

サムス力錠 15 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

1.4 特許状況

〔物質特許〕

- 特許番号：特公平 7-76214（公告日 平成 7 年 8 月 16 日）

〔用途特許〕

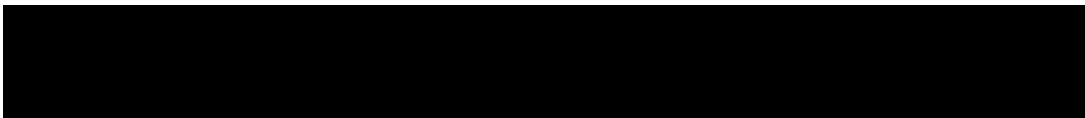
- 特許番号：第 2905909 号（登録日 平成 11 年 4 月 2 日）

〔製剤特許〕

- 特許番号：第 4210355 号（登録日 平成 20 年 10 月 31 日）



〔製造特許〕



サムス力錠 15 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

（2010 年 7 月）

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 心性浮腫の臨床的側面	3
1.5.1.2 心性浮腫の病態生理学的側面（浮腫の発症機序）	4
1.5.1.3 心性浮腫に対する標準的治療と求められる薬剤	4
1.5.2 開発の経緯	6
1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯	7
1.5.2.1.1 品質に関する試験	7
1.5.2.1.2 薬理試験	8
1.5.2.1.3 薬物動態試験	9
1.5.2.1.4 毒性試験	9
1.5.2.1.5 ラセミ体としての開発	10
1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯	10
1.5.2.2.1 海外における臨床開発の経緯	10
1.5.2.2.2 国内における臨床開発の経緯	11
1.5.2.3 治験相談	14
1.5.3 トルバプタンの特徴及び有用性	16
1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	16
1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	17
1.5.3.3 トルバプタンの治療上の位置付け	20
1.5.4 参考文献	23

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 心性浮腫の臨床的側面

浮腫とは細胞外液（特に細胞間液）が増加した状態と定義され、臨床的には間質液量が増加し、皮下組織が腫脹した状態を指す。浮腫は日常診療においてしばしば遭遇する所見のひとつであり、心不全、肝硬変、ネフローゼ症候群など、その原因となる疾患は多い。このうち心疾患が原因で浮腫を来した場合を一般に心性浮腫といい、多くは心不全により生じる。心不全患者では、細胞外液量、血漿量、血液量が共に増大し、体液貯留状態にある。その結果、下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血などが出現する¹。心不全での体液貯留による体重増加は通常 2～3 kg と言われている²。心性浮腫の体液貯留に伴う主な所見を表 1.5.1-1 に、心不全症状（NYHA 心機能分類）を表 1.5.1-2 に示した。

表 1.5.1-1 体液貯留に伴う主な所見

所見	説明
頸静脈怒張	首の左右を走行する静脈の流れの指標で、心不全により静脈内血液が滞留し、静脈圧が上昇すれば頸静脈が怒張する。高度な頸静脈怒張は右心不全でみられる ³ 。
肝腫大	肝臓の大きさが腫瘍形成によらず増大する現象を一般に肝腫大という。その原因はさまざまであるが、心不全患者では、右心不全により肝臓から出る血液が肝臓に貯留し肝腫大が生じる。
下肢浮腫	浮腫は重力の影響を受ける下肢やくるぶしが好発部位である。夕方に増加し、朝方には軽減する傾向がある。臥床している患者では背部、仙骨部に貯留する場合がある。右心不全が有意な場合、全身を循環した血液が静脈系に滞留することから、浮腫が生じることが多い ⁴ 。
肺うっ血	肺泡毛細血管領域で血液量が増加した状態を肺うっ血という。血管内水分が更に血管外組織（間質）に漏出し、肺血管外水分量が異常に増加した状態を肺水腫という。肺うっ血及び肺水腫は、呼吸困難の原因となる。呼吸困難は就寝時に発現することが多く、これは昼間立位の時は下肢に体液が貯留するが、就寝後、体液の再分布が生じ、肺への循環量が増すためと考えられる。左心不全が有意な場合、肺からの血液が肺静脈に滞留し、肺うっ血を生じることが多い ⁴ 。
肺ラ音	肺うっ血を来すと湿性の肺ラ音が聴取される。肺ラ音は肺泡への水分の漏出の結果生じ、肺静脈圧の中等度以上の上昇を示唆する。座位をとっている患者では、通常、下肺野に聞かれる。肺ラ音の聞こえる範囲は重要で、座位でも上肺野に聴取されるときは、肺野全域がうっ血状態であることを示す ³ 。
Ⅲ音	Ⅲ音は、心室充満のうち急速充満期に、拡張しきった心室壁から発生すると考えられている。Ⅲ音は、心不全の拡張障害を反映しており、心不全が改善し、左室拡張末期圧が低下してくると消失することが多い ³ 。

表 1.5.1-2 NYHA 心機能分類

I	心疾患を有するが、身体活動に制限はなく、通常身体活動では、疲労、動悸、呼吸困難、狭心痛を生じない。
II	心疾患のために、身体活動に少しの制限はあるが安静にすると楽に生活できる。通常身体活動で疲労、動悸、呼吸困難、狭心痛を生ずる。
III	身体活動に強い制限のある患者であるが、安静にすると楽に生活できる。通常以下の身体活動で疲労、動悸、呼吸困難、狭心痛を生ずる。
IV	心疾患を有し、いかなる身体活動をするときにも苦痛を伴う。心不全、狭心症徴候が安静時にも認められることがある。いかなる身体活動によっても苦痛が増強する。

Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th Edition, The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994

1.5.1.2 心性浮腫の病態生理学的側面（浮腫の発症機序）

心性浮腫の主な原因となる心不全とは、心筋障害により心臓ポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的に又は相対的に拍出できない症候群である²。心機能が低下しても、生体は恒常性を維持すべく、体液を貯留して循環血液量を増やしたり、血圧を保つため血管を収縮したり、心拍出量を上げる代償機能が働く⁵。代償機能がバランスよく働いているときは無症状で経過するが、心機能の更なる低下や代償機能が破綻すると、過剰な体液貯留が生じ、静脈圧が上昇する。静脈圧が上昇すると毛細血管圧も上昇し、毛細血管内水分の毛細管外への漏出が起これ、浮腫が生じる。また、浮腫のもうひとつの成因として、血漿膠質浸透圧の低下がある。血漿膠質浸透圧は、血漿タンパク質による浸透圧で、水を血管内に保とうとする力である。血漿タンパク質量が低下すると、血漿膠質浸透圧も低下し水分が血管外へ漏出する。特に慢性に経過する心不全では、栄養摂取障害や消化管吸収障害も加わり低タンパク血症となり、血漿膠質浸透圧が低下する⁴。

心性浮腫は、体液量を調節する腎臓が取り込んだ水とナトリウムを十分に排泄できない結果でもある。最近の研究で、心不全の体液貯留と神経ホルモンとの関係が明らかになっている。心不全の病態には、バソプレシン、交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が関与している⁶。循環不全により、左心室、頸動脈洞及び大動脈弓に存在する圧受容体にかかる負荷が低下すると、脳の心臓調節中枢を刺激する求心性のシグナルが発生し、視床下部の視索上核と傍室核を刺激して、脳下垂体後葉よりバソプレシンを放出する。同時に、求心性のシグナルは交感神経系を活性化し、腎交感神経の亢進により、レニン、アンジオテンシンⅠが分泌される。その結果、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が活性化される。

これら神経ホルモンと体液貯留の関係をみると、バソプレシンは、抗利尿ホルモンと呼ばれ、腎集合管のバソプレシン V₂-受容体（以下、V₂-受容体）を介して、自由水の再吸収を増加させる⁷。アンジオテンシンⅡは、尿細管でのナトリウム再吸収を亢進させると共に、糸球体濾過速度や腎血流量を低下させ、またアルドステロン分泌を介して、腎集合管でナトリウムを再吸収する⁴。以上のように、神経ホルモンの活性化が心不全の体液貯留の一因となっている。

1.5.1.3 心性浮腫に対する標準的治療と求められる薬剤

心不全患者では、毎日の体重測定による自己モニタリングが推奨されるように、体液貯留の管

理が重要である。心性浮腫の治療の基本は、水・ナトリウム貯留を防ぐための水分・塩分摂取の制限である。しかし、水分・塩分制限だけでは軽快しない場合が多く、利尿薬が適応される。利尿薬は、心性浮腫患者の体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血など）を軽減するための最も有効な薬剤である。慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版）²でも、慢性心不全患者の体液貯留に伴う所見に対する利尿薬投与は、適応基準 Class I（通常適応され、常に容認される）に分類されている。

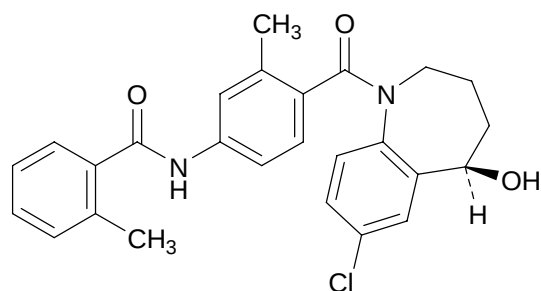
心性浮腫に対して使用される利尿薬は、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬及び抗アルドステロン薬の3種類である。ループ利尿薬は、これらの利尿薬の中で最も強力で、心性浮腫の治療の第一選択薬とされている。慢性心不全治療ガイドラインでは、低用量（フロセミド換算で10～20 mg/日）より開始し、心性浮腫の所見に応じて緩徐に増減する使用法が推奨されている²。サイアザイド系利尿薬は、降圧効果が強いが利尿作用が弱いため、高血圧合併例や軽症例に用いられる。また、ループ利尿薬と相加作用があるため、ループ利尿薬で十分な効果が得られない場合には、併用投与が考慮される。抗アルドステロン薬は、利尿作用は弱いがカリウムやマグネシウムの喪失を防ぐことから、血清電解質低下が問題となる場合に選択される。また、RALES試験⁸により総死亡率や再入院率を低下させることが明らかとなり、心不全治療薬のひとつとみなされている。

ループ利尿薬及びサイアザイド系利尿薬は、いずれも塩類排泄型利尿薬と呼ばれ、低ナトリウム血症、低カリウム血症などの血清電解質低下が生じることがある。血清ナトリウム濃度が低下すると、軽度では頭痛、嘔吐、筋痙攣、嗜眠、失見当識などが、高度かつ急速な低下では発作、昏睡、永久脳障害、呼吸停止、脳幹ヘルニアなどが発現する⁹。血清カリウム濃度の低下は、心不全患者では致死的な不整脈を誘発し、併用しているジギタリスの作用を増強してジギタリス中毒を誘発するほか、インスリン分泌の抑制及びインスリン感受性の低下により耐糖能障害を引き起こすことがある。更に、塩類排泄型利尿薬は降圧作用を有するため、低血圧に伴うめまい、ふらつきが発現することがある。これらの理由から、ループ利尿薬の増量やサイアザイド系利尿薬を追加できないことがあり、十分な利尿効果が得られない場合がある。そのような心性浮腫患者に対しては、塩類排泄を増加させない新しい作用機序の利尿薬が求められている。

一方、電解質の低下や低血圧などの副作用の懸念がない場合でも、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化などにより、既存の利尿薬の効果が減弱し、効果不十分な場合もある。そのような心性浮腫患者に対しては、併用効果が期待できる作用機序の異なる利尿薬が求められている。

大塚製薬株式会社では、電解質排泄の増加を伴わず過剰な水のみを排泄する利尿薬、いわゆる「水利尿薬」の開発を目指し、1991年にバソプレシン V₂-受容体への結合を選択的かつ競合的に阻害する非ペプチド性 V₂-受容体拮抗薬であるトルバプタンを合成した（図 1.5.1-1）。トルバプタンは、既存の利尿薬と作用機序が異なることから、他の利尿薬治療でも体液貯留が存在する患者に対して、更なる利尿作用が期待される。特に、電解質の低下やそれに伴う副作用により既存の利尿薬の増量ができない場合に、バソプレシンの水再吸収を阻害するという新しい作用機序から、塩類排泄のリスクを増加させずに更なる利尿が期待される。新たな利尿薬の提供は、浮腫治療の選択肢を広げることになるため意義があるものと考えられる。なお、国内の慢性心不全治療

ガイドライン²には、トルバプタンのような V₂-受容体拮抗薬は、心性浮腫に対する将来の薬物療法のひとつに挙げられている。



及び鏡像異性体

図 1.5.1-1 トルバプタン（OPC-41061）の構造式

1.5.2 開発の経緯

トルバプタンは難溶性の化合物であり、当初は██████した原薬（以下、A* ████████）を使用し、19████年より非臨床試験を開始した。第Ⅰ相試験開始の19████年前までに各種薬効薬理試験及び一般薬理試験、各種薬物動態試験、各種毒性試験（ラット及びイヌの単回経口投与及び13週反復経口投与毒性試験、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験、標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験）が実施された。国内において、A* ████████を使用した製剤（以下、A* ████████製剤）を用い、健康成人を対象とした単回経口投与試験（156-████-001）及び食事の影響を検討する試験（156-████-002）を19████年から19████年に実施した。

A* ████████製剤は経口投与で比較的吸収が低かったため、トルバプタンを B* ████████法によって ████████した粉末及びその粉末を使用した製剤（以下、B* ████████粉末及び B* ████████製剤）を新たに開発した。19████年に英国において健康成人を対象に B* ████████製剤と A* ████████製剤との薬物動態比較試験（156-████-301）を実施し、B* ████████製剤が吸収性に優れていることを確認した。このことにより、19████年以降の国内外のすべての臨床試験は、B* ████████製剤を用いて実施することとした。

国内においては、20████年以降 B* ████████製剤を用いて改めて第Ⅰ相単回経口投与試験（156-████-001）から開始した。その後、心性浮腫を対象とした用量設定試験（156-████-001）を20████年████月から20████年████月に実施し、第Ⅲ相試験3試験（156-████-002, 156-████-004, 156-████-006）を20████年████月から20████年████月に実施した。

また、国内の他の効能としては、肝性浮腫を対象とした ████████試験（156-████-002）を20████年████月から20████年████月に、██████試験（156-████-005）を20████年████月から20████年████月に実施した。████████████████████（以下、██████）を対象とした ████████試験（156-████-001）を20████年████月から20████年████月に実施し、20████年████月より ████████試験（156-████-251）が進行中である。

海外においては、██████、低ナトリウム血症及び ████████に対する開発が19████年から進められた。

今回の承認申請における臨床試験データパッケージは、表 2.5.1-3 に示した（第2部 2.5 臨床に関する概括評価参照）。国内で実施した各患者を対象とした試験のうち、心性浮腫を対象とした

4 試験を評価資料とした。申請製剤は B* 製剤であることから、本申請の臨床試験データパッケージには、申請製剤ではない A* 製剤を用いた試験は含めなかった。なお、A* 製剤を用いた試験で、安全性に関して問題となる有害事象は報告されていない。本申請効能以外に、20 年より国内開発している肝性浮腫を対象とした試験成績は、日本人肝障害患者での安全性の参考データになると考え、既に終了した第Ⅱ相試験 2 試験（156-002, 156-005）を参考資料として臨床試験データパッケージに含めた。ただし、20 年より国内開発している を対象とした試験成績は、 から、臨床試験データパッケージに含めなかった。

1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯

1.5.2.1.1 品質に関する試験

(1) 原薬の物理的・化学的性質及び安定性

トルバプタン原薬の物理的・化学的性質の検討を 19 年に開始した。また、トルバプタン原薬について規格設定及び安定性試験を実施した。トルバプタン原薬は、30°C/65%RH において 4 年間安定であることを確認した。

(2) 製剤の検討及び安定性

トルバプタンは難溶性であり、当初は A* 製剤で臨床試験を開始したが、経口吸収性が低かった。このため、B* 粉末及び B* 製剤を新たに開発し、非臨床試験及び臨床試験を開始した。英国において健康成人を対象に B* 製剤と A* 製剤の薬物動態比較試験（156-301）を実施し、B* 製剤が吸収性に優れていることを確認した。このことにより、以後の国内外の臨床試験は B* 製剤を用いて実施することとした。

(a) 海外開発

第Ⅰ相試験では、当初 B* 粉末を使用した散剤及びその散剤を充てんしたカプセル剤を用い、その後利便性を考慮して剤形を錠剤（6 mm 径の 5 mg 及び 15 mg 錠）に変更した。カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティの低下は小さく、散剤及びカプセル剤から錠剤への剤形変更の問題はなかった。

第Ⅱ相試験以降でトルバプタン 30 mg 以上の錠剤が必要となったため、新たに 30 mg 錠と 60 mg 錠を開発した。第Ⅰ相試験で使用した 15 mg 錠（6 mm 径）と同一組成となる 30 mg 錠（8 mm 径）を開発し、この 30 mg 錠と同一形状（8 mm 径）の 15 mg 錠及び 60 mg 錠を併せて開発した。8 mm 径の 15 mg 錠、30 mg 錠及び 60 mg 錠がいずれも生物学的に同等であることを確認した。

(b) 国内開発

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験には海外の臨床試験と同じ 8 mm 径の 15 mg 錠と 30 mg 錠を使用した。第Ⅲ相試験では 8 mm 径の 15 mg 錠を使用し、そのうち心性浮腫患者を対象とした臨床薬理試

験には 7.5 mg 錠も使用した。サムスカ錠 15 mg の市販予定製剤は 8 mm 径の 15 mg 錠であるが、識別性確保のために青色に着色した。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に従い、第Ⅲ相試験で用いた 15 mg 錠と市販予定製剤の生物学的同等性を溶出試験で確認した。

第Ⅰ相試験から市販予定製剤に至るまで 8 mm 径の錠剤を使用し、錠剤の製法に変更はない。

市販予定製剤であるサムスカ錠 15 mg について規格及び試験方法を設定した。また、安定性試験のうち、長期保存試験は継続中であるが、特記すべき変化は認められておらず、室温で長期間安定であることが推定された。

1.5.2.1.2 薬理試験

(1) 効力を裏付ける試験

ラット腎臓膜標本を用いた V₂-受容体への結合親和性並びに覚醒ラットにおける利尿作用を指標としたスクリーニングの結果、19 年にトルバプタンを開発化合物として選択した。トルバプタンは、ラット V₂-受容体に対して高い親和性を示すとともに、覚醒ラット及びイヌにおいて経口投与により用量依存的な水利尿作用を示した。また、従来のペプチド性の V₂-受容体拮抗薬と異なり、内因性 V₂-受容体アゴニスト活性は認められなかった。これらの成績から、トルバプタンは非ペプチド性の V₂-受容体拮抗薬であり、経口投与により電解質排泄の増加を伴わない水排泄の増加（水利尿作用）を示すことが確認された。

19 年からは、ヒトバソプレシン受容体（V₂、V_{1a} 及び V_{1b}-受容体）を安定発現させた HeLa 細胞を用いて、ヒトバソプレシン受容体拮抗作用について検討し、トルバプタンはヒト V₂-受容体に対して選択性の高い拮抗薬であることを確認した。19 年からは、B* 粉末を用いて各種動物（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）における水利尿作用を評価するとともに、心性浮腫治療に使用されるフロセミドとの併用効果について、ラット及びイヌを用いて検討した。19 年からは高頻度心室ペースティングにより誘発した慢性心不全モデル（イヌ）を用いて、トルバプタンの水利尿作用、心血行動態に対する作用及び神経体液因子に対する作用を評価した。更に、各種浮腫モデルを用いて、トルバプタンの抗浮腫作用を評価した。これらの試験の結果、心不全モデルでは水利尿作用に伴う体液量の減少を反映して前負荷（肺動脈楔入圧及び右房圧）の軽減が示され、浮腫モデルではフロセミドと同様に抗浮腫作用を示すことが確認された。また、本申請の効能・効果の対象ではないが、トルバプタンの水利尿作用によって、低ナトリウム血症の改善や肝硬変に伴う腹水貯留の改善が動物モデルで確認されている。

以上の効力を裏付ける試験の結果より、トルバプタンは、バソプレシンの V₂-受容体への結合を抑制することにより腎集合管における水の再吸収を抑制し水利尿作用を示すことが確認された。また、心性浮腫においては、その利尿作用により心不全に伴う浮腫を改善するものと考えられた。

なお、トルバプタンは、20 年より を対象に臨床開発が進められているが、 こと、 には における が に しないことなどを考慮して、 に関する薬理試験成績

は申請パッケージに含めなかった。

(2) 安全性薬理試験（一般薬理試験）

トルバプタンの安全性薬理試験は、高用量における広範な薬理学的影響を検討する一般薬理試験として、19■年から19■年にかけて実施され、一般症状及び行動を含む中枢神経系、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸及び心血管系、消化器系に及ぼす影響を非GLP試験によって検討した。

その後、平成13年6月21日 医薬審発第902号「安全性薬理試験ガイドラインについて」を考慮し、無麻酔イヌを用いた呼吸及び心血管系に関する試験、hERGチャネル電流に関する試験及びフォローアップとして摘出乳頭筋を用いた活動電位に関する試験を、GLP試験として実施した。また、トルバプタンの主要代謝物（DM-4103及びDM-4107）の安全性薬理試験は、ガイドラインに従って、コアバッテリー試験をGLP試験として実施した。

これらの試験結果から、トルバプタン及びその主要代謝物であるDM-4103及びDM-4107は、臨床において特に注意すべき影響を及ぼさないものと考えられた。

1.5.2.1.3 薬物動態試験

トルバプタンの非臨床薬物動態試験は19■年から¹⁴C-標識及び非標識トルバプタン（A* ■■■■）を用いて実施した。トルバプタンはラット、ウサギ及びイヌにおいて経口投与後速やかに吸収され、全ての組織に広く分布し、消化管及び肝臓のような吸収、代謝に関連する部位に高い濃度が認められ、標的臓器である腎臓中の濃度は血清中濃度よりも高かった。血漿蛋白結合率は、ラット及びイヌでは*in vitro*で97.2%以上、*in vivo*で93.0%以上で、主排泄経路は胆汁排泄であり、腸肝循環が認められた。以上のことが第I相試験開始前までに確認された。

19■年からはB* ■■■■粉末を用いてラット及びイヌにおける経口投与試験を行い、B* ■■■■粉末はA* ■■■■に比べて、血清中トルバプタン濃度が高かった。トルバプタンのヒトでの血漿蛋白結合率は98.0%以上（*in vitro*）で、主な結合蛋白はアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白であった。

トルバプタンの代謝に関与するヒトCYP酵素に関する試験を実施した結果、トルバプタンは主にCYP3A4により代謝されることが確認された。また、トルバプタンはCYP2C9及びCYP3A4に対して阻害作用を有することが*in vitro*試験で認められたが、それらのKi値はヒトでのトルバプタンのC_{max}よりも高いものであった。更に、薬物相互作用を検討した臨床試験において、トルバプタンはCYP2C9（ワルファリン代謝）及びCYP3A4（ロバスタチン代謝）を阻害しなかった。

また、トルバプタンはMDR1（P糖蛋白質）の基質であり、MDR1によるジゴキシンの輸送を阻害することが*in vitro*試験で確認された。

1.5.2.1.4 毒性試験

トルバプタンのA* ■■■■の経口投与による、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた13週間反復投与毒性試験、ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験並びにラットを用いた小核試験、更に、*in vitro*試験として、細菌を用いた復帰突然変

異試験及び染色体異常試験は 19 年 から 19 年に実施され、第 I 相試験を実施する上で問題となる毒性変化が出現しないことを確認した。

その後、吸収に優れた B* 粉末が開発されたことから、より高曝露条件での毒性を検討するため、19 年以降に実施された経口投与による毒性試験はすべて B* 粉末を用いて実施し、A* で実施した毒性試験も B* 粉末を用いて再度実施した。国内で B* 粉末を用いた第 I 相試験が開始された 20 年 までには、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験、イヌを用いた 52 週間反復投与毒性試験、マウスを用いたがん原性予備試験（単回投与及び 13 週間反復投与）、哺乳類の培養細胞を用いた前進突然変異試験及びラットを用いた小核試験、ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験、抗原性試験、反復投与毒性試験でみられた血液凝固遅延及び副腎重量増加に関する機序検討試験、ヒト主要代謝物である DM-4103 の単回投与毒性試験が終了していた。

更に、ラット及びマウスを用いたがん原性試験、ラットを用いた出生前及び出生後発生試験、ラットを用いた免疫毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験、主要代謝物（DM-4103 及び DM-4107）の毒性試験〔ラットを用いた単回投与毒性試験（DM-4107 のみ）、*in vitro* 遺伝毒性試験及び光毒性試験〕、光学異性体の毒性試験（ラット単回投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験）並びにウサギでみられた催奇形性の機序検討試験を実施した。

これらの試験から、特定の器官に対する毒性作用は確認されず、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の無毒性量は、未変化体及び主要代謝物の暴露量も含め、臨床推奨用量より高く、遺伝毒性、がん原性、免疫毒性及び光毒性においても注意すべき毒性のプロファイルは認められなかったが、ウサギ胚・胎児発生試験において催奇形性が認められた。このように、妊婦に対しては特別な注意が必要と考えられたが、それ以外臨床使用上危惧すべき毒性変化は認められなかった。

1.5.2.1.5 ラセミ体としての開発

トルバプタンは、ベンゾアゼピン骨格の 5 位に不斉炭素有しており、2 種類の光学異性体、R(+)-トルバプタンと S(-)-トルバプタンが存在する。各光学異性体の薬理作用を比較すると、ラットでは約 2 倍の活性差がみられたものの、ヒト V₂-受容体に対しては薬理的にほぼ同等の V₂-受容体拮抗作用を有している。また、ラットにおける単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験において、両異性体の毒性所見に明らかな差は認められていないことから、トルバプタンを光学異性体として開発する意義は薄いと考えられる。

1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯

1.5.2.2.1 海外における臨床開発の経緯

19 年 から心性浮腫患者を対象とした用量探索試験（156- -251）及び用量設定試験（156- -252）を実施した。その結果、トルバプタンの体重減少作用と安全性が示された。引き続き、20 年 から 20 年 に、一般的な心不全治療を行っている心不全患者に対する長期的な有用性を検討する試験（156- -220）と心不全の悪化（非代償性心不全）で入院した患者に対する短期

及び中期的な有用性を検討する試験（156-■-213）を実施した。

心不全の悪化（非代償性心不全）で入院した患者を対象とした試験で、短期的には体重減少と呼吸困難などの症状の改善、中期的には死亡率の減少が示唆されるデータが得られた。そこで、20■年から20■年にかけて第Ⅲ相試験として、心不全の悪化（非代償性心不全）で入院した患者を対象として、「死亡までの時間」と「短期的な症状の改善」を主要評価項目としたプラセボとの二重盲検比較試験（大規模臨床試験、156-■-236）を実施した。

1.5.2.2.2 国内における臨床開発の経緯

(1) 第Ⅰ相試験（20■年■月～20■年■月）

健康成人男性を対象にトルバプタン 15～120 mg の単回経口投与試験（156-■-001）及びトルバプタン 30 mg と 60 mg 1 日 1 回の反復経口投与試験（156-■-003）を 20■年■月から 20■年■月に実施した。これらの試験において、トルバプタン 120 mg までの単回投与時、60 mg までの 7 日間反復投与時の安全性が確認された。■患者を対象とした■試験で■ことから、20■年にトルバプタン 120 mg/日までの反復経口投与試験（156-■-001）を実施し、7 日間反復投与時の安全性が確認された。また、第Ⅰ相試験においては薬力学的作用の指標として 24 時間累積尿量を測定した。その結果、用量依存的な尿量増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。

反復経口投与試験（156-■-003）終了後、20■年■月■日に対面助言（■相談）を実施した。■相談では■や■の相談ではなく、■及び■について相談を行った。

(2) 第Ⅱ相試験（20■年■月～20■年■月）

患者を対象とした国内臨床試験の開始前に、海外では、心性浮腫を対象とした用量設定試験（156-■-252）が終了し、体重の減少、浮腫の改善及び安全性が確認されていた。そこで、国内開発計画について、20■年■月■日に対面助言（■相談）を行った。■相談の結果を基に、■こととし、心性浮腫の用量設定試験（156-■-001）を実施した。

国内の用量設定試験では、フロセミド 40 mg/日以上を投与しても体液貯留が存在するうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン 15 mg, 30 mg, 45 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与し、体重の変化量を主要評価項目として用量反応性を検討した。

その結果、いずれのトルバプタン投与群においてもプラセボ群と比べ有意な体重減少が認められたものの、体重の変化量には用量間で明確な差は認められなかった。しかし、薬力学的作用の指標である 24 時間累積尿量の増加では用量反応性が認められた。また、治験薬との関連性の否定できない有害事象は各群において認められ、薬理作用に起因する口渴、脱水については用量に伴って発現頻度が増加した。

(3) 第Ⅲ相試験（20■年■月～20■年■月）

心性浮腫の用量設定試験（156-■-001）の結果をもとに、第Ⅲ相試験を計画し、20■年■月

■ 日に対面助言（ ■■■■■相談）を実施した。相談結果をもとに、 ■■■■■
■■■■■、 ■■■■■
■■■■■ 及び ■■■■■ を立案し、いずれも 20 ■■ 年に終了した。

(a) プラセボとの二重盲検比較試験（20 ■■ 年 ■■ 月～20 ■■ 年 ■■ 月）

心性浮腫における用量設定試験からトルバプタン 1 日 1 回 15 mg を選択し、プラセボとの二重盲検比較試験（156-■■-002）を実施した。既存の利尿薬治療（フロセミド 40mg/日相当量以上のループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用のいずれか）でも体液貯留が存在するうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与し、ベースラインからの体重変化量を主要評価項目とし、有効性及び安全性を検討した。その結果、トルバプタン群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められ、副次的評価項目に設定した体液貯留に伴う所見（下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大）にも改善が認められた。有害事象として、口渇、頻尿、便秘がトルバプタン群で多かった。血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、血中カリウム増加は同程度か又はプラセボ群で多かった。

(b) 7 日を超える安全性と増量効果検討試験（20 ■■ 年 ■■ 月～20 ■■ 年 ■■ 月）

国内での心性浮腫を対象とした臨床試験の投与期間は、用量設定試験及びプラセボとの二重盲検比較試験共に 7 日間であった。7 日間の用量設定試験により投与 4～7 日目で体重がほぼプラトーに達したため、プラセボとの二重盲検比較試験の投与期間も十分な効果が期待される期間として 7 日間と設定した。その一方で、用量設定試験では 7 日間投与でも体液貯留に伴う所見が残存する症例も認められたため、7 日間を超えて引き続き投与した場合の有効性及び安全性の検討も行う必要があると考えた。そこで、プラセボとの二重盲検比較試験と同様に既存の利尿薬を投与しても体液貯留が存在するうっ血性心不全患者を対象に、最長 2 週間投与の安全性と増量効果を検討する試験（156-■■-006）を計画した。本試験では増量時の有効性も併せて検討することとしたため、トルバプタン 15 mg 1 日 1 回で投与を開始し、投与 8 日目以降は 15 mg で投与を継続するか、効果が不十分な場合にはトルバプタン 30 mg に増量する試験とした。

7 日目までトルバプタン 15 mg が投与された被験者では、主要評価項目の体重が減少した。8 日目にトルバプタン 30 mg に増量した被験者は 2 例のみであった。トルバプタン 15 mg で継続した被験者では、投与 14 日目まで減少した体重を維持し、下肢浮腫、肺うっ血、頸静脈怒張及び肝腫大は 8 日目以降更に改善した。10%を超えた有害事象は口渇、血中尿素増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中カリウム増加で、いずれも軽度～中等度であった。投与期間に伴って発現率が高くなる有害事象はなかった。

(c) 心性浮腫患者を対象とした臨床薬理試験（20 ■■ 年 ■■ 月～20 ■■ 年 ■■ 月）

心性浮腫患者における薬物動態と薬力学的作用を更に検討するため、第Ⅲ相試験としてフロセミド 40～80 mg/日を投与しても体液貯留が存在するうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン 7.5 mg 及び 15 mg 1 日 1 回 7 日間投与による臨床薬理試験（156-■■-004）を実施した。

血漿中トルバプタン濃度に累積はほとんどみられなかった。また、1 日目及び 7 日目の C_{max}

及び AUC_{24h} の平均値は、15 mg 群で大きかったが、 t_{max} の中央値、 $t_{1/2,z}$ の平均値には両群で違いはなかった。尿量の増加は 15 mg 群でより大きく、利尿作用も 15 mg 群でより持続した。水分収支（投与 1 日目）は、7.5 mg 群より 15 mg 群で大きな負の値を示した。尿浸透圧は、7.5 mg 群より 15 mg 群でより大きな低下が認められた。一方、両群とも尿中電解質（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム）の排泄量を増加させず、血清ナトリウム濃度及び血清浸透圧の上昇の程度にも両群間で差はなかった。体重減少は、15 mg 群でより早期からみられ、投与期間を通じて 15 mg 群でより大きかった。15 mg 群で 7.5 mg 群より 2 例以上多く発現した有害事象は、血中尿素増加、血中クレアチニン増加であったが、いずれも高度と判定されたものはなかった。

国内で実施された心性浮腫患者を対象としたすべての臨床試験では、他の利尿薬の用法・用量を観察期から固定し、投与開始時まで体液貯留が存在する被験者を対象に、治療期からトルバプタンを追加投与して有効性と安全性を評価した。試験は、被験者の安全を確保し、正確に有効性を評価するために入院下で実施した。心性浮腫患者の体液貯留部位はさまざまであることから、全身的な体液貯留状態を客観的に反映する指標には体重が最も適していると考え、有効性の主要評価項目は体重のベースラインからの変化量とした。更に、体液貯留に伴う所見（下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血など）を副次的評価項目とした。

水分の摂取については、トルバプタンの強い利尿作用が発現した場合に脱水などの副作用が発現する懸念があることから、飲水制限を設けず、自由飲水とした。

(4) 生物薬剤学に関する試験（20 年 月～20 年 月）

(a) 15 mg 錠での食事の影響（156- -002）

健康成人男性を対象に第Ⅲ相二重盲検試験（156- -002）で用いたトルバプタン 15 mg 錠での食事（日本標準食）の影響試験を実施した。その結果、空腹時投与に比べ食後投与においてトルバプタンの C_{max} は増加したが、 AUC_t は変化しなかった。

(b) 30 mg 錠での食事の影響（156- -002）

健康成人男性を対象にトルバプタン 30 mg 錠での食事（日本標準食）の影響試験を実施した。その結果、空腹時投与に比べ食後投与においてトルバプタンの C_{max} は増加したが、 AUC_t は変化しなかった。

(c) 日本人、白人における 30 mg 錠での食事の影響（156- -242）

日本人及び白人の健康成人男性を対象にトルバプタン 30 mg 錠での日本標準食及び高脂肪食摂取による影響を検討する試験を実施した。その結果、日本人において空腹時投与に比べ日本標準食摂取後投与においてトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞} に増加が認められた。高脂肪食摂取後投与においても同様であった。白人においてもその傾向は同様であった。

(5) 肝性浮腫を対象とした臨床試験（20 年 月～20 年 月）

(a) 試験（20 年 月～20 年 月）

20 年 月 日の対面助言（相談）の結果をもとに計画された肝性浮腫の試験（156-002）では、肝疾患患者を対象に、トルバプタン 15, 30, 60 mg を各 1 日 1 回 3 日間漸増投与して、肝性浮腫（）に対する有効性及び安全性、並びにをに検討した。

その結果、, , %であった。 , , した。また, , , 並びに , 及び が認められた。主な有害事象は、口渇、頻尿、不眠症、及び血中尿酸増加であった。

(b) 試験（20 年 月～20 年 月）

上記試験の結果をもとに次相試験を計画し、20 年 月 日に対面助言（相談）を実施した。相談結果をもとに、肝硬変患者を対象に、トルバプタン 7.5 mg, 15 mg, 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加経口投与し、とした試験（156-005）を実施した。

その結果、, は認められなかった。しかし、 が認められた。また、トルバプタン群で最も多く発現した有害事象は口渇であり、発現率は用量依存的に増加した。その他トルバプタン群に多く発現した有害事象は、頻尿、不眠症、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中アルカリホスファターゼ増加であった。血中尿素増加を除いてプラセボ群に比較して発現率は高かった。

1.5.2.3 治験相談

医薬品医療機器総合機構との治験相談は、相談として 20 年 月 日に、相談として 20 年 月 日に、相談として 20 年 月 日に、相談として 20 年 月 日に実施した。

トルバプタンの開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

試験実施期間				
試験項目				
品質に関する試験				
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験 [#]		
		安全性薬理試験（一般薬理試験）		
	吸収・分布・代謝・排泄試験			
	毒性試験	単回投与毒性試験	ラット イヌ マウス	
		反復投与毒性試験	ラット(13週) イヌ（13週） ラット(26週) イヌ（52週）	
		遺伝毒性試験		
		がん原性試験	マウス ラット	
		生殖発生毒性試験	妊娠前及び妊娠初期投与試験	ラット
			胚・胎児発生に関する試験	ラット ウサギ
			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
		その他の毒性試験	毒性機序	
			抗原性試験	
			免疫毒性試験	
			光安全性試験	
			代謝物の毒性試験	
		臨床試験	第Ⅰ相試験	
第Ⅱ相試験				
第Ⅲ相試験				
生物薬剤学に関する試験				
臨床薬理試験				

（2010年6月現在）

図 1.5-2 トルバプタンの開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.3 トルバプタンの特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

トルバプタンは経口投与で有効な非ペプチド性の V₂-受容体拮抗薬である。既存の利尿薬と異なり、電解質排泄の増加を伴わない水利尿の増加作用（水利尿）を示す。

(1) 内因性抗利尿作用を有しておらず、V₂-受容体に強い拮抗作用を示す。

ヒトバソプレシン V₂-受容体を発現させた HeLa 細胞を用いた受容体結合試験において、トルバプタンは V₂-受容体に高い親和性を示し、その阻害定数 (K_i 値) は 0.43 ± 0.06 nmol/L と、バソプレシンそのものより約 1.8 倍強かった (第 2 部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 009827)。また、ヒト V₂-受容体発現 HeLa 細胞において、単独では細胞内 cAMP 量を増加させず、バソプレシンにより産生される細胞内 cAMP 量を濃度依存的に抑制し、V₂-受容体拮抗作用を示した (第 2 部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 009827, 014293)。

(2) 塩類排泄型利尿薬と異なり、水利尿作用を示す。

覚醒マウス、ラット、ウサギ及びイヌに、トルバプタンを経口投与したところ、用量依存的な尿量の増加と尿浸透圧の低下が認められ、自由水クリアランス*が増加した (第 2 部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 011391, 010840, 017586, 010842)。また、覚醒心不全モデル (イヌ) においても正常動物と同様に水利尿作用が認められた (第 2 部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 012840)。尿中電解質排泄に対する作用を既存の利尿薬と比較すると、覚醒イヌではフロセミドと異なりほとんど尿中電解質排泄を増加させず、ラットにおいては軽度増加させたがその作用はフロセミドに比較して明らかに弱かった (第 2 部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 010842, 010840)。

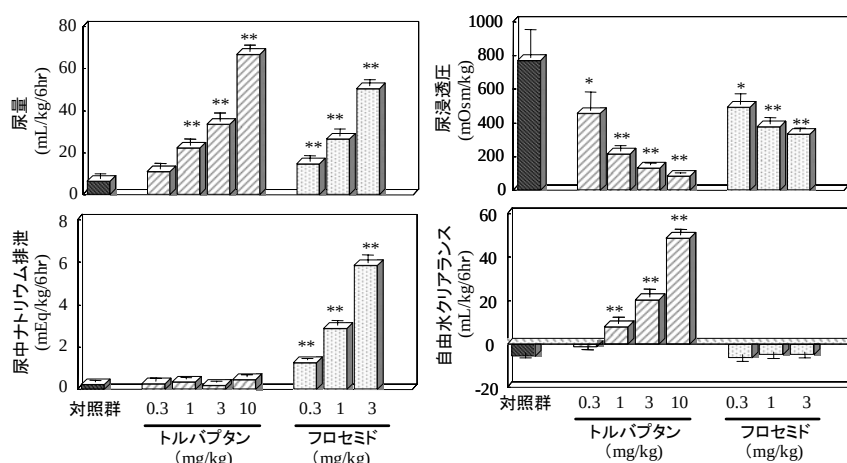


図 1.5-3 覚醒イヌにおける尿量、尿浸透圧、尿中電解質排泄及び自由水クリアランスに対する作用 (投与後 6 時間での評価)

平均値 ± 標準誤差, n=6, *p < 0.05, **p < 0.01 (対照群との比較)

検定: 乱塊法を用いた分散分析後, 対照群に対して Dunnett 検定 (両側)

<資料番号 4.2.1.1-11: 図 1, 2 及び 3 から作成>

* 自由水クリアランスとは、溶質を含まない水の排泄速度であり、以下の式で算出される。自由水クリアランス = 尿排泄速度 × (血清浸透圧 - 尿浸透圧) ÷ 血清浸透圧

(3) 反復投与期間中に継続して利尿作用を示す。

覚醒ラットにトルバプタンを4週間反復経口投与したところ、投与期間を通じて一定の利尿作用が維持された。この時、下垂体のバソプレシン含量及び腎臓におけるV₂-受容体数に影響はみられなかった（第2部2.6.3.2参照，報告書番号010841）。

(4) 塩類排泄型利尿薬との併用でも水利尿作用を示す。

覚醒ラット及びイヌにトルバプタンとフロセミドを併用投与すると、フロセミド単独投与時に比較して、尿量と自由水クリアランスが増加した（第2部2.6.3.2参照，報告書番号010840, 010842）。また、覚醒心不全モデル（イヌ）においても、トルバプタンとフロセミドの併用により、フロセミド単独投与時に比較して、尿量と自由水クリアランスが増加した（第2部2.6.3.2参照，報告書番号013428）。

(5) 神経体液因子、腎機能及び全身血行動態に悪影響を与えない。

覚醒心不全モデル（イヌ）において、トルバプタンの利尿作用の発現に伴って、血漿中バソプレシン濃度の上昇がみられたが、レニン活性及びカテコラミン濃度には影響しなかった（第2部2.6.3.2参照，報告書番号012840）。また、利尿作用に伴って心臓の前負荷（肺動脈楔入圧，右房圧）が軽減されたが、その他の全身血行動態（血圧，総末梢血管抵抗，心拍出量），腎機能（腎血流量，糸球体濾過速度）に対してほとんど影響しなかった（第2部2.6.3.2参照，報告書番号014231）。

(6) 低ナトリウム血症を改善する

トルバプタンは、水分負荷とデスモプレシンの皮下持続投与により作製した低ナトリウム血症モデル（ラット）において、投与量に依存して血漿ナトリウム濃度を改善した（第2部2.6.3.2参照，報告書番号014996, 015404）。

1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

(1) 他の利尿薬治療でも体液貯留が存在する心性浮腫患者への追加投与により、体液貯留状態を改善する。体液貯留の改善に伴い、心不全症状（NYHA 心機能分類）も改善する。

他の利尿薬を投与しても体液貯留が存在するうつ血性心不全（心性浮腫）患者に対して、トルバプタン15 mgを1日1回自由飲水下で7日間追加投与した結果、投与1日目からプラセボ群に比しトルバプタン群でより大きな体重減少が認められた。最終投与時ではトルバプタン群とプラセボ群との差は-1.09 kgと、有意な減少が認められた（図1.5-4）（第2部2.7.3.3.2.1参照，156-002）。また、体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張，肝腫大，下肢浮腫，肺ラ音，Ⅲ音）が改善し、体液貯留の改善に伴い、心不全症状（NYHA 心機能分類）も改善した（表1.5-3）。

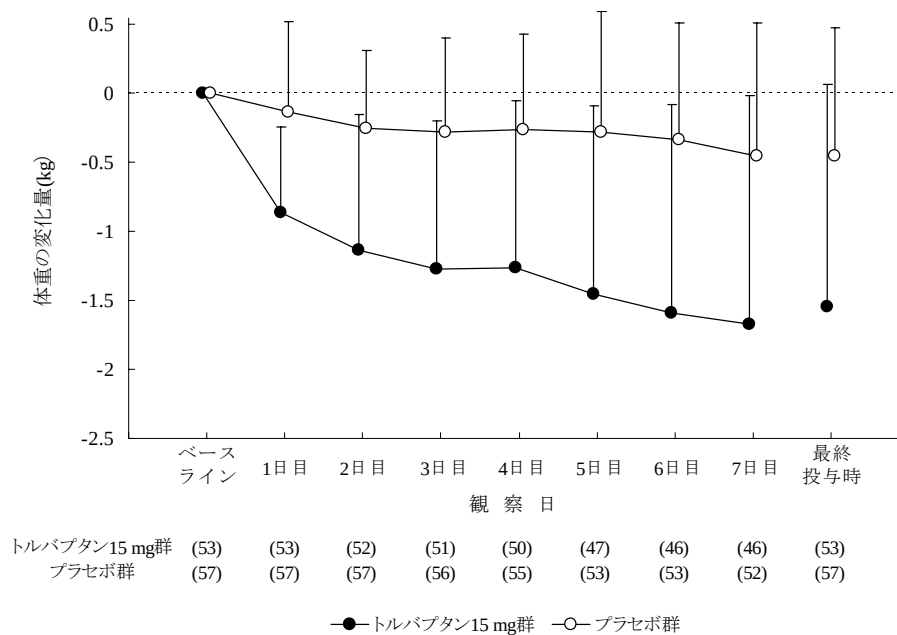


図 1.5-4 体重のベースラインからの変化量（プラセボとの二重盲検比較試験）

平均値 ± 標準偏差，（ ）内の数値は被験者数を示す。
 <資料番号 5.3.5.1-02：表 7.4.1.1-1，表 7.4.1.2.1-1 より作成>

表 1.5-3 心性浮腫に伴う所見及び心不全症状（NYHA 心機能）の変化（プラセボとの二重盲検比較試験）

心性浮腫に伴う所見	トルバブタン 15 mg 群	プラセボ群
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-2.03 ± 2.81 [27]	-0.51 ± 1.18 [19]
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.07 ± 0.89 [18]	-0.35 ± 1.00 [17]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	63.9 [23/36]	42.1 [16/38]
NYHA 心機能分類改善率 (%) [例数]	35.8 [19/53]	23.2 [13/56]

<資料番号 5.3.5.1-02：表 7.4.1.2.3-1，表 7.4.1.2.8-1，表 7.4.1.2.8-2，表 9.5.4-1 より作成>

(2) 尿中への電解質の排泄を増加させず，自由水の排泄を増加する（水利尿）

フロセミド 40～80 mg/日を投与していても体液貯留が存在するうっ血性心不全（心性浮腫）患者では，トルバブタン 15 mg 追加投与後，尿浸透圧の低下がみられ，投与後 12 時間まで尿浸透圧は，血清浸透圧のベースライン値より低い低張尿（希釈尿）であった。また，尿中ナトリウム，カリウム排泄量の増加はみられなかった（第 2 部 2.7.2.2.3.1 参照，156-004）。

健康成人において，トルバブタン投与により自由水クリアランスが増加し，自由水の排泄増加が認められた（第 2 部 2.7.2.3.2.1 参照，156-001）。また，フロセミド（80 mg）又はヒドロクロロチアジド（100 mg）とトルバブタン（30 mg）の併用投与でも，自由水クリアランスの増加が認められた（第 2 部 2.7.2.3.2.2 参照，海外試験 156-205）。

(3) 血清ナトリウム濃度を低下させない。

血清ナトリウム濃度の投与前後の変化量(7日目, 平均値)は, トルバプタン 15 mg 群 1.0 mEq/L, プラセボ群 -0.4 mEq/L であり, トルバプタン 15 mg 群では, 血清ナトリウム濃度は低下しなかった(第2部 表 2.7.4.3-1 参照, 統合解析の結果)。

ベースラインの血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満(低ナトリウム血症)の心性浮腫患者においても, トルバプタン 15 mg 群の血清ナトリウム濃度の変化量は, 投与 24 時間目 2.1 ± 2.2 mEq/L (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様), 投与 2 又は 3 日目 2.5 ± 3.1 mEq/L, 投与 7 日目 1.1 ± 5.1 mEq/L であり, 血清ナトリウム濃度は低下しなかった(第2部 2.7.3.3.5 参照, 統合解析の結果)。

(4) 尿量の増加, 体液貯留状態の改善は, 併用している他の利尿薬の種類, 投与量に影響されない。

トルバプタン投与後の尿量は, 投与 1 日目に最も大きく増加し, トルバプタン 15 mg 投与 1 日目の 1 日尿量の変化量(平均値)は, プラセボを対照とした国内 2 試験で約 1170 mL であり, プラセボ群に比べ約 1000 mL 増加した(第2部 2.7.3.3.2.2 参照)。

心性浮腫の第一選択薬であるループ利尿薬単独, 又はループ利尿薬とループ利尿薬以外の利尿薬(サイアザイド系利尿薬又は抗アルドステロン薬)が併用されている心性浮腫患者に, トルバプタン 15 mg を追加投与したとき, 投与 1 日目のプラセボ群との 1 日尿量の差は, 両患者層で同程度であった(それぞれ 1048 mL, 1087 mL)。また, ループ利尿薬の用量(通常用量又は高用量)に関係なく, プラセボ群に比較し投与 1 日目の 1 日尿量が増加した(フロセミド相当量: 80 mg/日未満 1023 mL, 80 mg/日以上 1269 mL, いずれもプラセボ群との差)(表 2.7.2.3-4 参照)。

体重についても同様で, ループ利尿薬単独, 又はループ利尿薬とループ利尿薬以外の利尿薬を併用されている患者に, トルバプタン 15 mg を追加投与したときの体重減少量(最終投与時)のプラセボ群との差は, 両患者層で同程度であった(それぞれ -0.91 kg, -1.17 kg)(表 2.7.3.3-23 参照)。

以上より, 併用している利尿薬の種類と用量は, トルバプタン 15 mg の利尿作用, 体重減少量に影響しなかった。

(5) 腎機能, 血圧及び心拍数に影響を与えない。

うっ血性心不全患者を対象とした試験において, プラセボ群及びフロセミド群(80 mg)に比べ, トルバプタン群(30 mg)では有効腎血漿流量及び腎血流量の増加が認められ, 糸球体濾過速度と腎血管抵抗を改善する傾向が認められた(第2部 2.7.2.2.3.4 参照, 海外試験 156-221)。

また, 心性浮腫患者において, トルバプタン投与による血圧, 心拍数に対する影響はみられなかった(第2部 2.7.4.4.1 参照, 統合解析の結果)。

1.5.3.3 トルバプタンの治療上の位置付け

(1) 治療対象

利尿薬は、心性浮腫患者の体液貯留に伴う所見を軽減するための最も有効な薬剤である。心性浮腫に対して現在使用されている利尿薬は、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬及び抗アルドステロン薬の3種類である。ループ利尿薬は、これらの利尿薬の中で最も強力で、心性浮腫の治療の第一選択薬とされている。しかしながら、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化等により利尿薬の効果が減弱すると、ループ利尿薬の増量を余儀なくされる。しかし、増量しても効果が不十分な場合があり、その際はループ利尿薬と相加作用があるサイアザイド系利尿薬との併用投与が考慮される。また、ループ利尿薬は、尿中へのナトリウム、カリウム等の排泄を増加し、血清電解質濃度の低下を来すことから、カリウムの喪失を防ぐ目的で抗アルドステロン薬が併用されている。

トルバプタンの国内の臨床試験では、これらの既存の利尿薬治療が行われていても体液貯留が認められる心性浮腫患者を対象とし、既存の利尿薬治療にトルバプタン 15 mg を1日1回7日間追加投与した。その結果、投与1日目では1000 mL以上の尿量増加が認められ、投与期間中、尿量の増加は持続した。それに伴い、最終投与時の有意な体重減少及び心性浮腫に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫）の改善が認められ、体液貯留状態が改善した。一方、尿中へのナトリウム、カリウム排泄は増加せず、塩類排泄型利尿薬のリスクである血清電解質の低下は認められなかった。

心不全では、毎日の体重測定による自己モニタリングが推奨されるように、体液貯留の管理が重要である。心性浮腫の治療は、水分のバランス及び塩分のバランスを負にすることであり、その基本は水・ナトリウム貯留を防ぐための水分・塩分摂取の制限である。これらで軽快しない場合は利尿薬が適応されるが、前述のとおり病態の進行に伴い、既存の利尿薬の効果が減弱し、十分な利尿効果が得られない場合もある。フロセミドの通常用量は40～80 mg/日であるが、国内で実施したプラセボとの二重盲検比較試験(156-002)で、100 mg/日以上フロセミドが経口投与されているにもかかわらず体液貯留が存在する患者は、ベースライン時点で110例中17例(15.5%)であった(100 mg/日:3例, 120 mg/日:4例, 140 mg/日:4例, 160 mg/日:3例, 200 mg/日:3例)。トルバプタン 15 mg 1日1回の追加投与による尿量の増加、体液貯留状態の改善は、併用している利尿薬の種類、利尿薬の用量に関係なく一定の効果が認められ、フロセミドの高用量投与例に対しても効果を示した。これらのことから、他の利尿薬で効果不十分な場合に、トルバプタンを追加投与することで体液貯留状態の改善が期待される。

一方、電解質の低下や低血圧などの副作用の懸念から、ループ利尿薬の増量やサイアザイド系利尿薬の追加ができないことにより、十分な効果が得られない場合もある。トルバプタンは血清電解質を低下させなかったことから、他の利尿薬投与により血清ナトリウム濃度が低下している患者に対しても、血清ナトリウム濃度の低下を懸念することなく追加投与できる。特に、高齢者では利尿薬の副作用が出現しやすく、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬投与による腎機能障害、低ナトリウム血症、低カリウム血症及び低マグネシウム血症に留意する必要があることから、血清電解質を低下させず体液貯留状態を改善するトルバプタンの臨床的意義は大きい。

(2) 投与期間

国内の臨床試験では、体液貯留に伴う所見が消失した後の継続的な体液管理に対する有効性は検討しておらず、体液貯留所見が消失した際には投与を中止すべきである。

国内の臨床試験では、トルバプタン 15 mg の 7 日間投与により有効性が確認されており、主要評価項目である体重変化量は投与 4～7 日間でプラトーになったが、それ以降の有効性については十分な検討を行っていない。投与 7 日目以降の有効性については、13 例に対する継続投与により、投与 7 日目までに減少した体重の維持と、心性浮腫に伴う所見の改善が認められたが、14 日間を超える検討は行っていない。したがって、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）まで改善した場合や、体液貯留状態が改善しない場合に漫然と投与を継続することは推奨されない。

(3) 投与時の留意事項

トルバプタンの新規性及び薬理学的特徴のため、投与時には以下の点に留意する必要がある。

1) 他の利尿薬と併用して投与を行うこと。

心性浮腫の治療では過剰なナトリウム及び水を排泄する必要があるが、トルバプタンは水排泄は増加させるがナトリウム排泄は増加させない。また、国内での臨床試験は既存の利尿薬に追加投与して有効性を評価したため、トルバプタン単独投与時の有効性は確立していない。これらのことから、常に他の利尿薬（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）と併用して使用しなければならない。

2) 入院下で投与を開始又は再開し、投与初期には口渇感等の患者の状態を観察し、血清ナトリウム濃度、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。

トルバプタン投与により急激な利尿作用が発現した場合、脱水症状を引き起こすおそれがあること、急激な血清ナトリウム濃度の上昇は橋中心髄鞘崩壊症のリスクとなることから、入院下で投与を開始又は再開し、投与初期には口渇感等の患者の状態を観察し、血清ナトリウム濃度、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定することが必要である。

3) 口渇、脱水などの症状が認められたときには水分補給を行うよう指導すること。

心性浮腫患者では、水分・塩分摂取の制限は一般的であるが、トルバプタンを使用する際には、口渇を感じた場合には適切に水分補給を行うよう指導することが重要である。

4) 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者に使用する際には血清ナトリウム濃度の急激な補正を避けること。

高度な低ナトリウム血症においては、急激なナトリウム濃度の補正は、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることが報告されている。自由飲水下で行った国内の臨床試験では、ベースラインの血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満の被験者において、トルバプタン 15 mg 1 日 1 回の追加投与で、投与 24 時間目 2.1 mEq/L（平均値、以下同様）、投与 2 又は 3 日目 2.5 mEq/L、投与 7 日目 1.1 mEq/L と血清ナトリウム濃度は軽度の上昇を示したにすぎなかった。しかし、国内臨床試験では血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者は含まれていなかったことから、血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者に投与する場合には、投与開始日は血清ナトリウム濃度を頻回に測定し、24 時間以内に 12 mEq/L を超える上昇がみられた場合には、投与を

中止すること，及び，尿量，臨床症状等の患者の状態を観察し，過度の利尿がみられた場合には，適切に水分補給を行うことが必要である。

(4) まとめ

新規の薬理作用（水利尿作用）を有するトルバプタンは，他の利尿薬を投与しても体液貯留が存在する心性浮腫患者に対して，脱水や血清ナトリウム濃度をモニタリングし，飲水指導を含む適切な注意喚起のもとで追加投与することにより，短期的な体液管理における新たな治療の選択肢を提供するものである。

1.5.4 参考文献

- ¹ 岡本 洋. 浮腫の診断と治療 心疾患における浮腫. 診断と治療. 2007;95(5):701-6. (資料番号 5.4.1-01)
- ² 松崎 益徳 (班長). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004 年度合同研究班報告) 慢性心不全治療ガイドライン (2005 年改訂版) [monograph on the Internet]. 社団法人 日本循環器学会. (資料番号 5.4.1-02)
- ³ 和泉 徹, 青山 直善, 大草 知子, 松崎 益徳, 吉川 勉, 小玉 誠, ほか. In: 和泉 徹, 筒井 裕之, 監修. 猪又 孝元, 東條 美奈子, 眞茅 みゆき, 編. 心不全を予防する 発症させない 再発させないための診療ストラテジー. 東京: 中山書店; 2006. p.1-120. (資料番号 5.4.1-03)
- ⁴ 荒木 淳一, 片岡 則之, 梶谷 文彦, 高橋 聡, 菱田 明, 要 伸也, ほか. I. 総論 1. 成因・病態, 2. 診断, 3. 治療, II. 各論 1. 心性浮腫. In: 北畠 颯, 島本 和明, 編. 浮腫. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2002. p.16-53, 100-148, 188-208. (資料番号 5.4.1-04)
- ⁵ 中野 敦, 北風 政史. 慢性心不全の病理・病態生理. In: 堀 正二, 編. 新しい診断と治療の ABC 33/循環器 5 慢性心不全. 大阪: 最新医学社; 2005. p.38-51. (資料番号 5.4.1-05)
- ⁶ Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999;341(8):577-85. (資料番号 5.4.1-06)
- ⁷ Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005;46(10):1785-91. (資料番号 5.4.1-16)
- ⁸ Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17. (資料番号 5.4.1-14)
- ⁹ Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000; 342(21):1581-9. (資料番号 5.4.1-15)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

トルバプタンは、2010 年 5 月現在、米国、欧州（オーストリア、デンマーク、フィンランド、フランス、イギリス、ギリシャ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、ベルギー、スペイン、イタリア、ドイツ、アイルランド、ルクセンブルグ、キプロス、チェコ、エストニア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、スロベニア、マルタ、ルーマニア、ブルガリア、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン、スロバキア）計 31 カ国において承認許可を取得している。また、承認国である米国及び欧州における販売名、承認/申請年月日、効能・効果等を表 1.6-1 に示す。また、米国及び欧州における剤形・含量、効能・効果、用法・用量をそれぞれ表 1.6-2 及び表 1.6-3 に示す。

米国及び欧州の添付文書の原文と和訳の概要、企業中核データシート（CCDS）（第 2 版：20 年 月作成）を添付する。

表 1.6-1 トルバプタンの承認内容

国又は地域	販売名	承認年月日 (申請年月日)	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	SAMSCA	2009/05/19 (20 年 月 日)	剤形：錠剤 含量：15mg 30mg	心不全、肝硬変及び SIADH などの患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低ナトリウム血症の症状を有し、水分制限では補正できない）の治療を効能とする。	SAMSCA の治療効果を評価するため、及び血清ナトリウム濃度の過度に急激な低ナトリウム血症の補正は浸透圧性の脱髄を招き、構語障害、無言症、嚥下障害、嗜眠、情動変化、痙性四肢不全麻痺、発作、昏睡、死亡に至ることがあるため、入院にて投与を開始又は再開すること。 通常開始用量は食前食後を問わず 15 mg1 日 1 回で、24 時間以上の間隔を置いて 30 mg に増量できる。更に、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで必要に応じて 60 mg まで増量できる。 ただし、投与開始時及び漸増中は、患者の血清電解質濃度及び体液量の変化を頻繁にモニターすること。投与開始後 24 時間は水分制限をしないこと。本剤を服用する患者に対し、口渇時には飲水を続けるよう指導すること。

表 1.6-1 トルバプタンの承認内容（続き）

国又は地域	販売名	承認年月日 (申請年月日)	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
欧州	SAMSCA	2009/08/03 (20■■/■■/■■)	剤形：錠剤 含量：15mg 30mg	成人における抗利尿 ホルモン不適合分泌 症候群（SIADH）によ る低ナトリウム血症 の治療	漸増期には血清 Na 濃度と体液量の変化を注意深くモニターする必要があるため、入院下で Samsca の投与を開始すること。 1 日 1 回 15mg よりトルバプタンの投与を開始すること。忍容性に問題なければ、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで 1 日 1 回 60mg まで増量できる。 漸増中は、患者の血清ナトリウム濃度及び体液量の変化をモニターすること。 血清 Na 濃度の改善が不十分な場合は、トルバプタンの変更又は他剤の追加を考慮すること。 血清 Na 濃度が適度に上昇した患者では、トルバプタンの投与継続の必要性を評価するため、原疾患及び血清ナトリウム濃度を一定間隔でモニターすること。 低ナトリウム血症において薬剤の投与期間は原疾患とその治療により決定される。 トルバプタンの投与は、原疾患が適切に治療されるまで、又は低ナトリウム血症が臨床的に問題とならなくなるまで継続するのが望ましい。

表 1.6-2 米国におけるトルバプタンの剤形・含量，効能・効果，用法・用量

剤形・含量	錠剤：15mg, 30mg
効能・効果	心不全，肝硬変及び SIADH などの患者における，臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム血症(血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低ナトリウム血症の症状を有し，水分制限では補正できない) の治療を効能とする。 重要な制限事項 重篤な神経症状の予防又は治療のため緊急に血清ナトリウム濃度を上げる必要のある患者には本剤を使用しないこと。 SAMSCA の投与による血清ナトリウム濃度上昇に伴う症状改善に関する有益性は確立されていない。
用法・用量	成人における通常用量 SAMSCA の治療効果を評価するため，及び血清ナトリウム濃度の過度に急激な低ナトリウム血症の補正は浸透圧性の脱髄を招き，構語障害，無言症，嚥下障害，嗜眠，情動変化，痙性四肢不全麻痺，発作，昏睡，死亡に至ることがあるため，入院にて投与を開始又は再開すること。 通常開始用量は食前食後を問わず 15 mg 1 日 1 回で，24 時間以上の間隔を置いて 30 mg に増量できる。更に，望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで必要に応じて 60 mg まで増量できる。 ただし，投与開始時及び漸増中は，患者の血清電解質濃度及び体液量の変化を頻繁にモニターすること。投与開始後 24 時間は水分制限をしないこと。本剤を服用する患者に対し，口渇時には飲水を続けるよう指導すること（「警告及び使用上の注意」5.1 項参照）。 薬剤の中止 SAMSCA の投与中止後は，水分制限を再開するよう患者を指導し，血清ナトリウム濃度と体液量の変化をモニターすること。 特殊集団 年齢，性別，人種，心機能，肝機能により用量を調整する必要はない（「特殊集団への投与」8 項，及び「臨床薬理」12.3 項参照）。 腎機能障害 軽度～重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス：10～79 mL/min）では，トルバプンの暴露量は上昇しないため用量調節の必要はない。 クレアチニン・クリアランス 10 mL/min 未満の患者や透析患者に対するトルバプタンの検討は実施されていない。無尿患者では本剤の有益性は期待できない（「禁忌」4.5 項，及び「臨床薬理」12.3 項参照）。 CYP3A 阻害剤，CYP3A 誘導剤及び P 糖蛋白阻害剤との併用 CYP3A 阻害剤 本剤は CYP3A により代謝されるため，強力な CYP3A 阻害剤との併用によりトルバプタンの暴露量が顕著（5 倍）に上昇する（「禁忌」4.4 項）。中等度の CYP3A 阻害剤との併用によるトルバプタンの暴露量に対する影響は検討されていない。本剤と中等度 CYP3A 阻害剤との併用は避けること（「警告及び使用上の注意」5.5 項，及び「相互作用」7.1 項参照）。

表 1.6-2 米国におけるトルバプタンの剤形・含量，効能・効果，用法・用量（続き）

用法・用量 （続き）	CYP3A 誘導剤 本剤と強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン等）との併用によりトルバプタンの血漿中濃度は 85%低下する。このため推奨臨床用量では本剤の期待する臨床効果が得られないこともある。 患者の反応性に応じて，用量を調節すること（「警告及び使用上の注意」5.5 項，及び「相互作用」7.1 項参照）。 P 糖蛋白阻害剤 トルバプタンは P 糖蛋白の基質である。 本剤と P 糖蛋白阻害剤（シクロスポリン等）を併用する場合は，本剤の減量が必要となることがある（「警告及び使用上の注意」5.5 項，及び「相互作用」7.1 項参照）。
-----------------------	---

表 1.6-3

欧州におけるトルバプタンの剤形・含量，効能・効果，用法・用量

剤形・含量	錠剤：15mg, 30mg
効能・効果	成人における抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）による低ナトリウム血症の治療
用法・用量	漸増期には血清ナトリウム濃度と体液量の変化を注意深くモニターする必要があるため，入院下で Samsca の投与を開始すること。 用量 1 日 1 回 15mg よりトルバプタンの投与を開始すること。忍容性に問題なければ，望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで 1 日 1 回 60mg まで増量できる。 漸増中は，患者の血清 Na 濃度及び体液量の変化をモニターすること（4.4 項参照）。血清ナトリウム濃度の改善が不十分な場合は，トルバプタンの変更又は他剤の追加を考慮すること。 血清 Na 濃度が適度に上昇した患者では，トルバプタンの投与継続の必要性を評価するため，原疾患及び血清 Na 濃度を一定間隔でモニターすること。 低ナトリウム血症において薬剤の投与期間は原疾患とその治療により決定される。 トルバプタンの投与は，原疾患が適切に治療されるまで，又は低ナトリウム血症が臨牀的に問題とならなくなるまで継続するのが望ましい。 腎障害患者 トルバプタンは無尿症の患者では禁忌である（4.3 項参照）。 重度腎障害患者でのトルバプタンの臨床試験は実施されておらず，これらの患者での有効性及び安全性は十分には確立されていない。 今まで得られたデータによれば，軽度から中等度の腎障害患者における用量調節の必要はない。 肝機能障害 軽度または中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）における用量調節の必要はない。 重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）での使用に関する情報は得られていない。これらの患者への投与は注意深く管理し，電解質及び体液量の変化についてモニターすること（4.4 項参照）。 高齢者 高齢者における用量調節の必要はない。 小児及び青年期患者 18 歳未満の小児及び青年期患者での使用経験はない。Samsca の小児及び青年期患者への使用は推奨されない。 投与方法 経口投与 朝投与が望ましく，食前食後は問わない。 錠剤は，嚥まずにコップ 1 杯の水とともに飲み込むこと。Samsca はグレープフルーツジュースとともに服用しないこと（4.5 項参照）。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SAMSCA safely and effectively. See full prescribing information for SAMSCA.

