

サムス力錠 7.5 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

サムス力錠 7.5 mg

第 1 部（モジュール 1）：
（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

（2013 年 8 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 はじめに	3
1.5.1.2 肝硬変における体液貯留の臨床的側面	4
1.5.1.3 肝硬変における体液貯留の発症機序	4
1.5.1.4 肝硬変における体液貯留に対する標準的治療と問題点	5
1.5.1.5 肝硬変における体液貯留に対する開発の経緯	5
1.5.2 開発の経緯	6
1.5.2.1 品質の開発の経緯	6
1.5.2.2 非臨床の開発の経緯	7
1.5.2.3 臨床の開発の経緯	7
1.5.3 承認申請に用いた肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージ	10
1.5.4 トルバプタンの特徴及び有用性	12
1.5.4.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	12
1.5.4.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	15
1.5.4.3 トルバプタンの治療上の位置付け	17
引用文献	21

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 はじめに

トルバプタンは、大塚製薬株式会社が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」の開発を目指して 19■■ 年に合成した非ペプチド性バソプレシン V₂-受容体（以下、V₂-受容体）拮抗薬である。サムスカ錠 15 mg は、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 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。」として 2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得している（以下、初回承認）。その後、同適応症における剤型追加品目としてサムスカ錠 7.5 mg が 2013 年 2 月に承認された。海外では、日本の効能・効果とは異なるが、米国において 2009 年 5 月に「低ナトリウム血症」の適応症で承認され、その後欧州連合（EU）を含む世界 40 カ国・地域で承認を取得している（2013 年 1 月時点）。

今般、日本で実施した肝硬変における体液貯留を対象とした臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたことから、新規の効能・効果及び用法・用量を追加するサムスカ錠 7.5 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである（表 1.5-1 参照）。なお、本適応症となる「肝硬変における体液貯留」は、既存の利尿薬の適応症である「肝性浮腫」と同義であるが、「サムスカ錠 15 mg」での初回承認時の効能・効果を基に設定した。

日本で現在申請中の他の効能には、日米欧で臨床開発を進めた■■■■■がある。■■■■■については、米国は 20■■ 年 ■ 月、日本は 20■■ 年 ■ 月に承認申請を行い、それぞれ審査中であり、欧州でも承認申請の準備中である（20■■ 年 ■ 月末時点）。

表 1.5-1 既承認及び今回の申請の概要

初回承認の概要	
販売名（一般名）	サムスカ錠 15 mg（トルバプタン）
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 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
剤型追加承認の概要	
販売名（一般名）	サムスカ錠 7.5 mg（トルバプタン）
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 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
今回の申請の概要	
販売名（一般名）	サムスカ錠 7.5 mg（トルバプタン）
申請区分	医療用医薬品 1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品
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 ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留
用法・用量	●心不全における体液貯留の場合 通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ●肝硬変における体液貯留の場合 通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

下線部分：今回の申請による追加箇所

1.5.1.2 肝硬変における体液貯留の臨床的側面

腹腔内には内臓相互の摩擦を少なくし、消化管の運動を円滑にするために少量の漿液が存在しているが、生理的限界を超えて腹腔内に貯留した液体を腹水といい¹、体液貯留所見の一つである。このほかの体液貯留所見として、下肢浮腫や胸水が生じる場合がある²。これらの体液貯留に伴う所見は、肝疾患の場合には主に肝硬変に起因する。肝硬変は、肝炎ウイルス、アルコール、自己免疫、肥満などの成因を問わず肝の慢性炎症が持続し、瘢痕である線維性隔壁により小葉構造が改築されるに至った病変である³。肝硬変は、著明な繊維化とともに肝実質の再生結節形成を示す肝障害の最終像である。肝の広範な繊維化と再生結節形成の結果、門脈圧亢進症が著明となり、種々の肝外合併症が生ずる。肝硬変の機能分類は、肝硬変の成因を問わず、肝不全徴候の有無から代償性（期）と非代償性（期）とに分けられ、非代償性（期）には肝機能不全が進行して黄疸、腹水、意識障害、出血傾向などが発現する⁴。

肝硬変における体液貯留に伴う主な所見を表 1.5-2 に示した。これらのうち、腹水は肝硬変における体液貯留の主たる所見であり、少量であれば通常症状はないが、大量に貯留すると腹部膨満感や不快感が生じる。このほかにも、腹水の貯留によって食欲低下、疲労感、圧迫感（特に臥位）、呼吸困難感など様々な自覚症状が生じる。

表 1.5-2 肝硬変における体液貯留に伴う主な所見

所見	説明
腹水	生理的限界を超えて腹腔内に過剰に貯留した液体 ¹ 。腹水が貯留している症例は、座位になると下腹部が膨らんで隆起し、仰臥位では側腹部が膨隆していわゆる蛙腹状を呈し、立位では前下方に下垂する ⁵ 。
下肢浮腫	下肢浮腫は腹水に引き続き発生する。その成因は、低アルブミン血症に起因する。夜間の横臥と関連して朝方に増悪する傾向がある。浮腫が著明な場合には、足背部が隆起しており、視診のみで診断できる ⁵ 。
胸水	横隔膜腱部に存在する穴やブレードの破裂部から、陰圧の胸腔内に腹水が流入して生じるもの ⁶ 。右胸腔に限局する 경우가多く、右側 70%、左側 15%、両側 15%の割合で生じ、臨床的に明らかな腹水を伴う患者の 5%に発生する ² 。

1.5.1.3 肝硬変における体液貯留の発症機序

肝硬変における体液貯留の病態の中心をなすものは、①：門脈圧亢進症により生じる臓器血管の拡張，②：①の結果生じる動脈血流の低下，③：肝機能不全による低アルブミン血症のため膠質浸透圧の低下による水分の血管外への漏出である。更に、臓器血流の増大と低アルブミン血症による血漿の血管外への漏出に伴い大循環系の血流は低下し、腎血流が低下、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活化され、遠位尿細管でのナトリウム再吸収が亢進、水貯留傾向が強まる⁷。

肝硬変における体液貯留の主な所見である腹水の成因には三つの仮説が存在する。

一つ目は Under filling 説である⁸。これは、肝硬変の進行とともに肝静脈枝、肝内門脈枝の圧迫がみられ、肝静脈流出障害が起こり、類洞内静水圧の上昇、肝リンパ生成の増加をまねく。リンパ生成量がリンパ管系への流入量を上回ると、余剰分が腹水として貯留する。この結果、有効循

環血液量が減少し、これが神経・体液性因子を介して尿細管でのナトリウム及び水貯留に働く、とする説である。

二つ目は **Overflow 説**⁹で、腎でのナトリウム・水再吸収が亢進して循環血液量が増加し、肝静脈流出障害と相まって増加した血漿が腹水としてあふれ出るとしており、肝内圧の上昇がナトリウム・水再吸収亢進の刺激になるとされている。

三つ目の末梢血管拡張説¹⁰では、末梢血管拡張により、循環血液量と全身の血管床との不均衡が生じた結果、有効循環血液量が相対的に減少し、これが左心室、動脈弓、頸動脈洞、腎輸入細動脈などの圧受容体を刺激し、神経体液性因子の代償反応（腎でのナトリウム・水の貯留）を惹起するとしている。

いずれの仮説でも、ナトリウム・水摂取量が腎での排泄量を上回ると腹水発現につながるとされている¹¹。また、ナトリウム・水貯留状態が著しい場合や低アルブミン血症のために膠質浸透圧が著減している場合に、下肢浮腫に代表される浮腫症状が発現する⁶。

1.5.1.4 肝硬変における体液貯留に対する標準的治療と問題点

肝硬変診療ガイドラインにおいて、腹水に対する薬物治療は、安静と塩分制限のうえに加えることが原則である¹²。腹水を主とする肝硬変における体液貯留に対する標準的治療として、軽症例では安静、塩分制限又は水制限で消失する場合もあるが、通常は利尿薬が使用される。利尿薬は、肝硬変における体液貯留を軽減するための最も有効な薬剤であり、第一選択薬として抗アルドステロン薬、更にループ利尿薬が繁用されている。

その他の薬物治療として、アルブミン製剤が使用されるが、保険診療上全般的に厳しく査定される傾向にある¹²。これらの薬物治療で十分な効果が認められない場合には、腹水穿刺排液法、腹水濾過濃縮再静注法という侵襲的治療や、腹膜・頸静脈シャント、経頸静脈肝内門脈大循環シャント術などの外科的治療が選択される。

肝硬変における体液貯留には上記のとおり利尿薬が繁用されているが、それぞれ問題点もある。抗アルドステロン薬は、利尿作用は弱く、他の利尿薬で生じる減少したカリウムの補正には適しているものの血清ナトリウムの低下を抑制することは困難である。塩類排泄型利尿薬であるループ利尿薬は、ヘンレ係蹄上行脚に作用し、 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送を阻害することで、これらの再吸収を抑制し、即効性でかつ強力なナトリウム利尿作用を示す¹³。尿へのナトリウムやカリウムの排泄を促進することにより利尿作用を示すため、その投与時には、低ナトリウム血症、低カリウム血症などの電解質異常をきたすことがある。低カリウム血症はカリウム製剤、抗アルドステロン薬の併用により防止できるが、低ナトリウム血症は予防、治療共に困難である^{12, 14}。また、高用量のループ利尿薬の使用は、腎機能の悪化を引き起こすリスク因子との報告もある¹⁵。更に、ループ利尿薬は血漿蛋白と結合して作用部位に到達するため¹⁶、肝硬変で併発する低アルブミン血症では利尿薬への反応が乏しく、高用量の利尿薬を投与しても十分な効果が得られない場合があり、問題点の一つと考えられる。

1.5.1.5 肝硬変における体液貯留に対する開発の経緯

トルバプタンは、 V_2 -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の V_2 -受容体拮抗薬で、腎臓集合管の 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り¹⁷、肝硬

変における体液貯留の治療においては新たな作用機序を有する利尿薬である。

トルバプタンその薬理作用から、既存の利尿薬の副作用である電解質異常（低ナトリウム血症）やその懸念から既存の利尿薬が増量できない場合でも、既存の利尿薬に追加投与することにより、電解質排泄を増加させることなく、体液貯留状態を改善することが期待される。腎機能への影響も少なく、腎機能の悪化を引き起こす懸念から既存の利尿薬が増量できない場合においても、追加投与により同様に体液貯留状態を改善することが期待される。

また、既存の利尿薬と作用機序が異なることから、低アルブミン血症などにより、高用量の利尿薬を投与しても体液貯留状態に対する効果が不十分な場合にも、同様に改善効果が期待される。

そこで、トルバプタンの肝硬変における体液貯留に対する開発計画を立案した。本開発計画において、用量探索試験(156-■■-002)を20■■年■■月から20■■年■■月に、用量設定試験(156-■■-005)を20■■年■■月から20■■年■■月に、第Ⅲ相試験として3試験〔（プラセボとの二重盲検比較試験(156-■■-001)、7日間を超える投与試験(156-■■-002)、臨床薬理試験(156-■■-004)〕を20■■年■■月から20■■年■■月に、それぞれ日本で実施した。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質の開発の経緯

本申請はサムスカ錠 7.5 mg に対する適応追加申請である。

臨床試験に使用したすべての錠剤は既承認製剤であるサムスカ錠 7.5 mg 及びサムスカ錠 15 mg と同じ製法を用いており、変更はない。

第Ⅰ相及び第Ⅱ相用量探索試験(156-■■-002)では生物学的同等性が確認されている 8 mm 径の 15 mg 錠と 30 mg 錠を使用した。第Ⅱ相用量設定試験(156-■■-005)では、上記 2 用量に加え、8 mm 径の 7.5 mg 錠を追加した。第Ⅲ相試験では 8 mm 径の 7.5 mg 錠を使用し、そのうち臨床薬理試験(156-■■-004)には 6 mm 径の 3.75 mg 錠も使用した。この 8 mm 径の 7.5 mg 錠と 6 mm 径の 3.75 mg 錠は同一成分比であるため、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン^{*1}に従って両製剤の生物学的同等性を溶出試験により確認した。

生物学的同等性試験(156-■■-004)により、治験用製剤の 8 mm 径の 7.5 mg 錠と設計当初市販予定だった 6 mm 径の 7.5 mg 錠の生物学的同等性を確認した。サムスカ錠 7.5 mg は既承認製剤のサムスカ錠 15 mg と同一成分比となるよう、設計当初市販予定だった 6 mm 径の 7.5 mg 錠に青色の着色剤を■■%添加し、また臨床現場における識別性及び利便性を考慮して形状を変形長方形錠とし割線も加えた。このように 6 mm 径 7.5 mg 錠からの変更の程度は青色の着色剤を■■%添加したことと形状変更のみであり、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^{*2}により A 水準に該当した。そこで、当該ガイドラインに従って 6 mm 径 7.5 mg 錠と青色の変形長方形の 7.5 mg 錠の生物学的同等性を溶出試験により確認した。

また、サムスカ錠 7.5 mg は既承認製剤のサムスカ錠 15 mg と同一成分比であり、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン^{*1}に従って両製剤の生物学的同等性を溶出試験により確認した。

サムスカ錠 7.5 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

*1：含量が異なる経口固形製剤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」）

1.5.2.2 非臨床の開発の経緯

本申請の効能・効果に該当するモデル動物を用いた薬効薬理試験成績は、初回申請時に提出済みのため、上記成績を再掲することとした。非臨床薬物動態試験及び毒性試験の成績は、サモスカ錠 15 mg の初回申請時に提出し、既に評価されている。また、今回の申請における臨床推奨用量 (7.5 mg/日) は、初回承認の通常用量 (15 mg/日) より低いことから、初回承認時の毒性評価が適用できると考えた。なお、日本とは適応症が異なる米国及び欧州において、小児を対象とした臨床試験が計画されたために実施した、幼若動物を用いた毒性試験の成績は、参考資料として CTD2.6.6 及び CTD2.6.7 に示した。

1.5.2.3 臨床の開発の経緯

(1) 治験相談

(2) 第Ⅱ相試験 (20 年 月～20 年 月)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(a) 用量探索試験 (20■■年■■月～20■■年■■月, 156-■■-002)

フロセミドを 40 mg/日以上投与しても下肢浮腫又は腹水が認められる肝硬変患者 18 例を対象とし、トルバプタンを用量漸増法 (15 mg, 30 mg, 60 mg を各 3 日間) により追加投与し、有効性及び安全性を探索的に検討した。

その結果、トルバプタンによる水利尿作用及び体重の減少、下肢浮腫の改善、腹囲の減少が認められた。主な有害事象 (3 例以上) は、口渇、頻尿、不眠症及び血中尿酸増加で、有害事象の多くは本薬の薬理作用又は基礎疾患に基づくものであり、漸増投与後に発現割合が増大することなかったことから、安全性に特に大きな問題はないと考えられた。

(b) 用量設定試験 (20■■年■■月～20■■年■■月, 156-■■-005)

既存の利尿薬 (ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用投与、以下同様) を投与しても腹水が認められる肝硬変患者を対象に、トルバプタン 7.5 mg, 15 mg, 30 mg, 又はプラセボを 7 日間追加投与し、最終投与時の体重 (ベースラインからの変化量) に対する用量反応性を検討した。

その結果、7.5 mg～30 mg の用量範囲で明らかな用量反応性は認められなかったものの、トルバプタンの水利尿作用、有効性及び安全性が確認された。特に、7.5 mg 群は 15 mg 群や 30 mg 群よりもトルバプタンの水利尿作用に起因すると考えられる有害事象の発現割合が低く、安全性の面で優れていると考えられた。

用量設定試験終了後、20■■年■■月■■日に対面助言 (■■■■■■■■■■相談) を受けた。その結果、■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■などに関する助言が得られた。対面助言での結果を基に、3 本の第Ⅲ相試験を計画し、実施した。

(3) 第Ⅲ相試験 (20■■年■■月～20■■年■■月)

(a) プラセボとの二重盲検比較試験 (20■■年■■月～20■■年■■月, 156-■■-001)

既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者を対象に、トルバプタン 7.5 mg 又はプラセボを 7 日間追加投与し、以下の結論を得た。

- 主要評価項目である体重は、プラセボ群に比較して 7.5 mg 群で有意に減少した。7.5 mg 群の体重は、投与 1 日目から減少し、体重減少は 7 日目まで継続した。
- 腹水量は、プラセボ群に比較して 7.5 mg 群で減少量が大きかった。また、腹囲も 7.5 mg 群で減少量が大きかった。7.5 mg 群で、腹部エコーによる腹水貯留状態の変化、下肢浮腫、腹水に伴う臨床症状 (腹部膨満感、全身状態など) の改善が認められた。
- 7.5 mg 群で、尿量が 1 日目から 7 日目まで継続して増加し、増加量はプラセボ群と比べて大きかった。また、7.5 mg 群の水分収支はプラセボ群に比べて大きな負の値を示した。
- 安全性に大きな問題はなかった。

(b) 7 日間を超える投与試験 (20■■年■■月～20■■年■■月, 156-■■-002)

既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者を対象に、トルバプタン 7.5 mg

を7日間追加投与後、更に7.5 mg又は効果が不十分な場合は15 mgに増量して7日間追加投与し、以下の結論を得た。

- 7.5 mg/日 14日間継続投与、及び7.5 mg/日 7日間投与後15 mg/日 7日間投与は、共に14日間の投与が可能であり、安全性に重大な影響を及ぼさなかった。
- 7.5 mg/日の14日間継続投与は、7日間投与で体重を減少させ、8日目以降の継続投与で更に体重を減少させた。腹囲を含むその他の有効性の評価項目でも、投与8日目以降に更なる効果又は効果の維持が認められた。
- 15 mg/日への増量効果は確認できなかったものの、15 mgへの増量後に体重が減少した被験者が13例中2例認められた。

(c) 臨床薬理試験 (20■■年■■月～20■■年■■月, 156-■■-004)

既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者を対象に、トルバプタン 3.75 mg又は7.5 mgを7日間追加投与し、以下の結論を得た。

- 体重減少は、両群共に1日目から確認された。7.5 mg群では7日目まで継続して減少し、3.75 mg群では4日目からほぼ一定の減少となった。腹水量及び腹囲は両群共に減少が確認された。
- 尿量は7.5 mg群及び3.75 mg群共に1日目から増加した。7.5 mg群ではより長時間利尿作用が続くことが示された。水分収支の変化量は、いずれの群でも1日目4～8時間で最も大きな負の値を示した。両群共に尿浸透圧は投与後に低下し、水利尿作用が確認された。尿中ナトリウム排泄量は、7.5 mg群及び3.75 mg群共に、投与後に大きく変化しなかった。
- 7.5 mg群及び3.75 mg群共に安全性に大きな問題はなかった。

(4) 生物薬剤学に関する試験 (20■■年■■月～20■■年■■月)

(a) 市販予定製剤7.5 mg錠の生物学的同等性試験 (156-■■-004)

健康成人男性を対象に7.5 mg錠の8 mm径の治験製剤と6 mm径の市販予定製剤との生物学的同等性を検討した。その結果、治験製剤と市販予定製剤との生物学的同等性が確認された。

トルバプタンの肝硬変における体液貯留に対する開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

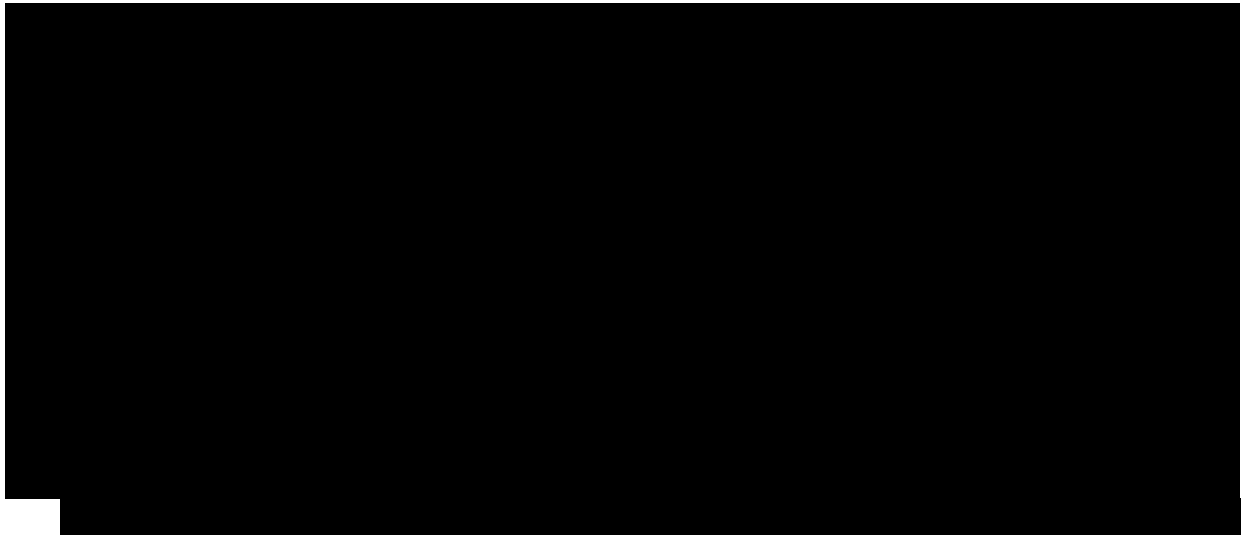


図 1.5-1 トルバプタンの肝硬変における体液貯留に対する開発の経緯図

1.5.2.3.2 海外における肝硬変における体液貯留に対する臨床開発の経緯

中国では、中国国内申請用として肝硬変における体液貯留を有する患者を対象に 15 mg 及び 30 mg を検討用量とした用量設定試験（156-■-804-01）が 20■年から 20■年に、15 mg の薬物動態試験（156-■-806-01）が 20■年に実施された。その後、15 mg 及び 7.5 mg を検討用量としたプラセボ対照二重盲検試験（156-■-805-01）、健康成人を対象とした 7.5 mg の臨床薬理・薬物動態試験（156-■-807-01, 156-■-808-01）を実施しているが、本効能申請時には当該患者に対する適応は承認されていない。

