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸器系及び心血管系、消化器系に及ぼす影響を検討した⁵⁹⁾。

① 一般症状及び行動に対する作用

ICR マウスに最高 1,000mg/kg を経口投与して検討した。100mg/kg 以上で尿量の増加が認められたが、それ以外に特記すべき変化は認められなかった。

② 中枢神経系に対する作用

ICR マウスに最高 1,000mg/kg を経口投与して検討した。自発運動量、ヘキシバルビタール麻酔時間、体温及び協調運動に影響はみられず、麻酔作用、痙攣誘発作用、鎮痛作用も示さず、最小電撃、ストリキニーネ及びペンテトラゾール誘発痙攣の増強作用も示さなかった。

③ 体性神経に対する作用

ICR マウスに最高 1,000mg/kg を経口投与したが、筋弛緩作用は示さなかった。

④ 自律神経系及び平滑筋に対する作用

Hartley モルモットの摘出回腸を用い、最高 30 $\mu\text{mol/L}$ まで処理して検討した。3 $\mu\text{mol/L}$ では作用を示さなかったが、10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で自動運動の亢進及び静止張力の一過性の上昇が認められた。アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮では、10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で抑制し、塩化バリウムによる収縮に対しては 30 $\mu\text{mol/L}$ で抑制した。

⑤ 呼吸及び心血管系に対する作用

麻酔ビーグル犬に最高 10mg/kg を静脈内投与して検討したが、3mg/kg 以上で T 波の振幅が減少し、10mg/kg で呼吸数及び心拍数が増加するとともに血圧が下降し、大腿動脈血流量が減少した。更に、無麻酔イヌに最高 1,000mg/kg 経口投与したところ、100mg/kg 以上で PR 間隔の短縮、1,000mg/kg で T 波の振幅の減少を示したが、その他の心血管系の測定項目には影響せず、呼吸器系への影響もみられなかった。この実験は絶水下で行われたため、PR 間隔及び T 波の変化は、顕著な尿量増加に伴う血漿中ナトリウム及びクロール濃度の上昇がみられたことに起因する二次的な影響と考えられた。なお、自由摂水でビーグル犬に最高 1,000mg/kg/日のトルバプタンを投与した反復経口投与毒性試験においては、血漿中の電解質濃度は変化せず、心電図にも影響は認められなかった。また、トルバプタンは、Hartley モルモット摘出右心室乳頭筋の活動電位に対して、30 $\mu\text{mol/L}$ (13.5 $\mu\text{g/mL}$) まで作用を示さず、ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (hERG) チャネル電流に対しては、溶解限界である 2 $\mu\text{mol/L}$ (0.9 $\mu\text{g/mL}$) の濃度まで影響を及ぼさなかった。

⑥ 消化器系に対する作用

ICR マウスに最高 1,000mg/kg を経口投与し、消化管輸送能について検討したが、影響は認められなかった。Wistar 系ラットに最高 10mg/kg を静脈内投与して胃運動への影響を検討した。3mg/kg まで影響はみられなかったが、10mg/kg では胃運動の振幅を減少させ、胃筋層の緊張度を低下させた。SD ラットに最高 1,000mg/kg を十二指腸内投与して胃液分泌に及ぼす影響を検討した。100mg/kg 以下では影響はみられなかったが、300mg/kg では胃液量、胃酸濃度及び胃酸分泌量の減少傾向が、1,000mg/kg ではこれらの減少に加えて胃液 pH の上昇が認められた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁹⁾

雌雄のSDラット及びビーグル犬にトルバプタンの2,000mg/kgを単回経口投与した。死亡及び薬物に起因した毒性変化は観察されなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁵⁹⁾

雌雄のSDラットにトルバプタンの0、30、100及び1,000mg/kg/日を26週間強制経口投与した後、5週間の回復期間を設けた。30mg/kg/日以上投与群の雌雄で薬理作用に基づく摂水量及び尿量の増加と尿比重及び尿浸透圧の低下が投与期間を通じてみられた。1,000mg/kg/日の雌に投与開始数日以内に一般状態の著しい悪化がみられたが、摂水量の不足が原因と考えられ、給水条件の改善により同群でも良好な健康状態の維持が確認された。これら以外には薬物に起因したと考えられる毒性変化はみられず、特筆すべき毒性標的器官はないと考えられた。また、投与期間中にみられた変化は、すべて回復期間に消失した。無毒性量は雄が1,000mg/kg/日、雌が100mg/kg/日と判断した。

雌雄のビーグル犬にトルバプタンの0、30、100及び1,000mg/kg/日を52週間強制経口投与した後、5週間の回復期間を設けた。30mg/kg/日以上投与群の雌雄で薬理作用に基づく摂水量及び尿量の増加と尿比重及び尿浸透圧の低下が投与期間を通じてみられた。1,000mg/kg/日では、雌雄に一過性の体重及び摂餌量の減少がみられ、一部の例については切迫屠殺を行った。これら以外には薬物に起因したと考えられる毒性変化はみられず、特筆すべき毒性標的器官はないと考えられた。薬物に起因したと考えられる変化はすべて回復期間で消失した。無毒性量は雌雄とも100mg/kg/日と判断した。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁹⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、哺乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来細胞）を用いた染色体異常試験及び雌雄SDラットを用いた小核試験を実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁵⁹⁾

雌雄のB6C3F1マウス及びSDラットを用いた104週間強制経口投与によるがん原性試験を実施した。マウスでは、雄0、10、30及び60mg/kg/日、雌0、10、30及び100mg/kg/日と設定し、ラットでは、雄0、100、300及び1,000mg/kg/日、雌0、30、100、300及び1,000mg/kg/日と設定した。その結果、トルバプタンは生存率を低下させず、腫瘍性病変の出現頻度を増加させず、がん原性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁹⁾

① 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

SDラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験では、雌雄にトルバプタンの0、100、300及び1,000mg/kg/日を強制経口投与した。その結果、生殖に関して、雄では1,000mg/kg/日でも影響はみられなかった。雌では主に発情休止期の延長による発情周期の異常がみられたが、受胎能（交配試験の結果）には1,000mg/kg/日でも影響はみられなかった。無毒性量は、雌雄の一般毒性的影響が100mg/kg/日未満、生殖への影響が雄で1,000mg/kg/日、雌で100mg/kg/日、胚・胎児発生への影響が1,000mg/kg/日であった。

