

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

劇薬 処方箋医薬品	V ₂ -受容体拮抗剤 トルバプタン口腔内崩壊錠
	トルバプタン OD 錠 7.5mg「オツカ」 トルバプタン OD 錠 15mg「オツカ」 Tolvaptan OD tablets Otsuka

剤形	トルバプタン OD 錠 7.5mg・15mg「オツカ」:口腔内崩壊錠
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	トルバプタン OD 錠 7.5mg : 1 錠中トルバプタン 7.5mg トルバプタン OD 錠 15mg : 1 錠中トルバプタン 15mg
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 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日: トルバプタン OD 錠 7.5mg : 2022 年 2 月 15 日 トルバプタン OD 錠 15mg : 2022 年 8 月 15 日
	薬価基準収載年月日: トルバプタン OD 錠 7.5mg : 2022 年 6 月 17 日 トルバプタン OD 錠 15mg : 2022 年 12 月 9 日
	発売年月日: トルバプタン OD 錠 7.5mg : 2022 年 6 月 17 日 トルバプタン OD 錠 15mg : 2022 年 12 月 9 日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: 株式会社大塚製薬工場 販売提携: 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	株式会社大塚製薬工場 輸液 DI センター フリーダイヤル: 0120-719-814 FAX: 03-5296-8400 受付時間: 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/

本 I F は 2022 年 12 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て、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	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	10

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	30
2. 薬理作用	30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	31
2. 薬物速度論的パラメータ	37
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37
4. 吸収	38
5. 分布	38

6. 代謝	39
7. 排泄	39
8. トランスポーターに関する情報	40
9. 透析等による除去率	40
10. 特定の背景を有する患者	40
11. その他	41

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	42
2. 禁忌内容とその理由	42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
5. 重要な基本的注意とその理由	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45
7. 相互作用	47
8. 副作用	49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
10. 過量投与	52
11. 適用上の注意	53
12. その他の注意	53

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	54
2. 毒性試験	55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	57
2. 有効期間	57
3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
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	57
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	57
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
11. 再審査期間	57
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58

XI. 文献

1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	61

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	62
2. その他の関連資料	62

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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。医療現場において幅広い年齢層の患者及び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口腔内崩壊（OD）錠が開発された。大塚製薬株式会社が製造販売する「サムスカ OD 錠」のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic: AG）としてトルバプタン OD 錠 7.5mg「オーツカ」は、2022年2月に、トルバプタン OD 錠 15mg「オーツカ」は、2022年8月に製造販売承認を取得した。

<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。

<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。

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）を示す。（30 頁参照）
- ② 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す。（15～29 頁参照）
- ③ 副作用の概要
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査は実施していない。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）。（49～52 頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ① 「サムスカ OD 錠」のオーソライズド・ジェネリックである。
- ② 原薬・添加剤・製造工場は「サムスカ OD 錠」と同一である。
- ③ 服薬を考慮した口腔内崩壊錠である。

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	—
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（令和4年6月16日：保医発0616第1号）「X. 14. 保険の給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「オーツカ」

トルバプタン OD 錠 15mg 「オーツカ」

(2) 洋名

Tolvaptan OD tablets 7.5mg Otsuka

Tolvaptan OD tablets 15mg Otsuka

(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）

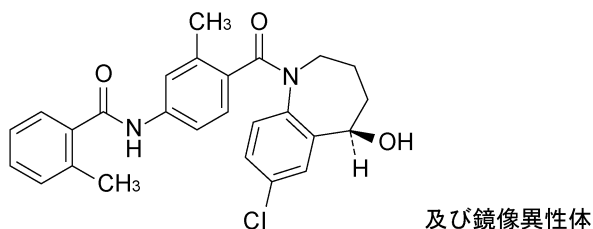
(2) 洋名（命名法）

Tolvaptan（JAN）

(3) ステム（s t e m）

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*)-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

該当しない

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	規格内	
加速試験	40℃ 75%RH		6 箇月	規格内	
苛酷 試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶 (気密)	3 箇月	規格内
	湿度	25℃ 90%RH			
	温湿度	40℃ 75%RH	ガラス容器 (開放)	6 箇月	規格内
	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)	規格内

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

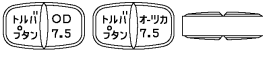

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠

(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)
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「オーツカ」	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
トルバプタン OD 錠 15mg 「オーツカ」	青色の割線入りの 素錠		8 (直径)	3.1	約 170

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	添加剤
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「オーツカ」	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
トルバプタン OD 錠 15mg 「オーツカ」	1錠中 トルバプタン 15mg	

(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 錠の安定性試験）

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	規格内
苛酷試験	湿度	30℃ 75%RH	無包装	6 箇月	水分増加, 硬度の变化あり (15mg 錠) ^{b)}
	光	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ ^{a)}	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)	規格内

測定項目：性状、水分、溶出性、含量、硬度等

a) 3,000 lx・50 μW/cm²

b) <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、硬度の变化あり（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。

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

トルバブタン OD 錠 7.5mg「オーツカ」 PTP：20 錠（10 錠×2）、100 錠（10 錠×10）

トルバブタン OD 錠 15mg「オーツカ」 PTP：20 錠（10 錠×2）、100 錠（10 錠×10）

(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
トルバブタン OD 錠 7.5mg「オーツカ」 トルバブタン OD 錠 15mg「オーツカ」	アルミピロー		PE、アルミ箔
	PTP	PTP シート	PP、アルミ箔
		バンド	PP