一方、欧米では、肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

1.5.3 承認申請に用いた肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージ

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした臨床試験は、5 試験（156-■-002, 156-■-005, 156-■-001, 156-■-002, 156-■-004）とも日本で実施した。加えて、肝硬変における体液貯留を有する患者での推奨用量となるトルバプタン 7.5 mg の治験製剤と市販予定製剤との生物学的同等性試験（156-■-004）を日本で実施した。これらはすべて評価資料とした。

海外で実施された試験では、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」での申請後に終了した「腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験」（156-■-282）、及び、用量探索試験（156-■-002）を計画するにあたり参考にした「肝疾患に伴う低ナトリウム血症患者を対象とした用量探索試験（156-■-203）」を、それぞれ参考資料として臨床試験データパッケージに含めた。中国で実施された臨床試験のデータパッケージは、本効能申請時にはまだ承認されていないが、対象疾患は日本国内と同様であるため安全性成績について概略を参考資料として示した。また、海外（米国など）で実施した低ナトリウム血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験（SALT-1 : 156-■-235, SALT-2 : 156-■-238）の肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者の安全性成績の概略を参考資料として示した。

■を対象とした臨床試験成績は、■ことから、本データパッケージに含めなかった。

承認申請に用いた肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージを表 1.5-3 に示した。

表 1.5-3 肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージ

試験の種類 試験略名 試験番号 [実施国]	試験の目的	対象	投与期間 用量	資料の 取扱い
生物薬剤学試験				
生物学的同等性試験 156- XXXX -004 [日本]	生物学的同等性	健康成人男性	単回投与 7.5 mg	評価資料
臨床薬物動態試験				
腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 156- XXXX -282 [米国]	腎機能障害が及ぼす影響	程度の異なる腎機能障害患者	単回投与 60 mg	参考資料
有効性及び安全性試験				
用量設定試験 156- XXXX -005 [日本]	用量反応性, 安全性	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	7 日間 7.5 mg , 15 mg, 30 mg プラセボ	評価資料
プラセボとの二重盲検比較試験 156- XXXX -001 [日本]	有効性の検証, 安全性	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	7 日間 7.5 mg, プラセボ	評価資料
臨床薬理試験 156- XXXX -004 [日本]	3.75 mg と 7.5 mg の薬力学的作用, 薬物動態, 有効性, 安全性	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	7 日間 3.75 mg , 7.5 mg	評価資料
7 日間を超える投与試験 156- XXXX -002 [日本]	7 日間を超える安全性及び 15 mg への増量効果	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	7 日間又は 14 日間 7.5 mg を 7 日間投与し、被験者の状態に応じて、1) 投与終了, 2) 7.5 mg 又は 15 mg を更に 7 日間投与	評価資料
用量探索試験 156- XXXX -002 [日本]	用量探索, 安全性	既存の利尿薬を投与しても、体液貯留が認められる肝硬変患者	各用量 3 日間ずつ最長 9 日間 15 mg から開始し、症状が消失せず安全性に問題がないと判断されれば 30 mg, 60 mg へ漸増	評価資料
肝疾患に伴う低ナトリウム血症患者を対象とした用量探索試験 156- XXXX -203 [米国]	用量探索, 有効性, 安全性, 薬物動態	肝疾患に伴う低ナトリウム血症患者	13 日間 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, プラセボ	参考資料

1.5.4 トルバプタンの特徴及び有用性

1.5.4.1 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 V_2 -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排泄の増加作用（水利尿）を示す。

(1) 内因性抗利尿作用を有しておらず、 V_2 -受容体に強い拮抗作用を示す。

ヒトバソプレシン V_2 -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 V_2 -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。また、ヒト V_2 -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、 V_2 -受容体拮抗作用を示した（初回承認 CTD 第 1 部，1.5.3.1 (1) 再掲）。

(2) 利尿作用により腹水貯留を改善する。

ジメチルニトロソアミン誘発肝硬変腹水モデルラットにおいて、トルバプタンの利尿作用の発現に伴い、腹水貯留の指標として用いた体重と腹囲が減少した（CTD 第 2 部，2.6.2 参照）。

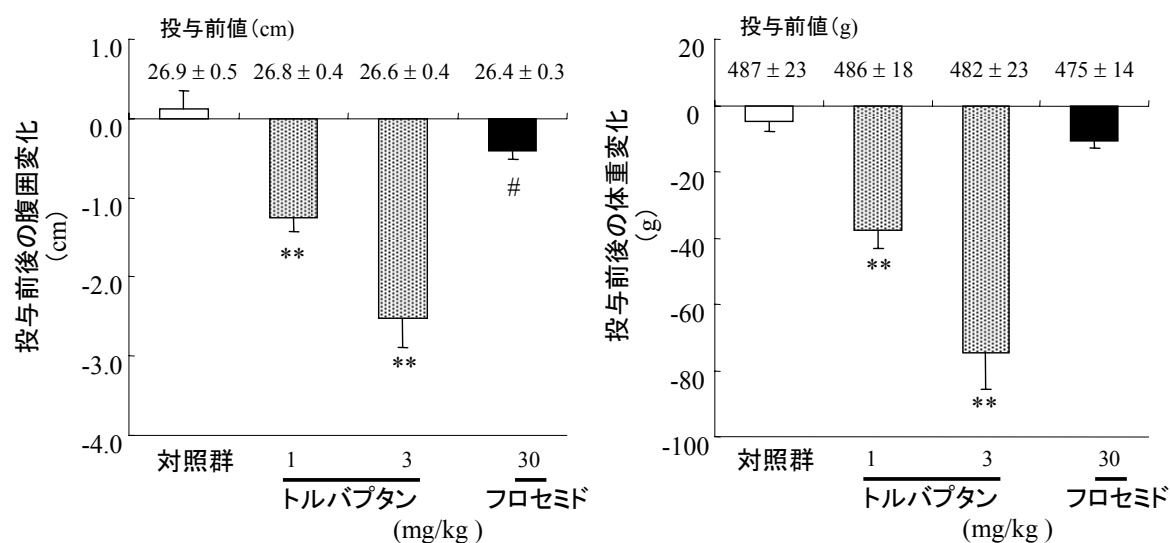


図 1.5-2 肝硬変腹水モデルラットにおけるトルバプタンとフロセミドの腹囲及び体重に対する作用（投与前からの変化）

被験薬投与前と投与 24 時間後の腹囲及び体重の差を示した。

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

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

<CTD 第 1 部，1.13.1 既承認時資料（1.13.1-03），CTD2.6.2（図 2.6.2-26）>

(3) 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。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。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（初回承認 CTD 第 1 部, 1.5.3.1 (2) 再掲）。

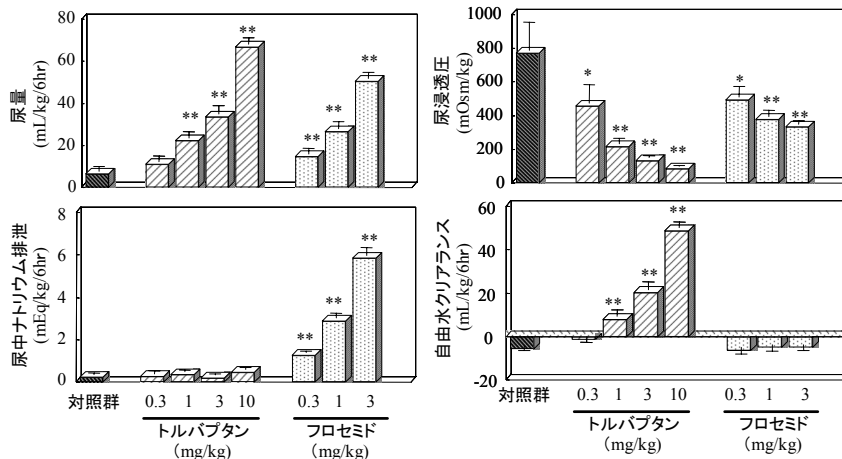


図 1.5-3 覚醒イヌにおける尿量、尿浸透圧、尿中電解質排泄及び自由水クリアランスに対する作用（投与後 6 時間での評価）

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）

<初回承認 CTD 第 1 部, 1.5.3.1, 図 1.5-3 再掲>

(4) 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（初回承認 CTD 第 1 部, 1.5.3.1 (6) 再掲）。

(5) 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（初回承認 CTD 第 1 部, 1.5.3.1 (3) 再掲）。

(6) 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。また、覚醒心不全モデル（イヌ）においても、

* 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

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（初回承認 CTD 第 1 部，1.5.3.1（4）再掲）。

(7) 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。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（初回承認 CTD 第 1 部，1.5.3.1（5）再掲）。覚醒正常イヌにおいてもトルバプタンの利尿作用は，神経体液因子，腎機能及び全身血行動態に対して悪影響を与えなかった（初回承認 CTD 第 4 部，4.2.1.1-22 再掲）。

1.5.4.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

既存の利尿薬を投与しても、体液貯留が認められる肝硬変患者に対して、トルバプタンを自由飲水下で追加投与した結果、以下の特徴及び有用性が確認された。

(1) 体重及び腹水量を減少させ、体液貯留に伴う所見及び症状を改善する。

最終投与時の体重のベースラインからの変化量(平均値 ± 標準偏差)は、トルバプタン 7.5 mg 群 -1.95 ± 1.77 kg、プラセボ群 -0.44 ± 1.93 kg であった。トルバプタン 7.5 mg 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), 群間差の点推定値は -1.51 kg (95%信頼区間: -2.08 kg $\sim$ -0.93 kg) であった。体重減少はトルバプタン投与の翌日からみられ、投与期間を通じて継続した(図 1.5-4 参照)。更に、腹水量は、プラセボ群に比較してトルバプタン 7.5 mg 群で減少量が大きかった。また、腹囲もトルバプタン 7.5 mg 群で減少量が大きかった。トルバプタン 7.5 mg 群で、腹部エコーによる腹水量の改善、下肢浮腫の改善、体液貯留に伴う臨床症状(腹部膨満感、全身状態)の改善が認められた(表 1.5-4 及び表 1.5-5 参照)。

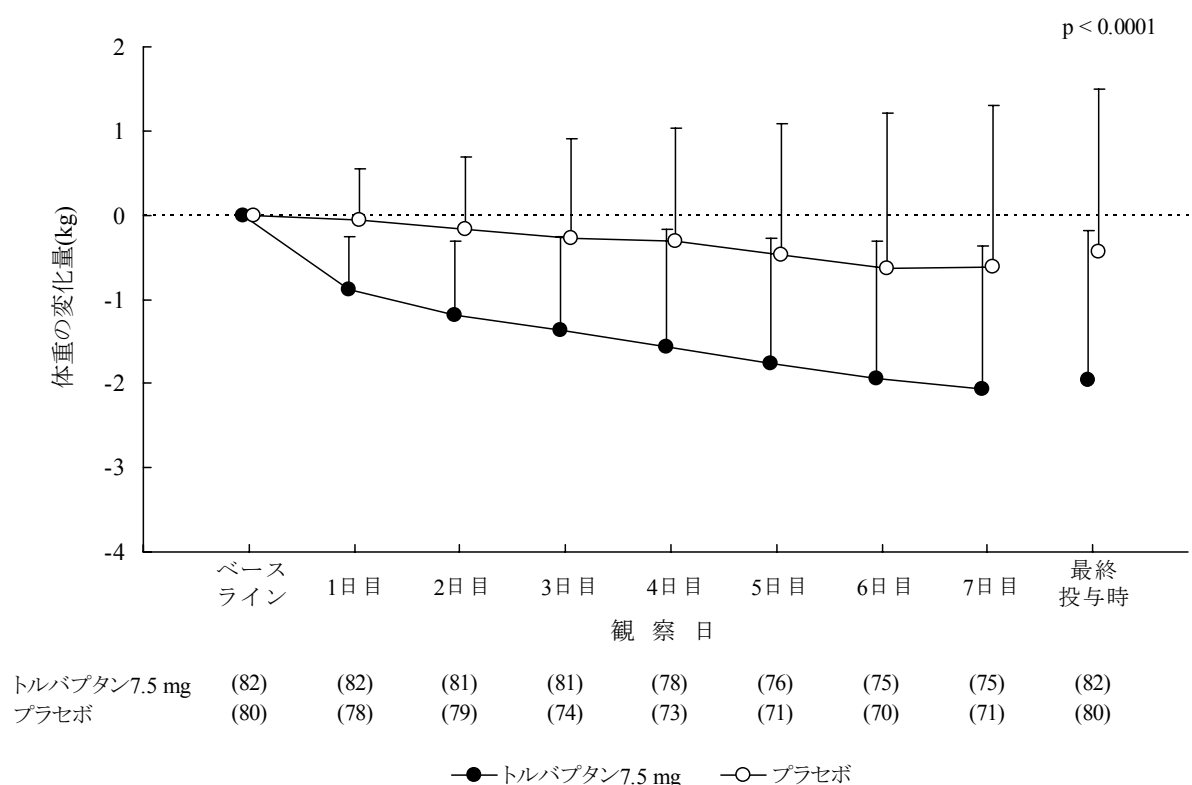


図 1.5-4 体重のベースラインからの変化量の推移 (プラセボとの二重盲検比較試験)

平均値 + 標準偏差, () : 例数

p 値 : Student の t 検定。最終投与時での群間比較。

<資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3-1>

表 1.5-4 最終投与時の腹水量，腹囲のベースラインからの変化量及び腹水貯留状態改善率（プラセボとの二重盲検比較試験）

項目	トルバプタン 7.5 mg	プラセボ	p 値 検定方法
腹水量変化量 ^a (mL) (例数)	-492.4 ± 760.3 (82)	-191.8 ± 690.8 (80)	p = 0.0093 Student の t 検定
腹囲変化量 ^a (cm) (例数)	-3.38 ± 3.56 (81)	-1.11 ± 3.67 (79)	p = 0.0001 Student の t 検定
腹水貯留状態改善率 ^b (%) (改善例数/対象例数)	56.3 (45/80)	25.6 (20/78)	p = 0.0001 Fisher の直接確率法

a：平均値 ± 標準偏差

b：腹部エコーで判定：（改善 + 消失）/合計 × 100

<資料番号 2.7.3：表 2.7.3.3-4，表 2.7.3.3-6，2.7.3.3-5 より作成>

表 1.5-5 最終投与時の下肢浮腫及び体液貯留に伴う臨床症状改善率（プラセボとの二重盲検比較試験）

項目		トルバプタン 7.5 mg	プラセボ	p 値 検定方法
下肢浮腫改善率 ^a (%) (改善例数/対象例数)		54.8 (23/42)	28.3 (13/46)	p = 0.0168 Fisher の直接確率法
体液貯留に伴う 臨床症状改善率 (%)	腹部膨満感 ^b (改善例数/対象例数)	62.5 (35/56)	37.3 (22/59)	p = 0.0090 Fisher の直接確率法
	全身状態 ^c (改善例数/対象例数)	71.0 (49/69)	48.5 (33/68)	p = 0.0090 Fisher の直接確率法

a：（著明改善 + 改善）/ベースラインから最終投与時まで症状がない被験者を除く × 100

b：（改善 + 消失）/観察期で「あり」× 100

c：被験者が評価：（改善 + やや改善）/観察期でいずれかの自覚症状が「あり」の例数 × 100

<資料番号 2.7.3：表 2.7.3.3-7，表 2.7.3.3-8，2.7.3.3-9 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させる（水利尿）。

トルバプタン投与により，尿量は1日目から増加し，尿浸透圧は低下した。また，尿浸透圧は血清浸透圧のベースライン値より低い値を示し，水利尿作用が認められた。1日尿中ナトリウム排泄量は，1日目及び7日目のいずれもベースラインと比べて投与後に大きく変化しなかった（第2部 2.7.2.3.2.1 参照）。

(3) 低ナトリウム状態を悪化させずに，体重及び腹水量を減少させる。

トルバプタン 7.5 mg/日は，尿中への電解質の排泄を増加させなかった。その結果，血清ナトリウム濃度を低下させることはなかった（第2部 2.7.2.3.2.1 参照）。また，投与前の血清ナトリウム濃度が 135mEq/L 未満の被験者で，トルバプタンの投与期間中に，血清ナトリウム濃度が投与前の値を下回ることがなく，低ナトリウム状態を悪化させないことが確認された（第2部 2.7.4.2.1.5 (2)(c)，表 2.7.4.2.1.5-7 及び表 2.7.4.2.1.5-8 参照）。一方，投与前の血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満及び 135 mEq/L 以上のいずれのサブグループにおいても体重減少及び腹水量減少が認められた（第2部表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-11 参照）。これらのことから，トルバプタ

ンは低ナトリウム状態を悪化させずに、体重及び腹水量を減少させることが示された。

(4) 腎機能低下例でも、体重及び腹水量を減少させる。

最終投与時の体重変化量（平均値）は血清クレアチニン（ベースライン値）基準値上限超～2.0 mg/dL の被験者で-1.66 kg, 基準値上限以下の被験者で-2.17 kg, 最終投与時の腹水変化量（平均値）は血清クレアチニン（ベースライン値）基準値上限超～2.0 mg/dL の被験者で-534.4 mL, 基準値上限以下の被験者で-459.6 mL であった。本申請のための臨床試験では、クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下の患者を対象として実施しており、この範囲内では血清クレアチニンが高値でも、体重及び腹水量を減少させることが示された。（第2部表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-11 参照）。

(5) 体重減少及び腹水量減少は、血清アルブミン値に影響されない。

最終投与時の体重変化量（平均値）は血清アルブミン（ベースライン値）2.5 g/dL 未満の被験者で-2.19 kg, 2.5 g/dL 以上の被験者で-1.85 kg, 最終投与時の腹水変化量（平均値）は血清アルブミン（ベースライン値）2.5 g/dL 未満の被験者で-440.8 mL, 2.5 g/dL 以上の被験者で-513.8 mL と、血清アルブミン値に影響されなかった（第2部表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-11 参照）。

(6) 体重減少及び腹水量減少は、併用する既存の利尿薬の投与量に影響されない。

最終投与時の体重変化量（平均値）は、ループ利尿薬 80 mg/日以上又はスピロノラクトン 100 mg/日以上以上の被験者で-2.09 kg, ループ利尿薬 80 mg/日未満かつスピロノラクトン 100 mg/日未満の被験者で-1.85 kg, 最終投与時の腹水変化量（平均値）は、ループ利尿薬 80 mg/日以上又はスピロノラクトン 100 mg/日以上以上の被験者で-576.3 mL, ループ利尿薬 80 mg/日未満かつスピロノラクトン 100 mg/日未満の被験者で-438.8 mL と、併用する既存の利尿薬の投与量に影響されなかった（第2部表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-11 参照）。

(7) 腎機能に影響を与えない。

腎機能障害に関連する有害事象の発現状況は、7.5 mg 群とプラセボ群とで同様であった。腎機能障害に関連する臨床検査項目（クレアチニン、尿素窒素）でも、7.5 mg 群でプラセボ群と比較して特に注目すべき違いはなかった〔第2部 2.7.4.2.1.5 (8) 及び 2.7.4.3.2 参照〕。

(8) 血圧及び心拍数に影響を与えない。

バイタルサインの各項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び心拍数について、7.5 mg 群でプラセボ群と比較して特に注目すべき違いはなかった（第2部 2.7.4.4.1 及び 2.7.4.4.2 参照）。

1.5.4.3 トルバプタンの治療上の位置付け

(1) 治療対象

肝硬変における体液貯留に対する標準的治療としてループ利尿薬及び抗アルドステロン薬が繁用されている。ループ利尿薬は尿へのナトリウムやカリウムの排泄を促進することにより利尿作用を示すため、低ナトリウム血症、低カリウム血症などの電解質異常をきたすことがある。また、高用量のループ利尿薬の使用は腎機能の悪化を引き起こす懸念がある。抗アルドステロン薬

は、利尿作用は弱く、他の利尿薬で生じる減少したカリウムの補正には適しているものの血清ナトリウムの低下を抑制することは困難である。以上のように、副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できずに十分な効果が得られない場合がある。一方、低アルブミン血症の場合など高用量の利尿薬を投与しても十分な効果が得られない場合もある。両利尿薬が承認されたのは1965年であり、その後1968年に浸透圧利尿薬（イソソルビド）が承認されて以降、肝硬変の体液貯留に対する治療を目的とした新規作用機序を有する経口利尿薬は40年以上上市されておらず、これらの未解決の問題が続いている。

トルバプタンは、 V_2 -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の V_2 -受容体拮抗薬で、腎臓集合管の 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¹⁷。

トルバプタンのプラセボを対照とした二重盲検比較試験（156-001）は、既存の利尿薬治療では電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できず腹水が認められる患者、又は既存の利尿薬では十分な効果が得られず腹水が認められる患者を適切に選択し実施された。その結果、トルバプタン7.5 mgを1日1回7日間追加投与することでプラセボ群に比較し主要評価項目である体重が有意に減少し、副次的評価項目においても腹水量の減少、腹囲の減少、腹水貯留状態の改善、下肢浮腫の改善、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）の改善が認められた。また、投与前の血清ナトリウム値や血清アルブミン値、併用している利尿薬の投与量、腎機能低下にかかわらず体重減少及び腹水量減少が認められ、低ナトリウム状態を悪化することなかった。

