

2022 年 3 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

872139

## 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

V<sub>2</sub>-受容体拮抗剤

劇薬  
処方箋医薬品

**サムタス<sup>®</sup>点滴静注用 8mg**  
**サムタス<sup>®</sup>点滴静注用 16mg**

トルバプタンリン酸エステルナトリウム注射剤  
**Samtasu<sup>®</sup> for I.V. infusion**

剤形	注射剤
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	サムタス点滴静注用 8mg : 1 バイアル中トルバプタンリン酸エステルナトリウム 8.56mg サムタス点滴静注用 16mg : 1 バイアル中トルバプタンリン酸エステルナトリウム 17.12mg
一般名	和名：トルバプタンリン酸エステルナトリウム（JAN） 洋名：Tolvaptan Sodium Phosphate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年 3月 28日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
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 <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a>

本 I F は 2022 年 3 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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	8
12. その他	8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
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……………17
2. 薬理作用……………17

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………22
2. 薬物速度論的パラメータ……………28
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………29
4. 吸収……………29
5. 分布……………29
6. 代謝……………30
7. 排泄……………31
8. トランスポーターに関する情報……………31
9. 透析等による除去率……………31
10. 特定の背景を有する患者……………31
11. その他……………32

## 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……………33
2. 禁忌内容とその理由……………33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………33
5. 重要な基本的注意とその理由……………34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………35
7. 相互作用……………37
8. 副作用……………39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………44
10. 過量投与……………44
11. 適用上の注意……………44
12. その他の注意……………45

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………46
2. 毒性試験……………46

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………48
2. 有効期間……………48
3. 包装状態での貯法……………48
4. 取扱い上の注意……………48
5. 患者向け資材……………48
6. 同一成分・同効薬……………48
7. 国際誕生年月日……………48
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……………48

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	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49

## **XI. 文献**

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52

## **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	53
2. その他の関連資料	53

## 略語表

略語	略語内容
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>∞</sub>	投与後0時間から∞時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>t</sub>	投与後0時間から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積
AVP	アルギニンバソプレシン
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性蛋白質
BNP	Brain natriuretic peptide 脳性ナトリウム利尿ペプチド
cAMP	cyclic adenosine monophosphate サイクリックアデノシンーリン酸
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
CL1	トルバプタンリン酸エステル の全身クリアランス
CL5	トルバプタンの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	最高濃度、最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 チトクロームP450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
F4	トルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ
h	hour 時間
HeLa	human endocervical carcinoma cell line ヒト子宮頸部癌由来株
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration 50%阻害濃度
IV	intravenous 静脈内
KA	トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数
Ki	Inhibition constant 阻害定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed model for repeated measures 混合モデルを用いた経時データ解析
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
ND	not detected 検出せず
NYHA	New York Heart Association ニューヨーク心臓協会
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide N 末端プロBNP
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
PAP	Prostatic acid phosphatase 前立腺酸性ホスファターゼ
Q1	トルバプタンリン酸エステル の中央コンパートメントと末梢コンパートメント1間のクリアランス
Q2	トルバプタンリン酸エステル の中央コンパートメントと末梢コンパートメント2間のクリアランス
Q3	トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス
S.E.	standard error of the mean 標準誤差
t <sub>1/2,Z</sub>	最終相の消失半減期
t <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRACP-5b	Tartrate resistant acid phosphatase-5b 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
V <sub>1a</sub> -受容体	バソプレシンV <sub>1a</sub> 受容体
V <sub>1b</sub> -受容体	バソプレシンV <sub>1b</sub> 受容体

略語	略語内容
$V_2$ -受容体	バソプレシン $V_2$ 受容体
V1	トルバプタンリン酸エステル $V_1$ の中央コンパートメントの分布容積
V2	トルバプタンリン酸エステル $V_2$ の末梢コンパートメント1の分布容積
V3	トルバプタンリン酸エステル $V_3$ の末梢コンパートメント2の分布容積
V5	トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積
V6	トルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積
$V_{ss}$	定常状態時の分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

サムタス®〔一般名：トルバプタンリン酸エステルナトリウム（以下、本剤）〕は、大塚製薬株式会社において電解質排泄の増加を伴わない水利尿作用を持つ薬剤として開発されたトルバプタン経口剤をもとに、静脈内投与を目指して開発されたバソプレシン V<sub>2</sub>-受容体拮抗薬の点滴静注用製剤です。

本剤はバソプレシン V<sub>2</sub>-受容体拮抗薬であるサムスカ®（トルバプタン）の水酸基をリン酸エステル化し、水溶性を向上することにより静脈内投与を可能としたプロドラッグであり、生体においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され、活性の主体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮します。

利尿薬は、心不全患者のうっ血による自覚症状と身体所見の改善に有効な薬剤として推奨されています。現在国内では、静脈内投与可能な利尿薬としてはループ利尿薬が汎用されており、ループ利尿薬で十分な効果が得られない場合などは抗アルドステロン薬が併用されることもあります。しかしながら、これらの既存の静脈内投与可能な利尿薬だけでは十分な効果が得られない場合や既存静注利尿薬の増量ができない場合があります。また、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化などにより、利尿薬の効果が減弱する場合があります。そのような心不全患者に対して、トルバプタン経口剤と同様に併用効果が期待できる既存利尿薬とは作用機序の異なる静脈内投与可能な水利尿作用を有する利尿薬が求められています。

国内で実施した第Ⅲ相非劣性検証試験では、バソプレシン V<sub>2</sub>-受容体拮抗薬以外の既存利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者を対象に、サムタス点滴静注用 16mg のサムスカ錠 15mg に対する非劣性が検証されました。また、国内で実施した第Ⅲ相非盲検試験では、バソプレシン V<sub>2</sub>-受容体拮抗薬以外の利尿薬（注射剤）を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者のうち、経口摂取が困難又は不可能な患者を対象に、サムタス点滴静注用 8mg 又は 16mg を静脈内投与した際の忍容性が確認され、サムタス点滴静注用 8mg・16mg は 2022 年 3 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ました。

## 2. 製品の治療学的特性

- ① バソプレシン V<sub>2</sub>-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。（17、18 頁参照）
- ② トルバプタンの t<sub>max</sub> の中央値はサムタス 16mg 単回静脈内投与時 1.52 時間、サムスカ 15mg 単回経口投与時 4.07 時間でした。（23 頁参照）
- ③ 国内第Ⅲ相非劣性検証試験において、サムスカ錠 15mg に対するサムタス点滴静注 16mg の非劣性が検証され、他の利尿薬への追加投与により利尿効果を示し、体重減少及びうっ血による自覚症状と身体所見の改善を示しました。（12~14 頁参照）
- ④ 経口摂取が困難又は不可能な患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験において、ベースラインと比較して体重減少、うっ血性所見及び NYHA 心機能分類の改善を示しました。（15、16 頁参照）
- ⑤ 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、汎血球減少、血小板減少、高カリウム血症、肝性脳症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

消化管における吸収障害の影響を受けにくい製剤として、点滴静注用製剤を開発しました。

## 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材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 RMP	策定中
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	作成中
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	

(2022年3月時点)

## 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。

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

現在、RMP 策定中である。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

サムタス®点滴静注用 8mg  
サムタス®点滴静注用 16mg

#### (2) 洋名

Samtasu® for I.V. infusion 8mg  
Samtasu® for I.V. infusion 16mg

#### (3) 名称の由来

バソプレシン V<sub>2</sub>-受容体拮抗薬の経口剤「Samsca® (サムスカ®)」のプロドラッグとして、点滴静注用製剤が新たに加わる（足す、＋）ことに由来する

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

トルバプタンリン酸エステルナトリウム（JAN）

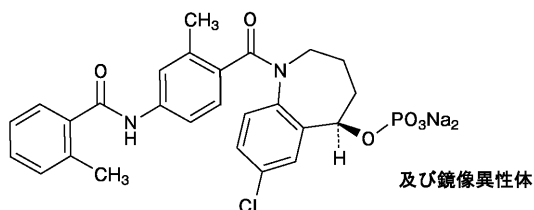
#### (2) 洋名（命名法）

Tolvaptan Sodium Phosphate（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：C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P

分子量：572.88

### 5. 化学名（命名法）又は本質

Disodium (5*R*S)-7-chloro-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzamido)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*benzazepin-5-yl phosphate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-61815（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

白色の結晶性の粉末又は粒である。

##### (2) 溶解性

本品は N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、N-メチルピロリドン又はベンジルアルコールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくい。

溶 媒	試料 1g を溶かすのに 要する溶媒量(mL)
N,N-ジメチルホルムアミド	0.9
N-メチルピロリドン	9
ベンジルアルコール	9
水	25
エタノール (99.5)	99

##### (3) 吸湿性

動的水分吸脱着測定により吸湿性が認められた。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 7.0

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液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	450
4	4.2
7	0.36
10	0.006

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 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	ポリエチレン袋/ アルミ袋/ ファイバードラム	24 箇月 <sup>a</sup>	変化なし
				6 箇月 <sup>b</sup>	類縁物質の増加が認められるが、規格内であった。
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	類縁物質の増加が認められるが、規格内であった。
苛酷試験	高温度	50℃	褐色ガラス瓶 (気密)	3 箇月	変化なし
	高湿度	25℃ 90%RH	ガラス容器 (開放)	3 箇月	水分の増加が認められた。その他の項目に変化は認められなかった。
	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3000 lx・50 μW/cm <sup>2</sup> )	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	変化なし

a：申請時の安定性試験に使用されたロット、b：プロセスバリデーションのために製造されたロット

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

## 〔確認試験法〕

- ①定性反応（ナトリウム塩及びリン酸塩）
- ②紫外可視吸光度測定法
- ③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

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色の塊（凍結乾燥製剤）で、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で溶解する時、無色澄明な液となる。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

生理食塩液又は5%ブドウ糖液 50 mL で溶解時

pH：7～9

浸透圧比：約 1.0（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は1バイアル中に下記成分を含む凍結乾燥製剤で、用時溶解して用いる注射剤である。

販売名	サムタス点滴静注用 8 mg	サムタス点滴静注用 16 mg
有効成分・含量 <sup>注)</sup>	トルバプタンリン酸エステルナトリウム 8.56 mg	トルバプタンリン酸エステルナトリウム 17.12 mg
添加剤 <sup>注)</sup>	精製白糖（42.8 mg）、リン酸水素ナトリウム水和物（19.26 mg）、リン酸二水素ナトリウム水和物（0.321 mg）、水酸化ナトリウム（適量）、リン酸（適量）	

注) 調製及び投与時の損失を考慮し、1バイアルからトルバプタンリン酸エステルナトリウムを 8 mg 又は 16 mg 注射可能な量を確保するために過量充填されている。

#### (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

〔サムタス点滴静注用 8mg・16mg の安定性〕

試験の種類		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60% RH	ガラスバイアル瓶	18 箇月	規格内
加速試験		40°C/75% RH		6 箇月	規格内
苛酷試験	高温度	50°C		3 箇月	規格内
	光	180 万 lx・h/300 W・hr/m <sup>2</sup>		—	規格内

測定項目：性状、pH、類縁物質、定量法等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

〔調製方法〕

- ①本剤は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 50mL を用いて用時溶解及び希釈して使用すること。
- ②本剤 1 バイアルに生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 4mL を加えて溶解し、溶解液は全量注射筒に抜き取り、直ちに点滴静注用ボトル又はバッグに戻して希釈する。
- ③溶解時はゆっくりと 1～2 回転倒混和し、泡立たないようにすること。
- ④希釈後は速やかに使用すること。
- ⑤本剤を他剤と配合した時に、本剤と配合変化（混濁、浮遊物等）が認められる薬剤があるので、変色又は異物を認める場合は投与しないこと。また、配合変化試験データを参照すること。

〔溶解後の安定性〕

保存条件	包装形態	保存期間	結果
5°C	プラスチック製 輸液ボトル*	24 時間	変化なし
白色蛍光ランプ (照度：800 lx)		24 時間	変化なし

測定項目：性状、pH、類縁物質、定量法等

\*：大塚生食注又は大塚糖液 5%の 50 mL プラボトルを用いた。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤との併用が予想される薬剤との配合変化表の詳細を「XIII. 2. その他の関連資料」の項に記載。

## 9. 溶出性

該当しない

## 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

〈サムタス点滴静注用 8mg〉

1 バイアル×10 本

〈サムタス点滴静注用 16mg〉

1 バイアル×10 本

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 容器の材質

〔サムタス点滴静注用 8mg・16mg〕

バイアル	ガラス
ゴム栓	フッ素樹脂フィルムラミネート塩素化ブチルゴム
アルミキャップ	アルミニウム、ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 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

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

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16mg を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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心性浮腫患者」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

7.1 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。

7.2 経口水分摂取が困難な患者に投与する場合は、半量（8mg）から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に 16mg に増量できる。ただし、本剤投与後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10mEq/L を超えて上昇した翌日には増量しないこと。〔9.1.1 参照〕

7.3 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、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（8mg）から開始することが望ましい。〔9.1.2、9.1.3、9.8.1、9.8.3 参照〕

7.4 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〕

7.5 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。〔17.1.2 参照〕

#### (解説)

7.1 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。心性浮腫患者に対して国内で実施した第Ⅲ相試験では、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。

7.2 経口水分摂取が困難な患者は、経口飲水に問題がない患者と比較して、高ナトリウム血症などの水利尿作用に基づく副作用のリスクが高まるおそれがあります。経口水分摂取が困難な患者を対象に実施した第Ⅲ相非盲検試験（TRITON-HF 試験、試験番号 9）では、開始用量を半量（8mg）とし、効果不十分な場合は翌日以降に 16mg に増量することで、本剤の安全性を確認しています。

7.3 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、本剤の活性の主体であるトルバプタンの心性浮腫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（8mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

7.4 本剤の活性の主体であるトルバプタンは、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、トルバプタンの代謝が阻害され、トルバプタン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。

7.5 本剤は、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心性浮腫患者の体液貯留所見（下肢浮腫、頸静脈怒張）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。

## 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 (症例数)	概要 (用法・用量)	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
1	第 I 相試験 (国内)	健康成人男性 (54 例)	安全性、薬物動態、薬力学的作用 (単回投与 5 分間：0.3～30mg)	◎	—
2	第 I 相試験 (国内)	健康成人男性 (36 例)	安全性、薬物動態、薬力学的作用 (反復投与 1 分間：1.25～20mg)	◎	—
3	第 I 相試験 (国内)	健康成人男性 (18 例)	安全性、薬物動態、薬力学的作用、投与方法検討 (単回投与 1 分間、5 分間、2 時間：7.5、15mg)	◎	—
4	第 I 相試験 (英国)	健康成人男性 (日本人) (8 例)	薬物動態 (マスバランス)、安全性 (単回投与 1 時間：16mg)	◎	35
5	第 II 相試験 (国内)	心性浮腫患者 (60 例)	用量探索、有効性、薬物動態、薬力学的作用、安全性 (5 日：2～16mg)	◎	1, 2
6	第 I 相試験 (国内)	健康成人男性 (14 例)	薬物相互作用、安全性 (単回投与 1 時間：4mg)	◎	19
7	第 I 相試験 (国内)	健康成人男性 (48 例)	QT/QTc 評価 (単回投与 1 時間：16、32mg)	◎	3
8	第 III 相試験 (国内)	心性浮腫患者 (294 例)	有効性、安全性、薬力学的作用、薬物動態 (5 日：16mg)	◎	4
9	第 III 相試験 (国内)	経口摂取困難又は不可能な心性浮腫患者 (45 例)	安全性、有効性、薬力学的作用 (最長 5 日：開始用量 8 mg、増量基準を基に Day 2 又は Day 3 に 16 mg へ増量)	◎	5, 6