PE：ポリエチレン、PP：ポリプロピレン

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

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「オーツカ」

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

トルバプタン OD 錠 15mg 「オーツカ」

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

〈心不全における体液貯留〉

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〉

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。

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

〈効能共通〉

- 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]
- 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。
- 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。
- 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）

- 7.1 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。「Ⅷ. 7. 相互作用」の項もご参照ください。
- 7.2 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。
- 7.3 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されたサムスカ錠の第Ⅲ相臨床試験では、他の利尿薬にサムスカ錠の追加投与で実施しています。したがって、サムスカ錠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、サムスカ錠の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。
- 7.4 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 (7.5mg) 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、サムスカ錠の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 125mEq/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 (3.75mg) 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(参考) サムスカ錠の臨床データパッケージのうち、本剤の効能又は効果に関連する臨床試験を掲載した。

試験番号	試験の種類		対象被験者 (症例数)	試験概要 (用法・用量)	引用文献
1	第Ⅰ相試験 (国内)	臨床薬理試験	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)	1,2
2	第Ⅰ相試験 (国内)	臨床薬理試験	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)	2
3	第Ⅰ相試験 (国内)	臨床薬理試験	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)	2
4	第Ⅲ相試験 (国内)	臨床薬理試験	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)	3,4
5	第Ⅲ相試験 (国内)	臨床薬理試験	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)	5,6
6	第Ⅰ相試験 (海外)	臨床薬理試験	健康成人 (172例)	QTc に及ぼす影響 (5日：30mg、300mg)	7
7	第Ⅱ相試験 (国内)	用量探索試験	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)	8,9
8	第Ⅱ相試験 (国内)	用量反応試験	うっ血性心不全患者 (122例)	用量反応性、安全性 (7日：15mg、30mg、45mg)	10
9	第Ⅲ相試験 (国内)	検証的試験	うっ血性心不全患者 (110例)	有効性の検証、安全性 (7日：15mg)	11,12
10	第Ⅱ相試験 (国内)	検証的試験	腹水が残る肝硬変患者 (104例)	用量探索、安全性 (7日：7.5mg、15mg、30mg)	13,14
11	第Ⅲ相試験 (国内)	検証的試験	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)	15,16
12	第Ⅲ相試験 (国内)	安全性試験	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)	17,18
13	第Ⅲ相試験 (国内)	安全性試験	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)	19,20

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考> サムスカ錠の成績を以下に示す。

① 健康成人 (単回経口投与、試験番号 1) ^{1,2)}

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) ²⁾

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

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 4）^{3,4)}

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 5）^{5,6)}

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 健康成人 (QTc への影響、試験番号 6) ⁷⁾

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 400mg 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。」

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考> サムスカ錠の成績を以下に示す。

肝硬変における体液貯留患者（試験番号7）^{8,9)}

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15mg 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、15mg 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32.07ng/mL、32.21ng/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：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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

〈参考〉 サムスカ錠の成績を以下に示す。

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 8）¹⁰⁾

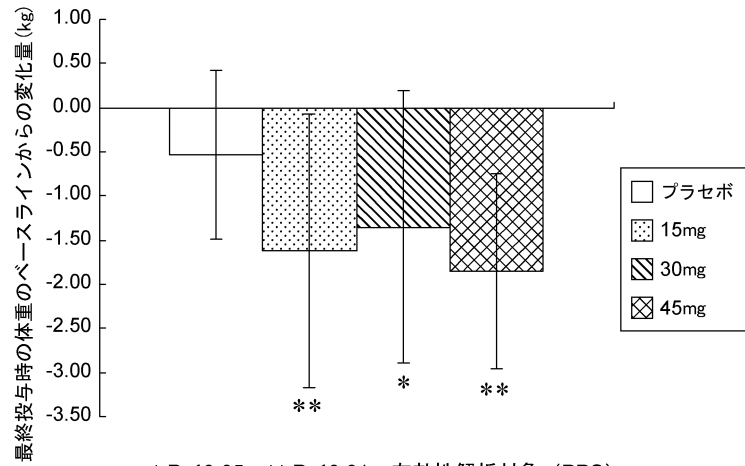
目的	フロセミド 40mg/日以上を投与していても過剰な体液貯留の残るうっ血性心不全患者を対象にトルバプタン 15mg、30mg、45mg 又はプラセボを 7 日間反復経口投与して体重減少に対する用量反応性を検討した。				
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験				
対象	過剰な体液貯留を伴ううっ血性心不全患者				
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 過剰な体液貯留により、浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、Ⅲ音のいずれかの症状が認められるうっ血性心不全患者 入院患者又は本治験のために観察期開始から終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（±1.0kg）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。				
	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	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±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した。

[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：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 9) ^{11,12)}