更に、有効性の統合解析結果において、体重は、腹水量及び腹囲の変化、並びに体液貯留状態の変化を反映していることが示された。

以上のことから、トルバプタンは、電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できない場合や高用量を投与しても十分な効果が得られない場合など、既存の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留を有する患者に対して有効性を示す薬剤である。

(2) 投与終了時期

肝硬変における体液貯留を有する患者にトルバプタンを投与した場合の投与終了時期も、体液貯留状態の改善という観点からは、基本的に心不全における体液貯留を適応とした現行の添付文書と同様の注意喚起が必要である。現行の添付文書には、投与期間（投与終了時期）に関する注意喚起として、以下3項目が「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されている。

- 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること（以下、所見消失による投与中止）
- 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（以下、無効時の漫然投与防止）
- 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（以下、改善後の漫然投与防止）

投与期間は患者の体液貯留状態に応じて個別に判断すべきであり、画一的に規定することはできないが、これらの注意喚起を設けることで、患者ごとの体液貯留状態の改善に応じた適切な投与終了時期の判断がなされるものとする。肝硬変における体液貯留を有する患者に対する投与終了時期の注意喚起は、現行の添付文書における3項目の注意喚起を基に、肝硬変患者を対象と

した臨床試験結果を踏まえ、それぞれ以下のとおりとした。

「所見消失による投与中止」については、肝硬変における体液貯留状態を有する被験者でも同様に、消失後の維持に関する有効性が確認されていないため、現行の添付文書の記載をそのまま適用して注意喚起することとした。

「無効時の漫然投与防止」について、現行の添付文書では〔臨床成績〕の項を参照させ、体重の変化量を示して目安とすることにより、トルバプタンによる改善が期待できない患者を判別する際の参考になるようにしている。肝硬変における体液貯留を有する患者についても同様に〔臨床成績〕の項を参照させ、同項にプラセボとの二重盲検比較試験（156-001）の体重変化量を記載することとした。なお、体重は投与1日目から減少し、7日目まで継続した減少が認められている。

「改善後の漫然投与防止」について、現行の添付文書では目標体重に戻ることをトルバプタンの投与終了時期の目安としている。これは、慢性心不全治療ガイドラインに体重の変化が体液貯留の指標として明記されており、体液貯留治療のゴールの指標として「目標体重」を設定することが適切であると考えたためである。一方、現行の肝硬変診療ガイドラインには「目標体重」という概念は存在しない。しかし、体重変化量は体液貯留状態を総合的に把握するうえで通常診療でも使用されている指標であり、肝硬変における体液貯留を有する患者においても重要なものである。肝硬変における体液貯留を有する患者については、体重の変化量だけでなく、腹囲や下肢浮腫などの体液貯留に伴う患者の状態を併せて観察することで、体液貯留の改善状態を個々に判断することが重要であると考えた。一方、肝硬変における体液貯留を有する患者においてトルバプタンによる肝機能障害が発現した場合、原疾患の更なる悪化を招く可能性があることも考慮する必要がある。そこで、肝硬変における体液貯留を有する患者における「改善後の漫然投与防止」については、新たに「本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。」という規定を用法・用量に関連する使用上の注意に設けることで、漫然とトルバプタンの投与が継続されないように、注意喚起を行うこととした。

(3) 投与時の留意事項

肝硬変における体液貯留を有する患者に対する投与時の留意事項は、体液貯留を有する疾患に対するトルバプタンの水利尿作用のリスクの観点から、心不全における体液貯留を有する患者を対象とした現行の添付文書における留意事項と基本的に同じである（1.8 参照）。本項では、肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした新たな留意事項を、現行の添付文書に対する追記事項として以下に示した。

(a) 〔使用上の注意〕禁忌（次の患者には投与しないこと）

「5. 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者〔適切な水分補給が困難なため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕」を追記。

(b) 〔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）

「(5) 肝性脳症を現有するかその既往のある患者〔意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。〕

(c) 〔使用上の注意〕2. 重要な基本的注意 II. 肝硬変における体液貯留の場合

「II-(1) 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。」を追記。

「II-(9) 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を追記。

(d) 〔使用上の注意〕4. 副作用 (1) 重大な副作用

「7) 肝性脳症（0.1～5%未満）：肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるので、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。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。」を追記。

(4) まとめ

肝硬変における体液貯留に対して新規の薬理作用（水利尿作用）を有するトルバプタンは、ループ利尿薬等の既存の利尿薬を投与しても効果不十分な肝硬変患者に対して、肝機能障害のリスクを踏まえ本剤投与の適否について慎重に判断し、必要最小限の期間の使用にとどめることに留意した上で、肝性脳症、消化管出血に対する十分な観察及び現行の添付文書による注意喚起のもとで追加投与することにより、新たな治療の選択肢を提供する薬剤である。

引用文献

- ¹ 荒川 泰行, 天木 秀一. 肝硬変ー非代償性から代償性肝硬変へ 3. 肝性腹水の改善. In: 沖田 極 編. 肝硬変・肝細胞癌 診療のすすめ方と治療戦略. 東京: 南江堂; 2000. p.91.
- ² 内田 耕一, 坂井田 功. バソプレシンと病態形成の関わり 5 肝性浮腫. In: 折田 義正 監修, 和泉 徹, 石川 三衛 編. バソプレシンと受容体拮抗ーその基礎と臨床ー. 大阪: メディカルレビュー社; 2011. p.125-7.
- ³ 竹原 徹郎, 田中 榮司, 南 祐仁, 持田 智, 森脇 久隆, 四柳 宏. 4 治療. In: 日本肝臓学会 編. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2011. 東京: 文光堂; 2011. p.55.
- ⁴ 日本消化器病学会. 3. 肝硬変合併症の診断・治療. 1 診断. In: 日本消化器病学会, 編. 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂 ; 2010. p.2.
- ⁵ 荒木 淳一, 片岡 則之, 梶谷 文彦, 高橋 聡, 菱田 明, 要 伸也 ほか. II. 各論 4. 肝性浮腫. In: 北畠 顕, 島本 和明 編. 浮腫. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2002. p.224-31.
- ⁶ 福井 博. 浮腫の病態と治療 肝性浮腫. 医学と薬学. 2000 ; 43(5) : 913-9.
- ⁷ 沖田 極, 梅村 武司, 清澤 研道, 田中 純子, 神代 正道, 広石 和正 ほか. 第4 章 管理・治療 治療薬剤: (1) 腹水治療. In: 沖田 極 編. 新しい診断と治療の ABC 肝硬変. 大阪: 最新医学社; 2007. p.86-91.
- ⁸ Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. Gastroenterology. 1971; 61(5): 742-50.
- ⁹ Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB. Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis. J Clin Invest. 1969; 48: 975-81.
- ¹⁰ Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology. 1988; 8(5): 1151-7.
- ¹¹ 福井 博. 慢性肝不全 2 腹水の発生機序と治療. 治療学. 2007; 41(4): 45-8.
- ¹² 日本消化器病学会. 3. 肝硬変合併症の診断・治療. 2 腹水. In: 日本消化器病学会, 編. 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2010. p.116-49.
- ¹³ 安東 克之, 松岡 博昭, 山下 眞史, 木村 和美, 渋谷 正樹, 三浦 俊郎 ほか. 第1 章 分類と適応. In: 伊藤 貞嘉 編. ファーマナビゲーター 利尿薬編. 東京: メディカルレビュー社; 2007. p.20-9.
- ¹⁴ In: 石井 裕正, 井廻 道夫, 沖田 極, 熊田 博光, 藤原 研司, 二川 俊二 監修・編集. 肝疾患診療マニュアル. IV 肝疾患における主要合併症の診断と治療. 東京: 日本医師会; 2004. p.S111-32.
- ¹⁵ Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. Cardiology 2009; 113: 12-9.
- ¹⁶ 安東 克之, 松岡 博昭, 山下 眞史, 木村 和美, 渋谷 正樹, 三浦 俊郎 ほか. 第2 章 薬理作用, 使用部位 2. 体内分布と腎臓へのデリバリー. In: 伊藤 貞嘉 編. ファーマナビゲーター 利尿薬編. 東京: メディカルレビュー社; 2007. p.32.
- ¹⁷ Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005; 46(10): 1785-91.

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、2013 年 1 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）、オーストラリア、中国、韓国他、計 40 カ国・地域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 4 版：20 年 月 日）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。肝障害のリスクを最小限にするため本剤を 30 日を超える期間投与しないこと。 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。肝障害のリスクを最小限にするため本剤を 30 日を超える期間投与しないこと（「警告及び使用上の注意」5.2 項参照）。 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。 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）。 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（「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）。

*新たな効能として常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）を対象としてトルバプタンを長期投与したプラセボ対照試験において，重篤な肝障害を発現した症例が報告された。基準値上限の 2.5 倍を超える ALT 上昇の発現率は，プラセボ投与群（6/483 例，1.2%）と比較して，トルバプタン投与群（47/960 例，4.9%）で高かった。これを受け，2013 年 4 月に米国の添付文書が改訂され，効能・効果の低ナトリウム血症の基礎疾患として記載されている「心不全，肝硬変及び SIADH」のうち「肝硬変」が削除され，用法・用量に「肝障害のリスクを最小限にするため本剤を 30 日を超える期間投与しないこと」が追記された。欧州でも，肝機能障害に関連する添付文書の改訂を当局と検討中であるが，2013 年 7 月末現在，改訂されていない。

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.

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions

Hepatotoxicity (5.2)

04/2013

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 and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) (1)

Important Limitations:

- Patients requiring intervention to raise serum sodium urgently to prevent or to treat serious neurological 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. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 15 mg and 30 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Need to raise serum sodium acutely (4.1)
- Patients who are unable respond appropriately to thirst (4.2)
- Hypovolemic hyponatremia (4.3)
- Concomitant use of strong CYP 3A inhibitors (4.4)
- Anuria (4.5)

WARNINGS/PRECAUTIONS

- Liver injury: Limit treatment duration to 30 days. If hepatic injury is suspected, discontinue SAMSCA. Avoid use in patients with underlying liver disease (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: 04/2013

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 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 Liver Injury
- 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
- 6.2 Postmarketing 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

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

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. Do not administer SAMSCA for more than 30 days to minimize the risk of liver injury [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

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 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. Osmotic demyelination syndrome has been reported in association with SAMSCA therapy [see *Adverse Reactions (6.2)*]. 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 Liver Injury

SAMSCA can cause serious and potentially fatal liver injury. In a placebo-controlled and open label extension study of chronically administered tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, cases of serious liver injury attributed to tolvaptan were observed. An increased incidence of ALT greater than three times the upper limit of normal was associated with tolvaptan (42/958 or 4.4%) compared to placebo (5/484 or 1.0%). Cases of serious liver injury were generally observed starting 3 months after initiation of tolvaptan although elevations of ALT occurred prior to 3 months.

Patients with symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice should discontinue treatment with SAMSCA.

Limit duration of therapy with SAMSCA to 30 days. Avoid use in patients with underlying liver disease, including cirrhosis, because the ability to recover from liver injury may be impaired. [see *Adverse Reactions (6.1)*].

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

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* (2.3), *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* (2.3), *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* (2.3), *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).

Gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis

In patients with cirrhosis treated with tolvaptan in the hyponatremia trials, gastrointestinal bleeding was reported in 6 out of 63 (10%) tolvaptan-treated patients and 1 out of 57 (2%) placebo treated patients.

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

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of SAMSCA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of an unknown size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Neurologic: Osmotic demyelination syndrome

Investigations: Hypernatremia

Removal of excess free body water increases serum osmolality and serum sodium concentrations. All patients treated with tolvaptan, especially those whose serum sodium levels become normal, should continue to be monitored to ensure serum sodium remains within normal limits. If hypernatremia is observed, management may include dose decreases or interruption of tolvaptan treatment, combined with modification of free-water intake or infusion. During clinical trials of hyponatremic patients, hypernatremia was reported as an adverse event in 0.7% of patients receiving tolvaptan vs. 0.6% of patients receiving placebo; analysis of laboratory values demonstrated an incidence of hypernatremia of 1.7% in patients receiving tolvaptan vs. 0.8% in patients receiving placebo.

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 (2.3) 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 (2.3) 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 (2.3) 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 (2.3) 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 (2.3) 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. Co-administration of SAMSCA with digoxin increased digoxin AUC by 20% and C_{max} by 30%.

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.

As a V_2 receptor antagonist, tolvaptan may interfere with the V_2 agonist activity of desmopressin (dDAVP). In a male subject with mild Von Willebrand (vW) disease, intravenous infusion of dDAVP 2 hours after administration of oral tolvaptan did not produce the expected increases in vW Factor Antigen or Factor VIII activity. It is not recommended to administer SAMSCA with a V_2 agonist.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

There is no need to adjust dose based on age, gender, race, or cardiac function [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

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. Avoid use of tolvaptan in patients with underlying liver disease.

8.7 Use in Patients with Renal Impairment

No dose adjustment is necessary based on renal function. There are no clinical trial data in patients with CrCl <10 mL/min, and, because drug effects on serum sodium levels are likely lost at very low levels of renal function, use in patients with a CrCl <10 mL/min is not recommended. No benefit can be expected in patients who are anuric [see *Contraindications* (4.5) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

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.

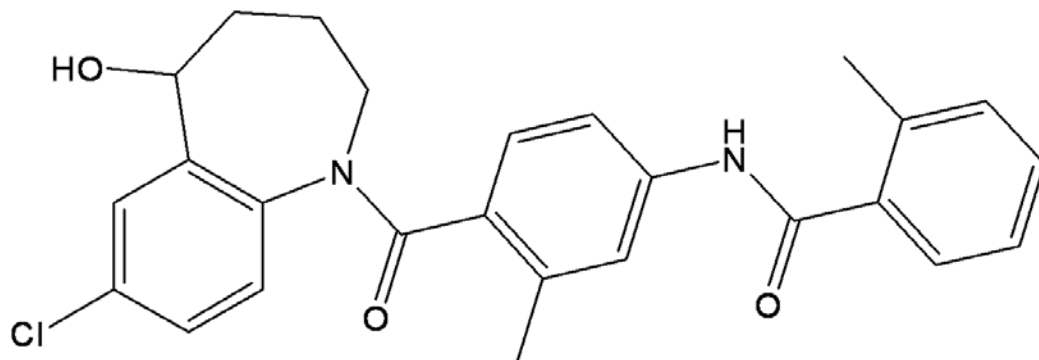
Treatment should involve symptomatic and supportive care, with respiratory, ECG and blood pressure monitoring and water/electrolyte supplements as needed. A profuse and prolonged aquaresis should be anticipated, which, if not matched by oral fluid ingestion, should be replaced with intravenous hypotonic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

In a study in patients with creatinine clearances ranging from 10-124 mL/min administered a single dose of 60 mg tolvaptan, AUC and C_{max} of plasma tolvaptan were less than doubled in patients with severe renal impairment relative to the controls. The peak increase in serum sodium was 5-6 mEq/L, regardless of renal function, but the onset and offset of tolvaptan's effect on serum sodium were slower in patients with severe renal impairment [see *Use in Special Populations* (8.7)].

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

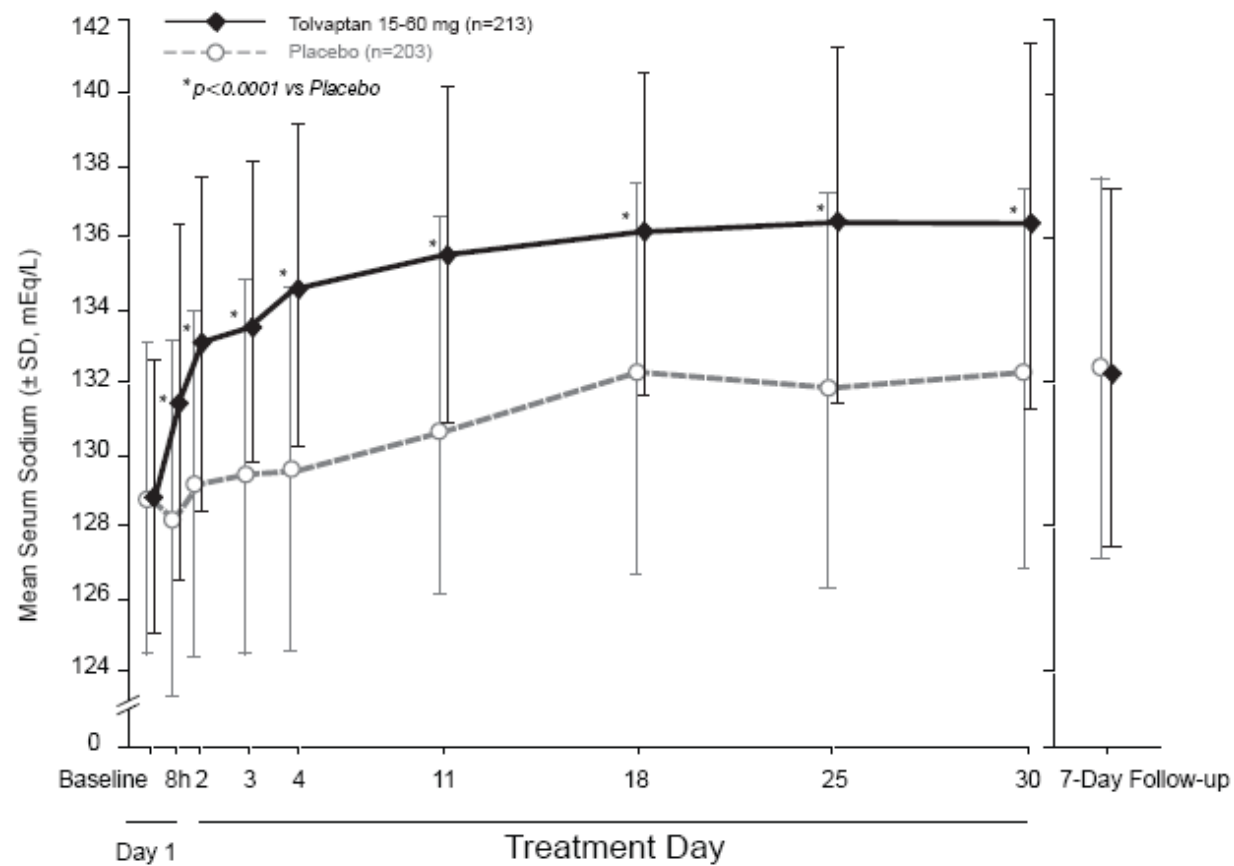
	Tolvaptan 15 mg/day- 60 mg/day	Placebo	Estimated Effect (95% CI)
Subjects with Serum Sodium <135 mEq/L (ITT population)			
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 4 (mEq/L) Mean (SD) N	4.0 (2.8) 213	0.4 (2.4) 203	3.7 (3.3-4.2) <i>p</i> <0.0001
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC 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%).

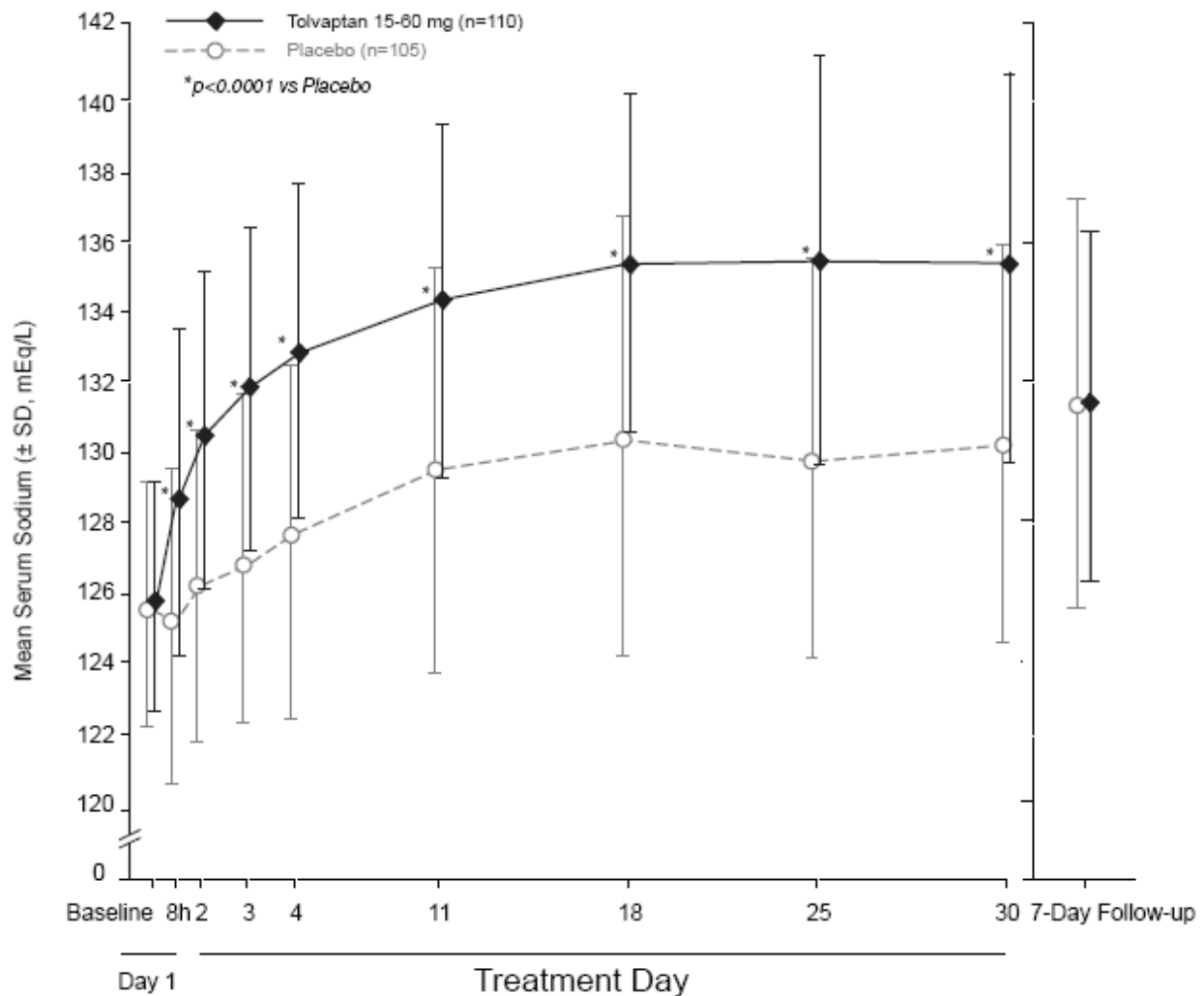
Figure 1 shows the change from baseline in serum sodium by visit in patients with serum sodium <135 mEq/L. Within 7 days of tolvaptan discontinuation, serum sodium concentrations in tolvaptan-treated patients declined to levels similar to those of placebo-treated patients.