② 胚・胎児発生試験（ラット及びウサギ）

SDラットを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠ラットにトルバプタンの0、10、100及び1,000mg/kg/日を強制経口投与した。100mg/kg/日以上で母動物の体重増加量及び摂餌量の減少が、1,000mg/kg/日で胎児体重低下及び骨化遅延がみられた。無毒性量は、母動物の一般毒性的影響が10mg/kg/日、生殖への影響が1,000mg/kg/日、胚・胎児発生への影響が100mg/kg/日であった。

NZWウサギを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠ウサギにトルバプタンの0、10、30及び100mg/kg/日ならびに0、100、300及び1,000mg/kg/日を強制経口投与した。30mg/kg/日以上で母動物の体重増加量及び摂餌量の減少が、300mg/kg/日以上で流産が、1,000mg/kg/日で胚・胎児死亡率及び小眼球症出現率の増加が、更に、少数例に眼瞼開存、口蓋裂、短肢、四肢の骨格奇形の出現がみられた。無毒性量は、母動物の一般毒性的影響が10mg/kg/日、生殖への影響が100mg/kg/日、胚・胎児発生への影響が300mg/kg/日であった。催奇形性は顕著な母動物毒性の

出現する用量で示されたが、感受期は妊娠 6～11 日、最も感受性の高い時期は妊娠 9～11 日であった。また、妊娠 9～11 日に 300mg/kg/日を投与しても薬物に関連した奇形はみられず、催奇形性に関する無毒性量 300mg/kg/日における未変化体の暴露量 (AUC_{24h}) は 120mg/日 (90 + 30mg 1 日 2 回) 投与時のヒトでの暴露量 (6.57 µg・h/mL) の 1～3 倍であった。この期間において、母動物の血清中濃度よりは低いものの、胚への薬物の移行性が確認された。

③ 出生前及び出生後発生試験 (ラット)

SD ラットを用いた出生前及び出生後発生試験では、妊娠及び授乳ラットにトルバプタンの 0、10、100 及び 1,000mg/kg/日を強制経口投与した。10mg/kg/日以上で摂餌量減少が、100mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられ、1,000mg/kg/日群で母動物が 1 例死亡し、出生児において周産期の死亡率上昇と生後の体重増加抑制が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性的影響が 10mg/kg/日未満、生殖への影響が 1,000mg/kg/日、出生前及び出生後の発生への影響は 100mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁵⁹⁾

① 光安全性試験

BALB/3T3 細胞において、擬似太陽光の照射及び非照射に関わらず、細胞生存率はトルバプタンが析出する 130 µg/mL 以上の用量で減少し、細胞生存率 50%阻害濃度 (IC₅₀) の非照射時と光照射時との比 (2.2) から、「光毒性の可能性あり」と判定された。なお、光照射時の IC₅₀ 値は、120mg/日 (90 + 30mg 1 日 2 回) 投与時のヒトでの C_{max} (0.716 µg/mL) の 196 倍であった。*In vivo* 光毒性試験は、Hartley モルモット及び NZW ウサギにトルバプタンをそれぞれ最高 2,000mg/kg/日及び 1,000mg/kg/日まで経口投与して実施した。両試験とも、紫外線 A 波の照射の有無に関わらず皮膚反応及び耳介の厚さに影響は認められなかった。モルモット及びウサギの最高用量における光照射開始時の未変化体の血清中濃度は、120mg/日 (90 + 30mg 1 日 2 回) 投与時のヒトでの C_{max} に比してそれぞれ 1 倍及び 4 倍であった。

② 免疫毒性試験

雌雄の SD ラットにトルバプタンを最高 1,000mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与し、T 細胞依存性の液性免疫として、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能に及ぼす影響を検討した。その結果、抗体産生能に影響は認められなかった。

③ 抗原性試験

Hartley モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験において抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：サムスカ OD錠 7.5 mg・OD錠 15 mg・OD錠 30mg、サムスカ顆粒 1%
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：トルバプタン 劇薬

2. 有効期間

サムスカ OD錠 7.5 mg・OD錠 15mg・OD錠 30mg：36 箇月
サムスカ顆粒 1%：30 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：モザバプタン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

2009年5月19日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
サムスカ OD錠 7.5 mg	2019年8月27日	30100AMX00226000	2019年11月27日	2019年11月27日
サムスカ OD錠 15 mg	2019年8月27日	30100AMX00227000	2019年11月27日	2019年11月27日
サムスカ OD錠 30 mg	2019年8月27日	30100AMX00228000	2019年11月27日	2019年11月27日
サムスカ顆粒 1%	2017年3月14日	22900AMX00508000	2017年5月31日	2017年6月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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13日
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 2014年3月24日
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 2020年6月29日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

	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	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（希少疾病用医薬品）	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（希少疾病用医薬品）
サムスカ OD錠 7.5mg	残余期間（2019年8月27日～2020年10月26日）	残余期間（2019年8月27日～2020年10月26日）	残余期間（2019年8月27日～2024年3月23日）	10年間（2020年6月29日～2030年6月28日）
サムスカ OD錠 15mg	残余期間（2019年8月27日～2020年10月26日）	—	残余期間（2019年8月27日～2024年3月23日）	10年間（2020年6月29日～2030年6月28日）
サムスカ OD錠 30mg	—	—	残余期間（2019年8月27日～2024年3月23日）	10年間（2020年6月29日～2030年6月28日）
サムスカ顆粒 1%	残余期間（2017年3月14日～2020年10月26日）	残余期間（2017年3月14日～2020年10月26日）	残余期間（2017年3月14日～2024年3月23日）	10年間（2020年6月29日～2030年6月28日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
サムスカ OD錠 7.5 mg	2139011F3026	2139011F3026	126943701	622694301
サムスカ OD錠 15 mg	2139011F4022	2139011F4022	126944401	622694401
サムスカ OD錠 30 mg	2499012F2029	2499012F2029	126945101	622694501
サムスカ顆粒 1%	2139011D1022	2139011D1022	125377101	622537701

