

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

承認番号	30400AMX00181
販売開始	2022年5月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用する

V₂-受容体拮抗剤
トルバプタンリン酸エステルナトリウム注射剤
サムタス[®]点滴静注用8mg
Samtasu[®] for I.V. infusion 8mg

SD162A2B03

1. 警告

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]

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]

*3. 組成・性状

3.1 組成

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8mg
有効成分 ^{注)}	トルバプタンリン酸エステルナトリウム8.56mg
添加剤 ^{注)}	精製白糖(42.8mg)、リン酸水素ナトリウム水和物(19.26mg)、リン酸二水素ナトリウム水和物(0.321mg)、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8mg注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	サムタス点滴静注用8mg
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。
pH ^{注)}	7~9
浸透圧比 ^{注)}	約1.0(生理食塩液に対する比)

注)生理食塩液又は5%ブドウ糖液50mLで溶解時

4. 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

6. 用法及び用量

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。

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]

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、口渴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、口渴、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 口渴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、15.1.1 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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]

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]

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/1.73m²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]

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]

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¹⁾、ウサギ¹⁾)並びに胚あるいは胎児移行(ラット²⁾)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³⁾。[2.4、9.4 参照]

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⁴⁾。

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。

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]

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]

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ため、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。
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ため、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。
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。
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。

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

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。

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]

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]

11.1.3 高ナトリウム血症(1～5%未満)

本剤の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]

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇(1%未満)

本剤の利尿作用により、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]

11.1.5 急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(1～5%未満)

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。[8.6 参照]

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。

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]

11.1.8 汎血球減少、血小板減少(頻度不明)

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]

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。

11.2 その他の副作用

	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、白血球増多、好酸球増多
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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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			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

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではないと考えられる。

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。

15. その他の注意

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)⁵⁾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)⁵⁾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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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を図16-1及び図16-2に、薬物動態パラメータを表16-1に示す⁶⁾。

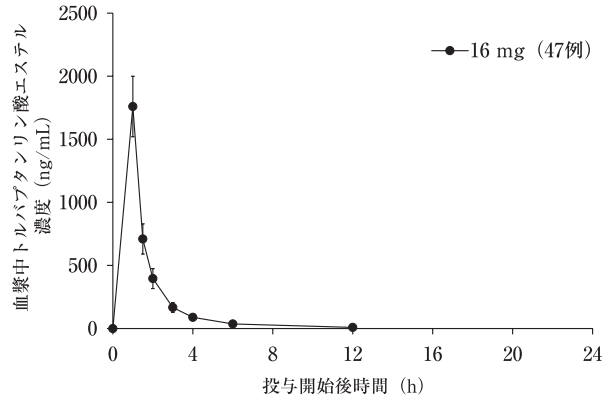


図16-1 健康成人における本剤16mg単回静脈内投与(1時間かけて投与)時の血漿中トルバプタンリン酸エステル濃度推移(平均値±標準偏差)

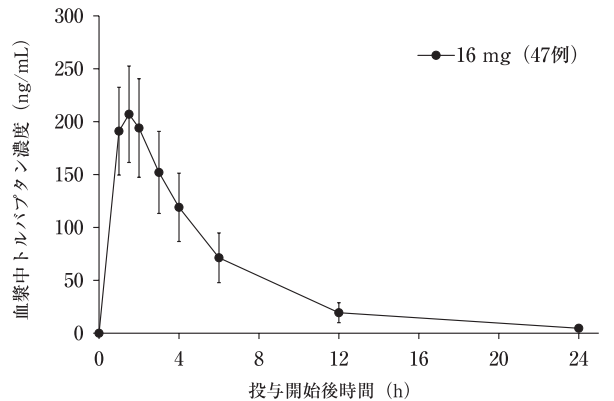


図16-2 健康成人における本剤16mg単回静脈内投与(1時間かけて投与)時の血漿中トルバプタン濃度推移(平均値±標準偏差)

表16-1 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 _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2,z} (h)	AUC _∞ (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_{max}のみ中央値(最小-最大)

16.1.2 反復投与

心性浮腫患者に本剤2mg^(注)、4mg^(注)、8mg^(注)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16-2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⁷⁾。