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

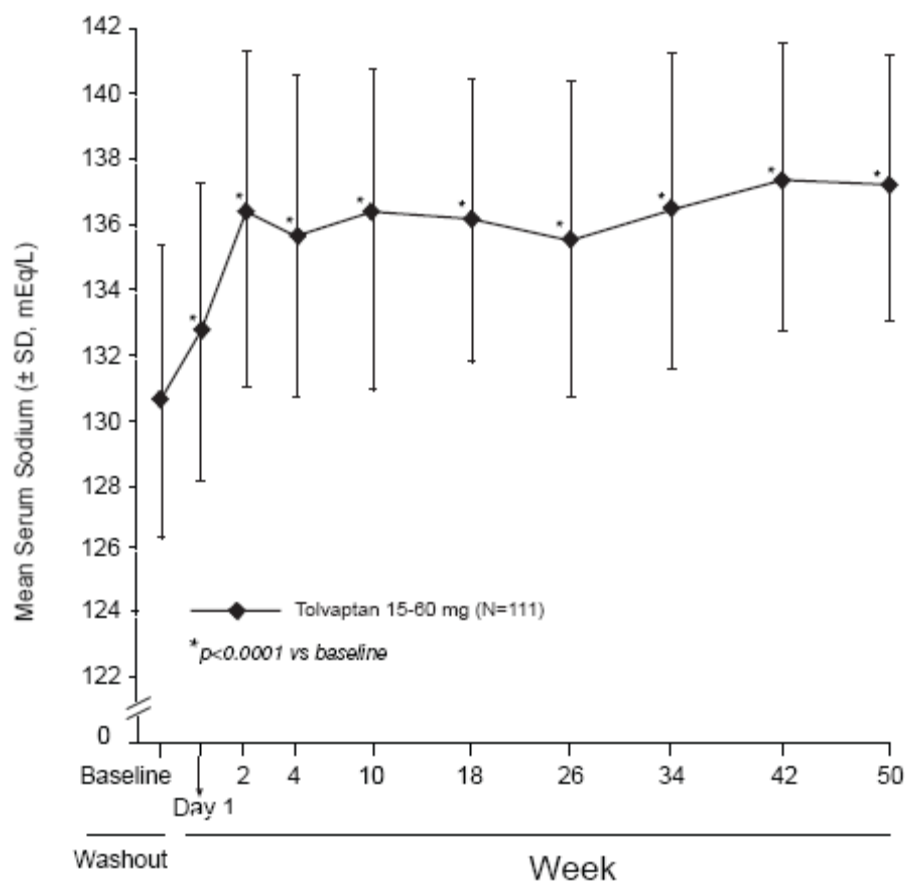
Figure 2: Pooled SALT Studies: Analysis of Mean Serum Sodium ($\pm$ SD, mEq/L) by Visit - Patients with Baseline Serum Sodium <130 mEq/L



*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)].

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.

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 (2.3)*, *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

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



Otsuka

Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

© 2013 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?

1. **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 re-start 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.

2.) Samsca may cause liver problems, including life-threatening liver failure. Samsca should not be taken for more than 30 days. Tell your doctor right away if you develop or have worsening of any of these signs and symptoms of liver problems:

- Loss of appetite, nausea, vomiting
- Fever, feeling unwell, unusual tiredness
- Itching
- Yellowing of the skin or the whites of the eyes (jaundice)
- Unusual darkening of the urine
- Right upper stomach area pain or discomfort

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 tell 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.
- have liver problems
- 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.
- are taking desmopressin (dDAVP).

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.

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 information 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 registered trademark of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan



Otsuka

Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

07US13L-

Rev. 04, 2013

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

© 2013 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

MARY R SOUTHWORTH
04/09/2013

SAMSCA® (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., >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

SAMSCA® 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 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. Do not administer SAMSCA for more than 30 days to minimize the risk of liver injury [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

During initiation and titration, frequently monitor for

1 効能・効果

SAMSCA ®は心不全及び 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。肝障害のリスクを最小限にするため本剤を 30 日を超える期間投与しないこと（「警告及び使用上の注意」 5.2 項参照）。

ただし、投与開始時及び漸増中は、患者の血清電解質濃

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 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 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

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）。

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 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）。

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）。

3 剤型及び含量

本剤（トルバプタン）には 15 mg 錠及び 30 mg 錠がある（「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

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 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. Osmotic demyelination syndrome has been reported in association with SAMSCA therapy [see *Adverse Reactions* (6.2)]. 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

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 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。本剤投与に伴う浸透圧性脱髄症候群が報告されている (「副作用」6.2 項参照) 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。

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 Liver Injury

SAMSCA can cause serious and potentially fatal liver injury. In a placebo-controlled and open label extension study of chronically administered tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, cases of serious liver injury attributed to tolvaptan were observed. An increased incidence of ALT greater than three times the upper limit of normal was associated with tolvaptan (42/958 or 4.4%) compared to placebo (5/484 or 1.0%). Cases of serious liver injury were generally observed starting 3 months after initiation of tolvaptan although elevations of ALT occurred prior to 3 months.

Patients with symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice should discontinue treatment with SAMSCA.

Limit duration of therapy with SAMSCA to 30 days. Avoid use in patients with underlying liver disease, including cirrhosis, because the ability to recover from liver injury may be impaired. [see Adverse Reactions (6.1)].

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

Concomitant use with hypertonic saline is not recommended.

5.5 Drug Interactions

Other Drugs Affecting Exposure to Tolvaptan

CYP 3A Inhibitors

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 肝障害

SAMSCA の投与により重篤で死に至る可能性のある肝障害が起きる可能性がある。ADPKD 患者を対象としてトルバプタンを長期投与したプラセボ対照試験及び非盲検継続投与試験において、トルバプタンに起因する重篤な肝障害を発現した症例が報告された。正常域上限の 3 倍を超える ALT 上昇の発現率は、プラセボ投与群（5/484 例、1.0%）と比較して、トルバプタン投与群（42/958 例、4.4%）で高かった。ALT 上昇は投与開始 3 ヶ月以前から見られていたが、重篤肝障害例は、おもに投与開始 3 ヶ月以降に見られた。

疲労、食欲不振、右上腹部不快感、暗色尿、黄疸を含む肝障害を示唆する症状があれば本剤の投与を中止すべきである。

本剤の投与期間は 30 日間までとすること。肝障害が回復する機能が損なわれていることがあるので、肝硬変など肝臓の基礎疾患を有する患者での使用は避けること（「副作用」6.1 項参照）。

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の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

高張食塩水との併用は推奨しない。

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

Tolvaptan is a substrate of CYP 3A. CYP 3A inhibitors can lead to a marked increase in tolvaptan concentrations [see *Dosage and Administration* (2.3), *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* (2.3), *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* (2.3), *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

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」2.3 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」2.3 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」2.3 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% 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。

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).

Gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis

In patients with cirrhosis treated with tolvaptan in the hyponatremia trials, gastrointestinal bleeding was reported in 6 out of 63 (10%) tolvaptan-treated patients and 1 out of 57 (2%) placebo treated patients.

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

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%)

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のうち、トルバプタン群 63 例中 6 例 (10%)、プラセボ群 57 例中 1 例 (2%) で消化管出血が報告された。

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

(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

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されていない副作用は以下の通りであった。

血液及びリンパ系障害：播種性血管内凝固

心臓障害：心臓内血栓，心室細動

臨床検査：プロトロンビン時間延長

胃腸障害：虚血性大腸炎

代謝及び栄養障害：糖尿病性ケトアシドーシス

筋骨格系及び結合組織障害：横紋筋融解

神経系障害：脳血管発作

腎及び尿路障害：尿道出血

生殖系及び乳房障害（女性）：膣出血

呼吸器，胸郭及び縦隔障害：肺塞栓症，呼吸不全

血管障害：深部静脈血栓症

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of SAMSCA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of an unknown size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Neurologic: Osmotic demyelination syndrome

Investigations: Hyponatremia

Removal of excess free body water increases serum osmolality and serum sodium concentrations. All patients treated with tolvaptan, especially those whose serum sodium levels become normal, should continue to be monitored to ensure serum sodium remains within normal limits. If hyponatremia is observed, management may include dose decreases or interruption of tolvaptan treatment, combined with modification of free-water intake or infusion. During clinical trials of hyponatremic patients, hyponatremia was reported as an adverse event in 0.7% of patients receiving tolvaptan vs. 0.6% of patients receiving placebo; analysis of laboratory values demonstrated an incidence of hyponatremia of 1.7% in patients receiving tolvaptan vs. 0.8% in patients receiving placebo.

6.2 市販後の使用経験

SAMSCA 承認後の使用で、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は数が不明な母集団からの自発的な報告であるため、発現頻度の信頼できる推定や本剤曝露との因果関係の確定は必ずしも可能ではない。

神経系障害：浸透圧性脱髄症候群

臨床検査：高ナトリウム血症

体内の過剰な自由水の除去により血清浸透圧と血清 Na 濃度が上昇する。トルバプタンを投与されたすべての患者，特に血清 Na 濃度が正常となった患者では，血清 Na 濃度が正常範囲内に保たれるよう継続的にモニターすること。高ナトリウム血症が認められた場合，トルバプタンの減量または投与中断に加え，自由水摂取や点滴の調整も含めた管理を行うこと。低 Na 血症患者を対象とした臨床試験では，プラセボ群の 0.6%，トルバプタン群の 0.7%で高ナトリウム血症が有害事象として報告された。臨床検査値の解析結果でも高ナトリウム血症はプラセボ群の 0.8%，トルバプタン群の 1.7%で発現した。

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 (2.3) 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 (2.3) 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 (2.3) 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 (2.3) 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*

7 薬物相互作用

7.1 トルバプタンへの併用薬の影響

ケトコナゾール及び他の強力な CYP3A 阻害剤

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」2.3 項、「禁忌」4.4 項参照）。

中等度の CYP3A 阻害剤

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般的には避けること（「用法・用量」2.3 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」2.3 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」2.3 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」

Administration (2.3) 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. Co-administration of SAMSCA and digoxin increased digoxin AUC by 20% and C_{max} by 30%.

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.

As a V₂ receptor antagonist, tolvaptan may interfere with the V₂ agonist activity of desmopressin (dDAVP). In a male subject with mild Von Willebrand (vW) disease, intravenous infusion of dDAVP 2 hours after administration of oral

2.3 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, 本剤とジゴキシンの併用により, ジゴキシンの AUC は 20%まで, C_{max} は 30%まで上昇した。

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。

トルバプタンは V₂-受容体拮抗薬であり, デスモプレシン(dDAVP)の V₂ アゴニスト活性を阻害する可能性がある。軽度の Von Willebrand 病の男性被験者に対し, トルバプタン経口投与の 2 時間後に dDAVP を静脈内投与し

tolvaptan did not produce the expected increases in vWF Factor Antigen or Factor VIII activity. It is not recommended to administer SAMSCA with a V₂ agonist.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

There is no need to adjust dose based on age, gender, race, or cardiac function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

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

たところ、Von Willebrand 因子抗原や第 VIII 因子活性の期待される上昇は認められなかった。本剤と V₂ 作動薬の併用は推奨しない。

8 特殊集団への投与

年齢、性別、人種、心機能に応じた用量調節の必要はない。（「薬物動態」12.3 項参照）

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。

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

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. Avoid use of tolvaptan in patients with underlying liver disease.

8.7 Use in Patients with Renal Impairment

No dose adjustment is necessary based on renal function. There are no clinical trial data in patients with CrCl < 10 mL/min, and, because drug effects on serum sodium levels are likely lost at very low levels of renal function, use in patients with a CrCl < 10 mL/min is not recommended. No benefit can be expected in patients who are anuric [see *Contraindications (4.5) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

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

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い。肝臓の基礎疾患を有する患者への本剤の使用は避けること。

8.7 腎障害患者への使用

腎機能に応じた用量調節を行う必要はない。クレアチニン・クリアランス 10 mL/min 未満の患者に対する臨床試験データはない。また、腎機能が極めて低い状態では、血清ナトリウム値の補正に対する有効性は期待できないため、クレアチニン・クリアランス 10 mL/min 未満の患者での使用は推奨されない。無尿症の患者での効果は期待できない（「禁忌」4.5 項及び薬物動態（12.3）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。

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 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

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

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

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。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。

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.

In a study in patients with creatinine clearances ranging from 10-124 mL/min administered a single dose of 60 mg tolvaptan, AUC and C_{max} of plasma tolvaptan were less than doubled in patients with severe renal impairment relative to the controls. The peak increase in serum sodium was 5-6 mEq/L, regardless of renal function, but the onset and offset of tolvaptan's effect on serum sodium were slower in patients with severe renal impairment [see Use in Special Populations (8.7)].

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),

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つ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。

クレアチニン・クリアランスが 10~124 mL/min の患者にトルバプタン 60mg を単回投与した試験において、重度の腎障害患者における血漿中トルバプタンの AUC 及び C_{max} は、コントロール群に比べ 2 倍までは上昇しなかった。血清 Na 濃度上昇の最大値は、腎機能に関わらず 5~6 mEq/L だったが、血漿中ナトリウム濃度に対するトルバプタンの効果の発現及び消失は、重度の腎機能障害患者において、より緩徐であった（「特殊集団」8.7 項参照）。

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

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

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、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

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)].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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 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 供給形態/保存及び取り扱い

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.

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 (2.3), 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

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 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」2.3 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）

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

米国特許番号 5258510, 5753677

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

SAMSCA は大塚製薬の商標です。東京, 日本, 101-8535

[Company logo]

[会社ロゴ]

©2013 Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd.

©2013 大塚製薬株式会社

17.3 FDA-Approved Medication Guide

17.3 FDA が承認した服薬ガイド

MEDICATION GUIDE

SAMSCA® (sam-sca)

tolvaptan

Tablets

服薬ガイド

SAMSCA® (sam-sca)

トルバプタン

錠剤

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.

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。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。

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

SAMSCA について私が知っておくべき最も大切な情報は何か?

1) 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

1) 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

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.

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。

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)

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)

To lessen your risk of ODS while taking SAMSCA:

SAMSCA 服薬中の ODS の危険性を下げるために:

• **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.

2) Samsca may cause liver problems, including life-threatening liver failure. Samsca should not be taken for more than 30 days. Tell your doctor right away if you develop or have worsening of any of these signs and symptoms of liver problems:

- Loss of appetite, nausea, vomiting
- Fever, feeling unwell, unusual tiredness
- Itching
- Yellowing of the skin or the whites of the eyes (jaundice)
- Unusual darkening of the urine
- Right upper stomach area pain or discomfort

What is SAMSCA?

SAMSCA is a prescription medicine used to help increase low sodium level in the blood, in adults with condition such as heart failure 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

•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。

2) SAMSCA は肝臓に生命を脅かす肝不全などの問題を起こすことがあります。

SAMSCA を 30 日を超える期間服用しないこと。肝臓の問題を示す以下のいずれかの症状・徴候が発現または悪化した場合は直ちに医師に伝えてください。

- 食欲不振、悪心、嘔吐
- 発熱、気分がすぐれない、異常な疲れ
- かゆみ
- 皮膚や白目の黄変(黄疸)
- 異常な尿の暗色化
- 胃の右上の痛みまたは不快感がある

SAMSCA とは何ですか？

SAMSCA は、成人における心不全、ある種の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（パイアキシン、パイアキシン 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（スボロノックス）
 - 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

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.
- have liver problems
- 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.
- are taking desmopressin (dDAVP).

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

- 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
- 肝臓に異常がある
- 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。
- デスモプレシン(dDAVP)を服用中である

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

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.

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 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

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。

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

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

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.

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 is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan
[Company logo]

07US13L- Rev. 04, 2013

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

©2013 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

SAMSCA は大塚製薬の商標です。東京，日本 〒101-8535
[会社ロゴ]

07US13L- Rev. 04, 2013

この SAMSCA の服薬ガイドは FDA に承認されています。

©2013 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 (see section 4.4), 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

Fluid and electrolyte status should be monitored in all patients and particularly in those with renal and hepatic impairment. Administration of tolvaptan may cause too rapid increases in serum sodium (≥ 12 mmol/l per 24 hours, please see below); therefore, monitoring of serum sodium in all patients should start no later than 4-6 hours after treatment initiation. During the first 1-2 days and until the tolvaptan dose is stabilised serum sodium and volume status should be monitored at least every 6 hours.

Too rapid correction of serum sodium

Patients with very low baseline serum sodium concentrations may be at greater risk for too rapid correction of serum sodium.

Too rapid correction of hyponatraemia (increase ≥ 12 mmol/l/24 hours) can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma or death. Therefore after initiation of treatment, patients should be closely monitored for serum sodium and volume status (see above).

In order to minimise the risk of too rapid correction of hyponatraemia the increase of serum sodium should be less than 10-12 mmol/l/24 hours and less than 18 mmol/l/48 hours. Therefore, more precautionary limits apply during the early treatment phase.

If sodium correction exceeds 6 mmol/l during the first 6 hours of administration or 8 mmol/l during the first 6-12 hours, respectively, the possibility that serum sodium correction may be overly rapid should be considered. These patients should be monitored more frequently regarding their serum sodium and administration of hypotonic fluid is recommended. In case serum sodium increases ≥ 12 mmol/l within 24 hours or ≥ 18 mmol/l within 48 hours, tolvaptan treatment is to be interrupted or discontinued followed by administration of hypotonic fluid.

In patients at higher risk of demyelination syndromes, for example those with hypoxia, alcoholism or malnutrition, the appropriate rate of sodium correction may be lower than that in patients without risk factors; these patients should be very carefully managed.

Patients who received other treatment for hyponatraemia or medicinal products which increase serum sodium concentration (see section 4.5) prior to initiation of treatment with Samsca should be managed very cautiously. These patients may be at higher risk for developing rapid correction of serum sodium during the first 1-2 days of treatment due to potential additive effects.

Co-administration of Samsca with other treatments for hyponatraemia, and medications that increase serum sodium concentration, is not recommended (see section 4.5).

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 other treatments for hyponatraemia and medicinal products that increase serum sodium concentration

There is no experience from controlled clinical trials with concomitant use of Samsca and other treatments for hyponatraemia such as hypertonic saline, oral sodium formulations, and medicinal products that increase serum sodium concentration. Medicinal products with high sodium content such as effervescent analgesic preparations and certain sodium containing treatments for dyspepsia may also increase serum sodium concentration. Concomitant use of Samsca with other treatments for hyponatraemia or other medicinal products that increase serum sodium concentration may result in a higher risk for developing rapid correction of serum sodium (see section 4.4) and is therefore not recommended.

Co-administration with vasopressin analogues

In addition to its renal aquaretic effect, tolvaptan is capable of blocking vascular vasopressin V2 receptors involved in the release of coagulation factors (e.g., von Willebrand factor) from endothelial cells. Therefore, the effect of vasopressin analogues such as desmopressin may be attenuated in patients using such analogues to prevent or control bleeding when co-administered with tolvaptan.

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 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
Surgical and medical procedures	Common: rapid correction of hyponatraemia, sometimes leading to neurological symptoms

In clinical trials investigating other indications the following undesirable effects have been observed:
Common: hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness, headache, malaise, diarrhoea, blood urine present.
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 V_2 -receptor antagonist with an affinity for the V_2 -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 a population pharmacokinetic analysis in patients with hepatic edema, AUC of tolvaptan in severely (Child-Pugh class C) and mildly or moderately (Child-Pugh classes A and B) hepatic impaired patients were 3.1 and 2.3 times higher than that in healthy subjects.

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 1LX
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/539/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03/08/2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<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 (see section 4.4), 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

Fluid and electrolyte status should be monitored in all patients and particularly in those with renal and hepatic impairment. Administration of tolvaptan may cause too rapid increases in serum sodium (≥ 12 mmol/l per 24 hours, please see below); therefore, monitoring of serum sodium in all patients should start no later than 4-6 hours after treatment initiation. During the first 1-2 days and until the tolvaptan dose is stabilised serum sodium and volume status should be monitored at least every 6 hours.

Too rapid correction of serum sodium

Patients with very low baseline serum sodium concentrations may be at greater risk for too rapid correction of serum sodium.

Too rapid correction of hyponatraemia (increase ≥ 12 mmol/l/24 hours) can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma or death. Therefore after initiation of treatment, patients should be closely monitored for serum sodium and volume status (see above).

In order to minimise the risk of too rapid correction of hyponatraemia the increase of serum sodium should be less than 10-12 mmol/l/24 hours and less than 18 mmol/l/48 hours. Therefore, more precautionary limits apply during the early treatment phase.