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成29年5月30日：保医発0530第7号）

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

サムスカ顆粒 1%

本製剤の警告において、心不全及び肝硬変における体液貯留については、「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来し、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来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又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。」と記載されている。また、常染色体優性多発性のう胞腎については、「投与開始時又は漸増期において、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。」と記載されている。ついては、使用に当たっては十分留意すること。

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和元年11月26日：保医発1126第2号）

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(1) サムスカ OD錠 7.5mg、同 OD錠 15mg 及び同 OD錠 30mg

本製剤の警告において、心不全及び肝硬変における体液貯留については、「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来し、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来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又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。」と記載されている。また、常染色体優性多発性のう胞腎については、「投与開始時又は漸増期において、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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班：日本内分泌学会雑誌. 2019；**95**(Suppl.May)：18-19.
- 2) 社内資料：単回経口投与試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) Kim, S. R. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S5-S17. (PMID: 22120090)
- 4) 社内資料：心性浮腫患者における臨床薬理試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 5) Inomata, T. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S57-S65. (PMID: 22120094)
- 6) 社内資料：肝性浮腫患者における臨床薬理試験（2013年9月13日承認、CTD2.7.6.4）
- 7) Sakaida, I. et al. : *J. Int. Med. Res.* 2012; **40**(6): 2381-2393. (PMID: 23321196)
- 8) 社内資料：常染色体優性多発性のう胞腎患者における臨床薬理試験（2014年3月24日承認、CTD2.7.6.5）
- 9) 社内資料：SIADH患者における臨床薬理試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2）
- 10) 社内資料：QTcに及ぼす影響（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 11) 社内資料：肝性浮腫患者における用量探索試験（2013年9月13日承認、CTD2.7.6.5）
- 12) Okita, K. et al. : *J. Gastroenterol.* 2010; **45**(9): 979-987. (PMID: 20387081)
- 13) 社内資料：常染色体優性多発性のう胞腎患者における海外の用量設定・長期安全性試験（2014年3月24日承認、CTD2.7.6.7）
- 14) Higashihara, E. et al. : *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; **6**(10):2499-507. (PMID: 21903984)
- 15) Matsuzaki, M. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25** (Suppl.1): S19-S31. (PMID: 2212009)
- 16) Matsuzaki, M. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S33-S45. (PMID: 22120092)
- 17) 社内資料：心性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 18) 社内資料：肝性浮腫患者における用量設定試験（2013年9月13日承認、CTD2.7.6.4）
- 19) Okita, K. et al. : *Hepatol. Res.* 2014; **44**(1): 83-91. (PMID: 23530991)
- 20) Sakaida, I. et al. : *Hepatol. Res.* 2014; **44**(1): 73-82. (PMID: 23551935)
- 21) 社内資料：肝性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験（2013年9月13日承認、CTD2.7.6.4）
- 22) Torres, V.E. et al. : *N. Engl. J. Med.* 2012; **367**(25): 2407-2418. (PMID: 23121377)
- 23) 社内資料：常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験：国際共同試験（2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6）
- 24) 社内資料：SIADH患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.3）
- 25) 社内資料：心性浮腫患者における7日を超える安全性等の検討（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 26) Fukunami, M. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25** (Suppl.1): S47-S56. (PMID: 22120093)
- 27) 社内資料：肝性浮腫患者における7日を超える安全性等の検討（2013年9月13日承認、CTD2.7.6.5）
- 28) Sakaida, I. et al. : *J. Int. Med. Res.* 2013 ; **41**(3): 835-847. (PMID: 23685892)
- 29) Muto, S. et al : *Drug Healthc. Patient Saf.* 2017; **9**: 93-104. (PMID: 29123425)
- 30) Yamamura, Y. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998 ; **287**(3): 860-867, 1998 (PMID: 9864265)
- 31) Miyazaki, T. et al. : *Cardiovasc. Drug Rev.* 2007; **25**(1): 1-13. (PMID: 17445084)
- 32) Hirano, T. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; **292**(1): 288-294. (PMID: 10604960)
- 33) Miyazaki, T. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25** (Suppl.1): S77-S82. (PMID: 22120096)
- 34) Onogawa, T. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25** (Suppl.1): S67-S76. (PMID: 22120095)
- 35) Miyazaki, T. et al. : *Hepatol. Res.* 2013; **43**(11): 1224-1230. (PMID: 23413814)
- 36) Miyazaki, T. et al.: *Endocrinology.* 2005; **146**(7): 3037-3043. (PMID: 15831573)
- 37) 社内資料：Pkd2^{WS25/-}マウスにおける作用（2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2）
- 38) Wang, X. et al. : *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; **16**(4): 846-851. (PMID: 15728778)
- 39) Aihara, M. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;[doi:10.1124/jpet.114.213256] (PMID: 24570071)
- 40) 社内資料：1%顆粒剤と15mg錠の生物学的同等性試験

- 41) 社内資料：OD 錠の生物学的同等性
- 42) 社内資料: 食事の影響試験 60mg (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 43) 社内資料: 食事の影響試験 90mg (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 44) Shoaf, S. E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2011; **73**(4): 579-587. (PMID: 21988334)
- 45) 社内資料：フルコナゾールとの相互作用
- 46) Shoaf, S.E. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012; **68**(2): 207-211. (PMID: 21853290)
- 47) 社内資料: ロバスタチンとの相互作用 1 (2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 48) 社内資料: ロバスタチンとの相互作用 2 (2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 49) Shoaf, S.E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2005; **10**(3): 165-171. (PMID: 16211205)
- 50) Shoaf, S.E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development. 2012; **1**(2): 67-75. (PMID: 27121221)
- 51) Shoaf, S.E. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2011; **51**(5): 761-769. (PMID: 20679500)
- 52) Shoaf, S.E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 2007; **50**(2): 213-222. (PMID: 17703139)
- 53) 社内資料: 心性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析 (2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3)
- 54) 社内資料: 肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析 (2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3)
- 55) 社内資料：常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした母集団薬物動態解析
- 56) Shoaf, S. E. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2012; **50**(2): 150-156. (PMID: 22257581)
- 57) 社内資料: ラットにおける吸収部位特異性の評価
- 58) Furukawa, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; **25** (Suppl.1): S83-S89. (PMID: 22120098)
- 59) Oi, A. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; **25** (Suppl.1): S91-S99. (PMID: 22120097)
- 60) 社内資料: ヒトにおける推定代謝経路 (2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 61) 社内資料: 代謝物の薬理作用 (2010年10月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 62) 社内資料: 吸収、分布、代謝、排泄試験 (2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 63) 社内資料：ヒト薬物トランスポーターに対する in vitro 阻害能評価
- 64) Slizgi, J. R. et al : Tox. Sci. 2016; **149**(1): 237-250. (PMID: 26507107)
- 65) 社内資料: 年齢、性別による影響 (2010年10月27日承認、CTD CTD2.7.6.3)
- 66) Shoaf, S. E. et al. : Kidney Int. 2014; **85**(4): 953-961. (PMID: 24048380)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