### (2) 臨床薬理試験

#### ①心性浮腫患者（試験番号 5）<sup>1,2)</sup>

バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有する心性浮腫患者に、本剤 2mg、4mg、8mg、16mg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間静脈内投与又はトルバプタン錠 15mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、トルバプタン錠 15mg 経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる本剤静脈内投与の用量及びトルバプタン錠を対照とした本剤の薬物動態、有効性及び薬力学的作用、安全性を検討した。

- ・本剤 16mg がトルバプタン 15mg 経口投与時のトルバプタン曝露量に最も近く、同程度であった。(VII. 1. (2)②反復投与 (心性浮腫患者)」の項参照)
- ・最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は本剤 2mg 群で  $-0.6 \pm 0.6$  kg、本剤 4mg 群で  $-1.1 \pm 0.8$  kg、本剤 8mg 群で  $-1.5 \pm 1.1$  kg、本剤 16mg 群で  $-2.1 \pm 1.8$  kg、トルバプタン 15mg 群で  $-1.7 \pm 1.2$  kg であり、本剤群及びトルバプタン群で最終投与時の体重はいずれもベースラインと比べて減少した。
- ・1 日尿量は、本剤群及びトルバプタン群で治験期間を通してベースラインから増加した。尿浸透圧は、本剤群及びトルバプタン群で治験期間を通してベースラインから低下した。血清ナトリウム濃度は、本剤 8mg 群、16mg 群及びトルバプタン 15mg 群で Day 2 にベースラインからわずかに上昇し、治験期間を通じてその濃度付近を維持した。血清カリウム濃度は、本剤群及びトルバプタン群で治験期間を通して注目すべき変化は認められなかった。

・副作用の発現割合は、本剤 2、4、8 及び 16mg を投与された被験者で 12.5% (6/48 例) であり、トルバプタン 15mg を投与された被験者の 41.7% (5/12 例) より低かった。副作用は、本剤 2mg 群の 2 例、4mg 群の 2 例、16mg 群の 2 例、トルバプタン 15mg 群の 5 例に発現した。本剤群及びトルバプタン群で 3 例以上に発現した副作用はなかった。

社内資料：心性浮腫患者における第 II 相試験

Sato, N. et al. : Circ J. 2021 Sep 11. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0430.

②健康成人 (QT/QTc 評価、試験番号 7) <sup>3)</sup>

健康成人を対象に、本剤 16mg 又は 32mg を 1 時間かけて静脈内投与した結果、本剤投与後のすべての時点で、QTcF のベースラインからの変化量の点推定値は 5msec を上回ることなく、両側 90% の信頼区間の上限はベースラインから 10msec を上回ることにはなかった。そのため、ICH Guideline E14 に準じ、本剤投与後に QTcF 延長が認められないことが示された。

社内資料：健康成人における QT/QTc 評価試験

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①心性浮腫患者

a) 非劣性検証試験 (OPTION-HF 試験、試験番号 8) <sup>4)</sup>

目的	バソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有する心性浮腫患者を対象に、本剤 16mg の 5 日間静脈内投与又はトルバプタン錠 15mg の 5 日間経口投与後の体重変化量を主要評価項目として、本剤 16mg のトルバプタン錠 15mg に対する非劣性を検証する。 また、本剤 16mg のその他の有効性、安全性、薬力学的作用、及び薬物動態をトルバプタン錠 15mg と比較検討する。			
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間、非劣性検証			
対象	バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有する心性浮腫患者			
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 以下のいずれかの利尿薬治療（経口剤）を実施している患者                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- フロセミド錠/細粒 40mg/日相当量以上のループ利尿薬</li> <li>- ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬（類似薬含む）との併用（用量は問わない）</li> <li>- ループ利尿薬と抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬との併用（用量は問わない）</li> </ul> </li> <li>・ 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心性浮腫患者</li> <li>・ 20 歳以上 85 歳以下の男女（同意取得時点）</li> <li>・ 入院患者又は導入期前日（Day -4）から治療期終了まで入院可能な患者</li> </ul>			
用法・用量	本剤 16mg 及びプラセボ錠、又はプラセボ注及びトルバプタン錠 15mg のいずれかの組み合わせの治験薬が投与された。トルバプタン錠 15mg 又はそのプラセボ錠のいずれか 1 日 1 回 1 錠を経口投与後、直ちに本剤 16mg 又はそのプラセボのいずれかを 1 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した。			
被験者数	項目：群	本剤 16mg 群	トルバプタン 15mg 群	合計
	計画時	144 例	144 例	288 例
	投与例数	149 例	145 例	294 例
	最大解析対象 (FAS*)	149 例	145 例	294 例
	薬物動態解析対象	149 例	145 例	294 例
	薬力学解析対象	149 例	145 例	294 例
	安全性解析対象	149 例	145 例	294 例
* : FAS : Full Analysis 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ベースラインからの変化量 <u>副次的評価項目</u> うっ血性所見（下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、肺ラ音、III音、心胸郭比）、NYHA心機能分類
薬物動態評価項目	トルバプタンリン酸エステル（フリー体）及びトルバプタンの血漿中薬物濃度
薬力学評価項目	1日尿量、1日飲水量、1日水分収支、血清ナトリウム濃度、血清カリウム濃度、血清浸透圧、バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度、血漿中 BNP 濃度、血漿中レニン活性、血清 NT-proBNP 濃度、血清トロポニン I 濃度）、1日尿中ナトリウム排泄量、1日尿中カリウム排泄量、尿浸透圧
安全性評価項目	有害事象、臨床検査（妊娠検査を含む）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、12誘導心電図

## 【結果】

## &lt;主要評価項目&gt;

- 体重のベースラインからの変化量

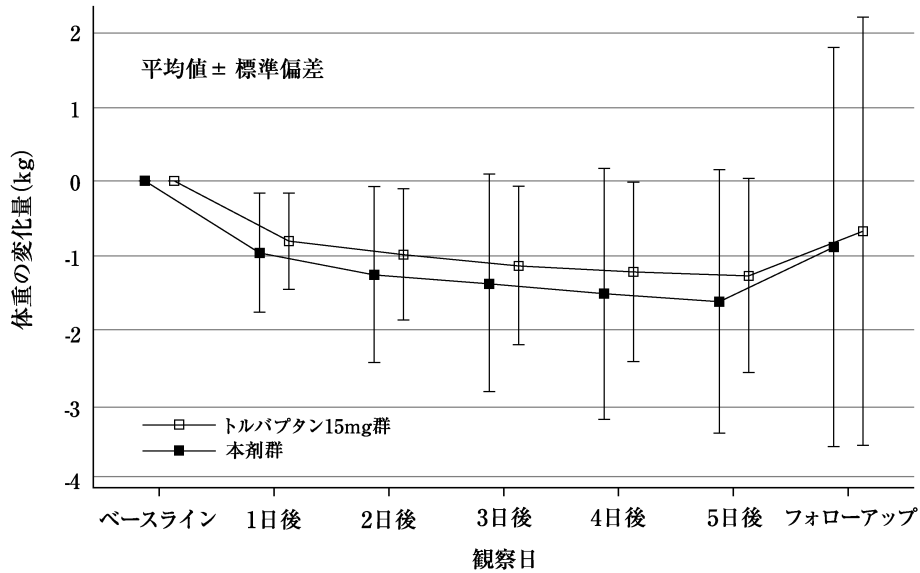
最終投与時の体重のベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は、本剤 16mg 群-1.67kg (-1.93、-1.41)、トルバプタン 15mg 群-1.36kg (-1.62、-1.10) で、いずれの投与群もベースラインから減少した。本剤 16mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は-0.31kg (-0.68、0.06) で、95%信頼区間の上限は 0.48 以下であることから、本剤のトルバプタンに対する非劣性が検証された。いずれの投与群でも体重は治療期を通して減少傾向が認められ、前日からの体重の減少量は投与 1 日後で最大となり、本剤 16mg では-0.97kg (平均値)、トルバプタン 15mg 群では-0.82kg (平均値) 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 (FAS)〕

投与群	例数	ベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	トルバプタン 15mg 群に対する差 (95%信頼区間)
本剤 16mg 群	149	-1.67 (-1.93、-1.41)	-0.31 (-0.68、0.06) <sup>b</sup>
トルバプタン 15mg 群	144	-1.36 (-1.62、-1.10)	

a : ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値 (95% 信頼区間)

b : 非劣性マージン 0.48



トルバプタン15mg群	145例	142例	140例	136例	135例	135例	144例
本剤群	149例	145例	142例	141例	140例	135例	148例

〔体重のベースラインからの変化量〕

<副次的評価項目>

本剤 16mg 群では、トルバプタン 15mg 群と同程度に最終投与時における心性浮腫に伴う所見（下肢浮腫、頸経静脈怒張）及び NYHA 心機能分類が改善した。

〔心性浮腫に伴う所見及び NYHA 心機能分類の変化（最終投与時）〕

項目	本剤 16mg 群 [例数]	トルバプタン 15mg 群 [例数]	トルバプタン 15mg 群 に対する差 (95%信頼区間)
下肢浮腫の改善率 (%) <sup>a</sup>	68.9 [84/122]	75.7 [84/111]	-6.8 (-18.4, 5.1)
頸静脈怒張の変化量 (cm) <sup>b, c</sup>	-2.89 (-3.45, -2.33) [52]	-3.15 (-3.68, -2.62) [59]	0.26 (-0.52, 1.03)
肝腫大の変化量 (cm) <sup>b, c</sup>	-0.93 (-1.44, -0.43) [12]	-0.88 (-1.43, -0.33) [10]	-0.06 (-0.83, 0.71)
肺うっ血の改善率 (%) <sup>a</sup>	56.1 [69/123]	64.7 [77/119]	-8.6 (-21.0, 4.0)
肺ラ音の消失率 (%) <sup>a</sup>	74.3 [26/35]	78.9 [15/19]	-4.7 (-27.2, 22.3)
Ⅲ音の消失率 (%) <sup>a</sup>	31.7 [13/41]	31.0 [13/42]	0.8 (-19.5, 21.2)
心胸郭比の変化量 (%) <sup>b, c</sup>	-2.06 (-2.62, -1.51) [148]	-1.99 (-2.56, -1.42) [143]	-0.08 (-0.87, 0.72)
NYHA 心機能分類の 改善率 (%) <sup>d</sup>	44.9 [61/136]	42.5 [51/120]	2.4 (-10.2, 14.6)

a : ベースラインで所見ありの患者を対象に集計

b : ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計

c : ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値 (95%信頼区間)

d : ベースラインで NYHA 心機能分類がクラス II 以上であった患者を対象に集計

## &lt;薬力学評価項目&gt;

1日尿量 (mL) は、本剤 16mg 群及びトルバプタン 15mg 群の両群で治療期を通してベースラインから増加した。いずれの群でも 1日尿量は投与 1日後にベースラインから最も増加した。各時期の 1日尿量及び 1日尿量のベースラインからの変化量は、両群で同程度であった。

## 〔1日尿量〕

投与群	時期	例数 <sup>a</sup>	平均値	標準偏差	ベースラインからの変化量		
					例数 <sup>b</sup>	平均値	標準偏差
本剤 16mg 群	ベースライン	145	1666.8	799.2	-	-	-
	1日後	137	2927.7	1356.0	135	1253.7	1085.0
	2日後	139	2462.6	1280.6	136	779.3	1076.5
	3日後	140	2352.5	1276.2	136	673.7	1066.3
	4日後	135	2277.5	1169.0	133	578.1	977.7
	5日後	129	2123.6	1070.0	128	457.2	960.3
トルバプタン 15mg 群	ベースライン	139	1528.3	687.5	-	-	-
	1日後	136	2497.6	1065.5	133	968.6	950.9
	2日後	135	2246.5	990.4	131	728.0	928.6
	3日後	133	2128.5	972.8	128	617.6	882.4
	4日後	132	2087.9	885.3	127	582.5	744.0
	5日後	132	2009.0	841.2	127	503.0	710.5

a : 各時期で測定値を有する患者を対象に集計

b : 各時期及びベースラインで測定値を有する患者を対象に集計

血清ナトリウム濃度は、本剤 16mg 群及びトルバプタン 15mg 群で投与 1日後にベースラインから上昇し、治療期を通じてその濃度付近を維持した。両群の変化の程度は同様であった。

血清カリウム濃度は、本剤 16mg 群及びトルバプタン 15mg 群で治療期を通して注目すべき変化は認められなかった。

## &lt;安全性評価項目&gt;

副作用発現頻度は、本剤 16mg 群で 149 例中 45 例 (30.2%)、トルバプタン 15mg 群で 145 例中 44 例 (30.3%) であった。主な副作用は、本剤 16mg 群では口渇 13 例 (8.7%)、脱水 10 例 (6.7%)、高ナトリウム血症 4 例 (2.7%) 及び口内乾燥 4 例 (2.7%)、トルバプタン 15mg 群で口渇 15 例 (10.3%)、口内乾燥 8 例 (5.5%)、脱水 6 例 (4.1%)、高ナトリウム血症 3 例 (2.1%) 及び便秘 3 例 (2.1%) であった。

社内資料：心性浮腫患者を対象とした第Ⅲ相非劣性検証試験

## 2) 安全性試験

①心性浮腫患者（経口摂取が困難又は不可能な患者）

a) 非盲検試験（TRITON-HF 試験、試験番号 9）<sup>5,6)</sup>

目的	バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬（注射剤）を投与していても過剰な体液貯留を有する心性浮腫患者のうち、経口摂取が困難又は不可能な患者を対象に、本剤 8mg 又は 16mg を 1 日 1 回最長 5 日間、静脈内投与したときの忍容性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有する心性浮腫患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>ループ利尿薬（注射剤かつフロセミド静脈注射換算で 20mg/日以上）を投与している患者</li> <li>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心性浮腫患者</li> <li>20 歳以上 85 歳以下の男女（同意取得時点）</li> <li>試験責任又は分担医師により経口摂取が困難又は不可能と判断された患者</li> <li>入院患者又は同意取得時から治療期終了まで入院可能な患者</li> </ul>
用法・用量	本剤を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与した。開始用量は 8mg とした。Day 2（該当する場合は Day 3 にも）に増量判定を行い、増量基準を満たす場合は 16mg に増量し、満たさない場合は 8mg を継続投与した。また、16mg 増量後に水利尿作用に基づく有害事象により減量が必要な場合、8mg へ減量した。減量後の 16mg への再増量は許容しなかった。
投与期間	<p>最長 5 日間</p> <p>以下のいずれかに該当すると試験責任又は分担医師が判断した場合、投与期間が 5 日未満でも投与を終了した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ない場合</li> <li>経口摂取のみで体液管理が可能となった場合</li> </ul>
被験者数	45 例
有効性評価項目	体重、うっ血性所見[下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、呼吸困難（呼吸数、夜間発作性呼吸困難、起座呼吸、患者による呼吸困難の評価）、肺うっ血、肺ラ音、III 音、心胸郭比]、NYHA 心機能分類
薬力学評価項目	尿量、水分摂取量、水分収支、血清ナトリウム濃度、血清カリウム濃度、血清浸透圧、バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度、血漿中 BNP 濃度、血漿中レニン活性、血清 NT-proBNP 濃度、血清トロポニン I 濃度）、尿中ナトリウム排泄量、尿中カリウム排泄量、尿浸透圧
安全性評価項目	有害事象、臨床検査（妊娠検査を含む）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、12 誘導心電図