SAMSCA™ (tolvaptan) tablets for oral use

Initial U.S. Approval: 05/2009

WARNING: INITIATE AND RE-INITIATE IN A HOSPITAL AND MONITOR SERUM SODIUM

See full prescribing information for complete boxed warning.

- SAMSCA should be initiated and re-initiated in patients only in a hospital where serum sodium can be monitored closely.
- Too rapid correction of hyponatremia (e.g., >12 mEq/L/24 hours) can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma and death. In susceptible patients, including those with severe malnutrition, alcoholism or advanced liver disease, slower rates of correction may be advisable.

INDICATIONS AND USAGE

SAMSCA is a selective vasopressin V₂-receptor antagonist indicated for the treatment of clinically significant hypervolemic and euvolemic hyponatremia [serum sodium < 125 mEq/L or less marked hyponatremia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction], including patients with heart failure, cirrhosis, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) (1).

Important Limitations:

- Patients requiring intervention to raise serum sodium urgently to prevent or to treat serious neurologic symptoms should not be treated with SAMSCA (1).
- It has not been established that SAMSCA provides a symptomatic benefit to patients (1).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- SAMSCA should be initiated and re-initiated in a hospital (2.1).
- The recommended starting dose is 15 mg once daily. Dosage may be increased at intervals ≥ 24 hr to 30 mg once daily, and to a maximum of 60 mg once daily as needed to raise serum sodium. Monitor serum sodium and volume status (2.1).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 15 mg and 30 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Do not administer to patients requiring urgent intervention to raise serum sodium acutely (4.1).
- Do not use in patients who are unable to sense or to respond appropriately to thirst (4.2).
- Do not use in patients with hypovolemic hyponatremia (4.3).
- Do not use with strong CYP 3A inhibitors (4.4).
- Do not administer to patients who are anuric as no benefit is expected (4.5)

WARNINGS/PRECAUTIONS

- Monitor serum sodium and neurologic status as serious neurologic sequelae can result from over rapid correction of sodium (5.1).
- Because of the potential increased risk of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis, use in patients with cirrhosis only when the need to treat outweighs this risk (5.2).
- Dehydration and hypovolemia may require intervention (5.3).
- Avoid use with hypertonic saline (5.4).
- Avoid use with CYP 3A inducers and moderate CYP 3A inhibitors (5.5).
- Consider dose reduction if co-administered with P-gp inhibitors (5.5).
- Monitor serum potassium in patients with potassium > 5 mEq/L or on drugs known to increase potassium (5.6).

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥ 5% placebo) are thirst, dry mouth, asthenia, constipation, pollakiuria or polyuria, and hyperglycemia (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Otsuka at 1-877-726-7220 or FDA at 1-800-FDA-1088 (www.fda.gov/medwatch).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1).
- Nursing mothers: Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother (8.3).
- Pediatric Use: There are no studies (8.4).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2009

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: INITIATE AND RE-INITIATE IN A HOSPITAL AND MONITOR SERUM SODIUM

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Usual Dosage in Adults
- 2.2 Drug Withdrawal
- 2.3 Special Populations
- 2.4 Co-Administration with CYP 3A Inhibitors, CYP 3A Inducers and P-gp Inhibitors

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Urgent need to raise serum sodium acutely
- 4.2 Inability of the patient to sense or appropriately respond to thirst
- 4.3 Hypovolemic hyponatremia
- 4.4 Concomitant use of strong CYP 3A inhibitors
- 4.5 Anuric patients

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Too Rapid Correction of Serum Sodium Can Cause Serious Neurologic Sequelae (see BOXED WARNING)
- 5.2 Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis
- 5.3 Dehydration and Hypovolemia
- 5.4 Co-administration with Hypertonic Saline
- 5.5 Drug Interactions
- 5.6 Hyperkalemia or Drugs that Increase Serum Potassium

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effects of Drugs on Tolvaptan
- 7.2 Effects of Tolvaptan on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Use in Patients with Hepatic Impairment
- 8.7 Use in Patients with Renal Impairment
- 8.8 Use in Patients with Congestive Heart Failure

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.3 Reproductive and Developmental Toxicology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Hyponatremia
- 14.2 Heart Failure

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Concomitant Medication
- 17.2 Nursing
- 17.3 FDA-Approved Medication Guide

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INITIATE AND RE-INITIATE IN A HOSPITAL AND MONITOR SERUM SODIUM

SAMSCA should be initiated and re-initiated in patients only in a hospital where serum sodium can be monitored closely.

Too rapid correction of hyponatremia (e.g., >12 mEq/L/24 hours) can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma and death. In susceptible patients, including those with severe malnutrition, alcoholism or advanced liver disease, slower rates of correction may be advisable.

1 INDICATIONS AND USAGE

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

Important Limitations

Patients requiring intervention to raise serum sodium urgently to prevent or to treat serious neurological symptoms should not be treated with SAMSCA.

It has not been established that raising serum sodium with SAMSCA provides a symptomatic benefit to patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Usual Dosage in Adults

Patients should be in a hospital for initiation and re-initiation of therapy to evaluate the therapeutic response and because too rapid correction of hyponatremia can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma and death.

The usual starting dose for SAMSCA is 15 mg administered once daily without regard to meals. Increase the dose to 30 mg once daily, after at least 24 hours, to a maximum of 60 mg once daily, as needed to achieve the desired level of serum sodium. During initiation and titration, frequently monitor for changes in serum electrolytes and volume. Avoid fluid restriction during the first 24 hours of therapy. Patients receiving SAMSCA should be advised that they can continue ingestion of fluid in response to thirst [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

2.2 Drug Withdrawal

Following discontinuation from SAMSCA, patients should be advised to resume fluid restriction and should be monitored for changes in serum sodium and volume status.

2.3 Special Populations

There is no need to adjust dose based on age, gender, race, cardiac or hepatic function [see *Use In Specific Populations (8)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Renal Impairment

There is no need to adjust the dose in patients with mild to severe renal impairment (creatinine clearance 10-79 mL/min) as there is no increase in exposure to tolvaptan; tolvaptan has not been evaluated in patients with creatinine clearance < 10 mL/min or in patients undergoing dialysis. No benefit can be expected in patients who are anuric [see *Contraindications (4.5)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Co-Administration with CYP 3A Inhibitors, CYP 3A Inducers and P-gp Inhibitors

CYP 3A Inhibitors

Tolvaptan is metabolized by CYP 3A, and use with strong CYP 3A inhibitors causes a marked (5-fold) increase in exposure [see *Contraindications (4.4)*]. The effect of moderate CYP 3A inhibitors on tolvaptan exposure has not been assessed. Avoid co-administration of SAMSCA and moderate CYP 3A inhibitors [see *Warnings and Precautions (5.5)*, *Drug Interactions (7.1)*].

CYP 3A Inducers

Co-administration of SAMSCA with potent CYP 3A inducers (e.g., rifampin) reduces tolvaptan plasma concentrations by 85%. Therefore, the expected clinical effects of SAMSCA may not be

observed at the recommended dose. Patient response should be monitored and the dose adjusted accordingly [see *Warnings and Precautions (5.5)*, *Drug Interactions (7.1)*].

P-gp Inhibitors

Tolvaptan is a substrate of P-gp. Co-administration of SAMSCA with inhibitors of P-gp (e.g., cyclosporine) may necessitate a decrease in SAMSCA dose [see *Warnings and Precautions (5.5)*, *Drug Interactions (7.1)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SAMSCA (tolvaptan) is available in 15 mg and 30 mg tablets [see *How Supplied/Storage and Handling (16)*].

4 CONTRAINDICATIONS

SAMSCA is contraindicated in the following conditions:

4.1 Urgent need to raise serum sodium acutely

SAMSCA has not been studied in a setting of urgent need to raise serum sodium acutely.

4.2 Inability of the patient to sense or appropriately respond to thirst

Patients who are unable to auto-regulate fluid balance are at substantially increased risk of incurring an overly rapid correction of serum sodium, hypernatremia and hypovolemia.

4.3 Hypovolemic hyponatremia

Risks associated with worsening hypovolemia, including complications such as hypotension and renal failure, outweigh possible benefits.

4.4 Concomitant use of strong CYP 3A inhibitors

Ketoconazole 200 mg administered with tolvaptan increased tolvaptan exposure by 5-fold. Larger doses would be expected to produce larger increases in tolvaptan exposure. There is not adequate experience to define the dose adjustment that would be needed to allow safe use of tolvaptan with strong CYP 3A inhibitors such as clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodone, and telithromycin.

4.5 Anuric patients

In patients unable to make urine, no clinical benefit can be expected.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Too Rapid Correction of Serum Sodium Can Cause Serious Neurologic Sequelae (see BOXED WARNING)

Osmotic demyelination syndrome is a risk associated with too rapid correction of hyponatremia (e.g., >12 mEq/L/24 hours). Osmotic demyelination results in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma or death. In susceptible patients, including those with severe malnutrition, alcoholism or advanced liver disease, slower rates of correction may be advisable. In controlled clinical trials in which tolvaptan was administered in titrated doses starting at 15 mg once daily, 7% of tolvaptan-treated subjects with a serum sodium < 130 mEq/L had an increase in serum sodium greater than 8 mEq/L at approximately 8 hours and 2% had an increase greater than 12 mEq/L at 24 hours. Approximately 1% of placebo-treated subjects with a serum sodium < 130 mEq/L had a rise greater than 8 mEq/L at 8 hours and no patient had a rise greater than 12 mEq/L/24 hours. None of the patients in these studies had evidence of osmotic demyelination syndrome or related neurological sequelae, but such complications have been reported following too-rapid correction of serum sodium. Patients treated with SAMSCA should be monitored to assess serum sodium concentrations and neurologic status, especially during initiation and after titration. Subjects with SIADH or very low baseline serum sodium concentrations may be at greater risk for too-rapid correction of serum sodium. In patients receiving SAMSCA who develop too rapid a rise in serum sodium, discontinue or interrupt treatment with SAMSCA and consider administration of hypotonic fluid. Fluid restriction during the first 24 hours of therapy with SAMSCA may increase the likelihood of overly-rapid correction of serum sodium, and should generally be avoided.

5.2 Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis

In patients with cirrhosis treated with tolvaptan in hyponatremia trials, gastrointestinal bleeding was reported in 6 out of 63 (10%) tolvaptan-treated patients and 1 out of 57 (2%) placebo-treated patients. SAMSCA should be used in cirrhotic patients only when the need to treat outweighs this risk.

5.3 Dehydration and Hypovolemia

SAMSCA therapy induces copious aquaresis, which is normally partially offset by fluid intake. Dehydration and hypovolemia can occur, especially in potentially volume-depleted patients receiving diuretics or those who are fluid restricted. In multiple-dose, placebo-controlled trials in which 607 hyponatremic patients were treated with tolvaptan, the incidence of dehydration was 3.3% for tolvaptan and 1.5% for placebo-treated patients. In patients receiving SAMSCA who develop medically significant signs or symptoms of hypovolemia, interrupt or discontinue SAMSCA therapy and provide supportive care with careful management of vital signs, fluid balance and electrolytes. Fluid restriction during therapy with SAMSCA may increase the risk of dehydration and hypovolemia. Patients receiving SAMSCA should continue ingestion of fluid in response to thirst.

5.4 Co-administration with Hypertonic Saline

There is no experience with concomitant use of SAMSCA and hypertonic saline. Concomitant use with hypertonic saline is not recommended.

5.5 Drug Interactions

Other Drugs Affecting Exposure to Tolvaptan

CYP 3A Inhibitors

Tolvaptan is a substrate of CYP 3A. CYP 3A inhibitors can lead to a marked increase in tolvaptan concentrations [*see Dosage and Administration (2.4), Drug Interactions (7.1)*]. Do not use SAMSCA with strong inhibitors of CYP 3A [*see Contraindications (4.4)*] and avoid concomitant use with moderate CYP 3A inhibitors.

CYP 3A Inducers

Avoid co-administration of CYP 3A inducers (e.g., rifampin, rifabutin, rifapentin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine, St. John's Wort) with SAMSCA, as this can lead to a reduction in the plasma concentration of tolvaptan and decreased effectiveness of SAMSCA treatment. If co-administered with CYP 3A inducers, the dose of SAMSCA may need to be increased [*see Dosage and Administration (2.4), Drug Interactions (7.1)*].

P-gp Inhibitors

The dose of SAMSCA may have to be reduced when SAMSCA is co-administered with P-gp inhibitors, e.g., cyclosporine [see *Dosage and Administration* (2.4), *Drug Interactions* (7.1)].

5.6 Hyperkalemia or Drugs that Increase Serum Potassium

Treatment with tolvaptan is associated with an acute reduction of the extracellular fluid volume which could result in increased serum potassium. Serum potassium levels should be monitored after initiation of tolvaptan treatment in patients with a serum potassium > 5 mEq/L as well as those who are receiving drugs known to increase serum potassium levels.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The adverse event information from clinical trials does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to drug use and for approximating rates.

In multiple-dose, placebo-controlled trials, 607 hyponatremic patients (serum sodium < 135 mEq/L) were treated with SAMSCA. The mean age of these patients was 62 years; 70% of patients were male and 82% were Caucasian. One hundred eighty nine (189) tolvaptan-treated patients had a serum sodium < 130 mEq/L, and 52 patients had a serum sodium < 125 mEq/L. Hyponatremia was attributed to cirrhosis in 17% of patients, heart failure in 68% and SIADH/other in 16%. Of these patients, 223 were treated with the recommended dose titration (15 mg titrated to 60 mg as needed to raise serum sodium).

Overall, over 4,000 patients have been treated with oral doses of tolvaptan in open-label or placebo-controlled clinical trials. Approximately 650 of these patients had hyponatremia; approximately 219 of these hyponatremic patients were treated with tolvaptan for 6 months or more.

The most common adverse reactions (incidence $\geq$ 5% more than placebo) seen in two 30-day, double-blind, placebo-controlled hyponatremia trials in which tolvaptan was administered in titrated doses (15 mg to 60 mg once daily) were thirst, dry mouth, asthenia, constipation, pollakiuria or polyuria and hyperglycemia. In these trials, 10% (23/223) of tolvaptan-treated patients discontinued treatment because of an adverse event, compared to 12% (26/220) of

placebo-treated patients; no adverse reaction resulting in discontinuation of trial medication occurred at an incidence of > 1% in tolvaptan-treated patients.

Table 1 lists the adverse reactions reported in tolvaptan-treated patients with hyponatremia (serum sodium < 135 mEq/L) and at a rate at least 2% greater than placebo-treated patients in two 30-day, double-blind, placebo-controlled trials. In these studies, 223 patients were exposed to tolvaptan (starting dose 15 mg, titrated to 30 and 60 mg as needed to raise serum sodium). Adverse events resulting in death in these trials were 6% in tolvaptan-treated-patients and 6% in placebo-treated patients.

Table 1. Adverse Reactions (> 2% more than placebo) in Tolvaptan-Treated Patients in Double-Blind, Placebo-Controlled Hyponatremia Trials

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Tolvaptan 15 mg/day-60 mg/day (N = 223) n (%)	Placebo (N = 220) n (%)
Gastrointestinal Disorders		
Dry mouth	28 (13)	9 (4)
Constipation	16 (7)	4 (2)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Thirst ^a	35 (16)	11 (5)
Asthenia	19 (9)	9 (4)
Pyrexia	9 (4)	2 (1)
Metabolism and Nutrition Disorders		
Hyperglycemia ^b	14 (6)	2 (1)
Anorexia ^c	8 (4)	2 (1)
Renal and Urinary Disorders		
Pollakiuria or polyuria ^d	25 (11)	7 (3)

The following terms are subsumed under the referenced ADR in Table 1:

^a polydipsia; ^b diabetes mellitus; ^c decreased appetite; ^d urine output increased, micturition urgency, nocturia

In a subgroup of patients with hyponatremia (N = 475, serum sodium < 135 mEq/L) enrolled in a double-blind, placebo-controlled trial (mean duration of treatment was 9 months) of patients with worsening heart failure, the following adverse reactions occurred in tolvaptan-treated patients at a rate at least 2% greater than placebo: mortality (42% tolvaptan, 38% placebo), nausea (21% tolvaptan, 16% placebo), thirst (12% tolvaptan, 2% placebo), dry mouth (7% tolvaptan, 2% placebo) and polyuria or pollakiuria (4% tolvaptan, 1% placebo).

The following adverse reactions occurred in < 2% of hyponatremic patients treated with SAMSCA and at a rate greater than placebo in double-blind placebo-controlled trials (N = 607 tolvaptan; N = 518 placebo) or in < 2% of patients in an uncontrolled trial of patients with hyponatremia (N = 111) and are not mentioned elsewhere in the label.

Blood and Lymphatic System Disorders: Disseminated intravascular coagulation

Cardiac Disorders: Intracardiac thrombus, ventricular fibrillation

Investigations: Prothrombin time prolonged

Gastrointestinal Disorders: Ischemic colitis

Metabolism and Nutrition Disorders: Diabetic ketoacidosis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Rhabdomyolysis

Nervous System: Cerebrovascular accident

Renal and Urinary Disorders: Urethral hemorrhage

Reproductive System and Breast Disorders (female): Vaginal hemorrhage

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: Pulmonary embolism, respiratory failure

Vascular disorder: Deep vein thrombosis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Drugs on Tolvaptan

Ketoconazole and Other Strong CYP 3A Inhibitors

SAMSCA is metabolized primarily by CYP 3A. Ketoconazole is a strong inhibitor of CYP 3A and also an inhibitor of P-gp. Co-administration of SAMSCA and ketoconazole 200 mg daily results in a 5-fold increase in exposure to tolvaptan. Co-administration of SAMSCA with 400 mg ketoconazole daily or with other strong CYP 3A inhibitors (e.g., clarithromycin, itraconazole, telithromycin, saquinavir, nelfinavir, ritonavir and nefazodone) at the highest labeled dose would be expected to cause an even greater increase in tolvaptan exposure. Thus, SAMSCA and strong CYP 3A inhibitors should not be co-administered [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Contraindications (4.4)*].

Moderate CYP 3A Inhibitors

The impact of moderate CYP 3A inhibitors (e.g., erythromycin, fluconazole, aprepitant, diltiazem and verapamil) on the exposure to co-administered tolvaptan has not been assessed. A substantial increase in the exposure to tolvaptan would be expected when SAMSCA is co-

administered with moderate CYP 3A inhibitors. Co-administration of SAMSCA with moderate CYP3A inhibitors should therefore generally be avoided [*see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

Grapefruit Juice

Co-administration of grapefruit juice and SAMSCA results in a 1.8-fold increase in exposure to tolvaptan [*see Dose and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

P-gp Inhibitors

Reduction in the dose of SAMSCA may be required in patients concomitantly treated with P-gp inhibitors, such as e.g., cyclosporine, based on clinical response [*see Dose and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

Rifampin and Other CYP 3A Inducers

Rifampin is an inducer of CYP 3A and P-gp. Co-administration of rifampin and SAMSCA reduces exposure to tolvaptan by 85%. Therefore, the expected clinical effects of SAMSCA in the presence of rifampin and other inducers (e.g., rifabutin, rifapentin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine and St. John's Wort) may not be observed at the usual dose levels of SAMSCA. The dose of SAMSCA may have to be increased [*Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

Lovastatin, Digoxin, Furosemide, and Hydrochlorothiazide

Co-administration of lovastatin, digoxin, furosemide, and hydrochlorothiazide with SAMSCA has no clinically relevant impact on the exposure to tolvaptan.

7.2 Effects of Tolvaptan on Other Drugs

Digoxin

Digoxin is a P-gp substrate and SAMSCA is a P-gp inhibitor. Co-administration of SAMSCA and digoxin results in a 1.3-fold increase in the exposure to digoxin.

Warfarin, Amiodarone, Furosemide, and Hydrochlorothiazide

Co-administration of tolvaptan does not appear to alter the pharmacokinetics of warfarin, furosemide, hydrochlorothiazide, or amiodarone (or its active metabolite, desethylamiodarone) to a clinically significant degree.

Lovastatin

SAMSCA is a weak inhibitor of CYP 3A. Co-administration of lovastatin and SAMSCA increases the exposure to lovastatin and its active metabolite lovastatin- β hydroxyacid by factors of 1.4 and 1.3, respectively. This is not a clinically relevant change.

Pharmacodynamic Interactions

Tolvaptan produces a greater 24 hour urine volume/excretion rate than does furosemide or hydrochlorothiazide. Concomitant administration of tolvaptan with furosemide or hydrochlorothiazide results in a 24 hour urine volume/excretion rate that is similar to the rate after tolvaptan administration alone.

Although specific interaction studies were not performed, in clinical studies tolvaptan was used concomitantly with beta-blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and potassium sparing diuretics. Adverse reactions of hyperkalemia were approximately 1-2% higher when tolvaptan was administered with angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and potassium sparing diuretics compared to administration of these medications with placebo. Serum potassium levels should be monitored during concomitant drug therapy.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

There are no adequate and well controlled studies of SAMSCA use in pregnant women. In animal studies, cleft palate, brachymelia, microphthalmia, skeletal malformations, decreased fetal weight, delayed fetal ossification, and embryo-fetal death occurred. SAMSCA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In embryo-fetal development studies, pregnant rats and rabbits received oral tolvaptan during organogenesis. Rats received 2 to 162 times the maximum recommended human dose (MRHD)

of tolvaptan (on a body surface area basis). Reduced fetal weights and delayed fetal ossification occurred at 162 times the MRHD. Signs of maternal toxicity (reduction in body weight gain and food consumption) occurred at 16 and 162 times the MRHD. When pregnant rabbits received oral tolvaptan at 32 to 324 times the MRHD (on a body surface area basis), there were reductions in maternal body weight gain and food consumption at all doses, and increased abortions at the mid and high doses (about 97 and 324 times the MRHD). At 324 times the MRHD, there were increased rates of embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations [see *Nonclinical Toxicology* (13.3)].

8.2 Labor and Delivery

The effect of SAMSCA on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether SAMSCA is excreted into human milk. Tolvaptan is excreted into the milk of lactating rats. Because many drugs are excreted into human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from SAMSCA, a decision should be made to discontinue nursing or SAMSCA, taking into consideration the importance of SAMSCA to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SAMSCA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of hyponatremic subjects treated with SAMSCA in clinical studies, 42% were 65 and over, while 19% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Increasing age has no effect on tolvaptan plasma concentrations.

8.6 Use in Patients with Hepatic Impairment

Moderate and severe hepatic impairment do not affect exposure to tolvaptan to a clinically relevant extent. No dose adjustment of tolvaptan is necessary.

8.7 Use in Patients with Renal Impairment

Exposure and response to tolvaptan are similar in patients with a creatinine clearance 10-79 mL/min and in patients without renal impairment. No dose adjustment is necessary. Exposure and response to tolvaptan in patients with a creatinine clearance < 10 mL/min or in patients on chronic dialysis have not been studied. No benefit can be expected in patients who are anuric [see *Contraindications* (4.5)].

8.8 Use in Patients with Congestive Heart Failure

The exposure to tolvaptan in patients with congestive heart failure is not clinically relevantly increased. No dose adjustment is necessary.

10 OVERDOSAGE

Single oral doses up to 480 mg and multiple doses up to 300 mg once daily for 5 days have been well tolerated in studies in healthy subjects. There is no specific antidote for tolvaptan intoxication. The signs and symptoms of an acute overdose can be anticipated to be those of excessive pharmacologic effect: a rise in serum sodium concentration, polyuria, thirst, and dehydration/hypovolemia.

The oral LD₅₀ of tolvaptan in rats and dogs is > 2000 mg/kg. No mortality was observed in rats or dogs following single oral doses of 2000 mg/kg (maximum feasible dose). A single oral dose of 2000 mg/kg was lethal in mice, and symptoms of toxicity in affected mice included decreased locomotor activity, staggering gait, tremor and hypothermia.

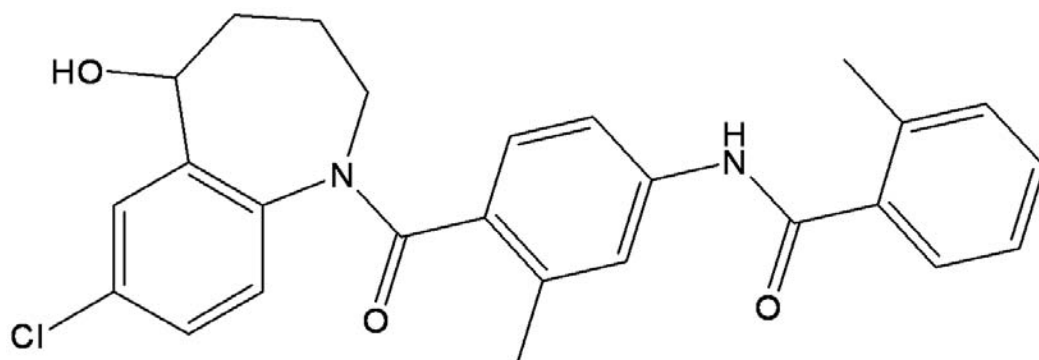
If overdose occurs, estimation of the severity of poisoning is an important first step. A thorough history and details of overdose should be obtained, and a physical examination should be performed. The possibility of multiple drug involvement should be considered.

Treatment should involve symptomatic and supportive care, with respiratory, ECG and blood pressure monitoring and water/electrolyte supplements as needed. A profuse and prolonged aquaresis should be anticipated, which, if not matched by oral fluid ingestion, should be replaced with intravenous hypotonic fluids, while closely monitoring electrolytes and fluid balance.

ECG monitoring should begin immediately and continue until ECG parameters are within normal ranges. Dialysis may not be effective in removing tolvaptan because of its high binding affinity for human plasma protein (> 99%). Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

11 DESCRIPTION

Tolvaptan is (±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1*H*-1-benzazepin-1-yl) carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluidide. The empirical formula is C₂₆H₂₅ClN₂O₃. Molecular weight is 448.94. The chemical structure is:



SAMSCA tablets for oral use contain 15 mg or 30 mg of tolvaptan. Inactive ingredients include corn starch, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake as colorant.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tolvaptan is a selective vasopressin V₂-receptor antagonist with an affinity for the V₂-receptor that is 1.8 times that of native arginine vasopressin (AVP). Tolvaptan affinity for the V₂-receptor is 29 times greater than for the V_{1a}-receptor. When taken orally, 15 to 60 mg doses of tolvaptan antagonize the effect of vasopressin and cause an increase in urine water excretion that results in an increase in free water clearance (aquaresis), a decrease in urine osmolality, and a resulting increase in serum sodium concentrations. Urinary excretion of sodium and potassium and plasma potassium concentrations are not significantly changed. Tolvaptan metabolites have no or weak antagonist activity for human V₂-receptors compared with tolvaptan.

Plasma concentrations of native AVP may increase (avg. 2-9 pg/mL) with tolvaptan administration.

12.2 Pharmacodynamics

In healthy subjects receiving a single dose of SAMSCA 60 mg, the onset of the aquaretic and sodium increasing effects occurs within 2 to 4 hours post-dose. A peak effect of about a 6 mEq increase in serum sodium and about 9 mL/min increase in urine excretion rate is observed between 4 and 8 hours post-dose; thus, the pharmacological activity lags behind the plasma concentrations of tolvaptan. About 60% of the peak effect on serum sodium is sustained at 24 hours post-dose, but the urinary excretion rate is no longer elevated by this time. Doses above 60 mg tolvaptan do not increase aquaresis or serum sodium further. The effects of tolvaptan in the recommended dose range of 15 to 60 mg once daily appear to be limited to aquaresis and the resulting increase in sodium concentration.

In a parallel-arm, double-blind (for tolvaptan and placebo), placebo- and positive-controlled, multiple dose study of the effect of tolvaptan on the QTc interval, 172 healthy subjects were randomized to tolvaptan 30 mg, tolvaptan 300 mg, placebo, or moxifloxacin 400 mg once daily. At both the 30 mg and 300 mg doses, no significant effect of administering tolvaptan on the QTc interval was detected on Day 1 and Day 5. At the 300 mg dose, peak tolvaptan plasma concentrations were approximately 4-fold higher than the peak concentrations following a 30 mg dose. Moxifloxacin increased the QT interval by 12 ms at 2 hours after dosing on Day 1 and 17 ms at 1 hour after dosing on Day 5, indicating that the study was adequately designed and conducted to detect tolvaptan's effect on the QT interval, had an effect been present.

12.3 Pharmacokinetics

In healthy subjects the pharmacokinetics of tolvaptan after single doses of up to 480 mg and multiple doses up to 300 mg once daily have been examined. Area under the curve (AUC) increases proportionally with dose. After administration of doses ≥ 60 mg, however, C_{max} increases less than proportionally with dose. The pharmacokinetic properties of tolvaptan are stereospecific, with a steady-state ratio of the S-(-) to the R-(+) enantiomer of about 3. The absolute bioavailability of tolvaptan is unknown. At least 40% of the dose is absorbed as tolvaptan or metabolites. Peak concentrations of tolvaptan are observed between 2 and 4 hours post-dose. Food does not impact the bioavailability of tolvaptan. *In vitro* data indicate that tolvaptan is a substrate and inhibitor of P-gp. Tolvaptan is highly plasma protein bound (99%) and distributed into an apparent volume of distribution of about 3 L/kg. Tolvaptan is eliminated entirely by non-renal routes and mainly, if not exclusively, metabolized by CYP 3A. After oral dosing, clearance is about 4 mL/min/kg and the terminal phase half-life is about 12 hours. The accumulation factor of tolvaptan with the once-daily regimen is 1.3 and the trough concentrations amount to $\leq 16\%$ of the peak concentrations, suggesting a dominant half-life

somewhat shorter than 12 hours. There is marked inter-subject variation in peak and average exposure to tolvaptan with a percent coefficient of variation ranging between 30 and 60%.

In patients with hyponatremia of any origin the clearance of tolvaptan is reduced to about 2 mL/min/kg. Moderate or severe hepatic impairment or congestive heart failure decrease the clearance and increase the volume of distribution of tolvaptan, but the respective changes are not clinically relevant. Exposure and response to tolvaptan in subjects with creatinine clearance ranging between 79 and 10 mL/min and patients with normal renal function are not different.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Up to two years of oral administration of tolvaptan to male and female rats at doses up to 1000 mg/kg/day (162 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a body surface area basis), to male mice at doses up to 60 mg/kg/day (5 times the MRHD) and to female mice at doses up to 100 mg/kg/day (8 times the MRHD) did not increase the incidence of tumors.

Tolvaptan tested negative for genotoxicity in *in vitro* (bacterial reverse mutation assay and chromosomal aberration test in Chinese hamster lung fibroblast cells) and *in vivo* (rat micronucleus assay) test systems.

In a fertility study in which male and female rats were orally administered tolvaptan at 100, 300 or 1000 mg/kg/day, the highest dose level was associated with significantly fewer corpora lutea and implants than control.

13.3 Reproductive and Developmental Toxicology

In pregnant rats, oral administration of tolvaptan at 10, 100 and 1000 mg/kg/day during organogenesis was associated with a reduction in maternal body weight gain and food consumption at 100 and 1000 mg/kg/day, and reduced fetal weight and delayed ossification of fetuses at 1000 mg/kg/day (162 times the MRHD on a body surface area basis). Oral administration of tolvaptan at 100, 300 and 1000 mg/kg/day to pregnant rabbits during organogenesis was associated with reductions in maternal body weight gain and food consumption at all doses, and abortions at mid- and high-doses. At 1000 mg/kg/day (324 times the MRHD), increased incidences of embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations were observed. There are no adequate and well-controlled studies of SAMSCA in pregnant women. SAMSCA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the risk to the fetus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Hyponatremia

In two double-blind, placebo-controlled, multi-center studies (SALT-1 and SALT-2), a total of 424 patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia (serum sodium < 135 mEq/L) resulting from a variety of underlying causes (heart failure, liver cirrhosis, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone [SIADH] and others) were treated for 30 days with tolvaptan or placebo, then followed for an additional 7 days after withdrawal. Symptomatic patients, patients likely to require saline therapy during the course of therapy, patients with acute and transient hyponatremia associated with head trauma or postoperative state and patients with hyponatremia due to primary polydipsia, uncontrolled adrenal insufficiency or uncontrolled hypothyroidism were excluded. Patients were randomized to receive either placebo (N = 220) or tolvaptan (N = 223) at an initial oral dose of 15 mg once daily. The mean serum sodium concentration at study entry was 129 mEq/L. Fluid restriction was to be avoided if possible during the first 24 hours of therapy to avoid overly rapid correction of serum sodium, and during the first 24 hours of therapy 87% of patients had no fluid restriction. Thereafter, patients could resume or initiate fluid restriction (defined as daily fluid intake of ≤ 1.0 liter/day) as clinically indicated.

The dose of tolvaptan could be increased at 24 hour intervals to 30 mg once daily, then to 60 mg once daily, until either the maximum dose of 60 mg or normonatremia (serum sodium > 135 mEq/L) was reached. Serum sodium concentrations were determined at 8 hours after study drug initiation and daily up to 72 hours, within which time titration was typically completed. Treatment was maintained for 30 days with additional serum sodium assessments on Days 11, 18, 25 and 30. On the day of study discontinuation, all patients resumed previous therapies for hyponatremia and were reevaluated 7 days later. The primary endpoint for these studies was the average daily AUC for change in serum sodium from baseline to Day 4 and baseline to Day 30 in patients with a serum sodium less than 135 mEq/L. Compared to placebo, tolvaptan caused a statistically greater increase in serum sodium ($p < 0.0001$) during both periods in both studies (see Table 2). For patients with a serum sodium of < 130 mEq/L or < 125 mEq/L, the effects at Day 4 and Day 30 remained significant (see Table 2). This effect was also seen across all disease etiology subsets (e.g., CHF, cirrhosis, SIADH/other).

Table 2. Effects of Treatment with Tolvaptan 15 mg/day to 60 mg/day

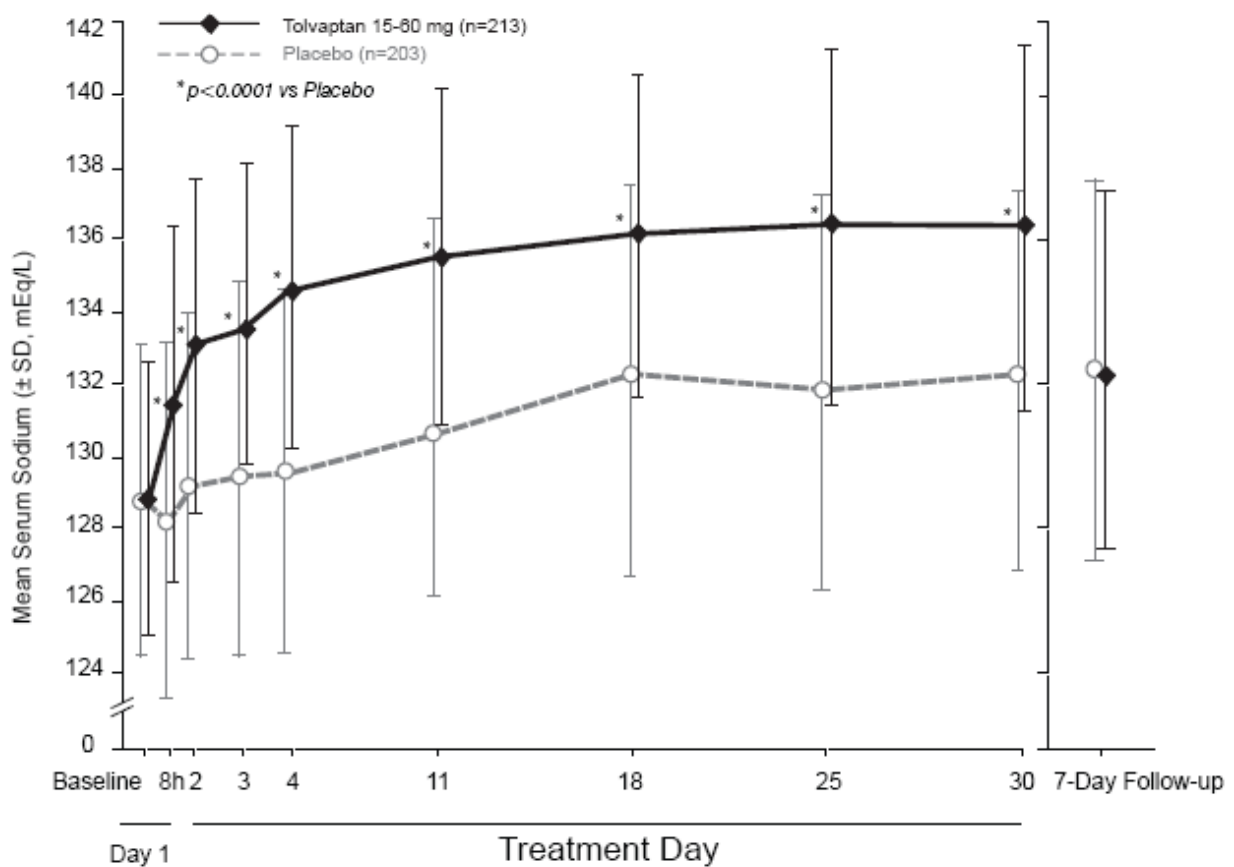
	Tolvaptan 15 mg/day- 60 mg/day	Placebo	Estimated Effect (95% CI)
Subjects with Serum Sodium < 135 mEq/L (ITT population)			
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 4 (mEq/L) Mean (SD) N	4.0 (2.8) 213	0.4 (2.4) 203	3.7 (3.3-4.2) <i>p</i> < 0.0001
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 30 (mEq/L) Mean (SD) N	6.2 (4.0) 213	1.8 (3.7) 203	4.6 (3.9-5.2) <i>p</i> < 0.0001
Percent of Patients Needing Fluid Restriction*	14% 30/215	25% 51/206	<i>p</i> < 0.01
Subgroup with Serum Sodium < 130 mEq/L			
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 4 (mEq/L) Mean (SD) N	4.8 (3.0) 110	0.7 (2.5) 105	4.2 (3.5-5.0) <i>p</i> < 0.0001
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 30 (mEq/L) Mean (SD) N	7.9 (4.1) 110	2.6 (4.2) 105	5.5 (4.4-6.5) <i>p</i> < 0.0001
Percent of Patients Needing Fluid Restriction*	19% 21/110	36% 38/106	<i>p</i> < 0.01
Subgroup with Serum Sodium < 125 mEq/L			
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 4 (mEq/L) Mean (SD) N	5.7 (3.8) 26	1.0 (1.8) 30	5.3 (3.8-6.9) <i>p</i> < 0.0001
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 30 (mEq/L) Mean (SD) N	10.0 (4.8) 26	4.1 (4.5) 30	5.7 (3.1-8.3) <i>p</i> < 0.0001
Percent of Patients Needing Fluid Restriction*	35% 9/26	50% 15/30	<i>p</i> = 0.14

* Fluid Restriction defined as < 1L/day at any time during treatment period.

In patients with hyponatremia (defined as < 135 mEq/L), serum sodium concentration increased to a significantly greater degree in tolvaptan-treated patients compared to placebo-treated patients as early as 8 hours after the first dose, and the change was maintained for 30 days. The percentage of patients requiring fluid restriction (defined as ≤ 1 L/day at any time during the treatment period) was also significantly less (*p* < 0.0017) in the tolvaptan-treated group (30/215, 14%) as compared with the placebo-treated group (51/206, 25%).

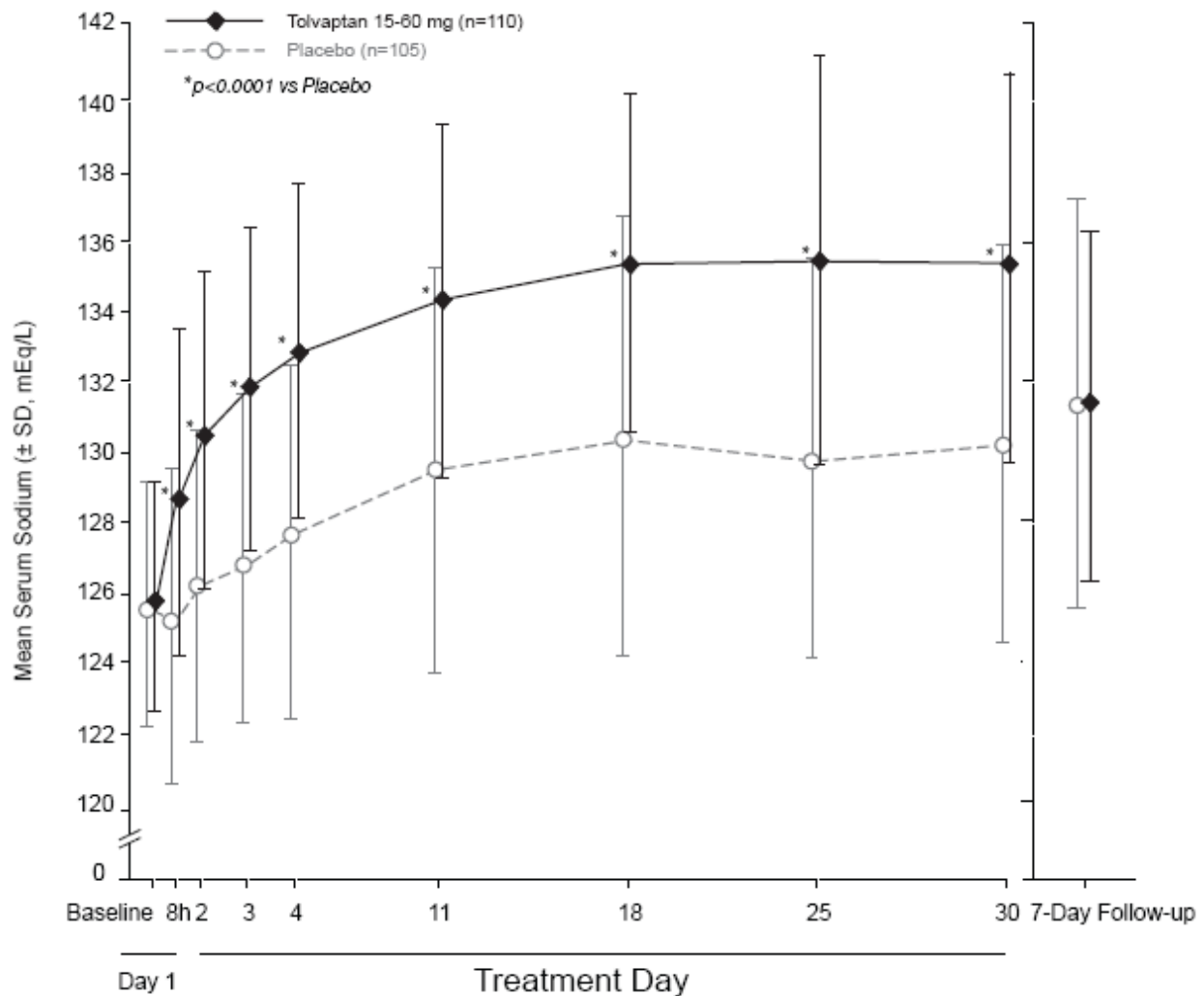
Figure 1 shows the change from baseline in serum sodium by visit in patients with serum sodium < 135 mEq/L. Within 7 days of tolvaptan discontinuation, serum sodium concentrations in tolvaptan-treated patients declined to levels similar to those of placebo-treated patients.

Figure 1: Pooled SALT Studies: Analysis of Mean Serum Sodium ($\pm$ SD, mEq/L) by Visit - Patients with Baseline Serum Sodium < 135 mEq/L



*p-value < 0.0001 for all visits during tolvaptan treatment compared to placebo

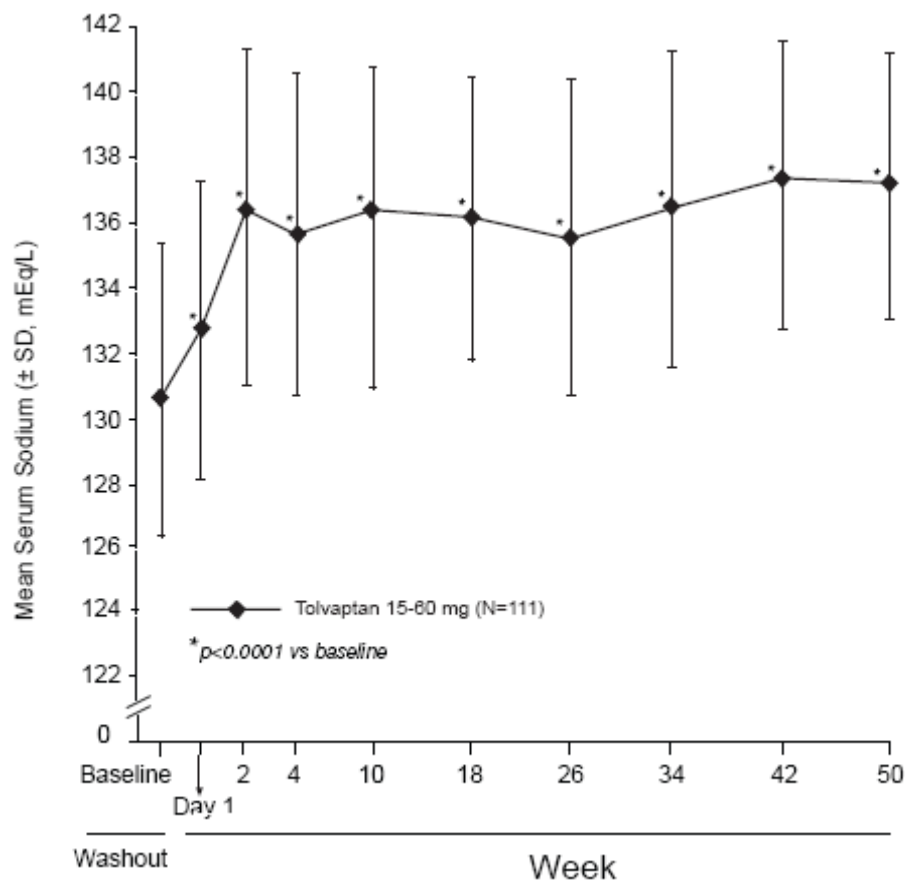
Figure 2: Pooled SALT Studies: Analysis of Mean Serum Sodium ($\pm$ SD, mEq/L) by Visit - Patients with Baseline Serum Sodium < 130 mEq/L



*p-value < 0.0001 for all visits during tolvaptan treatment compared to placebo

In the open-label study SALTWATER, 111 patients, 94 of them hyponatremic (serum sodium < 135 mEq/L), previously on tolvaptan or placebo therapy were given tolvaptan as a titrated regimen (15 to 60 mg once daily) after having returned to standard care for at least 7 days. By this time, their baseline mean serum sodium concentration had fallen to between their original baseline and post-placebo therapy level. Upon initiation of therapy, average serum sodium concentrations increased to approximately the same levels as observed for those previously treated with tolvaptan, and were sustained for at least a year. Figure 3 shows results from 111 patients enrolled in the SALTWATER Study.

Figure 3: SALTWATER: Analysis of Mean Serum Sodium ($\pm$ SD, mEq/L) by Visit



*p-value < 0.0001 for all visits during tolvaptan treatment compared to baseline

14.2 Heart Failure

In a phase 3 double-blind, placebo-controlled study (EVEREST), 4133 patients with worsening heart failure were randomized to tolvaptan or placebo as an adjunct to standard of care. Long-term tolvaptan treatment (mean duration of treatment of 0.75 years) had no demonstrated effect, either favorable or unfavorable, on all-cause mortality [HR (95% CI): 0.98 (0.9, 1.1)] or the combined endpoint of CV mortality or subsequent hospitalization for worsening HF [HR (95% CI): 1.0 (0.9, 1.1)].

17.2 Nursing

Advise patients not to breastfeed an infant if they are taking SAMSCA [see *Use In Specific Populations* (8.3)].

Manufactured by Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

Distributed and marketed by Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, MD 20850

US Patent Nos.: 5,258,510 and 5,753,677.

SAMSCA is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan



Otsuka

Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

0708L-0023 Rev. 05, 2009

© 2009 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

17.3 FDA-Approved Medication Guide

MEDICATION GUIDE SAMSCA™ (sam-sca) tolvaptan Tablets

Read the Medication Guide that comes with SAMSCA before you take it and each time you get a new prescription. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment. Share this important information with members of your household.

What is the most important information I should know about SAMSCA?

SAMSCA may make the salt (sodium) level in your blood rise too fast. This can increase your risk of a serious condition called osmotic demyelination syndrome (ODS). ODS can lead to coma or death. ODS can also cause new symptoms such as:

- trouble speaking
- swallowing trouble or feeling like food or liquid gets stuck while swallowing
- drowsiness
- confusion
- mood changes

- trouble controlling body movement (involuntary movement) and weakness in muscles of the arms and legs
- seizures

You or a family member should tell your healthcare provider right away if you have any of these symptoms even if they begin later in treatment. Also tell your healthcare provider about any other new symptoms while taking SAMSCA.

You may be more at risk for ODS if you have:

- liver disease
- not eaten enough for a long period of time (malnourished)
- very low sodium level in your blood
- been drinking large amounts of alcohol for a long period of time (chronic alcoholism)

To lessen your risk of ODS while taking SAMSCA:

- **Treatment with SAMSCA should be started and re-started only in a hospital, where the sodium levels in your blood can be checked closely.**
- Do not take SAMSCA if you can not tell if you are thirsty.
- To prevent losing too much body water (dehydration), have water available to drink at all times while taking SAMSCA. Unless your healthcare provider tells you otherwise, drink when you are thirsty.
- If your healthcare provider tells you to keep taking SAMSCA after you leave a hospital, it is important that you do not stop and restart SAMSCA on your own. You may need to go back to a hospital to re-start SAMSCA. Talk to your healthcare provider right away if you stop taking SAMSCA for any reason.
- It is important to stay under the care of your healthcare provider while taking SAMSCA and follow their instructions.

What is SAMSCA?

SAMSCA is a prescription medicine used to help increase low sodium levels in the blood, in adults with conditions such as heart failure, liver disease, and certain hormone imbalances. SAMSCA helps raise salt levels in your blood by removing extra body water as urine.

It is not known if SAMSCA is safe or works in children.