トルバプタンは、米国、英国、欧州（オーストリア、デンマーク、フィンランド、フランス、ギリシャ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、ベルギー、スペイン、イタリア、ドイツ、アイルランド、ルクセンブルグ、キプロス、チェコ、エストニア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、スロベニア、マルタ、ルーマニア、ブルガリア、スロバキア、クロアチア）等の国と地域において承認を取得している。

(2021年8月現在)

発売国	販売名	会社名	剤形 (規格)	発売年月	効能 効果
米国	SAMSCA	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (15mg, 30mg)	2009年6月	<A>
	JYNARQUE	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (15mg, 30mg, 45mg, 60mg, 90mg)	2018年5月	
ドイツ	SAMSCA	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤 (7.5mg, 15mg, 30mg)	2009年8月 (15mg, 30mg) 2019年1月 (7.5mg)	<C>
	JINARC	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤 (15mg, 30mg, 45mg, 60mg, 90mg)	2015年12月 (15mg) 2015年10月 (30mg) 2015年8月 (45mg, 60mg) 2015年9月 (90mg)	<D>
英国	SAMSCA	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤 (7.5mg, 15mg, 30mg)	2009年8月 (15mg, 30mg) 2019年1月 (7.5mg)	<C>
	JINARC	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤 (15mg, 30mg, 45mg, 60mg, 90mg)	2016年1月 (15mg) 2015年12月 (30mg, 45mg, 60mg, 90mg)	<D>
カナダ	SAMSCA	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (15mg, 30mg)	2011年9月	<E>
	JINARC	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (15mg, 30mg, 45mg, 60mg, 90mg)	2015年6月	<F>

<A> SAMSCA is indicated for the treatment of clinically significant hypervolemic and euvolemic hyponatremia (serum sodium < 125 mEq/L or less marked hyponatremia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction) including patients with heart failure, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH).

 JYNARQUE is indicated to slow kidney function decline in adults at risk of rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD).

<C> Samsca is indicated in adults for the treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

<D> Jinarc is indicated to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults with chronic kidney disease (CKD) stage 1 to 4 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease

<E> SAMSCA (tolvaptan) is indicated for the treatment of clinically important, non-hypovolemic hyponatremia (e.g., serum sodium < 130 mEq/L, or symptomatic hyponatremia).

<F> JINARC (tolvaptan) is indicated to slow the progression of kidney enlargement and kidney function decline in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). In ADPKD, kidney enlargement reflects renal cyst burden

〔米国における承認内容〕

製品名	SAMSCA
剤形・含量	Tablets : 15mg、30mg
効能・効果	<p>SAMSCA is indicated for the treatment of clinically significant hypervolemic and euvolemic hyponatremia (serum sodium <125 mEq/L or less marked hyponatremia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction), including patients with heart failure and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH).</p> <p>Limitations of Use</p> <p>Patients requiring intervention to raise serum sodium urgently to prevent or to treat serious neurological symptoms should not be treated with SAMSCA.</p> <p>It has not been established that raising serum sodium with SAMSCA provides a symptomatic benefit to patients.</p>
用法・用量	<p>Recommended Dosage</p> <p>Patients should be in a hospital for initiation and re-initiation of therapy to evaluate the therapeutic response and because too rapid correction of hyponatremia can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma and death.</p> <p>The usual starting dose for SAMSCA is 15 mg administered once daily without regard to meals. Increase the dose to 30 mg once daily, after at least 24 hours, to a maximum of 60 mg once daily, as needed to achieve the desired level of serum sodium. Do not administer SAMSCA for more than 30 days to minimize the risk of liver injury.</p> <p>During initiation and titration, frequently monitor for changes in serum electrolytes and volume. Avoid fluid restriction during the first 24 hours of therapy. Patients receiving SAMSCA should be advised that they can continue ingestion of fluid in response to thirst.</p> <p>Drug Withdrawal</p> <p>Following discontinuation from SAMSCA, patients should be advised to resume fluid restriction and should be monitored for changes in serum sodium and volume status.</p>
更新日	2021年4月22日

〔米国における承認内容：続き〕

製品名	JYNARQUE								
剤形・含量	Tablets : 15 mg、30 mg、45 mg、60 mg、90 mg								
効能・効果	JYNARQUE is indicated to slow kidney function decline in adults at risk of rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD).								
用法・用量	<p>Recommended Dosage</p> <p>The initial dosage for JYNARQUE is 60 mg orally per day as 45 mg taken on waking and 15 mg taken 8 hours later. Titrate to 60 mg plus 30 mg then to 90 mg plus 30 mg per day if tolerated with at least weekly intervals between titrations. Patients may down-titrate based on tolerability. Encourage patients to drink enough water to avoid thirst or dehydration.</p> <p>Monitoring</p> <p>To mitigate the risk of significant or irreversible liver injury, perform blood testing for ALT, AST and bilirubin prior to initiation of JYNARQUE, at 2 and 4 weeks after initiation, monthly for 18 months and every 3 months thereafter. Monitor for concurrent symptoms that may indicate liver injury.</p> <p>Missed Doses</p> <p>If a dose of JYNARQUE is not taken at the scheduled time, take the next dose at its scheduled time.</p> <p>Co-Administration with CYP 3A Inhibitors</p> <p>CYP 3A Inhibitors</p> <p>Concomitant use of strong CYP 3A inhibitors is contraindicated.</p> <p>In patients taking concomitant moderate CYP 3A inhibitors, reduce the dose of JYNARQUE per Table 1. Consider further reductions if patients cannot tolerate the reduced dose. Interrupt JYNARQUE temporarily for short term therapy with moderate CYP 3A inhibitors if the recommended reduced doses are not available.</p> <p>Table 1: Dose adjustment for patients taking moderate CYP 3A inhibitors</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Standard Morning and Afternoon Dose (mg)</th> <th>Dose (mg) with Moderate CYP 3A Inhibitors</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mg and 30 mg</td> <td>45 mg and 15 mg</td> </tr> <tr> <td>60 mg and 30 mg</td> <td>30 mg and 15 mg</td> </tr> <tr> <td>45 mg and 15 mg</td> <td>15 mg and 15 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Standard Morning and Afternoon Dose (mg)	Dose (mg) with Moderate CYP 3A Inhibitors	90 mg and 30 mg	45 mg and 15 mg	60 mg and 30 mg	30 mg and 15 mg	45 mg and 15 mg	15 mg and 15 mg
Standard Morning and Afternoon Dose (mg)	Dose (mg) with Moderate CYP 3A Inhibitors								
90 mg and 30 mg	45 mg and 15 mg								
60 mg and 30 mg	30 mg and 15 mg								
45 mg and 15 mg	15 mg and 15 mg								
更新日	2020年10月19日								