## 【結果】

## ＜有効性評価項目＞

最終投与時の体重のベースラインからの変化量、心性浮腫に伴う所見及び NYHA 心機能分類の変化の結果を以下に示した。

項目	結果[例数] <sup>a</sup>
体重の変化量 (kg) <sup>b</sup>	-3.01 ± 2.57 <sup>c</sup> [44]
下肢浮腫の改善率 (%) <sup>d</sup>	73.7 [28/38]
頸静脈怒張の変化量 (cm) <sup>b</sup>	-4.06 ± 2.36 <sup>c</sup> [19]
肝腫大の変化量 (cm) <sup>b</sup>	-2.13 [4]
呼吸数の変化量 (回/分)	-3.24 [45]
夜間発作性呼吸困難の消失率 (%) <sup>d</sup>	93.1 [27/29]
起座呼吸の消失率 (%) <sup>d</sup>	84.8 [28/33]
患者による呼吸困難の評価の改善率 (%) <sup>d</sup>	97.2 [35/36]
肺うっ血の改善率 (%) <sup>d</sup>	81.8 [36/44]
肺ラ音の消失率 (%) <sup>d</sup>	72.2 [26/36]
III 音の消失率 (%) <sup>d</sup>	72.2 [13/18]
心胸郭比の変化量 (%) <sup>b</sup>	-2.29 [45]
NYHA 心機能分類の改善率 (%) <sup>e</sup>	70.7 [29/41]

a : 改善率及び消失率は該当例数/評価対象例数

b : ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計

c : 平均値±標準偏差

d : ベースラインで所見ありの患者を対象に集計

e : ベースラインで NYHA 心機能分類がクラス II 以上であった患者を対象に集計

#### <安全性評価項目>

副作用発現頻度は、45 例中 6 例 (13.3%) であった。副作用は、口内乾燥 2 例 (4.4%)、心室性頻脈、悪心、高カルシウム血症、高ナトリウム血症及び腎機能障害が各 1 例 (2.2%) であった。

社内資料：心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験

Kinugawa, K. et al. : Circ J. 2022 Mar 10. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0926.

#### (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

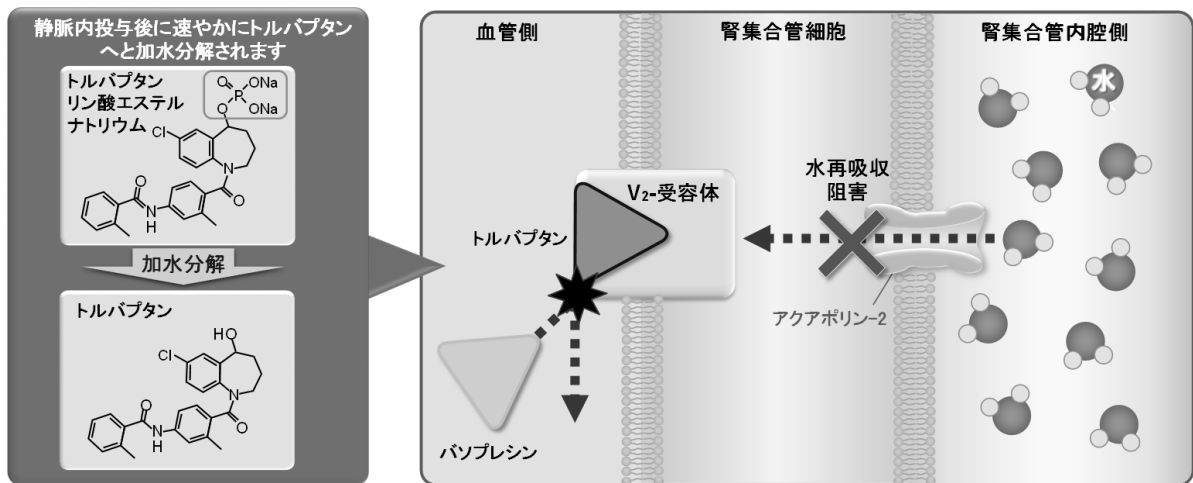
トルバプタン

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

トルバプタンリン酸エステルナトリウムは、バソプレシン  $V_2$ -受容体拮抗薬であるトルバプタンの水酸基をリン酸エステル化し、水溶性を向上することで静脈内投与可能としたトルバプタンのプロドラッグである。生体においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され、活性の主体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮する。



トルバプタンリン酸エステルナトリウムは、静脈内投与後速やかにトルバプタンへと加水分解され、腎臓の集合管に存在するバソプレシン  $V_2$ -受容体に対する拮抗作用により、アクアポリン-2（水チャネル）の発現を抑制し、水の再吸収を抑制することで、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。

監修：かわぐち心臓呼吸器病院 内科統括部長・循環器内科部長・副院長 佐藤 直樹

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① バソプレシン $V_2$ -受容体拮抗作用

トルバプタンリン酸エステルナトリウム及び活性の主体であるトルバプタンは、ヒトバソプレシン  $V_2$ -受容体発現細胞において、標識バソプレシンの  $V_2$ -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  $V_2$ -受容体発現細胞において、トルバプタンリン酸エステルナトリウム及びトルバプタンは 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  $V_2$ -受容体拮抗作用を有していることが示された。トルバプタンリン酸エステルナトリウム及びトルバプタンのヒトバソプレシン  $V_2$ -受容体に対する阻害定数は、それぞれ  $6.13 \pm 1.34 \text{ nmol/L}$  及び  $0.43 \pm 0.06 \text{ nmol/L}$  であった。

##### i) バソプレシン $V_2$ -受容体拮抗作用 (*in vitro*)<sup>7,8)</sup>

活性の主体であるトルバプタンは受容体結合試験において、組み換え型ヒトバソプレシン  $V_2$ -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  $V_2$ -受容体に対し  $0.43 \pm 0.06 \text{ nmol/L}$ 、 $V_{1a}$ -受容体に対し  $12.3 \pm 0.8 \text{ nmol/L}$  であり、 $V_{1a}$ -受容体よりも  $V_2$ -受容体に対し約 29 倍高い親和性を示した。トルバプタンリン酸エステルナトリウムはヒト  $V_2$  受容体への結合を阻害し、 $K_i$  値は  $6.13 \pm 1.34 \text{ nmol/L}$  であり、トルバプタンと比較して低く、約 1/14 であった。

## 〔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)	
		トルバプタンリン酸エステルナトリウム	トルバプタン
ヒト	V <sub>2</sub> -受容体	6.13±1.34 (4)	0.43±0.06 (5)
	V <sub>1a</sub> -受容体	54.2±16.8 (4)	12.3±0.8 (6)
	V <sub>1b</sub> -受容体	ND (3)	ND (4)

平均値±標準偏差、( )内の数字は例数を示す。

ND: 試験最高濃度 (10 または 100µmol/L) でも 50%以上の阻害が認められず 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 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<sup>7,9)</sup>

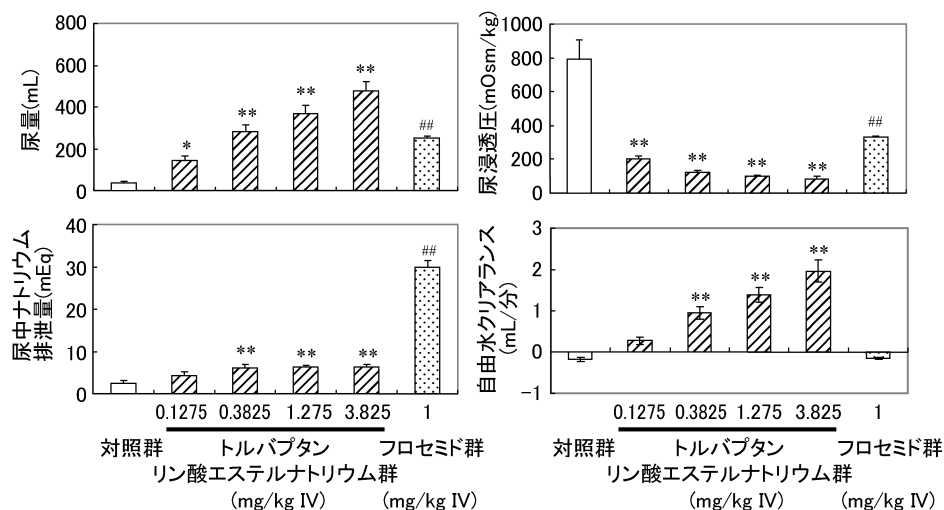
活性の主体であるトルバプタンは、ヒトバソプレシン V<sub>2</sub>-受容体発現 HeLa 細胞において、バソプレシン (1nmol/L) による cAMP 産生を濃度依存的に抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 8.0±2.7nmol/L であった。トルバプタンリン酸エステルナトリウムは、1µmol/L の濃度で、バソプレシン (1nmol/L) による cAMP 産生を抑制し、バソプレシン V<sub>2</sub>-受容体拮抗作用を示した。また、トルバプタンリン酸エステルナトリウムと活性の主体であるトルバプタンは、いずれもそれ自身では 1µmol/L の濃度で cAMP 産生を増加させず、バソプレシン V<sub>2</sub>-受容体アゴニスト作用はみられなかった。

## ②利尿作用 (イヌ、ラット)

トルバプタンリン酸エステルナトリウムは、覚醒ラット及びイヌに単回静脈内投与すると、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。この作用は、尿浸透圧の低下とともに自由水クリアランスが用量依存的に正の値へ上昇したことから、トルバプタンと同様の水利尿作用と特徴づけられた。トルバプタンリン酸エステルナトリウムの水利尿作用は、覚醒ラットに 7 日間反復静脈内投与しても減弱せず維持された。

i) 単回静脈内投与時の利尿作用 (イヌ、ラット)<sup>10,11)</sup>

トルバプタンリン酸エステルナトリウムの単回静脈内投与 (ラット: 0.1275~12.75mg/kg、イヌ: 0.1275~3.825mg/kg) は、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) は尿中ナトリウム排泄量が増加したが、トルバプタンリン酸エステルナトリウム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、用量依存的に自由水クリアランスを増加させ、正の値に転じさせたことから、トルバプタンリン酸エステルナトリウムの利尿作用は従来の塩類排泄型利尿薬とは異なり、選択的に自由水の排泄を増加させる水利尿作用を示した。



平均値±標準偏差、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: 乱塊法分散分析モデルを用いて、対照群に対してトルバプタンリン酸エステルナトリウムは Dunnett 検定 (両側)、フロセミドは対応のない t 検定 (両側) を行った。

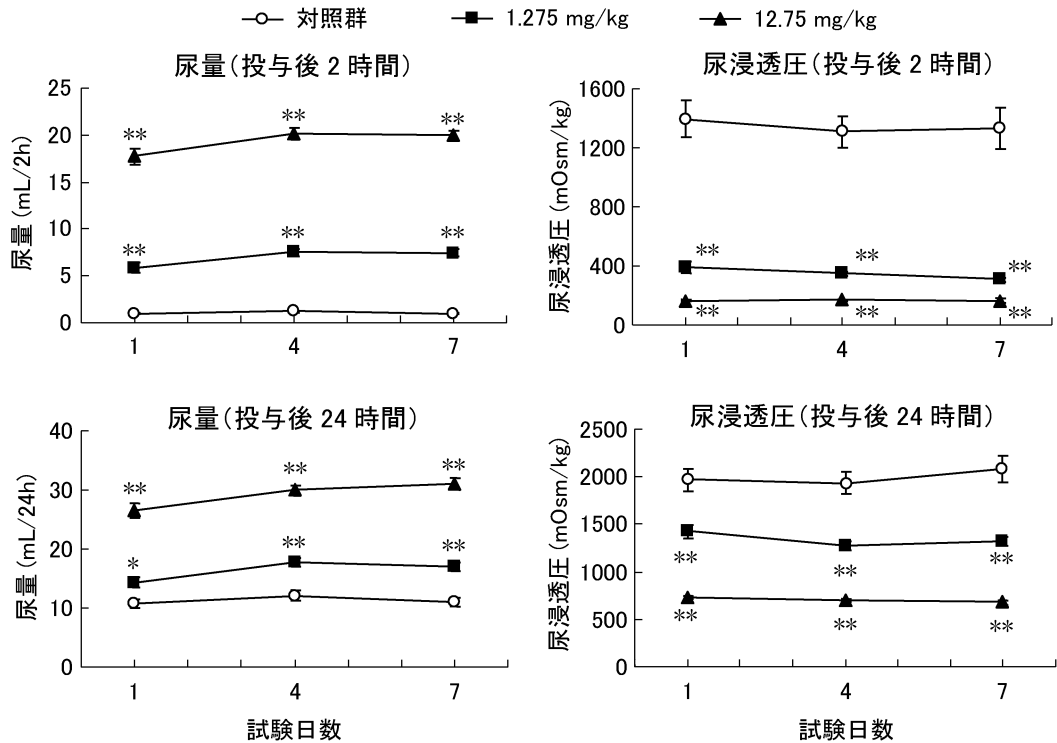
## 〔覚醒イヌにおける単回静脈内投与による尿量、尿浸透圧、尿中ナトリウム排泄及び自由水クリアランスに対する作用 (投与後 3 時間での評価)〕

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。

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

ii) 反復静脈内投与時の利尿作用 (ラット)<sup>12)</sup>

覚醒ラットにトルバプタンリン酸エステルナトリウム (1.275 及び 12.75mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した結果、用量依存的に投与後 2 時間及び 24 時間累積尿量は増加し、尿浸透圧は低下した。



平均値±標準偏差、n=8、\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (対照群との比較)

検定: 混合効果モデル (MMRM 法) を用い、群間又は交互作用に有意差 (p < 0.05) が見られたため、測定日毎に対照群に対して Dunnett 検定 (両側) を行った。

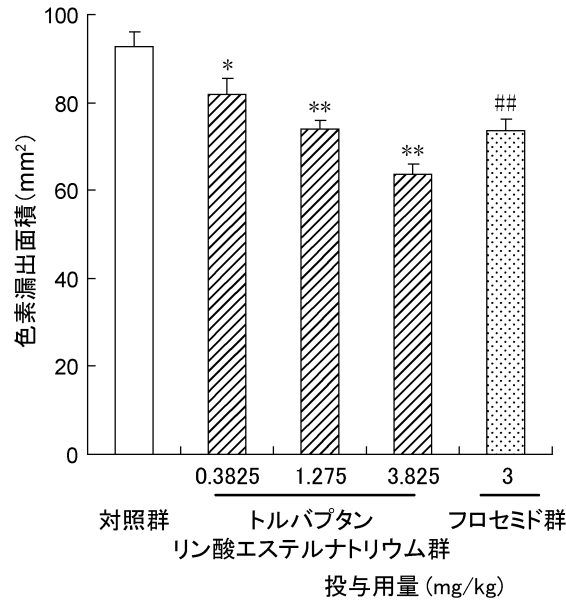
〔覚醒ラットにおけるトルバプタンリン酸エステルナトリウム反復静脈内投与時の尿量及び尿浸透圧に対する作用〕