Who should not take SAMSCA?

Do not take SAMSCA if:

- the sodium level in your blood must be increased right away.
- you can not replace fluids by drinking or you can not feel if you are thirsty.
- you are dizzy, faint, or your kidneys are not working normally because you have lost too much body fluid.
- you take certain medicines. These medicines could cause you to have too much SAMSCA in your blood:

- the antibiotic medicines, clarithromycin (Biaxin, Biaxin XL) or telithromycin (Ketek)
- the antifungal medicines, ketoconazole (Nizoral) or itraconazole (Sporonox)
- the anti-HIV medicines, ritonavir (Kaletra, Norvir), indinavir (Crixivan), nelfinavir (Viracept), and saquinavir (Invirase)
- the antidepressant medicine, nefazodone hydrochloride
- your body is not able to make urine. SAMSCA will not help your condition.

What should I tell my healthcare provider before taking SAMSCA?

Tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have kidney problems and your body can not make urine.
- can not feel if you are thirsty. See “What is the most important information I should know about SAMSCA?”
- have any allergies. See the end of this Medication Guide for a list of the ingredients in SAMSCA.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SAMSCA will harm your unborn baby.
- are breast-feeding. It is not known if SAMSCA passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take SAMSCA or breast-feed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Using SAMSCA with certain medicines could cause you to have too much SAMSCA in your blood. See “Who should not take SAMSCA?”

SAMSCA may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how SAMSCA works.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take SAMSCA?

- See “What is the most important information I should know about SAMSCA?”
- Take SAMSCA exactly as prescribed by your healthcare provider.
- Take SAMSCA one time each day.
- You can take SAMSCA with or without food.
- Do not drink grapefruit juice during treatment with SAMSCA. This could cause you to have too much SAMSCA in your blood.
- Certain medicines or illnesses may keep you from drinking fluids or may cause you to lose too much body fluid, such as vomiting or diarrhea. If you have these problems, call your healthcare provider right away.

- Do not miss or skip doses of SAMSCA. If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is near the time of the next dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time.
- **If you take too much SAMSCA, call your healthcare provider right away.** If you take an overdose of SAMSCA, you may need to go to a hospital.
- If your healthcare provider tells you to stop taking SAMSCA, follow their instructions about limiting the amount of fluid you should drink.

What are the possible side effects of SAMSCA?

SAMSCA can cause serious side effects including:

- See “What is the most important information I should know about SAMSCA?”
- **Loss of too much body fluid (dehydration).** Tell your healthcare provider if you:
 - have vomiting or diarrhea, and cannot drink normally.
 - feel dizzy or faint. These may be symptoms that you have lost too much body fluid.
- **Bleeding from the gastrointestinal tract in people with liver disease.** Tell your healthcare provider right away if you have any of these bleeding symptoms:
 - you vomit bright red blood
 - you vomit dark blood clots, or material that looks like coffee-grounds
 - your stools are black or look like tar
 - you pass blood or stool mixed with blood
 - your stool is bright red or has maroon colored blood in it

Call your healthcare provider right away, if you have any of these symptoms.

The most common side effects of SAMSCA are:

- thirst
- dry mouth
- weakness
- constipation
- making large amounts of urine and urinating often
- increased blood sugar levels

These are not all the possible side effects of SAMSCA. Talk to your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away while taking SAMSCA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SAMSCA?

Store SAMSCA between 59 °F to 86 °F (15 °C to 30 °C).

Keep SAMSCA and all medicines out of the reach of children.

General Information about SAMSCA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use SAMSCA for a condition for which it was not prescribed. Do not give SAMSCA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about SAMSCA. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about SAMSCA that is written for healthcare professionals. For more about SAMSCA, call 1-877-726-7220 or go to www.samsca.com.

What are the ingredients in SAMSCA?

Active ingredient: tolvaptan.

Inactive ingredients: corn starch, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose, and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake as colorant.

SAMSCA is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan



Otsuka

Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

0708L-0023C Rev. 05, 2009

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

© 2009 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

SAMSCATM (サムスカ) 錠

WARNING: INITIATE AND RE-INITIATE IN A HOSPITAL AND MONITOR SERUM SODIUM

SAMSCA should be initiated and re-initiated in patients only in a hospital where serum sodium can be monitored closely.

Too rapid correction of hyponatremia (e.g., increase > 12 mEq/L/24 hours) can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma and death. In susceptible patients, including those with severe malnutrition, alcoholism or advanced liver disease, slower rates of correction may be advisable.

警告: 入院下で投与を開始又は再開し、血清ナトリウム濃度をモニタリングすること。

入院下で血清ナトリウム濃度を注意深くモニタリングしながらSAMSCAの投与を開始又は再開すること。

過度に急激な低ナトリウム血症の補正（例：12 mEq/L/ 24時間を超える上昇）は浸透圧性の脱髄を招き、構語障害、無言症、嚥下障害、嗜眠、情動変化、痙性四肢不全麻痺、発作、昏睡、死亡に至ることがある。重度の栄養失調、アルコール中毒、進行した肝疾患など、浸透圧性脱髄の発症リスクの高い患者では、より緩徐に補正することが望ましい。

1 INDICATIONS AND USAGE

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

Important Limitations

Patients requiring intervention to raise serum sodium urgently to prevent or to treat serious neurological symptoms should not be treated with SAMSCA.

It has not been established that raising serum sodium with SAMSCA provides a symptomatic benefit to patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Usual Dosage in Adults

Patients should be in a hospital for initiation and re-initiation of therapy to evaluate the therapeutic response and because too rapid correction of hyponatremia can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma and death. The usual starting dose for SAMSCA is 15 mg administered once daily without regard to meals. Increase the dose to 30 mg once daily, after at least 24 hours, to a maximum of 60 mg once daily, as needed to achieve the desired level of serum sodium. During initiation and titration, frequently monitor for changes in serum electrolytes and volume. Avoid fluid restriction during the first 24 hours of therapy. Patients receiving SAMSCA should

1 効能・効果

SAMSCATMは心不全、肝硬変及び SIADH などの患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低ナトリウム血症の症状を有し、水分制限では補正できない）の治療を効能とする。

重要な制限事項

重篤な神経症状の予防又は治療のため緊急に血清ナトリウム濃度（以下、血清 Na 濃度）を上げる必要のある患者には本剤を使用しないこと。

SAMSCA の投与による血清 Na 濃度上昇に伴う症状改善に関する有益性は確立されていない。

2 用法・用量

2.1 成人における通常用量

SAMSCA の治療効果を評価するため、及び血清 Na 濃度の過度に急激な低ナトリウム血症の補正は浸透圧性の脱髄を招き、構語障害、無言症、嚥下障害、嗜眠、情動変化、痙性四肢不全麻痺、発作、昏睡、死亡に至ることがあるため、入院にて投与を開始又は再開すること。通常開始用量は食前食後を問わず 15 mg1 日1回で、24 時間以上の間隔を置いて 30 mg に増量できる。更に、望ましい血清 Na 濃度に達するまで必要に応じて 60 mg まで増量できる。

ただし、投与開始時及び漸増中は、患者の血清電解質濃度及び体液量の変化を頻繁にモニターすること。

投与開始後 24 時間は水分制限をしないこと。

本剤を服用する患者に対し、口渇時には飲水を続けるよ

be advised that they can continue ingestion of fluid in response to thirst [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2.2 Drug Withdrawal

Following discontinuation from SAMSCA, patients should be advised to resume fluid restriction and should be monitored for changes in serum sodium and volume status.

2.3 Special Populations

There is no need to adjust dose based on age, gender, race, cardiac or hepatic function [see *Use In Specific Populations* (8) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Renal Impairment

There is no need to adjust the dose in patients with mild to severe renal impairment (creatinine clearance 10-79 mL/min) as there is no increase in exposure to tolvaptan; tolvaptan has not been evaluated in patients with creatinine clearance <10 mL/min or in patients undergoing dialysis. No benefit can be expected in patients who are anuric [see *Contraindications* (4.5) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.4 Co-Administration with CYP 3A Inhibitors, CYP 3A Inducers and P-gp Inhibitors

CYP 3A Inhibitors

Tolvaptan is metabolized by CYP 3A, and use with strong CYP 3A inhibitors causes a marked increase (5-fold) in exposure [see *Contraindications* (4.4)]. The effect of moderate CYP 3A inhibitors on tolvaptan exposure has not been assessed. Avoid co-administration of SAMSCA and moderate CYP 3A inhibitors [see *Warnings and Precautions* (5.5), *Drug Interactions* (7.1)].

CYP 3A Inducers

Co-administration of SAMSCA with potent CYP 3A inducers (e.g., rifampin) reduces tolvaptan plasma concentrations by 85%. Therefore, the expected clinical effects of SAMSCA may not be observed at the recommended dose. Patient response should be monitored and the dose adjusted accordingly [see *Warnings and Precautions* (5.5), *Drug Interactions* (7.1)].

P-gp Inhibitors

Tolvaptan is a substrate of P-gp. Co-administration of SAMSCA with inhibitors of P-gp (e.g., cyclosporine) may necessitate a decrease in SAMSCA dose [see *Warnings and Precautions* (5.5), *Drug Interactions* (7.1)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SAMSCA (tolvaptan) is available in 15 mg and 30 mg

う指導すること（「警告及び使用上の注意」5.1 項参照）。

2.2 薬剤の中止

SAMSCA の投与中止後は、水分制限を再開するよう患者を指導し、血清 Na 濃度と体液量の変化をモニターすること。

2.3 特殊集団

年齢、性別、人種、心機能、肝機能により用量を調整する必要はない（「特殊集団への投与」8 項、及び「臨床薬理」12.3 項参照）。

腎機能障害

軽度～重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス：10～79 mL/min）では、トルバプテンの暴露量は上昇しないため用量調節の必要はない。クレアチニン・クリアランス 10 mL/min 未満の患者や透析患者に対するトルバプテンの検討は実施されていない。無尿患者では本剤の有益性は期待できない（「禁忌」4.5 項、及び「臨床薬理」12.3 項参照）。

2.4 CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤及び P 糖蛋白阻害剤との併用

CYP3A 阻害剤

本剤は CYP3A により代謝されるため、強力な CYP3A 阻害剤との併用によりトルバプテンの暴露量が顕著(5 倍)に上昇する（「禁忌」4.4 項）。中等度の CYP3A 阻害剤との併用によるトルバプテンの暴露量に対する影響は検討されていない。本剤と中等度 CYP3A 阻害剤との併用は避けること（「警告及び使用上の注意」5.5 項、及び「相互作用」7.1 項参照）。

CYP3A 誘導剤

本剤と強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン等）との併用によりトルバプテンの血漿中濃度は 85%低下する。このため推奨臨床用量では本剤の期待する臨床効果が得られないこともある。患者の反応性に応じて、用量を調節すること（「警告及び使用上の注意」5.5 項、及び「相互作用」7.1 項参照）。

P 糖蛋白阻害剤

トルバプテンは P 糖蛋白の基質である。本剤と P 糖蛋白阻害剤（シクロスポリン等）を併用する場合は、本剤の減量が必要となることがある（「警告及び使用上の注意」5.5 項、及び「相互作用」7.1 項参照）。

3 剤型及び含量

本剤（トルバプテン）には 15 mg 錠及び 30 mg 錠があ

tablets [see How Supplied/Storage and Handling (16)].

4 CONTRAINDICATIONS

SAMSCA is contraindicated in the following conditions:

4.1 Urgent need to raise serum sodium acutely

SAMSCA has not been studied in a setting of urgent need to raise serum sodium acutely.

4.2 Inability of the patient to sense or appropriately respond to thirst

Patients who are unable to auto-regulate fluid balance are at substantially increased risk of incurring an overly rapid correction of serum sodium, hyponatremia and hypovolemia.

4.3 Hypovolemic hyponatremia

Risks associated with worsening hypovolemia, including complications such as hypotension and renal failure, outweigh possible benefits.

4.4 Concomitant use of strong CYP 3A inhibitors

Ketoconazole 200 mg administered with tolvaptan increased tolvaptan exposure by 5-fold. Larger doses would be expected to produce larger increases in tolvaptan exposure. There is not adequate experience to define the dose adjustment that would be needed to allow safe use of tolvaptan with strong CYP 3A inhibitors such as clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodone, and telithromycin.

4.5 Anuric patients

In patients unable to make urine, no clinical benefit can be expected.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Too Rapid Correction of Serum Sodium Can Cause Serious Neurologic Sequelae (see BOXED WARNING)

Osmotic demyelination syndrome is a risk associated with too rapid correction of hyponatremia (e.g., >12 mEq/L/24 hours). Osmotic demyelination results in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma or death. In susceptible patients, including those with severe malnutrition, alcoholism or advanced liver disease, slower rates of correction may be advisable. In controlled clinical trials in which tolvaptan was administered in titrated doses starting at 15 mg once daily, 7% of

る（「供給形態/保存及び取り扱い」16項参照）。

4 禁忌

下記に該当する場合には本剤を投与しないこと。

4.1 血清ナトリウム濃度を急激に上昇させる必要のある緊急時

血清 Na 濃度を急激に上げる必要がある緊急な状況での本剤の検討は実施されていない。

4.2 口渇を感じない又は口渇に適切に対応できない患者

体液バランスの自己調節機能が働かない患者は、過度に急激な血清 Na 濃度の補正、高ナトリウム血症や体液量減少の危険性がかなり高い。

4.3 体液減少型低ナトリウム血症

低血圧や腎不全のような合併症を含め、体液量減少の悪化に伴う危険性が、期待される有益性を上回る。

4.4 強力な CYP3A 阻害剤との併用

ケトコナゾール 200 mg との併用により、トルバプタンの暴露量は 5 倍上昇する。投与量を増加すれば、トルバプタンの暴露量も更に上昇するであろう。クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ネファゾドン、テリスロマイシンのような強力な CYP3A 阻害剤とトルバプタンとの併用を安全に行うための用量調節の適切な検討は実施されていない。

4.5 無尿症の患者

尿を生成できない患者における臨床上的有益性は期待できない。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過度に急激な血清ナトリウム補正による重篤な神経学的後遺症の発現（枠組み警告参照）

浸透圧性脱髄症候群は低ナトリウム血症の過度に急激な補正（12 mEq/L/24 時間を超える上昇）に伴うリスクである。浸透圧性脱髄は構語障害、無言症、嚥下障害、嗜眠、情動変化、痙攣性四肢不全麻痺、発作、昏睡、死亡に至ることがある。重度の栄養失調、アルコール中毒、進行した肝疾患など、浸透圧性脱髄の発症リスクの高い患者では、より緩徐に補正することが望ましい。トルバプタン 15 mg 1 日 1 回を開始用量として漸増投与した比較対照試験において、トルバプタン投与群では、血清

tolvaptan-treated subjects with a serum sodium < 130 mEq/L had an increase in serum sodium greater than 8 mEq/L at approximately 8 hours and 2% had an increase greater than 12 mEq/L at 24 hours. Approximately 1% of placebo-treated subjects with a serum sodium < 130 mEq/L had a rise greater than 8 mEq/L at 8 hours and no patient had a rise greater than 12 mEq/L/24 hours. None of the patients in these studies had evidence of osmotic demyelination syndrome or related neurological sequelae, but such complications have been reported following too-rapid correction of serum sodium. Patients treated with SAMSCA should be monitored to assess serum sodium concentrations and neurologic status, especially during initiation and after titration. Subjects with SIADH or very low baseline serum sodium concentrations may be at greater risk for too-rapid correction of serum sodium. In patients receiving SAMSCA who develop too rapid a rise in serum sodium, discontinue or interrupt treatment with SAMSCA and consider administration of hypotonic fluid. Fluid restriction during the first 24 hours of therapy with SAMSCA may increase the likelihood of overly-rapid correction of serum sodium, and should generally be avoided.

5.2 Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis

In patients with cirrhosis treated with tolvaptan in hyponatremia trials, gastrointestinal bleeding was reported in 6 out of 63 (10%) tolvaptan-treated patients and 1 out of 57 (2%) placebo-treated patients. SAMSCA should be used in cirrhotic patients only when the need to treat outweighs this risk.

5.3 Dehydration and Hypovolemia

SAMSCA therapy induces copious aquaresis, which is normally partially offset by fluid intake. Dehydration and hypovolemia can occur, especially in potentially volume-depleted patients receiving diuretics or those who are fluid restricted. In multiple-dose, placebo-controlled trials in which 607 hyponatremic patients were treated with tolvaptan, the incidence of dehydration was 3.3% for tolvaptan and 1.5% for placebo-treated patients. In patients receiving SAMSCA who develop medically significant signs or symptoms of hypovolemia, interrupt or discontinue SAMSCA therapy and provide supportive care with careful management of vital signs, fluid balance and electrolytes. Fluid restriction during therapy with SAMSCA may increase the risk of dehydration and hypovolemia. Patients receiving SAMSCA should continue ingestion of fluid in response to thirst.

5.4 Co-administration with Hypertonic Saline

There is no experience with concomitant use of SAMSCA and hypertonic saline. Concomitant use with hypertonic saline is not recommended.

Na 濃度 130 mEq/L 未満の患者の 7%で血清 Na 濃度が投与後約 8 時間で 8 mEq/L を超える上昇, 2%で投与後 24 時間で 12 mEq/L を超える上昇が認められた。

プラセボ投与群では, 血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満の患者の約 1%で投与後 8 時間で 8 mEq/L を超える上昇が認められたが, 投与後 24 時間で 12 mEq/L を超える上昇を示した患者はいなかった。これらの試験において浸透圧性脱髄症候群や関連する神経学的後遺症はみられていないが, 血清 Na 濃度の急激な補正によりこのような症状が発現したとの報告はある。

本剤投与中の患者については, 特に投与開始時や漸増後は, 血清 Na 濃度と神経学的症状を観察すること。SIADH や投与前の血清 Na 濃度が極度に低い患者での血清 Na 濃度の過度に急激な補正は大きな危険を伴うことがある。

本剤投与中に血清 Na 濃度が過度に急激に上昇した患者では, 投与を中止又は中断し, 低張輸液の投与を検討すること。

本剤の投与開始後 24 時間以内の水分制限は血清 Na 濃度の過度に急激な補正の可能性が高まるため, 一般的には避けること。

5.2 肝硬変患者における消化管出血

低 Na 血症患者を対象とした試験においてトルバプタンを投与された肝硬変患者において, トルバプタン群 63 例中 6 例 (10%), プラセボ群 57 例中 1 例 (2%) で消化管出血がみられた。肝硬変患者では, 本剤の必要性がこれらの危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

5.3 脱水及び体液量減少

SAMSCA の投与により顕著な水利尿が発現するが, 通常は水分摂取によりその影響は弱まる。特に, 利尿薬使用中又は水分制限を受け体液量減少の可能性がある患者では脱水及び体液量減少が起きる可能性がある。

低 Na 血症患者を対象とした本剤のプラセボ対照反復投与試験において, トルバプタン群 (607 例) の 3.3%, プラセボ群の 1.5%で脱水がみられた。

本剤の投与後に, 医学的に重要な体液量減少の徴候又は症状が認められた患者では, 投与を中断又は中止し, バイタルサイン, 体液バランス及び電解質を注意深く管理しながら補助療法を行う。

本剤投与中の水分制限は脱水や体液量減少の危険性を増加させる可能性がある。本剤を服用する患者は, 口渇時の飲水を継続すること。

5.4 高張食塩水の併用

本剤と高張食塩水の併用経験はなく, 高張食塩水との併用は推奨しない。

5.5 Drug Interactions

Other Drugs Affecting Exposure to Tolvaptan

CYP 3A Inhibitors

Tolvaptan is a substrate of CYP 3A. CYP 3A inhibitors can lead to a marked increase in tolvaptan concentrations [see *Dosage and Administration* (2.4), *Drug Interactions* (7.1)]. Do not use SAMSCA with strong inhibitors of CYP 3A [see *Contraindications* (4.4)] and avoid concomitant use with moderate CYP 3A inhibitors.

CYP 3A Inducers

Avoid co-administration of CYP 3A inducers (e.g., rifampin, rifabutin, rifapentin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine, St. John's Wort) with SAMSCA, as this can lead to a reduction in the plasma concentration of tolvaptan and decreased effectiveness of SAMSCA treatment. If co-administered with CYP 3A inducers, the dose of SAMSCA may need to be increased [see *Dosage and Administration* (2.4), *Drug Interactions* (7.1)].

P-gp Inhibitors

The dose of SAMSCA may have to be reduced when SAMSCA is co-administered with P-gp inhibitors, e.g., cyclosporine [see *Dosage and Administration* (2.4), *Drug Interactions* (7.1)].

5.6 Hyperkalemia or Drugs that Increase Serum Potassium

Treatment with tolvaptan is associated with an acute reduction of the extracellular fluid volume which could result in increased serum potassium. Serum potassium levels should be monitored after initiation of tolvaptan treatment in patients with a serum potassium > 5 mEq/L as well as those who are receiving drugs known to increase serum potassium levels.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The adverse event information from clinical trials does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to drug use and for approximating rates.

In multiple-dose, placebo-controlled trials, 607 hyponatremic patients (serum sodium < 135 mEq/L) were treated with SAMSCA. The mean age of these patients was

5.5 薬物相互作用

トルバプタンの暴露量に影響する他の薬剤

CYP3A 阻害剤

トルバプタンは CYP3A の基質である。CYP3A 阻害剤によりトルバプタンの薬物濃度が顕著に上昇する可能性がある（「用法・用量」2.4 項、及び「薬物相互作用」7.1 項参照）。本剤と強力な CYP3A 阻害剤を併用しないこと（「禁忌」4.4 項参照）。本剤と中等度の CYP3A 阻害剤の併用は避けること。

CYP3A 誘導剤

トルバプタンの血漿中濃度の低下により本剤の効果が減少する可能性があるため、本剤と CYP3A 誘導剤（リファンピシン、リファブチン、リファペニンチン、バルビツール酸誘導体、フェニトイン、カルバマゼピン、セントジョーンズワート等）の併用は避けること。CYP3A 誘導剤と併用する場合は、本剤の増量が必要なこともある（「用法・用量」2.4 項、及び「薬物相互作用」7.1 項参照）。

P 糖蛋白阻害剤

シクロスポリンなどの P 糖蛋白阻害剤と SAMSCA を併用する場合、本剤の減量も考慮すること（「用法・用量」2.4 項、及び「薬物相互作用」7.1 項参照）。

5.6 高カリウム血症及び血清カリウム濃度を上げる薬剤

トルバプタンの投与に伴い細胞外液量が急激に減少し、血清カリウム濃度が上昇する可能性がある。血清カリウム濃度を上昇させることが知られている薬剤を投与中の患者及び血清カリウム濃度が 5 mEq/L を超える患者では、投与開始後、血清カリウム濃度をモニターすること。

6 副作用

6.1 臨床試験における投与経験

臨床試験は様々な条件下で実施され、ある薬剤の臨床試験での副作用発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することは不可能であり、実際の発現率を反映しないかもしれない。しかし臨床試験での有害事象に関する情報は、薬剤使用に関連すると考えられる有害事象を特定し、発現率を推定する根拠となる。

プラセボ対照反復投与試験において、低 Na 血症患者（血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満）607 例に対し SAMSCA が投与された。患者は平均年齢 62 歳、男性 70%、白人 82%

62 years; 70% of patients were male and 82% were Caucasian. One hundred eighty nine (189) tolvaptan-treated patients had a serum sodium < 130 mEq/L, and 52 patients had a serum sodium < 125 mEq/L. Hyponatremia was attributed to cirrhosis in 17% of patients, heart failure in 68% and SIADH/other in 16%. Of these patients, 223 were treated with the recommended dose titration (15 mg titrated to 60 mg as needed to raise serum sodium).

Overall, over 4,000 patients have been treated with oral doses of tolvaptan in open-label or placebo-controlled clinical trials. Approximately 650 of these patients had hyponatremia; approximately 219 of these hyponatremic patients were treated with tolvaptan for 6 months or more.

The most common adverse reactions (incidence $\geq$ 5% more than placebo) seen in two 30-day, double-blind, placebo-controlled hyponatremia trials in which tolvaptan was administered in titrated doses (15 mg to 60 mg once daily) were thirst, dry mouth, asthenia, constipation, pollakiuria or polyuria and hyperglycemia. In these trials, 10% (23/223) of tolvaptan-treated patients discontinued treatment because of an adverse event, compared to 12% (26/220) of placebo-treated patients; no adverse reaction resulting in discontinuation of trial medication occurred at an incidence of >1% in tolvaptan-treated patients.

Table 1 lists the adverse reactions reported in tolvaptan-treated patients with hyponatremia (serum sodium < 135 mEq/L) and at a rate at least 2% greater than placebo-treated patients in two 30-day, double-blind, placebo-controlled trials. In these studies, 223 patients were exposed to tolvaptan (starting dose 15 mg, titrated to 30 and 60 mg as needed to raise serum sodium). Adverse events resulting in death in these trials were 6% in tolvaptan-treated-patients and 6% in placebo-treated patients.

【Table 1. Adverse Reactions (> 2% more than placebo) in Tolvaptan-Treated Patients in Double-Blind, Placebo-Controlled Hyponatremia Trials】

In a subgroup of patients with hyponatremia (N = 475, serum sodium < 135 mEq/L) enrolled in a double-blind, placebo-controlled trial (mean duration of treatment was 9 months) of patients with worsening heart failure, the following adverse reactions occurred in tolvaptan-treated patients at a rate at least 2% greater than placebo: mortality (42% tolvaptan, 38% placebo), nausea (21% tolvaptan, 16% placebo), thirst (12% tolvaptan, 2% placebo), dry mouth (7% tolvaptan, 2% placebo) and polyuria or pollakiuria (4% tolvaptan, 1% placebo).

The following adverse reactions occurred in < 2% of hyponatremic patients treated with SAMSCA and at a rate greater than placebo in double-blind placebo-controlled trials (N = 607 tolvaptan; N = 518 placebo) or in < 2% of patients in an uncontrolled trial of patients with hyponatremia (N =

であった。

トルバプタン投与患者のうち 189 例は血清 Na 濃度は 130 mEq/L 未満, 52 例は 125 mEq/L 未満であった。

低 Na 血症の成因は心不全 68%, 肝硬変 17%, SIADH 及びその他 16%であった。

これらのうち 223 例に推奨された漸増法 (15 mg から血清 Na 濃度上昇の必要性に応じて 60 mg まで漸増) が用いられた。

全体では、非盲検又はプラセボ対照試験において、4000 例以上の患者にトルバプタンが経口投与されている。

このうち、約 650 例は低 Na 血症患者で、低 Na 血症患者のうち約 219 例に対し 6 ヶ月以上本剤が投与された。

低 Na 血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 2 試験 (30 日間投与) においてトルバプタンの 1 日 1 回 15~60 mg 漸増投与後、最も高頻度に発現した副作用 (プラセボより 5%以上発現率が高い) は、口渇、口内乾燥、無力症、便秘、頻尿又は多尿、高血糖であった。これらの試験において、トルバプタン投与群の 10% (23/223 例)、プラセボ投与群の 12% (26/220 例) は有害事象により投与を中止した。

中止に至った副作用のうち、トルバプタン群で発現率が 1%を超えるものはなかった。

低 Na 血症患者 (血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満) を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 2 試験 (30 日間投与) における、トルバプタン群での発現率がプラセボ群より 2%以上高い副作用を表 1 に示した。

トルバプタンの投与例数は 223 例であった (開始用量は 15 mg, 血清 Na 濃度を上昇させる必要性に応じて 30 及び 60 mg に漸増)。死亡に至った有害事象の発現率はトルバプタン群、プラセボ群とも 6%であった。

【表 1. 低 Na 血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験においてトルバプタン投与群の発現率がプラセボ群より 2%を超える副作用】

心不全の悪化を伴う患者のプラセボ対照二重盲検試験 (平均投与期間 9 ヶ月) に参加した低 Na 血症患者 (475 例, 血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満) のサブグループにおいて、トルバプタン群でプラセボ群より 2%以上高い頻度で発現した副作用は以下の通りであった。

死亡 (トルバプタン群 42%, プラセボ群 38%), 悪心 (トルバプタン群 21%, プラセボ群 16%), 口渇 (トルバプタン群 12%, プラセボ群 2%), 口内乾燥 (トルバプタン群 7%, プラセボ群 2%), 多尿又は頻尿 (トルバプタン群 4%, プラセボ群 1%)

プラセボ対照二重盲検試験 (トルバプタン群 607 例, プラセボ群 518 例) で本剤を投与した低 Na 血症患者における発現頻度が 2%未満でプラセボ群より頻度が高い又は低 Na 血症患者を対象とした非対照試験 (111 例) で発現頻度が 2%未満の副作用で、ラベルのどこにも記載

111) and are not mentioned elsewhere in the label.

されていない副作用は以下の通りであった。

Blood and Lymphatic System Disorders: Disseminated intravascular coagulation

血液及びリンパ系障害：播種性血管内凝固

Cardiac Disorders: Intracardiac thrombus, ventricular fibrillation

心臓障害：心臓内血栓，心室細動

Investigations: Prothrombin time prolonged

臨床検査：プロトロンビン時間延長

Gastrointestinal Disorders: Ischemic colitis

胃腸障害：虚血性大腸炎

Metabolism and Nutrition Disorders: Diabetic ketoacidosis

代謝及び栄養障害：糖尿病性ケトアシドーシス

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Rhabdomyolysis

筋骨格系及び結合組織障害：横紋筋融解

Nervous System: Cerebrovascular accident

神経系障害：脳血管発作

Renal and Urinary Disorders: Urethral hemorrhage

腎及び尿路障害：尿道出血

Reproductive System and Breast Disorders (female): Vaginal hemorrhage

生殖系及び乳房障害（女性）：膣出血

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: Pulmonary embolism, respiratory failure

呼吸器，胸郭及び縦隔障害：肺塞栓症，呼吸不全

Vascular disorder: Deep vein thrombosis

血管障害：深部静脈血栓症

7 DRUG INTERACTIONS

7 薬物相互作用

7.1 Effects of Drugs on Tolvaptan

7.1 トルバプタンへの併用薬の影響

Ketoconazole and Other Strong CYP 3A Inhibitors

ケトコナゾール及び他の強力な CYP3A 阻害剤

SAMSCA is metabolized primarily by CYP 3A. Ketoconazole is a strong inhibitor of CYP 3A and also an inhibitor of P-gp. Co-administration of SAMSCA and ketoconazole 200 mg daily results in a 5-fold increase in exposure to tolvaptan. Co-administration of SAMSCA with 400 mg ketoconazole daily or with other strong CYP 3A inhibitors (e.g., clarithromycin, itraconazole, telithromycin, saquinavir, nelfinavir, ritonavir and nefazodone) at the highest labeled dose would be expected to cause an even greater increase in tolvaptan exposure. Thus, SAMSCA and strong CYP 3A inhibitors should not be co-administered [see *Dosage and Administration (2.4) and Contraindications (4.4)*].

SAMSCA は主に CYP3A により代謝される。ケトコナゾールは強力な CYP3A 阻害剤で、P 糖蛋白阻害剤でもある。本剤とケトコナゾール 200 mg/日の併用によりトルバプタンの暴露量は 5 倍上昇する。本剤とケトコナゾール 400 mg/日又は他の強力な CYP3A 阻害剤（クラリスロマイシン，イトラコナゾール，テリスロマイシン，サキナビル，ネルフィナビル，リトナビル，ネファゾドン）の最高承認用量を併用した場合，トルバプタンの暴露量は更に上昇すると予想される。以上のことから本剤と強力な CYP3A 阻害剤を併用しないこと（「用法・用量」2.4 項，「禁忌」4.4 項参照）。

Moderate CYP 3A Inhibitors

中等度の CYP3A 阻害剤

The impact of moderate CYP 3A inhibitors (e.g., erythromycin, fluconazole, aprepitant, diltiazem and verapamil) on the exposure to co-administered tolvaptan has not been assessed. A substantial increase in the exposure to tolvaptan would be expected when SAMSCA is co-administered with moderate CYP 3A inhibitors. Co-administration of SAMSCA with moderate CYP3A

中等度の CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン，フルコナゾール，アプレピタント，ジルチアゼム，ベラパミル）との併用によるトルバプタンの暴露量への影響は検討されていない。中等度の CYP3A 阻害剤と SAMSCA との併用により，トルバプタンの暴露量はかなり上昇すると予想される。このため，本剤と中等度の CYP3A 阻害剤との併用は一

inhibitors should therefore generally be avoided [see *Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

Grapefruit Juice

Co-administration of grapefruit juice and SAMSCA results in a 1.8-fold increase in exposure to tolvaptan [see *Dose and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

P-gp Inhibitors

Reduction in the dose of SAMSCA may be required in patients concomitantly treated with P-gp inhibitors, such as e.g., cyclosporine, based on clinical response [see *Dose and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

Rifampin and Other CYP 3A Inducers

Rifampin is an inducer of CYP 3A and P-gp. Co-administration of rifampin and SAMSCA reduces exposure to tolvaptan by 85%. Therefore, the expected clinical effects of SAMSCA in the presence of rifampin and other inducers (e.g., rifabutin, rifapentin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine and St. John's wort) may not be observed at the usual dose levels of SAMSCA. The dose of SAMSCA may have to be increased [see *Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)*].

Lovastatin, Digoxin, Furosemide, and Hydrochlorothiazide

Co-administration of lovastatin, digoxin, furosemide, and hydrochlorothiazide with SAMSCA has no clinically relevant impact on the exposure to tolvaptan.

7.2 Effects of Tolvaptan on Other Drugs

Digoxin

Digoxin is a P-gp substrate and SAMSCA is a P-gp inhibitor. Co-administration of SAMSCA and digoxin results in a 1.3-fold increase in the exposure to digoxin.

Warfarin, Amiodarone, Furosemide, and Hydrochlorothiazide

Co-administration of tolvaptan does not appear to alter the pharmacokinetics of warfarin, furosemide, hydrochlorothiazide, or amiodarone (or its active metabolite, desethylamiodarone) to a clinically significant degree.

Lovastatin

SAMSCA is a weak inhibitor of CYP 3A. Co-administration of lovastatin and SAMSCA increases the exposure to lovastatin and its active metabolite lovastatin- β hydroxyacid by factors of 1.4 and 1.3, respectively. This is

一般的には避けること（「用法・用量」2.4項、「警告及び使用上の注意」5.5項参照）。

グレープフルーツジュース

SAMSCA 投与時にグレープフルーツジュースを摂取するとトルバプタンの暴露量は 1.8 倍上昇する（「用法・用量」2.4項、「警告及び使用上の注意」5.5項参照）。

P 糖蛋白阻害剤

シクロスポリンのような P 糖蛋白阻害剤を併用している患者では、効果に基づき SAMSCA の減量が必要となる場合がある（「用法・用量」2.4項、「警告及び使用上の注意」5.5項参照）。

リファンピシン及び他の CYP3A 誘導剤

リファンピシンは CYP3A 及び P 糖蛋白の誘導剤である。リファンピシンとの併用によりトルバプタンの暴露量は 85%低下する。このため、リファンピシン及び他の誘導剤（リファブチン、リファペンチン、バルビツール酸誘導体、フェニトイン、カルバマゼピン、セントジョーンズワート等）との併用下で SAMSCA の通常用量を投与した場合、期待される臨床効果が得られないことがある。その場合、本剤を増量すること（「用法・用量」2.4項、「警告及び使用上の注意」5.5項参照）。

ロバスタチン、ジゴキシン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド

ロバスタチン、ジゴキシン、フロセミド、ヒドロクロロチアジドと SAMSCA との併用によりトルバプタンの暴露量に臨床的に有意な影響はない。

7.2 トルバプタンによる併用薬への影響

ジゴキシン

ジゴキシンは P 糖蛋白の基質で、SAMSCA は P 糖蛋白の阻害剤である。本剤とジゴキシンの併用により、ジゴキシンの暴露量は 1.3 倍まで上昇する。

ワルファリン、アミオダロン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド

SAMSCA との併用によるワルファリン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、アミオダロン（又は活性代謝物のデスエチルアミオダロン）の薬物動態への臨床的に有意な影響はないと考えられる。

ロバスタチン

SAMSCA は CYP3A の弱い阻害剤である。ロバスタチンと本剤との併用によりロバスタチン及び活性代謝物ロバスタチン β 水酸化物の暴露量はそれぞれ 1.4 倍及び 1.3 倍上昇するが、臨床的に有意な変化で

not a clinically relevant change.

Pharmacodynamic Interactions

Tolvaptan produces a greater 24 hour urine volume/excretion rate than does furosemide or hydrochlorothiazide. Concomitant administration of tolvaptan with furosemide or hydrochlorothiazide results in a 24 hour urine volume/excretion rate that is similar to the rate after tolvaptan administration alone.

Although specific interaction studies were not performed, in clinical studies tolvaptan was used concomitantly with beta blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and potassium sparing diuretics. Adverse reactions of hyperkalemia were approximately 1-2% higher when tolvaptan was administered with angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and potassium sparing diuretics compared to administration of these medications with placebo. Serum potassium levels should be monitored during concomitant drug therapy.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well controlled studies of SAMSCA use in pregnant women. In animal studies, cleft palate, brachymelia, microphthalmia, skeletal malformations, decreased fetal weight, delayed fetal ossification, and embryo-fetal death occurred. SAMSCA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In embryo-fetal development studies, pregnant rats and rabbits received oral tolvaptan during organogenesis. Rats received 2 to 162 times the maximum recommended human dose (MRHD) of tolvaptan (on a body surface area basis). Reduced fetal weights and delayed fetal ossification occurred at 162 times the MRHD. Signs of maternal toxicity (reduction in body weight gain and food consumption) occurred at 16 and 162 times the MRHD. When pregnant rabbits received oral tolvaptan at 32 to 324 times the MRHD (on a body surface area basis), there were reductions in maternal body weight gain and food consumption at all doses, and increased abortions at the mid and high doses (about 97 and 324 times the MRHD). At 324 times the MRHD, there were increased rates of embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations [see *Nonclinical Toxicology* (13.3)].

8.2 Labor and Delivery

The effect of SAMSCA on labor and delivery in humans is

はない。

薬力学的相互作用

フロセミドやヒドロクロロチアジドと比較してトルバプタン投与後の24時間尿量は多く、尿排泄速度は速い。トルバプタンとフロセミドやヒドロクロロチアジドとの併用時の24時間尿量及び尿排泄速度はトルバプタン単独投与時と同程度である。

特に相互作用試験は実施していないが、臨床試験においてβ遮断薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カリウム保持性利尿薬とトルバプタンが併用された。アンジオテンシン受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カリウム保持性利尿薬とトルバプタン併用時の高カリウム血症の副作用発現率は、プラセボ併用時より約1～2%高かった。これらの薬剤併用時には血清カリウム濃度をモニターすること。

8 特殊集団への投与

8.1 妊娠

妊娠 カテゴリーC

妊婦におけるSAMSCAの適切な比較対照試験は実施されていない。動物試験では口蓋裂、短肢、小眼球、骨格奇形、胎児体重減少、骨化遅延及び胚・胎児死亡がみられている。妊娠中は、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみトルバプタンを使用すること。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では器官形成期にトルバプタンを経口投与した。ラットでは、最高臨床推奨用量の2～162倍（体表面積換算）を投与した。最高臨床推奨用量の162倍の投与により胎児体重減少及び骨化遅延がみられた。母動物毒性（体重増加抑制及び摂餌量減少）が最高臨床推奨用量の16倍と162倍の用量でみられた。妊娠中のウサギに最高臨床推奨用量の32～324倍（体表面積換算）を投与した結果、全ての用量で体重増加抑制、摂餌量減少がみられ、中及び高用量（それぞれ最高臨床推奨用量の約97倍及び324倍）で流産の増加がみられた。最高臨床推奨用量の324倍の用量では、胚・胎児死亡が増加し、胎児に小眼球、眼瞼開存、口蓋裂、短肢及び骨格奇形がみられた（「非臨床毒性」13.3項参照）。

8.2 分娩・出産

ヒトにおける分娩、出産に対する影響は不明である。

unknown.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether SAMSCA is excreted into human milk. Tolvaptan is excreted into the milk of lactating rats. Because many drugs are excreted into human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from SAMSCA, a decision should be made to discontinue nursing or SAMSCA, taking into consideration the importance of SAMSCA to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SAMSCA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of hyponatremic subjects treated with SAMSCA in clinical studies, 42% were 65 and over, while 19% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Increasing age has no effect on tolvaptan plasma concentrations.

8.6 Use in Patients with Hepatic Impairment

Moderate and severe hepatic impairment do not affect exposure to tolvaptan to a clinically relevant extent. No dose adjustment of tolvaptan is necessary.

8.7 Use in Patients with Renal Impairment

Exposure and response to tolvaptan are similar in patients with a creatinine clearance 10-79 mL/min and in patients without renal impairment. No dose adjustment is necessary. Exposure and response to tolvaptan in patients with a creatinine clearance < 10 mL/min or in patients on chronic dialysis have not been studied. No benefit can be expected in patients who are anuric [see *Contraindications* (4.5)].

8.8 Use in Patients with Congestive Heart Failure

The exposure to tolvaptan in patients with congestive heart failure is not clinically relevantly increased. No dose adjustment is necessary.

10 OVERDOSAGE

Single oral doses up to 480 mg and multiple doses up to 300 mg once daily for 5 days have been well tolerated in studies in healthy subjects. There is no specific antidote for tolvaptan intoxication. The signs and symptoms of an acute overdose can be anticipated to be those of excessive

8.3 授乳婦

ヒトの乳汁中に本剤が移行するかは不明である。ラットの授乳期にトルバプタンを投与すると乳汁中に移行する。ヒトの乳汁中に移行する薬剤は多く、トルバプタン投与により乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、母体への SAMSCA の必要性を考慮の上、剤の服用中止か授乳中止を考慮すべきである。

8.4 小児への使用

小児における SAMSCA の安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

臨床試験において SAMSCA を投与した低 Na 血症患者のうち、42%は 65 歳以上、17%は 75 歳以上であった。高齢者と非高齢者との間に全体として安全性及び有効性に関する差は認められていない。他の臨床経験からも高齢者と非高齢者の間で薬剤反応性に特別な差異は認められていないが、感受性が高い高齢者がいる可能性は否定できない。年齢の上昇に伴うトルバプタンの血漿中濃度への影響はない。

8.6 肝障害患者への使用

中等度～重度な肝障害によるトルバプタンの暴露量への臨床的に有意な影響はなく、用量調節の必要はない。

8.7 腎障害患者への使用

クレアチニン・クリアランス 10～79 mL/min の患者と腎障害のない患者との間でトルバプタンの暴露量と薬剤反応性に差は無く、用量調節の必要はない。クレアチニン・クリアランス 10 mL/min 未満及び慢性透析患者での検討は実施されていない。無尿症の患者での効果は期待できない（「禁忌」4.5 項参照）。

8.8 うっ血性心不全患者への使用

うっ血性心不全患者でのトルバプタンの暴露量が臨床的に有意な程度まで上昇することはないため、用量調節の必要はない。

10 過量投与

健康成人を対象とした試験において、480 mg までの単回経口投与及び 300 mg までの 1 日 1 回 5 日間反復経口投与においても、忍容性は良好であった。トルバプタン中毒に対する特異的な解毒剤はない。急性過量投与時に発現する徴候及び症状としては薬理作用の過剰反応が

pharmacologic effect: a rise in serum sodium concentration, polyuria, thirst, and dehydration/ hypovolemia.

The oral LD₅₀ of tolvaptan in rats and dogs is > 2000 mg/kg. No mortality was observed in rats or dogs following single oral doses of 2000 mg/kg (maximum feasible dose). A single oral dose of 2000 mg/kg was lethal in mice, and symptoms of toxicity in affected mice included decreased locomotor activity, staggering gait, tremor and hypothermia.

If overdose occurs, estimation of the severity of poisoning is an important first step. A thorough history and details of overdose should be obtained, and a physical examination should be performed. The possibility of multiple drug involvement should be considered.

Treatment should involve symptomatic and supportive care, with respiratory, ECG and blood pressure monitoring and water/electrolyte supplements as needed. A profuse and prolonged aquaresis should be anticipated, which, if not matched by oral fluid ingestion, should be replaced with intravenous hypotonic fluids, while closely monitoring electrolytes and fluid balance.

ECG monitoring should begin immediately and continue until ECG parameters are within normal ranges. Dialysis may not be effective in removing tolvaptan because of its high binding affinity for human plasma protein (> 99%). Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

11 DESCRIPTION

Tolvaptan is(±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1*H*-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluidide. The empirical formula is C₂₆H₂₅ClN₂O₃. Molecular weight is 448.94. The chemical structure is:

【図（トルバプタンの化学構造式）】

SAMSCA tablets for oral use contain 15 mg or 30 mg of tolvaptan. Inactive ingredients include corn starch, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake as colorant.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tolvaptan is a selective vasopressin V₂-receptor antagonist with an affinity for the V₂-receptor that is 1.8 times that of native arginine vasopressin (AVP). Tolvaptan affinity for the V₂-receptor is 29 times greater than for the V_{1a}-receptor. When taken orally, 15 to 60 mg doses of tolvaptan

予想される（血清 Na 濃度上昇，多尿，口渇，脱水，体液量減少）。

ラット及びイヌにおけるトルバプタンの経口投与による LD₅₀ は 2000 mg/kg を超える。ラット又はイヌにトルバプタン 2000 mg/kg（投与可能最大量）を単回経口投与した場合の死亡は認められていない。トルバプタン 2000 mg/kg の単回経口投与は、マウスにとって致死量であり、死亡例では自発運動の低下，よろめき歩行，振戦及び低体温などの毒性症状が認められた。

過量投与した場合，まず中毒の程度を見極めることが重要である。過量投与の詳細な経緯と詳しい内容を入力し，理学的検査を実施すること。複数の薬剤が関与している可能性があることも考慮すること。

治療として，呼吸，心電図，血圧をモニターしながら，対症療法及び補助療法を行い，必要に応じて水分及び電解質を補給する。強力で長期にわたる水利尿作用が予想され，水分の経口摂取で対応できない場合は，電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら，低張液を静脈内投与すること。

心電図のモニターを直ちに開始し，検査値が正常範囲に戻るまで継続する。トルバプタンは，ヒトの血漿蛋白との結合率が高く（99%を超える），透析はトルバプタンの除去には効果的ではない。過量投与された患者が回復するまで，医療上の管理及び観察を継続すること。

11 性状

トルバプタンの化学名は (±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1*H*-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluidide，分子式は C₂₆H₂₅ClN₂O₃，分子量は 448.94 である。化学構造式を以下に示す。

【図（トルバプタンの化学構造式）】

SAMSCA は，トルバプタン 15 mg 又は 30 mg を含有する経口錠である。非活性成分は，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，乳糖水和物，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，及び着色剤の FD&C Blue No.2 アルミニウム・レーキである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

トルバプタンはアルギニンバソプレシン（以下，AVP）に比較して 1.8 倍高い V₂-受容体親和性を有する選択的バソプレシン V₂-受容体拮抗薬である。トルバプタンの V₂-受容体への親和性は，V_{1a}-受容体への親和性の 29 倍である。トルバプタン 15～60 mg を経口投与すると，バ

antagonize the effect of vasopressin and cause an increase in urine water excretion that results in an increase in free water clearance (aquaresis), a decrease in urine osmolality, and a resulting increase in serum sodium concentrations. Urinary excretion of sodium and potassium and plasma potassium concentrations are not significantly changed. Tolvaptan metabolites have no or weak antagonist activity for human V₂-receptors compared with tolvaptan.

Plasma concentrations of native AVP may increase (avg. 2-9 pg/mL) with tolvaptan administration.

12.2 Pharmacodynamics

In healthy subjects receiving a single dose of SAMSCA 60 mg, the onset of the aquaretic and sodium increasing effects occurs within 2 to 4 hours post-dose. A peak effect of about a 6 mEq increase in serum sodium and about 9 mL/min increase in urine excretion rate is observed between 4 and 8 hours post-dose; thus, the pharmacological activity lags behind the plasma concentrations of tolvaptan. About 60% of the peak effect on serum sodium is sustained at 24 hours post-dose, but the urinary excretion rate is no longer elevated by this time. Doses above 60 mg tolvaptan do not increase aquaresis or serum sodium further. The effects of tolvaptan in the recommended dose range of 15 to 60 mg once daily appear to be limited to aquaresis and the resulting increase in sodium concentration.

In a parallel-arm, double-blind (for tolvaptan and placebo), placebo- and positive-controlled, multiple dose study of the effect of tolvaptan on the QTc interval, 172 healthy subjects were randomized to tolvaptan 30 mg, tolvaptan 300 mg, placebo, or moxifloxacin 400 mg once daily. At both the 30 mg and 300 mg doses, no significant effect of administering tolvaptan on the QTc interval was detected on Day 1 and Day 5. At the 300 mg dose, peak tolvaptan plasma concentrations were approximately 4-fold higher than the peak concentrations following a 30 mg dose. Moxifloxacin increased the QT interval by 12 ms at 2 hours after dosing on Day 1 and 17 ms at 1 hour after dosing on Day 5, indicating that the study was adequately designed and conducted to detect tolvaptan's effect on the QT interval, had an effect been present.

12.3 Pharmacokinetics

In healthy subjects the pharmacokinetics of tolvaptan after single doses of up to 480 mg and multiple doses up to 300 mg once daily have been examined. Area under the curve (AUC) increases proportionally with dose. After administration of doses $\geq$ 60 mg, however, C_{max} increases less than proportionally with dose. The pharmacokinetic properties of tolvaptan are stereospecific, with a steady-state ratio of the S-(-) to the R-(+) enantiomer of about 3. The absolute bioavailability of tolvaptan is unknown. At least 40% of the dose is absorbed as tolvaptan or metabolites. Peak concentrations of tolvaptan are observed between 2 and

ソプレシンに拮抗することで尿中への水排泄が増加するため、自由水クリアランスが増加（水利尿）し、尿浸透圧が低下し、血清 Na 濃度が上昇する。

尿中への Na と K の排泄及び血漿 K 濃度は、有意に変化しない。

いずれの代謝物も、ヒト V₂-受容体に対しアンタゴニスト活性がないか、トルバプタンよりもアンタゴニスト活性が弱い。

AVP の血漿中濃度はトルバプタン投与により上昇（平均：2～9 pg/mL）することがある。

12.2 薬理作用

健康成人において SAMSCA60 mg を単回投与 2～4 時間後、水利尿作用が発現し、血清 Na 濃度が上昇した。投与 4～8 時間後に血清 Na 濃度は最大 6 mEq まで、尿排泄速度は約 9 mL/min まで上昇した。

血中濃度の上昇後、遅れて薬理作用が発現している。

投与後 24 時間の時点で、血清 Na 濃度は最大効果の約 60%程度が維持されたが、尿排泄速度の増加は持続しなかった。

60 mg 以上のトルバプタンの投与で水利尿や血清 Na 濃度が更に増加することはなかった。

本剤の推奨臨床用量 15～60 mg 1 日 1 回投与後には水利尿作用とそれに続く血清 Na 濃度の上昇が期待される。

トルバプタンの QTc 間隔への影響を検討する並行群間、プラセボ・陽性対照、二重盲検試験において、172 人の健康被験者に対し、トルバプタン 30 及び 300 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与した。トルバプタン 30 及び 300 mg 投与後、投与 1 日目及び 5 日目においてトルバプタン投与に伴う QTc 間隔への有意な影響はみられなかった。

300 mg 投与後の最高血漿中濃度は 30 mg 投与時の約 4 倍であった。

モキシフロキサシンの投与 1 日目の投与 2 時間後に 12 ms、投与 5 日目の投与 1 時間後に 17 ms の QT 間隔が延長したことが示され、本試験がトルバプタンの QT 間隔への影響を検討する上で適切にデザイン、実施されていたことが確認された。

12.3 薬物動態

健康成人に対する、トルバプタンの 480 mg までの単回投与及び 300 mg までの 1 日 1 回反復投与における薬物動態が検討されている。AUC（血漿中濃度時間曲線下面積）は用量に比例して増加する。しかしながら、60 mg 以上の用量では最高血漿中濃度は用量比例的な増加を下回る。トルバプタンの薬物動態特性は立体特異的であり、定常状態における光学異性体 S-(-)-体と R-(+)-体の比率は約 3 : 1 である。トルバプタンの絶対的バイオアベイラビリティは不明である。投与量の 40%以上が吸収されトルバプタン又はその代謝物として存在する。

投与後 2～4 時間で最高血漿中濃度に達する。

4 hours post-dose. Food does not impact the bioavailability of tolvaptan. *In vitro* data indicate that tolvaptan is a substrate and inhibitor of P-gp. Tolvaptan is highly plasma protein bound (99%) and distributed into an apparent volume of distribution of about 3 L/kg. Tolvaptan is eliminated entirely by non-renal routes and mainly, if not exclusively, metabolized by CYP 3A. After oral dosing, clearance is about 4 mL/min/kg and the terminal phase half-life is about 12 hours. The accumulation factor of tolvaptan with the once-daily regimen is 1.3 and the trough concentrations amount to $\leq 16\%$ of the peak concentrations, suggesting a dominant half-life somewhat shorter than 12 hours. There is marked inter-subject variation in peak and average exposure to tolvaptan with a percent coefficient of variation ranging between 30 and 60%.

In patients with hyponatremia of any origin the clearance of tolvaptan is reduced to about 2 mL/min/kg. Moderate or severe hepatic impairment or congestive heart failure decrease the clearance and increase the volume of distribution of tolvaptan, but the respective changes are not clinically relevant. Exposure and response to tolvaptan in subjects with creatinine clearance ranging between 79 and 10 mL/min and patients with normal renal function are not different.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Up to two years of oral administration of tolvaptan to male and female rats at doses up to 1000 mg/kg/day (162 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a body surface area basis), to male mice at doses up to 60 mg/kg/day (5 times the MRHD) and to female mice at doses up to 100 mg/kg/day (8 times the MRHD) did not increase the incidence of tumors.

Tolvaptan tested negative for genotoxicity in *in vitro* (bacterial reverse mutation assay and chromosomal aberration test in Chinese hamster lung fibroblast cells) and *in vivo* (rat micronucleus assay) test systems.

In a fertility study in which male and female rats were orally administered tolvaptan at 100, 300 or 1000 mg/kg/day, the highest dose level was associated with significantly fewer corpora lutea and implants than control.

13.3 Reproductive and Developmental Toxicology

In pregnant rats, oral administration of tolvaptan at 10, 100 and 1000 mg/kg/day during organogenesis was associated with a reduction in maternal body weight gain and food consumption at 100 and 1000 mg/kg/day, and reduced fetal weight and delayed ossification of fetuses at 1000 mg/kg/day (162 times the MRHD on a body surface area basis). Oral administration of tolvaptan at 100, 300 and 1000 mg/kg/day

トルバプタンのバイオアベイラビリティに対する食事の影響はない。*In vitro* 試験の結果からトルバプタンが P 糖蛋白の基質及び阻害剤であることがわかっている。トルバプタンの蛋白結合率は高く (99%), 見かけの分布容積は約 3 L/kg である。トルバプタンの大部分は腎排泄以外の経路から消失し, 主に CYP3A により代謝される。経口投与後のクリアランスは 4 mL/min/kg, 最終相の消失半減期は約 12 時間である。

1 日 1 回投与時の累積係数が 1.3 で, トラフ時の血中濃度がピーク時の 16%以下であることから, 主要な半減期は 12 時間より短いと考えられる。

トルバプタンのピーク時及び平均の血中濃度の個体差は大きく, 変動係数は 30~60%である。

成因に関わらず低 Na 血症患者ではトルバプタンのクリアランスは約 2 mL/min/kg まで減少する。中等度から重度の肝障害やうっ血性心不全ではトルバプタンのクリアランスは減少し, 分布容積は増加するが, いずれも臨床的に有意な変化ではない。

クレアチニン・クリアランス 10~79 mL/min の被験者と腎機能が正常な患者との間でトルバプタンの血中濃度及び薬剤反応性に差はない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性, 遺伝毒性, 受胎能障害

トルバプタンは 2 年間のがん原性試験において, 雄雌ラットで 1000 mg/kg/日 (体表面積換算で最高臨床推奨用量の 162 倍) まで, 雄マウスで 60 mg/kg/日 (最高臨床推奨用量の 5 倍), 雌マウスで 100 mg/kg/日 (最高臨床推奨用量の 8 倍) まで腫瘍発生の増加は認められなかった。

In vitro 試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験, チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験 (ラットの小核試験) において, 本剤の遺伝毒性は認められなかった。

受胎能試験において本剤を雌雄ラットに対し 100, 300 又は 1000 mg/kg/日まで経口投与した。最高用量で対照群と比較して有意な黄体数及び着床数の低値が認められた。

13.3 生殖発生毒性

妊娠ラットの器官形成期にトルバプタンを 10, 100 及び 1000 mg/kg/日の用量で経口投与した結果, 100 及び 1000 mg/kg/日で母動物における体重増加抑制及び摂餌量減少, 1000 mg/kg (体表面積換算で最高臨床推奨用量の 162 倍) で胎児体重減少及び骨化遅延がみられた。妊娠ウサギの器官形成期にトルバプタンを 100, 300 及び 1000 mg/kg/日の用量で経口投与した結果, 全ての用

to pregnant rabbits during organogenesis was associated with reductions in maternal body weight gain and food consumption at all doses, and abortions at mid- and high-doses. At 1000 mg/kg/day (324 times the MRHD), increased incidences of embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations were observed. There are no adequate and well-controlled studies of SAMSCA in pregnant women. SAMSCA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the risk to the fetus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Hyponatremia

In two double-blind, placebo-controlled, multi-center studies (SALT-1 and SALT-2), a total of 424 patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia (serum sodium < 135 mEq/L) resulting from a variety of underlying causes (heart failure, liver cirrhosis, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone [SIADH] and others) were treated for 30 days with tolvaptan or placebo, then followed for an additional 7 days after withdrawal. Symptomatic patients, patients likely to require saline therapy during the course of therapy, patients with acute and transient hyponatremia associated with head trauma or postoperative state and patients with hyponatremia due to primary polydipsia, uncontrolled adrenal insufficiency or uncontrolled hypothyroidism were excluded. Patients were randomized to receive either placebo (N = 220) or tolvaptan (N = 223) at an initial oral dose of 15 mg once daily. The mean serum sodium concentration at study entry was 129 mEq/L. Fluid restriction was to be avoided if possible during the first 24 hours of therapy to avoid overly rapid correction of serum sodium, and during the first 24 hours of therapy 87% of patients had no fluid restriction. Thereafter, patients could resume or initiate fluid restriction (defined as daily fluid intake of ≤ 1.0 liter/day) as clinically indicated.