〔欧州における承認内容〕

製品名	SAMSCA
剤形・含量	Tablets : 7.5mg、15mg、30mg
効能・効果	Samsca is indicated in adults for the treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).
用法・用量	<p>Due to the need for a dose titration phase with close monitoring of serum sodium and volume status, treatment with Samsca has to be initiated in hospital.</p> <p>Posology</p> <p>Tolvaptan has to be initiated at a dose of 15 mg once daily. The dose may be increased to a maximum of 60 mg once daily as tolerated to achieve the desired level of serum sodium.</p> <p>For patients at risk of overly rapid correction of sodium e.g. patients with oncological conditions, very low baseline serum sodium, taking diuretics, or taking sodium supplementation a dose of 7.5 mg should be considered.</p> <p>During titration, patients must be monitored for serum sodium and volume status. In case of inadequate improvement in serum sodium levels, other treatment options have to be considered, either in place of or in addition to tolvaptan. Use of tolvaptan in combination with other options may increase the risk of overly rapid correction of serum sodium. For patients with an appropriate increase in serum sodium, the underlying disease and serum sodium levels must be monitored at regular intervals to evaluate further need of tolvaptan treatment. In the setting of hyponatremia, the treatment duration is determined by the underlying disease and its treatment. Tolvaptan treatment is expected to last until the underlying disease is adequately treated or until such time that hyponatremia is no longer a clinical issue.</p> <p>Samsca must not be taken with grapefruit juice.</p> <p>Special populations</p> <p>Renal impairment</p> <p>Tolvaptan is contraindicated in anuric patients.</p> <p>Tolvaptan has not been studied in patients with severe renal failure. The efficacy and safety in this population is not well established.</p> <p>Based on the data available, no dose adjustment is required in those with mild to moderate renal impairment.</p> <p>Hepatic impairment</p> <p>No information is available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). In these patients dosing has to be managed cautiously and electrolytes and volume status must be monitored. No dose adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B).</p> <p>Elderly</p> <p>No dose adjustment is needed in elderly patients.</p> <p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of tolvaptan in children and adolescents under the age of 18 years have not yet been established. Samsca is not recommended in the paediatric age group.</p> <p>Method of administration</p> <p>Oral use.</p> <p>Administration preferably in the morning, without regard to meals. Tablets must be swallowed without chewing with a glass of water.</p>
更新日	2021年4月21日

〔欧州における承認内容：続き〕

製品名	JINARC																
剤形・含量	Tablets : 15mg、30mg、45mg、60mg、90mg																
効能・効果	Jinarc is indicated to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults with chronic kidney disease (CKD) stage 1 to 4 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease.																
用法・用量	<p>Tolvaptan treatment must be initiated and monitored under the supervision of physicians with expertise in managing ADPKD and a full understanding of the risks of tolvaptan therapy including hepatic toxicity and monitoring requirements.</p> <p>Posology</p> <p>Jinarc is to be administered twice daily in split dose regimens of 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg or 90 mg + 30 mg. The morning dose is to be taken at least 30 minutes before the morning meal. The second daily dose can be taken with or without food. According to these split dose regimens the total daily doses are 60 mg, 90 mg, or 120 mg.</p> <p>Dose titration</p> <p>The initial dose is 60 mg tolvaptan per day as a split-dose regimen of 45 mg + 15 mg (45 mg taken upon waking and prior the morning meal and 15 mg taken 8 hours later). The initial dose is to be titrated upward to a split-dose regimen of 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per day and then to a target split-dose regimen of 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) per day, if tolerated, with at least weekly intervals between titrations. Dose titration has to be performed cautiously to ensure that high doses are not poorly tolerated through overly rapid up-titration. Patients may down-titrate to lower doses based on tolerability. Patients have to be maintained on the highest tolerable tolvaptan dose. The aim of dose titration is to block activity of vasopressin at the renal V2 receptor as completely and constantly as possible, while maintaining acceptable fluid balance. Measurements of urine osmolality are recommended to monitor the adequacy of vasopressin inhibition. Periodic monitoring of plasma osmolality or serum sodium (to calculate plasma osmolality) and/or body weight should be considered to monitor the risk of dehydration secondary to the aquaretic effects of tolvaptan in case of patient's insufficient water intake.</p> <p>The safety and efficacy of Jinarc in CKD stage 5 have not been explored and therefore tolvaptan treatment should be discontinued if renal insufficiency progresses to CKD stage 5.</p> <p>Therapy must be interrupted if the ability to drink or the accessibility to water is limited.</p> <p>Tolvaptan must not be taken with grapefruit juice. Patients must be instructed to drink sufficient amounts of water or other aqueous fluids.</p> <p>Dose adjustment for patients taking strong CYP3A inhibitors</p> <p>In patients taking strong CYP3A inhibitors, tolvaptan doses have to be reduced as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tolvaptan daily split-dose</th> <th>Reduced dose (once daily)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mg + 30 mg</td> <td>30 mg (further reduction to 15 mg if 30 mg are not well tolerated)</td> </tr> <tr> <td>60 mg + 30 mg</td> <td>30 mg (further reduction to 15 mg if 30 mg are not well tolerated)</td> </tr> <tr> <td>45 mg + 15 mg</td> <td>15 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dose adjustment for patients taking moderate CYP3A inhibitors</p> <p>In patients taking moderate CYP3A inhibitors, tolvaptan doses have to be reduced as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tolvaptan daily split-dose</th> <th>Reduced split-dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mg + 30 mg</td> <td>45 mg + 15 mg</td> </tr> <tr> <td>60 mg + 30 mg</td> <td>30 mg + 15 mg</td> </tr> <tr> <td>45 mg + 15 mg</td> <td>15 mg + 15 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Further reductions have to be considered if patients cannot tolerate the reduced</p>	Tolvaptan daily split-dose	Reduced dose (once daily)	90 mg + 30 mg	30 mg (further reduction to 15 mg if 30 mg are not well tolerated)	60 mg + 30 mg	30 mg (further reduction to 15 mg if 30 mg are not well tolerated)	45 mg + 15 mg	15 mg	Tolvaptan daily split-dose	Reduced split-dose	90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg	60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg	45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg
Tolvaptan daily split-dose	Reduced dose (once daily)																
90 mg + 30 mg	30 mg (further reduction to 15 mg if 30 mg are not well tolerated)																
60 mg + 30 mg	30 mg (further reduction to 15 mg if 30 mg are not well tolerated)																
45 mg + 15 mg	15 mg																
Tolvaptan daily split-dose	Reduced split-dose																
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg																
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg																
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg																