③抗浮腫作用 (ラット)

トルバプタンリン酸エステルナトリウムは 2 種の末消浮腫モデル (ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル及びカラゲニン誘発足浮腫モデル) において利尿作用を伴った抗浮腫作用を示した。

i) ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル (ラット)<sup>13)</sup>

ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いて、末梢における抗浮腫効果をヒスタミン投与部位への色素漏出面積を指標として検討した。トルバプタンリン酸エステルナトリウム (0.3825、1.275 及び 3.825mg/kg 単回静脈内投与) は、ヒスタミン投与部位への色素の漏出を用量依存的に減少させ、ヒスタミンによる血管透過性の亢進を抑制した。トルバプタンリン酸エステルナトリウム 1.275mg/kg 投与時の尿量の増加及び色素漏出面積の抑制は、フロセミド 3mg/kg 単回静脈内投与時と同程度を示した。



被験物質投与後は絶食・絶水下で試験を行った。

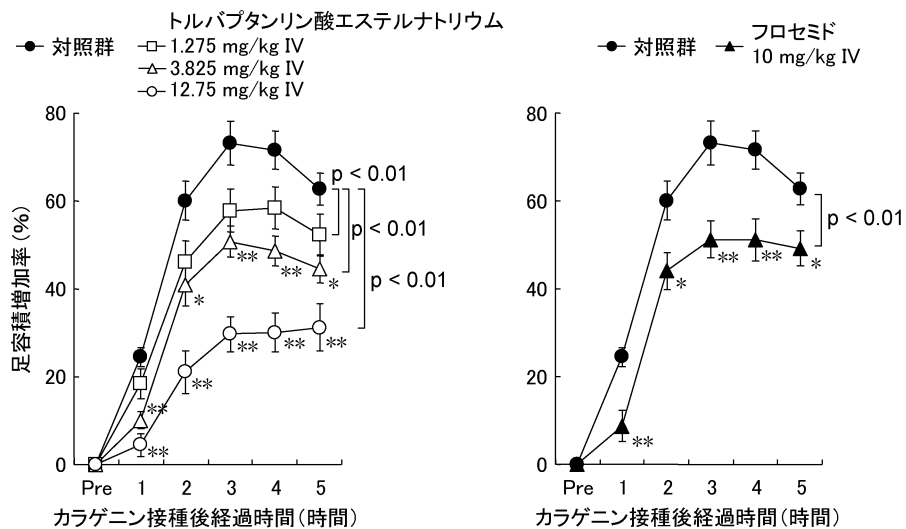
平均値±標準偏差、n=8、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (対照群との比較)、## : p<0.01 (対照群との比較)

検定 : 対照群に対して、トルバプタンリン酸エステルナトリウムは Dunnett 検定 (両側)、フロセミドは対応のない t 検定 (両側) を行った。

[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リン酸エステルナトリウム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) <sup>14)</sup>

カラゲニン誘発足浮腫モデルを用いて、末梢における抗浮腫効果について足容積を指標として検討した。トルバプタンリン酸エステルナトリウム (1.275、3.825 及び 12.75mg/kg 単回静脈内投与) は、カラゲニン接種による足容積の増大を用量依存的に抑制した。トルバプタンリン酸エステルナトリウム 3.825mg/kg 投与時の足浮腫抑制は、フロセミド 10mg/kg 単回静脈内投与時と同程度を示した。



被験物質投与後は絶食・絶水下で試験を行った。

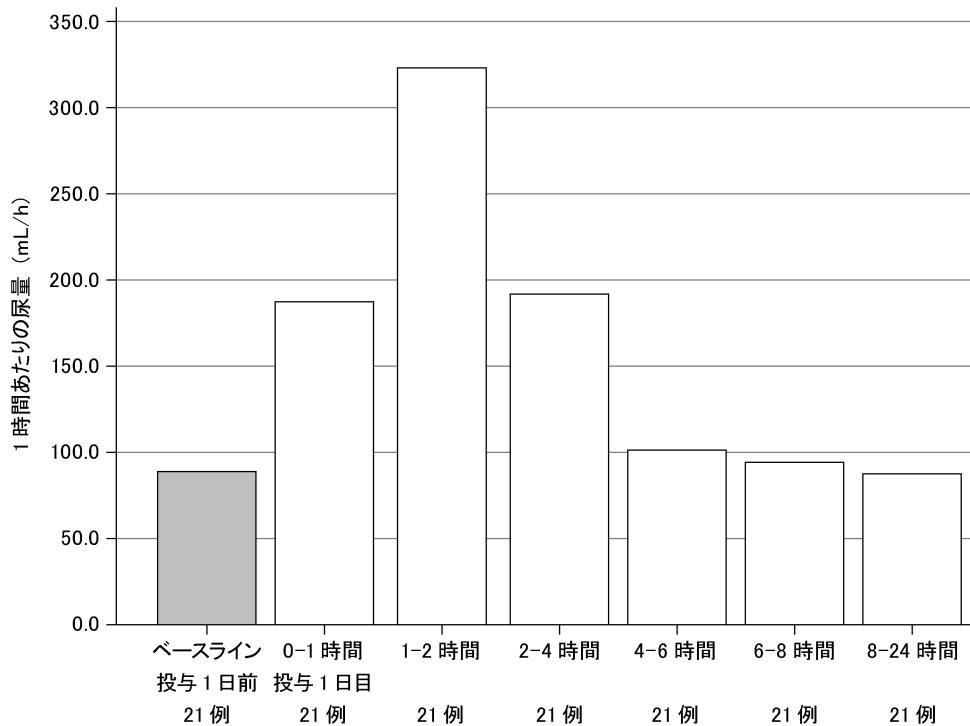
平均値±標準偏差、n=8、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (対照群との比較)

検定 : トルバプタンリン酸エステルナトリウムは、二元配置分散分析を用い、対照群に対して、Dunnett 検定 (両側) を行い、時点ごとに Dunnett 検定 (両側) を行った。フロセミドは二元配置分散分析を用い、時点ごとに対応のない t 検定 (両側) を行った。

[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リン酸エステルナトリウムとフロセミドの作用]

## (3) 作用発現時間・持続時間

心性浮腫患者のうち経口摂取が困難又は不可能な患者において、本剤 8mg を投与 1 日目に 1 時間かけて静脈内投与した時の投与開始後 24 時間までの平均尿排泄速度 (1 時間あたりの尿量) の推移 (対象: ベースラインの値がある症例) を図に示した。平均尿排泄速度はベースライン (投与 1 日前) と比べて、投与 1 日目の投与開始後 0~1 時間には上昇し始め、投与開始後 1~2 時間で最大となり、投与開始後 2~4 時間には低下し、投与開始後 4~6 時間にはほぼベースラインに戻った。また、本剤 8mg で投与開始し、増量日 (投与 2 又は 3 日目) に増量基準に準じて 16mg に増量し 1 時間かけて静脈内投与した時の、増量例における増量日の平均尿排泄速度の推移 (対象: ベースラインの値がある症例) はベースラインと比べて投与開始後 0~4 時間で上昇し、投与開始後 4~8 時間にはほぼベースラインに戻った<sup>5)</sup>。



対象: ベースラインの値がある症例、平均値

[心性浮腫患者のうち経口摂取が困難又は不可能な患者において、本剤 8mg を投与 1 日目に 1 時間かけて静脈内投与した時の投与開始後 24 時間までの尿排泄速度の推移]

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

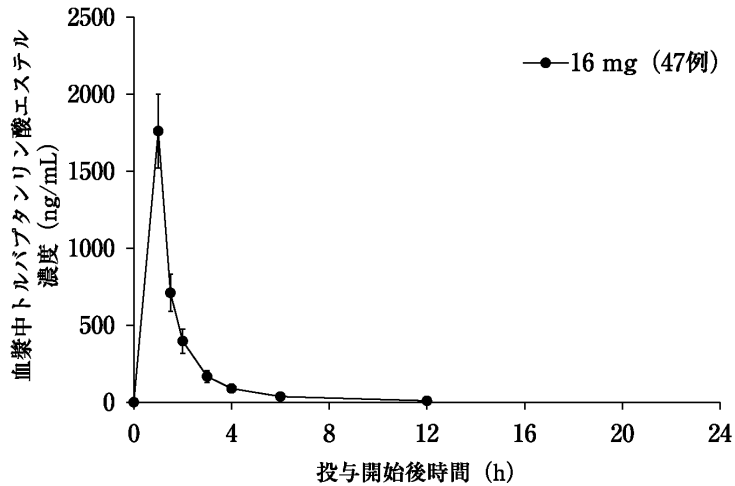
## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

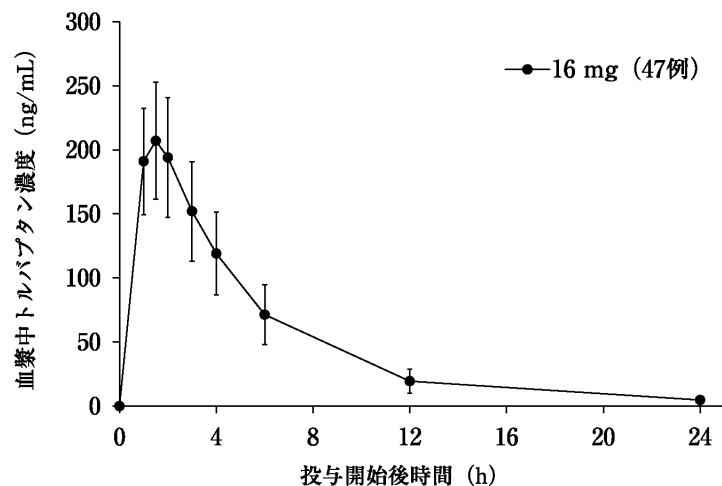
## ① 単回投与（健康成人）

健康成人に本剤 16mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した時のトルバプタンリン酸エステル及び活性の主体であるトルバプタンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図及び表に示す<sup>3)</sup>。



平均値±標準偏差

〔健康成人における本剤 16mg 単回静脈内投与（1 時間かけて投与）時の血漿中トルバプタンリン酸エステル濃度推移〕



平均値±標準偏差

〔健康成人における本剤 16mg 単回静脈内投与（1 時間かけて投与）時の血漿中トルバプタン濃度推移〕

## 〔健康成人における本剤 16mg 単回静脈内投与（1 時間かけて投与）時の薬物動態パラメータ〕

用量 [例数]	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2,Z</sub> (h)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)
トルバプタンリン酸エステル				
16mg [47 例]	1.02 (1.02-1.02)	1,760 (240)	2.9 (0.8)	2,510 (421)
トルバプタン				
16mg [47 例]	1.52 (1.02-2.02)	209 (45.5)	4.1 (1.0)	1,230 (384)

投与開始後時間を用いてパラメータを算出した。

平均値（標準偏差）、t<sub>max</sub>のみ中央値（最小-最大）

## ②反復投与（心性浮腫患者）

心性浮腫患者に本剤 2mg、4mg、8mg 及び 16mg を 1 時間かけて 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与又はトルバプタン 15mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の 1 日目のトルバプタンリン酸エステル及び活性の主体であるトルバプタンの薬物動態パラメータを表に示す。本剤 16mg 投与時のトルバプタン曝露量がトルバプタン 15mg 経口投与時のトルバプタン曝露量に最も近く、同程度であった。本剤の 5 日間反復投与により、トルバプタンリン酸エステルは累積しなかったが、本剤又はトルバプタン経口剤の 5 日間反復投与により、5 日目のトルバプタンの血漿中トラフ濃度は 1 日目と比較して 1.2~1.4 倍になった<sup>1)</sup>。

## 〔心性浮腫患者における本剤反復静脈内投与（1 時間かけて投与）時及びトルバプタン反復経口投与時の 1 日目の薬物動態パラメータ〕

用量 [例数]	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2,Z</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)
トルバプタンリン酸エステル（本剤静脈内投与時）				
2mg [11 例]	1.03 (1.00-1.08)	296 (186)	1.8 (0.7)	454 (182)
4mg [12 例]	1.04 (1.00-1.08)	524 (130)	2.8 (1.1)	980 (384)
8mg [12 例]	1.03 (0.98-1.10)	831 (215)	2.5 (0.9)	1,440 (429)
16mg [11 例]	1.03 <sup>a</sup> (1.00-1.05)	1,840 <sup>a</sup> (457)	3.8 (0.6)	3,400 (735)
トルバプタン（本剤静脈内投与時）				
2mg [11 例]	1.48 (1.42-2.00)	41.4 (11.4)	8.1 <sup>a</sup> (2.7)	356 (157)
4mg [12 例]	1.73 (1.08-2.03)	98.6 (43.7)	8.6 (2.2)	983 (563)
8mg [12 例]	1.76 (1.02-4.00)	149 (61.7)	8.5 (3.1)	1,340 (522)
16mg [11 例]	1.52 (1.42-1.95)	282 (96.0)	7.4 (2.5)	2,400 (1,030)
トルバプタン（トルバプタン経口投与時）				
15mg [12 例]	4.07 (1.07-6.00)	325 (194)	7.4 <sup>b</sup> (2.0)	2,850 (1,580)

投与開始後時間を用いてパラメータを算出した。

平均値（標準偏差）、t<sub>max</sub>のみ中央値（最小-最大）、a：10 例、b：8 例

注意：本剤の承認された用量は 1 日 1 回 16mg です。

## (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

該当資料なし

## ② 併用薬の影響

- 健康成人において、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 の経口併用投与により、トルバプタンの  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になった<sup>15)</sup> (外国人による成績)。

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) <sup>a</sup>	3.00 (1.00–6.00)	3.02 (1.50–6.00)
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	1,460 (653)	7,880 (3,150)
$t_{1/2,Z}$ (h)	6.9 (3.3)	10.5 (2.7)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

- 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 の経口併用投与により、トルバプタンの  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった<sup>16)</sup> (外国人による成績)。

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) <sup>a</sup>	2.00 (1.00–3.00)	3.00 (1.00–4.00)
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	1,580 (487)	4,670 (1,190)
$t_{1/2,Z}$ (h)	6.9 (2.6)	8.5 (1.4)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

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、CYP3A4 の阻害作用を有するグレープフルーツジュースとトルバプタン 60mg の経口併用投与により、トルバプタンの  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった (幾何平均比)<sup>17)</sup> (外国人による成績)。

薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg + 水	トルバプタン60mg + 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) <sup>a</sup>	3.00 (2.00–4.00)	3.00 (1.00–3.03)
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	2,540 (849) <sup>b</sup>	4,402 (1,780) <sup>b</sup>
$t_{1/2,Z}$ (h)	5.1 (1.1) <sup>b</sup>	5.7 (2.3) <sup>b</sup>

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)、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 (反復投与) とトルバプタン 240mg の経口併用投与により、トルバプタンの  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 1/6 及び 1/8 になった<sup>15)</sup> (外国人による成績)。

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) <sup>a</sup>	2.52 (1.00–12.00)	3.00 (1.50–6.02)
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	11,600 (4,060)	1,470 (686)
$t_{1/2,Z}$ (h)	7.7 (3.9) <sup>b</sup>	ND

平均値 (標準偏差)、ND: 算出できなかった、a: 中央値 (最小–最大)、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、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 の経口併用投与により、ジゴキシシンの  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍になった。トルバプタンの  $C_{max}$  と AUC は単独投与と比較していずれも 1.1 倍になった (幾何平均比)<sup>18)</sup> (外国人による成績)。