The dose of tolvaptan could be increased at 24 hour intervals to 30 mg once daily, then to 60 mg once daily, until either the maximum dose of 60 mg or normonatremia (serum sodium > 135 mEq/L) was reached. Serum sodium concentrations were determined at 8 hours after study drug initiation and daily up to 72 hours, within which time titration was typically completed. Treatment was maintained for 30 days with additional serum sodium assessments on Days 11, 18, 25 and 30. On the day of study discontinuation, all patients resumed previous therapies for hyponatremia and were reevaluated 7 days later. The primary endpoint for these studies was the average daily AUC for change in serum sodium from baseline to Day 4 and baseline to Day 30 in patients with a serum sodium less than 135 mEq/L. Compared to placebo, tolvaptan caused a statistically greater increase in serum sodium ($p < 0.0001$) during both periods in both studies (see Table 2). For patients with a serum sodium of < 130 mEq/L or < 125 mEq/L, the effects at Day 4 and Day 30 remained significant (see Table 2). This effect

量で母動物における体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、中及び高用量で流産がみられた。

1000 mg/kg/日（最高臨床推奨用量の 324 倍）で、胚・胎児死亡率の増加、胎児の小眼球、眼瞼開存、口蓋裂、短肢及び骨格奇形がみられた。

妊婦における本剤の適切な比較対照試験は実施されていない。

妊娠期においては、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を使用すること。

14 臨床試験

14.1 低ナトリウム血症

多施設共同プラセボ対照二重盲検試験 2 試験（SALT-1 及び SALT-2）において、多様な成因（心不全、肝硬変、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群[SIADH]及びその他）による正常体液量又は体液貯留状態を示す低 Na 血症患者（血清 Na が 135 mEq/L 未満）424 例に対し、トルバプタン又はプラセボを 30 日間投与し、7 日間追跡調査を実施した。

症状のある患者、試験中に食塩水による治療が必要となる可能性の高い患者、頭部損傷や術後における急性で一過性の低ナトリウム血症患者及び原発性多飲症、コントロール不良の副腎機能不全又はコントロール不良の甲状腺機能低下症に伴う低ナトリウム血症患者は除外した。無作為化により、223 例に対しトルバプタン開始用量 15 mg/日を、220 例に対しプラセボを、1 日 1 回経口投与した。

試験開始時点の血清 Na 濃度の平均値は 129 mEq/L であった。血清 Na 濃度の急速な補正を避けるため投与後 24 時間は可能なら水分制限を行わないこととし、実際に 87%の患者で水分制限は実施されなかった。

その後、全ての患者について、臨床的に必要であれば、水分制限（定義：1 日の水分摂取量が 1.0 L 以下）の再開又は開始を可能とした。

トルバプタンの用量は、最高用量を 60 mg とし、血清 Na 濃度が正常値（135 mEq/L を上回る）に達するまで、24 時間間隔で 1 日 1 回 30 mg、60 mg へと増量可能とした。血清 Na 濃度は、初回投与後 8 時間から、通常の漸増が完了する 72 時間まで毎日測定した。

投与は 30 日間継続し、血清 Na 濃度測定は、11 日目、18 日目、25 日目、30 日目に実施した。

試験終了時には、全ての患者が、試験開始前に実施していた低 Na 血症に対する治療を再開し 7 日後に再評価した。

主要評価項目は、血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満の患者における血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の 1 日 AUC の 4 日目まで及び 30 日目までの平均値とした。

トルバプタンは、両試験の両期間においてプラセボよりも有意（ $p < 0.0001$ ）に血清 Na 濃度を改善した（表 2 参照）。

重度の低 Na 血症（130 mEq/L 未満及び 125 mEq/L 未満）患者でも、4 日目及び 30 日目において有意な効果がみられた（表 2 参照）。同様の効果は全ての病因（心不全、

was also seen across all disease etiology subsets (e.g., CHF, cirrhosis, SIADH/other).

【Table 2. Effects of Treatment with Tolvaptan 15 mg/day to 60 mg/day】

In patients with hyponatremia (defined as <135 mEq/L), serum sodium concentration increased to a significantly greater degree in tolvaptan-treated patients compared to placebo-treated patients as early as 8 hours after the first dose, and the change was maintained for 30 days. The percentage of patients requiring fluid restriction (defined as ≤ 1 L/day at any time during the treatment period) was also significantly less ($p < 0.0017$) in the tolvaptan-treated group (30/215, 14%) as compared with the placebo-treated group (51/206, 25%).

Figure 1 shows the change from baseline in serum sodium by visit in patients with serum sodium < 135 mEq/L. Within 7 days of tolvaptan discontinuation, serum sodium concentrations in tolvaptan-treated patients declined to levels similar to those of placebo-treated patients.

【Figure 1. Pooled SALT Studies: Analysis of Mean Serum Sodium ($\pm$ SD,mEq/L) by Visit-Patients with Baseline Serum Sodium < 135 mEq/L】

【Figure 2. Pooled SALT Studies: Analysis of Mean Serum Sodium ($\pm$ SD,mEq/L) by Visit-Patients with Baseline Serum Sodium < 130 mEq/L】

In the open-label study SALTWATER, 111 patients, 94 of them hyponatremic (serum sodium <135 mEq/L), previously on tolvaptan or placebo therapy were given tolvaptan as a titrated regimen (15 to 60 mg once daily) after having returned to standard care for at least 7 days. By this time, their baseline, mean serum sodium concentration had fallen to between their original baseline and post-placebo therapy level. Upon initiation of therapy, average serum sodium concentrations increased to approximately the same levels as observed for those previously treated with tolvaptan and were sustained for at least a year. Figure 3 shows results from 111 patients enrolled in the SALTWATER Study.

【Figure 3: SALTWATER: Analysis of Mean Serum Sodium ($\pm$ SD,mEq/L) by Visit】

14.2 Heart Failure

In a phase 3 double-blind, placebo-controlled study (EVEREST), 4133 patients with worsening heart failure were randomized to tolvaptan or placebo as an adjunct to standard of care. Long-term tolvaptan treatment (mean duration of treatment of 0.75 years) had no demonstrated effect, either favorable or unfavorable, on all-cause mortality [HR (95% CI): 0.98 (0.9, 1.1)] or the combined endpoint of CV mortality or subsequent hospitalization for worsening HF [HR (95% CI): 1.0 (0.9, 1.1)].

肝硬変, SIADH 等) の患者層ごとにおいてもみられた。

【表 2.トルバプタン投与 (15~60 mg/日) における有効性】

低 Na 血症患者 (血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満) において, 血清 Na 濃度はトルバプタン群でプラセボ群と比較して投与開始後 8 時間から有意に増加し, 投与 30 日目まで持続した。水分制限 (試験期間を通し 1 L/日未満) を必要とする患者も, プラセボ群 (51/206 例, 25%) と比較して, トルバプタン群 (30/215 例, 14%) で有意に少なかった ($p<0.0017$)。

図 1 に血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満の患者の各来院時における血清 Na 濃度のベースラインからの変化を示した。投与終了後 7 日以内にトルバプタン群における血清 Na 濃度はプラセボ群と同程度まで低下した。

【図 1. SALT 試験の統合成績: ベースラインにおける血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の患者の各来院時の平均血清 Na 濃度 ($\pm$ SD,mEq/L)】

【図 2. SALT-2 試験の統合成績: ベースラインにおける血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の患者の各来院時の平均血清 Na 濃度 ($\pm$ SD,mEq/L)】

非盲検試験の SALTWATER では, 先行試験でトルバプタン又はプラセボを投与していた 111 例のうち 94 例の低 Na 血症患者 (血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満) に対し, 7 日間以上標準治療に戻した後で, トルバプタンを漸増投与 (1 日 1 回 15~60 mg 投与) した。この時点で, 血清 Na 濃度のベースライン値は, 元のベースライン値とプラセボ投与後の値の間まで低下していた。投与開始後, 平均血清 Na 濃度は, 以前トルバプタンを投与した時の値とほぼ同等まで増加し, 1 年以上維持された。

図 3 に SALTWATER 試験に参加した 111 例の患者での成績を示す。

【図 3: SALTWATER 試験: 各来院時の平均血清 Na 濃度 ($\pm$ SD,mEq/L)】

14.2 心不全

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (EVEREST) で, 4133 例の心不全悪化を伴う患者に対し, 標準療法に加えトルバプタン又はプラセボを投与した。長期投与 (平均 0.75 年) による死亡率 [ハザード比 (95% 信頼区間): 0.98 (0.9, 1.1)], 心臓血管系疾患の罹患率に関する複合指標, 又は心不全の悪化に伴う入院への効果 [ハザード比 (95% 信頼区間): 1.0 (0.9, 1.1)] の顕著な悪化又は改善はみられなかった。

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

SAMSCA™(tolvaptan) tablets are available in the following strengths and packages.

SAMSCA 15 mg tablets are non-scored, blue triangular, shallow-convex, debossed with “OTSUKA” and “15” on one side.

Blister of 10 NDC 59148-020-50

SAMSCA 30 mg tablets are non-scored, blue, round, shallow-convex, debossed with “OTSUKA” and “30” on one side.

Blister of 10 NDC 59148-021-50

Storage and Handling

Store at 25 °C (77 °F), excursions permitted between 15 °C and 30 °C (59 °F to 86 °F) [see USP controlled Room Temperature].

Keep out of reach of children.

AND 16 供給形態/保存及び取り扱い

供給形態

SAMSCA™ (tolvaptan) の錠剤には、以下の含量及び包装がある。

SAMSCA 15 mg 錠は、割線のない、青色、三角形の薄い凸型で、片面に「OTSUKA」及び「15」の刻印がある。

10 錠入りブリスター包装 NDC 59148-020-50

SAMSCA 30 mg 錠は、割線のない、青色、丸形の薄い凸型で、片面に「OTSUKA」及び「30」の刻印がある。

10 錠入りブリスター包装 NDC 59148-021-50

保存及び取り扱い

25°C（77°F）で保存；ただし 15～30°C（59～86°F）間の逸脱は可能 [USP 管理室温参照]。

小児の手の届かないところに保管すること。

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

As a part of patient counseling, healthcare providers must review the SAMSCA Medication Guide with every patient [see FDA-Approved Medication Guide (17.3)].

17.1 Concomitant Medication

Advise patients to inform their physician if they are taking or plan to take any prescription or over-the-counter drugs since there is a potential for interactions.

Strong and Moderate CYP 3A inhibitors and P-gp inhibitors

Advise patients to inform their physician if they use strong (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, telithromycin, nelfinavir, saquinavir, indinavir, ritonavir) or moderate CYP 3A inhibitors (e.g., aprepitant, erythromycin, diltiazem, verapamil, fluconazole) or P-gp inhibitors (e.g., cyclosporine) [see Dosage and Administration (2.4), Contraindications (4.4), Warnings and Precautions (5.5) and Drug Interactions (7.1)].

17.2 Nursing

Advise patients not to breastfeed an infant if they are taking SAMSCA [see Use In Specific Populations (8.3)].

Manufactured by Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

Distributed and marketed by Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, MD 20850

US Patent Nos.: 5,258,510 and 5,753,677

SAMSCA is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

[Company logo]

0708L-0023

Rev. 05, 2009

©2009 Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd.

17.3 FDA-Approved Medication Guide

MEDICATION GUIDE

SAMSCA™ (sam-sca)

tolvaptan

Tablets

Read the Medication Guide that comes with SAMSCA before you take it and each time you get a new prescription. There may be new information. This Medication Guide does

17 患者へのカウンセリング情報

医療提供者は患者との面談に際して、SAMSCA の患者向け服薬ガイドを全ての患者とともに確認すること（「FDA 承認の患者向け服薬ガイド」17.3 項参照）。

17.1 併用薬

相互作用の起きる可能性があるため、服薬中又は服薬予定のある処方薬又は市販薬に関して医師に相談するように患者を指導すること。

強力又は中等度の CYP3A 阻害剤又は P 糖蛋白阻害剤

強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、インジナビル、リトナビル）又は中等度の CYP3A 阻害剤（アプレピタント、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール）及び P 糖蛋白阻害剤（シクロスポリン等）の服薬に関して、医師に相談するよう患者を指導すること（「用法用量」2.4 項、「禁忌」4.4 項、「注意及び使用上の注意」5.5 項、「薬物相互作用」7.1 項参照）。

17.2 授乳婦

SAMSCA 投薬中には授乳しないよう患者を指導すること（「特殊集団での使用」8.3 項参照）

製造：大塚製薬株式会社（東京、日本 101-8535）

流通及び販売：大塚アメリカ製薬（ロックビル MD20850）

米国特許番号 5258510, 5753677

SAMSCA は大塚製薬の商標です。東京、日本、101-8535

[会社ロゴ]

0708L-0023

Rev. 05, 2009

©2009 大塚製薬株式会社

17.3 FDA が承認した服薬ガイド

服薬ガイド

SAMSCA™ (sam-sca)

トルバプタン

錠剤

SAMSCA を服薬される前、及び新たに処方された際にはその都度、薬剤と一緒にお渡しする服薬ガイドをお読みください。新たな情報が追加されている場合があります

not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment. Share this important information with members of your household.

What is the most important information I should know about SAMSCA?

SAMSCA may make the salt (sodium) level in your blood rise too fast. This can increase your risk of a serious condition called osmotic demyelination syndrome (ODS). ODS can lead to coma or death. ODS can also cause new symptoms such as:

- trouble speaking
- swallowing trouble or feeling like food or liquid gets stuck while swallowing
- drowsiness
- confusion
- mood changes
- trouble controlling body movement (involuntary movement) and weakness in muscles of the arms and legs
- seizures

You or a family member should tell your healthcare provider right away if you have any of these symptoms even if they begin later in treatment. Also tell your healthcare provider about any other new symptoms while taking SAMSCA.

You may be more at risk for ODS if you have:

- liver disease
- not eaten enough for a long period of time (malnourished)
- very low sodium level in your blood
- been drinking large amounts of alcohol for a long period of time (chronic alcoholism)

To lessen your risk of ODS while taking SAMSCA:

- **Treatment with SAMSCA should be started and re-started only in a hospital, where the sodium levels in your blood can be checked closely.**
- Do not take SAMSCA if you can not tell if you are thirsty.
- To prevent losing too much body water (dehydration), have water available to drink at all times while taking SAMSCA. Unless your healthcare provider tells you otherwise, drink when you are thirsty.
- If your healthcare provider tells you to keep taking SAMSCA after you leave a hospital, it is important that you do not stop and restart SAMSCA on your own. You may need to go back to a hospital to re-start SAMSCA. Talk to your healthcare provider right away if you stop taking SAMSCA for any reason.
- It is important to stay under the care of your healthcare provider while taking SAMSCA and follow their instructions.

What is SAMSCA?

SAMSCA is a prescription medicine used to help increase

す。この服薬ガイドは、あなたの健康状態や治療についての医療提供者との話し合いに代わるものではありません。この大切な情報をご家族の方々と共有ください。

SAMSCAについて私が知っておくべき最も大切な情報は何か？

SAMSCA の服薬により血中塩分（ナトリウム）濃度が早く上昇しすぎることがあります。それにより浸透圧性脱髄症候群（ODS）と呼ばれる重篤な疾患の危険性が高まります。ODS により昏睡や死に至ることもあります。ODS により以下のような症状が新たに発現することがあります。

- うまくしゃべれない
- うまく飲み込めなかったり食物や飲料を飲み込む時に喉が詰まる感じがする
- 眠い
- 混乱する
- 気分の変化
- 体の動きをうまくコントロールできない（意図しない動き）及び手足の筋肉に力が入らない
- 発作

以上のような症状が1つでもみられたら、長期服薬後であっても、あなたか御家族の方が医療提供者にすぐに連絡してください。また、他にも SAMSCA の服用中に新たに見られた症状があれば医療提供者に連絡してください。

以下に該当すれば、さらに ODS の危険性が高まります。

- 肝疾患
- 長期間十分な食事をしていない（栄養失調）
- 血中のナトリウム濃度が極度に低い
- 長期間、大量のアルコールを摂取している（慢性アルコール中毒）

SAMSCA 服薬中の ODS の危険性を下げるために：

- 入院下で血中ナトリウム濃度を注意深くモニタリングしながら SAMSCA の投与を開始又は再開すること。
- 喉の渇きを訴えることができない場合、SAMSCA を服薬しないこと。
- 体液が過剰に失われる（脱水）のを避けるため、SAMSCA 服薬中は、常時、水を飲めるようにしておくこと。医療提供者から禁止されない限り、喉が乾いたら水を飲むこと。
- 医療提供者から SAMSCA の服用を退院後も続けるよう言われた場合、自分の判断で中止、再開しないことが重要です。SAMSCA を再開する際には、再入院する必要があります。いかなる理由があっても、服薬を中止する場合は、医療提供者にすぐに相談してください。
- SAMSCA 服薬中は、医療提供者の監視下で、指示に従うことが重要です。

SAMSCA とは何ですか？

SAMSCA は、成人における心不全、肝疾患、ある種の

low sodium level in the blood, in adults with condition such as heart failure, liver disease and certain hormone imbalances. SAMSCA helps raise salt levels in your blood by removing extra body water as urine.
It is not known if SAMSCA is safe and works in children.

Who should not take SAMSCA?

Do not take SAMSCA if:

- the sodium level in your blood must be increased right away.
- you can not replace fluids by drinking or you can not feel if you are thirsty.
- you are dizzy, faint, or your kidneys are not working normally because you have lost too much body fluid.
- you take certain medicines. These medicines could cause you to have too much SAMSCA in your blood:
 - the antibiotic medicines, clarithromycin (Biaxin, Biaxin XL) or telithromycin (Ketek)
 - the antifungal medicines, ketoconazole (Nizoral) or itraconazole (Sporonox)
 - the anti-HIV medicines, ritonavir (Kaletra, Norvir), indinavir (Crixivan), nelfinavir (Viracept), and saquinavir (Invirase)
 - the antidepressant medicine, nefazodone hydrochloride
- your body is not able to make urine. SAMSCA will not help your condition.

What should I tell my healthcare provider before taking SAMSCA?

Tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have kidney problems and your body can not make urine.
- can not feel if you are thirsty. See “What is the most important information I should know about SAMSCA?”
- have any allergies. See the end of this Medication Guide for a list of the ingredients in SAMSCA.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SAMSCA will harm your unborn baby.
- are breast-feeding. It is not known if SAMSCA passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take SAMSCA or breast-feed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Using SAMSCA with certain medicines could cause you to have too much SAMSCA in your blood. See “Who should not take SAMSCA?”

SAMSCA may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how SAMSCA works.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show

ホルモン不均衡など血中ナトリウム濃度が低下する疾患を治療するために処方されるお薬です。

SAMSCA には過剰な水分を尿として排泄することにより血中塩分濃度を上昇させる働きがあります。子供で SAMSCA が安全で有効かどうかかわかっていません。

SAMSCA を服薬すべきでないのはどのような人ですか？

以下の場合には SAMSCA を服薬しないでください。

- 血中ナトリウム濃度を今すぐ上昇させたい
- 飲水による水分摂取ができない、あるいは口渇を感じない
- めまいやふらつきがある、あるいは体液を大量に失ったため腎臓が正常に機能していない
- 以下のような薬剤を服用し、血液中の本剤の量が過剰になることがあります：
 - 抗生物質：クラリスロマイシン（バイアキシン、バイアキシン XL）又はテリスロマイシン（ケテック）
 - 抗真菌剤：ケトコナゾール（ニゾラル）又はイトラコナゾール（スプロノックス）
 - 抗エイズ薬：リトナビル（カレトラ、ノルビル）、インジナビル（クリキシバン）、ネルフィナビル（ビラセプト）、サキナビル（インビラーゼ）
 - 抗うつ薬：ネファゾドン塩酸塩
- 尿を生成できない場合、SAMSCA の効果は期待できない。

SAMSCA を服用する前に医療提供者に何を伝えておけばよいですか？

以下の内容を含め、健康状態をすべて医療提供者に伝えてください。

- 腎臓が悪く、尿を生成できない
- のどの渇きを感じない（「SAMSCA について私が知っておくべき最も大切な情報は何でしょうか？」参照）
- 何らかのアレルギーがある（本服薬ガイドの最後にある SAMSCA の成分一覧を参照）
- 妊娠しているまたは妊娠の予定がある。将来生まれるお子さんに SAMSCA がどのような悪影響を及ぼすかはわかっていません。
- 授乳中である。本剤がヒトで乳汁に移行するかはわかっていません。医療提供者と一緒に SAMSCA を服用するか、授乳を続けるかを決めてください。両方同時にしてはいけません。

医療提供者にあなたが飲んでいる他の全ての薬剤を伝えて下さい（処方薬・非処方薬、ビタミン剤、ハーブサプリメント等）。

ある種の薬剤と SAMSCA を同時に服用すると、血液中の本剤の量が過剰になることがあります。「SAMSCA を服薬すべきでないのはどのような人ですか？」を参照ください。

SAMSCA が他の薬剤の作用に影響し、他の薬剤が SAMSCA の作用に影響を与えることもあります。

自分の服用している薬剤を知り、そのリストを持ってお

it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take SAMSCA?

See “What is the most important information I should know about SAMSCA?”

- Take SAMSCA exactly as prescribed by your healthcare provider.
- Take SAMSCA one time each day.
- You can take SAMSCA with or without food.
- Do not drink grapefruit juice during treatment with SAMSCA. This could cause you to have too much SAMSCA in your blood.
- Certain medicines or illnesses may keep you from drinking fluids or may cause you to lose too much body fluid, such as vomiting or diarrhea. If you have these problems, call your healthcare provider right away.
- Do not miss or skip doses of SAMSCA. If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is near the time of the next dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time.
- **If you take too much SAMSCA, call your healthcare provider right away.** If you take an overdose of SAMSCA, you may need to go to a hospital.
- If your healthcare provider tells you to stop taking SAMSCA, follow their instructions about limiting the amount of fluid you should drink.

What are the possible side effects of SAMSCA?

SAMSCA can cause serious side effects including:

- See “What is the most important information I should know about SAMSCA?”
- **Loss of too much body fluid (dehydration).** Tell your healthcare provider if you:
 - have vomiting or diarrhea, and cannot drink normally.
 - feel dizzy or faint. These may be symptoms that you have lost too much body fluid.
- **Bleeding from the gastrointestinal tract in people with liver disease.** Tell your healthcare provider right away if you have any of these bleeding symptoms:
 - you vomit bright red blood
 - you vomit dark blood clots, or material that looks like coffee-ground
 - your stools are black or look like tar
 - you pass blood or stool mixed with blood
 - your stool is bright red or has maroon colored blood in itCall your healthcare provider right away, if you have any of these symptoms.

The most common side effects of SAMSCA are:

- thirst
- dry mouth
- weakness
- constipation
- making large amounts of urine and urinating often
- increased blood sugar levels

き、新たな薬剤の服用を始める際は、医療提供者や薬剤師に見せてください。

SAMSCA をどのように服薬したらよいですか？

「SAMSCA について私が知っておくべき最も大切な情報は何でしょうか？」を参照してください。

- SAMSCA は、医療提供者の指示通りに服薬してください。
- SAMSCA は 1 日 1 回服薬します。
- SAMSCA は食前食後を問わず服薬できます。
- SAMSCA の服薬中にグレープフルーツジュースを飲まないでください。血液中の本剤の量が過剰になる場合があります。
- ある種の薬剤や疾患により、水分摂取が困難であったり、嘔吐や下痢などで過剰に体液を失っていたりすることがあります。そのような場合はすぐに医療提供者に連絡してください。
- SAMSCA の服薬を忘れたり、飛ばしたりしないでください。忘れた場合は、思い出してからすぐに服薬してください。次の服薬時刻が近い場合は、忘れた分の服薬を飛ばし、次の服薬時刻に服薬をしてください。同時に 2 回分を飲んではいけません。
- 大量の SAMSCA を服薬してしまった場合医療提供者に直ちに連絡してください。SAMSCA を過量服用した場合、来院する必要があります。
- 医療提供者が SAMSCA の服薬を中止するよう指示した場合、水分制限の指示に従ってください。

SAMSCA で起こりうる副作用は何ですか？

SAMSCA により以下の重篤な副作用が起きることがあります。

- 「SAMSCA について私が知っておくべき最も大切な情報は何でしょうか？」を参照してください。
- **過剰な体液の喪失（脱水）。**以下の症状があれば、医療提供者に知らせてください。
 - 嘔吐、下痢がある、通常の飲水ができない
 - めまい、ふらつきがある。これらは、過剰な体液の喪失による症状かもしれません。
- **肝疾患のある人での消化管出血。**これらの出血症状が一つでもあればすぐに医療提供者に知らせてください。
 - 鮮血を吐いた
 - 黒い血の塊かコーヒー粕様の物を吐いた
 - 黒色かタールのような色の便が出た
 - 血か血混じりの便が出た
 - 鮮血かえび茶色の血が混じった便が出た

以上の症状にあてはまるものが、一つでもあれば医療提供者にすぐに知らせてください。

SAMSCA でもっともよくみられる副作用は、以下の通りです。

- 口渇
- 口内乾燥
- 脱力
- 便秘
- 多尿・頻尿

- 血糖の上昇

These are not all the possible side effects of SAMSCA. Talk to your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away while taking SAMSCA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SAMSCA?

Store SAMSCA between 59 °F to 86 °F (15 °C to 30 °C). **Keep SAMSCA and all medicines out of the reach of children.**

General Information about SAMSCA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use SAMSCA for a condition for which it was not prescribed. Do not give SAMSCA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes important information about SAMSCA. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about SAMSCA that is written for healthcare professionals. For more about SAMSCA, call 1-877-726-7220 or go to www.samsca.com.

What are the ingredients in SAMSCA?

Active ingredient: tolvaptan.

Inactive ingredients: corn starch, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose, and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake as colorant.

SAMSCA is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

[Company logo]

0708L-0023C

Rev. 05, 2009

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

©2009 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

以上が SAMSCA で起こりうる副作用のすべてではありません。SAMSCA の服薬中に起きた、あなたが困っている、あるいは、消えない副作用はすべて医療提供者に知らせてください。

副作用に関する医学的な相談は医師に連絡してください。1-800-FDA-1088 で FDA に副作用を報告できます。

SAMSCA はどのように保存すればよいですか？

SAMSCA は 59～86 °F (15～30 °C)で保存すること。SAMSCA などすべての薬剤は子供の手の届かない場所に保管すること。

SAMSCA に関する一般的な情報

薬剤は時として服薬ガイドと異なる目的で処方されることがあります。SAMSCA を処方外の疾患に対して使用してはなりません。例えばあなたと同じ症状であっても、SAMSCA を他人にあげてはいけません。好ましくない作用が出ることがあります。

この服薬ガイドは SAMSCA に関する重要な情報を要約したものです。さらに情報を御希望の方は、医療提供者にご相談ください。医療提供者、薬剤師に医療従事者向けの情報を請求することもできます。SAMSCA についてもっと知りたい場合は、1-877-726-7220 に電話するか www.samsca.com にアクセスしてください。

SAMSCA の成分は何ですか？

有効成分：トルバプタン

添加物：トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、FD&C Blue No.2 アルミニウムレーキ（着色剤）

SAMSCA は大塚製薬の商標です。東京，日本 〒101-8535

[会社ロゴ]

0708L-0023 C

Rev. 05, 2009

この SAMSCA の服薬ガイドは FDA に承認されています。

@2009 大塚製薬株式会社

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 15 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 15 mg tolvaptan.

Excipients:

Each tablet contains approximately 37 mg lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

Blue, triangular, shallow-convex, debossed with “OTSUKA” and “15” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of adult patients with hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

4.2 Posology and method of administration

Due to the need for a dose titration phase with close monitoring of serum sodium and volume status, treatment with Samsca should be initiated in hospital.

Posology

Treatment with tolvaptan should be initiated at a dose of 15 mg once daily. The dose may be increased to a maximum of 60 mg once daily as tolerated to achieve the desired level of serum sodium. During titration, patients should be monitored for serum sodium and volume status (see section 4.4). In case of inadequate improvement in serum sodium levels, other treatment options should be considered, either in place of or in addition to tolvaptan. For patients with an appropriate increase in serum sodium, the underlying disease and serum sodium levels should be monitored at regular intervals to evaluate further need of tolvaptan treatment. In the setting of hyponatraemia, the treatment duration is determined by the underlying disease and its treatment. Tolvaptan treatment is expected to last until the underlying disease is adequately treated or until such time that hyponatraemia is no longer a clinical issue.

Patients with renal impairment

Tolvaptan is contraindicated in anuric patients (see section 4.3).

Tolvaptan has not been studied in patients with severe renal failure. The efficacy and safety in this population is not well established.

Based on the data available, no dose adjustment is required in those with mild to moderate renal impairment.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B). No information is available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). In these patients dosing should be managed cautiously and electrolytes and volume status should be monitored (see section 4.4).

Elderly population

No dose adjustment is needed in elderly patients.

Paediatric population

There is no experience in children and adolescents under the age of 18 years. Samsca is not recommended in the paediatric age group.

Method of administration

For oral use.

Administration preferably in the morning, without regard to meals. Tablets should be swallowed without chewing with a glass of water. Samsca should not be taken with grapefruit juice (see section 4.5).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Anuria
- Volume depletion
- Hypovolaemic hyponatraemia
- Hyponatraemia
- Patients who cannot perceive thirst
- Pregnancy (see section 4.6)
- Breastfeeding (see section 4.6)

4.4 Special warnings and precautions for use

Urgent need to raise serum sodium acutely

Tolvaptan has not been studied in a setting of urgent need to raise serum sodium acutely. For such patients, alternative treatment should be considered.

Access to water

Tolvaptan may cause undesirable effects related to water loss such as thirst, dry mouth and dehydration (see section 4.8). Therefore, patients should have access to water and be able to drink sufficient amounts of water. If fluid restricted patients are treated with tolvaptan, extra caution should be exercised to ensure that patients do not become overly dehydrated.

Urinary outflow obstruction

Urinary output must be secured. Patients with partial obstruction of urinary outflow, for example patients with prostatic hypertrophy or impairment of micturition, have an increased risk of developing acute retention.

Fluid and electrolyte balance

Tolvaptan may cause rapid increases in serum sodium. Therefore after initiation of treatment, patients should be closely monitored for serum sodium and volume status. The rate of sodium correction should be managed carefully in patients at risk for demyelination syndromes (e.g. hypoxia, alcoholism, malnutrition). Fluid and electrolyte status should be monitored in all patients and particularly in those with renal and hepatic impairment. In patients receiving tolvaptan who develop too rapid a rise in serum sodium (>12 mmol/l per 24 hours), treatment with tolvaptan should be discontinued and administration of hypotonic fluid should be considered.

Diabetes mellitus

Diabetic patients with an elevated glucose concentration (e.g. in excess of 300 mg/dl) may present with pseudohyponatraemia. This condition should be excluded prior and during treatment with tolvaptan.

Tolvaptan may cause hyperglycaemia (see section 4.8). Therefore, diabetic patients treated with tolvaptan should be managed cautiously. In particular this applies to patients with inadequately controlled type II diabetes.

Lactose and galactose intolerance

Samsca contains lactose as an excipient. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 inhibitors

Tolvaptan plasma concentrations have been increased by up to 5.4-fold area under time-concentration curve (AUC) after the administration of strong CYP3A4 inhibitors. Caution should be exercised in co-administering CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, macrolide antibiotics, diltiazem) with tolvaptan (see section 4.4).

Co-administration of grapefruit juice and tolvaptan resulted in a 1.8-fold increase in exposure to tolvaptan. Patients taking tolvaptan should avoid ingesting grapefruit juice.

CYP3A4 inducers

Tolvaptan plasma concentrations have been decreased by up to 87% (AUC) after the administration of CYP3A4 inducers. Caution should be exercised in co-administering CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, barbiturates) with tolvaptan.

CYP3A4 substrates

In healthy subjects, tolvaptan, a CYP3A4 substrate, had no effect on the plasma concentrations of some other CYP3A4 substrates (e.g. warfarin or amiodarone). Tolvaptan increased plasma levels of lovastatin by 1.3 to 1.5-fold. Even though this increase has no clinical relevance, it indicates tolvaptan can potentially increase exposure to CYP3A4 substrates.

Diuretics

There is no evidence of clinically significant interactions with loop and thiazide diuretics.

Digoxin

Steady state digoxin concentrations have been increased (1.3-fold increase in maximum observed plasma concentration [C_{max}] and 1.2-fold increase in area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval [AUC_{τ}]) when co administered with multiple once daily 60 mg doses of tolvaptan. Patients receiving digoxin should therefore be evaluated for excessive digoxin effects when treated with tolvaptan.

Warfarin

There is no evidence of clinically significant interactions with warfarin.

Co-administration with hypertonic saline

There is no experience with concomitant use of Samsca and hypertonic saline. Concomitant use with hypertonic saline is not recommended.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of tolvaptan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Women of childbearing potential should use adequate contraceptive measures during tolvaptan use. Samsca must not be used during pregnancy (see section 4.3).

Breastfeeding

It is unknown whether tolvaptan is excreted in human breast milk. Studies in rats have shown excretion of tolvaptan in breast milk.

The potential risk for humans is unknown. Samsca is contraindicated during breastfeeding (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

When driving vehicles or using machines it should be taken into account that occasionally dizziness, asthenia or syncope may occur.

4.8 Undesirable effects

The adverse reaction profile of tolvaptan is based on a clinical trials database of 3294 tolvaptan-treated patients and is consistent with the pharmacology of the active substance. The frequencies correspond with very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in clinical trials in patients with hyponatraemia

The pharmacodynamically predictable and most commonly reported adverse reactions are thirst, dry mouth and pollakiuria occurring in approximately 18%, 9% and 6% of patients.

System Organ Class	Frequency
Metabolism and nutrition disorders	Common: polydipsia, dehydration, hyperkalaemia, hyperglycaemia, decreased appetite
Nervous system disorders	Uncommon: dysgeusia
Vascular disorders	Common: orthostatic hypotension
Gastrointestinal disorders	Very common: nausea Common: constipation, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: ecchymosis, pruritus
Renal and urinary disorders	Common: pollakiuria, polyuria
General disorders and administration site conditions	Very common: thirst Common: asthenia, pyrexia
Investigations	Common: increased blood creatinine

In clinical trials investigating other indications the following undesirable effects have been observed:
Common: hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness.
Uncommon: pruritic rash.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Single doses up to 480 mg and multiple doses up to 300 mg per day for 5 days have been well tolerated in clinical trials in healthy volunteers.

The oral median lethal dose (LD_{50}) of tolvaptan in rats and dogs is >2000 mg/kg. No mortality was observed in rats or dogs following single oral doses of 2000 mg/kg (maximum feasible dose). A single oral dose of 2000 mg/kg was lethal in mice and symptoms of toxicity in affected mice included decreased locomotor activity, staggering gait, tremor and hypothermia.

A profuse and prolonged aquaresis (free water clearance) is anticipated. Adequate fluid intake must be maintained.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin antagonists, ATC code C03XA01

Tolvaptan is a selective vasopressin V₂-receptor antagonist with an affinity for the V₂-receptor greater than that of native arginine vasopressin. When taken orally, 15 to 60 mg doses of tolvaptan cause an increase in urine excretion resulting in increased aquaresis, decreased urine osmolality and increased serum sodium concentrations. Urine excretion of sodium and potassium are not significantly affected. Tolvaptan metabolites do not appear to have relevant pharmacological activity at clinical concentrations in humans.

Oral administration of 15 to 120 mg doses of tolvaptan produced a significant increase in urine excretion rate within 2 hours of dosing. The increase in 24-hour urine volume was dose dependent. Following single oral doses of 15 to 60 mg, urine excretion rates returned to baseline levels after 24 hours. A mean of about 7 litres was excreted during 0 to 12 hours, independent of dose. Markedly higher doses of tolvaptan produce more sustained responses without affecting the magnitude of excretion, as active concentrations of tolvaptan are present for longer periods of time.

Hyponatraemia

In 2 pivotal, double-blind, placebo-controlled, clinical trials, a total of 424 patients with euvolaemic or hypervolaemic hyponatraemia (serum sodium <135 mEq/l) due to a variety of underlying causes (heart failure [HF], liver cirrhosis, SIADH and others) were treated for 30 days with tolvaptan (n=216) or placebo (n=208) at an initial dose of 15 mg/day. The dose could be increased to 30 and 60 mg/day depending on response using a 3 day titration scheme. The mean serum sodium concentration at trial entry was 129 mEq/l (range 114 - 136).

The primary endpoint for these trials was the average daily AUC for change in serum sodium from baseline to Day 4 and baseline to Day 30. Tolvaptan was superior to placebo (p<0.0001) for both periods in both studies. This effect was seen in all patients, the severe (serum sodium: < 130 mEq/l) and mild (serum sodium: 130 - < 135 mEq/l) subsets and for all disease aetiology subsets (e.g. HF, cirrhosis, SIADH/other). At 7 days after discontinuing treatment, sodium values decreased to levels of placebo treated patients.

Following 3 days of treatment, the pooled analysis of the two trials revealed five-fold more tolvaptan than placebo patients achieved normalisation of serum sodium concentrations (49% vs. 11%). This effect continued as on Day 30, when more tolvaptan than placebo patients still had normal concentrations (60% vs. 27%). These responses were seen in patients independent of the underlying disease. The results of self-assessed health status using the SF-12 Health Survey for the mental scores showed statistically significant and clinically relevant improvements for tolvaptan treatment compared to placebo.

Data on the long-term safety and efficacy of tolvaptan were assessed for up to 106 weeks in a clinical trial in patients (any aetiology) who had previously completed one of the pivotal hyponatraemia trials. A total of 111 patients started tolvaptan treatment in an open-label, extension trial, regardless of their previous randomisation. Improvements in serum sodium levels were observed as early as the first day after dosing and continued for on-treatment assessments up to Week 106. When treatment was discontinued, serum sodium concentrations decreased to approximately baseline values, despite the reinstatement of standard care therapy.

Clinical data from trials in other patient populations

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) was a long-term outcome, double-blind, controlled clinical trial in patients hospitalised with worsening HF and signs and symptoms of volume overload. In the long-term outcome trial, a total of 2072

patients received 30 mg tolvaptan with standard of care (SC) and 2061 received placebo with SC. The primary objective of the study was to compare the effects of tolvaptan + SC with placebo + SC on the time to all-cause mortality and on the time to first occurrence of cardiovascular (CV) mortality or hospitalisation for HF. Tolvaptan treatment had no statistically significant favourable or unfavourable effects on overall survival or the combined endpoint of CV mortality or HF hospitalisation, and did not provide convincing evidence for clinically relevant benefit.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

After oral administration, tolvaptan is rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring about 2 hours after dosing. The absolute bioavailability of tolvaptan is about 56%. Co-administration with food has no effect on plasma concentrations. Following single oral doses of ≥ 300 mg, peak plasma concentrations appear to plateau, possibly due to saturation of absorption. The terminal elimination half-life is about 8 hours and steady-state concentrations of tolvaptan are obtained after the first dose. Tolvaptan binds reversibly (98%) to plasma proteins.

Biotransformation and elimination

Tolvaptan is extensively metabolised by the liver. Less than 1% of intact active substance is excreted unchanged in the urine. Radio labelled tolvaptan experiments showed that 40% of the radioactivity was recovered in the urine and 59% was recovered in the faeces where unchanged tolvaptan accounted for 32% of radioactivity. Tolvaptan is only a minor component in plasma (3%).

Linearity

Tolvaptan has linear pharmacokinetics for doses of 15 to 60 mg.

Pharmacokinetics in special populations

Clearance of tolvaptan is not significantly affected by age.

The effect of mildly or moderately impaired hepatic function (Child-Pugh classes A and B) on the pharmacokinetics of tolvaptan was investigated in 87 patients with liver disease of various origins. No clinically significant changes have been seen in clearance for doses ranging from 5 to 60 mg. Very limited information is available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

In an analysis on population pharmacokinetics for patients with heart failure, tolvaptan concentrations of patients with mildly (creatinine clearance [C_{cr}] 50 to 80 ml/min) or moderately (C_{cr} 20 to 50 ml/min) impaired renal function were not significantly different to tolvaptan concentrations in patients with normal renal function (C_{cr} 80 to 150 ml/min). The efficacy and safety of tolvaptan in those with a creatinine clearance <10 ml/min has not been evaluated and is therefore unknown.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity or carcinogenic potential.

Teratogenicity was noted in rabbits given 1000 mg/kg/day (15 times the exposure from the recommended human dose on an AUC basis). No teratogenic effects were seen in rabbits at 300 mg/kg/day (about 2.5 to 5.3 times the exposure in humans at the recommended dose, based on AUC).

In a peri- and post-natal study in rats, delayed ossification and reduced pup bodyweight were seen at the high dose of 1000 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Maize starch
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Indigo carmine (E 132) aluminium lake

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

10 x 1 tablets in PVC/aluminium perforated unit dose blister.
30 x 1 tablets in PVC/aluminium perforated unit dose blister.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<{DD/MM/YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 30 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 30 mg tolvaptan.

Excipients:

Each tablet contains approximately 74 mg lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

Blue, round, shallow-convex, debossed with “OTSUKA” and “30” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of adult patients with hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

4.2 Posology and method of administration

Due to the need for a dose titration phase with close monitoring of serum sodium and volume status, treatment with Samsca should be initiated in hospital.

Posology

Treatment with tolvaptan should be initiated at a dose of 15 mg once daily. The dose may be increased to a maximum of 60 mg once daily as tolerated to achieve the desired level of serum sodium. During titration, patients should be monitored for serum sodium and volume status (see section 4.4). In case of inadequate improvement in serum sodium levels, other treatment options should be considered, either in place of or in addition to tolvaptan. For patients with an appropriate increase in serum sodium, the underlying disease and serum sodium levels should be monitored at regular intervals to evaluate further need of tolvaptan treatment. In the setting of hyponatraemia, the treatment duration is determined by the underlying disease and its treatment. Tolvaptan treatment is expected to last until the underlying disease is adequately treated or until such time that hyponatraemia is no longer a clinical issue.

Patients with renal impairment

Tolvaptan is contraindicated in anuric patients (see section 4.3).

Tolvaptan has not been studied in patients with severe renal failure. The efficacy and safety in this population is not well established.

Based on the data available, no dose adjustment is required in those with mild to moderate renal impairment.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B). No information is available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). In these patients dosing should be managed cautiously and electrolytes and volume status should be monitored (see section 4.4).

Elderly population

No dose adjustment is needed in elderly patients.

Paediatric population

There is no experience in children and adolescents under the age of 18 years. Samsca is not recommended in the paediatric age group.

Method of administration

For oral use.

Administration preferably in the morning, without regard to meals. Tablets should be swallowed without chewing with a glass of water. Samsca should not be taken with grapefruit juice (see section 4.5).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Anuria
- Volume depletion
- Hypovolaemic hyponatraemia
- Hypernatraemia
- Patients who cannot perceive thirst
- Pregnancy (see section 4.6)
- Breastfeeding (see section 4.6)

4.4 Special warnings and precautions for use

Urgent need to raise serum sodium acutely

Tolvaptan has not been studied in a setting of urgent need to raise serum sodium acutely. For such patients, alternative treatment should be considered.

Access to water

Tolvaptan may cause undesirable effects related to water loss such as thirst, dry mouth and dehydration (see section 4.8). Therefore, patients should have access to water and be able to drink sufficient amounts of water. If fluid restricted patients are treated with tolvaptan, extra caution should be exercised to ensure that patients do not become overly dehydrated.

Urinary outflow obstruction

Urinary output must be secured. Patients with partial obstruction of urinary outflow, for example patients with prostatic hypertrophy or impairment of micturition, have an increased risk of developing acute retention.

Fluid and electrolyte balance

Tolvaptan may cause rapid increases in serum sodium. Therefore after initiation of treatment, patients should be closely monitored for serum sodium and volume status. The rate of sodium correction should be managed carefully in patients at risk for demyelination syndromes (e.g. hypoxia, alcoholism, malnutrition). Fluid and electrolyte status should be monitored in all patients and particularly in those with renal and hepatic impairment. In patients receiving tolvaptan who develop too rapid a rise in serum sodium (>12 mmol/l per 24 hours), treatment with tolvaptan should be discontinued and administration of hypotonic fluid should be considered.

Diabetes mellitus

Diabetic patients with an elevated glucose concentration (e.g. in excess of 300 mg/dl) may present with pseudohyponatraemia. This condition should be excluded prior and during treatment with tolvaptan.

Tolvaptan may cause hyperglycaemia (see section 4.8). Therefore, diabetic patients treated with tolvaptan should be managed cautiously. In particular this applies to patients with inadequately controlled type II diabetes.

Lactose and galactose intolerance

Samsca contains lactose as an excipient. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 inhibitors

Tolvaptan plasma concentrations have been increased by up to 5.4-fold area under time-concentration curve (AUC) after the administration of strong CYP3A4 inhibitors. Caution should be exercised in co-administering CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, macrolide antibiotics, diltiazem) with tolvaptan (see section 4.4).

Co-administration of grapefruit juice and tolvaptan resulted in a 1.8-fold increase in exposure to tolvaptan. Patients taking tolvaptan should avoid ingesting grapefruit juice.

CYP3A4 inducers

Tolvaptan plasma concentrations have been decreased by up to 87% (AUC) after the administration of CYP3A4 inducers. Caution should be exercised in co-administering CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, barbiturates) with tolvaptan.

CYP3A4 substrates

In healthy subjects, tolvaptan, a CYP3A4 substrate, had no effect on the plasma concentrations of some other CYP3A4 substrates (e.g. warfarin or amiodarone). Tolvaptan increased plasma levels of lovastatin by 1.3 to 1.5-fold. Even though this increase has no clinical relevance, it indicates tolvaptan can potentially increase exposure to CYP3A4 substrates.

Diuretics

There is no evidence of clinically significant interactions with loop and thiazide diuretics.

Digoxin

Steady state digoxin concentrations have been increased (1.3-fold increase in maximum observed plasma concentration [C_{max}] and 1.2-fold increase in area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval [AUC_{τ}]) when co administered with multiple once daily 60 mg doses of tolvaptan. Patients receiving digoxin should therefore be evaluated for excessive digoxin effects when treated with tolvaptan.

Warfarin

There is no evidence of clinically significant interactions with warfarin.

Co-administration with hypertonic saline

There is no experience with concomitant use of Samsca and hypertonic saline. Concomitant use with hypertonic saline is not recommended.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of tolvaptan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Women of childbearing potential should use adequate contraceptive measures during tolvaptan use. Samsca must not be used during pregnancy (see section 4.3).

Breastfeeding

It is unknown whether tolvaptan is excreted in human breast milk. Studies in rats have shown excretion of tolvaptan in breast milk.

The potential risk for humans is unknown. Samsca is contraindicated during breastfeeding (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

When driving vehicles or using machines it should be taken into account that occasionally dizziness, asthenia or syncope may occur.

4.8 Undesirable effects

The adverse reaction profile of tolvaptan is based on a clinical trials database of 3294 tolvaptan-treated patients and is consistent with the pharmacology of the active substance. The frequencies correspond with very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in clinical trials in patients with hyponatraemia

The pharmacodynamically predictable and most commonly reported adverse reactions are thirst, dry mouth and pollakiuria occurring in approximately 18%, 9% and 6% of patients.

System Organ Class	Frequency
Metabolism and nutrition disorders	Common: polydipsia, dehydration, hyperkalaemia, hyperglycaemia, decreased appetite
Nervous system disorders	Uncommon: dysgeusia
Vascular disorders	Common: orthostatic hypotension
Gastrointestinal disorders	Very common: nausea Common: constipation, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: ecchymosis, pruritus
Renal and urinary disorders	Common: pollakiuria, polyuria
General disorders and administration site conditions	Very common: thirst Common: asthenia, pyrexia
Investigations	Common: increased blood creatinine

In clinical trials investigating other indications the following undesirable effects have been observed:
Common: hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness.
Uncommon: pruritic rash.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Single doses up to 480 mg and multiple doses up to 300 mg per day for 5 days have been well tolerated in clinical trials in healthy volunteers.

The oral median lethal dose (LD_{50}) of tolvaptan in rats and dogs is >2000 mg/kg. No mortality was observed in rats or dogs following single oral doses of 2000 mg/kg (maximum feasible dose). A single oral dose of 2000 mg/kg was lethal in mice and symptoms of toxicity in affected mice included decreased locomotor activity, staggering gait, tremor and hypothermia.

A profuse and prolonged aquaresis (free water clearance) is anticipated. Adequate fluid intake must be maintained.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin antagonists, ATC code C03XA01

Tolvaptan is a selective vasopressin V₂-receptor antagonist with an affinity for the V₂-receptor greater than that of native arginine vasopressin. When taken orally, 15 to 60 mg doses of tolvaptan cause an increase in urine excretion resulting in increased aquaresis, decreased urine osmolality and increased serum sodium concentrations. Urine excretion of sodium and potassium are not significantly affected. Tolvaptan metabolites do not appear to have relevant pharmacological activity at clinical concentrations in humans.

Oral administration of 15 to 120 mg doses of tolvaptan produced a significant increase in urine excretion rate within 2 hours of dosing. The increase in 24-hour urine volume was dose dependent. Following single oral doses of 15 to 60 mg, urine excretion rates returned to baseline levels after 24 hours. A mean of about 7 litres was excreted during 0 to 12 hours, independent of dose. Markedly higher doses of tolvaptan produce more sustained responses without affecting the magnitude of excretion, as active concentrations of tolvaptan are present for longer periods of time.

Hyponatraemia

In 2 pivotal, double-blind, placebo-controlled, clinical trials, a total of 424 patients with euvolaemic or hypervolaemic hyponatraemia (serum sodium <135 mEq/l) due to a variety of underlying causes (heart failure [HF], liver cirrhosis, SIADH and others) were treated for 30 days with tolvaptan (n=216) or placebo (n=208) at an initial dose of 15 mg/day. The dose could be increased to 30 and 60 mg/day depending on response using a 3 day titration scheme. The mean serum sodium concentration at trial entry was 129 mEq/l (range 114 - 136).

The primary endpoint for these trials was the average daily AUC for change in serum sodium from baseline to Day 4 and baseline to Day 30. Tolvaptan was superior to placebo (p<0.0001) for both periods in both studies. This effect was seen in all patients, the severe (serum sodium: < 130 mEq/l) and mild (serum sodium: 130 - < 135 mEq/l) subsets and for all disease aetiology subsets (e.g. HF, cirrhosis, SIADH/other). At 7 days after discontinuing treatment, sodium values decreased to levels of placebo treated patients.

Following 3 days of treatment, the pooled analysis of the two trials revealed five-fold more tolvaptan than placebo patients achieved normalisation of serum sodium concentrations (49% vs. 11%). This effect continued as on Day 30, when more tolvaptan than placebo patients still had normal concentrations (60% vs. 27%). These responses were seen in patients independent of the underlying disease. The results of self-assessed health status using the SF-12 Health Survey for the mental scores showed statistically significant and clinically relevant improvements for tolvaptan treatment compared to placebo.

Data on the long-term safety and efficacy of tolvaptan were assessed for up to 106 weeks in a clinical trial in patients (any aetiology) who had previously completed one of the pivotal hyponatraemia trials. A total of 111 patients started tolvaptan treatment in an open-label, extension trial, regardless of their previous randomisation. Improvements in serum sodium levels were observed as early as the first day after dosing and continued for on-treatment assessments up to Week 106. When treatment was discontinued, serum sodium concentrations decreased to approximately baseline values, despite the reinstatement of standard care therapy.

Clinical data from trials in other patient populations

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) was a long-term outcome, double-blind, controlled clinical trial in patients hospitalised with worsening HF and signs and symptoms of volume overload. In the long-term outcome trial, a total of 2072

patients received 30 mg tolvaptan with standard of care (SC) and 2061 received placebo with SC. The primary objective of the study was to compare the effects of tolvaptan + SC with placebo + SC on the time to all-cause mortality and on the time to first occurrence of cardiovascular (CV) mortality or hospitalisation for HF. Tolvaptan treatment had no statistically significant favourable or unfavourable effects on overall survival or the combined endpoint of CV mortality or HF hospitalisation, and did not provide convincing evidence for clinically relevant benefit.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

After oral administration, tolvaptan is rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring about 2 hours after dosing. The absolute bioavailability of tolvaptan is about 56%. Co-administration with food has no effect on plasma concentrations. Following single oral doses of ≥ 300 mg, peak plasma concentrations appear to plateau, possibly due to saturation of absorption. The terminal elimination half-life is about 8 hours and steady-state concentrations of tolvaptan are obtained after the first dose. Tolvaptan binds reversibly (98%) to plasma proteins.

Biotransformation and elimination

Tolvaptan is extensively metabolised by the liver. Less than 1% of intact active substance is excreted unchanged in the urine. Radio labelled tolvaptan experiments showed that 40% of the radioactivity was recovered in the urine and 59% was recovered in the faeces where unchanged tolvaptan accounted for 32% of radioactivity. Tolvaptan is only a minor component in plasma (3%).

Linearity

Tolvaptan has linear pharmacokinetics for doses of 15 to 60 mg.

Pharmacokinetics in special populations

Clearance of tolvaptan is not significantly affected by age.

The effect of mildly or moderately impaired hepatic function (Child-Pugh classes A and B) on the pharmacokinetics of tolvaptan was investigated in 87 patients with liver disease of various origins. No clinically significant changes have been seen in clearance for doses ranging from 5 to 60 mg. Very limited information is available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

In an analysis on population pharmacokinetics for patients with heart failure, tolvaptan concentrations of patients with mildly (creatinine clearance [C_{cr}] 50 to 80 ml/min) or moderately (C_{cr} 20 to 50 ml/min) impaired renal function were not significantly different to tolvaptan concentrations in patients with normal renal function (C_{cr} 80 to 150 ml/min). The efficacy and safety of tolvaptan in those with a creatinine clearance <10 ml/min has not been evaluated and is therefore unknown.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity or carcinogenic potential.

Teratogenicity was noted in rabbits given 1000 mg/kg/day (15 times the exposure from the recommended human dose on an AUC basis). No teratogenic effects were seen in rabbits at 300 mg/kg/day (about 2.5 to 5.3 times the exposure in humans at the recommended dose, based on AUC).

In a peri- and post-natal study in rats, delayed ossification and reduced pup bodyweight were seen at the high dose of 1000 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Maize starch
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Indigo carmine (E 132) aluminium lake

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

10 x 1 tablets in PVC/aluminium perforated unit dose blister.
30 x 1 tablets in PVC/aluminium perforated unit dose blister.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<{DD/MM/YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

欧州添付文書 原文・和訳

SAMSCATM (サムスカ) 錠

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 15 mg tablets
Samsca 30 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

[15mg tablets]
Each tablet contains 15 mg tolvaptan.
[30mg tablets]
Each tablet contains 30 mg tolvaptan.

Excipients:
[15mg tablets]
Each tablet contains approximately 37 mg lactose monohydrate.
[30mg tablets]
Each tablet contains approximately 74 mg lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet
[15mg tablets]
Blue, triangular, shallow-convex, debossed with “OTSUKA” and “15” on one side.
[30mg tablets]
Blue, round, shallow-convex, debossed with “OTSUKA” and “30” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Treatment of adult patients with hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

4.2. Posology and method of administration

Due to the need for a dose titration phase with close monitoring of serum sodium and volume status, treatment with Samsca should be initiated in hospital.

Posology

Treatment with tolvaptan should be initiated at a dose of

1. 製品名

Samsca 15 mg 錠
Samsca 30 mg 錠

2. 組成

[15mg 錠]
1 錠中にトルバプタン 15 mg を含有する。
[30mg 錠]
1 錠中にトルバプタン 30 mg を含有する。

添加物：
[15mg 錠]
1 錠中に乳糖水和物約37 mgを含有する。
[30mg 錠]
1 錠中に乳糖水和物約74 mgを含有する。

すべての添加物については 6.1 項を参照。

3. 剤形

錠剤
[15mg 錠]
青色，三角形の薄い凸型で，片面に「OTSUKA」及び「15」の刻印がある。
[30mg 錠]
青色，円形の薄い凸型で，片面に「OTSUKA」及び「30」の刻印がある。

4. 臨床に関する詳細

4.1 効能・効果

成人における抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）による低ナトリウム血症の治療

4.2 用法・用量

漸増期には血清 Na 濃度と体液量の変化を注意深くモニターする必要があるため，入院下で Samsca の投与を開始すること。

用量

1 日 1 回 15mg よりトルバプタンの投与を開始すること。

15 mg once daily. The dose may be increased to a maximum of 60 mg once daily as tolerated to achieve the desired level of serum sodium. During titration, patients should be monitored for serum sodium and volume status (see section 4.4). In case of inadequate improvement in serum sodium levels, other treatment options should be considered, either in place of or in addition to tolvaptan. For patients with an appropriate increase in serum sodium, the underlying disease and serum sodium levels should be monitored at regular intervals to evaluate further need of tolvaptan treatment. In the setting of hyponatraemia, the treatment duration is determined by the underlying disease and its treatment. Tolvaptan treatment is expected to last until the underlying disease is adequately treated or until such time that hyponatraemia is no longer a clinical issue.

Patients with renal impairment

Tolvaptan is contraindicated in anuric patients (see section 4.3).

Tolvaptan has not been studied in patients with severe renal failure. The efficacy and safety in this population is not well established.

Based on the data available, no dose adjustment is required in those with mild to moderate renal impairment.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B). No information is available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). In these patients dosing should be managed cautiously and electrolytes and volume status should be monitored (see section 4.4).

Elderly population

No dose adjustment is needed in elderly patients.

Paediatric population

There is no experience in children and adolescents under the age of 18 years. Samsca is not recommended in the paediatric age group.

Method of administration

For oral use.

Administration preferably in the morning, without regard to meals. Tablets should be swallowed without chewing with a glass of water. Samsca should not be taken with grapefruit juice (see section 4.5).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

- Anuria
- Volume depletion
- Hypovolaemic hyponatraemia
- Hypernatraemia

忍容性に問題なければ、望ましい血清 Na 濃度に達するまで 1 日 1 回 60mg まで増量できる。

漸増中は、患者の血清 Na 濃度及び体液量の変化をモニターすること（4.4 項参照）。

血清 Na 濃度の改善が不十分な場合は、トルバプタンの変更又は他剤の追加を考慮すること。

血清 Na 濃度が適度に上昇した患者では、トルバプタンの投与継続の必要性を評価するため、原疾患及び血清 Na 濃度を一定間隔でモニターすること。

低ナトリウム血症において薬剤の投与期間は原疾患とその治療により決定される。

トルバプタンの投与は、原疾患が適切に治療されるまで、又は低ナトリウム血症が臨床的に問題とならなくなるまで継続するのが望ましい。

腎障害患者

トルバプタンは無尿症の患者では禁忌である（4.3 項参照）。

重度腎障害患者でのトルバプタンの臨床試験は実施されておらず、これらの患者での有効性及び安全性は十分には確立されていない。

今まで得られたデータによれば、軽度から中等度の腎障害患者における用量調節の必要はない。

肝障害患者

軽度または中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）における用量調節の必要はない。

重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）での使用に関する情報は得られていない。これらの患者への投与は注意深く管理し、電解質及び体液量の変化についてモニターすること（4.4 項参照）。

高齢者

高齢者における用量調節の必要はない。

小児及び青年期患者

18 歳未満の小児及び青年期患者での使用経験はない。Samsca の小児及び青年期患者への使用は推奨されない。

投与方法

経口投与

朝投与が望ましく、食前食後は問わない。

錠剤は、嚥まずにコップ 1 杯の水とともに飲み込むこと。Samsca はグレープフルーツジュースとともに服用しないこと（4.5 項参照）。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症のある患者

- 無尿症
- 体液量減少
- 体液量減少型低ナトリウム血症
- 高ナトリウム血症

Patients who cannot perceive thirst
Pregnancy (see section 4.6)
Breast-feeding (see section 4.6)

口渇感を感じない患者
妊娠中の患者 (4.6 項参照)
授乳中の患者 (4.6 項参照)

4.4 Special warnings and precautions for use

Urgent need to raise serum sodium acutely

Tolvaptan has not been studied in a setting of urgent need to raise serum sodium acutely. For such patients, alternative treatment should be considered.