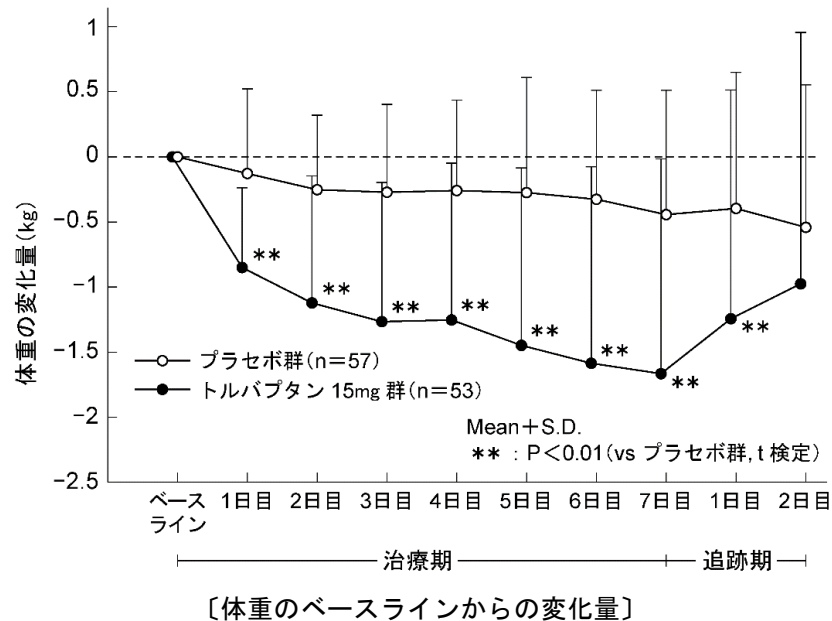
目的	既存の利尿薬治療を実施していても過剰な体液貯留が残るうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン 15mg 又はプラセボを 7 日間経口投与し、有効性及び安全性を検証した。			
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験			
対象	既存の利尿薬治療を実施していても過剰な体液貯留が残るうっ血性心不全患者			
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下のいずれかの利尿薬治療を実施している患者 <ul style="list-style-type: none"> － フロセミド 40mg/日相当量以上のループ利尿薬 － 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) ・ 入院患者又は本試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	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
	試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
* : FAS : Full Analysis Set、** PPS : Per Protocol Set				
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> 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 <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			
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 $-1.54 \pm 1.61\text{kg}$ (ベースライン: $59.42 \pm 12.30\text{kg}$ 、53 例) (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 $-0.45 \pm 0.93\text{kg}$ (ベースライン: $55.68 \pm 12.60\text{kg}$ 、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 -1.09kg (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。



〔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 759 mL 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、最終投与时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 10）^{13,14)}

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 7.5mg、15mg、30mg 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"> <tr> <td>併用する利尿薬の種類 (経口剤)</td> <td colspan="4">併用する利尿薬 (一般名) の 1 日用量の基準</td> </tr> <tr> <td>ループ利尿薬</td> <td>・フロセミド 40mg / 日以上</td> <td>・フロセミド 40mg/日相当量以上</td> <td>・ブメタニド: 1mg / 日以上</td> <td>・プレタニド: 6 mg / 日以上</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>・アゾセミド: 60mg / 日以上</td> <td>・トラセミド: 8mg / 日以上</td> </tr> <tr> <td>抗アルドステロン薬</td> <td colspan="4">スピロノラクトン 50mg / 日以上</td> </tr> </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 40mg / 日以上又は相当量以上の場合は、スピロノラクトンは 25mg / 日以上、スピロノラクトン 50mg / 日以上の場合は、フロセミド 20mg / 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	・フロセミド 40mg / 日以上	・フロセミド 40mg/日相当量以上	・ブメタニド: 1mg / 日以上	・プレタニド: 6 mg / 日以上				・アゾセミド: 60mg / 日以上	・トラセミド: 8mg / 日以上	抗アルドステロン薬	スピロノラクトン 50mg / 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	・フロセミド 40mg / 日以上	・フロセミド 40mg/日相当量以上	・ブメタニド: 1mg / 日以上	・プレタニド: 6 mg / 日以上																															
			・アゾセミド: 60mg / 日以上	・トラセミド: 8mg / 日以上																															
抗アルドステロン薬	スピロノラクトン 50mg / 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 7.5mg 群、15mg 群、30mg 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>7.5mg 群</th> <th>15mg 群</th> <th>30mg 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	7.5mg 群	15mg 群	30mg 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	7.5mg 群	15mg 群	30mg 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	<u>主要評価項目</u> 体重 (変化量) <u>副次的評価項目</u> 腹囲 (変化量)、下肢浮腫 (改善率)、胸水 (消失率) 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 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																																		

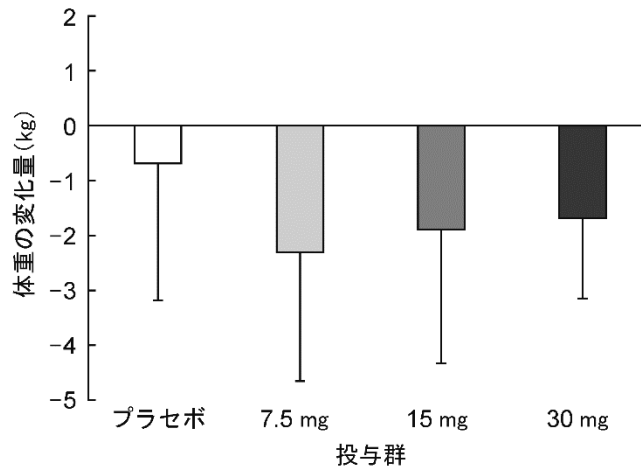
【結果】

＜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： $p = 0.3167$ ）、7.5mg 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、7.5mg 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 $-0.68 \pm 2.50\text{kg}$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）に対し、トルバプタン 7.5mg 群 $-2.31 \pm 2.35\text{kg}$ 、15mg 群 $-1.88 \pm 2.45\text{kg}$ 、30mg 群 $-1.67 \pm 1.46\text{kg}$ 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」は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 7.5mg 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 7.5mg 群 60.0% (15/25 例)、15mg 群 76.0% (19/25 例)、30mg 群 100.0% (25/25 例)、プラセボ群 61.5% (16/26 例) であった。7.5mg 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 7.5mg 群で発現率の高かった副作用 (発現率 10%以上) は、口渇 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：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。