If sodium correction exceeds 6 mmol/l during the first 6 hours of administration or 8 mmol/l during the first 6-12 hours, respectively, the possibility that serum sodium correction may be overly rapid should be considered. These patients should be monitored more frequently regarding their serum sodium and administration of hypotonic fluid is recommended. In case serum sodium increases ≥ 12 mmol/l within 24 hours or ≥ 18 mmol/l within 48 hours, tolvaptan treatment is to be interrupted or discontinued followed by administration of hypotonic fluid.

In patients at higher risk of demyelination syndromes, for example those with hypoxia, alcoholism or malnutrition, the appropriate rate of sodium correction may be lower than that in patients without risk factors; these patients should be very carefully managed.

Patients who received other treatment for hyponatraemia or medicinal products which increase serum sodium concentration (see section 4.5) prior to initiation of treatment with Samsca should be managed very cautiously. These patients may be at higher risk for developing rapid correction of serum sodium during the first 1-2 days of treatment due to potential additive effects.

Co-administration of Samsca with other treatments for hyponatraemia, and medications that increase serum sodium concentration, is not recommended (see section 4.5).

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 other treatments for hyponatraemia and medicinal products that increase serum sodium concentration

There is no experience from controlled clinical trials with concomitant use of Samsca and other treatments for hyponatraemia such as hypertonic saline, oral sodium formulations, and medicinal products that increase serum sodium concentration. Medicinal products with high sodium content such as effervescent analgesic preparations and certain sodium containing treatments for dyspepsia may also increase serum sodium concentration. Concomitant use of Samsca with other treatments for hyponatraemia or other medicinal products that increase serum sodium concentration may result in a higher risk for developing rapid correction of serum sodium (see section 4.4) and is therefore not recommended.

Co-administration with vasopressin analogues

In addition to its renal aquaretic effect, tolvaptan is capable of blocking vascular vasopressin V2 receptors involved in the release of coagulation factors (e.g., von Willebrand factor) from endothelial cells. Therefore, the effect of vasopressin analogues such as desmopressin may be attenuated in patients using such analogues to prevent or control bleeding when co-administered with tolvaptan.

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 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
Surgical and medical procedures	Common: rapid correction of hyponatraemia, sometimes leading to neurological symptoms

In clinical trials investigating other indications the following undesirable effects have been observed:
Common: hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness, headache, malaise, diarrhoea, blood urine present.
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 V_2 -receptor antagonist with an affinity for the V_2 -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 a population pharmacokinetic analysis in patients with hepatic edema, AUC of tolvaptan in severely (Child-Pugh class C) and mildly or moderately (Child-Pugh classes A and B) hepatic impaired patients were 3.1 and 2.3 times higher than that in healthy subjects.

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 1LX
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/539/003-004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03/08/2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

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

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
United Kingdom

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription.

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, as presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management Plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version 4 of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the EMEA

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 15 mg tablets
tolvaptan

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg tolvaptan.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 tablets
30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1LX
UK

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/539/001 10 tablets
EU/1/09/539/002 30 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Samsca 15 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 15 mg tablets
tolvaptan

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Otsuka

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 30 mg tablets
tolvaptan

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 30 mg tolvaptan.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 tablets
30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1LX
UK

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/539/003 10 tablets
EU/1/09/539/004 30 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Samsca 30 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 30 mg tablets
tolvaptan

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Otsuka

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Samsca 15 mg tablets
Samsca 30 mg tablets
tolvaptan

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Samsca is and what it is used for
2. Before you take Samsca
3. How to take Samsca
4. Possible side effects
5. How to store Samsca
6. Further information

1. WHAT SAMSCA IS AND WHAT IT IS USED FOR

Samsca, which contains the active substance tolvaptan, belongs to a group of medicines called vasopressin antagonists. This means that it prevents vasopressin having its effect on water retention. This leads to a reduction in the amount of water in the body by increasing urine production and as a result it increases the level of sodium in your blood.

You have been prescribed Samsca because you have a disease called “syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion” (SIADH). This disease causes an inappropriate production of the hormone vasopressin which has caused the sodium levels in your blood to get too low (hyponatraemia). That can lead to difficulties in concentration and memory, or in keeping your balance.

2. BEFORE YOU TAKE SAMSCA

Do not take Samsca

- if you are allergic to tolvaptan or any of the other ingredients of Samsca (see section 6)
- if your kidneys do not work (no urine production)
- if you have a condition which increases the salt in your blood (“hypernatraemia”)
- if you have a condition which is associated with a very low blood volume
- if you do not realise when you are thirsty
- if you are pregnant
- if you are breastfeeding.

Take special care with Samsca

Before taking Samsca tell your doctor:

- if you cannot drink enough water or if you are fluid restricted
- if you have difficulties in urination or have an enlarged prostate
- if you suffer from liver disease

- if you have diabetes.

Drinking enough water

Samsca causes water loss because it increases your urine production. This water loss may result in side effects such as dry mouth and thirst (see section 4). It is therefore important that you have access to water and that you are able to drink sufficient amounts when you feel thirsty.

Children

Samsca is not suitable for children and adolescents (under age 18).

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Products containing ketoconazole (against fungal infections), macrolide antibiotics, or diltiazem (treatment for high blood pressure and chest pain) may increase the effects of Samsca. Samsca may increase the effect of digoxin (used for treatment of irregularities of heart beat and heart failure). Barbiturates (used to treat epilepsy/seizures and some sleep disorders) or rifampicin (against tuberculosis) may decrease the effects of Samsca.

Other products which increase the salt in your blood or which contain large amounts of salt may increase the effects of Samsca. Therefore, please tell your doctor about all medicines you are receiving or have recently received, including medicines obtained without a prescription.

Samsca may reduce the effect of desmopressin (used to increase blood clotting factors).

It may still be alright for you to take these medicines and Samsca together. Your doctor will be able to decide what is suitable for you.

Taking Samsca with food and drink

- Samsca tablets can be taken with or without food.
- Avoid drinking grapefruit juice when taking Samsca.

Pregnancy and breastfeeding

Pregnant women **must not** take this medicine.

Before taking Samsca you must tell your doctor if you are pregnant, if you think you are pregnant, or if you intend to become pregnant.

Breastfeeding women **must not** take this medicine.

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Driving and using machines

Samsca may occasionally make you feel dizzy or weak or you may faint for a short period.

Important information about some of the ingredients of Samsca

This medicine contains lactose. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

3. HOW TO TAKE SAMSCA

- Treatment with Samsca will be initiated in hospital
- Always take Samsca exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.
- For treatment of your low sodium (hyponatraemia), the dose can be from 15 mg to 60 mg once a day. Your doctor will start with a dose of 15 mg and may then increase it to a maximum of 60 mg to achieve the desired level of serum sodium. To monitor the effects of Samsca your doctor will do regular blood tests.
- Swallow the tablet without chewing, with a glass of water.
- Take the tablets once a day preferably in the morning with or without food.

If you take more Samsca than you should

If you have taken more tablets than your prescribed dose, **drink plenty of water and contact your doctor or your local hospital immediately**. Remember to take the medicine pack with you so that it is clear what you have taken.

If you forget to take Samsca

If you forget to take your medicine you should take the dose as soon as you remember on the same day. If you do not take your tablet on one day, take your normal dose on the next day. **DO NOT** take a double dose to make up for forgotten individual doses.

If you stop taking Samsca

If you stop taking Samsca this may lead to reoccurrence of your low sodium. Therefore, you should only stop taking Samsca if you notice side effects requiring urgent medical attention (see section 4) or if your doctor tells you to.

If you have further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Samsca can cause side effects, although not everybody gets them.

These side effects may occur with certain frequencies, which are defined as follows:

- very common: affects more than 1 user in 10
- common: affects 1 to 10 users in 100
- uncommon: affects 1 to 10 users in 1,000
- rare: affects 1 to 10 users in 10,000
- very rare: affects less than 1 user in 10,000
- not known: frequency cannot be estimated from the available data.

If you notice any of the following side effects, you may need urgent medical attention. Stop taking Samsca and immediately contact a doctor or go to the nearest hospital if you:

- find it difficult to urinate
- find a swelling of the face, lips or tongue, itching, generalised rash, or severe wheezing or breathlessness.

Side effects reported in clinical studies with Samsca were:

Very common

- thirst
- nausea

Common

- dry mouth
- excessive drinking of water
- increased need to urinate, or to urinate more frequently
- water loss
- tiredness, general weakness
- decreased appetite
- constipation
- dizziness
- low blood pressure when standing up
- fainting
- patchy bleeding in the skin
- itching
- fever
- high levels of sodium, potassium, creatinine, uric acid and blood sugar
- rapid rise in level of sodium
- decrease in level of blood sugar
- headache
- general feeling of being unwell
- diarrhoea
- blood in urine

Uncommon

- sense of taste altered
- itchy rash

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE SAMSCA

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Samsca after the expiry date which is stated on the carton and the blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

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

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Samsca contains

The active substance is tolvaptan.

Each Samsca 15 mg tablet contains 15 mg tolvaptan.

Each Samsca 30 mg tablet contains 30 mg tolvaptan.

The other ingredients are lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, indigo carmine (E 132) aluminium lake.

What Samsca looks like and contents of the pack

Samsca 15 mg is a blue, triangular, convex tablet, with “OTSUKA” and “15” on one side.

Samsca 30 mg is a blue, round, convex tablet, with “OTSUKA” and “30” on one side.

Your medicine is supplied in perforated unit dose blisters of 10 x 1 tablets. One pack with 10 Samsca tablets contains one blister of 10 tablets and one pack with 30 Samsca tablets contains three blisters of 10 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tél/Tel: +441895 207 100

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel/ Tél: +441895 207 100

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Тел: +441895 207 100

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: + 441895 207 100

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +441895 207 100

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Ireland

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: +442087563100

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +441895 207 100

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel/ Puh: +46854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: +442087563100

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

欧州添付文書 原文・和訳

SAMSCA（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 (see section 4.4), 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

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（4.4 項参照），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 Na 濃度に達する

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

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
- 口渇感を感じない患者
- 妊娠中の患者（4.6 項参照）

- 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

Fluid and electrolyte status should be monitored in all patients and particularly in those with renal and hepatic impairment. Administration of tolvaptan may cause too rapid increases in serum sodium (≥ 12 mmol/l per 24 hours, please see below); therefore, monitoring of serum sodium in all patients should start no later than 4-6 hours after treatment initiation. During the first 1-2 days and until the tolvaptan dose is stabilised serum sodium and volume status should be monitored at least every 6 hours.

Too rapid correction of serum sodium

Patients with very low baseline serum sodium concentrations may be at greater risk for too rapid correction of serum sodium.

Too rapid correction of hyponatraemia (increase ≥ 12 mmol/l/24 hours) can cause osmotic demyelination resulting in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma or death. Therefore after initiation of treatment, patients should be closely monitored for serum sodium and volume status (see above). In order to minimise the risk of too rapid correction of hyponatraemia the increase of serum sodium should be less than 10-12 mmol/l/24 hours and less than 18 mmol/l/48 hours. Therefore, more precautionary limits apply during the early treatment phase.

If sodium correction exceeds 6 mmol/l during the first 6 hours of administration or 8 mmol/l during the first 6-12 hours, respectively, the possibility that serum sodium correction may be overly rapid should be considered. These patients should be monitored more frequently regarding their

- 授乳中の患者（4.6 項参照）

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

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。トルバプタンの投与により血清 Na 濃度が急激に上昇することがある（12 mmol/l/24 時間以上、下記参照）；すべての患者において治療開始後 4～6 時間以内に血清 Na 濃度のモニターを開始すること。最初の 1～2 日およびトルバプタンの用量が安定するまでは、少なくとも 6 時間ごとに血清 Na 濃度と体液量をモニターすること。

過度に急激な血清 Na の補正

ベースラインの血清 Na 濃度が非常に低い患者ほど、過度に急激な血清 Na 濃度上昇のリスクが高い。

低ナトリウム血症の急激な補正（12 mmol/l/24 時間以上の上昇）は浸透圧性脱髄を招き、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、昏睡や死亡に至ることがある。治療開始後、患者の血清 Na 濃度と体液量の変化を注意深くモニターすること（上記参照）。

低ナトリウム血症の過度に急激な補正のリスクを最小限にするため、血清 Na 濃度の増加は 10-12 mmol/l/24 時間、18 mmol/l/48 時間未満にすること。治療の初期段階では、より慎重な制限を行うこと。

Na 濃度が、投与後最初の 6 時間で 6 mmol/l、もしくは最初の 6～12 時間で 8 mmol/l を超えた場合、過度に急激な血清 Na 上昇の可能性を考慮すること。そのような患者には血清 Na 濃度をより頻繁にモニターし、低張輸液を投与することを推奨する。血清 Na 濃度の上昇が 24 時間以内に 12 mmol/l 以上もしくは 48 時間以内に 18 mmol/l 以上の場合、トルバプタンの投与を中断もしくは

serum sodium and administration of hypotonic fluid is recommended. In case serum sodium increases ≥ 12 mmol/l within 24 hours or ≥ 18 mmol/l within 48 hours, tolvaptan treatment is to be interrupted or discontinued followed by administration of hypotonic fluid.

In patients at higher risk of demyelination syndromes, for example those with hypoxia, alcoholism or malnutrition, the appropriate rate of sodium correction may be lower than that in patients without risk factors; these patients should be very carefully managed.

Patients who received other treatment for hyponatraemia or medicinal products which increase serum sodium concentration (see section 4.5) prior to initiation of treatment with Samsca should be managed very cautiously. These patients may be at higher risk for developing rapid correction of serum sodium during the first 1-2 days of treatment due to potential additive effects.

Co-administration of Samsca with other treatments for hyponatraemia, and medications that increase serum sodium concentration, is not recommended (See section 4.5).

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.

は中止し、低張輸液の投与を行うこと。

低酸素症やアルコール依存症、低栄養状態などの脱髄症候群のリスクが高い患者においては、危険因子を持たない患者よりも血清 Na 補正速度を下げて、非常に注意深く管理すること。

本剤による治療開始前に他の低 Na 血症の治療を受けていた患者や血清 Na 濃度を上昇させる医薬品(4.5 項参照)を服薬していた患者は、非常に注意深く管理すること。これらの患者は、潜在的な相加効果のため、治療開始 1-2 日間は急激に血清 Na 濃度が上昇するリスクが高い。本剤は他の低 Na 血症の治療及び血清 Na を上昇させる医薬品と併用すべきではない (4.5 項参照)。

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 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。

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_t]) 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 other treatments for hyponatraemia and medicinal products that increase serum sodium concentration

There is no experience from controlled clinical trials with concomitant use of Samsca and other treatments for hyponatraemia such as hypertonic saline, oral sodium formulations, and medicinal products that increase serum sodium concentration. Medicinal products with high sodium content such as effervescent analgesic preparations and certain sodium containing treatments for dyspepsia may also increase serum sodium concentration. Concomitant use of Samsca with other treatments for hyponatraemia or other medicinal products that increase serum sodium concentration may result in a higher risk for developing rapid correction of serum sodium (see section 4.4) and is therefore not recommended.

Co-administration with vasopressin analogues

In addition to its renal aquaretic effect, tolvaptan is capable of blocking vascular vasopressin V_2 receptors involved in the release of coagulation factors (e.g., von Willebrand factor) from endothelial cells. Therefore, the effect of vasopressin analogues such as desmopressin may be attenuated in patients using such analogues to prevent or control bleeding when co-administered with tolvaptan.

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。

他の低Na血症の治療や血清Na濃度を上昇させる医薬品との併用

比較臨床試験において、本剤と高張食塩水や経口 Na 製剤などの他の低 Na 血症治療及び血清 Na 濃度を上昇させる医薬品との併用の経験はない。たとえば発泡鎮痛剤などの高濃度の Na を含有する医薬品や Na を含む消化不良の治療薬は、血清 Na 濃度を上昇させる可能性がある。他の低 Na 血症の治療や血清 Na 濃度を上昇させる医薬品と本剤の併用は、血清 Na 濃度を急激に上昇させるリスクが高いため(4.4 項参照) 推奨されない。

バソプレシン類似物質との併用

腎における水利尿作用に加え、トルバプタンは血管内皮細胞から凝固因子（von Willebrand 因子等）の放出に関与するバソプレシン V_2 受容体を阻害する。出血の予防又はコントロールのためにデスマプレシンのようなバソプレシン類似物質を使用している患者がトルバプタンを併用した場合、バソプレシン類似物質の効果が減弱するおそれがある。

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 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

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠

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
外科および内科処置	中：急激な血清Na濃度の上昇（時に神経症状を伴うことが

	creatinine
Surgical and medical procedures	Common: rapid correction of hyponatraemia, sometimes leading to neurological symptoms

	ある)
--	-----

In clinical trials investigating other indications the following undesirable effects have been observed: Common: hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness, headache, malaise, diarrhoea, blood urine present. 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

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，頭痛，倦怠感，下痢，尿中血陽性
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

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 euvoalaemic 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

が、効力の程度には影響しない。

低ナトリウム血症

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

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 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 a population pharmacokinetic analysis in patients with hepatic edema, AUC of tolvaptan in severely (Child-Pugh class C) and mildly or moderately (Child-Pugh classes A and B) hepatic impaired patients were 3.1 and 2.3 times higher than that in healthy subjects.

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。肝性浮腫患者に対するポピュレーションファーマコキネティクス解析では、重度 (Child-Pugh分類C) 及び軽度又は中等度 (Child-Pugh分類A及びB) の肝機能障害患者におけるトルバプタンのAUCは、健康成人に比べ3.1倍及び2.3倍だった。

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.

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 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

Not all pack sizes may be marketed.	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 Special precautions for disposal	6.6 廃棄上の特別な注意事項
No special requirements.	特になし
7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER	7. 販売承認取得者
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd Hunton House Highbridge Business Park Oxford Road Uxbridge Middlesex, UB8 1LX United Kingdom	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road Uxbridge – Middlesex UB8 1LX – United Kingdom
8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)	8. 販売承認番号
EU/1/09/539/001-002	EU/1/09/539/001-002
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION	9. 初回承認日/承認更新日
Date of first authorisation: 03/08/2009	初回承認日: 03/08/2009
10. DATE OF REVISION OF THE TEXT	10. 改訂日
{MM/YYYY}	{MM/YYYY}
Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu	本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のWebサイトで入手可能である。 http://www.ema.europa.eu

Tolvaptan

COMPANY CORE DATA SHEET

Tolvaptan

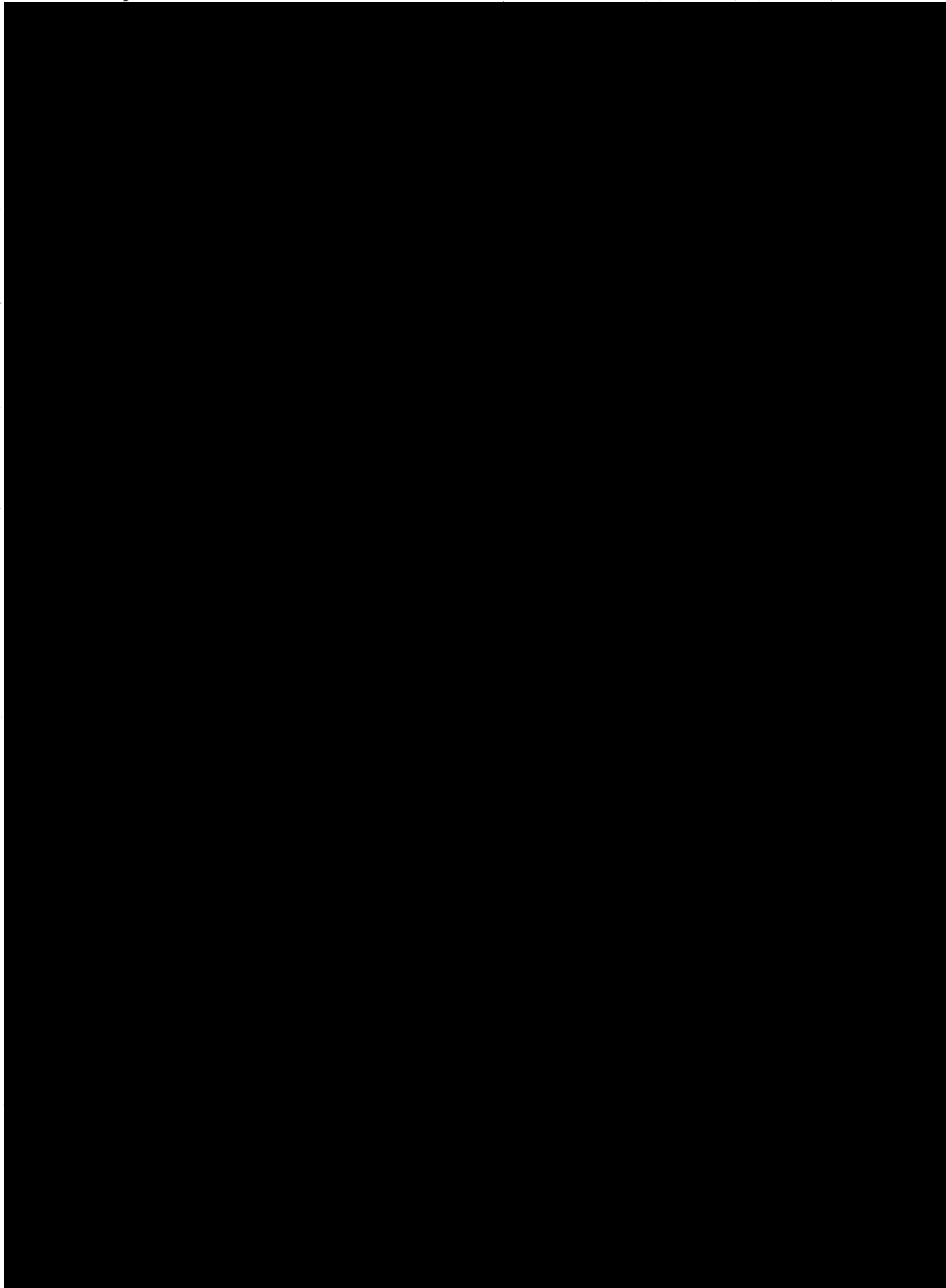
Cutoff Date: [REDACTED]