Access to water

Tolvaptan may cause undesirable effects related to water loss such as thirst, dry mouth and dehydration (see section 4.8). Therefore, patients should have access to water and be able to drink sufficient amounts of water. If fluid restricted patients are treated with tolvaptan, extra caution should be exercised to ensure that patients do not become overly dehydrated.

Urinary outflow obstruction

Urinary output must be secured. Patients with partial obstruction of urinary outflow, for example patients with prostatic hypertrophy or impairment of micturition, have an increased risk of developing acute retention.

Fluid and electrolyte balance

Tolvaptan may cause rapid increases in serum sodium. Therefore after initiation of treatment, patients should be closely monitored for serum sodium and volume status. The rate of sodium correction should be managed carefully in patients at risk for demyelination syndromes (e.g. hypoxia, alcoholism, malnutrition). Fluid and electrolyte status should be monitored in all patients and particularly in those with renal and hepatic impairment. In patients receiving tolvaptan who develop too rapid a rise in serum sodium (>12 mmol/l per 24 hours), treatment with tolvaptan should be discontinued and administration of hypotonic fluid should be considered.

Diabetes mellitus

Diabetic patients with an elevated glucose concentration (e.g. in excess of 300 mg/dl) may present with pseudohyponatraemia. This condition should be excluded prior and during treatment with tolvaptan.

Tolvaptan may cause hyperglycaemia (see section 4.8). Therefore, diabetic patients treated with tolvaptan should be managed cautiously. In particular this applies to patients with inadequately controlled type II diabetes.

Lactose and galactose intolerance

Samsca contains lactose as an excipient. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.4 警告及び使用上の注意

血清 Na 濃度を急激に上昇させる必要のある緊急時

血清 Na 濃度を急激に上げる必要のある緊急な状況でのトルバプタンの検討は実施されていない。そのような患者では他の治療を考慮すべきである。

水分補給

トルバプタンは、口渇、口内乾燥、脱水などの水分喪失に関連した望ましくない作用を発現することがある (4.8 項参照)。患者には水を準備し、十分な飲水をできるようにしておくこと。
摂水制限のある患者にトルバプタンを投与する場合は、過度な脱水に陥らぬよう特に注意すること。

尿路閉塞症

排尿が確実に行えること。前立腺肥大や排尿障害を伴う患者のように、部分的な尿路閉塞がある場合、急性尿閉を発症する危険性が高まる。

電解質及び体液平衡

トルバプタンの投与により血清 Na 濃度が急激に上昇することがある。投与開始後は、患者の血清 Na 濃度及び体液量の変化を注意深くモニターすること。脱髄性症候群の危険性のある患者（低酸素症、アルコール中毒、栄養失調等）では血清 Na 濃度の補正速度を注意深く管理すること。すべての患者、特に腎臓と肝臓に障害がある患者の体液量及び電解質の状態をモニターすること。
トルバプタンを投与している患者で血清 Na 濃度が過度に急激な上昇 (12 mmol/L/24 時間を超える等) した場合、トルバプタンの投与を中止し、低張液の投与を考慮すること。

糖尿病

血糖値の高い糖尿病患者 (300 mg/dl を超える) では偽低ナトリウム血症を呈する場合がある。このような症状はトルバプタンの投与開始前及び投与中に除外すること。

トルバプタンの投与により高血糖となることがある (4.8 項参照)。トルバプタンで治療中の糖尿病患者は注意深く管理すること。コントロール不良の II 型糖尿病患者には特に注意が必要である。

乳糖及びガラクトース不耐症

Samsca は乳糖を添加物として含有している。ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不全症のようなまれな遺伝的問題のある患者は本剤を服用すべきではない。

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 inhibitors

Tolvaptan plasma concentrations have been increased by up to 5.4-fold area under time-concentration curve (AUC) after the administration of strong CYP3A4 inhibitors. Caution should be exercised in co-administering CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, macrolide antibiotics, diltiazem) with tolvaptan (see section 4.4).

Co-administration of grapefruit juice and tolvaptan resulted in a 1.8-fold increase in exposure to tolvaptan. Patients taking tolvaptan should avoid ingesting grapefruit juice.

CYP3A4 inducers

Tolvaptan plasma concentrations have been decreased by up to 87% (AUC) after the administration of CYP3A4 inducers. Caution should be exercised in co-administering CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, barbiturates) with tolvaptan.

CYP3A4 substrates

In healthy subjects, tolvaptan, a CYP3A4 substrate, had no effect on the plasma concentrations of some other CYP3A4 substrates (e.g. warfarin or amiodarone). Tolvaptan increased plasma levels of lovastatin by 1.3 to 1.5-fold. Even though this increase has no clinical relevance, it indicates tolvaptan can potentially increase exposure to CYP3A4 substrates.

Diuretics

There is no evidence of clinically significant interactions with loop and thiazide diuretics.

Digoxin

Steady state digoxin concentrations have been increased (1.3-fold increase in maximum observed plasma concentration [C_{max}] and 1.2-fold increase in area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval [AUC_0]) when co administered with multiple once daily 60 mg doses of tolvaptan. Patients receiving digoxin should therefore be evaluated for excessive digoxin effects when treated with tolvaptan.

Warfarin

There is no evidence of clinically significant interactions with warfarin.

Co-administration with hypertonic saline

There is no experience with concomitant use of Samsca and hypertonic saline. Concomitant use with hypertonic saline is not recommended.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

CYP3A4 阻害剤

強力な CYP3A4 阻害剤との併用によりトルバプタンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 5.4 倍まで上昇した。

トルバプタンと CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール, マクロライド系抗生物質, ジルチアゼム等) を併用する際は注意すること (4.4 項参照)。

SAMSCA 投与時にグレープフルーツジュースを摂取するとトルバプタンの暴露量は 1.8 倍上昇する。

トルバプタンを服用中の患者は, グレープフルーツジュースの摂取を避けること。

CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 誘導剤との併用によりトルバプタンの血漿中濃度は 87% (AUC) 低下した。

トルバプタンと CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン, バルビツール酸誘導体等) を併用する際は注意すること。

CYP3A4 基質

健康成人において, CYP3A4 の基質であるトルバプタンの投与による他のいくつかの CYP3A4 基質 (ワルファリン, アミオダロン等) の血漿中濃度への影響はみられなかった。トルバプタンとの併用によりロバスタチンの血漿中濃度は 1.3~1.5 倍上昇した。この上昇は臨床的な関連はないにせよ, トルバプタンが CYP3A4 基質の暴露量を上昇させる可能性があることを示唆している。

利尿薬

ループ系利尿薬及びサイアザイド系利尿薬との併用による臨床的に問題となる相互作用は認められなかった。

ジゴキシン

トルバプタン1日1回60 mgの反復投与との併用により, ジゴキシンの定常状態濃度は上昇した (最高血漿中濃度 (C_{max}) で1.3倍, 定常状態時の投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)で1.2倍)。

このためトルバプタンを併用する際は, ジゴキシンの作用が過剰に発現していないか評価すること。

ワルファリン

ワルファリンとの併用による臨床的に問題となる相互作用は認められなかった。

高張食塩水の併用

Samsca と高張食塩水の併用の経験はない。

高張食塩水との併用は推奨しない。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠

There are no adequate data from the use of tolvaptan in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Women of childbearing potential should use adequate contraceptive measures during tolvaptan use. Samsca must not be used during pregnancy (see section 4.3).

Breastfeeding

It is unknown whether tolvaptan is excreted in human breast milk. Studies in rats have shown excretion of tolvaptan in breast milk.

The potential risk for humans is unknown. Samsca is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

When driving vehicles or using machines it should be taken into account that occasionally dizziness, asthenia or syncope may occur.

4.8 Undesirable effects

The adverse reaction profile of tolvaptan is based on a clinical trials database of 3294 tolvaptan-treated patients and is consistent with the pharmacology of the active substance. The frequencies correspond with very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in clinical trials in patients with hyponatraemia

The pharmacodynamically predictable and most commonly reported adverse reactions are thirst, dry mouth and pollakiuria occurring in approximately 18%, 9% and 6% of patients.

System Organ Class	Frequency
Metabolism and nutrition disorders	Common: polydipsia, dehydration, hyperkalaemia, hyperglycaemia, decreased appetite
Nervous system disorders	Uncommon: dysgeusia
Vascular disorders	Common: orthostatic hypotension
Gastrointestinal disorders	Very common: nausea Common: constipation, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: ecchymosis, pruritus
Renal and urinary disorders	Common: pollakiuria, polyuria
General disorders and administration site conditions	Very common: thirst Common: asthenia, pyrexia
Investigations	Common: increased blood creatinine

妊婦でのトルバプタンの使用に関する適切なデータはない。動物試験では生殖毒性が見られている（5.3項参照）。ヒトに対する危険性が潜在しているかは不明である。

妊娠の可能性のある女性は、トルバプタンの服用中には適切な方法で避妊すること。妊娠中はSamscaを使用してはならない（4.3項参照）。

授乳

ヒトの乳汁中にトルバプタンが移行するかは不明である。ラットではトルバプタンが乳汁中に移行することがわかっている。

ヒトでの危険性が潜在しているかは不明である。Samsca服用中の授乳は禁忌である（4.3項参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

自動車の運転又は機械操作を行う際、時として浮動性めまい、無力症及び失神が起こる可能性を考慮すること。

4.8 副作用

3294例の患者にトルバプタンを投与した臨床試験データベースに基づくトルバプタンの副作用プロファイルは、活性成分の薬理作用と一貫性のあるものであった。以下に発現頻度を、高（ $\geq 1/10$ ）、中（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）に分類した。各発現頻度分類において、副作用を重篤度の高い順に記載した。

低ナトリウム血症患者を対象とした試験で報告された副作用

本剤の薬理作用から予測可能で、最も高頻度にみられた副作用は、口渇（18%）、口内乾燥（9%）、頻尿（6%）であった。

器官別大分類	頻度
代謝および栄養障害	中：多飲症、脱水、高カリウム血症、高血糖、食欲減退、
神経系障害	低：味覚異常
血管障害	中：起立性低血圧
胃腸障害	高：悪心 中：便秘、口内乾燥
皮膚および皮下組織障害	中：斑状出血、そう痒症
腎および尿路障害	中：頻尿、多尿
全身障害および投与局所様態	高：口渇 中：無力症、発熱
臨床検査	中：血中クレアチニン増加

In clinical trials investigating other indications the following undesirable effects have been observed: Common: hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness.
Uncommon: pruritic rash.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Single doses up to 480 mg and multiple doses up to 300 mg per day for 5 days have been well tolerated in clinical trials in healthy volunteers.

The oral median lethal dose(LD₅₀) of tolvaptan in rats and dogs is >2000 mg/kg. No mortality was observed in rats or dogs following single oral doses of 2000 mg/kg (maximum feasible dose). A single oral dose of 2000 mg/kg was lethal in mice and symptoms of toxicity in affected mice included decreased locomotor activity, staggering gait, tremor and hypothermia.

A profuse and prolonged aquaresis (free water clearance) is anticipated. Adequate fluid intake must be maintained.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin antagonists, ATC code C03XA01

Tolvaptan is a selective vasopressin V₂-receptor antagonist with an affinity for the V₂-receptor greater than that of native arginine vasopressin. When taken orally, 15 to 60 mg doses of tolvaptan cause an increase in urine excretion resulting in increased aquaresis, decreased urine osmolality and increased serum sodium concentrations. Urine excretion of sodium and potassium are not significantly affected. Tolvaptan metabolites do not appear to have relevant pharmacological activity at clinical concentrations in humans.

Oral administration of 15 to 120 mg doses of tolvaptan produced a significant increase in urine excretion rate within 2 hours of dosing. The increase in 24-hour urine volume was dose dependent. Following single oral doses of 15 to 60 mg, urine excretion rates returned to baseline levels after 24 hours. A mean of about 7 litres was excreted during 0 to 12 hours, independent of dose. Markedly higher doses of tolvaptan produce more sustained responses without affecting the magnitude of excretion, as active concentrations of tolvaptan are present for longer periods of time.

Hyponatraemia

他の適応疾患の臨床試験において以下の副作用が発現した。

中：高ナトリウム血症，低血糖，高尿酸血症，失神，浮動性めまい

低：そう痒性皮疹

4.9 過量投与

過量投与に関する報告はない。健康成人を対象とした試験における480 mgまでの単回投与及び300 mgまでの1日1回5日間反復投与での忍容性は良好であった。

ラット及びイヌにおけるトルバプタンの経口での50%致死量 (LD₅₀) は>2000 mg/kgであった。ラット及びイヌに2000 mg/kg (投与可能最大量) を単回経口投与しても死亡は認められなかった。マウスでは2000 mg/kgを単回経口投与すると死亡がみられ，死亡例では自発運動の低下，よろめき歩行，振戦及び低体温といった毒性症状が認められた。

強力で持続的な水利尿作用（自由水クリアランス）の発現が予想されるため，適切な水分摂取が維持されなければならない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬効特性

薬効分類：バソプレシン拮抗薬，ATCコード C03XA01

トルバプタンはV₂-受容体に対し天然型アルギニンバソプレシンより高い親和性を示す選択的バソプレシンV₂-受容体拮抗薬である。トルバプタン15～60 mgの経口投与により，尿量が増加し，それに伴う水利尿の増加，尿浸透圧の低下，血清Na濃度の上昇がみられた。ナトリウムとカリウムの尿中排泄への問題となる影響はない。ヒトでの臨床血中濃度においてトルバプタンの代謝物は問題となる薬理活性を示さないようである。

トルバプタン 15～120 mg 経口投与後 2 時間以内に尿排泄速度は有意に上昇した。

24 時間尿量の増加には用量依存性がみられた。

15～60 mg の単回投与後，尿排泄速度は 24 時間後に投与前値に復した。

投与後 0～12 時間に用量に関係なく平均約 7L の尿が排泄された。

より高用量のトルバプタンを投与した場合，有効血中濃度が長時間維持されるため，効果がより長く持続するが，効力の程度には影響しない。

低ナトリウム血症

In 2 pivotal, double-blind, placebo-controlled, clinical trials, a total of 424 patients with euvolaemic or hypervolaemic hyponatraemia (serum sodium <135 mEq/L) due to a variety of underlying causes (heart failure [HF], liver cirrhosis, SIADH and others) were treated for 30 days with tolvaptan (n=216) or placebo (n=208) at an initial dose of 15 mg/day. The dose could be increased to 30 and 60 mg/day depending on response using a 3 day titration scheme. The mean serum sodium concentration at trial entry was 129 mEq/L (range 114 - 136).

The primary endpoint for these trials was the average daily AUC for change in serum sodium from baseline to Day 4 and baseline to Day 30. Tolvaptan was superior to placebo ($p<0.0001$) for both periods in both studies. This effect was seen in all patients, the severe (serum sodium: < 130 mEq/L) and mild (serum sodium: 130 - < 135 mEq/L) subsets and for all disease aetiology subsets (e.g. HF, cirrhosis, SIADH/other). At 7 days after discontinuing treatment, sodium values decreased to levels of placebo treated patients.

Following 3 days of treatment, the pooled analysis of the two trials revealed five-fold more tolvaptan than placebo patients achieved normalisation of serum sodium concentrations (49% vs. 11%). This effect continued as on Day 30, when more tolvaptan than placebo patients still had normal concentrations (60% vs. 27%). These responses were seen in patients independent of the underlying disease. The results of self-assessed health status using the SF-12 Health Survey for the mental scores showed statistically significant and clinically relevant improvements for tolvaptan treatment compared to placebo.

Data on the long-term safety and efficacy of tolvaptan were assessed for up to 106 weeks in a clinical trial in patients (any aetiology) who had previously completed one of the pivotal hyponatraemia trials. A total of 111 patients started tolvaptan treatment in an open-label, extension trial, regardless of their previous randomisation. Improvements in serum sodium levels were observed as early as the first day after dosing and continued for on-treatment assessments up to Week 106. When treatment was discontinued, serum sodium concentrations decreased to approximately baseline values, despite the reinstatement of standard care therapy.

Clinical data from trials in other patient populations

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) was a long-term outcome, double-blind, controlled clinical trial in patients hospitalised with worsening HF and signs and symptoms of volume overload. In the long-term outcome trial, a total of 2072 patients received 30 mg tolvaptan with standard of care (SC) and 2061 received placebo with SC. The primary objective of the study was to compare the effects of

プラセボ対照二重盲検ピボタル臨床試験 2試験において、多様な成因（心不全、肝硬変、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等）による体液量正常又は体液貯留状態を示す低Na血症患者（血清Na濃度135 mEq/L未満）424例に対し、トルバプタン（216例）又はプラセボ（208例）を開始用量1日15 mgで30日間投与した。3日毎の用量漸増時の反応性により、1日30 mg又は60 mgまで増量可能とした。試験開始時点の血清Na濃度の平均値は129 mEq/L（114～136 mEq/L）であった。

主要評価項目は、血清Na濃度のベースラインからの変化量の1日AUCの4日目まで及び30日目までの平均値とした。両試験の両投与期間において、トルバプタンはプラセボに対し有意（ $p<0.0001$ ）な改善を示した。重度（血清Na濃度130 mEq/L未満）、軽度（血清Na濃度130～135 mEq/L）、及び成因（心不全、肝硬変、SIADH等）を問わず、すべての患者で効果が認められた。投与終了後7日目に、トルバプタン群における血清Na濃度はプラセボ群と同程度まで低下していた。

投与3日目終了後の両試験のデータを統合解析したところ、トルバプタンにより血清Na濃度が正常化した患者数はプラセボの5倍以上であった（49%対11%）。投与30日目でも効果は持続し、トルバプタン群でプラセボ群より血清Na濃度が正常な患者数は多かった（60%対27%）。これらの効果は、原疾患を問わず見られた。患者評価によるSF-12調査票の精神スコアはトルバプタン群でプラセボ群より統計的に有意で臨床的に意味のある改善を示した。

低Na血症（成因を問わない）のいずれかのピボタル試験を完了した患者を組み入れ、トルバプタンの長期安全性と有効性を投与106週目まで評価した。この非盲検継続投与試験では、以前参加した試験における薬剤の割付けとは関係なしに、111名の患者に対しトルバプタンを投与した。血清Na濃度は投与開始後1日目から改善し、投与106週の検査でも改善が継続していた。投与終了後、標準治療を再開したにもかかわらず、血清Na濃度はほぼ投与前値まで低下した。

他疾患の患者を対象とした臨床試験データ

心不全の悪化により入院し、体液貯留の徴候及び症状のある患者を対象とした二重盲検、比較対照、長期投与試験EVEREST(Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan)が実施された。この長期投与試験では、2072例にトルバプタン30 mgと標準治療を、2061例にプラセボと標準治療を併用した。試験の主目的は、標準治療下における、全ての原因による死亡までの期間、及び心血管系疾患による死亡又は最

tolvaptan + SC with placebo + SC on the time to all-cause mortality and on the time to first occurrence of cardiovascular (CV) mortality or hospitalisation for HF. Tolvaptan treatment had no statistically significant effect, either favourable or unfavourable, on overall survival or the combined endpoint of CV mortality or HF hospitalization, and did not provide convincing evidence for clinically relevant benefit.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

After oral administration, tolvaptan is rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring about 2 hours after dosing. The absolute bioavailability of tolvaptan is about 56%. Co-administration with food has no effect on plasma concentrations. Following single oral doses of ≥ 300 mg, peak plasma concentrations appear to plateau, possibly due to saturation of absorption. The terminal elimination half-life is about 8 hours and steady-state concentrations of tolvaptan are obtained after the first dose. Tolvaptan binds reversibly (98%) to plasma proteins.

Biotransformation and elimination

Tolvaptan is extensively metabolised by the liver. Less than 1% of intact active substance is excreted unchanged in the urine. Radio labelled tolvaptan experiments showed that 40% of the radioactivity was recovered in the urine and 59% was recovered in the faeces where unchanged tolvaptan accounted for 32% of radioactivity. Tolvaptan is only a minor component in plasma (3%).

Linearity

Tolvaptan has linear pharmacokinetics for doses of 15 to 60 mg.

Pharmacokinetics in special populations

Clearance of tolvaptan is not significantly affected by age.

The effect of mildly or moderately impaired hepatic function (Child-Pugh classes A and B) on the pharmacokinetics of tolvaptan was investigated in 87 patients with liver disease of various origins. No clinically significant changes have been seen in clearance for doses ranging from 5 to 60 mg. Very limited information is available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

In an analysis on population pharmacokinetics for patients with heart failure, tolvaptan concentrations of patients with mildly (C_{cr} 50 to 80 ml/min) or moderately (C_{cr} 20 to 50 ml/min) impaired renal function were not significantly different to tolvaptan concentrations in patients with normal renal function (80 to 150 ml/min). The efficacy and safety of tolvaptan in those with a creatinine clearance <10 ml/min has not been evaluated and is therefore unknown.

初の心不全による入院までの期間に関するトルバプタン群とプラセボ群の比較であった。

全体の生存率又は心血管系疾患による死亡や心不全による入院の複合評価において、トルバプタンによる統計的に有意な改善及び悪化は見られず、臨床的に意味のある有益性に関する確かな証拠は得られなかった。

5.2 薬物動態

吸収と分布

トルバプタンは経口投与後速やかに吸収され、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達する。

トルバプタンの絶対的バイオアベイラビリティは約56%である。

血漿中濃度は食事の影響を受けない。

トルバプタン300 mg以上を単回経口投与後、おそらく吸収が飽和に達するため、最高血漿中濃度は定常状態となるようである。最終相の消失半減期は約8時間で、トルバプタンの定常状態は初回投与後に得られる。

トルバプタンは、可逆的に血漿蛋白に結合する (98%)。

生体内変換と排泄

トルバプタンは主に肝臓で代謝される。尿中には1%未満が未変化体として排泄される。

放射能同位体標識トルバプタンを用いた試験では、放射能の40%が尿中から、59%が糞中から検出され、糞中の32%は未変化体であった。

血漿中のトルバプタンの割合はごくわずかであった (3%)。

線形性

トルバプタンの薬物動態は 15~60 mg の用量範囲で線形である。

特殊集団における薬物動態

トルバプタンのクリアランスは年齢による影響を受けない。

トルバプタン薬物動態への軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類A及びB) の影響を多様な原因による肝疾患患者87例を対象に検討した。

5~60 mgの用量範囲では、投与後のクリアランスに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

重度肝障害 (Child-Pugh分類C) の患者に関しては、かなり限られたデータしか得られていない。

心不全患者におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析では、軽度 (C_{cr} 50~80 mL/min) 又は中等度 (C_{cr} 20~50 mL/min) の腎機能障害のある患者と、腎機能が正常な (80~150 mL/min) 患者で、トルバプタンの血漿中濃度に有意差は見られなかった。

クレアチニンクリアランス10 ml/min未満の患者でのトルバプタンの有効性及び安全性は検討されておらず、不明である。

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity or carcinogenic potential.

Teratogenicity was noted in rabbits given 1000 mg/kg/day (15 times the exposure from the recommended human dose on an AUC basis). No teratogenic effects were seen in rabbits at 300 mg/kg/day (about 2.5 to 5.3 times the exposure in humans at the recommended dose, based on AUC).

In a peri- and post-natal study in rats, delayed ossification and reduced pup bodyweight were seen at the high dose of 1000 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Maize starch
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Indigo carmine (E 132) aluminium lake

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

10 x 1 tablets in PVC/aluminium perforated unit dose blister.

30 x 1 tablets in PVC/aluminium perforated unit dose blister.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd

5.3 非臨床安全性データ

非臨床試験として、通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験又は癌原性試験の結果から、ヒトで特別に問題となる毒性は認められなかった。

ウサギにおいて、1000 mg/kg/日（AUC換算で臨床推奨用量の15倍の曝露）投与時に催奇形性がみられた。ウサギにおいて300 mg/kg/日（AUC換算で臨床推奨用量の約2.5～5.3倍の曝露）では催奇形性はみられなかった。

ラットの周産期及び授乳期投与試験において、骨化遅延及び出生児の体重減少が1000 mg/kg/日の高用量でみられた。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

トウモロコシデンプン
ヒドロキシプロピルセルロース
乳糖水和物
ステアリン酸マグネシウム
結晶セルロース
インジゴカルミン（E 132）アルミニウムレーキ

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

4年

6.4 保管上の特別な注意事項

光、湿気を避けるため、もとの包装のまま保管すること。

6.5 包装

単位用量でミシン目が入ったポリ塩化ビニル/アルミニウム製の10錠入りブリスター
単位用量でミシン目が入ったポリ塩化ビニル/アルミニウム製の30錠入りブリスター

[すべての包装単位が市販されるとは限らない]

6.6 廃棄上の特別な注意事項

特になし

7. 販売承認取得者

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU
United Kingdom

Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge – Middlesex UB8 1HU – United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

8. 販売承認番号

EU/0/00/000/000

**9. DATE OF FIRST
AUTHORISATION/RENEWAL OF THE
AUTHORISATION**

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

9. 初回承認日/承認更新日

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

10. 改訂日

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the
website of the European Medicines Agency (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁
(EMA) のWebサイトで入手可能である。
<http://www.ema.europa.eu>

Tolvaptan

COMPANY CORE DATA SHEET

Tolvaptan

Data of Version 2:



Approval Date:

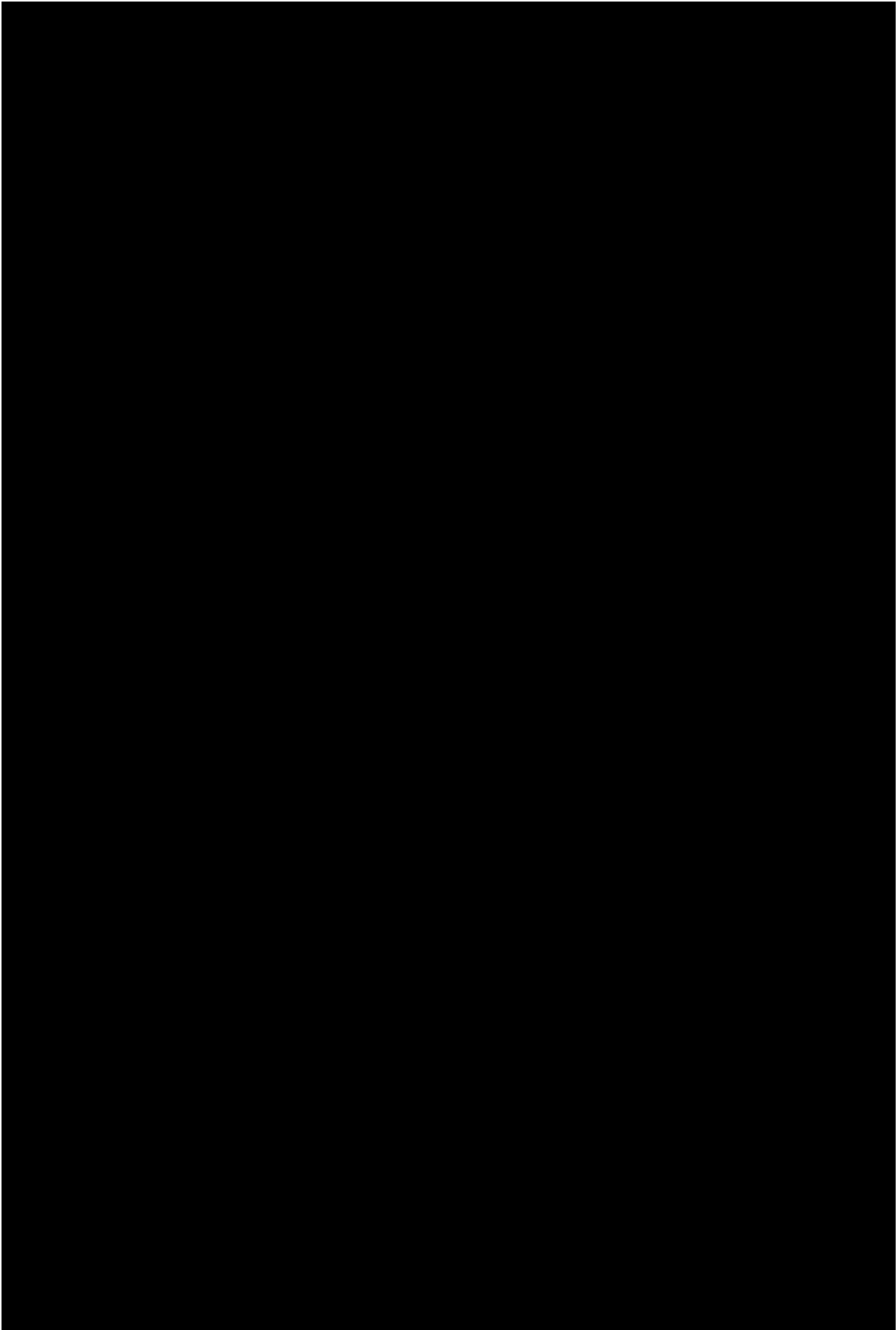


Note: This CCDS information is limited to the Otsuka territory

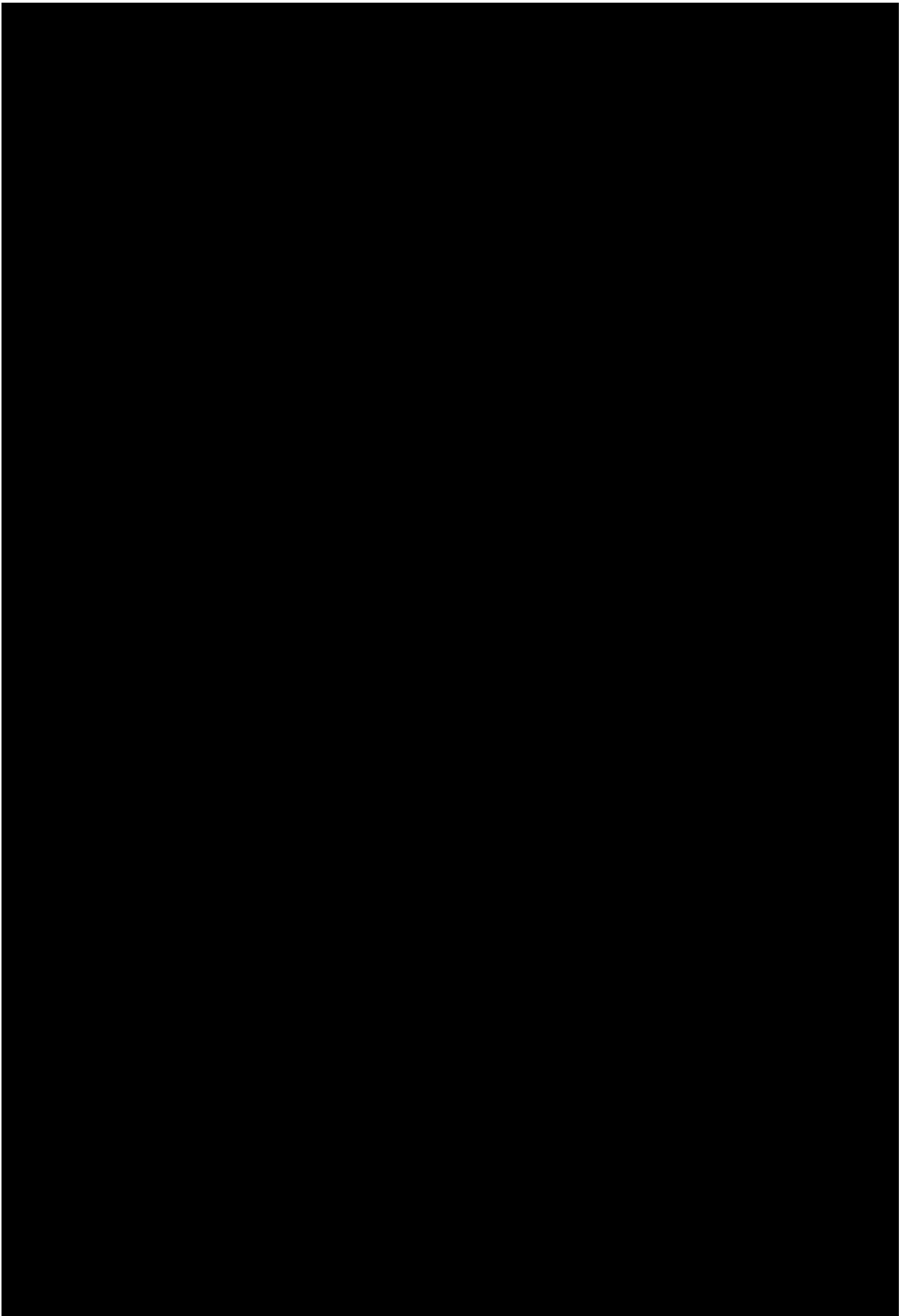
Version Date:



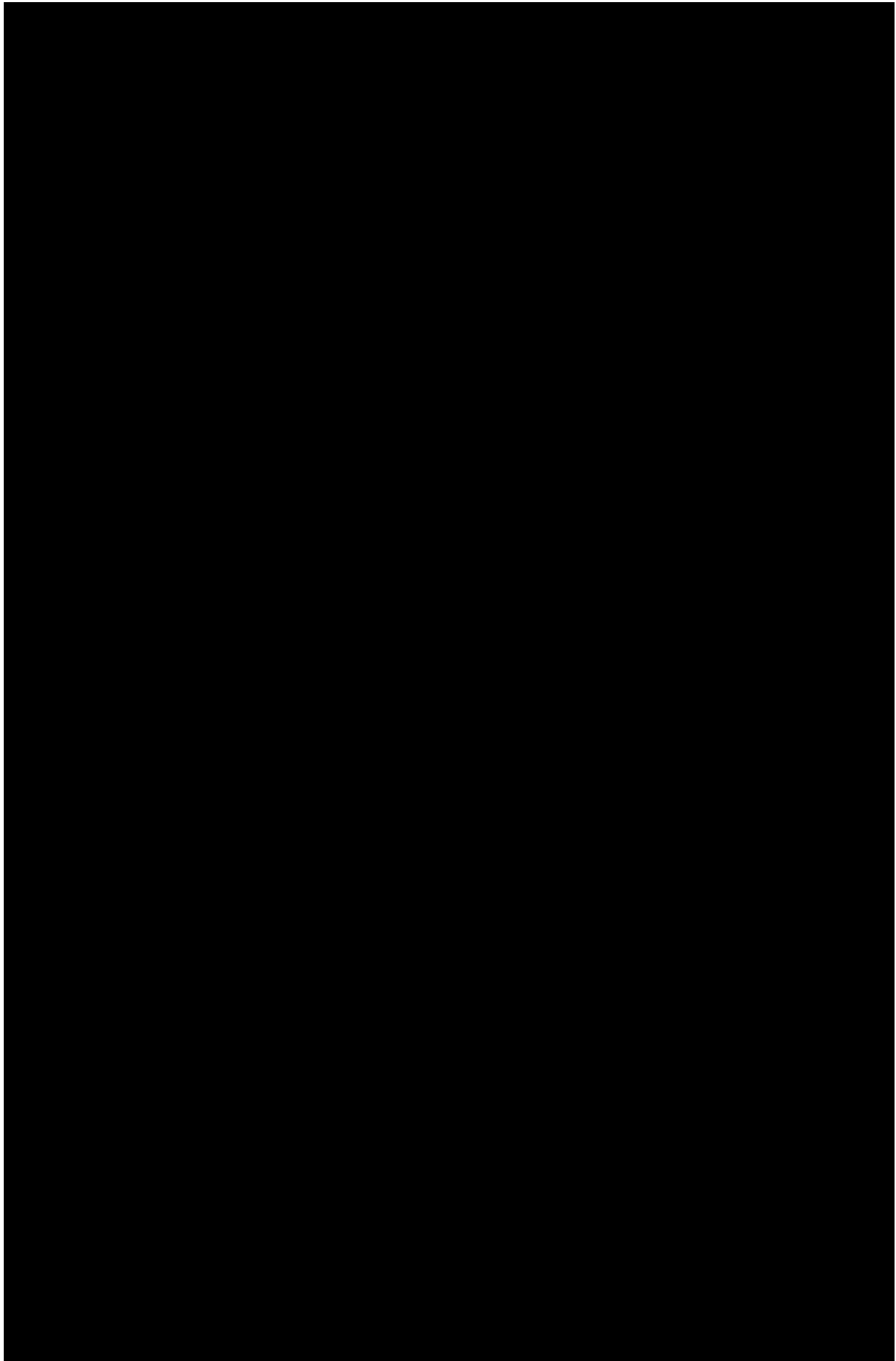
Tolvaptan



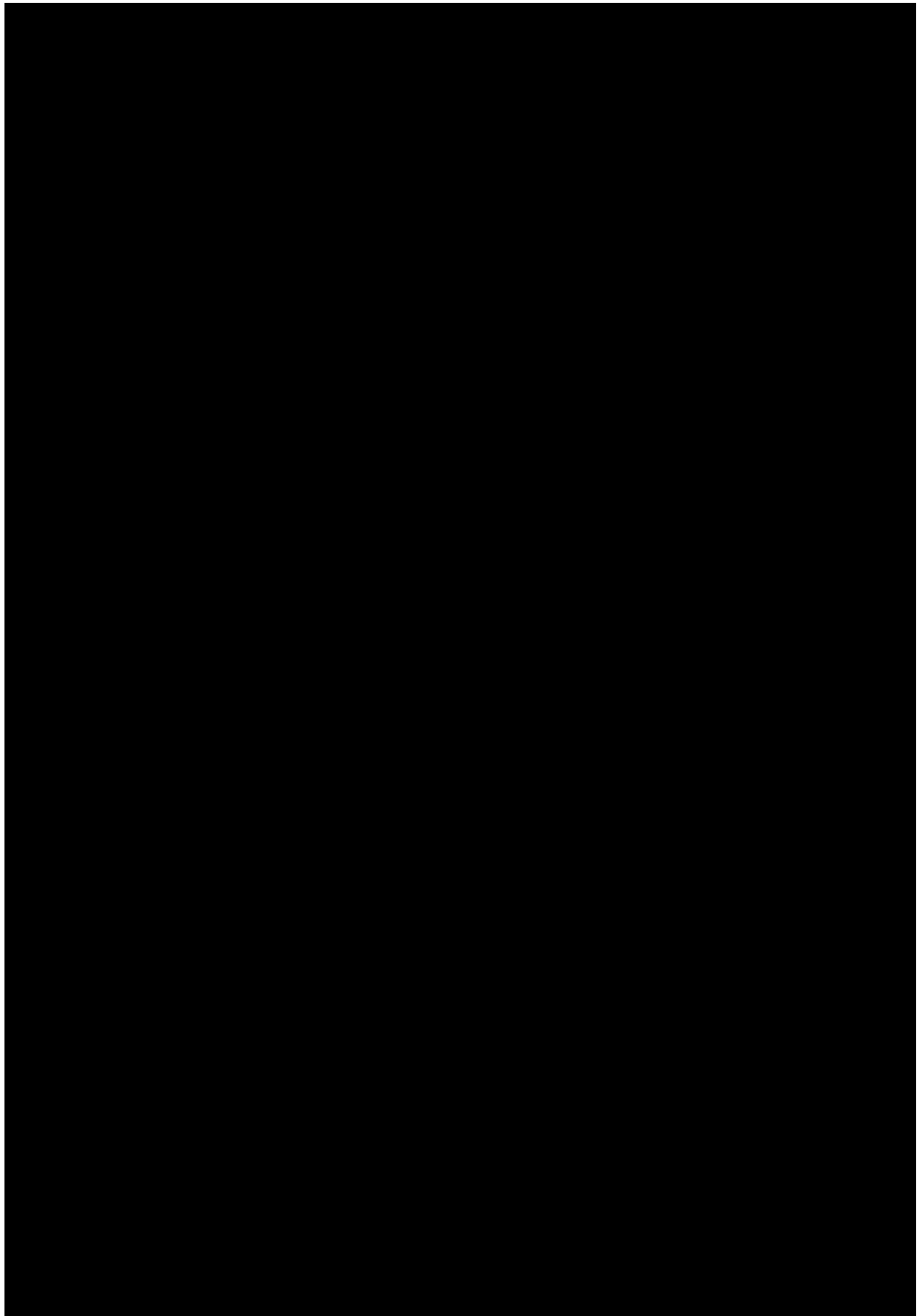
Tolvaptan



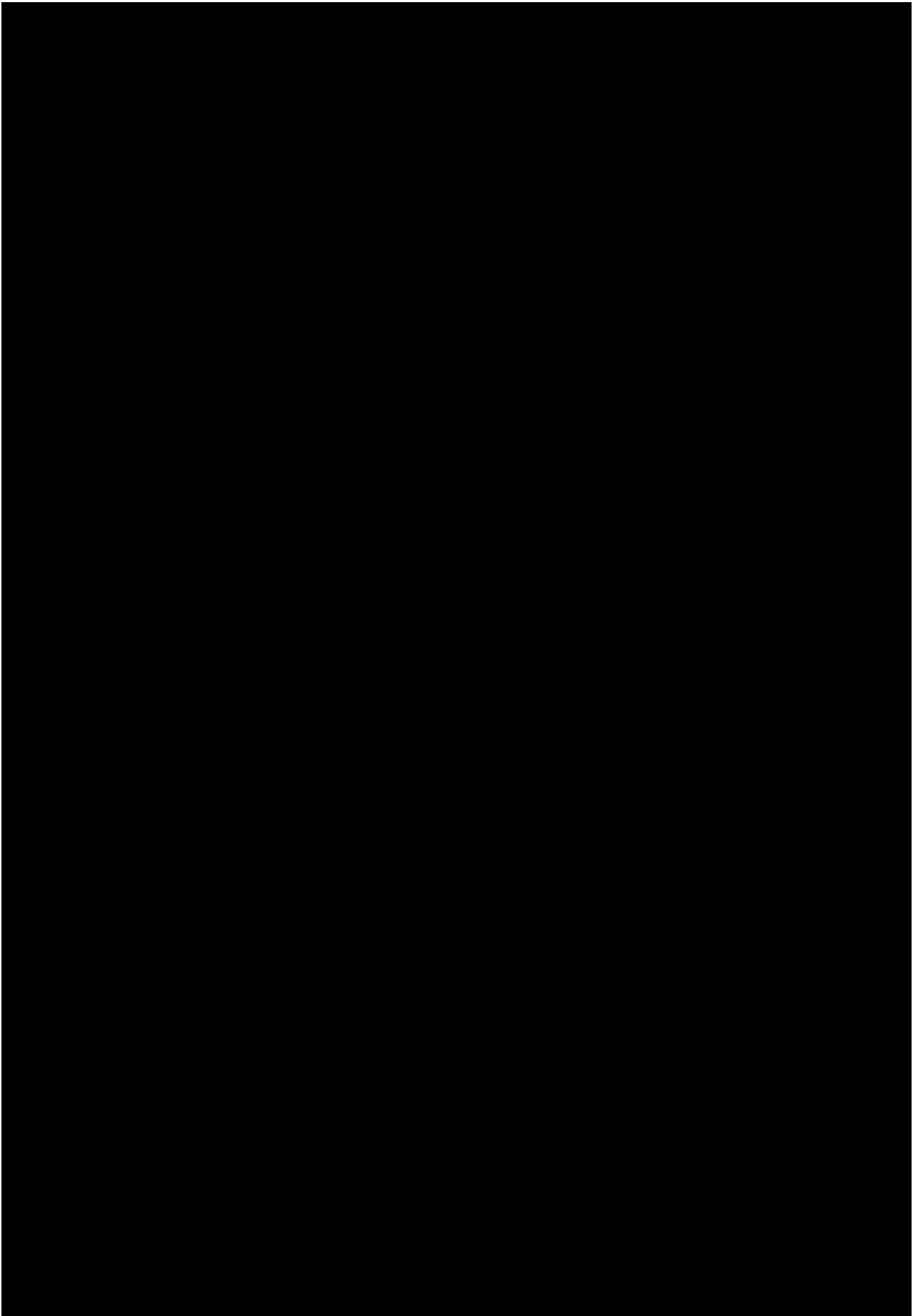
Tolvaptan



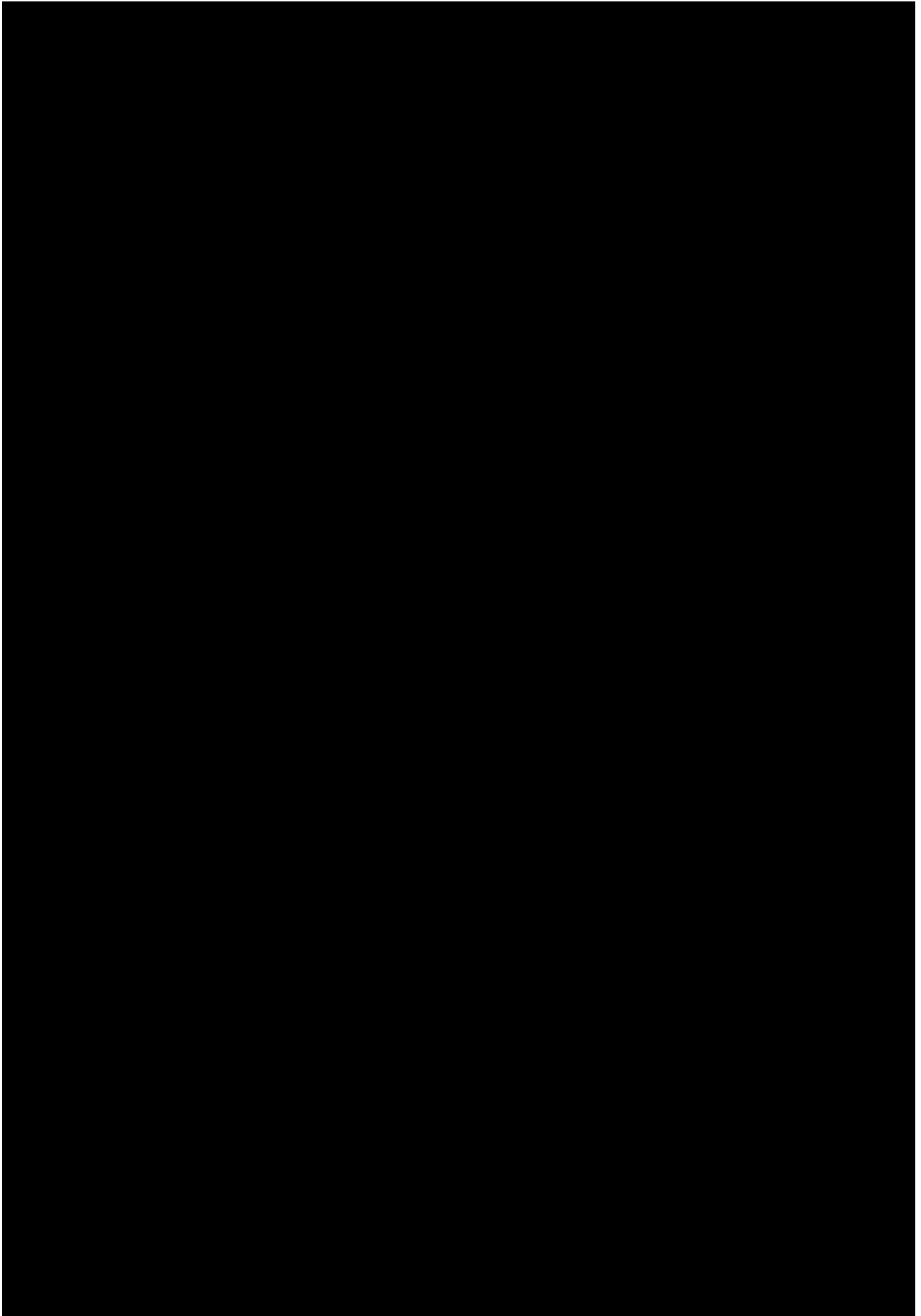
Tolvaptan



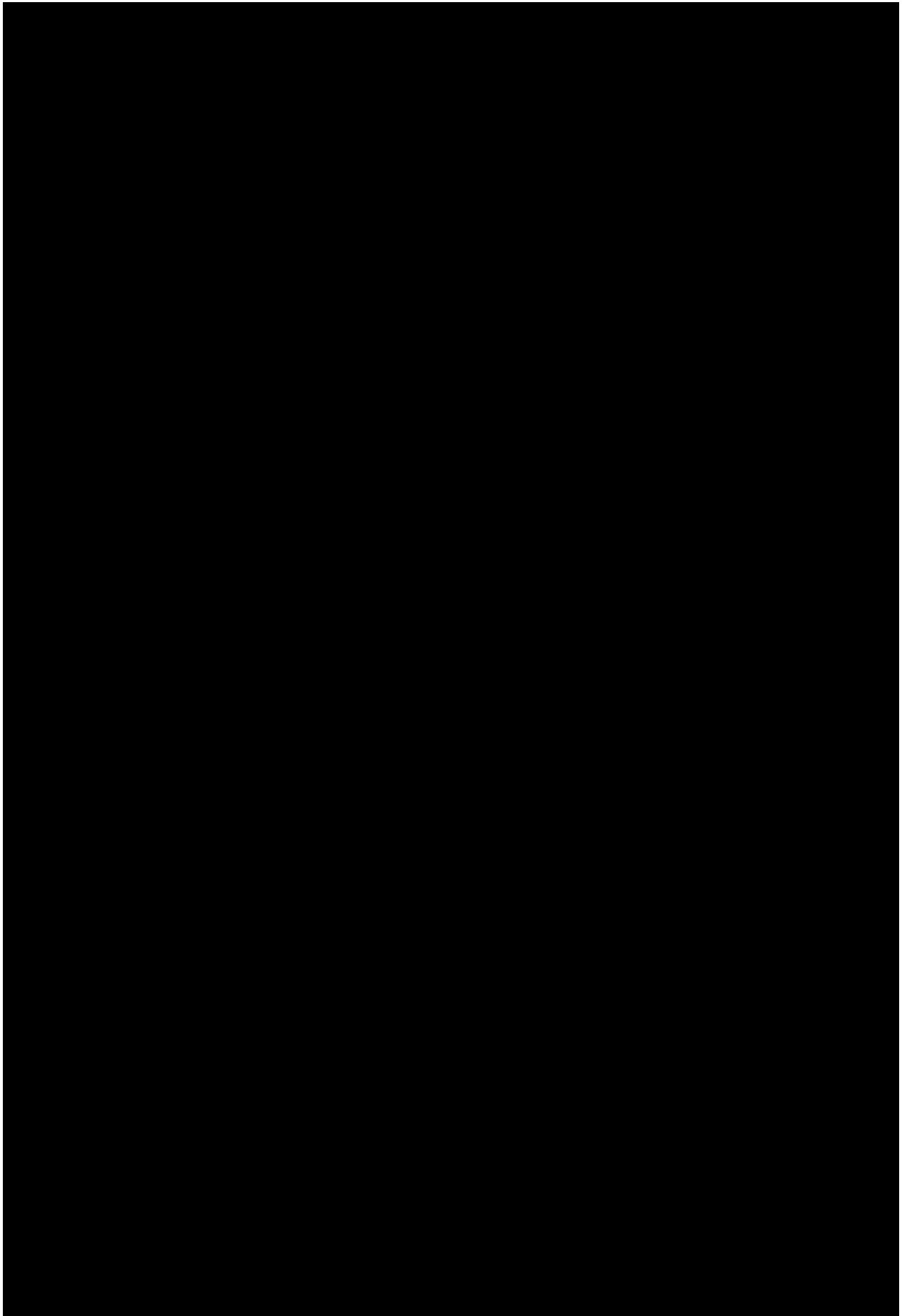
Tolvaptan



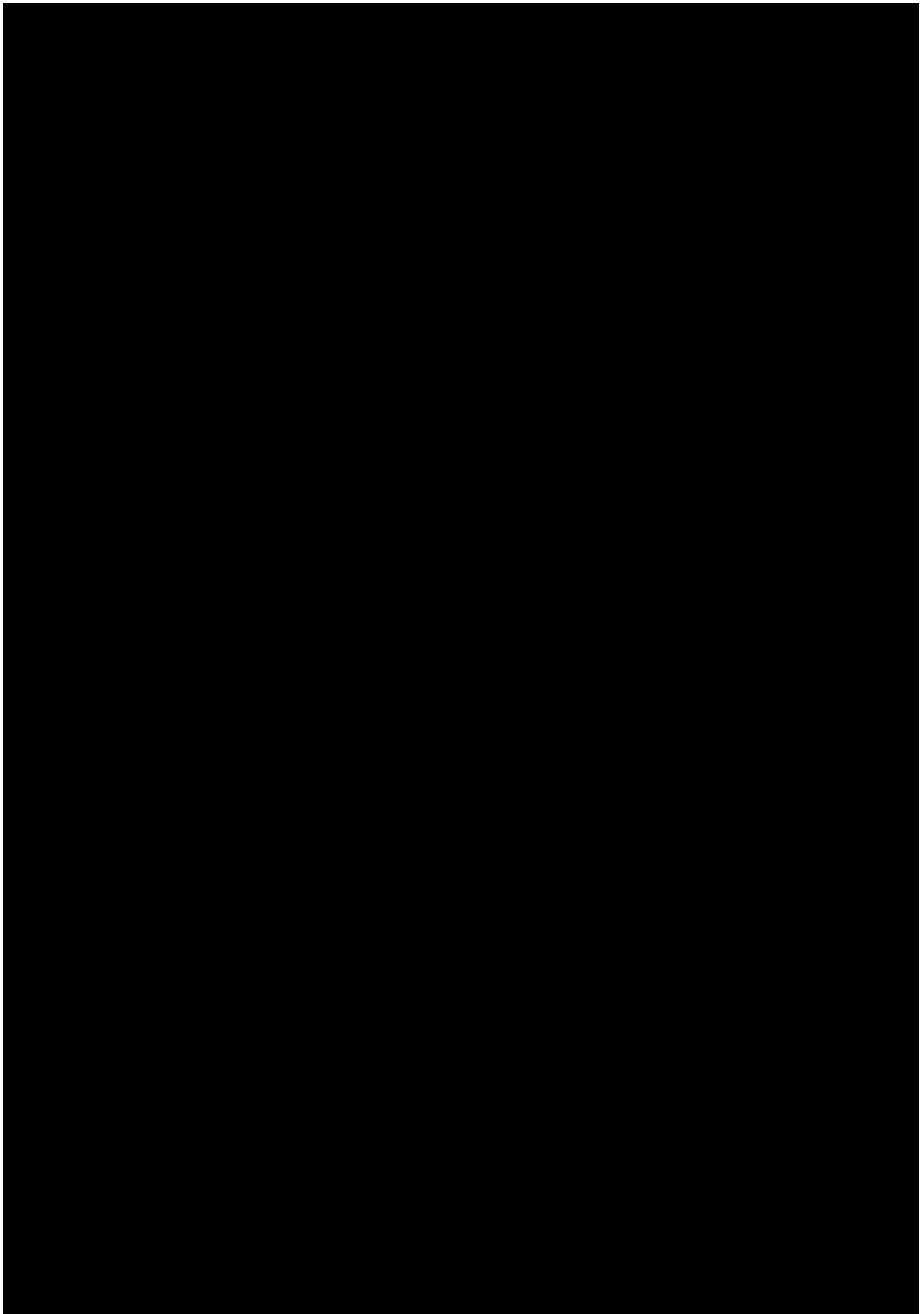
Tolvaptan



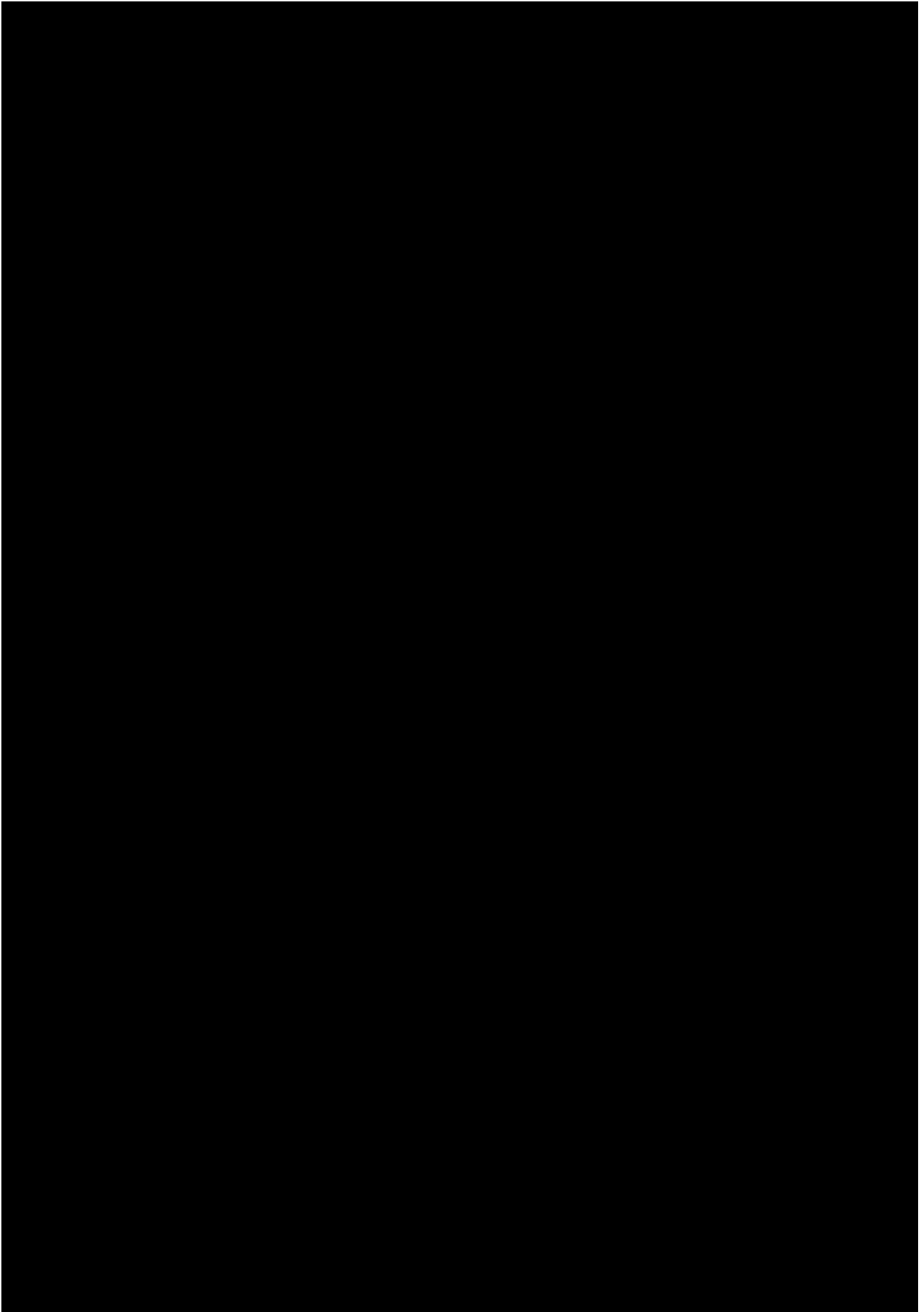
Tolvaptan



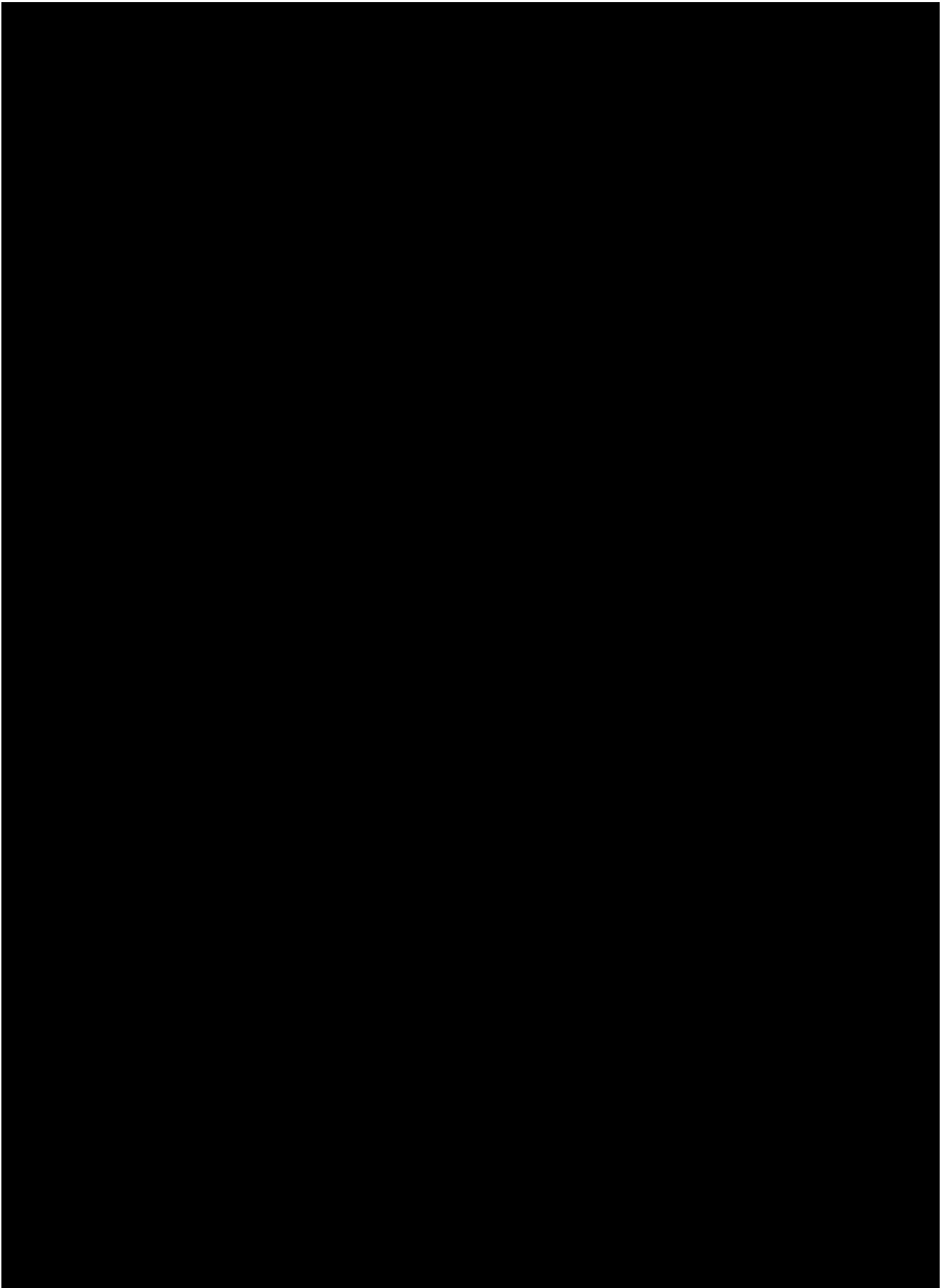
Tolvaptan



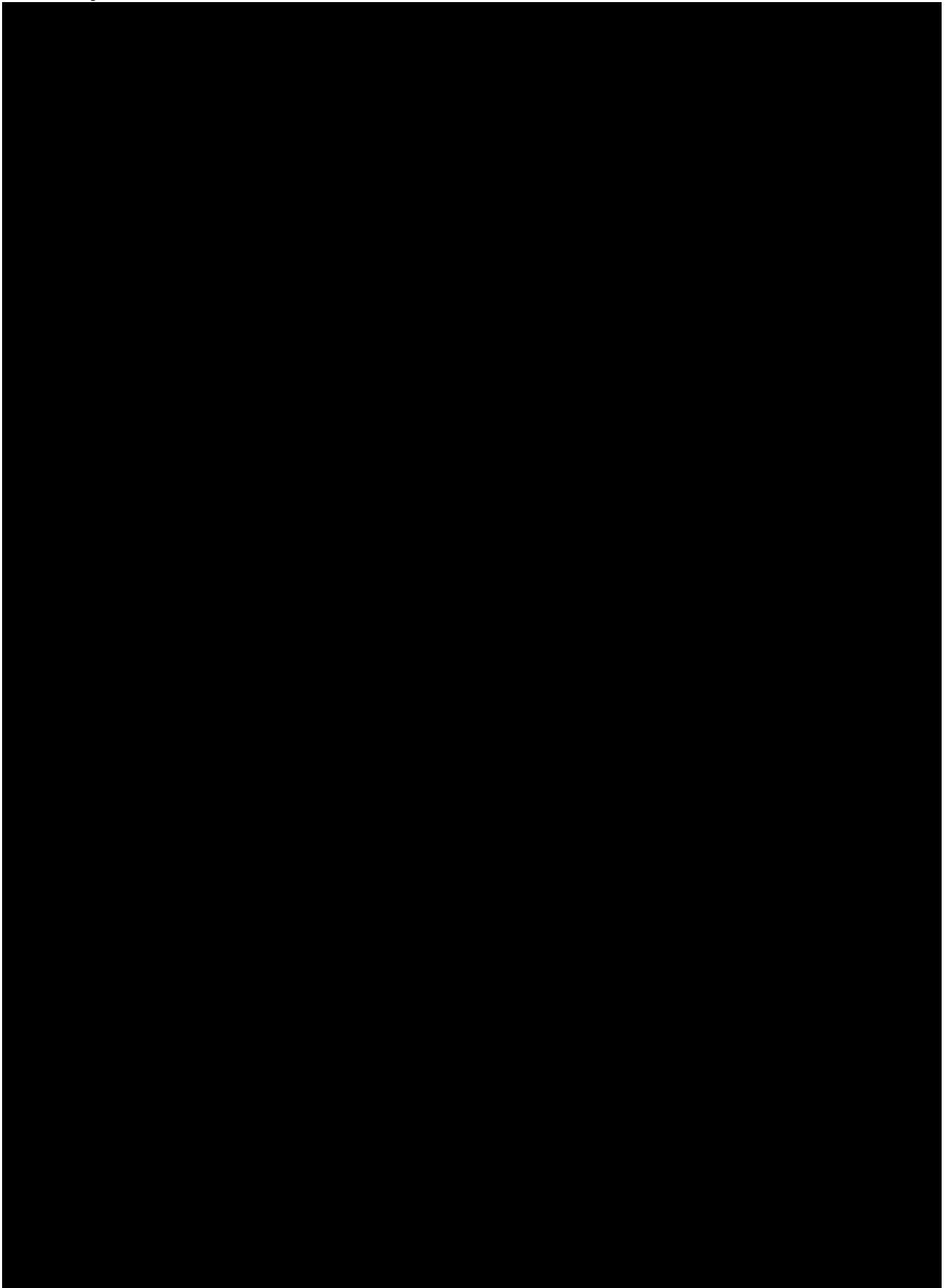
Tolvaptan



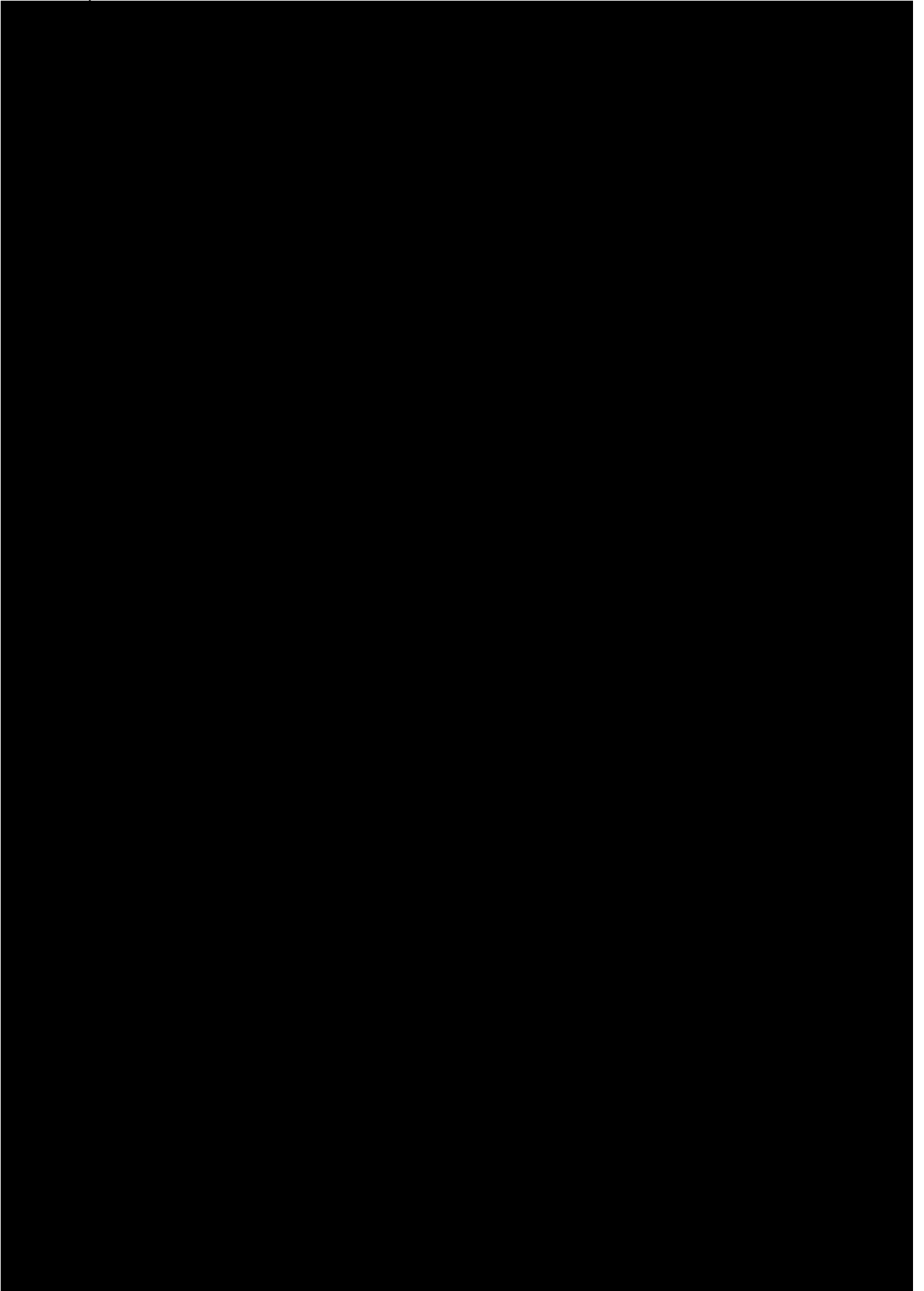
Tolvaptan



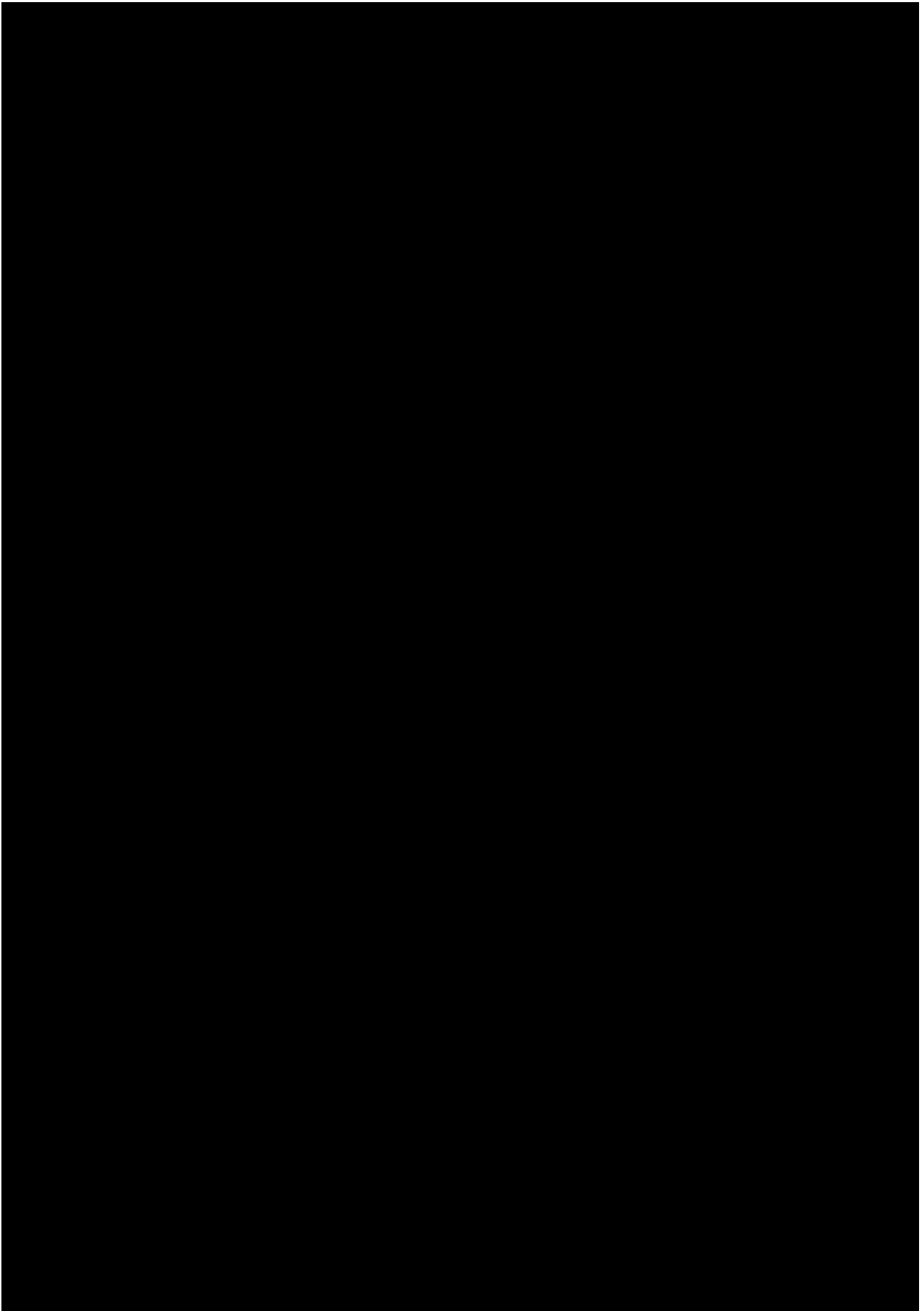
Tolvaptan



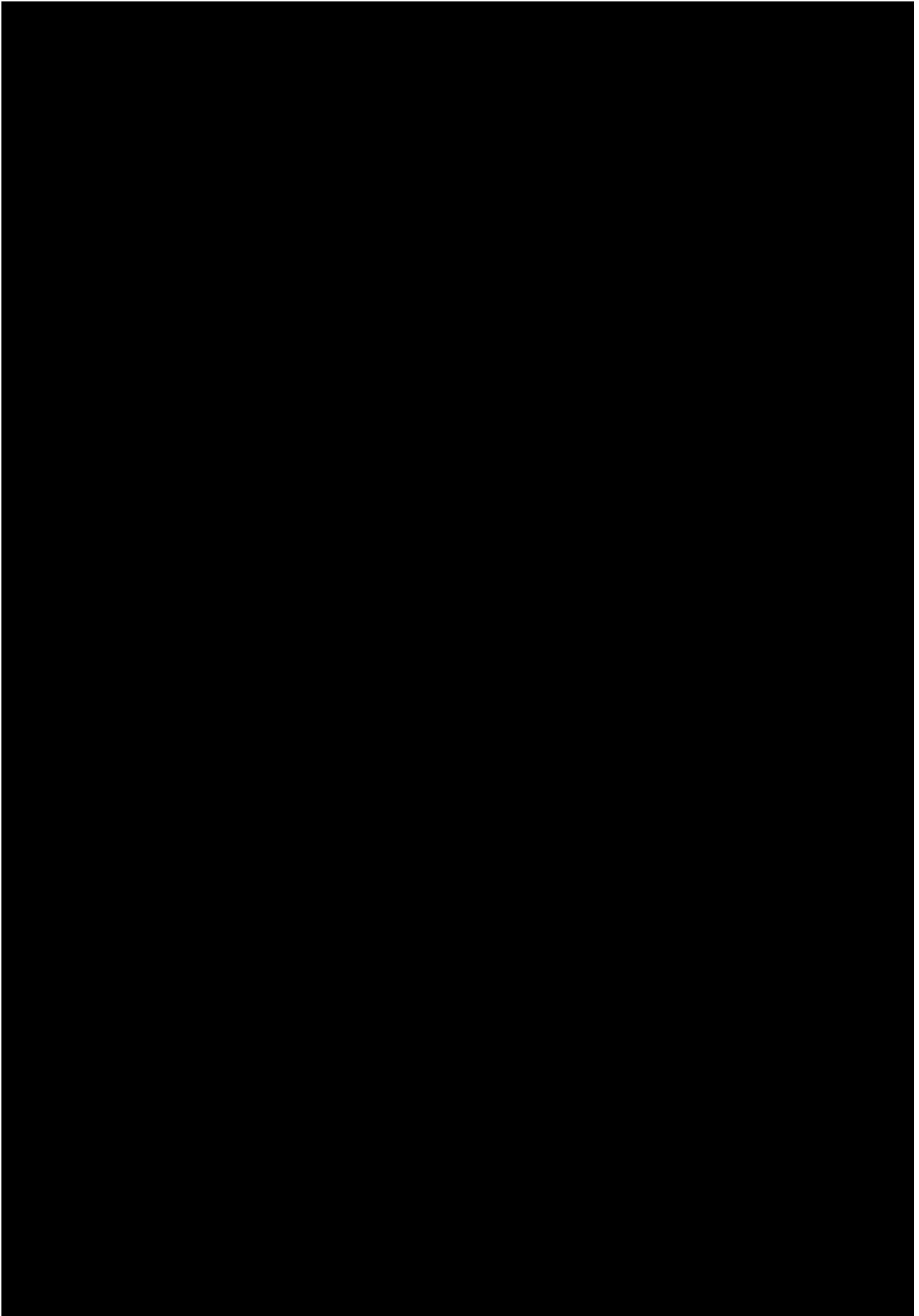
Tolvaptan



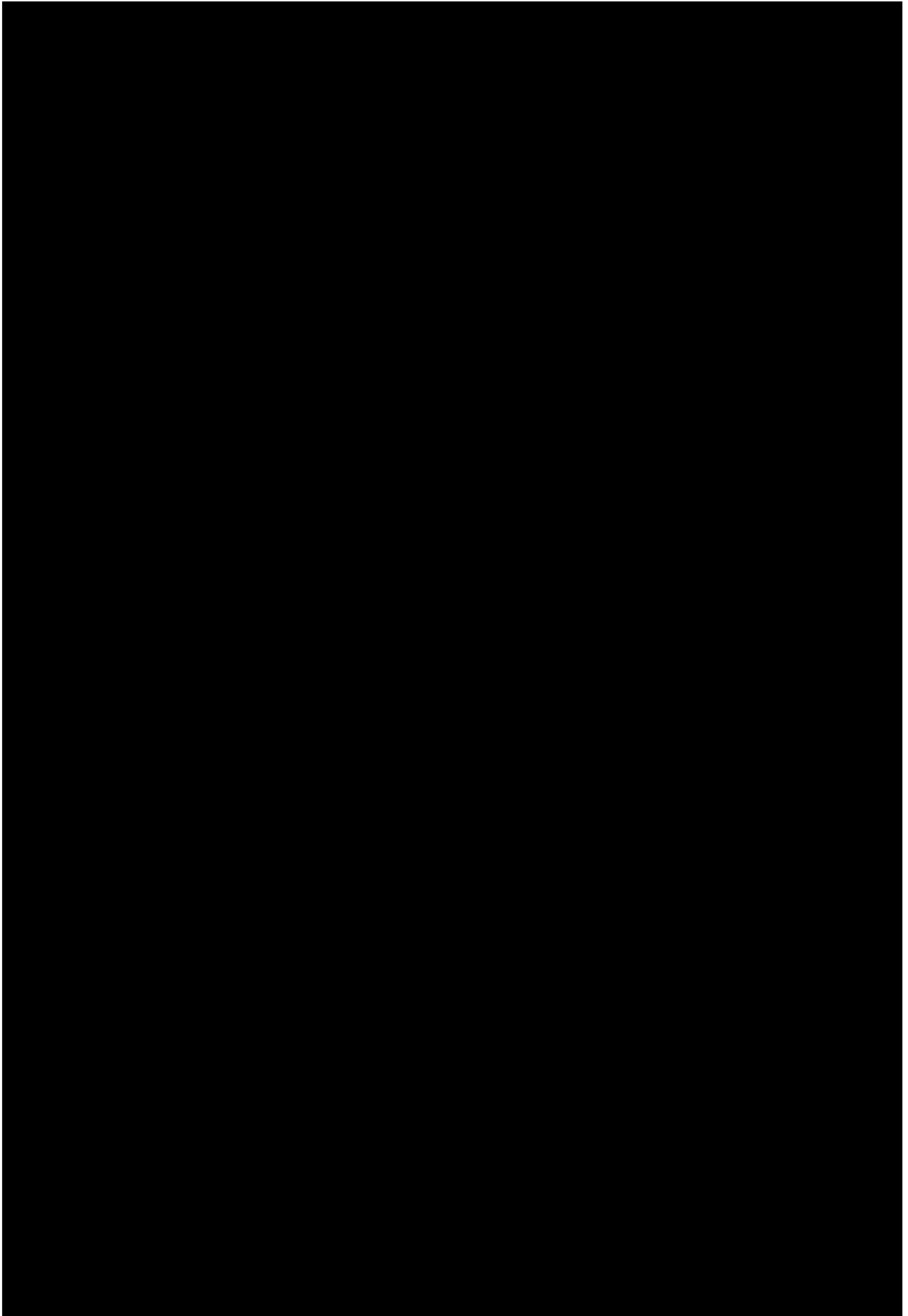
Tolvaptan



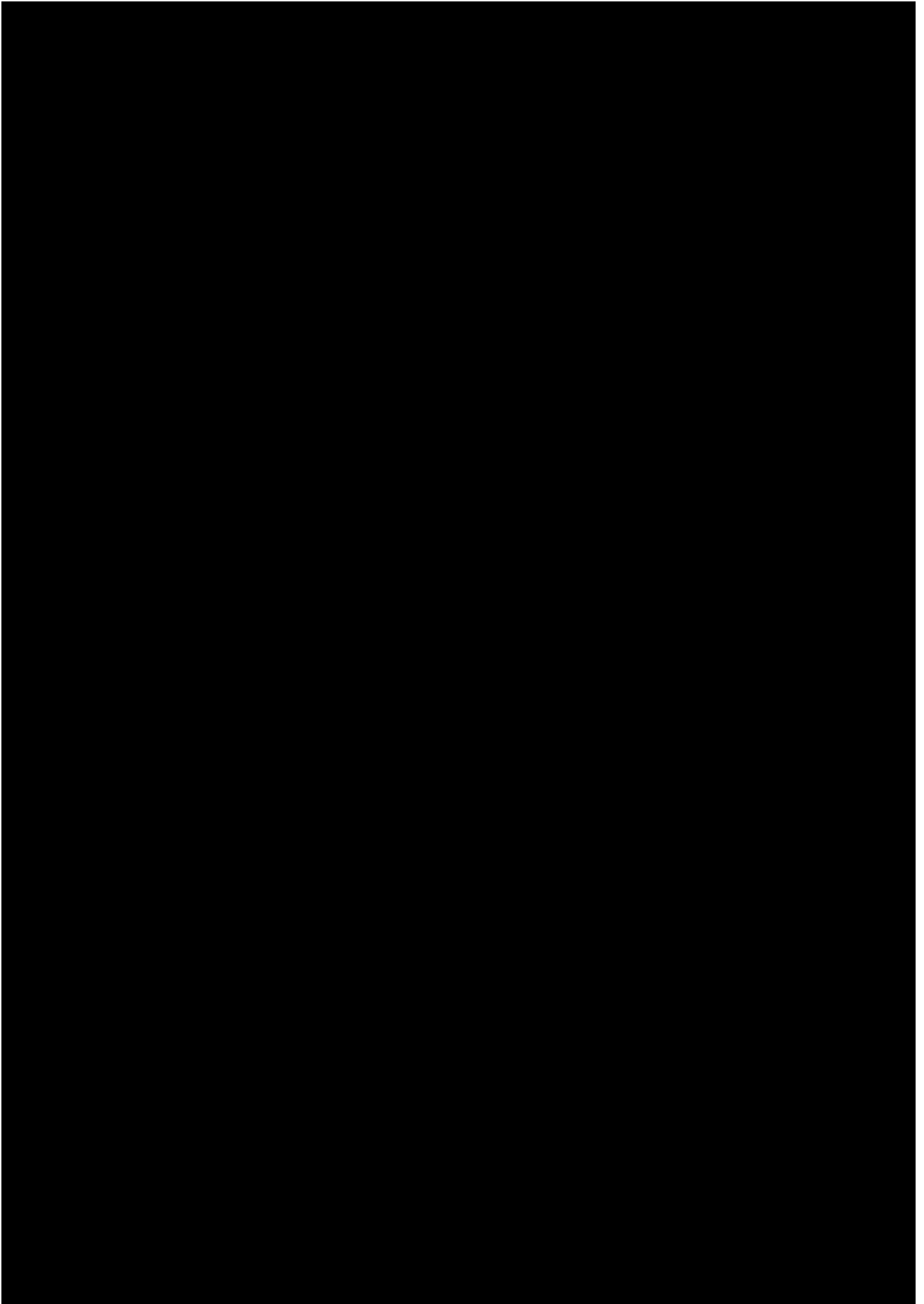
Tolvaptan



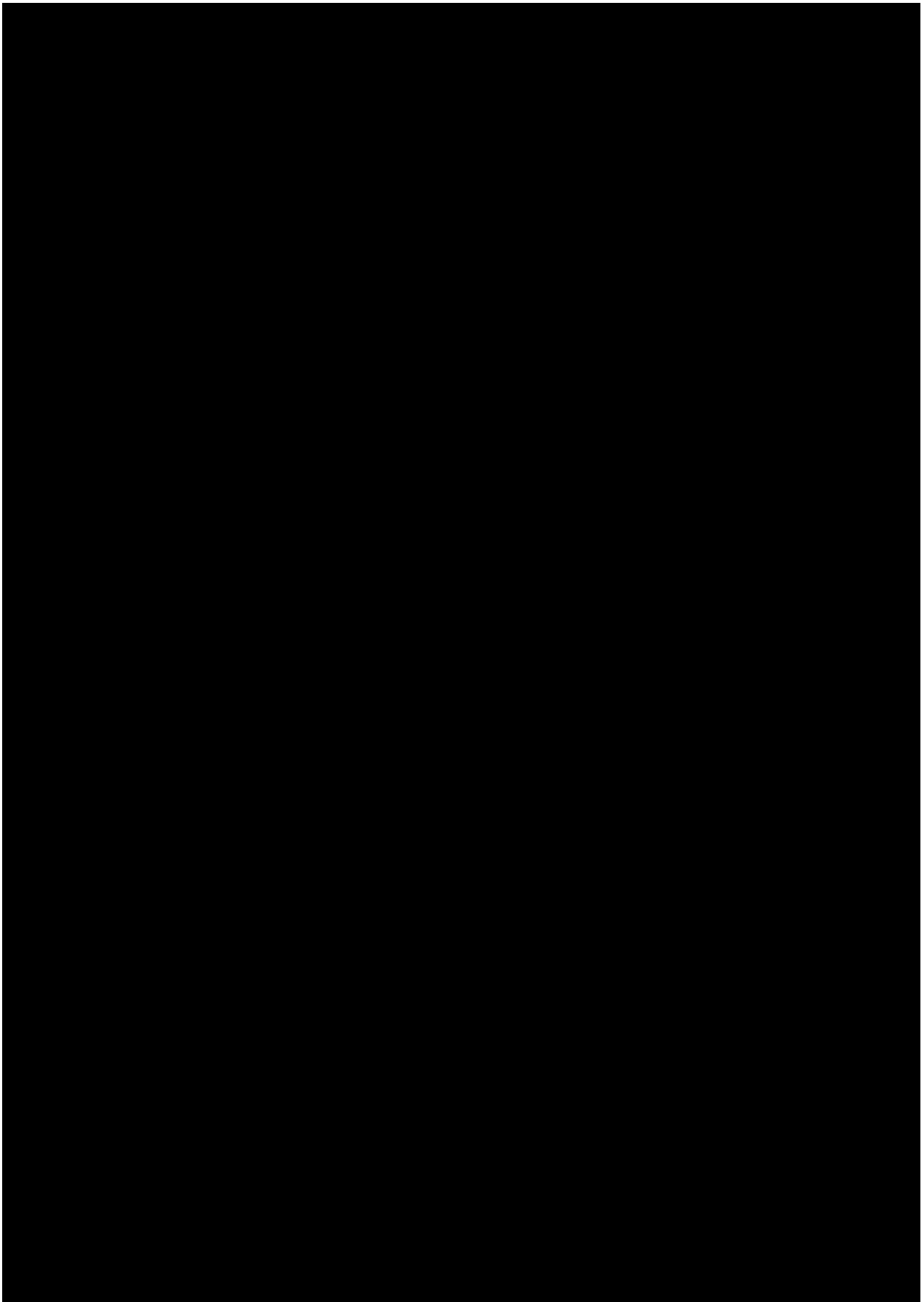
Tolvaptan



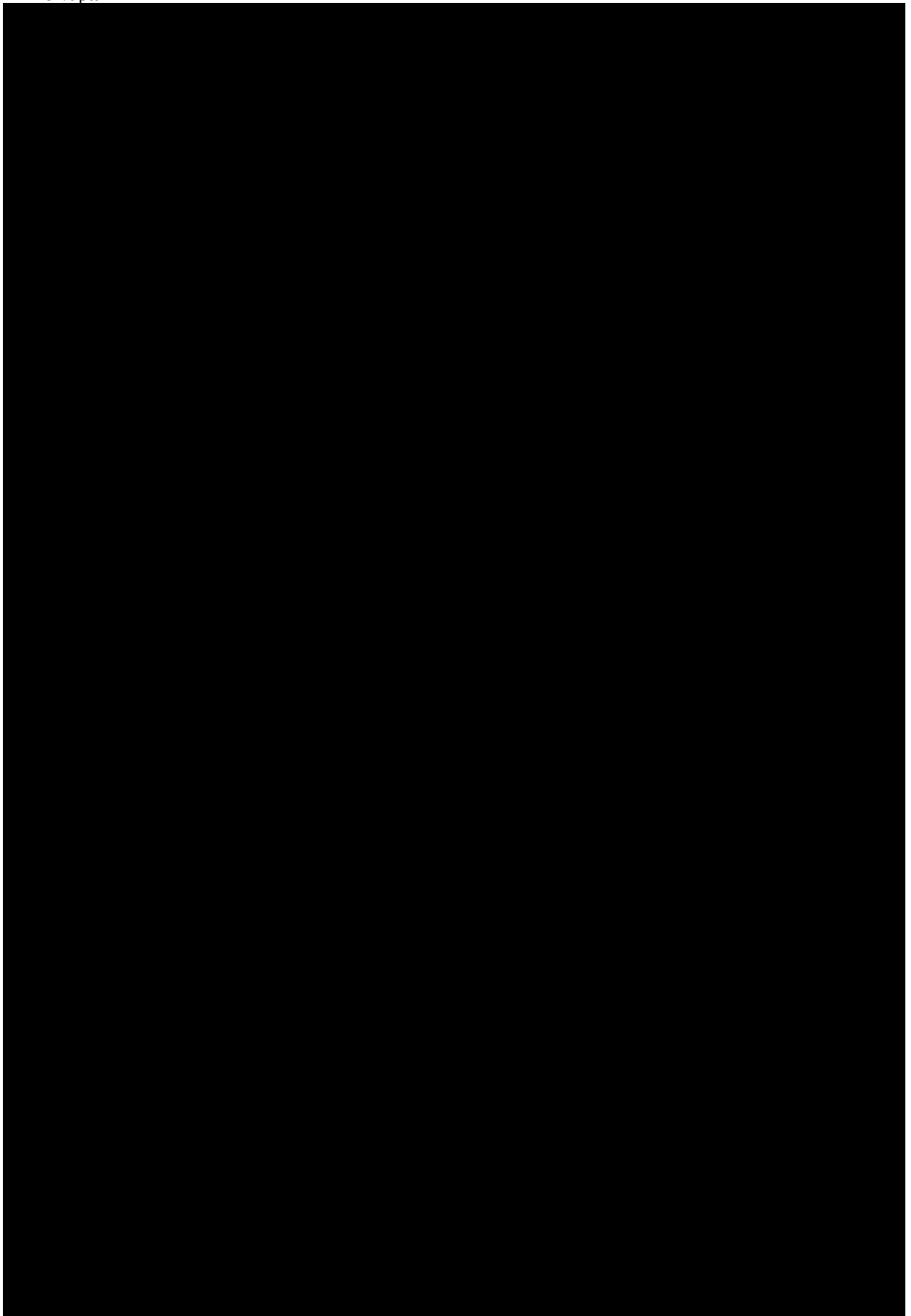
Tolvaptan



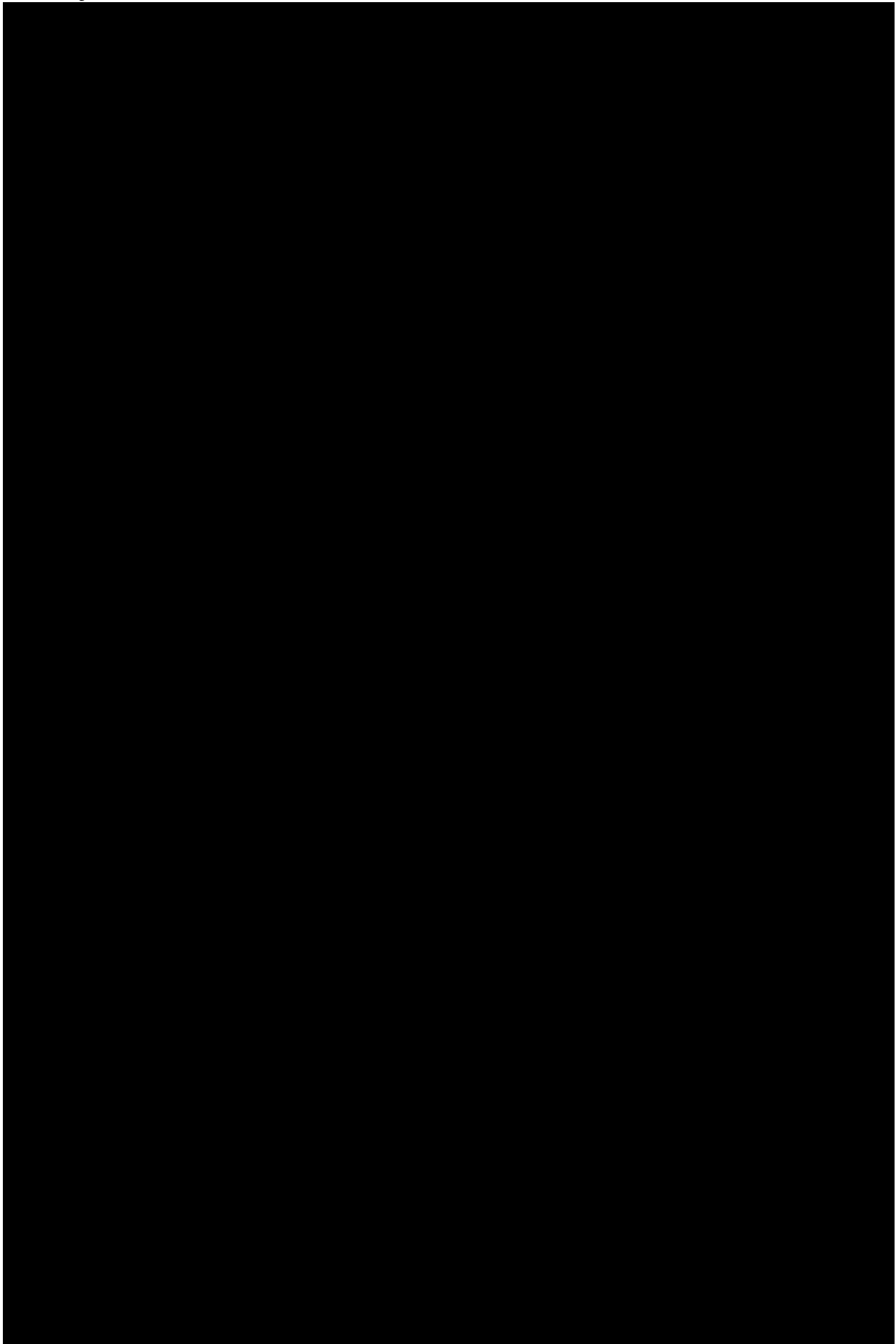
Tolvaptan



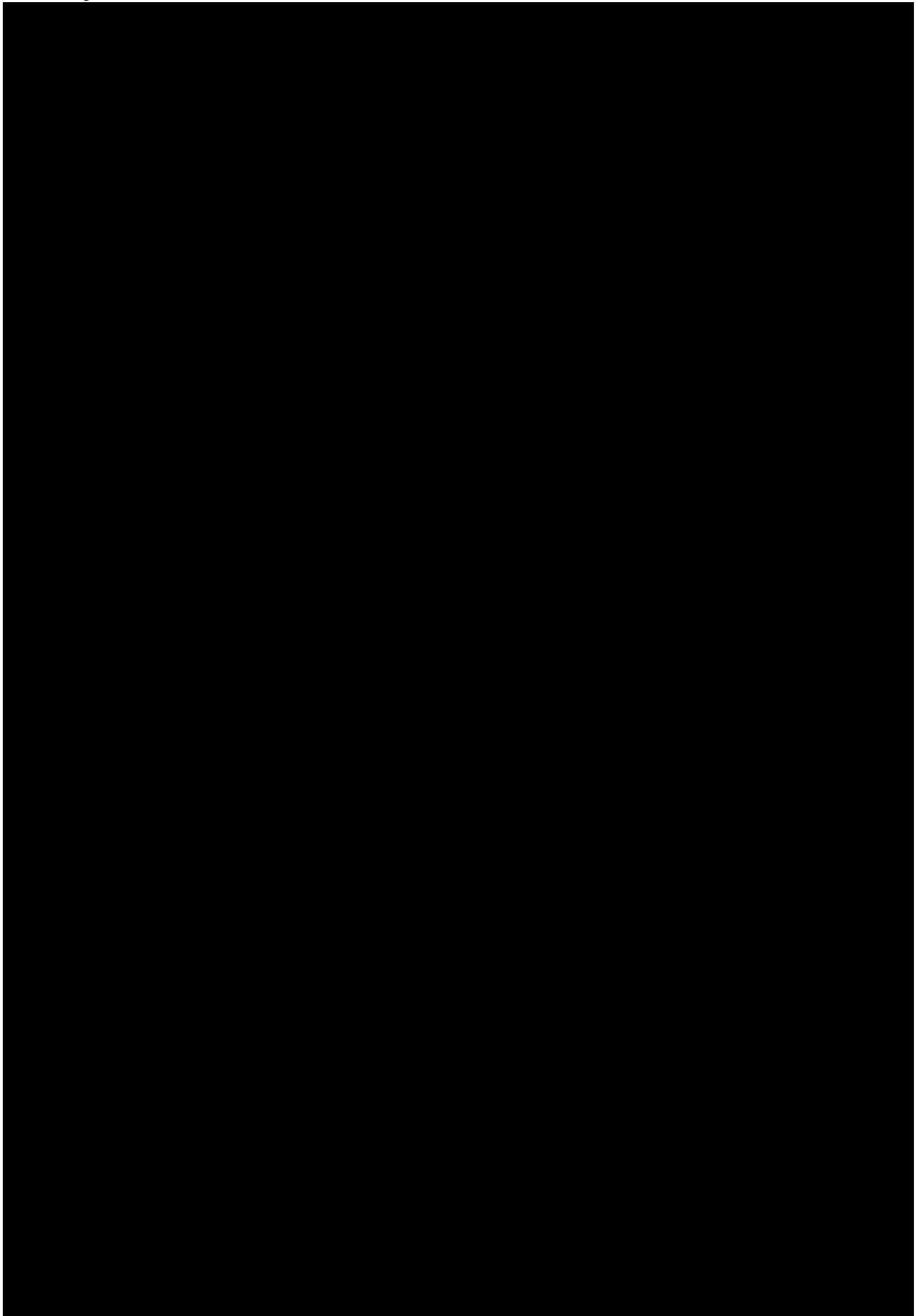
Tolvaptan



Tolvaptan



Tolvaptan



1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、効能・効果は異なるが、本薬と同じ作用機序を有する経口投与可能な非ペプチド性バソプレシン V₂-受容体拮抗薬であるモザバプタン塩酸塩がある。また、「心性浮腫（うっ血性心不全）又は心性浮腫」を効能・効果とする主な同効薬としては、スピロノラクトン、トラセミド、フロセミド及びトリクロルメチアジドがある。

同種同効品一覧表を表 1.7-1～表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（1）

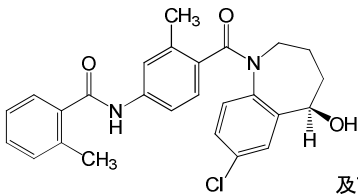
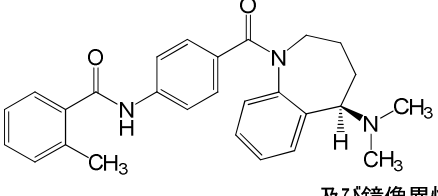
一般的名称	トルバプタン	モザバプタン塩酸塩
販売名	サムスカ錠 15 mg	フィズリン錠 30 mg
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社
承認年月日	—	2006 年 7 月 26 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	2016 年 7 月 25 日
規制区分	—	劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体
剤形・含量	1 錠中トルバプタン 15 mg を含む	1 錠中モザバプタン塩酸塩 30 mg を含む
効能又は効果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適分泌症候群における低ナトリウム血症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）
効能又は効果に関連する使用上の注意	本剤は他の利尿薬（ループ利尿薬，サイアザイド系利尿薬，抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお，ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。（2．重要な基本的注意(1)）の項参照）	(1)本剤の適用は，異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適分泌症候群と診断された患者に限定すること。診断にあたっては，最新の「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断の手引き」を参照すること。 （〔警告〕 1.，〔参考〕の項参照） (2)本剤の投与は，可能な限りの水分制限を実施しても効果不十分な患者に限定すること。なお，本剤投与中も水分制限を継続すること。 （〔警告〕 2.の項参照）
用法及び用量	通常，成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。	通常，成人にはモザバプタン塩酸塩として 30 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩
用法及び用量 に関連する使 用上の注意	(1)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。〕 (2)目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕 (3)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。〔「臨床成績」の項参照。〕 (4)血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(7.5 mg)から開始することが望ましい。(「1. 慎重投与(1), (2)」の項参照) (5)口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。(「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照) (6)CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール、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。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕(「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照) (7)夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。	(1)投与開始3日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き7日間まで継続投与することができる。〔7日間を超えた投与、再発後の再投与及び減量投与の有効性及び安全性は検討されていない。〕 (2)悪心、嘔気・嘔吐等のため、食事を摂取せずに本剤を投与する場合、食後投与に比べ血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。(「薬物動態」の項参照) 3.夜間の排尿を避けるため、朝食後又は昼食後に投与することが望ましい。
警告	本剤投与時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあること及び急激な利尿により脱水症状があらわれるおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照)	1.本剤の投与は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)の治療に十分な知識と経験を有する医師のもと、異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍によるSIADHと診断された患者にのみ行うこと。(《効能・効果に関連する使用上の注意》(1)の項参照) 2.本剤による治療は対症療法であり、水分制限を試みた上で、必要と判断された場合にのみ行うこと。(《効能・効果に関連する使用上の注意》(2)の項参照) 3.本剤投与時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるので、医師の監視下におき、血清ナトリウム濃度の推移等を注意深く観察し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には必要な処置をとること。特に、本剤投与開始日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。(「2.重要な基本的注意(1)」の項参照) 4.本剤により生殖細胞に染色体異常を誘発する可能性が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、避妊をさせること。(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項参照)

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	トルバプタン	モザバプタン塩酸塩
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1.本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者 2.無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕 3.口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により脱水のおそれがある。〕 4.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。〕 5.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により，橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照） (2)重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔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。〕（「4. 副作用(1)重大な副作用 2) 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照） (3)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。〕（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照） (4) 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。〕（「4. 副作用(1)重大な副作用 1) 腎不全」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肝機能障害のある患者〔未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。〕 (2)腎機能障害のある患者〔未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。また，本剤の投与により，高カリウム血症が発現するおそれがある。〕 (3)高カリウム血症の患者〔本剤の投与により，高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕 (4)低血圧症あるいは循環不全のある患者〔循環血漿量の減少により，低血圧症あるいは循環不全が増悪するおそれがある。〕 (5)食事の摂取が困難な患者〔食後投与に比べ空腹時では，血中濃度が上昇し，作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (6)高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩
	2. 重要な基本的注意 (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、他の利尿薬と併用して使用すること。 (2)本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う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、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。 (3)本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような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。 (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 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は週に数回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。 (5)血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24 時間以内に 12 mEq/L を超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。（「1. 慎重投与(1)」の項参照） (6)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るおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照） (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。	2. 重要な基本的注意 (1)急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるので、患者を入院させ、医師の監視下におき、次の点に注意すること。（〔警告〕3.の項参照） 1)本剤の投与は、血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状等、患者の状態を観察しながら行うこと。特に、本剤投与開始日には、投与 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。〔健康成人男子に本剤を単回投与した時の血清ナトリウム濃度は、本剤投与 4～6 時間後に最大値を示した。〕 2)必要に応じ、飲水量あるいは輸液（5%ブドウ糖液）を増量させ、血清ナトリウム濃度の上昇が 10 mEq/L/24hr を超えないようにすること。 (2)本剤投与中は水分制限を実施するため、脱水症状があらわれるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の発現に注意すること。 (3)本剤による血圧低下のおそれがあり、また、作用機序は不明であるが、血圧上昇のおそれもあるので、本剤投与中は血圧の変動に注意すること。 (4)本剤による高カリウム血症発症あるいは増悪のおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。 (5)患者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の有効性及び安全性は少数例の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者のみで評価されたものであることを十分説明し、文書による同意を得ること。（〔臨床成績〕の項参照）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	トルバプタン			モザバプタン塩酸塩		
使用上の注意	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。また、P 糖蛋白の基質であるとともに、P 糖蛋白への阻害作用を有する。（〔薬物動態〕の項参照） 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 と CYP2C8 で代謝される。 CYP3A4 阻害剤との併用により本剤の代謝が阻害され未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。更に、CYP3A4 で代謝される薬剤の代謝を阻害しその血中濃度を上昇させる可能性もある。しかし、他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用、又は本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し慎重に投与すること。（〔薬物動態〕の項参照） 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	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、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）	薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 イトラコナゾール等	代謝阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	イトラコナゾールは、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、未変化体及び活性代謝物の血中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）
	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウトキ（St. John's Wort、セントジョンズワート）含有食品	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがある。本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。（〔薬物動態〕の項参照）			
	ジゴキシン	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤は P 糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）	薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 抗悪性腫瘍薬（イリナテカン塩酸塩水和物、ビンクリスチン硫酸塩等） 鎮痛剤（オキシコドン塩酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル等）等	代謝阻害により、基質となる薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤は、これらの薬剤の CYP3A4 による代謝を阻害するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）
	P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。			
	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 エプレレニン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプ ril 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 アリスレインマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	ループ利尿薬 フロセミド等	利尿作用が増強するおそれがある。血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の発現に注意すること。	利尿作用を増強させる。（〔薬物動態〕の項参照）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	トルバブタン	モザパブタン塩酸塩																																																	
使用上の注意	4. 副作用 国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例 213 例中 143 例 (67.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渴 65 件 (30.5%)、BUN 上昇 28 件 (13.1%)、血中尿酸上昇 20 件 (9.4%) 等であった。 (1)重大な副作用 1)腎不全 (0.1～5%未満)：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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)血栓塞栓症 (0.1～5%未満)：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、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、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 <table><tr><th>種類/頻度</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>めまい、頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渴、便秘</td><td>悪心、下痢</td><td>食欲不振</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧低下</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td>血中尿酸上昇、血中カルウム上昇</td><td>脱水、高血糖、高カルウム血症</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇</td><td>多尿、尿潜血</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、発熱</td><td>無力症</td></tr></table> *：海外でのみ認められている副作用は頻度不明とした。	種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*	精神神経系		めまい、頭痛		消化器	口渴、便秘	悪心、下痢	食欲不振	循環器		血圧低下		代謝	血中尿酸上昇、血中カルウム上昇	脱水、高血糖、高カルウム血症		腎臓	頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血		その他		倦怠感、発熱	無力症	4. 副作用 国内で実施された抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を対象とした臨床試験 (異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍以外に起因する 12 例を含む)において、安全性解析対象 28 例中 11 例 (39.3%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渴 6 件 (21.4%)、AST (GOT) 上昇 2 件 (7.1%)、ALT (GPT) 上昇 2 件 (7.1%)、血清カリウム上昇 2 件 (7.1%) 等であった。 <table><tr><th>種類/頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td><td>肝機能異常、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、コリンエステラーゼ減少</td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渴</td><td>食欲減退</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>頻尿</td></tr><tr><td>電解質</td><td>血清カルウム上昇</td><td>血清カルシウム減少</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、総蛋白減少、口周囲浮腫</td></tr></table>	種類/頻度	5%以上	1～5%未満	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	肝機能異常、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、コリンエステラーゼ減少	消化器	口渴	食欲減退	腎臓		BUN 上昇	泌尿器		頻尿	電解質	血清カルウム上昇	血清カルシウム減少	その他		倦怠感、総蛋白減少、口周囲浮腫
	種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*																																															
	精神神経系		めまい、頭痛																																																
	消化器	口渴、便秘	悪心、下痢	食欲不振																																															
	循環器		血圧低下																																																
	代謝	血中尿酸上昇、血中カルウム上昇	脱水、高血糖、高カルウム血症																																																
	腎臓	頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血																																																
	その他		倦怠感、発熱	無力症																																															
	種類/頻度	5%以上	1～5%未満																																																
	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	肝機能異常、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、コリンエステラーゼ減少																																																
消化器	口渴	食欲減退																																																	
腎臓		BUN 上昇																																																	
泌尿器		頻尿																																																	
電解質	血清カルウム上昇	血清カルシウム減少																																																	
その他		倦怠感、総蛋白減少、口周囲浮腫																																																	
5. 高齢者のへ投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者のへ投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。																																																		
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験 (ウサギ) で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている。また、動物実験 (ウサギ、ラット) で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕 (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用 (ラット) 及び胚致死作用 (ラット及びウサギ) が報告されている。また、妊娠ラットで胎盤通過が報告されている。〕 (2)妊娠する可能性のある婦人には、避妊をさせること。〔動物実験 (雌マウス) で卵子の減数分裂期に投与したとき、妊娠動物及び着床数あたりの生存児数の低下が認められ生殖細胞に染色体異常を誘発する可能性が報告されている。〕 (3)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で乳汁移行が報告されている。〕																																																		

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	トルバプタン	モザバプタン塩酸塩
使用上の注意	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
	8. 過量投与 徴候・症状：多尿，血清ナトリウム濃度の上昇，脱水又は口渇が予想される。 処置：呼吸，心電図及び血圧をモニタリングし，必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は，電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら，低張液を静脈内投与する。なお，血液透析は有効ではないと考えられる。	8. その他の注意 異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を対象とした本薬の注射剤による臨床試験において，死亡が 2 例報告された。このうち，1 例は死因不明であり，播種性血管内凝固症候群（DIC）を発現し死亡した他の 1 例は本薬の注射剤との関連性が否定されなかった。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	—
備 考	2010 年 7 月作成	添付文書：2009 年 7 月改訂

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (1)

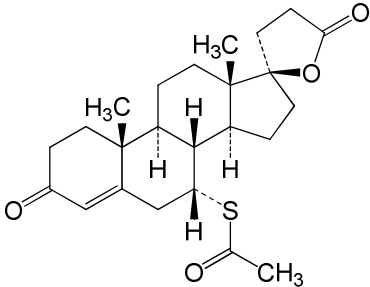
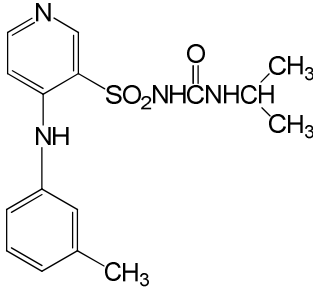
一般的名称	スピロノラクトン	トラセミド
販売名	アルダクトン A 細粒 10%, アルダクトン A 錠 25 mg, アルダクトン A 錠 50 mg	ルプラック錠 4 mg, ルプラック錠 8 mg
会社名	ファイザー株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	1965 年 3 月 30 日 (錠 25 mg) 1996 年 6 月 13 日 (錠 50 mg, 細粒 10%)	1999 年 3 月 12 日
再評価年月	1977 年 5 月 (錠 25 mg の再評価結果)	—
再審査年月	—	2005 年 3 月 11 日
規制区分	処方せん医薬品	指定医薬品, 処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 錠中に日局スピロノラクトン 25 mg 又は 50 mg を含有する。1g 中に日局スピロノラクトン 100 mg を含有する。	1 錠中にトラセミド 4 mg 又は 8 mg を含有する。
効能又は効果	高血圧症 (本態性, 腎性等) 心性浮腫 (うっ血性心不全), 腎性浮腫, 肝性浮腫, 特発性浮腫, 悪性腫瘍に伴う浮腫及び腹水, 栄養失調性浮腫 原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善	心性浮腫, 腎性浮腫, 肝性浮腫
用法及び用量	スピロノラクトンとして, 通常成人 1 日 50~100 mg を分割経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 「原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。	通常, 成人には, トラセミドとして, 1 日 1 回 4~8 mg を経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
禁忌	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 1. 無尿又は急性腎不全の患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。また, 腎からのカリウム排泄が低下しているため高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。] 2. 高カリウム血症の患者 [高カリウム血症を増悪させるおそれがある。] 3. アジソン病の患者 [アジソン病ではアルドステロン分泌低下により, カリウム排泄障害を来しているため, 高カリウム血症となるおそれがある。] 4. タクロリムス, エプレレノン又はミトタンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照] 5. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 1. 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。] 2. 肝性昏睡の患者 [低カリウム血症によるアルカローシスの増悪により肝性昏睡が悪化するおそれがある。] 3. 体液中のナトリウム, カリウムが明らかに減少している患者 [電解質失調を起こすおそれがある。] 4. 本剤の成分又はスルホンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	スピロノラクトン	トラセミド
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)心疾患のある高齢者、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕 (2)重篤な腎障害のある患者〔「禁忌」、「副作用」の項参照〕 (3)減塩療法時〔水分・電解質が欠乏し、脱水症状や低ナトリウム血症等があらわれやすくなる（「副作用」の項参照）。〕 (4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (5)肝障害のある患者〔高カリウム血症が発現するおそれがある。〕 (6)乳児〔乳児は電解質バランスがくずれやすい（「副作用」の項参照）。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)進行した肝硬変症のある患者〔肝性昏睡を起こすおそれがある。〕 (2)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕 (3)腎機能障害のある患者〔腎機能障害が増悪することがある。また、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (4)肝疾患・肝機能障害のある患者〔肝性昏睡を起こすおそれがある。〕 (5)本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔痛風発作を起こすおそれがある。糖尿病を悪化するおそれがある。〕 (6)下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調を起こすおそれがある。〕 (7)手術前の患者〔昇圧アミンに対する血管壁への反応性を低下させることがある。ツボクラリン等の麻痺作用を増強することがある。（「3.相互作用」の項参照）〕 (8)ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH 又はグリチルリチン製剤の投与を受けている患者（「3.相互作用」の項参照） (9)減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕 (10)高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照） (11)乳児〔乳児では電解質バランスがくずれやすい。〕 (3)～(11)項は副作用の項の代謝異常参照
	2. 重要な基本的注意 (1)連用する場合、高カリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。高齢者、腎機能が低下している患者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では特に注意すること。〔「禁忌」、「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕 (2)降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、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。	2. 重要な基本的注意 (1)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。 (2)連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。 (3)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。 (4)夜間の休息が必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	スピロノラクトン			トラセミド		
使用上の注意	3. 相互作用 併用禁忌（併用しないこと）			3. 相互作用 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	タコリス (プロプラ) エプレレノン (セラ)	高カリウム血症が発現することがある。	相加・相乗作用により血清カリウム値が上昇する。	昇圧アミン (ノルアドレナリン等)	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、一時休薬等の処置を講ずること。	本剤が昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させるためと考えられている。
	ミトタン (オパブリン)	ミトタンの作用を阻害する。	ミトタンの薬効を本剤が阻害するとの報告がある。	ツボクサリン及びその類似物質 (ツボクサリン塩化物塩酸塩水和物)	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、一時休薬等の処置を講ずること。	血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。
	併用注意（併用に注意すること）			降圧剤 (ACE 阻害剤、β遮断剤等)	降圧作用を増強するおそれがあるので、併用する降圧剤の用量調節に注意する。	併用により降圧作用を増強するおそれがある。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アミノグリコシド系抗生物質 (ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩等)	腎障害及び第8脳神経障害（聴覚障害）を増強するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には、アミノグリコシド系抗生物質の血中濃度をモニターし、投与量、投与間隔を調節する。	アミノグリコシド系抗生物質の腎障害及び聴力障害を増強するおそれがある。
	降圧剤 ACE 阻害剤 カルシウム拮抗剤 β-遮断剤 利尿降圧剤等	降圧作用を増強することがあるので、用量を調節するなど注意する。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用	セファロスポリン系抗生物質	腎毒性を増強するおそれがあるので、併用する場合には、慎重に投与する。	尿細管でのナトリウムの再吸収の増加に伴い、セファロスポリン系抗生物質の再吸収も増加し、腎毒性を増強するおそれがある。
	カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム、アスパラギン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル、エナラプリル、リシナプリル等 アンジオテンシンII受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンテサルタンシキセチル、バルサルタン等 アリスケレン カリウム保持性利尿剤 トリアムテレン、カンレノ酸カリウム シクロスポリン	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意する。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用による血清カリウム値の上昇。 危険因子：腎障害患者、高齢者	ジギタリス剤 (ジギトキシン、ジゴキシン等)	不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値をモニターし、カリウム剤の補充を行う。	低カリウム血症を起こし、ジギタリスの心臓毒性を増強する可能性が考えられる。
	ノルエピネフリン	ノルエピネフリンの血管反応性を低下させるとの報告がある。	本剤が心血管反応性を低下させる機序は完全には解明されていない。 危険因子：麻酔施行患者	糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルチン製剤	過剰のカリウム放出を起こすおそれがあるので、併用する場合には、慎重に投与する。	ともにカリウム排泄作用を有する。
	乳酸ナトリウム	乳酸ナトリウムのアルカリ化作用を減弱することがある。	本剤により高カリウム性アシドーシスが惹起され、乳酸ナトリウムのアルカリ化作用と拮抗する可能性がある。	糖尿病用剤	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	細胞内外のカリウム喪失がインスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらすと考えられている。