	<p>tolvaptan doses.</p> <p>Special populations Elderly population Increasing age has no effect on tolvaptan plasma concentrations. Limited data on the safety and effectiveness of tolvaptan in ADPKD patients aged over 55 are available.</p> <p>Renal impairment Tolvaptan is contraindicated in anuric patients. Dose adjustment is not required in patients with renal impairment. No clinical trials in subjects with indices of glomerular filtration rate < 10 mL/min or in patients undergoing dialysis have been conducted. The risk of hepatic damage in patients with severely reduced renal function (i.e. estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 20) may be increased; these patients should be carefully monitored for hepatic toxicity. Data for patients in CKD early stage 4 are more limited than for patients in stage 1, 2 or 3. Limited data are available for patients with CKD late stage 4 (eGFR < 25 mL/min/1.73 m²). No data are available for patients with CKD stage 5. Tolvaptan treatment should be discontinued if renal insufficiency progresses to CKD stage 5.</p> <p>Hepatic impairment In patients with severe hepatic impairment the benefits and risks of treatment with Jinarc must be evaluated carefully. Patients must be managed carefully and liver enzymes must be monitored regularly. Jinarc is contraindicated in patients with elevated liver enzymes and/or signs or symptoms of liver injury prior to initiation of treatment that meet the requirements for permanent discontinuation of tolvaptan. No dose adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B).</p> <p>Paediatric population The safety and efficacy of tolvaptan in children and adolescents has not yet been established. No data are available. Tolvaptan is not recommended in the paediatric age group.</p> <p>Method of administration Oral use. Tablets must be swallowed without chewing and with a glass of water.</p>
更新日	2021年5月25日

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	米国の Prescribing Information SAMSCA (2021年4月22日)	<p>SAMSCA</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data with SAMSCA use in pregnant women are insufficient to determine if there is a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Tolvaptan did not cause any developmental toxicity in rats or in rabbits at exposures approximately 2.8 and 0.8 times, respectively, the exposure in congestive heart failure (CHF) patients at the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg once daily. However, effects on embryo-fetal development occurred in both species at doses causing significant maternally toxic doses. In rats, reduced fetal weights and delayed fetal ossification occurred at 11 times the exposure in CHF patients, based on AUC. In rabbits, increased abortions, embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations occurred at approximately 1.6 times the exposure in CHF patients (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the U.S. general population is 2 to 4% and 15 to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Animal Data</p> <p>Oral administration of tolvaptan during the period of organogenesis in Sprague-Dawley rats produced no evidence of teratogenesis at doses up to 100 mg/kg/day. Delayed ossification was seen at 1000 mg/kg, which is approximately 11 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg (AUC_{24h} 10271 ng*h/mL). The fetal effects are likely secondary to maternal toxicity (decreased food intake and low body weights). In a prenatal and postnatal study in rats, tolvaptan had no effect on physical development, reflex function, learning ability or reproductive performance at doses up to 1000 mg/kg/day (11 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg).</p> <p>In rabbits, teratogenicity (microphthalmia, embryo-fetal mortality, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations) was observed in rabbits at 1000 mg/kg (approximately 1.6 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg dose). This dose also caused maternal toxicity (lower body weight gains and food consumption).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of tolvaptan or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tolvaptan is present in rat milk (see Data). When a drug is present in animal milk, it is possible that the drug will be present in human milk, but relative levels may vary (see Data). Because of the potential for serious adverse reactions, including electrolyte abnormalities (e.g., hypernatremia), hypotension, and volume depletion in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with SAMSCA.</p> <p><u>Data</u></p> <p>In lactating rats administered radiolabeled tolvaptan, lacteal radioactivity concentrations reached the highest level at 8 hours after administration and then decreased gradually with time with a half-life of 27.3 hours. The level of activity in milk ranged from 1.5- to 15.8-fold those in maternal blood over a period of 72 hours post-dose. Increased perinatal death and decreased body weight of the offspring were observed during the lactation period and after weaning at approximately 11 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg.</p>
-----	---	--