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) <sup>a</sup>	1.00 (0.50–3.00)	1.25 (1.00–3.00)
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	19.9 (2.87)	23.4 (3.21)

平均値 (標準偏差)、a: 中央値 (最小–最大)

- 健康成人において、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1/1B3 の阻害作用を有するリファンピシン 600mg (単回投与) と本剤 4mg の併用投与により、トルバプタンリン酸エステル<sup>19)</sup>の  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍になったが、活性の主体であるトルバプタンの薬物動態は影響を受けなかった<sup>19)</sup>。

トルバプタンリン酸エステル 薬物動態パラメータ	本剤4mg	本剤4mg + リファンピシン600mg
	n=14	n=14
$C_{max}$ (ng/mL)	443 (41.7)	561 (65.4)
$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.02)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	650 (57.3)	1,260 (208)
$t_{1/2,Z}$ (h)	3.1 (0.7)	4.1 (0.2)

平均値 (標準偏差)、a: 中央値 (最小–最大)

注意: 本剤の承認された用量は 1 日 1 回 16mg です。

- 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 の経口併用投与により、ロバスタチンの  $C_{max}$  及び AUC は単独投与と比較してそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍になった<sup>20)</sup>。ロバスタチン 80mg とトルバプタン 60mg の経口併用投与により、トルバプタンの  $C_{max}$  と AUC は単独投与と比較していずれも 1.2 倍になった<sup>21)</sup> (外国人による成績)。

VII. 薬物動態に関する項目

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) <sup>a</sup>	2.00 (0.50–3.00)	2.00 (1.00–4.00)
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	134.69 (64.01) <sup>b</sup>	187.74 (70.75) <sup>c</sup>
$t_{1/2,Z}$ (h)	12.19 (7.58) <sup>b</sup>	9.75 (4.74) <sup>c</sup>

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)、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) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	11.6 (11.6)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)、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 の経口併用投与により、アミオダロンの薬物動態の変化は単独投与と比較して 5%未満であった<sup>22)</sup> (外国人による成績)。

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
$C_{ss,max}$ ( $\mu$ g/mL)	1.16 (0.76)	1.10 (0.60)
$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	6.07 (2.00–12.50)	6.00 (0.00–11.93)
$AUC_t$ ( $\mu$ g·h/mL)	21.0 (14.3)	20.2 (13.1)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

- 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 の経口併用投与により、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<sup>23)</sup> (外国人による成績)。

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
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	1.21 (0.20)	1.18 (0.20)
$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	4.00 (4.00–23.83)	4.00 (4.00–24.83)
$AUC_{\infty}$ ( $\mu$ g·h/mL)	73.7 (15.9)	77.7 (15.9)
$t_{1/2,Z}$ (h)	53.0 (12.5)	49.7 (7.5)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

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
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	1.07 (0.21)	1.15 (0.18)
$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	4.00 (4.00–23.83)	4.00 (4.00–24.83)
$AUC_{\infty}$ ( $\mu$ g·h/mL)	51.9 (16.8)	56.6 (19.8)
$t_{1/2,Z}$ (h)	50.2 (14.1)	46.2 (7.9)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

## VII. 薬物動態に関する項目

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 + ジゴキシン0.25mg (試験 12 日目)
	n=14	n=14
C <sub>max</sub> (ng/mL)	401 (155)	441 (163)
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2.00 (1.00–4.00)	2.00 (1.00–4.00)
AUC <sub>24h</sub> (μg·h/mL)	3.71 (1.93)	3.80 (1.21)
t <sub>1/2,Z</sub> (h)	7.9 (2.0) <sup>b</sup>	6.7 (1.4) <sup>c</sup>

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)、b : n=12、c : n=8

注意：ジゴキシンと本剤との併用によりジゴキ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 との経口併用投与により、トルバプタンの C<sub>max</sub> 及び AUC は単独投与と比較していずれも 1.2 倍になった。ヒドロクロロチアジド 100mg との経口併用投与により、トルバプタンの C<sub>max</sub> 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<sup>24)</sup> (外国人による成績)。

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 <sub>max</sub> (ng/mL)	277 (22)	327 (82)
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2 (1.5–3)	2 (1–4)
AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)	1.69 (0.35)	2.08 (0.39)
t <sub>1/2,Z</sub> (h)	5.7 (3.0)	6.1 (3.1)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

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 <sub>max</sub> (μg/mL)	2.90 (1.00)	2.61 (1.31)
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	1.5 (0.5–3)	1.5 (1–4)
AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)	7.18 (1.64)	6.55 (1.55)
t <sub>1/2,Z</sub> (h)	2.6 (1.3)	3.9 (2.5)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

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 <sub>max</sub> (ng/mL)	332 (150)	302 (160)
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2 (1–3)	2.25 (1–6)
AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)	2.00 (1.44)	2.26 (1.82)
t <sub>1/2,Z</sub> (h)	4.8 (2.5)	5.7 (1.8)

平均値 (標準偏差)、a : 中央値 (最小–最大)

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 <sub>max</sub> (ng/mL)	532 (135)	575 (106)
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2 (1.5-3)	2.5 (1.5-6)
AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)	4.37 (0.58)	4.82 (0.68)
t <sub>1/2,Z</sub> (h)	15.6 (4.1)	14.9 (3.4)

平均値 (標準偏差)、a: 中央値 (最小-最大)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析: 心性浮腫患者を対象とした臨床薬理試験 (試験番号 5)<sup>1,2)</sup> 及び非劣性検証試験 (OPTION-HF 試験、試験番号 8)<sup>4)</sup> の 2 試験から、本剤静脈内投与時の血漿中トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタン濃度、トルバプタン経口投与時の血漿中トルバプタン濃度を用いて実施した。解析にはこれら 2 試験における被験者 350 例から得られた計 2,703 ポイントの血漿中トルバプタンリン酸エステル濃度データ及び血漿中トルバプタン濃度データを用いた [トルバプタンリン酸エステル濃度: 918 ポイント (197 例)、トルバプタン濃度: 1,785 ポイント (349 例)]。本剤静脈内投与後の血漿中トルバプタンリン酸エステル濃度については、線形 3 コンパートメントモデルが最もよく特徴づけると考えられた。また、本剤静脈内投与後の血漿中トルバプタン濃度については、トルバプタンリン酸エステルからトルバプタンへの変換過程を含み、トルバプタン経口投与後には一次吸収過程を含む線形 2 コンパートメントモデルが最もよく特徴づけると考えられ、これを最終モデルとした<sup>25)</sup>。本剤静脈内投与後のトルバプタンリン酸エステルからトルバプタンへの変換率は 100%と仮定した。

### (2) 吸収速度定数

トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数 (KA) は 0.546h<sup>-1</sup>、トルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ (F4) は 0.772<sup>注)</sup>、トルバプタン経口投与時のトルバプタンのラグタイム (ALAG4) は 0.973h であった<sup>25)</sup>。

注) 本薬が 100%加水分解すると仮定した時の値。トルバプタンの投与量は本薬の投与量から分子量を考慮してモル換算し、トルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ及び全身クリアランスを推定した。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

トルバプタンリン酸エステルの全身クリアランス (CL1)、中央コンパートメントと末梢コンパートメント 1 間のクリアランス (Q1) 及び中央コンパートメントと末梢コンパートメント 2 間のクリアランス (Q2) は 4.53L/h、1.41L/h 及び 0.451L/h であった。トルバプタンの全身クリアランス (CL5) 及び中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス (Q3) は 4.81L/h<sup>注)</sup> 及び 4.06L/h であった<sup>25)</sup>。

注) 本薬が 100%加水分解すると仮定した時の値。トルバプタンの投与量は本薬の投与量から分子量を考慮してモル換算し、トルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ及び全身クリアランスを推定した。

### (5) 分布容積

トルバプタンリン酸エステルの中央コンパートメントの分布容積 (V1)、末梢コンパートメント 1 の分布容積 (V2) 及び末梢コンパートメント 2 の分布容積 (V3) はそれぞれ 3.78L、2.07L 及び 3.27L で、トルバプタンリン酸エステルの定常状態時の分布容積 (Vss) は 9.12L であった。トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積 (V5) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V6) の母集団平均値はそれぞれ 20.3L 及び 18.5L で、トルバプタンの Vss は 38.8L であった<sup>25)</sup>。

### (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

「VII. 2. (1)解析方法」の項参照。

## (2) パラメータ変動要因

トルバプタンリン酸エステル薬物の薬物動態に与える影響として、体重、年齢、ALP、PAP、TRACP 5b、性別、年齢区分、NYHA 心機能分類、肝機能分類及び腎機能分類について共変量探索を行い、評価した。その結果、体重がトルバプタンリン酸エステルの全身クリアランス（CL1）に対して有意な影響を与えた。その他には有意な影響を与える共変量はなかった。

トルバプタンの薬物動態に与える影響としては、トルバプタン経口投与時の心性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析にてトルバプタンのクリアランス及び分布容積に対して体重が有意な影響を与える共変量として検出されたことから、本解析でもトルバプタンの全身クリアランス（CL5）、トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス（Q3）、トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積（V5）及びトルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積（V6）に対して体重を共変量として組み込んだ<sup>25)</sup>。

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

## (1) 血液－脳関門通過性

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-トルバプタンリン酸エステルナトリウムを 12.75mg/kg で単回静脈内投与した時、大脳及び小脳内の放射能濃度は、同じ時点の血漿中放射能濃度より低く推移した<sup>26)</sup>。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットに <sup>14</sup>C-トルバプタンリン酸エステルナトリウムを 12.75mg/kg で単回静脈内投与した時、すべての胎児組織で放射能は検出されたが母動物血液中濃度よりも低かった<sup>27)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

授乳ラットに <sup>14</sup>C-トルバプタンリン酸エステルナトリウムを 12.75mg/kg で単回静脈内投与した時、乳汁中の放射能濃度は投与後 0.5～48 時間で血液よりも高く、血液に対する乳汁の AUC<sub>∞</sub>比は 5.7 倍であった<sup>28)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-トルバプタンリン酸エステルナトリウムを 12.75mg/kg で単回静脈内投与した時、雄性ラットにおいて、血漿に比べ、肝臓、小腸、腎臓及び副腎に高い放射能の分布が認められ、その他の組織は血漿の C<sub>max</sub> と同程度又は低い値を示した。雌性ラットの血漿中放射能濃度は雄性ラットよりも低かったが、その他の組織における放射能濃度について性差は認められなかった。雌雄ラットともに投与後 168 時間でほとんどの組織の放射能濃度は検出下限未満であった。<sup>14</sup>C-トルバプタンリン酸エステルナトリウム静脈内投与後のラットにおける放射能の血球移行率は 1.24%～26.04%であった<sup>26)</sup>。

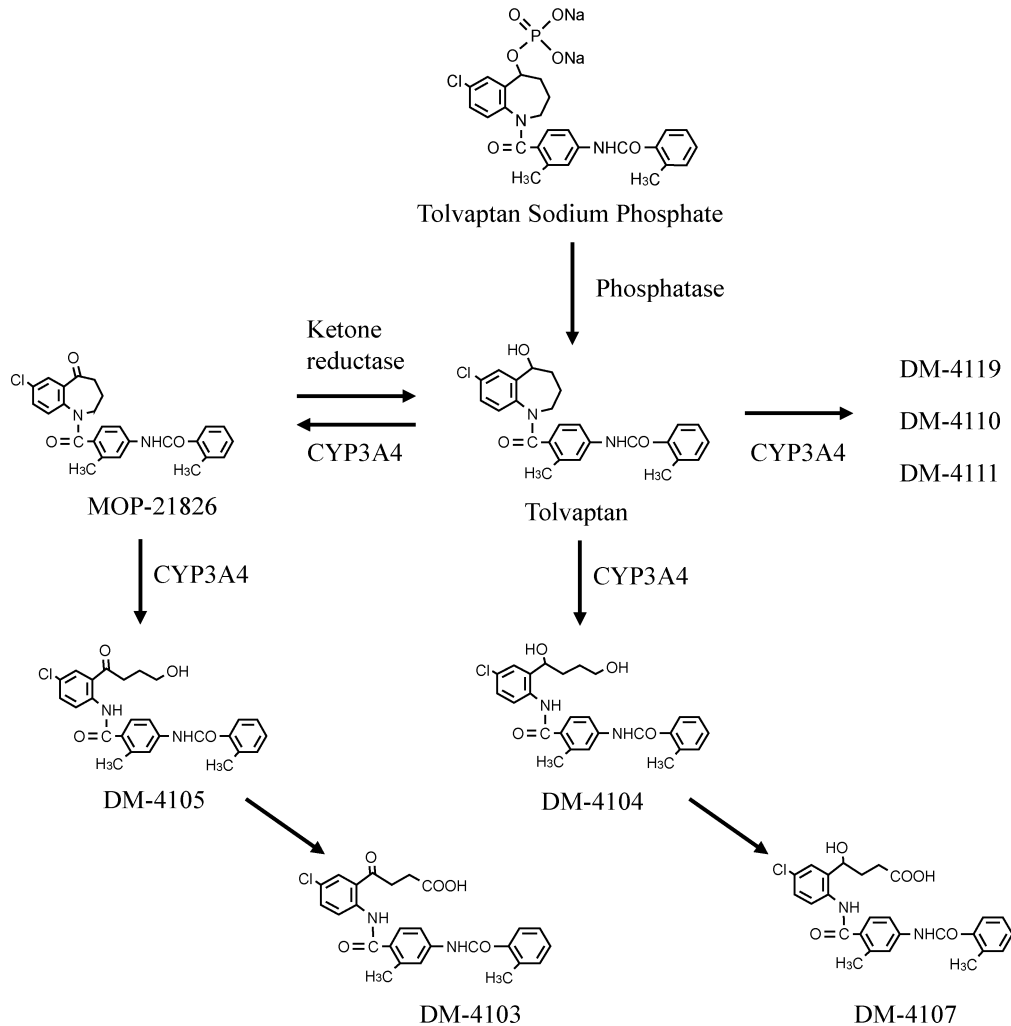
## (6) 血漿蛋白結合率

<sup>14</sup>C-トルバプタンリン酸エステルナトリウムのヒト血清蛋白結合率は、97.9%以上であった（*in vitro*、限外ろ過法）<sup>29)</sup>。活性の主体である <sup>14</sup>C-トルバプタンのヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった（*in vitro*、限外ろ過法）<sup>30)</sup>。

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

本薬はホスファターゼにより加水分解され、活性の主体のトルバプタンが生成する。トルバプタンは主に肝臓で代謝される。ヒトにおける本薬の推定代謝経路を示す<sup>31)</sup>。



〔本薬の推定代謝経路〕

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本薬はホスファターゼによって加水分解される<sup>31)</sup>。活性の主体であるトルバプタンは、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*)<sup>31)</sup>。

<参考>CYP 誘導

本剤は CYP2B6 の誘導作用を示した (*in vitro*)<sup>32)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