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	スピロノラクトン			トラセミド		
	(続き)			(続き)		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	塩化アンモニウム コレステラミン	代謝性アシドーシスを来 すとの報告がある。	これらの薬剤 と本剤の相 加・相乗作用	リチウム (炭酸リチウム)	リチウム中毒を起こすお それがあるので、血 中リチウム濃度に注意す ること。	リチウムの腎にお ける再吸収を 促進し、リチウムの 血中濃度が上昇するおそれ がある。
	ジゴキシン メチルジゴキシン	血中ジゴキシン及びメチル ジゴキシン濃度が上昇 することがある。	本剤がジゴキシン 及びメチルジゴキシ ンの腎からの排 泄を低下させる ため、血中ジ ゴキシン及びメチル ジゴキシン濃度を 上昇させること がある。	サリチル酸誘導体 (サリチル酸ナトリウ ム、アスピリン等)	サリチル酸中毒が発現す るおそれがある。	腎の排泄部位 において両剤 の競合が起こ り、サリチル酸誘導 体の排泄が遅 れるおそれ がある。
	ジギトキシン	ジギトキシンの作用を増 強又は減弱するおそれ があるので、併用 する場合にはジギト キシンの血中濃度の測定 を行うなど、観察を 十分に行之慎重に投 与すること。	本剤の肝酵素 誘導によりジ ギトキシンの血中 濃度半減期が 短縮すると考 えられる報告 がある。また、 機序は不明で あるが、ジギト キシンの血中濃度 半減期が延長 したとの報告 がある。	非ステロイド性消 炎鎮痛剤 (インドメタシン等)	本剤の利尿作用が減 弱されるおそれ がある。	非ステロイド性消 炎鎮痛剤のプロ スタグランジン合成 抑制による水、 ナトリウム体内貯留 傾向が、本剤の 水、ナトリウム排泄 作用に拮抗す るためと考え られている。
	リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿剤又は ACE 阻 害剤との併用によ り、リチウム中毒を起 こすことが報告され ているので、血中リチ ウム濃度に注意す ること。	ナトリウムイオン不足 はリチウムイオンの貯 留を促進する といわれている ため、ナトリウム 排泄を促進す ることにより 起こると考え られる。	尿酸排泄促進 剤 (プロベネシド 等)	尿酸排泄促進剤の尿 酸排泄作用を減弱す るおそれがある。	尿酸再吸収の 間接的増大に より、尿酸排泄 促進剤の作用 が抑制される。
	非ステロイド性 消炎鎮痛剤 インドメタシン等	カリウム保持製利尿剤と の併用により、その 降圧作用の減弱、腎 機能障害患者におけ る重度の高カリウム血 症の発現が報告され ている。	プロスタグランジン 産生が抑制さ れることによ って、ナトリウム貯 留作用による 降圧作用の減 弱、カリウム貯留作 用による血清カ リウム値の上昇が 起こると考え られる。 危険因子：腎機 能障害	カルバマゼピン	症候性低ナトリウム血 症があらわれること がある。	ナトリウム排泄作用 が増強され、低 ナトリウム血症が起 こる。

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	スピロノラクトン		トラセミド
使用上の注意	4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度について文献、自発報告等を参考に集計した。 (1)重大な副作用 1)電解質異常（高カリウム血症，低ナトリウム血症，代謝性アシドーシス等）：高カリウム血症，低ナトリウム血症，代謝性アシドーシス等の電解質異常があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。また，電解質異常に伴い，不整脈，全身倦怠感，脱力等があらわれることがあるので，このような場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2)急性腎不全：急性腎不全（電解質異常を伴うことがある）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し，適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用		4. 副作用 治験対象例で安全性が評価された 934 例中臨床検査値異常変動を除く副作用（自他覚症状）は 32 例（3.43%）41 件報告されている。主な副作用は，頭痛・頭重感 7 件（0.75%），倦怠感 4 件（0.43%），口渇 4 件（0.43%），めまい・立ちくらみ 2 件（0.21%）等であった。また，934 例中臨床検査値異常変動（発現件数/測定例数）は，血清尿酸値上昇 5.79%（46/795），血清カリウム値低下 1.05%（9/855），AST（GOT）上昇 1.05%（9/854），ALT（GPT）上昇 1.05%（9/854），CK（CPK）上昇 0.64%（4/625），クレアチニン上昇 0.58%（5/865），LDH 上昇 0.36%（3/841）等であった。〔承認時〕 (1)重大な副作用 1)肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。 2)血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 3)低カリウム血症，高カリウム血症（いずれも頻度不明）：低カリウム血症，高カリウム血症があらわれることがあり，血清カリウム値の異常変動に伴い，不整脈，全身倦怠感，脱力等が発現するおそれがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。
	内分泌	女性型乳房 ^{注1)} ，乳房腫脹，性欲減退，陰萎，多毛，月経不順，無月経，閉経後の出血，音声低音化	乳房腫瘍，乳房痛
	過敏症 ^{注2)}	発疹，蕁麻疹	そう痒
	精神神経系		眩暈，頭痛，四肢しびれ感，神経過敏，うつ状態，不安感，精神錯乱，運動失調，傾眠
	肝臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， γ -GTP 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇，ビリルビン上昇
	腎臓		BUN 上昇
	消化器	食欲不振，悪心・嘔吐，口渇，下痢，便秘	
	血液		白血球減少，血小板減少
	その他	倦怠感，心悸亢進，発熱，肝斑	筋痙攣，脱毛
	注1：減量又は中止によって通常減退ないしは消失するが，まれに持続する例もみられる。 注2：投与を中止すること。		
注) このような場合には，投与を中止すること。			

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	スピロノラクトン	トラセミド
使用上の注意	5. 高齢者のへ投与 高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。 (2) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 (3) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕 (4) 高齢者では腎機能又は肝機能が低下していることが多いため、高カリウム血症があらわれやすい。	5. 高齢者のへ投与 高齢者には、次の点に注意し、少量（4 mg）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。 (2) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 (3) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 授乳婦 ヒト母乳中へ移行することがあるので、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠初期又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で、生後には消失する一過性の骨格異常、胎児の化骨遅延及び出生児の体重増加抑制が、また、ウサギで母体毒性が認められている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが認められている。〕 ＜参考＞生殖・発生毒性試験 ラット受胎能及び一般生殖試験において、雌への投与で胎児の化骨遅延、出生児の体重増加抑制が認められたが、妊娠の成立、出生児の分化及び生殖能力に影響は認められなかった。ラット器官形成期投与試験において胎児に波状肋骨が認められたが成長とともに速やかに消失した。その他、出生児の成長、行動・機能及び生殖能力に影響は認められなかった。ウサギ器官形成期投与試験において、母体の状態悪化、体重増加抑制等の母体毒性及び胎児の着床後の死亡率の上昇傾向が認められたが、催奇形性はみられなかった。ラット周産期及び授乳期投与試験において、本剤の利尿作用による母動物の哺育不全に伴う出生児で生存率低下や体重減少が観察されたが、次世代の分化、行動・機能及び生殖能力には影響は認められなかった。
	7. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与により悪心、嘔吐、傾眠状態、精神錯乱、斑状丘疹、紅斑、下痢、電解質失調、脱水を起こす可能性がある。 (2) 処置 本剤の投与を中止し、食事を含むカリウムの摂取を制限すること。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	スピロノラクトン	トラセミド
使用上の注意	8. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない。また、乳児については「慎重投与」の項参照〕	8. 過量投与 症状：電解質及び体液喪失により血圧低下、心電図異常、血栓塞栓症、急性腎不全、譫妄状態等を起こす可能性がある。 処置：胃洗浄、活性炭により本剤の吸収を制限する。患者の状態を観察しながら水分及び電解質の補充を行う。本剤は血液透析によって除去できない。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)
	10. その他の注意 (1)夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。 (2)ラットに24カ月経口投与した癌原性試験において内分泌臓器の腫瘍及び肝臓の増殖性変化がみられたとの報告がある。また、長期間服用した患者（男女とも）に乳癌が発生したとする症例報告がある。	10. その他の注意 特殊毒性：変異原性及び抗原性は認められていない。がん原性試験において、ラット 18 mg～9 mg/kg 群*（浮腫の臨床最高用量の約 68 倍）の雌にのみ腎臓腫瘍の発生率の上昇が認められた。その他の器官・組織では特異的な腫瘍発生は認められていなかった。（*52 週まで 18 mg/kg を、それ以降は 9 mg/kg を投与した。）
備考	添付文書：2010 年 1 月改訂	添付文書：2009 年 10 月改訂

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (1)

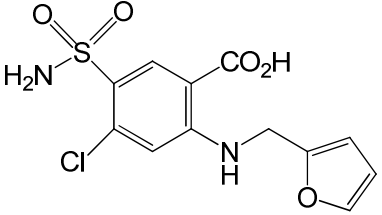
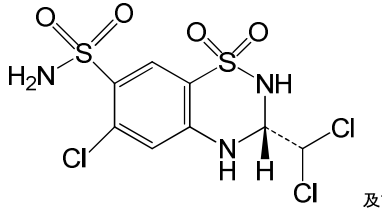
一般的名称	フロセミド	トリクロルメチアジド
販売名	ラシックス錠 20 mg, ラシックス錠 40 mg ラシックス細粒 4%	フルイトラン錠 1 mg, フルイトラン錠 2 mg
会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	1965 年 3 月 30 日	2009 年 1 月 14 日 (錠 1 mg) 1960 年 8 月 22 日 (錠 2 mg)
再評価年月	1994 年 6 月 (再評価結果)	1998 年 3 月 (錠 2 mg の再評価結果)
再審査年月	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体
剤形・含量	1 錠中に日局フロセミド 20 mg 又は 40 mg を含有する。1g 中に日局フロセミド 40 mg を含有する。	1 錠中にトリクロルメチアジド 1 mg 又は 2 mg を含有する。
効能又は効果	高血圧症（本態性、腎性等），悪性高血圧，心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症，末梢血管障害による浮腫，尿路結石排出促進	高血圧症（本態性、腎性等），悪性高血圧，心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症
用法及び用量	ラシックス錠 20 mg, ラシックス錠 40 mg : 通常，成人にはフロセミドとして 1 日 1 回 40～80 mg を連日又は隔日経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。腎機能不全等の場合にはさらに大量に用いることもある。ただし，悪性高血圧に用いる場合には，通常，他の降圧剤と併用すること。 ラシックス細粒 4% : 通常，成人にはフロセミドとして 1 日 1 回 40～80 mg（本剤 1～2g）を連日又は隔日経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。腎機能不全等の場合にはさらに大量に用いることもある。ただし，悪性高血圧に用いる場合には，通常，他の降圧剤と併用すること。	通常，成人にはトリクロルメチアジドとして 1 日 2～8 mg を 1～2 回に分割経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。ただし，高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また，悪性高血圧症に用いる場合には，通常，他の降圧剤と併用すること。
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1.無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕 2.肝性昏睡の患者〔低カリウム血症によるアルカローシスの増悪により肝性昏睡が悪化するおそれがある。〕 3.体液中のナトリウム，カリウムが明らかに減少している患者〔電解質失調を起こすおそれがある。〕 4.スルホンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1.無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕 2.急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕 3.体液中のナトリウム，カリウムが明らかに減少している患者〔低ナトリウム血症，低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕 4.チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	フロセミド	トリクロルメチアジド
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)進行した肝硬変症のある患者〔肝性昏睡を誘発することがある。〕 (2)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕 (3)重篤な腎障害のある患者〔排泄遅延により血中濃度が上昇する。〕 (4)肝疾患・肝機能障害のある患者〔肝性昏睡を誘発することがある。〕 (5)本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔痛風発作を起こすおそれがある。糖尿病を悪化するおそれがある。〕 (6)下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調を起こすおそれがある。〕 (7)手術前の患者〔1)昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることがある。2)ツボクラリン等の麻痺作用を増強することがある。3.相互作用〕の項参照〕 (8)ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH 又はグリチルリチン製剤の投与を受けている患者〔「3.相互作用」の項参照〕 (9)減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕 (10)高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照〕 (11)小児等〔「7.小児等への投与」の項参照〕 (1)～(11)項は「4.副作用」の項の「(2)その他の副作用」の項参照	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)進行した肝硬変症のある患者〔肝性昏睡を誘発することがある。〕 (2)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕 (3)重篤な腎障害のある患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕 (4)肝疾患・肝機能障害のある患者〔肝機能を更に悪化させるおそれがある。〕 (5)本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。〕 (6)下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調を起こすおそれがある。〕 (7)高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕 (8)ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者〔「相互作用」の項参照〕 (9)減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強される。〕 (3)～(11)項は「副作用(2)その他の副作用 代謝異常」の項参照
	2. 重要な基本的注意 (1)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。 (2)連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。 (3)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。 (4)夜間の休息がとくに必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、昼間に投与することが望ましい。	2. 重要な基本的注意 (1)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。 (2)連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。 (3)夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。 (4)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	フロセミド			トリクロルメチアジド		
使用上の注意	3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)			3. 相互作用 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	併用により血管壁の反応性が低下するためと考えられている。	バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。
	ツボクサリン及びその類似作用物質 ツボクサリン塩化物塩酸塩水和物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	利尿剤による血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。	昇圧アミン ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。	併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルエピネフリンの放出抑制が起こることが、動物試験で報告されている。
	他の降圧剤 β-遮断剤 等	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧剤との併用により降圧作用が増強される。	ツボクサリン及びその類似作用物質 ツボクサリン塩化物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	利尿剤による血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。
	ACE 阻害剤 A-II 受容体拮抗剤	本剤投与中に ACE 阻害剤又は A-II 受容体拮抗剤を初めて投与もしくは増量した際に、高度の血圧低下や、腎不全を含む腎機能の悪化を起こすことがある。これらの薬剤を初めて投与する場合や増量する場合は、本剤の一時休薬もしくは減量等を考慮すること。	本剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤を投与することによりレニン-アンジオテンシン系をブロックする結果、急激な血圧低下を起こすと考えられる。	他の降圧剤 ACE 阻害剤、β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により、降圧作用が増強されるとの報告がある。
	アミノグリコチド系 抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩	第8脳神経障害 (聴覚障害) を増強するおそれがある。	アミノグリコチド系抗生物質の内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もある。	ジギタリス剤 ジゴキシン、ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値、ジギタリス血中濃度等に注意すること。	チアジド系利尿剤による血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋 Na ⁺ -K ⁺ ATP ase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。
	シスプラチン	聴覚障害が増強するおそれがある。	シスプラチンの内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もある。	糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	共にカリウム排泄作用を有する。
	アミノグリコチド系 抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩 セファロスポリン系 抗生物質 セファロチンナトリウム	腎毒性を増強するおそれがある。	近位尿細管でのナトリウム再吸収の増加に伴い、抗生物質の再吸収も増加することにより、組織内濃度が上昇し腎毒性が増強する。	糖尿病用剤 SU 剤、インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	機序は明確ではないが、チアジド系利尿剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	フロセミド			トリクロルメチアジド		
使用上の注意	(続き)			(続き)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ジギタリス剤 ジギトキシン ジゴキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強するおそれがあるの で、血清カリウム値及び 血中ジギタリス濃度に 注意すること。	利尿剤による血清 カリウム値の低下によ り、多量のジギタリス が心筋 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase に結合し、 心収縮力増強と不 整脈が起こる。	リチウム 炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒 (振戦、消化器愁訴 等)が増強される。 措置方法：血清リチウム 濃度の測定を行うな ど注意すること。	チアジド系利尿 剤は遠位尿細 管でナトリウムの再 吸収を抑制す るが、長期投与 では近位尿細 管で代償的にナ トリウム、リチウムの再 吸収を促進し、 リチウムの血中濃 度が上昇する。
	糖質副腎皮質ホ ルモン剤 ヒドロコルチゾン ACTH ゲリチルチン製剤 強力オミノファーゲ ンC 甘草含有製剤	過剰のカリウム放出に より、低カリウム血症が 発現するおそれがある。	共にカリウム排泄作用 を有する。	コレスチラミン	利尿降圧作用が減弱 される。	コレスチラミンの吸着 作用により、利 尿剤の吸収が 阻害される。
	糖尿病用剤 スルホニルウレア剤 インスリン	糖尿病用剤の作用 を著しく減弱する おそれがある。	細胞内外のカリウム喪 失がインスリン分泌の 抑制、末梢でのイン スリン感受性の低下を もたらす。	非ステロイド系消炎鎮 痛剤 インドメタシン 等	利尿降圧作用が減弱 されることがある。	非ステロイド系消炎鎮 痛剤のプロ stagランジンを合成 酵素阻害作用 による腎内プロ stagランジンの減 少が、水・ナトリウ ムの体内貯留を 引き起こし、利 尿剤の作用と 拮抗する。
	リチウム 炭酸リチウム	リチウム毒性を増強す るおそれがあるの で、血中リチウム濃度等 に注意する。	リチウムの腎での再吸 収を促進し、リチウ ムの血中濃度が上昇 する。			
	サリチル酸誘導体 サリチル酸ナトリウム アスピリン	サリチル酸誘導体毒性 が発現するおそれ がある。	腎の排泄部位にお いて両剤の競合が 起こり、サリチル酸誘 導体の排泄が遅れ サリチル酸中毒が起こ る。			
	非ステロイド性消 炎鎮痛剤 インドメタシン	本剤の利尿作用を 減弱するおそれ がある。	非ステロイド性消炎鎮 痛剤が腎でのプロ stagランジン合成を阻 害し、水、塩類の 体内貯留を引き起 こし利尿剤の作用 と拮抗する。			
	尿酸排泄促進 剤 プロベネチド	尿酸排泄促進剤の 尿酸排泄作用を減 弱するおそれがあ る。	尿酸再吸収の間接 的増大により、尿 酸排泄促進剤の作 用が抑制される。			
	カルバマゼピン	症候性低ナトリウム血症 が発現するおそれ がある。	ナトリウム排泄作用が 増強され、低ナトリウム 血症が起こる。			
	その他の強心 剤 塩酸コルホルシン ダロバート	心室性期外収縮等 の不整脈の発現を 助長させるおそれ がある。	本剤により電解質 失調が引き起こさ れ、併用により不 整脈が発現する可 能性がある。			
	シクロスポリン	痛風性関節炎を起 こすおそれがある。	フロセミドによって引 き起こされる高尿 酸血症とシクロスポリン による尿酸塩排泄 阻害により、副作 用が悪化する。			
	V ₂ -受容体拮抗 剤 モサバプタン塩酸 塩	利尿作用が増強す るおそれがある。血 圧、脈拍数、尿量、 血清ナトリウム濃度等を 頻回にチェックし、 脱水症状の発現に 注意すること、	利尿作用を増強さ せる。			

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (5)

一般名称	フロセミド	トリクロルメチアジド				
使用上の注意	4. 副作用 本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 2)再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、赤芽球癆…再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、赤芽球癆があらわれることがあるので、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。 3)水疱性類天疱瘡…水疱性類天疱瘡があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。 4)難聴…難聴をきたすことがあるので、このような症状があらわ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。 5)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TNE）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）、多形紅斑…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。 6)心室性不整脈（Torsades de pointes）…低カリウム血症を伴う心室性不整脈があらわれることがあるので、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。 7)間質性腎炎…間質性腎炎があらわれることがあるので、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。 (2)その他の副作用		4. 副作用 再評価結果における安全性評価対象例 347 例中、副作用は 24 例（6.9%）に認められた。 (1)重大な副作用 再生不良性貧血（0.1%未満）：再生不良性貧血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こと。 (2)重大な副作用（類薬） 間質性肺炎、肺水腫：類似化合物のヒドロクロロチアジドで、間質性肺炎、肺水腫があらわれることが報告されている。 (3)その他の副作用			
			種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
	血液 ^{注1)}		過敏感 ^{注1)}	発疹、顔面潮紅、光線過敏症		
	血液 ^{注1)}					白血球減少、血小板減少、紫斑
	代謝異常		電解質失調（低ナトリウム血症、低カリウム血症、低クロール性アルカローシス、血中カルシウムの上昇等）、血清脂質増加 ^{注2)} 、高尿酸血症 ^{注2)} 、高血糖症 ^{注2)}			
	肝臓					肝炎
	消化器			食欲不振、悪心・嘔吐、口渇、腹部不快感、便秘	胃痛、脾炎、下痢、唾液腺炎	
	精神神経系			眩暈、頭痛		知覚異常
	眼					視力異常（霧視等）、黄視症
	その他			倦怠感、動悸		鼻閉、全身性紅斑性狼瘡の悪化、筋痙攣
	血液 ^{注1)}		頻度不明			
	血液 ^{注1)}		貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増加、溶血性貧血			
	代謝異常 ^{注2)}		低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス、高尿酸血症、高血糖症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症			
	皮膚 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、発赤、光線過敏症、そう痒症、水疱性皮膚炎、紫斑			
	消化器		食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、口渇、脾炎 ^{注3)} （血清アマラーゼ値上昇）			
肝臓 ^{注1)}		黄疸、肝機能異常、胆汁うっ滞				
腎臓 ^{注4)}		BUN 上昇、クレアチン上昇				
精神神経系		めまい、頭痛、知覚異常、聴覚障害				
その他		脱力感、倦怠感、起立性低血圧、筋痙攣、味覚異常、血管炎、発熱				
注 1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注 2) 異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 注 3) 脾炎があらわれるとの報告があるので、血清アマラーゼ値の上昇に注意すること。 注 4) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。						
注 1: 症状（異常）が認められた場合には投与を中止すること。 注 2: 異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。						

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	フロセミド	トリクロルメチアジド
使用上の注意	5. 高齢者のへ投与 高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。 (2) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮をきたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 (3) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕 (4) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。	5. 高齢者のへ投与 高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。 (2) 特に心疾患等のある高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 (3) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕 (4) 高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠初期又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠初期の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中に移行する。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠後期には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔チアジド系薬剤では、新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔類薬で母乳中に移行することが報告されている。〕
	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児 生後数週間以内の呼吸窮迫症の低出生体重児では、動脈管開存のリスクが増加する可能性がある。動脈管開存及び硝子膜症のため浮腫を生じた重度の低出生体重児に投与したところ腎石灰化症があらわれたとの報告があるので慎重に投与すること。 (2) 乳児 乳児では電解質バランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。	7. 小児等への投与 乳児は電解質のバランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。
	8. 過量投与 徴候、症状：電解質及び体液喪失により血圧低下、心電図異常、血栓症、急性腎不全、譫妄状態等を起こす可能性がある。 処置：胃洗浄、活性炭により本剤の吸収を制限する。患者の状態を観察しながら水分及び電解質の補充を行う。本剤は血液透析によって除去できない。	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 （PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	フロセミド	トリクロルメチアジド
使用上の注意	10. その他の注意 ヨード造影剤による造影剤腎症の発症リスクの高い患者に本剤を投与した時、造影剤投与前に輸液のみ行った群に比べ、造影剤投与後の腎機能悪化の割合が高かったとの報告がある。	—
備 考	添付文書：2010 年 6 月改訂	添付文書：2009 年 1 月改訂



2010年9月作成

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87 2139

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

サムスカ®錠15mg

トルバプタン錠

Samsca® tablets 15mg

承認番号	00000XXX00000
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009年5月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

XX00X0X00

【警 告】

本剤投与時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあること及び急激な利尿により脱水症状があらわれるおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は類似化合物（モザパブタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
3. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により脱水のおそれがある。〕
4. 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。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
サムスカ錠15mg	1錠中トルバプタン15mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	性 状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
サムスカ錠15mg	青色の割線入りの素錠		8	3.1	約180

【効能・効果】

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は他の利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはトルバプタンとして15mgを1日1回経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 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。〕
- (2) 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕

- (3) 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。（「臨床成績」の項参照）
- (4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量（7.5mg）から開始することが望ましい。（「1. 慎重投与(1)、(2)」の項参照）
- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照）
- (6) CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、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。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕（「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）
- (7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）
- (2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔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。〕（「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (3) 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。〕（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照）
- (4) 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。〕「4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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、他の利尿薬と併用して使用すること。
- (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う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、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- (3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような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。
- (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時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は週に数回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。
- (5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、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。（「1. 慎重投与(1)」の項参照）
- (6) 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るおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照）
- (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。

3. 相互作用

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

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、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。〔薬物動態〕の項参照)
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	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがある。これらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。〔薬物動態〕の項参照)
ジゴキシン	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。〔薬物動態〕の項参照)
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
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	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例213例中143例 (67.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇65件 (30.5%)、BUN上昇28件 (13.1%)、血中尿酸上昇20件 (9.4%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 腎不全 (0.1~5%未満) : 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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症 (0.1~5%未満) : 急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、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、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5 %以上	0.1~5 %未満	頻度不明*
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器	口渇、便秘	悪心、下痢	食欲不振
循環器		血圧低下	
代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血	
その他		倦怠感、発熱	無力症

* : 海外でのみ認められている副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験 (ウサギ) で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている¹⁾。また、動物実験 (ウサギ²⁾、ラット³⁾) で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている³⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候・症状 : 多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置 : 呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時 : PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に本剤15~120mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す⁴⁾。

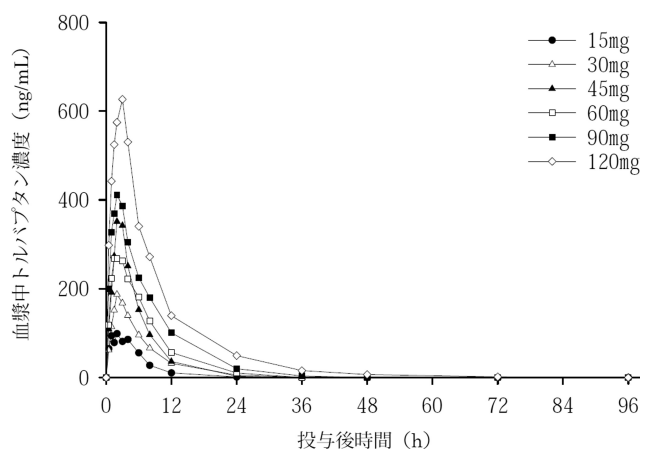


図1 健康成人におけるトルパプタン投与時の血漿中濃度推移 (平均値)
6例、30mg群のみ12例

表1 トルバブタン単回投与時の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ のみ中央値(範囲)、6例、30mg群のみ12例)

注) 本剤の承認された用量は1日1回15mgである。

(2) 反復投与

健康成人に本剤30~120mgを空腹時1日1回7日間反復経口投与した時のトルバブタンの血漿中濃度に累積はみられなかった^{5,6)}。

心性浮腫患者に本剤15mgを1日1回7日間反復経口投与した時のトルバブタンの薬物動態パラメータを表2に示す⁷⁾。

表2 心性浮腫患者にトルバブタン15mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ のみ中央値(範囲)、10例)

注) 本剤の承認された用量は1日1回15mgである。

(3) 食事の影響

健康成人に本剤15mgを単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では $C_{\max}$ 及びAUCはそれぞれ1.3倍及び1.1倍であった⁸⁾。

(4) 絶対的バイオアベイラビリティ (外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは56%であった⁹⁾。

2. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった (*in vitro*、限外ろ過)¹⁰⁾。

3. 代謝酵素

本剤は、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*)¹¹⁾。

4. 排泄 (外国人による成績)

健康成人に、¹⁴C-トルバブタン60mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった¹²⁾。

5. 相互作用 (外国人による成績)

- 健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤の $C_{\max}$ 及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹³⁾。
- 健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、本剤の $C_{\max}$ 及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった¹⁴⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤の $C_{\max}$ 及びAUCはそれぞれ1/6及び1/8になった¹⁵⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の基質であるロバスタチン80mgと本剤90mgの併用により、ロバスタチンの $C_{\max}$ 及びAUCは1.3倍及び1.4倍になった¹⁶⁾。ロバスタチン80mgと本剤60mgの併用により本剤の $C_{\max}$ とAUCはいずれも1.2倍になった¹⁷⁾。
- 不整脈患者において、CYP3A4の基質であるアミオダロン200mgと本剤90mgの併用によるアミオダロンの薬物動態の変化は5%未満であった¹⁸⁾。
- 健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン25mgと本剤60mgの併用により、R-ワルファリンとS-ワルファリンの薬物動態は影響を受けなかった¹⁹⁾。
- 健康成人において、ジゴキシン0.25mgと本剤60mgの併用により、ジゴキシンの $C_{\max}$ 及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤の $C_{\max}$ とAUCは、いずれも1.1倍になった²⁰⁾。
- 健康成人において、本剤30mgとフロセミド80mgとの併用により、本剤の $C_{\max}$ 及びAUCはいずれも1.2倍になった。ヒドロクロロチアジド100mgとの併用により、本剤の $C_{\max}$ 及びAUCは変化しなかった。本剤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²¹⁾。

6. その他

肝障害: 肝性浮腫患者に本剤15mgを投与した時のAUCは、中等度肝障害患者 (Child-pugh分類Aまたは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²²⁾。

高齢者 (65歳以上)、性別: トルバブ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²³⁾。

〔臨床成績〕

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、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を対象に、本剤15mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、本剤15mg群-1.54±1.61kg (ベースライン: 59.42±12.30kg, 53例) (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.45±0.93kg (ベースライン: 55.68±12.60kg, 57例) であり、本剤投与群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた ($p<0.0001$, t 検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した (図2)。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、肝腫大、下肢浮腫) が改善した (表3)²⁴⁾。

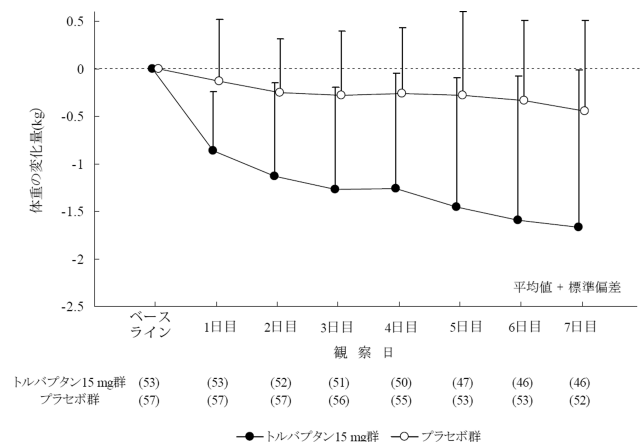


図2 体重のベースラインからの変化量 (プラセボとの二重盲検比較試験)

表3 心性浮腫に伴う所見の変化 (プラセボとの二重盲検比較試験)

心性浮腫に伴う所見	トルバブタン15mg群	プラセボ群
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-2.03±2.81 [27]	-0.51±1.18 [19]
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.07±0.89 [18]	-0.35±1.00 [17]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	63.9 [23/36]	42.1 [16/38]

(平均値±標準偏差)

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) バソプレシンV₂-受容体拮抗作用^{25,26)}

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

(2) 利尿作用^{26,27)}

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

(3) 抗浮腫作用^{28~30)}

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

示し、前負荷を軽減させた。

2. 作用機序

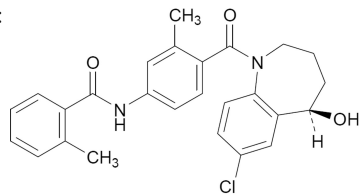
トルバプタンは、バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：トルバプタン [Tolvaptan (JAN)]

化学名：N-[4-[(5*RS*)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl]-2-methylbenzamide

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のメタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。

融点：224～228℃

〔包装〕

サムスカ錠15mg：100錠（PTP）、100錠（プラスチックボトル入）

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 宮武 昌也：社内資料（ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験Ⅱ），1999
- 2) 上杉 透：社内資料（妊娠ウサギにおけるトキシコキネティクス：胚への移行），2005
- 3) 白仁田 明生：社内資料（ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行），2005
- 4) 東 純一：社内資料（単回経口投与試験），2002
- 5) 東 純一：社内資料（反復経口投与試験1），2003
- 6) 東 純一：社内資料（反復経口投与試験2），2006
- 7) 平山 篤志：社内資料（臨床薬理試験），2009
- 8) 東 純一：社内資料（食事の影響の検討），2008
- 9) Hunt, T. L.：社内資料（絶対的バイオアベイラビリティ試験），2006
- 10) 工藤 庄次：社内資料（ヒト血漿における蛋白結合），1995
- 11) 工藤 庄次：社内資料（P450発現系によるin vitro代謝試験），1997
- 12) Laurent, A. L.：社内資料（吸収、分布、代謝、排泄試験），2001
- 13) Leese, P. T.：社内資料（ケトコナゾールとの相互作用），2000
- 14) Goldwater, D. R.：社内資料（グレープフルーツジュースとの相互作用），2005
- 15) Morrison, R. A.：社内資料（リファンピシンとの相互作用），2006
- 16) Galitz, L. A.：社内資料（ロバスタチンとの相互作用1），2002
- 17) Leese, P. T.：社内資料（ロバスタチンとの相互作用2），2003
- 18) Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol Ther., 10 (3), 165-171, 2005
- 19) Leese, P. T.：社内資料（ワルファリンとの相互作用），2003
- 20) Shoaf, S. E. et al.：J Clin Pharmacol., Aug 2, 2010（掲載予定）
- 21) Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol., 50(2), 213-222, 2007
- 22) 金 盛烈：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），2009
- 23) Carlson, J. D.：社内資料（年齢、性別による影響），2001
- 24) 福並 正剛：社内資料（プラセボを対照とした二重盲検比較試験），2008.

- 25) Yamamura, Y. et al.：J Pharmacol Exp Ther., 287(3), 860-867, 1998
- 26) Miyazaki, T. et al.：Cardiovasc Drug Rev., 25(1), 1-13, 2007
- 27) Hirano, T. et al.：J Pharmacol Exp Ther., 292(1), 288-294, 2000
- 28) 山下 達也：社内資料（浮腫モデルにおける作用1），2009
- 29) 宮崎 俊樹：社内資料（浮腫モデルにおける作用2），2008
- 30) 山村 由孝：社内資料（心不全モデルにおける作用），2002

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 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



製造販売元

大塚製薬株式会社

Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

サムス力錠 15 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び 「使用上の注意」設定根拠

大塚製薬株式会社

（2010 年 7 月）

目次

目次	2
1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」 及び 「使用上の注意」 設定根拠	3
1.8.1 効能・効果設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果.....	3
1.8.1.2 設定根拠	3
1.8.2 用法・用量設定根拠	8
1.8.2.1 用法・用量.....	8
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠.....	8
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意について.....	10
1.8.3 「使用上の注意」 及び設定根拠.....	11

1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.1 効能・効果設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

1.8.1.2 設定根拠

「心性浮腫」とは、心疾患が原因で浮腫を来した場合を指し、多くは心不全により生じる。心不全患者では、細胞外液量、血漿量、血液量が共に増大し、体液貯留状態にある。その結果、下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、肺ラ音、Ⅲ音などが出現する。心性浮腫の治療の基本は、水・ナトリウム貯留を防ぐための水分・塩分摂取の制限である。しかし、水分・塩分制限だけでは軽快しない場合が多く、利尿薬が適応される。心性浮腫に対して使用される利尿薬は、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬及び抗アルドステロン薬の3種類であり、いずれもナトリウム排泄を増加させ、ループ利尿薬及びサイアザイド系利尿薬はカリウム排泄も増加させる。トルバプタンは、腎集合管のバソプレシン V_2 -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。既存の利尿薬とは作用機序が異なり、尿中電解質排泄に影響を与えることなく利尿作用を示す。この薬理学的特徴から、既存の利尿薬治療では、電解質低下や副作用で利尿効果が不十分でも増量できない心性浮腫患者、又は既存の利尿薬で効果不十分な心性浮腫患者に対する臨床開発を進めることとし、他の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められる心性浮腫患者を対象に、体液貯留状態の改善を評価するための試験を実施した。

心性浮腫患者を対象とした国内でのプラセボ対照試験は、用量設定試験(156-■-001)及びプラセボとの二重盲検比較試験(156-■-002)である。いずれの試験においても、併用する利尿薬の用法・用量を観察期から固定し、治療期からトルバプタンを追加投与して有効性と安全性を評価した。主要評価項目は、全身的な体液貯留状態を客観的に評価しうる指標である体重のベースラインからの変化量とし、副次的評価項目は心性浮腫に伴う所見とした。これらの試験の概略を以下に示す。

試験名	用量設定試験 (156- ■■ -001)	プラセボとの二重盲検比較試験 (156- ■■ -002)
試験デザイン	多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4群並行群間	多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2群並行群間
用法・用量	15 mg 1日1回 30 mg 1日1回 45 mg 1日1回 プラセボ 1日1回	15 mg 1日1回 プラセボ 1日1回
投与期間	7日	
主たる選択基準	- ループ利尿薬としてフロセミド 40 mg/日以上を使用している患者（ループ利尿薬以外の経口利尿薬の使用は問わない） - 浮腫，頸静脈怒張，肺うっ血，肝腫大又はⅢ音のいずれかが認められる患者 20歳以上 80歳未満	- 以下のいずれかの利尿薬治療を受けている患者 ①フロセミド 40 mg 相当量以上のループ利尿薬を使用 ②ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用（用量不問） ③ループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用（用量不問） - 下肢浮腫，頸静脈怒張又は肺うっ血のいずれかが認められる患者 20歳以上 85歳以下
主要評価項目	体重のベースラインからの変化量	
副次的評価項目	体重の変化率，頸静脈怒張，肝腫大，下肢浮腫，肺うっ血，下肢浮腫と肺うっ血の複合評価，その他の浮腫（プラセボとの二重盲検比較試験のみ），肺ラ音，Ⅲ音，心胸郭比等	

プラセボとの二重盲検比較試験（156-■■-002）では，既存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を対象に，トルバプタン 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与して，有効性と安全性を検討した。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は，トルバプタン 15 mg 群 -1.54 ± 1.61 kg（53 例）（平均値 ± 標準偏差，以下同様），プラセボ群 -0.45 ± 0.93 kg（57 例）であった。トルバプタン群の体重は，プラセボ群に比べ有意に減少し（ $p < 0.0001$ ， t 検定），プラセボ群との差は -1.09 kg（95%信頼区間： $-1.58 \sim -0.60$ ）であった（表 1.8-1）。以上より心性浮腫に対するトルバプタンの有効性が検証された。

また，頸静脈怒張の最終投与時のベースラインからの変化量は，トルバプタン 15 mg 群 -2.03 ± 2.81 cm，プラセボ群 -0.51 ± 1.18 cm であり，肝腫大については，それぞれ -1.07 ± 0.89 cm， -0.35 ± 1.00 cm であった。下肢浮腫の最終投与時における改善率は，トルバプタン 15 mg 群 63.9%，プラセボ群 42.1%であり，肺うっ血については，それぞれ 50.0%，45.2%，その他の浮腫についてはそれぞれ 50.0%，12.5%であった。最終投与時の肺ラ音の消失率は，トルバプタン 15 mg 群 77.8%，プラセボ群 40.0%，Ⅲ音については，それぞれ 44.4%，30.8%であった（表 1.8-2）。

心不全症状については，投与前後で NYHA 心機能分類を検討した。ベースラインでは NYHA II 度の被験者が最も多く，両群合わせて 56.0%（61/109 例），次いで NYHA III 度の被験者が 28.4%（31/109 例）であった。トルバプタン 15 mg 群では，NYHA 心機能分類を悪化させることはなく，

35.8% (19/53 例) が改善した。プラセボ群では1 例が悪化し, 23.2% (13/56 例) が改善した (表 1.8-3)。

表 1.8-1 体重のベースラインからの変化量 (156-002)

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

a : ベースラインからの変化量

p値 : t検定

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 7.4.1.1-1>

表 1.8-2 心性浮腫に伴う所見に対する効果 (156-002)

心性浮腫に伴う所見	トルバプタン 15 mg	プラセボ	プラセボとの比較
頸静脈怒張変化量* (cm) (例数)	-2.03 ± 2.81 (27)	-0.51 ± 1.18 (19)	p = 0.0317 t 検定
肝腫大変化量* (cm) (例数)	-1.07 ± 0.89 (18)	-0.35 ± 1.00 (17)	p = 0.0327 t 検定
下肢浮腫改善率 (%) (例数)	63.9 (23/36)	42.1 (16/38)	p = 0.0681 Fisher の直接確率法
肺うっ血改善率 (%) (例数)	50.0 (22/44)	45.2 (19/42)	p = 0.6726 Fisher の直接確率法
その他の浮腫改善率 (%) (例数)	50.0 (5/10)	12.5 (1/8)	p = 0.1516 Fisher の直接確率法
肺ラ音消失率 (%) (例数)	77.8 (7/9)	40.0 (2/5)	p = 0.2657 Fisher の直接確率法
Ⅲ音消失率 (%) (例数)	44.4 (4/9)	30.8 (4/13)	p = 0.6619 Fisher の直接確率法

*平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 7.4.1.2.3-1, 表 7.4.1.2.4-1, 表 7.4.1.2.7-1, 表 7.4.1.2.8-1, 表 7.4.1.2.8-2, 表 11.2-12 より作成>

表 1.8-3 NYHA 心機能分類の改善率 (156-002)

トルバプタン 15 mg	プラセボ
35.8% (19/53 例)	23.2% (13/56 例)

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 9.5.4-1 より作成>

用量設定試験（156-001）では、フロセミド 40 mg/日以上を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン 15 mg, 30 mg, 45 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与して、体重減少に対する用量反応性を検討した。トルバプタン 15 mg 群では、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は、プラセボ群 -0.53 ± 0.96 kg (28 例) に対し、 -1.62 ± 1.55 kg (28 例) であった（表 1.8-4）。また、頸静脈怒張の最終投与時のベースラインからの変化量は、プラセボ群 -0.93 ± 2.11 cm に対し、15 mg 群 -1.91 ± 2.64 cm であり、肝腫大については、プラセボ群 -0.47 ± 0.95 cm, 15 mg 群 -1.09 ± 1.47 cm であった。下肢浮腫の最終投与時における改善率は、プラセボ群 38.9% に対し、15 mg 群 73.7% であり、肺うっ血については、プラセボ群 38.5% に対し、15 mg 群 68.2% であった。最終投与時の肺ラ音の消失率は、プラセボ群 16.7% に対し、15 mg 群 40.0% であり、Ⅲ音の消失率は、プラセボ群 11.1% に対し、15 mg 群 54.5% であった（表 1.8-5）。

表 1.8-4 体重のベースラインからの変化量（156-001）

	トルバプタン			プラセボ
	15 mg	30 mg	45 mg	
体重の				
ベースラインの値 (kg)	57.08 ± 12.11 (28)	59.62 ± 12.17 (33)	68.59 ± 16.06 (28)	56.37 ± 12.40 (28)
最終投与時*体重の	-1.62 ± 1.55 (28)	-1.35 ± 1.54 (33)	-1.85 ± 1.10 (27)	-0.53 ± 0.96 (28)
ベースラインからの変化量 (kg)	p=0.0074	p=0.0459	p=0.0010	

平均値 ± 標準偏差 (例数), *: LOCF による。p 値: Dunnett の方法を用いてプラセボ群と比較。

<資料番号 5.3.5.1-01: 表 7.4-1 より作成>

表 1.8-5 心性浮腫に伴う所見に対する効果（156-001）

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

*平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.5.1-01: 追加解析報告書 1, 3, 4 より作成>

ループ利尿薬等の他の利尿薬を使用しているも体液貯留状態にある心不全患者を対象とした、二つのプラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目である体重減少が認められ、心性浮腫に伴う所見の改善が示されたことより、トルバプタンの心性浮腫に対する有効性が確認され

たと判断した。

以上のことからトルバプタンの効能・効果を「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」と設定した。

1.8.2 用法・用量設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

通常，成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

(1) 推奨用量について

用量設定試験（156-■-001）では，フロセミド 40 mg/日以上を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に，トルバプタン 15 mg，30 mg，45 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与して，体重減少に対する用量反応性を検討した。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は，プラセボ群 -0.53 ± 0.96 kg（28 例）に対し，15 mg 群 -1.62 ± 1.55 kg（28 例），30 mg 群 -1.35 ± 1.54 kg（33 例），45 mg 群 -1.85 ± 1.10 kg（27 例）であった。すべてのトルバプタン群においてプラセボ群間との有意差が認められた（ $p < 0.05$ ，Dunnett 法）が，体重減少量には用量反応性は認められなかった（表 1.8-4）。また，頸静脈怒張の最終投与時のベースラインからの変化量は，プラセボ群 -0.93 ± 2.11 cm に対し，15 mg 群 -1.91 ± 2.64 cm，30 mg 群 -1.24 ± 1.85 cm，45 mg 群 -1.70 ± 1.80 cm であり，肝腫大については，プラセボ群 -0.47 ± 0.95 cm に対し，15 mg 群 -1.09 ± 1.47 cm，30 mg 群 -0.67 ± 0.75 cm，45 mg 群 -0.97 ± 1.05 cm であった。下肢浮腫の最終投与時における改善率は，プラセボ群 38.9%に対し，15 mg 群 73.7%，30 mg 群 75.0%，45 mg 群 62.5%であり，肺うっ血については，プラセボ群 38.5%に対し，15 mg 群 68.2%，30 mg 群 52.9%，45 mg 群 62.5%であった（表 1.8-5）。これら心性浮腫に伴う所見の変化についても，体重の変化量と同様に用量反応性は認められなかった。24 時間尿量の投与 1 日目におけるベースラインからの変化量は，プラセボ群 40 ± 414 mL に対し，15 mg 群 1166 ± 755 mL，30 mg 群 1599 ± 1134 mL，45 mg 群 2190 ± 1520 mL であり，用量反応性が認められた。最も多く発現した有害事象は口渇で，発現率はトルバプタン 15 mg 群 21.4%（6/28 例），30 mg 群 27.3%（9/33 例），45 mg 群 53.6%（15/28 例），プラセボ群 10.3%（3/29 例）であった。脱水は，トルバプタン 15 mg 群では発現しなかったが，30 mg 群 9.1%（3/33 例），45 mg 群 21.4%（6/28 例），プラセボ群 6.9%（2/29 例）で発現し，このうち 45 mg 群の 1 例は高度なものであった。

用量設定試験（156-■-001）において，15 mg，30 mg，45 mg の有効性は同程度であり，有害事象の発現頻度は高用量ほど高かったことから，推奨用量としてトルバプタン 15 mg を選択し，第Ⅲ相試験へと移行した。

プラセボとの二重盲検比較試験（156-■-002）では，トルバプタン 15 mg 1 日 1 回 7 日間投与の有効性を検証し，安全性を確認した。最終投与時の体重のベースラインからの変化量は，トルバプタン 15 mg 群 -1.54 ± 1.61 kg，プラセボ群 -0.45 ± 0.93 kg で，トルバプタン群とプラセボ群間に有意差がみられた（ $p < 0.0001$ ， t 検定）（表 1.8-1）。トルバプタン 15 mg 群の 3%以上の被験者で発現し，かつプラセボ群より 3%以上多く発現した有害事象は，口渇，便秘，頻尿，悪心，倦怠感，浮動性めまい及び頭痛であった。これらの有害事象はいずれも軽度～中等度であり，安全性にも大きな問題はなく，トルバプタン 15mg 1 日 1 回投与の有用性は認められたものと判断した。

臨床薬理試験（156-■-004）においては、トルバプタン 7.5 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、薬理作用、有効性及び安全性を検討した。最終投与時の体重のベースラインからの変化量は、7.5 mg 群 -1.68 ± 1.83 kg（10 例）、15 mg 群 -2.14 ± 1.45 kg（10 例）であった。また、いずれの用量でも体液貯留に伴う所見の改善がみられたが、一貫して 15 mg 群が 7.5 mg 群より優れている傾向にあった。安全性においては、血中クレアチニン増加、血中尿素増加の発現頻度が 15 mg 群で 7.5 mg 群より高かったが、用量設定試験（156-■-001）とプラセボとの二重盲検比較試験（156-■-002）においては、15 mg 群とプラセボ群の血中クレアチニン増加及び血中尿素増加の発現率は同程度であったこと、及びプラセボとの二重盲検比較試験（156-■-002）における、血清クレアチニンの投与 7 日目でのベースラインからの変化は、15 mg 群で 0.092 ± 0.149 mg/dL（46 例）、プラセボ群で 0.018 ± 0.171 mg/dL（52 例）、尿素窒素は、15 mg 群で 1.63 ± 7.03 mg/dL（46 例）、プラセボ群で 1.94 ± 8.27 mg/dL（52 例）であったことから、トルバプタン 15 mg 投与時の血清クレアチニン及び尿素窒素に及ぼす影響は、小さいものと判断した。

また、用量設定試験においては 30 mg 群は 15 mg 群を上回る有効性を示さなかったが、利尿作用は 15 mg より強力であったことから、利尿作用が弱いことで心性浮腫の改善がみられない患者では、30 mg への増量によって効果が期待できる場合もあるのではないかと考えた。7 日を超える安全性と増量効果検討試験（156-■-006）では、トルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 7 日間投与した後、うっ血性所見が消失していない患者に 15 mg 又は 30 mg を更に 7 日間投与する計画とした。増量するか否かの基準は、7 日目にうっ血性所見が消失していないこと、かつ、投与 1 日目の尿量のベースラインからの変化量が 500 mL 未満であることとした。その結果、51 例のうち 30 mg へ増量されたのは 2 例であり、うち 1 例では 30 mg へ増量後に更に体重が減少し、2 例ともに増量後にうっ血性所見は更に改善した。しかしながら、増量を必要とした患者は少なく、用量設定試験においては 15 mg 群を上回る有効性を示さなかったことから、30 mg については推奨用量には含めなかった。

以上、国内の用量設定試験（156-■-001）でトルバプタン 15 mg、30 mg、45 mg の有効性と安全性を検討した結果、有効性の検証試験であるプラセボとの二重盲検比較試験（156-■-002）の用量を 15 mg とした。プラセボとの二重盲検比較試験（156-■-002）でトルバプタン 15 mg の有効性を検証し、安全性を確認し、臨床薬理試験（156-■-004）において 15 mg は 7.5 mg を上回る有用性を示したことから、本薬の臨床推奨用量を「15 mg 1 日 1 回」とした。

(2) 食事の影響について

15 mg 錠での食事の影響試験（156-■-002）では、健康成人男性にトルバプタン 15 mg 1 日 1 回を交叉法により、空腹下投与及び食後（日本標準食）投与して薬物動態及び薬理作用に対する食事の影響を検討した。食後投与した場合、空腹下投与に比べ C_{max} は 1.28 倍、 AUC_t は 1.09 倍であったため、用法・用量において食事に関する制限は設けなかった。

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意について

(1) 投与期間

トルバプタンの治療目的は、他の利尿薬を使用していても体液貯留状態にある心性浮腫患者の体液貯留状態を軽減することである。国内で実施した臨床試験においても、短期間の投与で体液貯留状態を改善することは確認したが、その後の維持に関する有効性は検討していない。

心不全患者の体液貯留状態は、個々の患者により様々であることから、本薬の推奨する投与期間を一律に定めることは適切ではないと考える。しかしながら、トルバプタンの国内での心性浮腫を対象とした臨床試験においては、14 日を超える使用経験はないことから、心性浮腫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）まで回復した場合や、体液貯留状態の改善効果が認められない場合に、漫然と投与が継続されないように、「用法・用量に関連する使用上の注意」に注意喚起を行うこととした。

(2) 減量の必要性について

15 mg は 7.5 mg を上回る有用性を示したことから、本薬の臨床推奨用量は「15 mg 1 日 1 回」と設定した（1.8.2.2 参照）。ただし、減量投与が必要となる患者が想定されたため、特定の患者層に対して「用法・用量に関連する使用上の注意」に半量（7.5 mg）から開始する等の注意喚起を記載した。また、本薬の投与で利尿作用が過剰に発現した場合にも減量を考慮する必要があると考えられることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、口渇感が持続する場合には減量を考慮する旨の注意喚起を記載した。

以上、本薬の投与期間に関連する目安及び本薬の投与量を調節する必要がある場合の情報を提供するために、「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のとおり設定することとした。

《用法・用量に関連する使用上の注意》（抜粋）

- (1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量（7.5 mg）から開始することが望ましい。
- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。
- (6) CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、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。

1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠

本薬の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき、平成9年4月25日薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」並びに平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
【警告】 本剤投与時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあること及び急激な利尿により脱水症状があらわれるおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照）	本剤は、選択的に水を排泄する新規の薬理作用を有する。国内では外来患者に対する使用経験がなく、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により橋中心髄鞘崩壊症を来す潜在的なリスクや急激な利尿により脱水症状を引き起こすおそれがあることから、慎重に投与を開始又は再開する必要があるため設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕 (3) 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により脱水のおそれがある。〕 (4) 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。〕 (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	(1) 安全性に対する一般的配慮により設定した。 (2) 利尿薬の効果が期待できないため設定した。 (3) 本剤の投与により循環血漿量が過度に減少する場合には、水分補給が必要であることから設定した。 (4) 本剤の薬理作用により、血清ナトリウム濃度が上昇することが考えられるため設定した。 (5) 動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されていること、及び動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児への移行が報告されていることから設定した。
《効能・効果に関連する使用上の注意》 本剤は他の利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）	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ない。心不全における体液貯留の治療においては、ナトリウム及び水分を排泄する必要があることから、本剤の臨床試験では、他の利尿薬に本剤を追加投与した。また、本剤の臨床試験ではヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。以上のことから設定した。
《用法・用量に関連する使用上の注意》 (1) 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。〕 (2) 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕 (3) 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。（「臨床成績」の項参照）	(1) 本剤の治療は心性浮腫による体液貯留状態の改善を目的としており、症状消失後の維持に関する有効性は確認されていないことから設定した。 (2) 国内臨床試験において2週間を超える使用経験はないことから設定した。 (3) 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設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
(4) 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量（7.5 mg）から開始することが望ましい。（「1. 慎重投与(1), (2)」の項参照） (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照） (6) CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、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。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕（「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照） (7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。	(4) 本剤の利尿作用には用量反応性が認められるので、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者には、低用量から開始することが望ましいことから設定した。 (5) 過剰な利尿に伴う症状が認められた場合には減量が必要となる場合も考えられることから設定した。 (6) 本剤の代謝酵素である CYP3A4 が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。 (7) 本剤の作用持続時間を考慮し設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照） (2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔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。〕（「4. 副作用(1)重大な副作用 2) 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照） (3) 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。〕（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照） (4) 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。〕（「4. 副作用(1)重大な副作用 1) 腎不全」の項参照）	(1) 高度な低ナトリウム血症においては、急激なナトリウム濃度の補正は、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、企業中核データシート（第1版）を参考に設定した。 (2) 急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため設定した。また、高齢者は口渇を訴えず、血栓塞栓症を生じるおそれがあることから設定した。 (3) 本剤の薬理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更に上昇するおそれがあるため、海外での使用上の注意を参考に設定した。 (4) 高度な腎障害のある患者においては、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るため設定した。
2. 重要な基本的注意 (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、他の利尿薬と併用して使用すること。 (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う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、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。 (3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような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。 (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 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は週に数回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。 (5) 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24 時間以内に 12 mEq/L を超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。（「1. 慎重投与(1)」の項参照）	(1) 本剤だけではナトリウム排泄は増加させない。心性浮腫の治療においては、ナトリウム及び水分を排泄する必要があるため、設定した。 (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う副作用があらわれるおそれがあるので、慎重に投与を開始又は再開する必要があるため設定した。 (3) 利尿作用が急激にあらわれた場合、循環血漿量の減少、血液濃縮を来すおそれがあり、適切な水分補給が必要であることから設定した。 (4) 急激な血清ナトリウムの上昇は、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、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観察し、慎重に投与する必要があるため設定した。 (5) 高度な低ナトリウム血症においては、急激なナトリウム濃度の補正は、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、企業中核データシート（第1版）及び海外での使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）		設定の根拠																		
(6) 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るおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照） (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。		(6) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるため、設定した。 (7) 本剤投与により、めまいがあらわれることがあるため、企業中核データシート（第1版）を参考に設定した。																		
3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。また、P 糖蛋白の基質であるとともに、P 糖蛋白への阻害作用を有する。（〔薬物動態〕の項参照） 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース</td><td>代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）</td></tr> <tr> <td>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</td><td>代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。</td><td>本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。（〔薬物動態〕の項参照）</td></tr> <tr> <td>ジゴキシン</td><td>本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。</td><td>本剤は P 糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）</td></tr> <tr> <td>P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>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</td><td>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。</td><td>本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。</td></tr> </tbody> </table>		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、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）	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	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。（〔薬物動態〕の項参照）	ジゴキシン	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤は P 糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）	P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。	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	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	薬物相互作用を検討した臨床試験成績等に基づき設定した。 2.7.2.2.5.1 「ケトコナゾール併用投与のトルバプタンの薬物動態に及ぼす影響」、 2.7.2.2.5.2 「グレープフルーツジュース摂取のトルバプタンの薬物動態に及ぼす影響」に基づき設定した。 2.7.2.2.5.3 「リファンピシン併用投与のトルバプタンの薬物動態に及ぼす影響」に基づき設定した。 2.7.2.2.5.8 「ジゴキシンとトルバプタン併用投与による薬物動態に関する相互作用」に基づき設定した。 本剤は P 糖蛋白の基質であることから設定した。 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、レニン阻害薬など血清カリウム濃度を上昇させる薬剤と併用すると、本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が更に上昇するおそれがあるため、海外での使用上の注意を参考に設定した。
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、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）																		
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	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。（〔薬物動態〕の項参照）																		
ジゴキシン	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤は P 糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）																		
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。																		
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	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。																		