	<p>JYNARQUE (2020年10月19日)</p>	<p>JYNARQUE 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data with JYNARQUE use in pregnant women are insufficient to determine if there is a drug associated risk of adverse developmental outcomes. In embryo-fetal development studies, pregnant rats and rabbits received oral tolvaptan during organogenesis. At maternally non-toxic doses, tolvaptan did not cause any developmental toxicity in rats or in rabbits at exposures approximately 4- and 1-times, respectively, the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 90/30 mg. However, effects on embryo-fetal development occurred in both species at maternally toxic doses. In rats, reduced fetal weights and delayed fetal ossification occurred at 17-times the human exposure. In rabbits, increased abortions, embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations occurred at approximately 3-times the human exposure (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the U.S. general population is 2 to 4% and 15 to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.</p> <p><u>Data</u> Animal Data Oral administration of tolvaptan during the period of organogenesis in Sprague-Dawley rats produced no evidence of teratogenesis at doses up to 100 mg/kg/day. Lower body weights and delayed ossification were seen at 1000 mg/kg, which is approximately 17-times the exposure in humans at the 90/30 mg dose (AUC_{24h} 6570 h ng/mL). The fetal effects are likely secondary to maternal toxicity (decreased food intake and low body weights). In a prenatal and postnatal study in rats, tolvaptan had no effect on physical development, reflex function, learning ability or reproductive performance at doses up to 1000 mg/kg/day. In New Zealand White rabbits, placental transfer was demonstrated with C_{max} values in the yolk sac fluid approximating 22.7% of the value in maternal rabbit serum. In embryo-fetal studies, teratogenicity (microphthalmia, embryo-fetal mortality, cleft palate, brachymelia and fused phalanx) was evident in rabbits at 1000 mg/kg (approximately 3 times the exposure at the 90/30 mg dose). Body weights and food consumption were lower in dams at all doses, equivalent to 0.6 to 3- times the human exposure at the 90/30 mg dose.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of tolvaptan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tolvaptan is present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is possible that the drug will be present in human milk, but relative levels may vary (see Data). Because of the potential for serious adverse reactions, including liver toxicity, electrolyte abnormalities (e.g., hypernatremia), hypotension, and volume depletion in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with JYNARQUE.</p> <p><u>Data</u> In lactating rats administration of radiolabeled tolvaptan, lacteal radioactivity concentrations reached the highest level at 8 hours after administration and then decreased gradually with time with a half-life of 27.3 hours. The level of activity in milk ranged from 1.5- to 15.8-fold those in blood over the period of 72 hours post-dose. In a prenatal and postnatal study in rats, maternal toxicity was noted at 100 mg/kg/day or higher (≥4.4 times the human exposure at the 90/30 mg dose). Increased perinatal death and decreased body weight of the offspring were observed during the lactation period and after weaning at approximately 17.3 times the human exposure at the 90/30 mg dose.</p>
--	-----------------------------------	---

<p>欧州の SPC SAMSCA (2021年4月21日)</p> <p>JINARC (2021年5月25日)</p>	<p>SAMSCA Pregnancy There are no or limited amount of data from the use of tolvaptan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown. Samsca is contraindicated during pregnancy. Women of childbearing potential have to use effective contraception during tolvaptan treatment.</p> <p>Breast-feeding It is unknown whether tolvaptan is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of tolvaptan in breast milk. The potential risk for humans is unknown. Samsca is contraindicated during breast-feeding.</p> <p>Fertility Studies in animals showed effects on fertility. The potential risk for humans is unknown.</p> <p>JINARC Pregnancy There are no or limited amount of data from the use of tolvaptan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Jinarc is not recommended in women of childbearing potential not using contraception. Jinarc is contraindicated during pregnancy.</p> <p>Breast-feeding It is unknown whether tolvaptan is excreted in human breast milk. Studies in rats have shown excretion of tolvaptan in milk. A risk for the newborns/infants cannot be excluded. Jinarc is contraindicated during breast-feeding.</p> <p>Fertility Studies in animals showed effects on fertility. The potential risk for humans is unknown.</p>	
<p>オーストラリアの Prescribing Information</p> <p>SAMSCA (2021年3月26日)</p>		<p>SAMSCA Use in pregnancy Category D There are no adequate and well controlled studies of SAMSCA use in pregnant women. SAMSCA should not be used during pregnancy unless the potential benefit clearly justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Tolvaptan and/or its metabolites were shown to cross the placenta in rats and rabbits. In rats treated with tolvaptan during organogenesis, reduced fetal weights and delayed fetal ossification occurred at an oral dose of 1000 mg/kg/day (yielding 12-times the clinical AUC at the MHRD). In rabbits, there were abortions at oral doses ≥ 300 mg/kg/day (≥ 0.8-times the clinical AUC at the MRHD). At 1000 mg/kg/day (about 5-times the clinical AUC at the MRHD), there were increased rates of embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations. These adverse effects on embryofetal development were observed in conjunction with maternal toxicity (reduced maternal body weight gain and food consumption) although a direct effect of the drug cannot be excluded.</p> <p>The effect of SAMSCA on labour and delivery in humans is unknown.</p> <p>Use in lactation It is not known whether tolvaptan is excreted into human milk. Studies in rats have shown excretion of tolvaptan and/or its metabolites in breast milk at high levels. Breast feeding should be discontinued when receiving tolvaptan.</p> <p><参考：分類の概要></p> <p>Category D Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>

小児	<p>JINARC (2020年6月26日)</p> <p>米国の Prescribing Information SAMSCA (2021年4月22日) JYNARQUE (2020年10月19日)</p>	<p>JINARC Use in pregnancy Category D Tolvaptan and/or its metabolites were shown to cross the placenta in rats and rabbits. In rats treated with tolvaptan during organogenesis reduced fetal weights and delayed fetal ossification occurred at an oral dose of 1000mg/kg/day (yielding 17-times the clinical AUC at the MRHD). Teratogenicity was noted in rabbits given 1000 mg/kg/day (7.5 times the exposure from the 120 mg/day human dose on an AUC basis). The effects were increased rates of embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations. These adverse effects on embryofetal development were observed in conjunction with maternal toxicity (reduced maternal body weight gain and food consumption) although a direct effect of the drug cannot be excluded. No teratogenic effects were seen in rabbits at 300 mg/kg/day (about 1.25 to 2.65 times the exposure in humans at the 120 mg/day dose, based on AUC). However, increasing the dose from 300 mg/kg/day to 1000 mg/kg/day increased abortions from 1/17 to 5/18 animals. There are no adequate data from the use of tolvaptan in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential must use adequate contraceptive measures during Jinarc use. Jinarc must not be used during pregnancy</p> <p>Use in lactation It is unknown whether tolvaptan is excreted in human breast milk. Studies in rats have shown excretion of tolvaptan in milk. The potential risk for humans is unknown. Jinarc is contraindicated during breastfeeding.</p> <p><参考：分類の概要></p> <p>Category D Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p> <p>SAMSCA 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of SAMSCA in pediatric patients have not been established.</p> <p>JINARC 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of JYNARQUE in pediatric patients have not been established.</p>
	<p>欧州の SPC SAMSCA (2021年4月21日)</p> <p>JINARC (2021年5月25日)</p>	<p>SAMSCA 4.2 Posology and method of administration Posology Paediatric population The safety and efficacy of tolvaptan in children and adolescents under the age of 18 years have not yet been established. Samsca is not recommended in the paediatric age group.</p> <p>JINARC 4.2 Posology and method of administration Posology Paediatric population The safety and efficacy of tolvaptan in children and adolescents has not yet been established. No data are available. Tolvaptan is not recommended in the paediatric age group.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