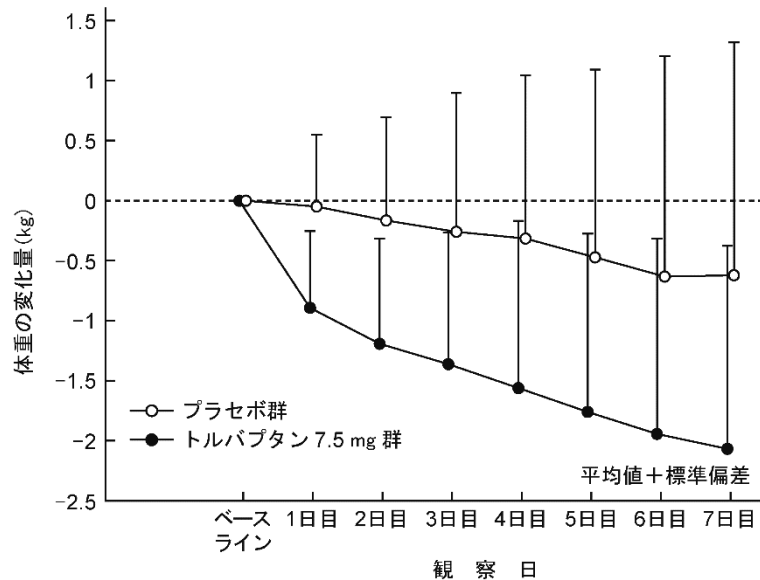
b) 二重盲検比較試験 (ASCITES-DOUBLEBLIND 試験、試験番号 11) ^{15,16)}

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。																		
試験デザイン	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 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^a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^aとして）20 mg/ 日以上+スピロラクトン 50 mg/ 日以上 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、アゼセミド：60 mg/日、 トラセミド：8 mg/日 ● 入院患者又は本試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>試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	試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																	
試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	<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> 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</p>																		
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 \pm 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 \sim -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例) (78例) (79例) (74例) (73例) (71例) (70例) (71例)
 トルバプタン 7.5 mg 群 (82例) (82例) (81例) (81例) (78例) (76例) (75例) (75例)

〔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.

大塚製薬社内資料：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

2) 安全性試験

該当資料なし

＜参考＞ サムスカ錠の成績を以下に示す。

①心不全における体液貯留患者を対象とした非盲検試験 (試験番号 12) ^{17,18)}

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。
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> <ol style="list-style-type: none"> 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 2) 治療期 I の 6 日目と 7 日目の体重の差が 1.0kg 以下

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	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
* : FAS : Full Analysis Set、** PPS : Per Protocol Set					
有効性評価項目	主要評価項目： 体重の変化量 副次的評価項目： 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				
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)				

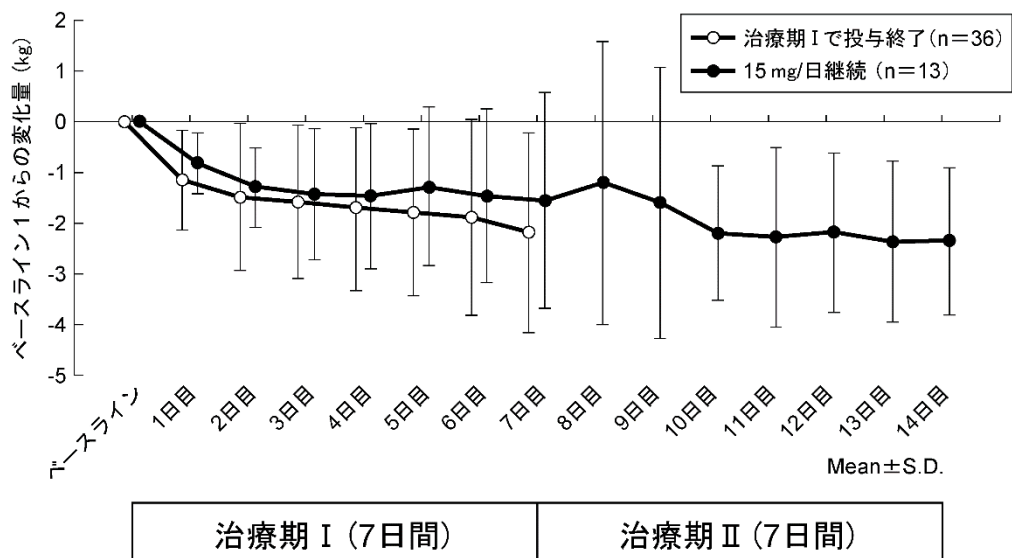
【結果】

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。



〔体重の変化量の推移図 (治療期 I 終了グループ、15mg/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：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 13）^{19,20)}

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"> <thead> <tr> <th>項目群</th> <th>7.5mg/日 継続</th> <th>15mg/日 増量</th> <th>全体^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計画時</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>投与例数</td> <td>30</td> <td>13</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>最大解析対象（FAS*）</td> <td>30</td> <td>13</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>治験実施計画書に適合した対象（PPS**）</td> <td>30</td> <td>13</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>薬物動態解析対象</td> <td>30</td> <td>13</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象</td> <td>30</td> <td>13</td> <td>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																														