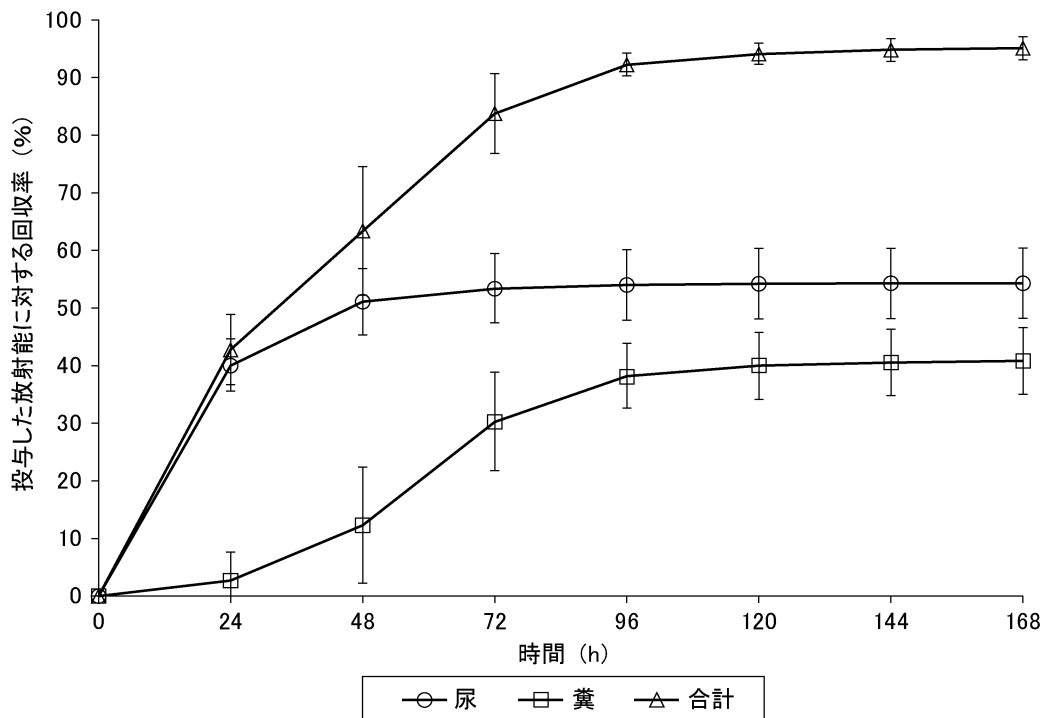
## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

本剤はトルバプタンのプロドラッグである。<sup>3</sup>H-AVP を標識リガンドとして用いた受容体結合試験において、本薬はヒトバソプレシン V<sub>2</sub>-受容体に親和性を示した (K<sub>i</sub> 値 : 6.13±1.34nM) が、その親和性はトルバプタン (K<sub>i</sub> 値 : 0.43±0.06nM) の約 1/14 であった<sup>7,8)</sup>。主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 はヒトバソプレシン V<sub>2</sub>-受容体に対してほとんど親和性を示さなかった<sup>33)</sup>。心性浮腫患者に本剤 16mg を 1 時間かけて 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与した時の 1 日目のトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの AUC<sub>24h</sub> はそれぞれ 3400ng・h/mL 及び 2400ng・h/mL であった<sup>1,2)</sup>。

## 7. 排泄

排泄部位及び経路：糞中及び尿中

健康成人に、 $^{14}\text{C}$ -トルバプタンリン酸エステルナトリウム 15.2mg を単回静脈内投与した時の総放射能の尿糞中累積回収率の推移を図に示す。糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 40.8%及び 54.3%が排泄された。糞中及び尿中に未変化体は排泄されなかった<sup>34)</sup>。



平均値±標準偏差

[ $^{14}\text{C}$ -トルバプタンリン酸エステルナトリウム 16mg 単回静脈内投与後の総放射能の尿糞中累積回収率の推移]

## 8. トランスポーターに関する情報

本剤は P 糖蛋白、乳癌耐性蛋白質 (BCRP) の基質ではないが、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である (*in vitro*)<sup>35)</sup>。活性の主体であるトルバプタンは 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 (*in vitro*)<sup>36)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

直接血液灌流：該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

## ①腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる心性浮腫患者 (eGFR<15mL/min、GFR=15~29mL/min、eGFR=30~59mL/min、eGFR=60~89mL/min、eGFR≥90mL/min) に本剤 16mg を静脈内投与 (1 時間かけて投与) した時、トルバプタンリン酸エステルの AUC は、それぞれ 4,060ng·h/mL、3,530ng·h/mL、3,400ng·h/mL、3,080ng·h/mL 及び 3,050ng·h/mL であり、活性の主体であるトルバプタンの AUC は、それぞれ 4,710ng·h/mL、4,410ng·h/mL、3,090ng·h/mL、2,670ng·h/mL 及び 4,490ng·h/mL であった<sup>25)</sup> (母集団薬物動態解析)。また、腎機能の程度の異なる被験者 (クレアチニンクリアランス<30mL/min、クレアチニンクリアランス=30~60mL/min 及びクレアチニンクリアランス>60mL/min) にトルバプタン 60mg を経口投与した時のトルバプタンの AUC は、それぞれ 7,360ng·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トルバプタン遊離型濃度の AUC は、クレアチニンクリアランス <30mL/min、クレアチニンクリアランス=30～60mL/min 及びクレアチニンクリアランス >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<sup>37)</sup> (外国人による成績)。

#### ②肝機能障害患者

心性浮腫患者に本剤 16mg を静脈内投与 (1 時間かけて投与) した時、トルバプタンリン酸エステル of AUC は、肝機能分類 (NCI-ODWG に基づく) クラス A で 3,310ng・h/mL、クラス B1 で 3,320ng・h/mL、クラス B2 で 3,660ng・h/mL、クラス C で 3,610ng・h/mL であり、活性の主体であるトルバプタンの AUC は、クラス A で 3,350ng・h/mL、クラス B1 で 3,340ng・h/mL、クラス B2 で 2,880ng・h/mL、クラス C で 3,690ng・h/mL であった<sup>25)</sup> (母集団薬物動態解析)。また、肝性浮腫患者にトルバプタン 15mg を経口投与した時のトルバプタンの 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<sup>38)</sup> (母集団薬物動態解析)。

#### ③高齢者 (65 歳以上)、性別

本剤を静脈内投与した時、トルバプタンリン酸エステル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<sup>37)</sup> (母集団薬物動態解析)。また、トルバプタンを経口投与した時、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<sup>39)</sup>。

### 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

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、意識障害に至るおそれがあり、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、増量又は再開すること。また、特に投与開始日、増量日又は投与再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.3、11.1.4 参照]

(解説)

承認時までの臨床試験において、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、それにより意識障害に至ることもあります。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、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、増量日又は投与再開日には頻回に血清ナトリウム濃度を測定し（少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 8～12 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（トルバプタン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]
- 2.3 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。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

2.1 本剤の成分又は類似化合物（トルバプタン等）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リン酸エステルナトリウム、添加物として精製白糖、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸、水酸化ナトリウムを含有しております。

2.2 本剤は、腎集合管のバソプレシン V<sub>2</sub>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。

2.3 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。

2.4 動物実験（ラット、ウサギ）で胚・胎児死亡並びに胚あるいは胎児移行（ラット）が報告されています。また、本剤の活性の主体であるトルバプタンを投与した動物実験（ウサギ）で催奇形成も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女性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

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

- 8.1 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。[11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.2 経口水分摂取が可能な患者に対しては、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]
- 8.3 口渇感が持続する場合や脱水の症状がみられた場合には、減量を考慮すること。
- 8.4 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 時間後及び 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 週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、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]
- 8.5 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、少なくとも投与開始 4～6 時間後及び 8～12 時間後に血清カリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者や正常域内であっても高値の患者では特に注意すること。[9.1.4、11.1.7、11.1.9 参照]
- 8.6 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 週間は投与終了翌日まで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]
- 8.7 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。
- 8.8 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]
- 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。

## (解説)

- 8.1 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。
- 8.2 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、経口水分摂取が可能な患者に対しては適切な水分補給を行うようご指導ください。
- 8.3 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。
- 8.4 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、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤において、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、本剤の投与開始翌日から 1 週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、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。
- 8.5 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ことがあり、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。特に本剤の効果が強く出る投与初期は、少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清カリウム濃度を測定してください。また、本剤の投与期間を通して発現するおそれがあるため、投与開始翌日から 1 週間程度は投与終了翌日まで毎日血清カリウム濃度を測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定を行ってください。高カリウム血症のリスクの高いと想定される本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者や正常域内であっても高値の患者では特に注意してください。

- 8.6 本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤においては重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤においても同様のおそれがあり、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 週間は投与終了翌日まで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。
- 8.7 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
- 8.8 本剤は、臨床試験において 5 日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。
- 8.9 本剤は、臨床試験において 5 日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。

## 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 経口水分摂取が困難な患者

水分出納バランスを適切に管理するため、以下の点に注意すること。本剤の投与初期及び増量時には、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。[1.、7.2、11.1.2-11.1.4、11.1.9 参照]

- ・輸液等により体液管理すること。
- ・尿量と水分摂取量（輸液量を含む）を投与開始 2 時間後までは 1 時間ごと、8 時間後までは 2 時間ごと、増量時には投与開始後 4 時間後及び 8 時間後を目安に確認し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節すること。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出納バランスを確認すること。
- ・体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定し患者の状態を観察すること。
- ・増量時には少なくとも投与開始 4～6 時間後及び 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を測定すること。

#### (解説)

経口水分摂取が困難な患者では、患者自身の飲水による水分出納バランスの自己調節が困難であり、輸液等により体液管理を行ってください。また、特に本剤の効果が強く出る投与初期及び増量時に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ことから、尿量と水分摂取量（輸液量を含む）を頻回に確認しながら、水分出納バランスに応じて輸液量を調節する必要があります。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出納バランスを確認して、必要に応じて輸液量を調節する必要があります。過剰な利尿に伴う副作用の恐れがあることから、体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定し患者の状態を観察してください。

増量時の急激な水利尿作用から急激な血清ナトリウムの上昇により浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあり、また、血清カリウム濃度を上昇させることがあり、それにより、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあることから、増量時には血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を頻回に測定して慎重に投与する必要があります。

##### 9.1.2 血清ナトリウム濃度 125mEq/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.、7.3、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。

**9.1.3 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。[7.3、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。

**9.1.4 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。[8.5、11.1.9 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。

**(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]

**9.2.2 腎機能障害(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者**

高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[11.1.9 参照]

(解説)

9.2.1 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。

9.2.2 トルバプタン経口剤対照試験の併合解析（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相非劣性検証試験の併合解析）において、ベースラインでみたときの血清カリウム濃度の上昇幅（最大値）について明らかな差は認められなかったものの、本剤 16mg 群での高カリウム血症に関連する有害事象及び血清カリウム濃度上昇に関連する検査値異常は、ベースライン eGFR が 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者で 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の患者より高い発現割合でした。腎機能障害（60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満）のある患者では高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあります。

**(3) 肝機能障害患者**

設定されていない

**(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。動物実験で胚・胎児死亡（ラット<sup>40)</sup>、ウサギ<sup>40)</sup>）並びに胚あるいは胎児移行（ラット<sup>27)</sup>）が報告されている。また、活性の主体であるトルバプタンを投与した動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている<sup>41)</sup>。[2.4、9.4 参照]

(解説)

妊婦を対象にした臨床試験は実施しておらず、動物実験で胚・胎児死亡（ラット、ウサギ）並びに胚あるいは胎児移行（ラット）が報告されています。また、活性の主体であるトルバプタンを投与した動物実験（ウサギ）で催奇形性も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女性には投与しないでください。

また、妊娠する可能性のある女性には、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<sup>28)</sup>。

## (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。

授乳ラットに<sup>14</sup>C 標識した本薬を単回静脈内投与（12.75mg/kg）したとき、乳汁中への排泄が認められ、血液に対する乳汁の AUC<sub>∞</sub>比は 5.7 倍でした。

## (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

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。[7.3、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。

9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。[7.3、11.1.3 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、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤において、高齢者に本剤 16mg に相当するトルバプタン 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ています。更に、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

本剤はトルバプタンのプロドラッグである。トルバプタンは、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、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 [7.4、16.7.1-16.7.3参照]	代謝酵素の阻害により、トルバプ タン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。	トルバプタンの代謝酵素である CYP3A4を阻害し、トルバプタ ンの血漿中濃度を上昇させる。

## (解説)

本剤の活性の主体であるトルバプタンは、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、トルバプタンの代謝が阻害され、トルバプタン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。

## &lt;参考&gt;

- ・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 とトルバプタン 30mg の併用により、トルバプタンの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になった<sup>15)</sup>。
- ・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<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった<sup>16)</sup>。
- ・外国における健康成人において、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 (240mL) により服用した時、トルバプタンの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった<sup>17)</sup>。

「VII.1. (4)②併用薬の影響」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、トルバプタン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。	トルバプタンの代謝酵素である CYP3A4を誘導し、トルバプタンの血漿中濃度を低下させる。

## (解説)

本剤の活性の主体であるトルバプタンは、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、トルバプタンの代謝が促進され、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、併用に当たっては注意してください。

## &lt;参考&gt;

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 とトルバプタン 240mg の併用により、トルバプタンの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1/6 及び 1/8 になった<sup>15)</sup>。

「VII.1. (4)②併用薬の影響」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]	トルバプタンによりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	トルバプタンは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)

本剤の活性の主体であるトルバプタンは 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、併用に当たっては注意してください。

## &lt;参考&gt;

外国における健康成人において、ジゴキシン 0.25mg とトルバプタン 60mg の併用により、ジゴキシンの C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> と AUC は、

いずれも 1.1 倍になった<sup>18)</sup>。

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	トルバプタン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、トルバプタン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)

本剤の活性の主体であるトルバプタンは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、トルバプタン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 スピロノラクトン、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	代謝酵素の誘導により、トルバプタン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。	トルバプタンの代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、トルバプタンの血漿中濃度を低下させる。

(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	本剤投与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。	トルバプタンのバソプレシンV <sub>2</sub> -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V<sub>2</sub>-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。

## 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（頻度不明）

重度の腎障害があらわれることがある。[9.2.1 参照]

## (解説)

本剤の承認時までの臨床試験で腎不全の報告はありませんでした。しかしながら、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤で心不全の体液貯留患者を対象とした試験を含む臨床試験において腎不全が報告されており、トルバプタン経口剤の「使用上の注意」に準じて設定しました。

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（頻度不明）

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、9.1.3、9.8.1 参照]

## (解説)

本剤の承認時までの臨床試験で血栓塞栓症の報告はありませんでした。しかしながら、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤で心不全の体液貯留患者を対象とした試験を含む臨床試験において血栓塞栓症が報告されており、トルバプタン経口剤の使用上の注意に準じて設定しました。

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.、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.8.3 参照]

## (解説)

承認時までの臨床試験において、高ナトリウム血症（高ナトリウム血症 5 例、血中ナトリウム増加 2 例）が 7/194 例（3.6%）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 12mEq/L を超える等の血清ナトリウム濃度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.、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

承認時までの臨床試験において、「低ナトリウム血症の急速補正」が、非重篤として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 12mEq/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（1～5%未満）

AST、ALT、 $\gamma$ -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。[8.6 参照]

(解説)

本剤の承認時までの臨床試験で急性肝不全の報告はありませんでした。しかしながら、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤で心不全における体液貯留を含む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。急性肝不全はトルバプタン経口剤の使用上の注意に準じて設定しました。

肝機能障害については、本剤の承認時までの臨床試験において、肝機能障害（肝障害 1 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、肝機能検査上昇 1 例）が 3/194 例（1.5%）報告されています。

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)