Effective Date: [REDACTED]

Note: This CCDS information is limited to the Otsuka territory

Effective Date: [REDACTED]

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、「肝性浮腫」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）

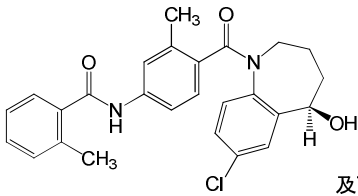
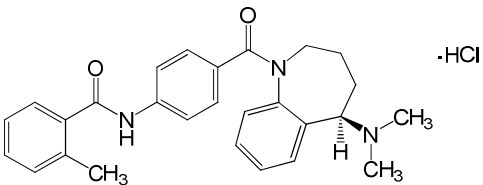
一般的名称	トルバプタン	モザバプタン塩酸塩
販売名	サムスカ錠 7.5mg, サムスカ錠 15 mg	フィズリン錠 30 mg
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社
承認年月日	2010 年 10 月 27 日	2006 年 7 月 26 日
再評価年月	—	—
再審査年月	2018 年 10 月 26 日	2016 年 7 月 25 日
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 指定医薬品, 処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体
剤形・含量	7.5 mg 錠：1 錠中トルバプタン 7.5 mg を含む 15 mg 錠：1 錠中トルバプタン 15 mg を含む	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 ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留	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 I-(1), II-(3) 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	・心不全における体液貯留の場合 通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ・肝硬変における体液貯留の場合 通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 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	トルバプタン	モザバプタン塩酸塩
用法及び用量 に関連する使 用上の注意	I. 心不全における体液貯留の場合 <u>I-(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。〕</u> <u>I-(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。〕</u> <u>I-(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）</u> <u>I-(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）</u> <u>I-(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 I-(3)」の項参照）</u> <u>I-(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）</u> <u>I-(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。</u> II. 肝硬変における体液貯留の場合 <u>II-(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。〕</u> <u>II-(2)本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。</u> <u>II-(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）</u> <u>II-(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（3.75 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）</u> <u>II-(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 II-(5)」の項参照）</u>	(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。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	トルバプタン	モザパブタン塩酸塩
用法及び用量に関連する使用上の注意	II-(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） II-(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。	
警告	本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。（「2. 重要な基本的注意 I-(4), II-(6)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」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.本剤による治療是对症療法であり、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）
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.適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者〔適切な水分補給が困難なため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕 6.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.本剤の成分又は類似化合物（トルバプタン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 2.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）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (4)

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	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 I-(5)、II-(7)」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 I-(6)、II-(8)」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） <u>(5)肝性脳症を現有するかその既往のある患者〔意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。〕</u>	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）
	2. 重要な基本的注意 <u>I. 心不全における体液貯留の場合</u> <u>I-(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。</u> <u>I-(2)本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血漿症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。</u> <u>I-(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. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）</u> <u>I-(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 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）</u> <u>I-(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）</u> <u>I-(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、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照）</u>	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。

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	I-(7)本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意」の項参照） I-(8)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。 II. 肝硬変における体液貯留の場合 II-(1)本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。 II-(2)本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意」の項参照） II-(3)本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。 II-(4)本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。 II-(5)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. 副作用 (1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）II-(5) 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（「4. 副作用 (1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照） II-(6)本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照） II-(7)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） II-(8)本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照） II-(9)肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 II-(10)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。	(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 (6)

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） <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 クレコゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコゾール、クラシマイシン等 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。<u>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。</u></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 セイヨウキナンド (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。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 アリスキニマル酸塩 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> <tr> <td>バツグレン誘導体 デスバツグレン酢酸塩水和物 等</td><td>本剤によりバツグレン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤のバツグレン V₂-受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。</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 クレコゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコゾール、クラシマイシン等 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。 <u>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。</u>	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 セイヨウキナンド (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。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 アリスキニマル酸塩 等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	バツグレン誘導体 デスバツグレン酢酸塩水和物 等	本剤によりバツグレン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバツグレン V ₂ -受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。	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） <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>薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 イトラコゾール等</td><td>代謝阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>イトラコゾールは、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）</td></tr> <tr> <td>薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 抗悪性腫瘍薬(イリテカン塩酸塩水和物、ビンクリスチン硫酸塩等) 鎮痛剤(オキシドロン塩酸塩水和物、プロピロキシフェン塩酸塩、フェンタニルケエン酸塩、フェンタニル等) 等</td><td>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。</td><td>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）</td></tr> <tr> <td>ループ利尿薬 フロセミド等</td><td>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。</td><td>利尿作用を増強させる。（〔薬物動態〕の項参照）</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 イトラコゾール等	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）	薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 抗悪性腫瘍薬(イリテカン塩酸塩水和物、ビンクリスチン硫酸塩等) 鎮痛剤(オキシドロン塩酸塩水和物、プロピロキシフェン塩酸塩、フェンタニルケエン酸塩、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）	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）
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 クレコゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコゾール、クラシマイシン等 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。 <u>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。</u>	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 セイヨウキナンド (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。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 アリスキニマル酸塩 等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。																																	
バツグレン誘導体 デスバツグレン酢酸塩水和物 等	本剤によりバツグレン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバツグレン V ₂ -受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 イトラコゾール等	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）																																	
薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 抗悪性腫瘍薬(イリテカン塩酸塩水和物、ビンクリスチン硫酸塩等) 鎮痛剤(オキシドロン塩酸塩水和物、プロピロキシフェン塩酸塩、フェンタニルケエン酸塩、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）																																	
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 (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	4. 副作用 心不全における体液貯留の場合 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。 肝硬変における体液貯留の場合 国内で実施された肝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 266 例中 162 例 (60.9%) 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 83 件 (31.2%)、頻尿 45 件 (16.9%) 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。 3) 高ナトリウム血症 (頻度不明*) : 本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意 I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)」の項参照) 4) 肝機能障害 (頻度不明*) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) ショック、アナフィラキシー (頻度不明*) : ショック、アナフィラキシー (全身発赤、血圧低下、呼吸困難等) があらわれることがあるので、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。 6) 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍 (頻度不明*) : 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍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。 7) 肝性脳症 (0.1～5%未満) : 肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるため、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。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。	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、口渇 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 border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <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, コルエステラゼ減少</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>口渇</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>血清カリウム上昇</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> </tbody> </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, コルエステラゼ減少	消化器	口渇	食欲減退	腎臓		BUN 上昇	泌尿器		頻尿	電解質	血清カリウム上昇	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	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, コルエステラゼ減少																					
消化器	口渇	食欲減退																					
腎臓		BUN 上昇																					
泌尿器		頻尿																					
電解質	血清カリウム上昇	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																					

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩		
使用上の注意	(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, 不眠症	
	消化器	口渇	悪心, 嘔吐, 下痢, 便秘, 食欲不振	
	循環器		血圧低下, 頻脈	
	代謝	血中尿酸上昇	脱水, 高血糖, 高カリウム血症, 低ナトリウム血症	
	腎臓	頻尿, BUN 上昇, 血中クレアチニン上昇	多尿, 尿潜血, 腎機能障害	
	その他		倦怠感, 発熱, 発疹, そう痒, 皮膚乾燥, 血液浸透圧上昇, 血小板減少	無力症
	*: 自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。			
	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。		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 (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。〕		
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。		

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩
使用上の注意	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 適応外であるが，常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象として本剤 60～120mg/日またはプラセボを3年間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験において，基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇，かつ基準値上限の3倍を超える血清 ALT (GPT) 上昇又は血清 AST (GOT) 上昇が，本剤投与群の2例に認められた。また，基準値上限の2.5倍を超える ALT (GPT) 上昇の発現頻度が，プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった(本剤投与群 960 例中 47 例 (4.9%)，プラセボ群 483 例中 6 例 (1.2%))。なお，本剤投与群における基準値上限の3倍を超える ALT (GPT) 上昇の多くは，投与開始 3～14 カ月の間に認められた。	—
備 考	下線部：変更箇所 2013 年 7 月作成	添付文書：2013 年 3 月改訂

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (1)

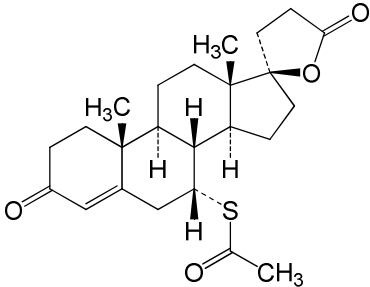
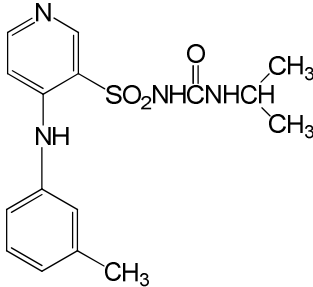
一般的名称	スピロノラクトン	トラセミド
販売名	アルダクトン A 細粒 10%, アルダクトン A 錠 25 mg, アルダクトン A 錠 50 mg	ルプラック錠 4 mg, ルプラック錠 8 mg
会社名	ファイザー株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	1965 年 3 月 30 日 (錠 25 mg) 1996 年 6 月 13 日 (錠 50 mg, 細粒 10%)	1999 年 3 月 12 日
再評価年月	1977 年 5 月 (錠 25 mg の再評価結果)	—
再審査年月	—	2010 年 3 月 (再審査結果)
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
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
	タクロリス (プロgraf) 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 (オパブリム)	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sporin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sporin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 ドクロシレン	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 糖尿病用剤	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。 糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	ともにカリウム排泄作用を有する。 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。
	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トーススが惹起され、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。			

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。 3)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内分泌</td><td>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</td><td>乳房腫瘍、乳房痛</td></tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td><td>発疹、蕁麻疹</td><td>そう痒</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td>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</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td>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</td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>食欲不振、悪心・嘔吐、口渇、下痢、便秘</td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td>白血球減少、血小板減少</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>倦怠感、心悸亢進、発熱、肝斑</td><td>筋痙攣、脱毛</td></tr> </tbody> </table> 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。		0.1～5%未満	頻度不明	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	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〕 使用成績調査では、安全性解析対象 3,160 例中、副作用は 91 例（2.88%）122 件報告されている。主な副作用は低カリウム血症 9 件（0.28%）、BUN の上昇 8 件（0.25%）、高尿酸血症 7 件（0.22%）、血清尿酸値上昇 6 件（0.19%）、高カリウム血症、頻尿、めまいが各 5 件（0.16%）等であった。また、小児を対象とした特別調査では、安全性解析対象 186 例中、副作用は 6 例（3.23%）7 件報告されている。主な副作用は高カリウム血症 3 件（1.61%）等であった。〔再審査終了時〕 (1)重大な副作用 1)肝機能障害（0.03%）、黄疸（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。
	0.1～5%未満	頻度不明																											
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																											

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		(2)その他の副作用 ^{注1)} 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。			
		種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
		血液 ^{注2)}	血液障害（血小板減少，白血球減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少等）		
		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），血清尿酸値上昇，高カリウム血症	血清脂質増加，高血糖症	高カリウム血症
		過敏症		発疹，そう痒	
		消化器	口渇	食欲不振，下痢，腹痛，嘔気・嘔吐，胸やけ	
		肝臓	AST（GOT），ALT（GPT）の上昇	γ-GTP，Al-Pの上昇	
		腎臓	BUN，クレアチニンの上昇，頻尿		
		精神神経系	頭痛，めまい	手足のしびれ，聴覚障害	
		その他	倦怠感	動悸，痛風様発作，関節痛，筋痙攣，CK（CPK）上昇，LDH 上昇	女性化乳房
注 1）発現頻度は承認迄の臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した					
注2) このような場合には、投与を中止すること。					
5. 高齢者への投与 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. 高齢者への投与 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。			

注 1) 発現頻度は承認迄の臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した

注 2) 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 (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	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（使用経験が少ない）。
	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。）

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	スピロノラクトン	トラセミド
使用上の注意	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：2012 年 10 月改訂	添付文書：2010 年 8 月改訂

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (1)

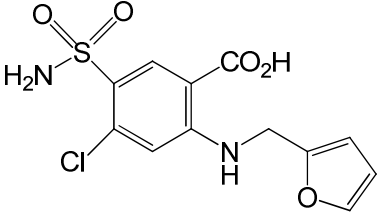
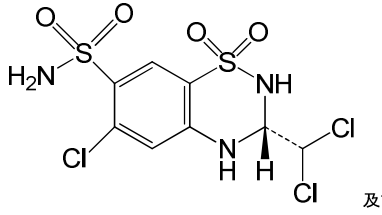
一般的名称	フロセミド	トリクロルメチアジド
販売名	ラシックス錠 10 mg, ラシックス錠 20 mg, ラシックス錠 40 mg, ラシックス細粒 4%	フルイトラン錠 1 mg, フルイトラン錠 2 mg
会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	1965 年 3 月 30 日	2009 年 1 月 14 日 (錠 1 mg) 1960 年 8 月 22 日 (錠 2 mg)
再評価年月	1994 年 6 月 (再評価結果)	1998 年 3 月 (錠 2 mg の再評価結果)
再審査年月	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 錠中に日局フロセミド 10mg, 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 10 mg, 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(1)重大な副作用 2), 3)及び(3)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 ジギタリス、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sporin 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。	グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	これらの薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあり、本剤との併用による低カリウム血症を増強する可能性がある。

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。	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、チジ ト [®] 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。
	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 強力ネオミノファー 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。	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。	チアシト [®] 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。	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。
	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。	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 炎鎮痛剤のフロ スタグランジン合成 酵素阻害作用 による腎内フロ スタグランジンの減 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。
	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 痛剤が腎でのフロ スタグランジン合成を阻 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 ダロパート	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)

一般的名称	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:TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群），多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症…中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 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 1)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)低ナトリウム血症（頻度不明）：倦怠感，食欲不振，嘔気，嘔吐，痙攣，意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど，直ちに適切な処置を行うこと。 3)低カリウム血症（頻度不明）：倦怠感，脱力感，不整脈等を伴う低カリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど，直ちに適切な処置を行うこと。 (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
		過敏症 ^{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（低クロール性アルカロシス，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，腭炎，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

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) 腭炎があらわれるとの報告があるので，血清アミ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。

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		(続き)			
		種類\頻度	5%以上又は 頻度不明	0.1～5% 未満	0.1%未満
		その他		倦怠感, 動悸	鼻閉, 全身 性紅斑性狼 瘡の悪化, 筋痙攣
		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。			
	5. 高齢者への投与 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. 高齢者への投与 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。			

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	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。)
	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: 2012 年 10 月改訂	添付文書: 2011 年 2 月改訂

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7.5mg
サムスカ[®]錠15mg
トルバプタン錠

Samsca[®] tablets

貯 法：室温保存

使用期限：サムスカ錠7.5mg 製造後2年(外箱に表示)

サムスカ錠15mg 製造後3年(外箱に表示)

	サムスカ錠 7.5mg	サムスカ錠 15mg
承認番号	22500AMX00010	22200AMX00956
薬価収載	2013年5月	2010年12月
販売開始	2013年6月	2010年12月
効能追加	2013年●月	—
国際誕生	2009年5月	

【警 告】

本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。(「2. 重要な基本的注意 I-(4)、II-(6)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」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. 口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者[循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]
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. 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者[適切な水分補給が困難なため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]
6. 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7.5mg	1錠中 トルバプタン7.5mg	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
サムスカ錠15mg	1錠中 トルバプタン15mg	

2. 製剤の性状

販売名	性 状	外 形	径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
サムスカ錠7.5mg	青色の線入りの変形長方形錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約90
サムスカ錠15mg	青色の線入りの素錠		8(直径)	3.1	約180

【効能・効果】

サムスカ錠7.5mg

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留

サムスカ錠15mg

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 I-(1)、II-(3)」の項参照)

【用法・用量】

●心不全における体液貯留の場合

通常、成人にはトルバプタンとして15mgを1日1回経口投与する。

●肝硬変における体液貯留の場合

通常、成人にはトルバプタンとして7.5mgを1日1回経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

I. 心不全における体液貯留の場合

I-(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。]

I-(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。]

I-(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)

I-(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)

I-(5) 口渴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 I-(3)」の項参照)

I-(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)

I-(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。

II. 肝硬変における体液貯留の場合

II-(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。]

II-(2) 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。

- II-(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)
- II-(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(3.75mg)から開始することが望ましい。〔**1. 慎重投与**(1)、(2)〕の項参照)
- II-(5) 口渴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** II-(5)〕の項参照)
- II-(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)
- II-(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** I-(5)、II-(7)〕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** I-(6)、II-(8)〕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)
- (5) 肝性脳症を現有するかその既往のある患者〔意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

Ⅰ. 心不全における体液貯留の場合

- I-(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。
- I-(2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渴感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- I-(3) 本剤の利尿作用に伴い、口渴、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. 副作用(1)重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**〕の項参照)
- I-(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週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。〔**4. 副作用(1)重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**〕の項参照)
- I-(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)
- I-(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、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。〔**1. 慎重投与(3)**〕の項参照)

- I-(7) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。〔**4. 副作用(1)重大な副作用 4) 肝機能障害**〕の項及び〔**10. その他の注意**〕の項参照)

- I-(8) 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。

II. 肝硬変における体液貯留の場合

- II-(1) 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。
- II-(2) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。〔**4. 副作用(1)重大な副作用 4) 肝機能障害**〕の項及び〔**10. その他の注意**〕の項参照)
- II-(3) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- II-(4) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渴感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- II-(5) 本剤の利尿作用に伴い、口渴、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. 副作用(1)重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**〕の項参照)
- II-(6) 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。〔**4. 副作用(1)重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**〕の項参照)
- II-(7) 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)
- II-(8) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。〔**1. 慎重投与(3)**〕の項参照)
- II-(9) 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- II-(10) 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。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。〔 <u>薬物動態</u> 〕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。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。〔 <u>薬物動態</u> 〕の項参照)
ジゴキシシン	本剤によりジゴキシ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、ジゴキシシンの血漿中濃度を上昇させる。〔 <u>薬物動態</u> 〕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 エブレノン 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。
バソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物 等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバソプレシンV ₂ -受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からのvon Willebrand因子の放出が抑制されるおそれがある。

4. 副作用

心不全における体液貯留の場合

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。〔承認時〕

肝硬変における体液貯留の場合

国内で実施された肝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266例中162例(60.9%)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83件(31.2%)、頻尿45件(16.9%)等であった。〔効能追加時〕

(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。

3) 高ナトリウム血症(頻度不明*)：本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意 I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)〕の項参照)

4) 肝機能障害(頻度不明*)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

6) 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍(頻度不明*)：過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍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。

7) 肝性脳症(0.1～5%未満)：肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるため、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。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。

(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、不眠症	
消化器	口渇	悪心、嘔吐、下痢、便秘、食欲不振	
循環器		血圧低下、頻脈	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症、低ナトリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血、腎機能障害	
その他		倦怠感、発熱、発疹、掻痒、皮膚乾燥、血液浸透圧上昇、血小板減少	無力症

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

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

(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¹⁾。ま

た、動物実験(ウサギ¹⁾、ラット²⁾)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²⁾。]

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。

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

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

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)健康成人における薬物動態

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⁾。

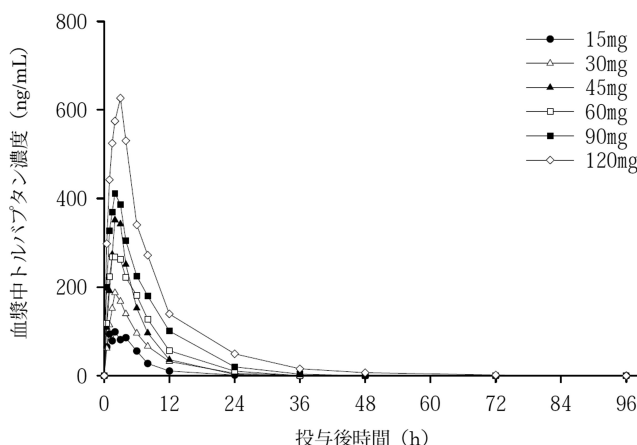


図1 健康成人におけるトルバプタン投与時の血漿中濃度推移(平均値)

6例、30mg群のみ12例

表1 トルバプタン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (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7.5mg又は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プタンの血漿中濃度に累積はみられなかった⁴⁾。

注)本剤の承認された用量は1日1回7.5mg又は15mgである。

(2)患者における薬物動態

1)心性浮腫患者

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プタンの薬物動態パラメータを表2に示す⁵⁾。

表2 心性浮腫患者にトルバプタン15mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、10例)

2)肝性浮腫患者

肝性浮腫患者に本剤7.5mgを1日1回7日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを表3に示す⁶⁾。

表3 肝性浮腫患者にトルバプタン7.5mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、20例)

(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⁴⁾。

(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⁷⁾。

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)²⁾。

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*)⁸⁾。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に、¹⁴C-トルバプタン60mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった⁹⁾。

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¹⁰⁾。
- 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¹¹⁾。
- 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¹⁰⁾。
- 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¹²⁾。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¹³⁾。