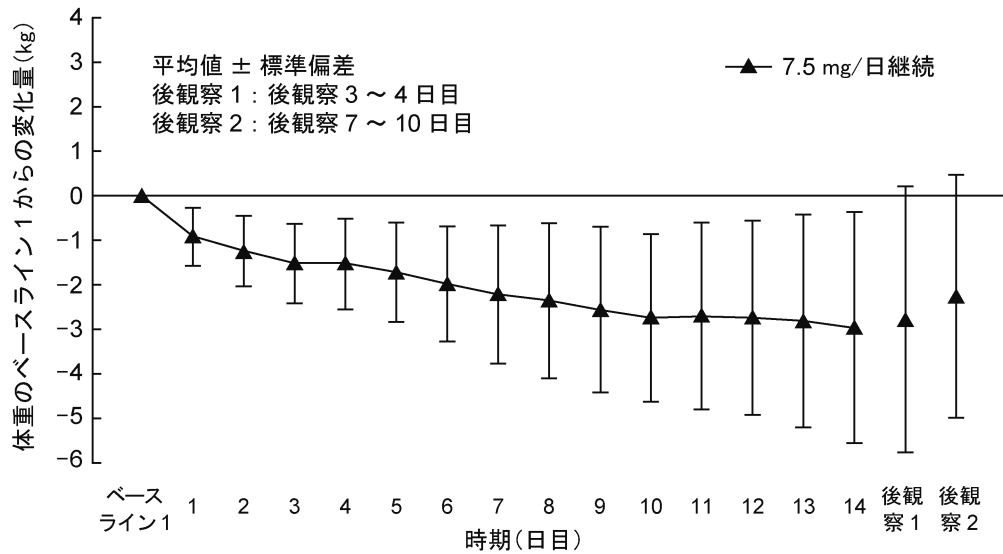
【結果】

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>

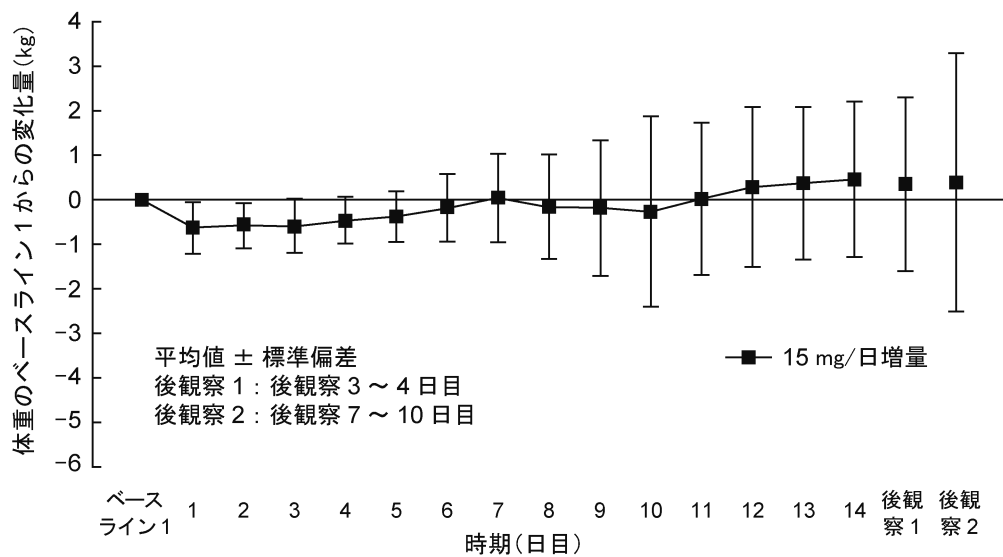
・ 体重の変化量

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。



例数 30 29 29 30 30 30 29 30 30 30 30 30 30 30 28 29 28

〔体重の変化量の推移図 (7.5 mg/日継続)〕



例数 13 13 13 13 13 13 13 13 12 12 11 11 11 11 12 12

〔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：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7.5 mgを1日1回経口投与する。」です。

(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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

トルバプタンリン酸エステルナトリウム

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

作用部位：腎

作用機序：トルバプタンは、バソプレシン V₂-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²¹⁾。

(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 ± 0.06 nmol/L であった^{21,22)} (*in vitro*)。

② 利尿作用

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）^{22,23)}。

③ 抗浮腫作用

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^{24,25)}。

④ 腹水減少作用

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²⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考> サムスカ錠の成績を以下に示す。

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²⁾。

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。」

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

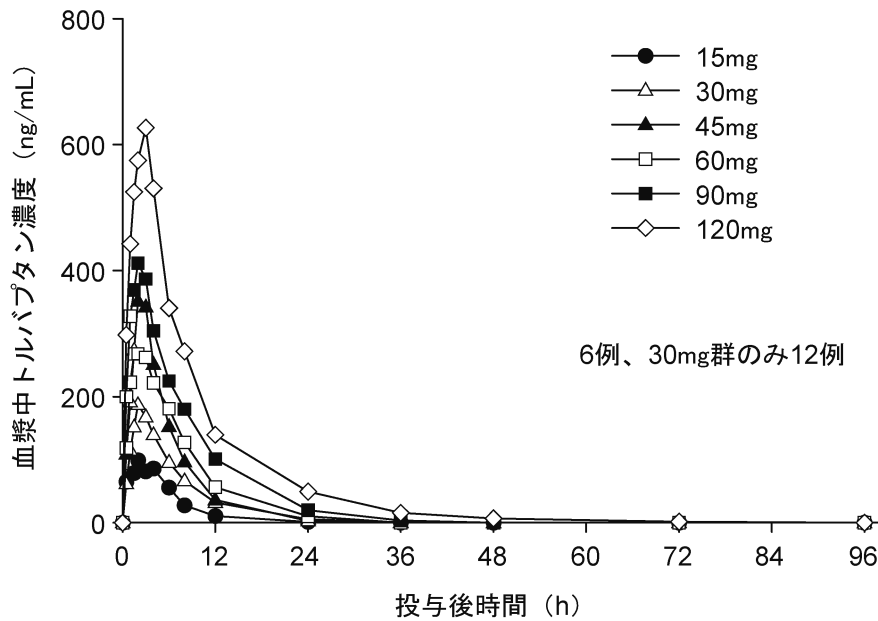
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>サムスカ錠の成績を以下に示す