表16-2 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 _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2,z} (h)	AUC _{24h} (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 ^{a)} (1.00-1.05)	1,840 ^{a)} (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 ^{a)} (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 ^{b)} (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_{max}のみ中央値(最小-最大)、a)10例、b)8例

16.3 分布

本薬のヒト血清蛋白結合率は、97.9%以上であった⁸⁾(*in vitro*、限外過法)。活性の主体であるトルバプタンのヒト血清蛋白結合率は、98.0%以上であった⁹⁾(*in vitro*、限外過法)。

16.4 代謝

本薬はホスファターゼによって加水分解される¹⁰⁾(*in vitro*)。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¹¹⁾(*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に、¹⁴C-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、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¹²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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/1.73m²、eGFR=15~29mL/min/1.73m²、eGFR=30~59mL/min/1.73m²、eGFR=60~89mL/min/1.73m²、eGFR≥90mL/min/1.73m²)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¹³⁾(母集団解析)。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¹⁴⁾(外国人データ)。

16.6.2 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の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¹³⁾(母集団解析)。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¹⁵⁾(母集団解析)。

: National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

16.6.3 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¹³⁾(母集団解析)。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¹⁶⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

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¹⁷⁾(外国人データ)。[7.4、10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール

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¹⁸⁾(外国人データ)。[7.4、10.2 参照]

16.7.3 グレープフルーツジュース

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¹⁹⁾(外国人データ)。[7.4、10.2 参照]

16.7.4 リファンピシン

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¹⁷⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.5 ジゴキシシン

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²⁰⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.6 その他

- 健康成人において、OATP1B1/1B3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^(注)の併用投与により、トルバプタンリン酸エステルの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²¹⁾。
- 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²²⁾。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²³⁾(外国人データ)。
- 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²⁴⁾(外国人データ)。
- 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²⁵⁾(外国人データ)。

- 健康成人において、フロセミド80mg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いずれも1.2倍になった。ヒドロクロロチアジド100mg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²⁶⁾ (外国人データ)。
- 本薬はCYP2B6の誘導作用を示した²⁷⁾ (*in vitro*)。

注)本剤の承認された用量は1日1回16mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

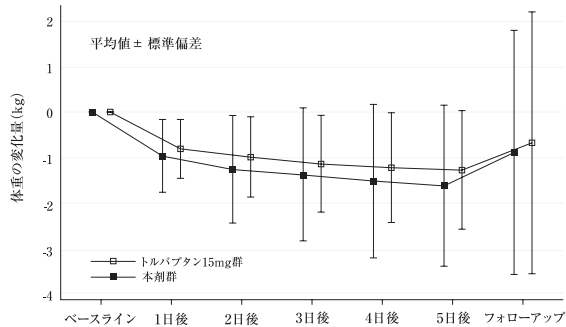
他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者294例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤16mgを1日1回5日間静脈内投与、又はトルバプタン15mgを1日1回5日間経口投与した。主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量において、本剤群のトルバプタン群に対する非劣性が検証された(非劣性マージン：0.48、表17-1)。体重減少は投与開始翌日より認められ、投与期間を通して継続した(図17-1)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、下肢浮腫)が改善した(表17-2)²⁸⁾。

表17-1 最終投与時の体重のベースラインからの変化量

投与群	例数	ベースラインからの変化量 ^{a)}	トルバプタン群に対する差(95%信頼区間)
本剤群	149	-1.67 (-1.93, -1.41)	-0.31 (-0.68, 0.06) ^{b)}
トルバプタン群	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



	ベースライン	1日後	2日後	3日後	4日後	5日後	フォローアップ
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

図17-1 体重のベースラインからの変化量

表17-2 心性浮腫に伴う所見の変化

心性浮腫に伴う所見	本剤群 [例数]	トルバプタン群 [例数]	トルバプタン群に対する差(95%信頼区間)
頸静脈怒張変化量(cm) ^{a, b)}	-2.89 (-3.45, -2.33) [52]	-3.15 (-3.68, -2.62) [59]	0.26 (-0.52, 1.03)
下肢浮腫改善率(%) ^{c)}	68.9 [84/122]	75.7 [84/111]	-6.8 (-18.4, 5.1)

a) ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計

b) 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)

c) ベースラインで所見を有する患者を対象に集計

副作用発現頻度は、本剤群で149例中45例(30.2%)、トルバプタン群で145例中44例(30.3%)であった。主な副作用は、本剤群では口渇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。[8.8 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる経口摂取が困難なうっ血性心不全患者45例を対象とした非盲検試験において、開始用量として本剤8mgを1日1回静脈内投与し、効果不十分な場合には16mgに増量した。投与期間は最長5日間とし、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や経口摂取のみで体液管理が可能となった場合には投与終了とした。