本剤の承認時までの臨床試験でショック、アナフィラキシーの報告はありませんでした。しかしながら、本剤の活性の主体であるトルバプタン経口剤で心不全の体液貯留患者を対象とした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おり、トルバプタン経口剤の使用上の注意に準じて設定しました。

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（1～5%未満）

[8.5 参照]

(解説)

心室頻拍については、本剤の承認時までの臨床試験において、重篤な 1 例を含む心室性頻脈 2/194 例（1.0%）が報告されています。また、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤で心不全の体液貯留の承認時までの臨床試験で心室頻拍が、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。トルバプタン経口剤の使用上の注意に準じて設定しました。

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 汎血球減少、血小板減少（頻度不明）

(解説)

本剤の承認時までの臨床試験で汎血球減少、血小板減少の報告はありませんでした。しかしながら、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤で国内市販後及び心不全の体液貯留患者を対象とした試験を含む臨床試験において汎血球減少、血小板減少が報告されており、トルバプタン経口剤の使用上の注意に準じて設定しました。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。

#### 11.1.9 高カリウム血症（1～5%未満）

[8.5、9.1.1、9.1.4、9.2.2 参照]

(解説)

承認時までの臨床試験において、重篤な1例を含む高カリウム血症（高カリウム血症3例、血中カリウム増加2例）が5/194例（2.6%）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、毎日血清カリウム濃度の測定を行う必要があります。正常域を超える血清カリウム濃度の上昇が見られた場合には、本剤の投与を中止し、血清カリウム濃度とともに12誘導心電図検査も測定し、適切な処置を行ってください。

#### 11.1.10 肝性脳症（頻度不明）

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。

(解説)

本剤の承認時までの臨床試験で肝性脳症の報告はありませんでした。しかしながら本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤で、本剤の適応外であるが肝硬変における体液貯留の効能追加時までの国内臨床試験において、副作用として肝性脳症が報告されており、トルバプタン経口剤の使用上の注意に準じて設定しました。

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、観察を十分にいき、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置をとってください。

## (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	便秘、悪心		食欲不振、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、臍ヘルニア、食欲亢進、呼気臭、痔核、過敏性腸症候群
循環器		頻脈、血圧低下	起立性低血圧	血圧上昇、動悸、期外収縮、不整脈、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	脱水		高カルシウム血症、血中尿酸上昇	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、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		腎機能障害		頻尿、多尿、血中クレアチニン上昇、腎臓痛、BUN上昇、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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他			筋痙縮、倦怠感	疲労、多飲症、体重変動（増加、減少）、無力症、浮腫、筋骨格痛、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

（解説）

「その他の副作用」の項は、第Ⅲ相非劣性検証試験、第Ⅲ相非盲検試験及び本剤の活性の主体であるトルバプタン経口剤の添付文書に基づいて記載しています。事象の頻度は、第Ⅲ相非劣性試験（OPTION-HF 試験、試験番号 8）及び第Ⅲ相非盲検試験（TRITON-HF 試験、試験番号 9）の結果より算出しました。なお、頻度不明は、トルバプタン経口剤の添付文書の副作用を記載しました。

## ◆副作用頻度一覧表等

	症例数
調査症例数	194
副作用等の発現症例数	51
副作用等の発現症例率（%）	26.3

副作用等の種類	発現例数（%）
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
貧血	1 (0.52)
<b>代謝および栄養障害</b>	
脱水	10 (5.15)
高カルシウム血症	1 (0.52)
高カリウム血症	3 (1.55)
高ナトリウム血症	5 (2.58)
高尿酸血症	1 (0.52)
<b>心臓障害</b>	
心房細動	1 (0.52)
洞性頻脈	1 (0.52)
頻脈	1 (0.52)
心室性頻脈	2 (1.03)
<b>血管障害</b>	
低血圧	2 (1.03)
起立性低血圧	1 (0.52)
静脈炎	1 (0.52)
<b>胃腸障害</b>	
便秘	2 (1.03)
口内乾燥	6 (3.09)
悪心	2 (1.03)

副作用等の種類	発現例数（%）
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
筋痙縮	1 (0.52)
<b>腎および尿路障害</b>	
腎機能障害	4 (2.06)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	
倦怠感	1 (0.52)
口渇	13 (6.70)
<b>臨床検査</b>	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.52)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.52)
血中カリウム増加	2 (1.03)
血圧低下	1 (0.52)
血中ナトリウム増加	2 (1.03)
便潜血陽性	1 (0.52)
肝機能検査値上昇	2 (1.03)
<b>外科および内科処置</b>	
低ナトリウム血症の急速補正	1 (0.52)

MedDRA/J version 23.0

承認時までの臨床成績の集計として、第Ⅲ相非劣性検証試験（OPTION-HF 試験、試験番号 8）及び第Ⅲ相非盲検試験（TRITON-HF 試験、試験番号 9）の併合結果を記載しました。

臨床試験で発現した事象を MedDRA の基本語（PT）で集計していますが、添付文書では同様の事象をまとめて表記しているため、副作用頻度一覧表の発現割合と一致しない場合があります。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 13. 過量投与

## 13.2 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、臨床試験では反復投与 32mg/日まで、本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口製剤においては健康成人を対象とした臨床試験では、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、本剤の活性の主体であるトルバプタンは、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 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 50mL を用いて用時溶解及び希釈して使用すること。

14.1.2 本剤 1 バイアルに生理食塩液又は 5 %ブドウ糖液 4mL を加え溶解し、溶解液は全量注射筒に抜き取り、直ちに点滴静注用ボトル又はバッグに戻して希釈すること。

14.1.3 溶解時はゆっくりと 1～2 回転倒混和し、泡立たないようにすること。

14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。

14.1.5 本剤を他剤と配合した時に、本剤と配合変化（混濁、浮遊物等）が認められる薬剤があるので、変色又は異物を認める場合は投与しないこと。また、配合変化試験データを参照すること。

## 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は 1 時間かけて点滴静注すること。急速静注（ボラス）は行わないこと。

14.2.2 変色又は異物を認める場合は投与しないこと。

14.2.3 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を投与する場合は、本剤と配合変化（混濁、浮遊物等）が認められる薬剤があるので、配合変化試験データを参照すること。

(解説)

14.1.1 ～14.1.4 本剤の用法及び用量、組成・性状に基づき設定しました。

14.1.5 注射剤に関する一般的注意として設定しました。

14.2.1 本剤を急速静注した際には注入関連の副作用が発現するおそれがあるため設定しました。

14.2.2、14.2.3 注射剤に関する一般的注意として設定しました。

## 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

15.1.1 本剤の適応外であるが、トルバプタン経口剤において、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）<sup>42)</sup>で、トルバプタン 60～120mg/日又はプラセボを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、トルバプタン群の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トルバプタン群で高かった〔トルバプタン群960例中47例（4.9%）、プラセボ群483例中6例（1.2%）〕。なお、トルバプタン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ヵ月の間に認められた。〔8.6参照〕

15.1.2 本剤の適応外であるが、トルバプタン経口剤において、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）<sup>42)</sup>で、トルバプタン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（トルバプタン群0.8%（8/961例）、プラセボ群0.2%（1/483例））、悪性黒色腫（トルバプタン群0.2%（2/961例）、プラセボ群0%（0/483例））。トルバプタン経口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 本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口製剤で、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）<sup>42)</sup>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）の同時上昇がトルバプタン群の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トルバプタン群で高いという結果でした。トルバプタン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ヵ月の間に認められました。

15.1.2 本剤の活性の主体であるトルバプタンの経口剤で、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）<sup>42)</sup>において、トルバプタン群はプラセボ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。トルバプタン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、トルバプタン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。トルバプタンの非臨床試験データ（遺伝毒性試験、がん原性試験）でトルバプタンと悪性腫瘍との関連性は示されていません。また、常染色体性郵政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トルバプタン群（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。

## (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<sup>43)</sup>

##### ① 中枢神経系に及ぼす作用

ラットに本薬を単回静脈内投与して一般症状及び行動に対する影響を検討した。12.75mg/kg 以上で薬理作用に基づく尿量の増加が、さらに 255mg/kg では自発運動、触反応及び身体緊張度の低下、呼吸数の減少並びに体姿勢の異常が認められた。

##### ② 呼吸及び心血管系に対する作用

覚醒下のイヌに本薬を単回静脈内投与して検討した。12.75mg/kg 以上で薬理作用に基づく尿量の増加、血漿中ナトリウム及びクロールの上昇と、血漿中ナトリウム上昇が原因と考えられる T 波振幅の減少が認められた。38.25mg/kg 以上で心拍数の増加が、127.5mg/kg で呼吸数の増加、平均血圧の下降及び PR 時間の短縮が認められた。さらに血圧下降に対する機序検討として、関連性が考えられた血漿中ヒスタミンの影響を、麻酔下のイヌに本薬を単回静脈内投与して検討したが、本薬投与による血圧下降と内因性ヒスタミンレベルの上昇に関連性は認められなかった。

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャネル電流に対しては、100µmol/L まで影響を及ぼさなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>40)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

ラットには最大 510mg/kg まで、イヌには最大 255mg/kg まで単回静脈内投与したところ、概略の致死量は、雄ラットで 510mg/kg を超え、雌ラットで 510mg/kg であった。雌雄イヌでは 255mg/kg を超える量であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験では、12.75mg/kg/日以上で薬理作用に基づく尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。63.75mg/kg/日以上で自発運動の低下、尿による腹部の濡れ、流涎及び流涙等の一般状態観察における異常が共通して認められたが、投与期間の延長により増悪することはなく、4 週間投与で投与部位における局所毒性も認められなかった。また、本薬に特異的な臓器毒性はみられなかった。4 週間反復静脈内投与試験における無毒性量は、雄で 63.75mg/kg/日、雌で 12.75mg/kg/日と判断した。

イヌを用いた 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験では、12.75mg/kg/日以上で薬理作用に基づく尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。127.5mg/kg/日では投与中から投与直後に流涎及び嘔吐が、投与初日のみに心拍数の増加が共通して認められたが、投与期間の延長により増悪することはなく、4 週間投与で投与部位における局所毒性も認められなかった。また、本薬に特異的な臓器毒性はみられなかった。4 週間投与試験における無毒性量は、雌雄とも 38.25mg/kg/日と判断した。

#### (3) 遺伝毒性試験

##### ① *In vitro* 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では 5000µg/plate まで、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では代謝活性化有り及び無しの 3 時間曝露条件下で 3000µg/mL まで、代謝活性化無しの 24 時間曝露条件下で 1000µg/mL まで評価したが、いずれも突然変異誘発性を示さなかった。

② *In vivo* 遺伝毒性試験

ラットを用いた骨髄小核試験では、雌雄ともに 255mg/kg/日まで 2 日間反復静脈内投与したが、染色体損傷誘発性を示さなかった。

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

## ① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットに 12.75、63.75 及び 255mg/kg/日を反復静脈内投与し、同群内の雌雄で交配させた。63.75mg/kg/日以上雌雄で自発運動の低下、摂餌量及び体重増加量の減少が、雄で精嚢重量の減少が認められた。255mg/kg/日の雌で死亡が、雄で精嚢上体及び前立腺重量の減少が認められた。255mg/kg/日で雌に発情回数の減少が認められたが、雌雄とも受胎能に影響はみられなかった。無毒性量について、一般毒性に関しては雌雄で 12.75mg/kg/日、雄の生殖機能に関しては 255mg/kg/日、雌の生殖機能に関しては 63.75mg/kg/日、初期胚発生に関しては 255mg/kg/日と判断した。

## ② 胚・胎児発生に関する試験

ラットに 12.75、63.75 及び 255mg/kg/日を反復静脈内投与して検討した。63.75mg/kg/日以上母動物で摂餌量及び体重の減少が認められた。255mg/kg/日では、自発運動の低下、臍出血及び死亡例等が認められた。胚・胎児発生に関しては、255mg/kg/日で着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少傾向、胎児体重の減少、骨化遅延及び骨化遅延に関連すると考えられる骨格変異の増加が認められた。無毒性量について、母動物の一般毒性に関しては 12.75mg/kg/日、母動物の生殖（妊娠の維持）に関しては 255mg/kg/日、胚・胎児発生に関しては 63.75mg/kg/日と判断した。

ウサギに 12.75、63.75 及び 255mg/kg/日を反復静脈内投与して検討した。12.75mg/kg/日以上母動物で摂餌量及び体重の減少が認められた。255mg/kg/日で死亡、切迫屠殺及び流産が認められた。胚・胎児発生に関しては、着床後死亡の増加、胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。無毒性量について、母動物の一般毒性に関しては 12.75mg/kg/日未満、母動物の生殖（妊娠の維持）及び胚・胎児発生に関しては 63.75mg/kg/日と判断した。

## ③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットに 12.75、63.75 及び 127.5mg/kg/日を反復静脈内投与して検討した。母動物に関しては、63.75mg/kg/日で未分娩、63.75mg/kg/日以上で摂餌量及び体重の減少、授乳期間中の全児死亡、127.5mg/kg/日で臍出血、難産及び難産によると考えられる死亡、出産時全児死亡、妊娠期間の軽度延長及び出産率の減少が認められた。出生児に関しては、63.75mg/kg/日以上で体重低値及び生存率（生後 0 日及び又は生後 4 日）の低下が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖、並びに出生児に関して 12.75 mg/kg/日と判断した。

## (6) 局所刺激性試験

ウサギに 0.6375%及び 2.55%注射液を血管内に注入し、血管刺激性を判定した。2.55%投与で軽度な刺激性が認められたものの、0.6375%投与では血管刺激性を示さなかった。

## (7) その他の特殊毒性

## ① 光安全性試験

BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光細胞毒性試験では、1000µg/mL まで光細胞毒性を示さなかった。

## ② 溶血性試験

ヒト血液を用いた溶血性試験では、2.55%まで溶血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：サムタス点滴静注用 8mg、サムタス点滴静注用 16mg  
 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：トルバプタンリン酸エステルナトリウム 劇薬

### 2. 有効期間

30 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
 くすりのしおり：作成中

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし  
 同効薬：トルバプタン

### 7. 国際誕生年月日

2022 年 3 月 28 日（日本）

### 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
サムタス点滴静注用 8mg	2022年3月28日	30400AMX00181000	薬価基準未収載	
サムタス点滴静注用 16mg	2022年3月28日	30400AMX00180000	薬価基準未収載	

### 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

該当しない

### 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

8 年間（2022 年 3 月 28 日～2030 年 3 月 27 日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