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。



〔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。」

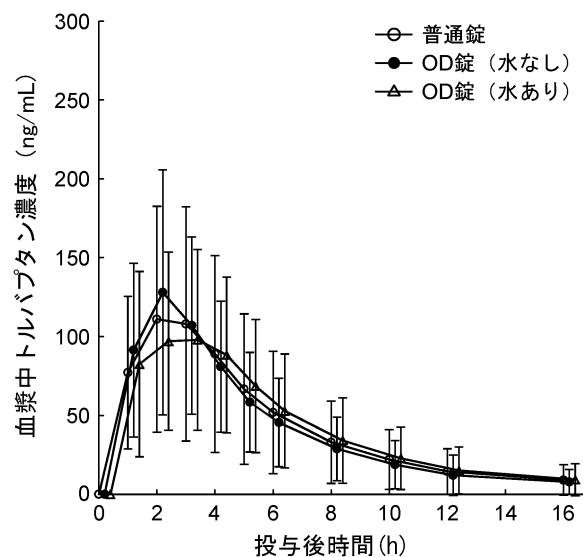
② 単回投与（普通錠と OD 錠）

健康成人にトルバプタン 15mg（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²⁷⁾。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、OD 錠と普通錠は生物学的に同等であった。また、トルバプタン 7.5mg OD 錠は「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、標準剤をトルバプタン 15mg OD 錠とした時、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²⁸⁾。

〔トルバプタン 15 mg 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)
普通錠 15mg	2.0 (1.0～4.0)	131±71	697±440	3.4±1.0
OD 錠 15mg (水なし)	2.0 (1.0～5.0)	149±73	674±361	3.2±1.0
OD 錠 15mg (水あり)	3.0 (1.0～5.0)	125±63	685±392	3.3±0.9

(Mean±S.D.、t_{max}のみ中央値（範囲）、39例（15mg）)



〔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

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。」

③ 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²⁹⁾。
- ・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³⁰⁾。

〔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⁵⁾。

〔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)

(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²⁾。

健康成人にトルバプタン 60mg²⁹⁾又は 90mg³⁰⁾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³¹⁾。

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³²⁾。

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) ³³⁾。

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 ³¹⁾。

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 はそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍になった ³⁴⁾。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 ³⁵⁾。

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³⁶⁾。

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
$C_{ss,max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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」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³⁷⁾。

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} ($\mu\text{g/mL}$)	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_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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} ($\mu\text{g/mL}$)	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_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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）³⁸⁾。

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_{τ} (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³⁹⁾。

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 _∞ (μg·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} (μg/mL)	2.90±1.00	2.61±1.31
t _{max} (h) ^a	1.5 (0.5_3)	1.5 (1_4)
AUC _∞ (μg·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 _∞ (μg·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 _∞ (μg·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。」

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、肝性浮腫患者を対象とした PPK 解析より求めた吸収速度定数 (ka) は、それぞれ 1.80hr⁻¹、1.65hr⁻¹であった^{40,41)}。

(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 であった^{40,41)}。

(5) 分布容積

心性浮腫患者、肝性浮腫患者を対象とした PPK 解析より求めた見かけの分布容積 (Vd/F) は、それぞれ 80.4L、104L であった^{40,41)}。

(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 (Vd/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 (Vd/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%)⁴⁰⁾。

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 (Vd/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%)⁴¹⁾。

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²⁾。

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⁴²⁾。主要吸収部位は小腸全域であった (ラット)⁴³⁾。

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。」

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

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、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⁴⁴⁾。

(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、卵黄嚢液中及び胎児における C_{max} はそれぞれ母動物における値の 23%、16% であった⁴⁵⁾。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、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⁴⁴⁾。

(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 (1.5～15.8 倍) を示し、高い乳汁移行性が認められた⁴⁴⁾。

(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⁴⁴⁾。

(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⁴⁴⁾。

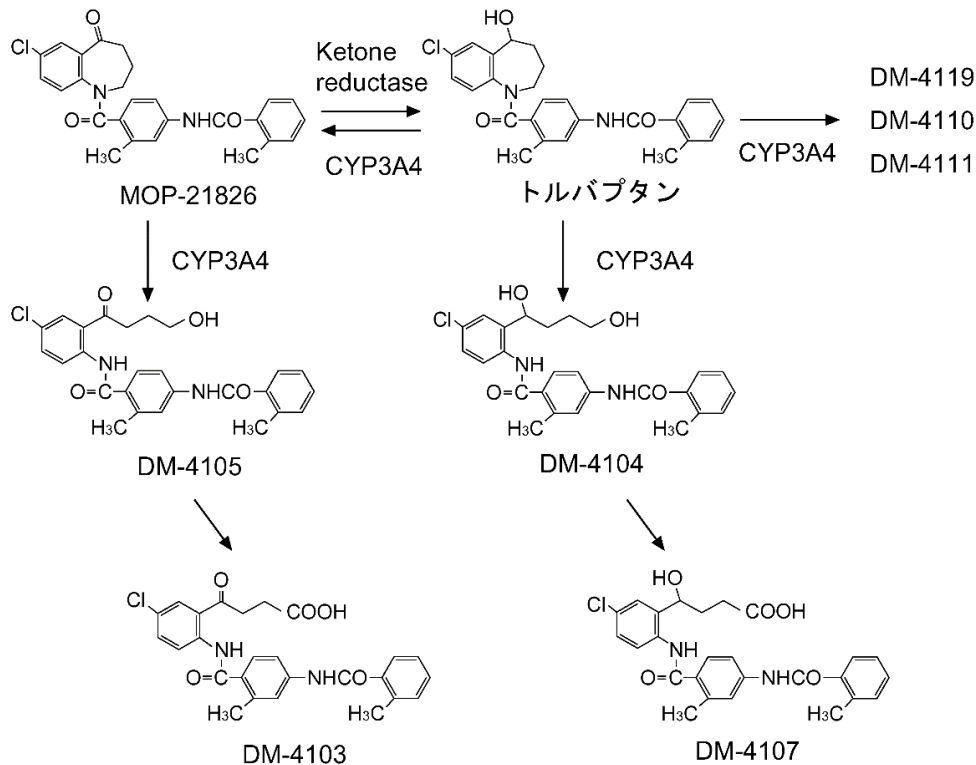
(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった (*in vitro*、限外ろ過)⁴⁴⁾。