この配合変化試験は、サムスカ顆粒 1%が医療機関で配合して投与されることが予想されるため、予想される処方について社内で実施された配合変化試験結果をまとめたものです。他剤との同時投与については各薬剤の添付文書をご確認ください。

保存形態：グラシン紙分包品

保存条件：30°C/75%RH

試験期間：配合直後、7日、14日、30日

試験項目：性状、残存率（%）、分包品質量変動率（%）

配合量：本品を他剤と表の配合比で配合しました。

試験実施：2016年、2017年（製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称）

■サムスカ顆粒 1%

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合比	試験項目	配合直後	保存期間		
				7日	14日	30日
ラシックス細粒 4% (サノフィ)	1 : 0.67	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	95.6	93.5	98.2
		質量変動率(%)	—	2.64	2.89	2.94
ジゴシン散 0.1% (中外製薬)	1 : 0.17	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	93.6	93.3	95.2
		質量変動率(%)	—	1.26	1.22	1.32
ミヤ BM 細粒 (ミヤリサン製薬)	1 : 0.33	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	93.9	96.1	97.9
		質量変動率(%)	—	1.96	2.03	2.02
タナドール顆粒 75% (田辺三菱製薬)	1 : 0.67	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	99.7	103.1	103.2
		質量変動率(%)	—	1.46	1.58	1.55
アテノロールドライシロップ 10%「EMEC」 (サンノーバ)	1 : 0.33	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	98.8	99.0	101.2
		質量変動率(%)	—	2.60	2.81	2.80
ウルソ顆粒 5% (田辺三菱製薬)	1 : 1.33	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	101.2	100.9	102.5
		質量変動率(%)	—	0.83	0.87	0.92
アスパラカリウム散 50% (田辺三菱製薬)	1 : 0.8	性状	—	—	小さな塊が みられた	アスパラカリウムが着色(白色→淡緑色)し、一部に凝集もみられた
		残存率(%)	100.0	98.7	98.1	97.5
		質量変動率(%)	—	7.80	10.51	12.67

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合比	試験項目	配合直後	保存期間		
				7日	14日	30日
ダイアモックス末 (三和化学研究所)	1 : 0.17	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	100.2	99.8	99.0
		質量変動率(%)	/	1.00	1.00	1.03
グルコンサン K 細粒 4mEq/g (ポーラファルマ)	1 : 1.67	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	96.9	97.3	98.8
		質量変動率(%)	/	2.31	4.40	4.88
ビオフィェルミン配合散 (ビオフィェルミン製薬)	1 : 0.67	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	98.0	96.1	97.3
		質量変動率(%)	/	4.91	5.31	5.40
ペルジピン散 10% (アステラス製薬)	1 : 0.07	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	100.5	100.2	100.2
		質量変動率(%)	/	1.38	1.37	1.40
10%アプレズリン散「チバ」 (ノバルティスファーマ)	1 : 0.13	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	98.9	99.4	99.8
		質量変動率(%)	/	1.38	1.40	1.37
ノイキノン顆粒 1% (エーザイ)	1 : 0.67	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	103.0	104.0	102.0
		質量変動率(%)	/	0.87	0.90	0.90
フェロミア顆粒 8.3% (サンノーバ)	1 : 0.8	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	104.1	102.5	104.1
		質量変動率(%)	/	0.90	0.90	0.92
ムコスタ顆粒 20% (大塚製薬)	1 : 0.33	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	100.0	99.0	101.9	101.1
		質量変動率(%)	/	2.00	2.01	2.04
アルダクトン A 細粒 10% (ファイザー)	1 : 0.33	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	定量不能	/	/	/
		質量変動率(%)	/	1.90	1.86	1.91
ワーファリン顆粒 0.2% (エーザイ)	1 : 0.33	性状	—	—	—	—
		残存率(%)	定量不能	/	/	/
		質量変動率(%)	/	1.53	1.47	1.50

残存率：配合直後のトルバブタンの含量平均値を 100.0%とした開始時からの残存率 (%)

定量不能：配合薬とトルバブタンの HPLC のピークが重なり分離定量不能

—：変化なし

①「心不全における体液貯留」の適正使用に関する資料

医師向け資料

資料名：サムスカを処方いただく前に（冊子）

資料名：サムスカを処方する前にご確認ください（リーフレット）

患者向け資料

資料名：入院でサムスカを服用される患者さんへ（冊子）

資料名：入院でサムスカを開始し、外来で継続服用される方へ（冊子）

②「肝硬変における体液貯留」の適正使用に関する資料

医師向け資料

資料名：サムスカを処方いただく前に（冊子）

資料名：サムスカを処方する前にご確認ください（リーフレット）

患者向け資料

資料名：入院でサムスカを服用される患者さんへ（冊子）

資料名：入院でサムスカを開始し、外来で継続服用される方へ（冊子）

③「SIADHにおける低ナトリウム血症」の適正使用に関する資料

医師向け資料

資料名：サムスカを処方いただく前に（冊子）

患者向け資料

資料名：サムスカを服用される患者さんへ（冊子）

④常染色体優性多発性のう胞腎の患者に処方された場合の流通管理体制及び適正使用に関する資料

医師向け資料

資料名：サムスカを処方いただく前に（冊子）

資料名：サムスカを処方いただくための必要事項（冊子）

薬剤師向け資料

資料名：サムスカを調剤する前にご確認ください（冊子）

患者向け資料

資料名：サムスカを服用される患者さんへ（冊子）

URL : <https://www.otsuka-elibrary.jp/>