## 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
サムタス点滴静注用 8mg				
サムタス点滴静注用 16mg				

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：心性浮腫患者における第Ⅱ相試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) Sato, N. et al. : *Circ J.* 2021 Sep 11. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0430. (PMID: 34511586)
- 3) 社内資料：健康成人におけるQT/QTc評価試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 社内資料：心性浮腫患者を対象とした第Ⅲ相非劣性検証試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.4）
- 5) 社内資料：心性浮腫患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.4）
- 6) Kinugawa, K. et al. : *Circ J.* 2022 Mar 10. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0926. (PMID: 35264514)
- 7) Yamamura, Y. et al.: *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287(3): 860-867. (PMID:9864265)
- 8) 社内資料：バソプレシン受容体に対する結合親和性（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 9) 社内資料：cAMP産生に対する作用（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 10) 社内資料：覚醒イヌにおける単回静脈内投与（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 11) 社内資料：覚醒ラットにおける単回静脈内投与（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 12) 社内資料：覚醒ラットにおける反復静脈内投与（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 13) 社内資料：ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルに対する作用（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 14) 社内資料：カラゲニン誘発足浮腫モデルに対する作用（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2）
- 15) Shoaf, S. E. et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 73(4): 579-587. (PMID: 21988334)
- 16) 社内資料：フルコナゾールとの相互作用
- 17) Shoaf, S. E. et al.: *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(2): 207-211. (PMID: 21853290)
- 18) Shoaf, S. E. et al.: *J Clin Pharmacol.* 2011; 51(5): 761-769. (PMID: 20679500)
- 19) 社内資料：リファンピシン（単回投与）との相互作用（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 20) 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）
- 21) 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）
- 22) Shoaf, S. E. et al.: *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005; 10(3): 165-171. (PMID: 16211205)
- 23) Shoaf, S. E. et al.: *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2012; 1(2): 67-75. (PMID: 27121221)
- 24) Shoaf, S. E. et al.: *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50(2): 213-222. (PMID: 17703139)
- 25) 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（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3）
- 26) 社内資料：ラット組織内分布に関する試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4）
- 27) 社内資料：ラット胎盤通過性に関する試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4）
- 28) 社内資料：ラット乳汁中排泄に関する試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6）
- 29) 社内資料：ヒトにおける蛋白結合率（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2、CTD2.6.4.4）
- 30) Furukawa, M. et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 ; 25 (Suppl.1) : S83-S89. (PMID: 22120098)
- 31) 社内資料：トルバプタンリン酸エステルナトリウムのヒトにおける推定代謝経路（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 32) 社内資料：CYP誘導に関する試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 33) 社内資料：代謝物の薬理作用（2010年10月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 34) 社内資料：マスバランス試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 35) 社内資料：トランスポーター基質認識性に関する試験（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 36) Shoaf, S.E. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51(5): 761-769. (PMID: 20679500)
- 37) Shoaf, S. E. et al.: *Kidney Int.* 2014; 85(4): 953- 961. (PMID: 24048380)
- 38) 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）
- 39) 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）
- 40) 社内資料：毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6）
- 41) Oi, A. et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl. 1): S91-S99. (PMID: 22120097)
- 42) Torres, V. E. et al.: *N Engl J Med.* 2012; 367(25): 2407-2418. (PMID: 23121377)
- 43) 社内資料：安全性薬理試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.4）

2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報  
該当しない

## 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

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### ① 配合変化試験

この配合変化試験は、サムタス点滴静注用 8mg・16mg 製剤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。

#### 〈サムタス点滴静注用 8mg・16mg〉

#### 14. 適用上の注意（抜粋）

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.5 本剤を他剤と配合した時に、本剤と配合変化（混濁、浮遊物等）が認められる薬剤があるので、変色又は異物を認める場合は投与しないこと。また、配合変化試験データを参照すること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.2 変色又は異物を認める場合は投与しないこと。

14.2.3 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を投与する場合は、本剤と配合変化（混濁、浮遊物等）が認められる薬剤があるので、配合変化試験データを参照すること。

保存条件：光 800 lx、24 時間保存

試験期間：配合直後、24 時間

試験項目：性状（外観）、含量（HPLC 法）、pH

配合量：本品を他剤と下表の配合比で配合

試験実施：2021 年（配合薬の販売名、性状、pH 及び会社名は試験実施時点のもの）

配合方法：

- 1 法（注射剤）：サムタス点滴静注用 8mg 又は 16mg の 1 バイアルを大塚生食注（50mL）に溶解したものに、配合薬剤を混合した。また、用時溶解して用いる注射剤は、配合薬剤を添付文書に従い溶解したものを混合した。
- 2 法（輸液）：サムタス点滴静注用 8mg 又は 16mg の 1 バイアルを大塚生食注（50mL）に溶解し、配合薬剤に混合した。
- 3 法（注射剤）：サムタス点滴静注用 8mg 又は 16mg の 1 バイアルを大塚生食注（50mL）に溶解し、その液で配合薬剤を溶解し、混合した。

## 試験結果(1) 溶解液：生理食塩液（50mL）

性状：変化なし、含量（%）及び pH の結果：上段 8mg、下段 16mg

含量：配合直後のトルバブタンリン酸エステルナトリウムの含量平均値を 100.0%とした開始時からの残存率の平均値（%）

\* 配合直後に白濁又は白色浮遊物を認めた製剤は、配合直後の性状のみ評価し、試験を終了した。

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビュー フォームより)	配合 方法	配合量	試験項目	保存期間	
					配合直後	24 時間
ラシックス注 20mg (サノフィ)	無色澄明の液 8.6~9.6	1	20mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.7 100.3
				pH	7.5 7.6	7.5 7.6
ハンプ注射用 1000 (第一三共)	白色の粉末又は塊 4.5~6.5 <sup>1)</sup>	1	1000µg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.0 99.8
				pH	7.5 7.6	7.4 7.5
ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 「モチダ」 (持田製薬)	無色~淡黄色澄明の液 5.5~8.0	1	10,000 単位	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.6 100.0
				pH	7.5 7.6	7.6 7.6
静注用キシロカイン 2% (アスペンジャパン)	無色澄明の液 5.0~7.0	1	5mL	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.5 100.3
				pH	6.9 6.9	6.9 6.9
ビーフリード輸液 (500mL 袋) (大塚製薬工場)	無色澄明の液 上室液 6.3~7.3 下室液 3.5~4.5 混合時 約 6.7	2	500mL	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	97.3 96.3
				pH	6.7 6.7	6.7 6.7
ヒューマリン R 注 100 単位/mL (日本イーライリリー)	無色澄明の液 7.0~7.8	1	100 単位	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.1 100.2
				pH	7.5 7.6	7.6 7.6
ラクテック注 (500mL 袋) (大塚製薬工場)	無色澄明の液 6.0~7.5	2	500mL	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	96.2 95.6
				pH	6.9 6.9	6.9 6.9
ノルアドリナリン注 1mg (アルフレッサファーマ)	無色澄明、空気又は光に よって徐々に 微赤色となる 2.3~5.0	1	1mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.6 99.8
				pH	7.2 7.3	7.3 7.4
スルバシリン静注用 1.5g (Meiji Seika ファルマ)	白色~帯黄白色の粉末 8.0~10.0 <sup>2)</sup>	3	3g	性状	無色澄明の液	淡黄色 澄明の液
				含量 (%)	100.0	100.9 100.6
				pH	8.5 8.4	8.0 8.0
エスラックス静注 50mg/5.0mL (MSD)	無色澄明の液 約 4	1	50mg	性状	白色浮遊物を 認めた	*
				含量 (%)		
				pH		

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビュー フォームより)	配合 方法	配合量	試験項目	保存期間	
					配合直後	24 時間
セレネース注 5mg (大日本住友製薬)	ほとんど無色澄明の液 3.5~4.2	1	5mg	性状	白色浮遊物を 認めた	*
				含量 (%)		
				pH		
アタラックス-P 注射液 (25mg/ml) (ファイザー)	無色澄明の液 3.0~5.0	1	100mg	性状	白濁した	*
				含量 (%)		
				pH		
ネオシネジンコーワ注 1mg (興和)	無色澄明の液 4.0~6.0	1	1mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	98.4 99.9
				pH	7.0 7.1	7.0 7.1
アセリオ静注液 1000mg パック (テルモ)	無色~微黄色澄明の液 5.0~6.0	2	1000mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.3 100.4
				pH	6.6 6.7	6.6 6.6
ドブトレックス注射液 100mg (共和薬品工業)	無色澄明の液 2.7~3.3	1	100mg	性状	白濁した	*
				含量 (%)		
				pH		
セフトリアキソンナトリウム静注用 1g 「日医工」 (日医工)	白色~淡黄白色の 結晶性の粉末 6.0~8.0 <sup>3)</sup>	3	2g	性状	淡黄色澄明 の液	橙色澄明 の液
				含量 (%)	100.0	99.7 99.5
				pH	7.1 7.1	7.1 7.1
ニトロール注 5mg (エーザイ)	無色澄明の液 4.0~6.0	1	10mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	98.4 98.7
				pH	6.1 6.3	6.1 6.3
ニコランジル点滴静注用 12mg 「サワイ」 (沢井製薬)	白色の塊又は粉末 6.2~7.2 <sup>4)</sup>	3	12mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.9 99.7
				pH	7.4 7.4	7.3 7.4
ミルリノン注 10mg 「タカタ」 (高田製薬)	無色透明の液 3.2~4.0	1	10mg	性状	白色浮遊物を 認めた	*
				含量 (%)		
				pH		
オノアクト点滴静注用 50mg (小野薬品工業)	白色の塊又は粉末 5.5~6.5 <sup>5)</sup>	3	50mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.2 99.5
				pH	7.3 7.4	7.3 7.3

- 1) 1 バイアルを注射用水 5 mL に溶解した時の pH
- 2) 1.5 g (力価) を水 10 mL に溶解した時の pH
- 3) 注射用水で溶解し 100 mg (力価) /mL とした時の pH
- 4) 生理食塩液で溶解し 0.3 mg/mL とした時の pH
- 5) 1 バイアルを注射用水 5 mL に溶解した時の pH

保存条件：光 800 lx、24 時間保存

試験期間：配合直後、24 時間

試験項目：性状（外観）、含量（HPLC 法）、pH

配合量：本品を他剤と下表の配合比で配合

試験実施：2021 年（配合薬の販売名、性状、pH 及び会社名は試験実施時点のもの）

配合方法：

- 1 法（注射剤）：サムタス点滴静注用 8mg 又は 16mg の 1 バイアルを大塚糖液 5%（50mL）に溶解したものに、配合薬剤を混合した。また、用時溶解して用いる注射剤は、配合薬剤を添付文書に従い溶解したものを混合した。
- 2 法（輸液）：サムタス点滴静注用 8mg 又は 16mg の 1 バイアルを大塚糖液 5%（50mL）に溶解し、配合薬剤に混合した。
- 3 法（注射剤）：サムタス点滴静注用 8mg 又は 16mg の 1 バイアルを大塚糖液 5%（50mL）に溶解し、その液で配合薬剤を溶解し、混合した。

#### 試験結果(2) 溶解液：5%ブドウ糖液（50mL）

性状－：変化なし、含量（%）及び pH の結果：上段 8mg、下段 16mg

含量：配合直後のトルバプタンリン酸エステルナトリウムの含量平均値を 100.0%とした開始時からの残存率の平均値（%）

\*配合直後に白濁又は白色浮遊物を認めた製剤は、配合直後の性状のみ評価し、試験を終了した。

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビュー フォームより)	配合 方法	配合量	試験項目	保存期間	
					配合直後	24 時間
ラシックス注 20mg (サノフィ)	無色澄明の液 8.6~9.6	1	20mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.4 100.3
				pH	7.8 8.0	7.7 7.8
ハンプ注射用 1000 (第一三共)	白色の粉末又は塊 4.5~6.5 <sup>1)</sup>	1	1000µg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.9 99.1
				pH	7.9 8.0	7.8 7.9
ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 「モチダ」 (持田製薬)	無色～淡黄色澄明の液 5.5~8.0	1	10,000 単位	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.7 100.1
				pH	7.7 7.8	7.8 7.8
静注用キシロカイン 2% (アスペンジャパン)	無色澄明の液 5.0~7.0	1	5mL	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.8 99.8
				pH	6.9 7.0	6.9 7.0
ビーフリード輸液 (500mL 袋) (大塚製薬工場)	無色澄明の液 上室液 6.3~7.3 下室液 3.5~4.5 混合時 約 6.7	2	500mL	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	96.8 98.5
				pH	6.7 6.7	6.7 6.7
ヒューマリン R 注 100 単位/mL (日本イーライリリー)	無色澄明の液 7.0~7.8	1	100 単位	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.1 100.3
				pH	7.9 7.9	7.9 7.9
ラクテック注 (500mL 袋) (大塚製薬工場)	無色澄明の液 6.0~7.5	2	500mL	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	96.3 96.1
				pH	6.9 6.9	6.9 6.9

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビュー フォームより)	配合 方法	配合量	試験項目	保存期間	
					配合直後	24 時間
ノルアドリナリン注 1mg (アルフレッサファーマ)	無色澄明、空気又は 光によって徐々に 微赤色となる 2.3~5.0	1	1mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.7 99.6
				pH	7.6 7.7	7.6 7.6
スルバシリン静注用 1.5g (Meiji Seika ファルマ)	白色~帯黄白色の 粉末 8.0~10.0 <sup>2)</sup>	3	3g	性状	無色澄明の液	淡黄色澄明 の液
				含量 (%)	100.0	101.1 100.4
				pH	8.1 8.1	7.5 7.5
エスラックス静注 50mg/5.0mL (MSD)	無色澄明の液 約 4	1	50mg	性状	白色浮遊物を 認めた	*
				含量 (%)		
				pH		
セレネース注 5mg (大日本住友製薬)	ほとんど無色澄明の 液 3.5~4.2	1	5mg	性状	白色浮遊物を 認めた	*
				含量 (%)		
				pH		
アタラックス-P 注射液 (25mg/ml) (ファイザー)	無色澄明の液 3.0~5.0	1	100mg	性状	白濁した	*
				含量 (%)		
				pH		
ネオシネジンコーワ注 1mg (興和)	無色澄明の液 4.0~6.0	1	1mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	98.5 100.2
				pH	7.3 7.4	7.3 7.4
アセリオ静注液 1000mg バッグ (テルモ)	無色~微黄色澄明の 液 5.0~6.0	2	1000mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	100.7 100.4
				pH	6.6 6.8	6.4 6.5
ドブトレックス注射液 100mg (共和薬品工業)	無色澄明の液 2.7~3.3	1	100mg	性状	白濁した	*
				含量 (%)		
				pH		
セフトリアキソンナトリウム静注用 1g 「日医工」 (日医工)	白色~淡黄白色の 結晶性の粉末 6.0~8.0 <sup>3)</sup>	3	2g	性状	淡黄色澄明 の液	橙黄色澄明 の液
				含量 (%)	100.0	99.8 99.9
				pH	7.2 7.2	7.1 7.1
ニトロール注 5mg (エーザイ)	無色澄明の液 4.0~6.0	1	10mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	98.4 98.8
				pH	6.5 6.7	6.4 6.6
ニコランジル点滴静注用 12mg 「サワイ」 (沢井製薬)	白色の塊又は粉末 6.2~7.2 <sup>4)</sup>	3	12mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.9 99.9
				pH	7.8 7.9	7.7 7.8
ミルリノン注 10mg 「タカタ」 (高田製薬)	無色澄明の液 3.2~4.0	1	10mg	性状	白色浮遊物を 認めた	*
				含量 (%)		
				pH		

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビュー フォームより)	配合 方法	配合量	試験項目	保存期間	
					配合直後	24 時間
オノアクト点滴静注用 50mg (小野薬品工業)	白色の塊又は粉末 5.5~6.5 <sup>5)</sup>	3	50mg	性状	無色澄明の液	—
				含量 (%)	100.0	99.6 99.4
				pH	7.6 7.6	7.5 7.5

- 1) 1 バイアルを注射用水 5 mL に溶解した時の pH
- 2) 1.5 g (力価) を水 10 mL に溶解した時の pH
- 3) 注射用水で溶解し 100 mg (力価) /mL とした時の pH
- 4) 生理食塩液で溶解し 0.3 mg/mL とした時の pH
- 5) 1 バイアルを注射用水 5 mL に溶解した時の pH