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⁴⁶⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 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*)。⁴⁶⁾

(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 V₂-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⁴⁷⁾。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⁴⁾。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⁴⁸⁾。

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。」

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³⁸⁾。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*)^{49,50)}。

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%)⁴⁴⁾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¹⁰⁾。

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。」

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⁴¹⁾ (母集団解析)。

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。」

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⁵¹⁾。

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

（解説）はサムスカ錠の解説を示す。

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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）

承認時までのサムスカ錠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、サムスカ錠の国内市販後（心不全における体液貯留）において、サムスカ錠投与により、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。

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）

2.1 本剤の成分又は類似化合物（トルバプタンリン酸エステルナトリウム等）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（トルバプタンリン酸エステルナトリウム等）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。ベンゾアゼピン環を有する化合物には、トルバプタンリン酸エステルナトリウム以外に、ペナゼプリル塩酸塩、ミルタザピン、2022 年 4 月 1 日に薬価基準収載削除となったモザパブタン塩酸塩等があります。

なお、本剤は有効成分としてトルバプタン、添加剤としてトウモロコシデンブ、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。

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。

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）

サムスカ錠の試験において動物実験（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。

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。

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。

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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]
- 8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。
- 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。
- 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]
- 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 参照]
- 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。
- 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)

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

- 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。
- 8.6 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。
- 8.7 サムスカ錠の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.、11.1.3、11.1.4 参照]
- 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）

- 8.8 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。
- 8.9 サムスカ錠の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。
- 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。
- 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.、11.1.3、11.1.4 参照]
- 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）

- 8.10 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。
- サムスカ錠の国内市販後（心不全における体液貯留）において、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。
- 8.11 本剤の投与による重篤な肝機能障害が、サムスカ錠の国内市販後（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、サムスカ錠の

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。

- 8.12 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。
- 8.13 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。

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

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、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、口渴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。

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。

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12mEq/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、7.5、7.6、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

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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及び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。

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。

(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⁴⁵⁾。また、動物実験（ウサギ⁴⁵⁾、ラット⁴⁴⁾）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⁴⁴⁾。

(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、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、サムスカ錠の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、口渴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、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. 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³¹⁾。
- ・ 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³²⁾。
- ・ 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³⁶⁾。

「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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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³¹⁾。

「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⁵²⁾。

「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。	本剤の水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 デスモ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。」

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 参照]

(解説)

サムスカ錠の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)

サムスカ錠の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.、8.4、8.8、8.12 参照]

(解説)

サムスカ錠の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.、8.4、8.8、8.12、9.1.3 参照]

(解説)

サムスカ錠の 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。[8.5 参照]

(解説)

サムスカ錠の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）

サムスカ錠の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）

サムスカ錠の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）

サムスカ錠の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）

サムスカ錠の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、サムスカ錠の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、サムスカ錠の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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 処置</p> <p>血液透析は有効ではないと考えられる。</p>
--

(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 本剤は舌の上に乗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

適応外であるが、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）⁵³⁾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 上昇又は血清 AST 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 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 上昇の多くは、投与開始 3～14 ヶ月の間に認められた。[8.5 参照]

(解説)

サムスカ錠の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）の同時上昇がサムスカ錠投与群の 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サムスカ錠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 上昇の多くは、投与開始 3～14 ヶ月の間に認められました。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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⁴⁵⁾。

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⁴⁵⁾

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⁴⁵⁾

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/日以上の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/日以上の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⁴⁵⁾

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⁴⁵⁾

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⁴⁵⁾

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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 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⁴⁵⁾

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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$) 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：トルバプタン OD 錠 7.5mg・15mg 「オーツカ」
 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

36 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. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり
 その他の患者向け資材：入院でトルバプタンを開始し、外来で継続服用される方へ（心不全編）
 入院でトルバプタンを開始し、外来で継続服用される方へ（肝硬変編）
 トルバプタン OD 錠を服薬される患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サムスカ OD 錠 7.5mg・15mg（大塚製薬）
 同 効 薬：トルバプタンリン酸エステルナトリウム

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
トルバプタンOD錠 7.5mg「オーツカ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00151	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日
トルバプタンOD錠 15mg「オーツカ」	2022 年 8 月 15 日	30400AMX00320	2022 年 12 月 9 日	2022 年 12 月 9 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

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「オーツカ」
 「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」の効能又は効果、用法及び用量
 が追加：2022 年 9 月 7 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