使用上の注意（案）	設定の根拠																												
4. 副作用 国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例 213 例中 143 例（67.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渴 65 件（30.5%）、BUN 上昇 28 件（13.1%）、血中尿酸上昇 20 件（9.4%）等であった。 (1) 重大な副作用 1) 腎不全（0.1～5%未満）：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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 血栓塞栓症（0.1～5%未満）：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、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、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><th>種類/頻度</th><th>5%以上</th><th>0.1%～5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>めまい、頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渴、便秘</td><td>悪心、下痢</td><td>食欲不振</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧低下</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td>血中尿酸上昇、血中カリウム上昇</td><td>脱水、高血糖、高カリウム血症</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇</td><td>多尿、尿潜血</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、発熱</td><td>無力症</td></tr></table> *：海外でのみ認められている副作用は頻度不明とした。	種類/頻度	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明*	精神神経系		めまい、頭痛		消化器	口渴、便秘	悪心、下痢	食欲不振	循環器		血圧低下		代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症		腎臓	頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血		その他		倦怠感、発熱	無力症	心性浮腫患者を対象とした国内臨床試験成績及び企業中核データシート（第 1 版）に従い設定した。
種類/頻度	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明*																										
精神神経系		めまい、頭痛																											
消化器	口渴、便秘	悪心、下痢	食欲不振																										
循環器		血圧低下																											
代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症																											
腎臓	頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血																											
その他		倦怠感、発熱	無力症																										
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	高齢者において、非高齢者に比べ有効性、有害事象の発現に明らかな差はなかったが、一般に脱水をおこしやすいとされていることから、安全性に関する一般的配慮により設定した。																												
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている。また、動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕	(1) 動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されていること、及び動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児移行が報告されていることから設定した。 (2) 動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されていることから設定した。																												
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。																												
8. 過量投与 徴候・症状：多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渴が予想される。 処置：呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。	健康成人を対象とした国内臨床試験では、単回投与 120 mg/日、反復投与 120 mg/日までの忍容性は確認されている。 本剤の利尿作用は用量依存的であり、過量投与により、過度の利尿が考えられることから、一般的な処置法に加えてこれらの症状に対する処置方法を記載した。																												

使用上の注意（案）	設定の根拠
9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 14 年 10 月 15 日付医薬審発第 1015001 号により通知された。

一般的名称：（日本名） トルバプタン
（英 名） Tolvaptan

化学名：

（日本名）

N-{4-[(5*RS*)-7-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*b*]アゼピン-1-カルボニル]-3-メチルフェニル}-2-メチルベンズアミド

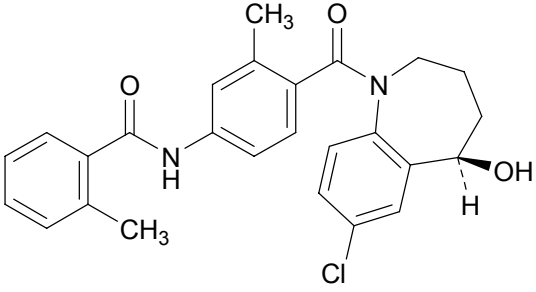
（英 名）

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

[INN]

tolvaptan (r-INN List 45, WHO Drug Information, Vol. 15, No. 1, 2001)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<i>N</i> -{4-[(5 <i>RS</i>)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide					
構 造 式	 及び鏡像異性体					
効 能 ・ 効 果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留					
用 法 ・ 用 量	通常，成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	製剤：サムスカ錠 15 mg（1 錠中トルバプタン 15 mg を含有）					
毒 性	単 回 概略致死量 (mg/kg) 経口 ラット ♂♀: 2000< イヌ ♂♀: 2000< マウス ♂: 2000 ♀: 300<, ≤2000					
	反 復					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主 な 所 見
	ラット	26 週間	経口	0, 30, 100, 1000	雄: 1000 雌: 100	1000 mg/kg/日: 雌に一般状態の著しい悪化（給水条件改善で回復）
副 作 用 (臨床検査値の異常を含む)	イヌ	52 週間	経口	0, 30, 100, 1000	雄, 雌: 100	1000 mg/kg/日: 雌雄で体重及び摂餌量減少並びに一般状態の著しい悪化（屠殺）
	副作用発現率 143/213=67.1%					
	副作用の種類 件 数					
	口渇 65 BUN 上昇 28 血中尿酸上昇 20 血中クレアチニン上昇 19 頻尿 14 等					
会 社 名	大塚製薬株式会社 製剤：製造					

第3部 品質に関する文書

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

添付資料 番号	試験報告書名等
3.2.S 原薬	
3.2.S.1.3-1	トルバプタンの物理的・化学的性質 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.3.1-1	トルバプタンの構造決定 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 19■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.3.2-1	トルバプタンの強制劣化試験 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.4.3-1	トルバプタンの分析法バリデーション ー 類縁物質定量法 (液体クロマトグラフィー, 試験条件1) ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ ほか ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.4.3-2	トルバプタンの分析法バリデーション ー 類縁物質定量法 (液体クロマトグラフィー, 試験条件2) ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ ほか ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.4.3-3	トルバプタンの分析法バリデーション ー 定量法 (液体クロマトグラフィー) ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ ほか ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.4.5-1	トルバプタンの規格及び試験方法の妥当性 大塚製薬株式会社 ■■■■■ ほか ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.4.5-2	トルバプタンの分析法バリデーション ー 残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー) ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.4.5-3	トルバプタンの分析法バリデーション ー 残留溶媒 (ピリジン, ガスクロマトグラフィー) ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.4.5-4	トルバプタンの分析法バリデーション ー 残留溶媒 (NMP, ガスクロマトグラフィー) ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.5-1	トルバプタンの分析法バリデーション ー 定量法 (窒素定量法) ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ ほか ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月
3.2.S.7.3-1	トルバプタンの安定性 ー 48箇月 ー 大塚製薬株式会社 ■■■■■ ほか ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月

第3部 品質に関する文書

添付資料 番号	試験報告書名等
3.2.P 製剤	
3.2.P.2.2-1	OPC-41061錠 15mg 標準製剤の選択 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.2.2-2	OPC-41061錠 15mg, 30mg 溶出比較試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.2.2-3	OPC-41061錠 7.5mg, 15mg 溶出比較試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.2.2-4	OPC-41061錠 15mg 溶出比較試験 (臨床製剤と市販予定製剤の比較) 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.2.2-5	OPC-41061錠 7.5mg, 15 mg, 30 mg 溶出比較試験 試験法バリデーション 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.5.3-1	OPC-156 15 mg錠 確認試験のバリデーション [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.5.3-2	OPC-156 15 mg錠 溶出試験法のバリデーション [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.5.3-3	OPC-156 15mg錠 定量法のバリデーション [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.5.3-4	OPC-41061 15mg錠 含量均一性試験 検討及びバリデーション 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.5.3-5	OPC-156 15 mg錠 類縁物質のバリデーション [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.5.3-6	OPC-41061錠 15mg, 溶出試験 (自動サンプリングとマニュアルサンプリングの比較) 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.5.6-1	OPC-41061 15mg錠の規格及び試験方法 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.8.3-1	OPC-156 15 mg錠の長期保存試験 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.8.3-2	OPC-156 15 mg錠の加速試験 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.8.3-3	OPC-156 15 mg錠の苛酷試験 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.8.3-4	OPC-156 15 mg錠の使用時試験 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
3.2.P.8.3-5 (追加資料)	OPC-156 15 mg錠の長期保存試験(18箇月) (社内報告書) [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月

第3部 品質に関する文書

添付資料 番号	試 験 報 告 書 名 等
3.2.P.8.3-6 (追加資料)	OPC-156 15 mg錠の長期保存試験(24箇月)(社内報告書) 【社内報告書, 20■】 試験実施期間：20■年■月～20■年■月

第4部 薬理試験

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.1 効力を裏付ける試験		
4.2.1.1-01	009867	OPC-41061, OPC-41061 光学異性体, および予想される代謝物のラットバソプレシン受容体拮抗作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-02	009827	OPC-41061, OPC-41061 光学異性体, および予想される代謝物のヒトバソプレシンV ₂ -受容体拮抗作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-03	011324	Antagonistic action of OPC-41061 on cloned human vasopressin V _{1a} -receptors. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-04	011176	The effects of OPC-41061 on human vasopressin V _{1b} -receptors. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-05	013854	Inhibitory effects of OPC-41061 on [³ H]AVP binding to canine vasopressin V ₂ - and V _{1a} -receptors. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-06	008566	アルコール麻醉ラットにおけるAVP 抗利尿効果に対するOPC-41061の拮抗効果およびOPC-41061のアゴニスト活性の有無について 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-07	014293	Effects of OPC-41061 and its optical isomers and metabolites on cAMP production in HeLa cells expressing human vasopressin V ₂ -receptors. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-08	011391	Aquaretic effect of oral OPC-41061 in B6C3F1 mice. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-09	009696	OPC-41061 (B* 製剤) の雄性ラットにおける水利尿作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-10	017586	Aquaretic effects of oral OPC-41061 in conscious male rabbits. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-11	010842	覚醒ビーグル犬におけるOPC-41061, furosemideの利尿作用—単独投与と併用投与— 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-12	010841	ラットにおけるOPC-41061長期経口投与による水利尿作用とバソプレシン受容体に及ぼす影響 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月

第4部 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.1-13	010840	水利尿剤（OPC-41061）とNa利尿剤（furosemide）のラットにおける利尿作用の比較，および併用投与時の利尿作用 大塚製薬株式会社 [社内報告書，19] [] 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-14	012840	Aquaretic effects of OPC-41061 in a dog model of congestive heart failure. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，19] [] 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-15	013428	Comparison of neurohormonal and diuretic effects of OPC-41061 and furosemide in beagle dogs with heart failure. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：19[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-16	014231	Effects of tolvaptan (OPC-41061) and furosemide on hemodynamics and renal functions in conscious dogs with and without heart failure induced by rapid ventricular pacing. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-17	022600	Effects of OPC-41061 on the increased vascular permeability induced by histamine in rats. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-18	022601	Effect of OPC-41061 on the paw-edema induced by carrageenan in rats. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-19	014996	Effects of OPC-41061 on a rat model of acute, progressive hyponatremia. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：19[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-20	015404	Therapeutic effects of titration dosing of OPC-41061 in a rat experimental SIADH model. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-21	017962	Evaluation of myocardial infarction resulted from ischemia/reperfusion in a rat SIADH model: Protective effect of tolvaptan. [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-22	020656	Therapeutic effect of OPC-41061 on ascites in DMNA-induced decompensated cirrhosis model rats. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-23	011776	Effects of OPC-41061 on the aggregation response of human platelets to AVP. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，19] [] 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.1-24	013613	Effects of OPC-41061 and its main metabolite, DM-4103, on human oxytocin receptors. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.1-25	021228	Effects of DM-4107, a main metabolite of OPC-41061, on cloned human oxytocin receptors. 大塚製薬株式会社 [社内報告書，20] [] 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月

第4部 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.1-26	018907	Effects of OPC-156, DM-4103 and DM-4107 against radioligand binding to various receptors and channels. 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 20〇〇】 試験実施期間：20〇〇年〇月～20〇〇年〇月
4.2.1.1-27	012382	In vitro vasopressin V ₂ -receptor antagonistic effects of presumed metabolites of OPC-41061 in rats (Vol. 2). 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】 試験実施期間：19〇〇年〇月～19〇〇年〇月
4.2.1.1-28	015477	Inhibitory effects of OPC-41061's metabolites on [³ H]AVP binding to rat vasopressin V _{1a} - and V ₂ -receptors (No. 3). 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 20〇〇】 試験実施期間：20〇〇年〇月～20〇〇年〇月
4.2.1.1-29	011876	Inhibitory effects of OPC-41061's optical isomers and metabolites on the binding of [³ H]-AVP to human vasopressin V _{1a} -receptors. 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】 試験実施期間：19〇〇年〇月～19〇〇年〇月
4.2.1.1-30	012717	Inhibitory effects of OPC-41061's optical isomers and metabolites on the binding of [³ H]AVP to human vasopressin V _{1b} -receptors. 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】 試験実施期間：19〇〇年〇月～19〇〇年〇月
4.2.1.1-31	011360	Antagonistic action of presumed OPC-41061 metabolites on cloned human vasopressin V ₂ -receptors (No. 2) - in vitro binding study - 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】 試験実施期間：19〇〇年〇月～19〇〇年〇月
4.2.1.1-32	017961	Antagonistic action of OPC-41061 metabolites on cloned human vasopressin V ₂ -receptors (No. 3). 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 20〇〇】 試験実施期間：20〇〇年〇月～20〇〇年〇月
4.2.1.1-33	018779	Antagonistic action of OPC-41061 metabolites on cloned human vasopressin V _{1a} -receptors (No. 2). 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 20〇〇】 試験実施期間：20〇〇年〇月～20〇〇年〇月
4.2.1.1-34	018780	Antagonistic action of OPC-41061 metabolites on cloned human vasopressin V _{1b} -receptors (No. 2). 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 20〇〇】 試験実施期間：20〇〇年〇月～20〇〇年〇月
4.2.1.1-35	015668	Inhibitory effects of OPC-41061's optical isomers and metabolites on [³ H]AVP binding to canine vasopressin V _{1a} - and V ₂ -receptors. 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 20〇〇】 試験実施期間：20〇〇年〇月～20〇〇年〇月
4.2.1.1-36 (参考資料)	008565	OPC-41061によるバソプレシン拮抗作用 —in vitro binding study— 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】
4.2.1.1-37 (参考資料)	008564	覚醒ラットにおけるOPC-41061による水利尿作用（経口投与） 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】
4.2.1.1-38 (参考資料)	008563	覚醒ビーグル犬におけるOPC-41061による水利尿作用（経口投与） 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】
4.2.1.1-39 (参考資料)	013072	Binding affinities of OPC-41061 and its main metabolite, DM-4103, for various receptors. 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇 【社内報告書, 19〇〇】

第4部 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.2 副次的薬理試験		該当する報告書なし
4.2.1.3 安全性薬理試験		(一般薬理試験の報告書を含む)
4.2.1.3-01	007172	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061の一般症状及び行動に対する作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-02	006950	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061の自発運動に対する作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-03	006887	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061の麻酔作用およびhexobarbital麻酔に対する作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-04	006920	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061の体温に対する作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月
4.2.1.3-05	006874	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061の協調運動に対する作用および筋弛緩作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-06	006818	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061の痙攣作用および痙攣増強作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-07	006855	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061のHaffner法による鎮痛作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-08	007068	OPC-41061の一般薬理試験： OPC-41061の酢酸writhing法による鎮痛作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-09	007045	OPC-41061の一般薬理試験： モルモット摘出回腸標本におけるacetylcholine, histamine及びbarium chlorideの収縮作用に対するOPC-41061の作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-10	007409	OPC-41061の一般薬理試験： 麻酔イヌにおける呼吸および循環器系に対するOPC-41061の作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-11	015313	Safety pharmacology of OPC-41061: Effects of OPC-41061 on respiratory and cardiovascular systems in conscious dogs. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.3-12	015167	Safety pharmacology of OPC-41061: Effects of OPC-41061 on the action potentials of isolated guinea-pig papillary muscles. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.3-13 (参考資料)	015010	Dissolution of OPC-41061 in the physiological solution. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】

第4部 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.3-14	016834	Safety pharmacology of OPC-41061: Effect of OPC-41061 on hERG channel current. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.3-15 (参考資料)	016717	Dissolution of OPC-41061 in the physiological solution used in the hERG test system. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.1.3-16	006915	OPC-41061の一般薬理試験: OPC-41061の消化管輸送能に対する作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-17	007513	OPC-41061の一般薬理試験: 麻酔ラットにおける胃運動に対するOPC-41061の作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-18	007171	OPC-41061の一般薬理試験: OPC-41061の胃液分泌に対する作用 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.1.3-19 (参考資料)	010444	マウスにおけるOPC-41061単回経口投与後の血清中濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.1.3-20	017263	Safety pharmacology of DM-4103, a main metabolite of OPC-41061: Effect of DM-4103 on general symptoms and behavior in mice. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.3-21	017155	Safety pharmacology of main metabolites of OPC-41061: Effects of DM-4103 on respiratory and cardiovascular systems in conscious dogs. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.3-22 (参考資料)	016928	Serum concentration of DM-4103, a main metabolite of OPC-41061, in conscious dogs after a single intravenous administration of DM-4103. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.1.3-23	017463	Safety pharmacology of the main metabolites of OPC-41061: Effect of DM-4103 on hERG currents in CHO-K1 cells. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.3-24 (参考資料)	017294	Dissolution of DM-4103 and DM-4107 in the physiological solution for use in the hERG test system. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.1.3-25	017264	Safety pharmacology of DM-4107, a main metabolite of OPC-41061: Effect of DM-4107 on general symptoms and behavior in mice. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.1.3-26	017298	Safety pharmacology of main metabolites of OPC-41061: Effects of DM-4107 on respiratory and cardiovascular systems in conscious dogs. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月

第4部 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.3-27	017464	Safety pharmacology of the main metabolites of OPC-41061: Effect of DM-4107 on hERG currents in CHO-K1 cells. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月~20[]年[]月
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 該当する報告書なし		

第4部 薬物動態試験

4.2.2 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1-01	006865	Preparation of [^{14}C]OPC-156. [redacted] (UK) [redacted] 【社内報告書, 19[redacted]】 試験実施期間: 19[redacted]年[redacted]月~19[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-02	010694	The purification of [^{14}C]OPC-156. [redacted] (UK) [redacted] 【社内報告書, 19[redacted]】 試験実施期間: 19[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-03	016494	Preparative details of [benzazepine-5- ^{14}C]OPC-156. [redacted] (UK) [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-04	020927	Preparative details of [benzazepine-5- ^{14}C]OPC-156. [redacted] (UK) [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.2.1-05 (参考資料)	011377	Validation of an analytical procedure for the determination of OPC-156 in mouse serum using liquid/liquid extraction for sample preparation with high performance liquid chromatography and ultraviolet detection. [redacted] [redacted] 【社内報告書, 19[redacted]】
4.2.2.1-06 (参考資料)	012165	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites in mouse serum using HPLC with UV detector. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 19[redacted]】
4.2.2.1-07 (参考資料)	012752	Development and validation of the assay method for the simultaneous determination of OPC-41061 and its metabolites in mouse serum with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 19[redacted]】
4.2.2.1-08 (参考資料)	011319	Validation of an analytical procedure for the determination of OPC-156 in rat serum using liquid/liquid extraction with liquid chromatography and ultraviolet detection. [redacted] [redacted] 【社内報告書, 19[redacted]】
4.2.2.1-09 (参考資料)	013608	Assay method and validation of DM-4103 precipitating at the injection site after subcutaneous administration of DM-4103 to rats using high-performance liquid chromatography. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】
4.2.2.1-10 (参考資料)	017824	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites (DM-4103, DM-4104, DM-4105, DM-4107, DM-4110, DM-4111, DM-4119, DM-4121 and MOP-21826) in rat serum using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】
4.2.2.1-11	018255	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites (DM-4103, DM-4104, DM-4105, DM-4107, DM-4110, DM-4111, DM-4119, DM-4121 and MOP-21826) in rat serum using LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.1-12	006286	高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によるラット及びビーグル犬血漿中OPC-41061の定量法 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.1-13	012166	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites in rat and dog sera using HPLC with UV detector. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.1-14	012281	Ruggedness of assay method for OPC-41061 in rat and dog serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.1-15	011616	HPLC procedure for the assay of racemic OPC-41061, (R)-(+)-OPC-41061 and (S)-(-)-OPC-41061 in rat and beagle dog serum. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.1-16 (参考資料)	006757	ラット及びビーグル犬尿中OPC-41061の高速液体クロマトグラフィーによる定量法 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】
4.2.2.1-17 (参考資料)	018254	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites in guinea pig serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，20[]】
4.2.2.1-18 (参考資料)	018176	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites in rabbit and guinea pig skin by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，20[]】
4.2.2.1-19 (参考資料)	009782	ウサギ血清中OPC-41061濃度定量法のバリデーション 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】
4.2.2.1-20 (参考資料)	012709	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites in rabbit serum using HPLC with UV detection. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】
4.2.2.1-21 (参考資料)	013789	Development of analytical method for determination of unidentified metabolite of OPC-41061 in rabbit serum with LC-ESI-MS/MS (preliminary study). 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，20[]】
4.2.2.1-22 (参考資料)	011373	Validation of an analytical procedure for the determination of OPC-156 in dog serum using liquid/liquid extraction with liquid chromatography and ultraviolet detection. [] [] 【社内報告書，19[]】
4.2.2.1-23	006928	[¹⁴ C]OPC-41061懸濁液の安定性 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.1-24	018018	Stability test of ¹⁴ C-OPC-41061 solutions. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書，20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.1-25	018782	Stability study of OPC-41061 and its analogs and metabolites in several organic solvents. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.1-26	013150	Stability of OPC-41061 in rat, rabbit, dog and mouse sera at -20 degrees centigrade. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.1-27	013755	Stability of OPC-41061's metabolites (DM-4103 and DM-4107) in the mouse, rat and dog sera stored at -20 degrees centigrade for 2 years. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.1-28	010592	OPC-41061の保存安定性試験 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.2.1-29 (参考資料)	018901	Stability of OPC-41061 in rat and dog urine at -15°C or below. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-30	019034	Stability of OPC-41061 and its metabolites (DM-4103, DM-4104, DM-4105, DM-4107, DM-4110, DM-4111 and MOP-21826) in rat and dog sera at -15°C or below. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.1-31 (参考資料)	013074	Stability of warfarin in the rat serum stored at -20°C for 3 months. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19]
4.2.2.1-32 (参考資料)	018266	Stability of OPC-41061 and its metabolites in guinea pig skin. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-33 (参考資料)	018699	Stability of OPC-41061 and its metabolites in rabbit skin. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-34 (参考資料)	012814	Validation of assay method for warfarin in rat serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19]
4.2.2.1-35 (参考資料)	017033	Development of assay method for biotin and 3-hydroxyisovaleric acid in rabbit plasma and urine by LC-MS/MS (preliminary study). 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-36 (参考資料)	017204	Validation of assay method for biotin in rabbit urine by LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-37 (参考資料)	017151	Validation of assay method for biotin in rabbit plasma by LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-38 (参考資料)	017203	Validation of assay method for 3-hydroxyisovaleric acid (3HIA) in rabbit urine by LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-39 (参考資料)	017296	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites (DM-4103 and DM-4107) in monkey serum by LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.1-40	017208	Validation of assay method for (R)-(+)-OPC-41061 and (S)-(-)-OPC-41061 in rat, beagle dog and rabbit sera by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.1-41 (参考資料)	017581	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites (DM-4103 and DM-4107) in rabbit embryo homogenate by LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.2.1-42 (参考資料)	017726	Validation of assay method for OPC-41061 and its metabolites in rabbit yolk sac fluid by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.2.1-43 (参考資料)	017797	Validation of assay method for biotin in rabbit liver and embryo homogenates by LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.2.1-44 (参考資料)	009211	ヒト血清中OPC-41061の光学分割 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2 吸収		
4.2.2.2-01	007166	[¹⁴ C]OPC-41061単回経口投与後の雄性ラットにおける血液及び血清中放射能濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.2-02	007213	[¹⁴ C]OPC-41061単回経口投与後の雌性ラットにおける血液及び血清中放射能濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.2-03	009818	ラットにおけるOPC-41061 []% B* Powder単回経口投与後の血清中OPC-41061濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.2-04 (参考資料)	009842	ラットにおけるOPC-41061 []% B* Powder 1000 mg/kg単回経口投与後の血清中OPC-41061濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2-05 (参考資料)	006919	絶食雄性ラットにおけるOPC-41061単回経口投与後のOPC-41061の血清中濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2-06 (参考資料)	007101	絶食雌性ラットにおけるOPC-41061単回経口投与後のOPC-41061の血清中濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2-07	018247	Serum concentrations of OPC-41061 and its metabolites in male and female rats after a single oral administration of OPC-41061. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.2.2-08 (参考資料)	006976	雄性ラットにおけるOPC-41061単回経口投与後の血清中薬物動態に及ぼす食餌の影響 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2-09	007092	雄性ラットにおけるOPC-41061単回静脈内投与後のOPC-41061の血清中濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.2-10 (参考資料)	006816	絶食雄性ウサギにおけるOPC-41061単回経口投与後のOPC-41061の血清中濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.2-11	007279	雄性ビーグル犬における ^{14}C OPC-41061単回経口投与後の血液及び血清中放射能濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.2-12 (参考資料)	006948	絶食雌性ビーグル犬におけるOPC-41061単回経口投与後のOPC-41061の血清中濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2-13	009819	絶食雄性ビーグル犬におけるOPC-41061 [] % B* Powder単回経口投与後の血清中OPC-41061濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.2-14 (参考資料)	006843	絶食雄性ビーグル犬におけるOPC-41061単回経口投与後のOPC-41061の血清中濃度推移, 尿中排泄及び食餌の影響 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2-15 (参考資料)	009848	ビーグル犬におけるOPC-41061 ([] @) [] [] [] [] 製剤) 及びOPC-41061 [] % B* Powderのバイオアベイラビリティ比較試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.2-16	018496	Serum concentrations of OPC-41061, DM-4103 and DM-4107 in male beagle dogs after a single intravenous administration of OPC-41061 at 3 mg/kg. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.2.2-17	007308	^{14}C OPC-41061の雄性ラットにおける30 mg/kg反復経口投与後の血液中放射能濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.2-18 (参考資料)	006844	ビーグル犬におけるOPC-41061反復経口投与後のOPC-41061の血清中濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.3 分布		
4.2.2.3-01	011097	Whole-body autoradiography after a single oral administration of ^{14}C -OPC-41061 to rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.3-02	007273	^{14}C OPC-41061の雄性ラットにおける30 mg/kg反復経口投与後の組織内放射能濃度 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.3-03	007259	^{14}C OPC-41061単回経口投与後の雄性ラットにおける組織内放射能濃度 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.3-04	007269	^{14}C OPC-41061単回経口投与後の雌性ラットにおける組織内放射能濃度 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.3-05	021883	Tissue distribution of radioactivity following single oral administration of ^{14}C -OPC-41061 at 30 mg/kg to male Long-Evans rats. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.3-06	007085	絶食雌性ラットにおけるOPC-41061単回経口投与後のOPC-41061の腎臓内濃度 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.2.3-07	007104	ラット血漿における ^{14}C OPC-41061の蛋白結合 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.2.3-08	007256	ビーグル犬血漿における ^{14}C -OPC-41061の蛋白結合 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.2.3-09	016584	Protein binding of ^{14}C -OPC-41061 in mouse plasma and rabbit plasma 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.3-10	017963	Feto-placental transfer and lacteal excretion of radioactivity after single oral administration of ^{14}C OPC-156 in rats. [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.4 代謝		
4.2.2.4-01 (参考資料)	014685	The preliminary study of OPC-41061 metabolites in rat and rabbit sera. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20]
4.2.2.4-02	017062	The study of OPC-41061 metabolites in rat and rabbit sera. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.4-03	016953	Analysis of radioactivity in the serum and the bile after oral dosing of ^{14}C -OPC-41061 to male rats. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.4-04	016882	Analysis of radioactivity in the serum after oral dosing of ^{14}C -OPC-41061 to male beagle dog. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.4-05	016940	Analysis of radioactivity in the serum after oral dosing of ^{14}C -OPC-41061 to male rabbits. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.4-06	016951	Analysis of radioactivity in the serum after oral dosing of ^{14}C -OPC-41061 to male mice. 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.4-07	010138	絶食ラットにおけるOPC-41061 B* 製剤単回経口投与後の血清中OPC-41061代謝産物濃度推移 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.4-08 (参考資料)	010164	雌性ラットにおけるOPC-41061 B* 製剤1000 mg/kg反復 経口投与後の血清中OPC-41061代謝産物濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.4-09	018301	Effects of OPC-41061 on hepatic drug metabolizing enzymes in rats after repeated oral dosing. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.2.4-10	010114	絶食雄性ビーグル犬におけるOPC-41061 B* 製剤単回経 口投与後の血清中OPC-41061代謝産物濃度推移 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.4-11	010659	ラット肝9000 x g上清画分におけるOPC-41061の代謝－代謝産物の 単離および同定－ 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.5 排泄		
4.2.2.5-01 (参考資料)	007072	絶食雄性ラットにおけるOPC-41061単回経口投与後のOPC-41061の 尿中排泄 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.2.5-02	006938	ラットにおける ¹⁴ C]OPC-41061単回経口投与後の放射能排泄 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.5-03	007274	¹⁴ C]OPC-41061単回経口投与後のビーグル犬における尿及び糞中放 射能排泄試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.5-04	007293	¹⁴ C]OPC-41061の雄性ラットにおける30 mg/kg反復経口投与後の放 射能の尿, 糞中排泄 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）該当する報告書なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験		
4.2.2.7-01	011631	Serum concentrations of OPC-41061, (R)-(+)-OPC-41061 and (S)-(-)- OPC-41061 after oral administration in rat. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.2.7-02	017260	Serum concentration of (R)-(+)-OPC-41061 and (S)-(-)-OPC-41061 in rabbits after a single oral administration of OPC-41061. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.2.7-03	011665	Serum concentrations of OPC-41061, (R)-(+)-OPC-41061 and (S)-(-)- OPC-41061 in beagle dogs after a single oral administration of OPC- 41061. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.7-04	017584	Serum concentration of (R)-(+)-OPC-41061 and (S)-(-)-OPC-41061 in male rats and female rats after a single oral administration of (R)-(+)-OPC-41061 or (S)-(-)-OPC-41061. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.2.7-05	017361	Serum concentration of (R)-(+)-OPC-41061 and (S)-(-)-OPC-41061 in dogs after a single oral administration of (R)-(+)-OPC-41061 or (S)-(-)-OPC-41061. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：20[]年[]月～20[]年[]月

第4部 毒性試験

4.2.3 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.1 単回投与毒性試験		
4.2.3.1-01	009853	OPC-41061のラットにおける単回経口投与毒性試験 (2) 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月~19[]年[]月
4.2.3.1-02 (参考資料)	006703	OPC-41061のラットにおける単回経口投与毒性予備試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.1-03 (参考資料)	006908	OPC-41061のラットにおける単回経口投与毒性試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.1-04	009857	OPC-41061のビーグル犬における単回経口投与毒性試験 (2) 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月~19[]年[]月
4.2.3.1-05 (参考資料)	006665	OPC-41061のビーグル犬における単回経口投与予備毒性試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.1-06 (参考資料)	006905	OPC-41061のビーグル犬における単回経口投与毒性試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.1-07	010617	OPC-41061のマウスにおける単回経口投与毒性試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月~19[]年[]月
4.2.3.2 反復投与毒性試験		
4.2.3.2-01	011647	OPC-156: 26 week oral (gavage administration) toxicity study in the rat followed by a 5 week treatment-free period. [] (Europe) [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月~19[]年[]月
4.2.3.2-02 (参考資料)	010255	OPC-41061のラットにおける4週間反復経口投与毒性試験 (2) 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.2-03	011975	Toxicokinetic study for 26-week repeated oral toxicity study of OPC-41061 in rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月~19[]年[]月
4.2.3.2-04	013774	Re-analysis of toxicokinetics for 26-week oral toxicity study of OPC-41061 in rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月~20[]年[]月
4.2.3.2-05 (参考資料)	006929	OPC-41061のラットにおける4週間反復経口投与毒性予備試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.2-06 (参考資料)	007578	OPC-41061のラットにおける13週間反復経口投与毒性試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.2-07	012707	OPC-156: 52 week oral (capsule administration) toxicity study in the dog followed by a 5 week treatment-free period. [] [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月~19[]年[]月
4.2.3.2-08 (参考資料)	010336	OPC-41061のビーグル犬における4週間反復経口投与毒性試験 (2) 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.2-09	011976	Toxicokinetic study for 52-week repeated oral toxicity study of OPC-41061 in Dog. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月~19[]年[]月

第4部 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.2-10 (参考資料)	006849	OPC-41061のビーグル犬における4週間反復経口投与予備毒性試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.2-11 (参考資料)	007808	OPC-156のビーグル犬における経口投与による13週間反復投与毒性試験 (回復4週間) [] [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.2-12 (参考資料)	009965	OPC-41061のラットにおける血清中濃度測定試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.3 遺伝毒性試験		
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験		
4.2.3.3.1-01	006851	OPC-41061の微生物による復帰変異試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.3.1-02	010135	OPC-156: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells using the Microtitre [®] fluctuation technique. [] (Europe) [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.3.1-03	006856	OPC-41061の <i>in vitro</i> 染色体異常試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験 (トキシコキネティクス評価を含む)		
4.2.3.3.2-01	009957	OPC-41061のSD系ラットにおける3日反復経口投与骨髓赤血球小核試験 (2) 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.3.2-02 (参考資料)	006758	OPC-41061のSprague-Dawley系ラット3日反復経口投与骨髓赤血球小核予備試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.3.2-03 (参考資料)	006896	OPC-41061のSprague-Dawley系ラットにおける3日反復経口投与骨髓赤血球小核試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.4 がん原性試験 (トキシコキネティクス評価を含む)		
4.2.3.4.1 長期がん原性試験		
4.2.3.4.1-01	014252	A carcinogenicity study of OPC-156 in mice. [] [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.4.1-02	014253	A carcinogenicity study of OPC-156 in rats. [] [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 該当する報告書なし		
4.2.3.4.3 その他の試験		
4.2.3.4.3-01 (参考資料)	010816	OPC-41061のB6C3F1及びICR系マウスにおける単回経口投与毒性比較試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.4.3-02 (参考資料)	011941	OPC-156: 13 week oral (gavage administration) range-finding study in the B6C3F1 mouse. [] (Europe) [] 【社内報告書, 19[]】

第4部 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.4.3-03 (参考資料)	011974	Toxicokinetic study for thirteen-week repeated oral toxicity study of OPC-41061 in mice. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.4.3-04 (参考資料)	013773	Re-analysis of toxicokinetics for 13-week oral range-finding study of OPC-41061 in mice. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.3.5 生殖発生毒性試験		
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		
4.2.3.5.1-01	013066	Fertility study of B* OPC-41061 administered orally to rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.5.1-02 (参考資料)	007606	OPC-41061のラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.5.2 胚・胎児発生に関する試験		
4.2.3.5.2-01	013227	Embryo-fetal development study of B* OPC-41061 administered orally to rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間：19[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.5.2-02 (参考資料)	012780	Preliminary embryo-fetal development study of B* OPC-41061 administered orally to rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.5.2-03 (参考資料)	009099	OPC-41061経口投与によるラットの胚・胎児発生への影響に関する試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.5.2-04 (参考資料)	007250	OPC-41061のラットにおける器官形成期経口投与予備試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.5.2-05	012903	Toxicokinetics study of B* OPC-41061 administered orally to pregnant rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.5.2-06	010319	OPC-41061経口投与によるウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.5.2-07 (参考資料)	009894	OPC-41061の雌ウサギにおける13日間経口投与毒性試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.5.2-08 (参考資料)	009911	OPC-41061経口投与によるウサギ胚・胎児発生への影響に関する予備試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.5.2-09	013174	Embryo-fetal development study of OPC-41061 administered orally to rabbits (II). 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月
4.2.3.5.2-10 (参考資料)	012759	Preliminary embryo-fetal development study of OPC-41061 administered orally to rabbits (II). 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.5.2-11	012779	Toxicokinetic study of OPC-41061 administered orally to pregnant rabbits. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月

第4部 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.5.3 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		
4.2.3.5.3-01	015403	Prenatal and postnatal development study of OPC-41061 administered orally to rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】 試験実施期間: 20 [] 年 [] 月 ~ 20 [] 年 [] 月
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 (トキシコキネティクス評価を含む) 該当する報告書なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験		
4.2.3.6-01 (参考資料)	013242	Acute dermal irritation study of OPC-41061 in the New Zealand White rabbit. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】
4.2.3.6-02 (参考資料)	013326	Acute eye irritation study of OPC-41061 in the New Zealand White rabbit. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】
4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.1 抗原性試験		
4.2.3.7.1-01	011096	Antigenicity study of OPC-156 in guinea pigs. [] [] 【社内報告書, 19 []】 試験実施期間: 19 [] 年 [] 月 ~ 19 [] 年 [] 月
4.2.3.7.2 免疫毒性試験		
4.2.3.7.2-01	017159	Four-week repeated oral immune function study of OPC-41061 in rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】 試験実施期間: 20 [] 年 [] 月 ~ 20 [] 年 [] 月
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験		
4.2.3.7.3-01 (参考資料)	012249	Effect of OPC-41061 on PT and APTT in male rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19 []】
4.2.3.7.3-02 (参考資料)	011861	Effect of OPC-41061 on prolonged PT and APTT induced by warfarin in male rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19 []】
4.2.3.7.3-03 (参考資料)	013282	Effect of OPC-41061 on plasma vasopressin, adrenocorticotrophic hormone, serum cortisol and urinary 17-hydroxycorticoid levels in beagle dogs. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】
4.2.3.7.3-04	013400	Embryo-fetal development study of OPC-41061 administered orally to rabbits at various periods of organogenesis. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】 試験実施期間: 19 [] 年 [] 月 ~ 20 [] 年 [] 月
4.2.3.7.3-05	013717	Embryo-fetal development study of OPC-41061 administered orally to rabbits on three consecutive days in organogenesis. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】 試験実施期間: 20 [] 年 [] 月 ~ 20 [] 年 [] 月
4.2.3.7.3-06 (参考資料)	015016	Effects of orally administered OPC-41061 on body fluid balance and blood acid-base balance in pregnant rabbits. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】
4.2.3.7.3-07 (参考資料)	015018	Effects of orally administered OPC-41061 on plasma antidiuretic hormone concentration in pregnant rabbits. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】
4.2.3.7.3-08 (参考資料)	015558	Effects of water-restriction on OPC-41061-induced fetal anomalies in rabbits. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20 []】

第4部 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.7.3-09 (参考資料)	015706	Effects of water-restriction on OPC-41061-induced fetal anomalies in rabbits-supplementary study. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.3.7.3-10 (参考資料)	017894	Effects of orally administered OPC-41061 on biotin status in pregnant rabbits and their embryos. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.3.7.3-11	013578	Toxicokinetic study of OPC-41061 administered orally to pregnant rabbits (II). 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.7.3-12	017895	Toxicokinetic study of OPC-41061 administered orally to pregnant rabbits (III): Transfer of OPC-41061 and its metabolites into embryos. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.7.3-13 (参考資料)	017040	Serum level of DM-4103 in rabbits: After 3-day repeated subcutaneous administration of DM-4103 to female rabbits. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.3.7.3-14 (参考資料)	017547	Serum level of DM-4103 in rabbits: After 3-day repeated subcutaneous administration of DM-4103 to female rabbits -supplementary study- 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.3.7.4 依存性試験 該当する報告書なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験		
4.2.3.7.5-01 (参考資料)	013078	Determination of crystallization for DM-4103 in rat serum. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.7.5-02 (参考資料)	013192	Determination of crystals in the lung after single intravenous administration of DM-4103 in male rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】
4.2.3.7.5-03	013283	Single subcutaneous dose toxicity study of DM-4103 in male rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.7.5-04 (参考資料)	013284	Investigation of dose-exposure relationship after single subcutaneous administration of DM-4103 in rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
4.2.3.7.5-05	017945	DM-4103: Reverse mutation test in Salmonella typhimurium using male rat liver S9 by plate incorporation method. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.7.5-06	017979	DM-4103: Forward mutation test at the thymidine kinase locus of mouse lymphoma L5178Y cells using 96-well-plate fluctuation method. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.7.5-07	017681	Phototoxicity test of DM-4103 using BALB/3T3 cells. [] [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
4.2.3.7.5-08	017196	Single subcutaneous dose toxicity study of DM-4107 in male rats. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月

第4部 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.7.5-09	017946	DM-4107: Reverse mutation test in salmonella typhimurium using male rat liver S9 by plate incorporation method. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.5-10	018087	DM-4107: Forward mutation test at the thymidine kinase locus of mouse lymphoma L5178Y cells using 96-well-plate fluctuation method. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.5-11	017682	Phototoxicity test of DM-4107 using BALB/3T3 cells. [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 該当する報告書なし		
4.2.3.7.7 その他の試験		
4.2.3.7.7-01	017680	Phototoxicity test of OPC-156 using BALB/3T3 cells. [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-02	018410	Phototoxicity study of OPC-41061 in the female guinea pigs after repeated peroral administration. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-03	018497	OPC-41061: Phototoxicity study by repeated peroral administration to female rabbits. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-04	017326	Single oral dose toxicity study of (R)-(+)-OPC-41061 in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-05	017647	(R)-(+)-OPC-41061: Reverse mutation test in Salmonella typhimurium using male rat liver S9 by plate incorporation method. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-06	017826	(R)-(+)-OPC-41061: Forward mutation test at the thymidine kinase locus of mouse lymphoma L5178Y cells using 96-well-plate fluctuation method. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-07	017327	Single oral dose toxicity study of (S)-(-)-OPC-41061 in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-08	017325	Toxicokinetics of OPC-41061 optical isomers in rats by single oral administration. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月
4.2.3.7.7-09	017648	(S)-(-)-OPC-41061: Reverse mutation test in Salmonella typhimurium using male rat liver S9 by plate incorporation method. 大塚製薬株式会社 [redacted] 【社内報告書, 20[redacted]】 試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月

第4部 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.7.7-10	017944	(S)-(-)-OPC-41061: Forward mutation test at the thymidine kinase locus of mouse lymphoma L5178Y cells using 96-well-plate fluctuation method. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】 試験実施期間: 20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
4.2.3.7.7-11 (参考資料)	017265	Single intravenous dose toxicity study of OPC-41061 solution for injection in rats. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】
4.2.3.7.7-12 (参考資料)	017580	Single intravenous dose toxicity study of OPC-156 solution for injection in cynomolgus monkeys. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】
4.2.3.7.7-13 (参考資料)	017291	Hemolysis test of OPC-41061 solution for injection. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】
4.3 参考文献		

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.1 生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書		
5.3.1.1-01	156--254	An open-label, sequential study to determine the absolute bioavailability of tolvaptan following administration as 30-mg oral tolvaptan tablets in normal, healthy subjects. 【社内報告書、20 試験実施期間：20年月～20年月
5.3.1.1-02	156--002	OPC-41061 15 mg錠における食事の影響の検討。 【社内報告書、20 試験実施期間：20年月～20年月
5.3.1.1-03	156--002	OPC-41061 薬物動態の食事による影響の検討 健常成人男子を対象とし、 OPC-41061 30 mg錠1日1回投与における食事の影響の検討を目的とする非盲検交叉比較試験 【社内報告書、20 試験実施期間：20年月～20年月
5.3.1.1-04	156--242	An open-label, randomized, three-period crossover study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tolvaptan tablets under fasting and non-fasting conditions in subjects of Caucasian and Japanese descent. UK 【社内報告書、20 試験実施期間：20年月～20年月
5.3.1.1-05 (参考資料)	156--303	A study to investigate the pharmacokinetics of single doses of OPC-41061 under fasting and non-fasting conditions in healthy male Caucasian subjects. UK 【社内報告書、19
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書		
5.3.1.2-01	156--233	Open-label, randomized, crossover study to assess dose strength equivalence among 15, 30, and 60 mg strength oral tablets of tolvaptan. 【社内報告書、20 試験実施期間：20年月～20年月
5.3.1.2-02 (参考資料)	156--301	A study to investigate the relative bioavailability of three formulations of OPC-41061 in healthy male Caucasian subjects. UK 【社内報告書、19
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 該当する報告書なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書		
5.3.1.4-01		Analytical validation for determination of OPC-156 and its metabolites concentrations in human plasma. 【社内報告書、20 試験実施期間：20年月～20年月
5.3.1.4-02		Analytical validation for determination of OPC-156 and its metabolites concentrations in human urine. 【社内報告書、20 試験実施期間：20年月～20年月

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.1.4-03	[REDACTED]	ヒト血漿中OPC-41061及びその代謝物の分析法バリデーション試験 [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
5.3.1.4-04	[REDACTED]	Stability of OPC-156 and its metabolites in human plasma and urine. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
5.3.1.4-05	[REDACTED]	ヒト全血中におけるOPC-41061及び代謝物の安定性試験 [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
5.3.1.4-06	[REDACTED]	ヒト全血中におけるOPC-41061及び代謝物の安定性試験(2) [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
5.3.1.4-07	[REDACTED]	Analytical method validation and determination of OPC-41061 and its metabolites in human plasma. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 19[REDACTED]】 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～1999年[REDACTED]月
5.3.1.4-08	[REDACTED]	LC/MS/MS method validation for the determination of OPC-41061 and DM-4103 in human plasma. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
5.3.1.4-09	[REDACTED]	The determination of OPC-41061, DM-4103, and DM-4107 by LC/MS/MS, and rifampin by HPLC UV in human plasma. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
5.3.1.4-10	[REDACTED]	Analytical method for the HPLC analysis of OPC-41061 in human serum. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 19[REDACTED]】 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月
5.3.1.4-11 (参考資料)	[REDACTED]	LC/MS/MS method validation for the determination of OPC-41061 and DM-4103 in human plasma. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】
5.3.1.4-12 (参考資料)	[REDACTED]	LC/MS/MS method validation for the determination of OPC-41061, DM-4103, and DM-4107 in human plasma. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】
5.3.1.4-13 (参考資料)	[REDACTED]	Analytical method for the HPLC analysis of OPC-41061 in human urine. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 19[REDACTED]】
5.3.1.4-14 (参考資料)	[REDACTED]	Validation of an HPLC-MS/MS assay method for the determination of OPC-41061 and metabolites (DM-4103, DM-4104, DM-4105, DM-4107 and DM-4111) in human plasma. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】
5.3.1.4-15 (参考資料)	[REDACTED]	Validation of an LC-MS/MS assay method using HPLC chiral separation for the determination of R(+) and S(-) enantiomers of OPC-41061 in human serum. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 19[REDACTED]】
5.3.1.4-16 (参考資料)	[REDACTED]	Analytical method validation and determination of OPC-41061 and its metabolites in human urine. [REDACTED] [REDACTED] 【社内報告書, 20[REDACTED]】

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.1.4-17 (参考資料)	■■■■■	HPLC analysis of Ketoconazole in human plasma. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】
5.3.1.4-18 (参考資料)	■■■■■	A study to determine the effects of single dose administration of OPC-41061 on the single dose pharmacokinetic profile of Lovastatin in healthy male and female subjects. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】
5.3.1.4-19 (参考資料)	■■■■■	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection for the determination of amiodarone and desethylamiodarone in human heparin plasma. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】
5.3.1.4-20 (参考資料)	■■■■■	Determination of R- and S-Warfarin in human plasma samples by HPLC with MS/MS detection for Otsuka Protocol 156-■■-225. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】
5.3.1.4-21 (参考資料)	■■■■■	Validation of a method for the determination of 7-hydroxy and 10-hydroxywarfarin in human plasma by LC/MS/MS. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】
5.3.1.4-22 (参考資料)	■■■■■	Determination of Digoxin in human serum and urine samples for Otsuka Protocol 156-01-234. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】
5.3.1.4-23 (参考資料)	■■■■■	The method validation of furosemide in human plasma. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】
5.3.1.4-24 (参考資料)	■■■■■	The method validation of furosemide in human urine. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】
5.3.1.4-25 (参考資料)	■■■■■	The method validation of hydrochlorothiazide in human plasma. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】
5.3.1.4-26 (参考資料)	■■■■■	The method validation summary of hydrochlorothiazide in human urine ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書		
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書		
5.3.2.1-01	009473	ヒト血漿における ¹⁴ C]-OPC-41061の蛋白結合 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】 試験実施期間：19■■年■■月
5.3.2.1-02	017335	Interaction of protein binding in human plasma between OPC-41061 metabolites and concomitant drugs in vitro: method validation and protein binding measurement. 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月
5.3.2.1-03	015892	Effects of OPC-41061 and DM-4103 on human plasma protein binding of concomitant drugs (in vitro). 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 20■■】 試験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月
5.3.2.2 肝代謝物及び薬物相互作用試験報告書		
5.3.2.2-01	011240	Study of metabolism of OPC-41061 using microsomes derived from human liver. 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】 試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月
5.3.2.2-02	011691	Reduction of MOP-21826 by human liver cytosol. 大塚製薬株式会社 ■■■■■ 【社内報告書, 19■■】 試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.2.2-03	016298	<i>In vitro</i> metabolism of MOP-21816, DM-4104, DM-4105 and DM-4107 using human liver supernatant fraction (S9). 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
5.3.2.2-04	017665	<i>In vitro</i> metabolism of DM-4103 using human liver supernatant fraction (S9). 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
5.3.2.2-05	012343	<i>In vitro</i> study of metabolism of OPC-41061 enantiomers using microsomes derived from human livers. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
5.3.2.2-06	010760	ヒトチトクロームP450発現系ヒトAHH-1 TK+/-細胞マイクロゾームを用いたOPC-41061の <i>in vitro</i> 代謝試験 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 19[]年】 試験実施期間: 19[]年[]月～19[]年[]月
5.3.2.2-07 (参考資料)	014276	Involvement of cytochrome P450 in the formation of DM-4128 from OPC-41061. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】
5.3.2.2-08	017950	Effects of OPC-41061, DM-4103 and DM-4107 on cytochrome P450 mediated reactions in human liver microsomes. 大塚製薬株式会社 [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
5.3.2.2-09	016560	Involvement of MDR1 in membrane permeation of OPC-156 and inhibitory effect of OPC-156 on digoxin transport mediated by MDR1. [] [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 該当する報告書なし		
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書		
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.1-01	156-[]-001	OPC-41061の単回経口投与試験 健常成人男子を対象とし, OPC-41061の15～120 mg単回経口投与における薬物動態, 薬理作用, 安全性及び忍容性の検討を目的とする単盲検試験 [] [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月
5.3.3.1-02	156-[]-003	OPC-41061の反復経口投与試験 健常成人男子を対象とし, OPC-41061 30 mg及び60 mgの単回経口投与後, 7日間反復経口投与における薬物動態, 薬理作用及び安全性を検討する, プラセボ対照, 並行群間, 二重盲検試験 [] [] 【社内報告書, 20[]】 試験実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.3.1-03	156-████-001	OPC-41061の反復経口投与試験（2） 健康成人男子を対象としOPC-41061 90 mg、120 mg又はプラセボを7日間反復経口投与するプラセボ対照、単盲検3群比較試験 ██████████ ██████████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：20██年██月～20██年██月
5.3.3.1-04	156-████-210	A single center, placebo controlled, double-blind, crossover, randomized ascending single dose study to determine the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of orally administered OPC-41061 tablets in healthy male and female adult volunteers. ██████████ ██████████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：19██年██月～19██年██月
5.3.3.1-05	156-████-229	A single center, placebo-controlled, double-blind, randomized, ascending single dose study to determine the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of orally administered tolaptan (OPC-41061) tablets in healthy male and female adult volunteers. ██████████ ██████████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：20██年██月～20██年██月
5.3.3.1-06	156-████-202	A study of the absorption, distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴ C-OPC-41061 following oral administration in healthy volunteers. ██████████ ██████████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：19██年██月～19██年██月
5.3.3.1-07 (参考資料)	156-████-302	A study to investigate the safety, tolerance and pharmacokinetics of single rising doses of OPC-41061 in healthy male Caucasian subjects. ██████████ UK ██████████ 【社内報告書、19██】
5.3.3.1-08 (参考資料)	156-████-304	A pilot study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics following multiple doses of OPC-41061 in healthy male Caucasian subjects. ██████████ UK ██████████ 【社内報告書、19██】
5.3.3.1-09 (参考資料)	156-████-305	A study to investigate the safety and tolerability of OPC-41061, administered once daily for 28 days in healthy male Caucasian subjects. ██████████ UK ██████████ 【社内報告書、19██】
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 該当する報告書なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書		
5.3.3.3-01	156-████-202	An open-label, single/multiple-dose study of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered OPC-41061 tablets in healthy adult and elderly male and female subjects. ██████████ ██████████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：19██年██月～19██年██月
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書		
5.3.3.4-01	156-████-201	A randomized double-blind study to assess the safety and pharmacokinetics of concomitant administration of orally administered OPC-41061 tablets and ketoconazole in healthy adult male and female volunteers. ██████████ ██████████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：19██年██月～19██年██月

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.3.4-02	156- XXXX -240	An open-label, randomized, two-period crossover study of the pharmacokinetic interaction between tolvaptan and grapefruit juice following single oral dose administration of 60-mg tolvaptan tablets to healthy men and women. XX 【社内報告書, 20 XX 】 試験実施期間：20 XX 年 XX 月～20 XX 年 XX 月
5.3.3.4-03	156- XXXX -239	An open-label, sequential study of the effects of rifampin administration on tolvaptan pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal, healthy volunteers. XX 【社内報告書, 20 XX 】 試験実施期間：20 XX 年 XX 月～20 XX 年 XX 月
5.3.3.4-04	156- XXXX -223	A study to determine the effects of single dose administration of OPC-41061 on the single dose pharmacokinetic profile of lovastatin in healthy male and female subjects. XX 【社内報告書, 20 XX 】 試験実施期間：20 XX 年 XX 月～20 XX 年 XX 月
5.3.3.4-05	156- XXXX -226	An open-label, single arm, sequential design study to evaluate the effects of tolvaptan (OPC-41061) on the pharmacokinetics of oral maintenance amiodarone therapy in patients with cardiac arrhythmias. 【社内報告書, 20 XX 】 試験実施期間：20 XX 年 XX 月～20 XX 年 XX 月
5.3.3.4-06	156- XXXX -225	An open label, randomized, placebo controlled and cross over study of the potential drug interaction between tolvaptan (OPC-41061) and warfarin in healthy male and female subjects. XX 【社内報告書, 20 XX 】 試験実施期間：20 XX 年 XX 月～20 XX 年 XX 月
5.3.3.4-07	156- XXXX -234	An open-label study of the pharmacokinetic interaction between tolvaptan and digoxin following multiple oral doses to healthy men and women. XX 【社内報告書, 20 XX 】 試験実施期間：20 XX 年 XX 月～20 XX 年 XX 月
5.3.3.4-08	156- XXXX -205	Single center, randomized, open-label, safety, study to assess potential pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between OPC-41061 and the diuretics furosemide and hydrochlorothiazide in normal male volunteers. XX 【社内報告書, 19 XX 】 試験実施期間：19 XX 年 XX 月～19 XX 年 XX 月
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書		
5.3.3.5-01	156- XXXX -003	心性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析。 薬物動態解析報告書。 大塚製薬株式会社 XXXXXXXXXX 【社内報告書, 20 XX 】
5.3.3.5-02	156- XXXX -004	肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析。 薬物動態解析報告書。 大塚製薬株式会社 XXXXXXXXXX 【社内報告書, 20 XX 】

第5部 臨床試験

[illegible]

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.5.2 非対照試験報告書		
5.3.5.2-01	156-████-006	OPC-41061の心性浮腫（うっ血性心不全）に対する第Ⅲ相非盲検試験－7日を超える安全性及び30 mgへの増量効果の検討－ ██████████████████████████████████ ██████████████████████████████████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：20██年██月～20██年██月
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書		
5.3.5.3-01	—	有効性の統合解析（国内）
5.3.5.3-02	—	安全性の統合解析（国内）
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書		
5.3.5.4-01 (参考資料)	156-████-002	OPC-41061の肝性浮腫に対する ██████ 試験 ██████████████████████████████████ ██████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：20██年██月～20██年██月
5.3.5.4-02 (参考資料)	156-████-005	OPC-41061 の肝性浮腫に対する ██████ 試験 ██████████████████████████████████ ██████ 【社内報告書、20██】 試験実施期間：20██年██月～20██年██月
5.3.5.4-03 (参考資料)	156-████-251	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, oral, dose-ranging, efficacy, safety, and pharmacokinetic study of OPC-41061 tablets in patients with congestive heart failure with extracellular volume expansion. 【社内報告書、20██】
5.3.5.4-04 (参考資料)	156-████-220	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study to evaluate the effects of tolvaptan (OPC-41061) on the chronic outcomes of patients with congestive heart failure. 【社内報告書、20██】
5.3.5.4-05 (参考資料)	156-████-232	Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, efficacy study on the effects of oral tolvaptan on left ventricular dilatation and function in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. 【社内報告書、20██】
5.3.5.4-06 (参考資料)	156-████-213	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of OPC 41061 to evaluate the effects of OPC-41061 on the acute and chronic outcomes of hospitalized patients with worsening congestive heart failure ██████████████████████████████████ ██████ 【社内報告書、20██】
5.3.5.4-07 (参考資料)	156-████-236	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the long term efficacy and safety of oral tolvaptan tablets in subjects hospitalized with worsening congestive heart failure. ██████████████████████████████████ ██████ 【社内報告書、20██】
5.3.5.4-08 (参考資料)	—	Integrated Summary of Safety of Tolvaptan. 【社内報告書、20██】
5.3.5.4-09 (参考資料)	—	Cardiac Safety Data on Tolvaptan Integrated Summary of ECG Safety. 【社内報告書、20██】
5.3.5.4-10 (参考資料)	156-████-801-01	A study to investigate the safety, tolerance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolvaptan under fasting condition in healthy Chinese male subjects (single dose and multiple dose study). Synopsis of tolvaptan study report. 【社内報告書、20██】

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.5.4-11	—	有効性の追加解析（国内）
5.3.5.4-12 (参考資料)	—	安全性の追加解析（海外）
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6-01 (追加資料) (参考資料)	—	Tolvaptan Periodic safety update report Period Covered: ■■■■ 20■■ to ■■■■ 20■■ Report date: ■■■■ 20■■
5.3.6-02 (追加資料) (参考資料)	—	Tolvaptan PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT Period Covered: ■■■■ 20■■ to ■■■■ 20■■ Report date: ■■■■ 20■■
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録		
5.3.7-01	—	有効性評価試験の症例一覧表
5.3.7-02	—	副作用症例一覧表
5.3.7-03	—	重篤な有害事象症例一覧表
5.3.7-04	—	臨床検査異常値一覧表
5.3.7-05	—	臨床検査値の散布図
5.4 参考文献		

添付すべき資料がない項目一覧

第3部

3.2.R 各極の要求資料

第4部

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験（トキシコキネティクス評価を含む）

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部

5.3 臨床試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書