- ・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¹⁴⁾。
- ・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¹⁵⁾。
- ・健康成人において、P糖蛋白の基質であるジゴキシン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¹⁶⁾。
- ・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¹⁷⁾。

6. その他

腎障害(外国人による成績)：腎機能の程度の異なる被験者(C_{cr} < 30 mL/min、C_{cr} = 30~60 mL/min及びC_{cr} > 60 mL/min)に本剤60mgを投与した時のAUCは、それぞれ7,360 ng・h/mL、6,980 ng・h/mL及び3,890 ng・h/mLであった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ1.2%、0.6%及び1.0%であった¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

高齢者(65歳以上)、性別：トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった²⁰⁾。

〔臨床成績〕

1. 心性浮腫

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4)²¹⁾。

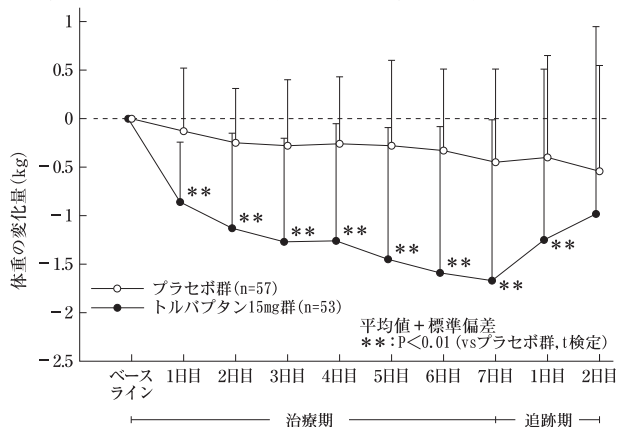


図2 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

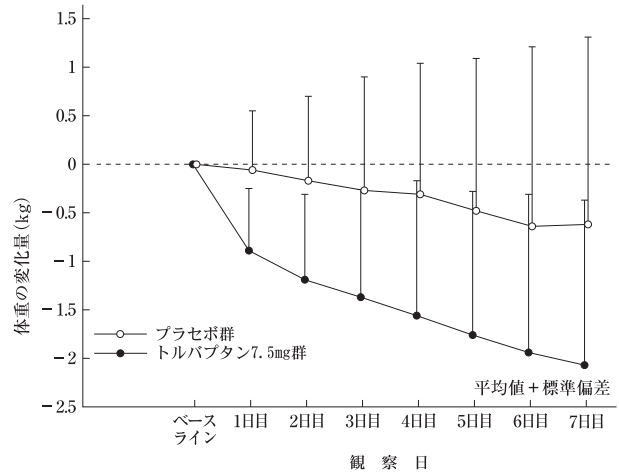
表4 心性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

心性浮腫に伴う所見	トルバプタン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)

2. 肝性浮腫

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肝硬変患者を対象に、本剤7.5 mg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7.5 mg群-1.95±1.77 kg(ベースライン：59.35±12.69 kg、82例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.44±1.93 kg(ベースライン：59.15±13.15 kg、80例)であり、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3)。最終投与時における肝性浮腫に伴う所見(腹水量、腹囲、下肢浮腫)が改善した(表5)。また、臨床症状(腹部膨満感、倦怠感、臥位での圧迫感、呼吸困難感、全身状態)も改善した²²⁾。



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

図3 肝性浮腫患者における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5 肝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)

肝性浮腫に伴う所見	トルバプタン7.5mg群	プラセボ群
腹水変化量 (mL) [例数]	-492.4±760.3 [82]	-191.8±690.8 [80]
腹囲変化量 (cm) [例数]	-3.38±3.56 [81]	-1.11±3.67 [79]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	54.8 [23/42]	28.3 [13/46]

(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^{23, 24)}

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

(2) 利尿作用^{24, 25)}

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

(3) 抗浮腫作用^{26, 27)}

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

(4) 腹水減少作用²⁸⁾

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

2. 作用機序

トルバプタンは、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸

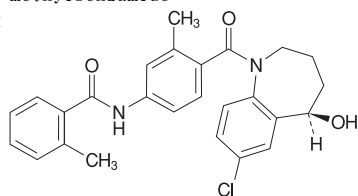
収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。

〔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： $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$

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〕

サムス錠7.5mg：[PTP]20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

サムス錠15mg：[PTP]20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Oi, A. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25** (Suppl. 1), S91-S99, 2011
- 2) Furukawa, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25** (Suppl. 1), S83-S89, 2011
- 3) Torres, V. E. et al. : N. Engl. J. Med., **367** (25), 2407-2418, 2012
- 4) Kim, S. R. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25** (Suppl. 1), S5-S17, 2011
- 5) 社内資料(心性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 6) 社内資料(肝性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 7) Shoaf, S. E. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **50** (2), 150-156, 2012
- 8) 社内資料(ヒトにおける推定代謝経路)
- 9) 社内資料(吸収、分布、代謝、排泄試験)
- 10) Shoaf, S. E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **73** (4), 579-587, 2011
- 11) Shoaf, S. E. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68** (2), 207-211, 2012
- 12) 社内資料(ロバスタチンとの相互作用 1)
- 13) 社内資料(ロバスタチンとの相互作用 2)
- 14) Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., **10** (3), 165-171, 2005
- 15) Shoaf, S. E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development, **1** (2), 67-75, 2012
- 16) Shoaf, S. E. et al. : J. Clin. Pharmacol., **51** (5), 761-769, 2011
- 17) Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., **50** (2), 213-222, 2007
- 18) 社内資料(腎機能障害患者を対象とした試験)
- 19) 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)
- 20) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 21) Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25** (Suppl. 1), S33-S45, 2011
- 22) 社内資料(肝性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験)
- 23) Yamamura, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **287** (3), 860-867, 1998
- 24) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drug Rev., **25** (1), 1-13, 2007
- 25) Hirano, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **292** (1), 288-294, 2000
- 26) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25** (Suppl. 1), S77-S82, 2011
- 27) Onogawa, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25** (Suppl. 1), S67-S76, 2011

28) Miyazaki, T. et al. : Hepatology Research, 2013 [doi: 10.1111/hepr.12073]

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ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

サムス力錠 7.5 mg

第 1 部（モジュール 1）：
（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
(2013 年 8 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	9
1.8.2.1 用法・用量.....	9
1.8.2.2 設定根拠	9
1.8.3 「使用上の注意」 及び設定根拠.....	13

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

トルバプタンは、既に販売名「サムスカ錠 15 mg」，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 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。」として 2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得している。その後，同適応症における剤型追加品目としてサムスカ錠 7.5 mg が 2013 年 2 月に承認されている。

本申請は「サムスカ錠 7.5 mg」に対して，新たな効能・効果及び用法・用量を追加することを目的としており，現行の添付文書に本申請に関する内容を追加し，同一の添付文書（案）とするものである。

本項では「1.8.1 効能・効果設定根拠」及び「1.8.2 用法・用量設定根拠」において本申請に関する内容を記載した。また，「1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠」では，本適応症に対して現行の添付文書に追加・変更する内容及びその設定根拠を記載するとともに，その他の項目についても，本適応症に関連する説明を含めそれぞれの設定の根拠について記載した。

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肝硬変における体液貯留

1.8.1.2 設定根拠

腹腔内には内臓相互の摩擦を少なくし，消化管の運動を円滑にするために少量の漿液が存在しているが，生理的限界を超えて腹腔内に過剰に貯留した液体を腹水といい，肝硬変における体液貯留所見の一つである。このほかの体液貯留所見として，下肢浮腫や胸水が生じる場合がある。腹水に対する薬物治療は，安静と塩分制限のうえに加えることが原則となる。腹水を主とする肝硬変における体液貯留に対して軽症例では安静，塩分制限又は水制限で消失する場合もあるが，通常は利尿薬が使用される。既存の利尿薬として抗アルドステロン薬とループ利尿薬が繁用されているが，ループ利尿薬には低ナトリウム血症，低カリウム血症などの電解質異常が生じるという問題点があり，抗アルドステロン薬は利尿作用が弱く，他の利尿薬で生じる減少したカリウムの補正には適しているものの，血清ナトリウムの低下を抑制することは困難である，という問題点がある。

トルバプタンは，腎集合管のバソプレシン V₂-受容体に拮抗し，自由水の再吸収を抑制する水利尿薬である。既存の塩類排泄型利尿薬や抗アルドステロン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，「既存の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」に対する臨床開発を進めることとした。「効果不十分」の定義は，「電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できない，又は，既存の利尿薬では十分な効果が得られない」と規定した。特に，「副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できない場合」とは，「現時点で既に副作用が発現している場合」，「過去の利尿薬の増量経験により副作用が発現したことがある場合」，「現時点の用量では副作用が発現していないものの，更なる増量や継続投与により発現する可能性が懸念される場合」など，患者の個々の

状態によって、十分な効果が得られる用量まで増量されない場合を想定した。

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象として国内で実施したプラセボ対照試験は、用量設定試験（156-■-005）及びプラセボとの二重盲検比較試験（156-■-001）であった。両試験とも、既存の利尿薬は「ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用投与」、両利尿薬の用法・用量は「治験薬の投与開始の少なくとも7日前から固定すること」とし、トルバプタン 7.5 mg を7日間追加投与した。主要評価項目は最終投与時の体重のベースラインからの変化量とし、副次的評価項目として腹囲のベースラインからの変化量、下肢浮腫の改善率などを設定するとともに、プラセボとの二重盲検比較試験では CT による腹水量を全例で測定することとした。なお、すべての第Ⅲ相試験では、本申請の適応対象となる患者が適切に組み入れられるように、選択基準として「既存の利尿薬治療では、電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できず、腹水が認められる患者。又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる患者」の条件を明記するとともに、同意が取得された被験者全例に対して、治験担当医師が判断した「既存の利尿薬を増量・追加できない理由」を調査した。両試験の概略を表 1.8-1 に示した。

表 1.8-1 肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした国内でのプラセボ対照試験の概略

試験名 試験番号	用量設定試験 (156-■-005)	プラセボとの二重盲検比較試験 (156-■-001)
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	7.5 mg, 15 mg, 30 mg, プラセボ 1 日 1 回	7.5 mg, プラセボ 1 日 1 回
投与期間	7 日間	
対象	既存の利尿薬を投与しても腹水が認められる肝硬変患者	
主たる 選択基準	- ループ利尿薬及び抗アルドステロン薬との併用療法（経口剤）^aを実施している患者 - 年齢が 20 歳以上 80 歳以下	- 過去の画像診断で肝硬変と判断された患者 - 既存の利尿薬治療では、電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できず、腹水が認められる患者。又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる患者 - ループ利尿薬及び抗アルドステロン薬との併用療法（経口剤）^aを実施している患者 - 年齢が 20 歳以上 80 歳以下
主要評価 項目	体重のベースラインからの変化量	

試験名 試験番号	用量設定試験 (156- ■■ -005)	プラセボとの二重盲検比較試験 (156- ■■ -001)
主たる 副次的 評価項目	- 腹囲のベースラインからの変化量 - 下肢浮腫改善率	- CT による腹水量のベースラインからの変化量 - 腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率 - 腹囲のベースラインからの変化量 - 下肢浮腫改善率 - 体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感，全身状態など）の改善率

^a：フロセミド相当量 40 mg/日以上 + スピロノラクトン 25 mg/日以上，又は，フロセミド相当量 20 mg/日以上 + スピロノラクトン 50 mg/日以上

プラセボとの二重盲検比較試験では，既存の利尿薬を投与しても腹水が認められる肝硬変患者を対象に，トルバプタン 7.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加経口投与し，有効性の検証及び安全性の確認を行った。有効性解析対象は，トルバプタン 7.5 mg 群 82 例，プラセボ群 80 例であった。

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（平均値 ± 標準偏差）は，トルバプタン 7.5 mg 群 -1.95 ± 1.77 kg，プラセボ群 -0.44 ± 1.93 kg であった。トルバプタン 7.5 mg 群の体重はプラセボ群に比ベ有意に減少し（ $p < 0.0001$, t 検定），群間差の点推定値は -1.51 kg（95% 信頼区間： -2.08 kg ～ -0.93 kg）であった（表 1.8-2 参照）。更に，副次的評価項目において，腹水量の減少，腹囲の減少，腹水貯留状態の改善，下肢浮腫の改善，体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感，全身状態）の改善が認められた（表 1.8-3 及び表 1.8-4 参照）。

表 1.8-2 最終投与時の体重のベースラインからの変化量（156-■■-001）

投与群	時期	実測値 (kg)			変化量 (kg) ^a			群間差の 点推定値	群間差の95%信頼区間	p値
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差			
7.5 mg	ベースライン	82	59.35	12.69						
	最終投与時	82	57.40	12.54	82	-1.95	1.77	-1.51	-2.08 ～ -0.93	$p < 0.0001$
プラセボ	ベースライン	80	59.15	13.15						
	最終投与時	80	58.71	13.28	80	-0.44	1.93			

p 値：Student の t 検定

^a：ベースラインからの変化量

<資料番号 2.7.3：表 2.7.3.2-3>

表 1.8-3 最終投与時の腹水量，腹囲のベースラインからの変化量及び腹水貯留状態改善率（156-001）

項目	トルバプタン 7.5 mg	プラセボ	p 値 検定方法
腹水量変化量 ^a (mL) (例数)	-492.4 ± 760.3 (82)	-191.8 ± 690.8 (80)	p = 0.0093 Student の t 検定
腹囲変化量 ^a (cm) (例数)	-3.38 ± 3.56 (81)	-1.11 ± 3.67 (79)	p = 0.0001 Student の t 検定
腹水貯留状態改善率 ^b (%) (改善例数/対象例数)	56.3 (45/80)	25.6 (20/78)	p = 0.0001 Fisher の直接確率法

^a：平均値 ± 標準偏差

^b：腹部エコーで判定：（改善 + 消失）/合計 × 100

<資料番号 2.7.3：表 2.7.3.3-4，表 2.7.3.3-6，表 2.7.3.3-5 より作成>

表 1.8-4 最終投与時の下肢浮腫及び体液貯留に伴う臨床症状改善率（156-001）

項目		トルバプタン 7.5 mg	プラセボ	p 値 検定方法
下肢浮腫改善率 ^a (%) (改善例数/対象例数)		54.8 (23/42)	28.3 (13/46)	p =0.0168 Fisher の直接確率法
体液貯留に伴う 臨床症状改善率 (%)	腹部膨満感 ^b (改善例数/対象例数)	62.5 (35/56)	37.3 (22/59)	p =0.0090 Fisher の直接確率法
	全身状態 ^c (改善例数/対象例数)	71.0 (49/69)	48.5 (33/68)	p =0.0090 Fisher の直接確率法

^a：（著明改善 + 改善）/ベースラインから最終投与時まで症状がない被験者を除く × 100

^b：（改善 + 消失）/観察期で「あり」× 100

^c：被験者が評価：（改善 + やや改善）/観察期でいずれかの自覚症状が「あり」の例数 × 100

<資料番号 2.7.3：表 2.7.3.3-7，表 2.7.3.3-8，表 2.7.3.3-9 より作成>

用量設定試験では，既存の利尿薬を投与しても腹水が認められる肝硬変患者を対象として，トルバプタンの 7.5 mg，15 mg，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与し，最終投与時の体重のベースラインからの変化量に対する用量反応性を検討した。有効性解析対象はトルバプタン 7.5 mg 群 25 例，15 mg 群 25 例，30 mg 群 25 例，プラセボ群 26 例であった。最終投与時の体重のベースラインからの変化量は，プラセボ群 -0.68 ± 2.50 kg（26 例）に対し，7.5 mg 群 -2.31 ± 2.35 kg（25 例）であり，多重性を調整していない分散分析による検定では，7.5 mg 群とプラセボ群間に統計学的に有意な差（ $p = 0.0108$ ）が認められた（表 1.8-5 参照）。

表 1.8-5 体重のベースラインからの変化量 (156-005)

項目	時期	トルバプタン									プラセボ
		7.5 mg			15 mg			30 mg			
体重の実測値(kg)	ベースライン	61.93 ± 10.79 (25)			59.09 11.44 (25)			60.00 12.06 (25)			57.75 ± 11.63 (26)
	ベースラインからの変化量 (kg)										
	1日目	-0.96 ± 1.04 (25)			-1.14 ± 0.72 (25)			-1.38 ± 0.79 (25)			-0.20 ± 0.52 (26)
	2日目	-1.25 ± 1.31 (24)			-1.59 ± 1.17 (24)			-1.70 ± 0.94 (24)			-0.30 ± 0.90 (25)
	3日目	-1.47 ± 1.80 (24)			-1.70 ± 1.68 (24)			-1.65 ± 0.93 (22)			-0.30 ± 1.19 (26)
	4日目	-1.66 ± 1.99 (24)			-1.70 ± 1.77 (24)			-1.64 ± 1.18 (22)			-0.34 ± 1.33 (25)
	5日目	-1.85 ± 2.07 (23)			-1.84 ± 2.00 (24)			-1.59 ± 1.37 (20)			-0.24 ± 1.77 (25)
	6日目	-2.20 ± 2.21 (23)			-1.78 ± 2.23 (23)			-1.56 ± 1.61 (20)			-0.19 ± 1.87 (24)
	7日目	-2.40 ± 2.43 (23)			-1.95 ± 2.48 (24)			-1.56 ± 1.54 (20)			-0.56 ± 2.53 (24)
	最終投与時 ^a	-2.31 ± 2.35 (25)			-1.88 ± 2.45 (25)			-1.67 ± 1.46 (25)			-0.68 ± 2.50 (26)
		p = 0.0108			p = 0.0574			p = 0.1179			

平均値 ± 標準偏差 (例数) ,

p 値 : 投与群を要因とした分散分析に基づく, 各トルバプタン用量群とプラセボ群との対比による検定
(多重性を調整していない p 値)

^a : LOCF による。

<資料番号 2.7.3 : 表 2.7.3.2-2 参照>

実施した臨床試験に対する有効性の統合解析の結果において, 以下の点が確認された。

- 1) 体重の変化量と CT による腹水量の変化量には相関が認められた ($r = 0.48$, $p < 0.0001$, 176 例)。また, 体重の変化量と腹囲の変化量には相関が認められた ($r = 0.73$, $p < 0.0001$, 344 例) (図 1.8-1 参照)。
- 2) 下肢浮腫が著明改善又は改善した被験者で体重減少量が大きかった (資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3-20 参照)。
- 3) 腹部膨満感が消失又は改善した被験者で体重減少量が大きかった。また, 全身状態でも改善又はやや改善した被験者で体重減少量が大きかった。(資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3-21 及び図 2.7.3.3-22 参照)。

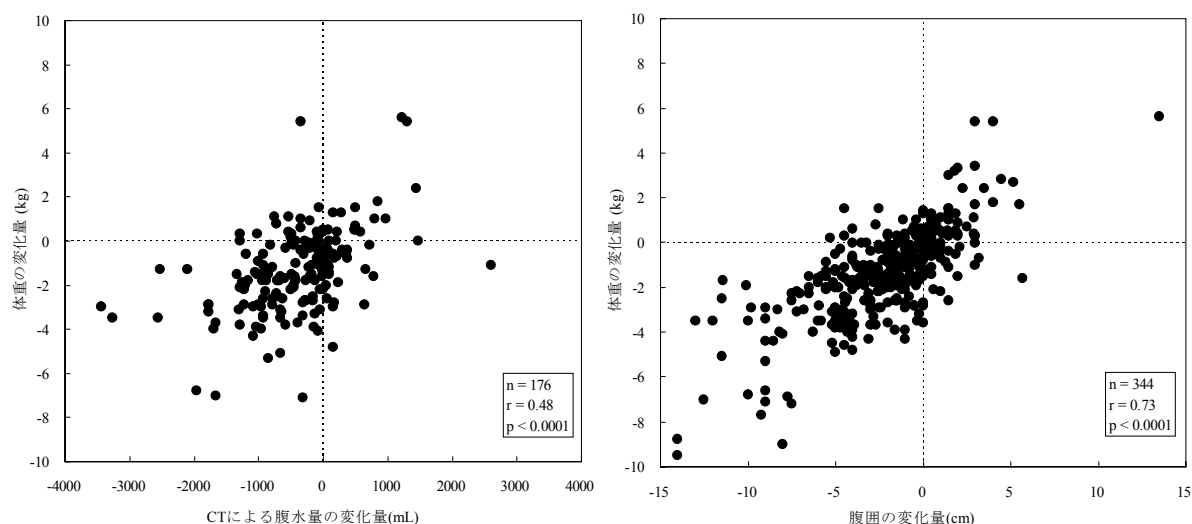


図 1.8-1 体重変化量と腹水量変化量又は腹囲変化量との関係（有効性統合解析）

<資料番号 2.7.3：図 2.7.3.3-17 及び図 2.7.3.3-19>

これらの結果から、体重は、腹水量及び腹囲の変化、並びに体液貯留状態の変化を反映していることが示され、肝硬変における体液貯留状態の改善を示す指標としての適切性が裏付けられた。

以上、有効性の検証試験を含む二つのプラセボを対照とした二重盲検比較試験において主要評価項目である体重の減少が認められたこと、第Ⅲ相プラセボとの二重盲検比較試験では、更に腹水量の減少、下肢浮腫の改善、体液貯留に伴う臨床所見の改善が確認されたこと、有効性の統合解析の結果において体重の変化量は肝硬変における体液貯留状態の改善を示す指標として適切であることが示されたことから、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者に対するトルバプタンの有効性が確認されたと判断した。

以上の成績から、心不全に伴う体液貯留における現行の添付文書の効能・効果の規定を基に、肝硬変における体液貯留に対するトルバプタンでの効能・効果を「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」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 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
--