最終投与時にベースラインと比較して体重が減少し、心性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、下肢浮腫)が改善した(表17-3)²⁹⁾。

表17-3 最終投与時の体重のベースラインからの変化量及び心性浮腫に伴う所見の変化

	本剤群 [例数]
体重変化量(kg)	-3.01 ± 2.57 ^{a)} [44]
頸静脈怒張変化量(cm) ^{b)}	-4.06 ± 2.36 ^{a)} [19]
下肢浮腫改善率(%) ^{c)}	73.7 [28/38]

最終投与時の用量：8mg(38例)、16mg(7例)。増量後の減量例なし。

投与期間：1日間13例、2日間18例、3日間6例、4日間1例、5日間7例

a) 平均値 ± 標準偏差

b) ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計

c) ベースラインで所見を有する患者を対象に集計

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。[7.5, 8.8 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は、生体内でホスファターゼにより活性の主体であるトルバプタンに加水分解される。トルバプタンは、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用により、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。

18.2 バソプレシンV₂-受容体拮抗作用

本薬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V₂-受容体発現細胞において、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、本薬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V₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。本薬及びトルバプタンのヒトバソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、それぞれ6.13 ± 1.34nmol/L及び0.43 ± 0.06nmol/Lであった^{30,31)} (*in vitro*)。

18.3 利尿作用

本薬は、覚醒ラット及びイヌにおいて、静脈内投与により用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。この時、自由水クリアランスは正の値となり、選択的に自由水の排泄を増加させた(水利尿作用)³¹⁾。

18.4 抗浮腫作用

本薬は、ラットにおいて、静脈内投与による利尿作用に伴い、ヒスタミン誘発血管透過性亢進及びカラゲニン誘発足浮腫を抑制した³¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トルバプタンリン酸エステルナトリウム

[Tolvaptan Sodium Phosphate (JAN)]

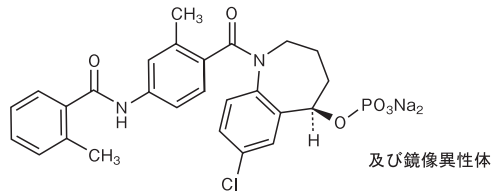
化学名：Disodium (5RS)-7-chloro-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzamido)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-5-yl phosphate

分子式：C₂₆H₂₄ClN₂Na₂O₆P

分子量：572.88

性状：白色の結晶性の粉末又は粒である。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。本品の水溶液(1→50)は旋光性を示さない。

化学構造式：



21. 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。

*22. 包装

1バイアル×10本

*23. 主要文献

- 社内資料：毒性試験(2022年3月28日承認、CTD2.6.6)
- 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)
- Oi, A. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S91-S99.
- 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)
- Torres, V. E. et al : N Engl J Med. 2012 ; 367(25) : 2407-2418.
- 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)
- 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)
- 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)
- Furukawa, M. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S83-S89.
- 社内資料：トルパブ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)
- 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)
- 社内資料：マスバランス試験(2022年3月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 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)
- Shoaf, S. E. et al. : Kidney Int. 2014 ; 85(4) : 953-961.
- 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)
- 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)
- Shoaf, S. E. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 73(4) : 579-587.
- 社内資料：フルコナゾールとの相互作用
- Shoaf, S. E. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68(2) : 207-211.
- Shoaf, S. E. et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(5) : 761-769.
- 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)
- 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)
- 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)
- Shoaf, S. E. et al. : J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005 ; 10(3) : 165-171.
- Shoaf, S. E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development. 2012 ; 1(2) : 67-75.
- Shoaf, S. E. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2007 ; 50(2) : 213-222.
- 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)
- 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)
- 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)

30) Yamamura, Y. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 287(3) : 860-867.


31) Fujiki, H. et al. : J Pharmacol Sci. 2022 ; 150(3) : 163-172.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9