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「オーツカ」	2139011F3050	2139011F3050	127971901	622797101
トルバプタン OD 錠 15mg 「オーツカ」	2139011F4065	2139011F4065	127972601	622797201

14. 保険給付上の注意

○本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

○使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和4年6月16日：保医発0616第1号）

3薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

本剤の警告において、「本剤投与により、急激な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。」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) 社内資料：単回経口投与試験（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.3）
- 2) Kim, S. R. et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S5-S17. (PMID: 22120090)
- 3) 社内資料：心性浮腫患者における臨床薬理試験（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.5）
- 4) Inomata, T. et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S57-S65. (PMID: 22120094)
- 5) 社内資料：肝性浮腫患者における臨床薬理試験（サムスカ錠 2013 年 9 月 13 日承認、CTD2.7.6.4）
- 6) Sakaida, I. et al. : *J Int Med Res.* 2012; **40**(6): 2381-2393. (PMID: 23321196)
- 7) 社内資料：QTc に及ぼす影響（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.4）
- 8) 社内資料：肝性浮腫患者における用量探索試験（サムスカ錠 2013 年 9 月 13 日承認、CTD2.7.6.5）
- 9) Okita, K. et al. : *J Gastroenterol.* 2010; **45**(9): 979-987. (PMID: 20387081)
- 10) Matsuzaki, M. et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S19-S31. (PMID: 2212009)
- 11) Matsuzaki, M. et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S33-S45. (PMID: 22120092)
- 12) 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（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.5）
- 13) 社内資料：肝性浮腫患者における用量設定試験（サムスカ錠 2013 年 9 月 13 日承認、CTD2.7.6.4）
- 14) Okita, K. et al. : *Hepato Res.* 2014; **44**(1): 83-91. (PMID: 23530991)
- 15) Sakaida, I. et al. : *Hepato Res.* 2014; **44**(1): 73-82. (PMID: 23551935)
- 16) 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（サムスカ錠 2013 年 9 月 13 日承認、CTD2.7.6.4）
- 17) 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（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.5）
- 18) Fukunami, M. et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S47-S56. (PMID: 22120093)
- 19) 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（サムスカ錠 2013 年 9 月 13 日承認、CTD2.7.6.5）
- 20) Sakaida, I. et al. : *J Int Med Res.* 2013 ; **41**(3): 835-847. (PMID: 23685892)
- 21) Yamamura, Y. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998 ; **287**(3): 860-867, 1998 (PMID: 9864265)
- 22) Miyazaki, T. et al. : *Cardiovasc. Drug Rev.* 2007; **25**(1): 1-13. (PMID: 17445084)
- 23) Hirano, T. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; **292**(1): 288-294. (PMID: 10604960)
- 24) Miyazaki, T. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S77-S82. (PMID: 22120096)
- 25) Onogawa, T. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S67-S76. (PMID: 22120095)
- 26) Miyazaki, T. et al. : *Hepato Res.* 2013; **43**(11): 1224-1230. (PMID: 23413814)
- 27) 社内資料：OD 錠の生物学的同等性
- 28) 社内資料：in vitro 溶出同等性試験
- 29) 社内資料：食事の影響試験 60mg（サムスカ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
- 30) 社内資料：食事の影響試験 90mg（サムスカ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.3）
- 31) Shoaf, S. E. et al. : *Br J Clin Pharmacol.* 2011; **73**(4): 579-587. (PMID: 21988334)
- 32) 社内資料：フルコナゾールとの相互作用
- 33) Shoaf, S.E. et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; **68**(2): 207-211. (PMID: 21853290)
- 34) 社内資料：ロバスタチンとの相互作用 1（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.3）
- 35) 社内資料：ロバスタチンとの相互作用 2（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
- 36) Shoaf, S.E. et al. : *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005; **10**(3): 165-171. (PMID: 16211205)
- 37) Shoaf, S.E. et al. : *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2012; **1**(2): 67-75. (PMID: 27121221)
- 38) Shoaf, S.E. et al. : *J Clin Pharmacol.* 2011; **51**(5): 761-769. (PMID: 20679500)
- 39) Shoaf, S.E. et al. : *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; **50**(2): 213-222. (PMID: 17703139)
- 40) 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（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.3）

- 41) 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（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.3)
- 42) Shoaf, S. E. et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; **50**(2): 150-156. (PMID: 22257581)
- 43) 社内資料：ラットにおける吸収部位特異性の評価
- 44) Furukawa, M. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S83-S89. (PMID: 22120098)
- 45) Oi, A. et al. : *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; **25**(Suppl.1): S91-S99. (PMID: 22120097)
- 46) 社内資料：ヒトにおける推定代謝経路（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.2)
- 47) 社内資料：代謝物の薬理作用（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 48) 社内資料：吸収、分布、代謝、排泄試験（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.3)
- 49) 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
- 50) Slizgi, J. R. et al : *Tox. Sci.* 2016; **149**(1): 237-250. (PMID: 26507107)
- 51) 社内資料：年齢、性別による影響（サムスカ錠 2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.6.3)
- 52) Shoaf, S. E. et al. : *Kidney Int.* 2014; **85**(4): 953-961. (PMID: 24048380)
- 53) Torres, V.E.et al. : *N. Engl. J. Med.* 2012; **367**(25): 2407-2418. (PMID: 23121377)

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。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

患者向け資材（冊子）

資材名：入院でトルバプタンを開始し、外来で継続服用される方へ（心不全編）

入院でトルバプタンを開始し、外来で継続服用される方へ（肝硬変編）

トルバプタン OD 錠を服薬される患者さんへ