1.8.2.2 設定根拠

(1) 申請用量について

申請用法・用量は，有効性評価試験 4 試験の結果に基づいて設定した。

用量設定試験（156-005）では，トルバプタンの 7.5 mg，15 mg，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与した。有効性解析対象はトルバプタン 7.5 mg 群 25 例，15 mg 群 25 例，30 mg 群 25 例，プラセボ群 26 例であった。

主要評価項目の解析である最終投与時の体重のベースラインからの変化量を用いたトルバプタン各用量群（7.5 mg，15 mg，30 mg）の用量反応性では，直線的な用量反応性は認められず（線形回帰の傾きの検定： $p = 0.3167$ ），7.5 mg 群で効果が飽和する用量反応曲線が認められた（対比の検定： $p = 0.0140$ ）。最終投与時の体重のベースラインからの変化量において，投与群を要因とした分散分析に基づく，トルバプタン各用量群とプラセボ群との対比による多重性を調整していない検定では，7.5 mg 群とプラセボ群間に統計学的に有意な差（ $p = 0.0108$ ）が認められた（表 1.8-5 参照）。

有害事象の発現割合は，トルバプタン 7.5 mg 群 88.0%（22/25 例），15 mg 群 88.0%（22/25 例），30 mg 群 100.0%（25/25 例）であり，プラセボ群 84.6%（22/26 例）と同程度の発現割合であった。トルバプタン群で最も発現割合の高かった口渇は，7.5 mg 群，15 mg 群，30 mg 群でそれぞれ 24.0%（6/25 例），56.0%（14/25 例），60.0%（15/25 例）と，用量依存的に発現割合が高くなった。重篤な有害事象は 7.5 mg 群では発現せず，15 mg 群，30 mg 群の発現割合は，それぞれ 4.0%（1/25 例），12.0%（3/25 例）であり，いずれもプラセボ群 19.2%（5/26 例）と比較して低かった。

以上のことから，トルバプタン 7.5 mg/日以上で有効性が認められ，忍容性及び安全性に大きな問題は認められなかった。しかし，主要評価項目の解析である最終投与時の体重のベースラインからの変化量では 7.5 mg 群で効果が飽和する用量反応曲線が認められており，他の有効性及び安全性の結果も考慮すると，15 mg 及び 30 mg を投与しても 7.5 mg を超える明らかなベネフィットはないと考えた。そこで，トルバプタンの推奨用量には 7.5 mg を選択し，第Ⅲ相試験を実施した。

有効性の検証試験として，トルバプタン 7.5 mg を用いたプラセボとの二重盲検比較試験（156-001）を実施し，7.5 mg/日の有効性を検証し，安全性を確認した。有効性解析対象は，トルバプタン 7.5 mg 群 82 例，プラセボ群 80 例であった。

「1.8.1 効能・効果設定根拠」に記載したとおり，主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量においてトルバプタン 7.5 mg 群はプラセボ群に比べ有意に減少し，各副次的評価項目に対する減少・改善が認められた（表 1.8-2，表 1.8-3 及び表 1.8-4 参照）。プラセボ群より 3%以上発現割合が高かった有害事象は，口渇 [7.5 mg 群 13.4%（11/82 例），プラセボ群 1.3%（1/80 例）]，頻尿 [それぞれ 7.3%（6/82 例），0.0%（0/80 例）]，不眠症 [それぞれ 4.9%

(4/82 例) , 0.0% (0/80 例)] , そう痒症 [それぞれ 3.7% (3/82 例) , 0.0% (0/80 例)] であった。これらの有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、トルバプタン 7.5 mg 群で 7 例、プラセボ群で 10 例に発現した。トルバプタン 7.5 mg 群では死亡が 1 例 (呼吸不全) に認められた。トルバプタン 7.5 mg 群の死亡以外の重篤な有害事象は、播種性血管内凝固、肝硬変、門脈血栓症、膵炎、胆管癌、肝の悪性新生物、肝性脳症、腎機能障害、腹腔内出血であり、肝硬変、膵炎、腎機能障害、腹腔内出血は同一被験者で発現した。重篤な有害事象は、7.5 mg 群の死亡 1 例 (呼吸不全) を除き、適切な処置によりほとんどが回復又は軽快 (回復途上) した。

以上のことから、トルバプタン 7.5 mg 群の有効性が検証され、安全性にも大きな問題はないことを確認した。

7 日間を超える投与試験 (156-■■-002) では、トルバプタン 7.5 mg を 7 日間投与後、被験者の状態に応じて 1) 7 日目で投与終了、2) 7.5 mg を 1 日 1 回更に 7 日間投与、3) 15 mg を 1 日 1 回更に 7 日間投与した。7 日目で投与終了した被験者 (中止例を除く) は 3 例、7.5 mg を継続した被験者は 30 例、15 mg に増量した被験者は 13 例であった。

有効性評価項目である、最終投与時の体重のベースラインからの変化量は、7.5 mg を継続した被験者 (7.5 mg 継続グループ、以下同様) で 7 日目 -2.22 ± 1.55 kg、14 日間投与終了時までの最終投与時 -2.97 ± 2.57 kg であり、投与を継続することで更に体重は減少した。腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率は 7 日目 65.5% (19/29 例)、最終投与時 70.0% (21/30 例)、腹囲のベースラインからの変化量は、7 日目 -3.62 ± 2.01 cm、最終投与時 -5.07 ± 3.52 cm であり、腹囲は投与を継続することで更に減少した。下肢浮腫の改善率は 7 日目 63.6% (14/22 例)、最終投与時 68.2% (15/22 例)、体液貯留に伴う臨床症状のうち腹部膨満感の改善率は 7 日目 76.0% (19/25 例)、最終投与時 76.0% (19/25 例)、全身状態の改善率は 7 日目 84.6% (22/26 例)、最終投与時 76.9% (20/26 例) であった。腹部エコーによる腹水貯留状態、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状のうち腹部膨満感では 7 日間を超えた投与でも効果が維持された。治験全体で発現した有害事象の発現割合は、82.4% (42/51 例) であった。最も発現割合が高かった有害事象は、口渴 23.5% (12/51 例) であった。そのほか発現割合が 10% を超えたものは、発熱 13.7% (7/51 例) 及び不眠症 11.8% (6/51 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は 15.7% (8/51 例) で、死亡は 7.5 mg 継続グループに 1 例報告された (食道静脈瘤出血、投与終了後 1 日)。7.5 mg 継続グループで発現したその他の重篤な有害事象は、肝性脳症 1 例 (投与 10 日目、食道静脈瘤出血と同一被験者)、発熱 1 例 (投与終了後)、腹水 1 例 (投与終了後) であった。7.5 mg を継続した被験者で、7 日を超えて新たに発現した有害事象のうち、2 例以上又は高度な有害事象は、悪心 (軽度 2 例)、下痢 (軽度 2 例)、嘔吐 (軽度 2 例)、鼻咽頭炎 (軽度 2 例)、食道静脈瘤出血 (高度 1 例)、肝性脳症 (中等度 1 例、高度 1 例) であった。

これらのことから、トルバプタン 7.5 mg は 7 日を超えて投与しても、効果は継続又は維持され、安全性にも大きな問題はないと考えた。

臨床薬理試験 (156-■■-004) では、トルバプタン 3.75 mg 又は 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間追加経口投与した。有効性解析対象は、3.75 mg 群 16 例、7.5 mg 群 20 例であった。

有効性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、3.75 mg 群 -1.14 ± 0.86 kg（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様），7.5 mg 群 -1.37 ± 2.05 kg であった。体重変化量の推移をみると、いずれの投与群でも、投与1日目より体重が減少したが、3.75 mg 群では4日目から変化量はほぼ一定になったのに対し、7.5 mg 群では7日目まで継続して減少した。また、3.75 mg 群では1.0 kg 以上の減少が認められたのは4日目からであったのに対し、7.5 mg 群では3日目から1.0 kg 以上の減少が認められた（表 1.8-6 参照）。最終投与時の CT による腹水量のベースラインからの変化量は、7.5 mg 群で -514.0 ± 993.8 mL，3.75 mg 群では -407.5 ± 545.8 mL であり、7.5 mg 群で減少量は多かった。

最終投与時の腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率は、3.75 mg 群 37.5%（6/16 例），7.5 mg 群 44.4%（8/18 例），最終投与時の腹囲のベースラインからの変化量は、3.75 mg 群 -1.54 ± 2.20 cm，7.5 mg 群 -1.61 ± 3.75 cm であった。最終投与時の下肢浮腫の改善率は、3.75 mg 群 25.0%（2/8 例），7.5 mg 群 22.2%（2/9 例），体液貯留に伴う臨床症状のうち、最終投与時の腹部膨満感の改善率は、3.75 mg 群及び 7.5 mg 群のいずれも 46.7%（7/15 例），全身状態の改善率は、3.75 mg 群 68.8%（11/16 例），7.5 mg 群 50.0%（8/16 例）であり、いずれも 3.75 mg 群と 7.5 mg 群の改善率は同程度であった。

有害事象の発現割合は、トルバプタン 3.75 mg 群 68.4%（13/19 例），7.5 mg 群 71.4%（15/21 例）で、同程度の発現割合であった。いずれの群でも口渇の発現割合が最も高く、3.75 mg 群 15.8%（3/19 例），7.5 mg 群 33.3%（7/21 例）であった。重篤な有害事象は、3.75 mg 群 10.5%（2/19 例），7.5 mg 群 14.3%（3/21 例）に発現した。

以上のことから、トルバプタン 3.75 mg 群では有効性が認められ、安全性に大きな問題はないものの、体重の早期かつ継続的な減少及び腹水量減少の大きさから、7.5 mg のベネフィットは 3.75 mg より大きいと考えた。

表 1.8-6 体重のベースラインからの変化量 (156-004)

		ベースラインからの変化量 (kg)		
投与群	時期		平均値	標準偏差
3.75 mg	ベースライン ^a	16	57.41	10.61
	1日目	16	-0.42	0.38
	2日目	16	-0.52	0.62
	3日目	16	-0.75	0.72
	4日目	16	-1.01	0.73
	5日目	16	-1.10	0.71
	6日目	16	-1.14	0.79
	7日目	15	-1.08	0.86
	最終投与時	16	-1.14	0.86
7.5 mg	ベースライン ^a	20	58.85	9.07
	1日目	20	-0.74	0.91
	2日目	19	-0.78	0.91
	3日目	18	-1.02	1.30
	4日目	16	-1.08	1.66
	5日目	16	-1.15	1.97
	6日目	16	-1.39	2.26
	7日目	16	-1.57	2.23
	最終投与時	20	-1.37	2.05

^a : 実測値

<資料番号 2.7.3 : 表 2.7.3.2-10>

以上、用量設定試験、プラセボとの二重盲検比較試験、7日間を超える投与試験及び臨床薬理試験の結果から、トルバプタン 7.5 mg 1日1回投与の有効性と安全性が認められた。「1.8.1. 効能・効果設定根拠」で記載したように、体重の変化量は、腹水量などの体液貯留状態の変化を反映する指標であることが示されたことから、体重の変化量を主要評価項目として得られた結果をもって、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留を有する患者に対するトルバプタンの申請用法・用量を 7.5 mg 1日1回投与としたことは妥当であると考え。よって、本申請の用法・用量は、「7.5 mg 1日1回」が適切であると判断した。

(2) 食事の影響について

食事の影響は 7.5 mg よりも高用量である 15 mg として検討されている。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、食事に関する用法・用量の制限は設けなかった。したがって、7.5 mg 錠でも食事に関する制限は設けないこととした。

(3) 用量の調節について

プラセボとの二重盲検比較試験 (156-001) で有効性の部分集団について検討した結果、トルバプタンの有効性が明らかに異なる部分集団はなかった (「2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較」)。このため、有効性の観点から、患者背景によりトルバプタンの用量を調節する必要は

ないと考えた。

現行の添付文書では、減量の必要性に関する用法・用量の使用上の注意として「(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。」と規定している。これらの注意事項は、心不全における体液貯留を有する患者を対象に設定されたものであるが、(4) 及び (5) については、トルバプタンの水利尿作用共通の注意事項であり、肝硬変における体液貯留を有する患者に対しても同様に適用される。(6) については、トルバプタンが主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝されることに基づき設定された化合物固有の注意事項であり、トルバプタンの投与においては対象疾患を問わず適用される。したがって、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な体液貯留を有する肝硬変患者に対するトルバプタンの申請用法・用量は「7.5 mg 1 日 1 回」とするが、現在の添付文書に記載されている用法・用量に関する使用上の注意に該当するような場合は、トルバプタンの用量を減量又は低用量から開始する必要がある場合があると考えている。トルバプタン 3.75 mg の本効能・効果に対する有効性については、プラセボを対照とした検証は行っていないが、臨床薬理試験 (156-004) において、16 例に 3.75 mg を投与した結果、7.5 mg 群よりも劣るものの、体重減少、尿量増加、腹水量減少、体液貯留状態の改善が認められている (表 1.8-7 参照)。安全性上の配慮から 3.75 mg に減量したとしても、7.5 mg 群よりは劣るが、トルバプタンのベネフィットが認められる患者が存在すると想定される。

以上のとおり、現行の添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」における減量の記載については、本申請においても同様に適用する。なお、心不全における体液貯留での用量は 15 mg であるため、半量は 7.5 mg と記載しているが、肝硬変における体液貯留での用量は 7.5 mg であるため、半量を 3.75 mg として記載した。

表 1.8-7 トルバプタン 3.75 mg 群と 7.5 mg 群の有効性のまとめ (臨床薬理試験, 7 日間投与)

有効性評価項目	3.75 mg	7.5 mg
最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (kg)	-1.14 ± 0.86 (16)	-1.37 ± 2.05 (20)
投与1日目の1日尿量のベースラインからの変化量 (mL)	485.5 ± 408.6 (15)	856.6 ± 697.1 (19)
最終投与時のCTによる腹水量のベースラインからの変化量 (mL)	-407.5 ± 545.8 (16)	-514.0 ± 993.8 (20)
最終投与時の腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率 (%)	37.5 (6/16)	44.4 (8/18)
最終投与時の腹囲のベースラインからの変化量 (cm)	-1.54 ± 2.20 (16)	-1.61 ± 3.75 (19)

変化量の数値は、平均値 ± 標準偏差 (例数)

<資料番号 2.7.3 : 表 2.7.3.4-1>

1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠

本剤の非臨床試験成績、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」及び平成 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 本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。（「2. 重要な基本的注意 <u>I-(4)</u>, <u>II-(6)</u>」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）	変更なし（水利尿作用共通の注意事項のため）。
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高ナトリウム血症及び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. <u>適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者〔適切な水分補給が困難なため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕</u> 6. 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. 変更なし（化合物固有の注意事項のため）。 2. 変更なし（利尿薬共通の注意事項のため）。 3. 4. 変更なし（水利尿作用共通の注意事項のため）。 5. 肝性脳症の患者は適切な水分補給が実施できない場合があると考えられることから設定した。 6. 変更なし（化合物固有の注意事項のため）。
《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 <u>I-(1)</u>, <u>II-(3)</u>」の項参照）	変更なし（心不全における体液貯留と同様に他の利尿薬と併用されるため）。
《用法・用量に関連する使用上の注意》 <u>I. 心不全における体液貯留の場合</u> <u>I-(1)</u> 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。〕 <u>I-(2)</u> 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。〕 <u>I-(3)</u> 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） <u>I-(4)</u> 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、半量から開始することが望ましい。（「1. 慎重投与(1), (2)」の項参照） <u>I-(5)</u> 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 <u>I-(3)</u>」の項参照） <u>I-(6)</u> 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） <u>I-(7)</u> 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。 <u>II. 肝硬変における体液貯留の場合</u> <u>II-(1)</u> 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。〕 <u>II-(2)</u> 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験	<u>I. 心不全における体液貯留の場合</u> 現行の添付文書からの変更なし <u>II. 肝硬変における体液貯留の場合</u> <u>II-(1)</u> 変更なし（心不全における体液貯留と同様の投与終了に関する注意事項が必要なため）。 <u>II-(2)</u> 体液貯留状態が改善された後の維持に関する有効性は肝硬変における体液貯留では確

使用上の注意（案）	設定の根拠
はないことから、<u>体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。</u> <u>II-(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。</u>（「臨床成績」の項参照） <u>II-(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（3.75 mg）から開始することが望ましい。</u>（「1. 慎重投与(1), (2)」の項参照） <u>II-(5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。</u>（「2. 重要な基本的注意 II-(5)」の項参照） <u>II-(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。〕</u>（「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照） <u>II-(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。</u>	認められていないため、肝機能障害のリスクも踏まえ新たに設定した。 II-(3) 変更なし（心不全における体液貯留と同様の投与終了に関する注意事項が必要なため）。 II-(4) 肝硬変における体液貯留の半量相当量である「（3.75 mg）」に変更した以外は変更なし（体液貯留を伴う疾患に対する水利尿作用共通の注意事項のため）。 II-(5) 変更なし（水利尿作用共通の注意事項のため）。 II-(6) 変更なし（化合物固有の注意事項のため）。 II-(7)変更なし（心不全における体液貯留と同様に 1 日 1 回投与のため）。
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 I-(5), II-(7)」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 I-(6), II-(8)」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） <u>(5) 肝性脳症を現有するかその既往のある患者[意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。]</u>	(1) 変更なし（水利尿作用共通の注意事項のため）。 (2) 変更なし（利尿薬共通の注意事項のため）。 (3), (4) 変更なし（水利尿作用共通の注意事項のため）。 (5) 肝硬変における体液貯留に対する臨床試験において、肝性脳症の発現割合はプラセボ群と同程度であったが、プラセボ群が投与終了後に発現しているのに対し、トルバプタン群では投与期間中にも発現していることを踏まえ、新たに設定した。
2. 重要な基本的注意 <u>I. 心不全における体液貯留の場合</u> <u>I-(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。</u> <u>I-(2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。</u> <u>I-(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。</u>（「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照） <u>I-(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 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。</u>（「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）	<u>I. 心不全における体液貯留の場合</u> I-(2)以外は現行の添付文書からの変更なし I-(2) 水利尿作用共通の注意事項として既に設定されている項目において、過剰な利尿に伴う副作用の内容を具体的に追記するとともに、医師に対する注意喚起として「適切な水分補給を行う」という具体的な内容を追加した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<u>I-(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）</u> <u>I-(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、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照）</u> <u>I-(7) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始 2 週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意」の項参照）</u> <u>I-(8) 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。</u> <u>II. 肝硬変における体液貯留の場合</u> <u>II-(1) 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。</u> <u>II-(2) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始 2 週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意」の項参照）</u> <u>II-(3) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。</u> <u>II-(4) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。</u> <u>II-(5) 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. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）</u> <u>II-(6) 本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始 4～8 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始 2 日後並びに 3～5 日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（「4. 副作用 (1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）</u> <u>II-(7) 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）</u> <u>II-(8)本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照）</u> <u>II-(9) 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスク</u>	<u>II. 肝硬変における体液貯留の場合</u> II-(1) 肝硬変という既に重篤な肝機能障害を有する患者において、本剤の投与による重篤な肝機能障害が発現した場合のリスクについては、十分に注意喚起する必要があるため、重要な基本的注意の冒頭に新たに設定した。 II-(2) 変更なし（心不全における体液貯留と同頻度（時期）の肝機能検査により、肝機能障害のモニタリングが可能であると判断したため）。 II-(3) 変更なし（心不全における体液貯留と同様に他の利尿薬と併用されるため）。 II-(4) 水利尿作用共通の注意事項として既に設定されている項目において、過剰な利尿に伴う副作用の内容を具体的に追記するとともに、医師に対する注意喚起として「適切な水分補給を行う」という具体的な内容を追加した。 II-(5) 変更なし（水利尿作用共通の注意事項のため）。 II-(6) 水利尿作用共通の注意事項であるため、心不全における体液貯留の記載を準用した上で、肝硬変における体液貯留に対する臨床試験の検査スケジュール及び試験結果等に基づいて設定した。 II-(7)～II-(8)変更なし（水利尿作用共通の注意事項のため）。 II-(9) 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあり、消化管

使用上の注意（案）			設定の根拠
が高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、<u>消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u> <u>II-(10) 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。</u>			出血は出血部位により生命を脅かすこともあることから、十分に注意する必要があるため設定した。 II-(10) 変更なし（肝硬変における体液貯留に対する臨床試験においても、めまいが発現したため）。
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）			変更なし（化合物固有の注意事項のため）。 CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時の本剤の減量等に関する注意喚起を、用法・用量に関連する使用上の注意とともに本欄にも記載することで、併用時の措置を明確化した。
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。<u>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。</u>	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。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）	
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。	
バソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物 等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバソプレシン V₂-受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。	

使用上の注意（案）	設定の根拠
4. 副作用 <u>心不全における体液貯留の場合</u> 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。 <u>肝硬変における体液貯留の場合</u> <u>国内で実施された肝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 266 例中 162 例（60.9%）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 83 件（31.2%）、頻尿 45 件（16.9%）等であった。</u> (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。 3) 高ナトリウム血症（頻度不明*）：本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意 Ⅰ (3), Ⅰ(4), Ⅱ(5), Ⅱ(6)」の項参照） 4) 肝機能障害（頻度不明*）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）：ショック、アナフィラキシー（全身発赤、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、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。 6) 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍（頻度不明*）：過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍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。 <u>7) 肝性脳症（0.1～5%未満）：肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるため、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。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。</u>	変更なし（心不全における体液貯留の承認時〔以下、初回承認時〕に記載）。 肝性浮腫患者を対象とした国内臨床試験成績における安全性統合解析結果に基づき追記した。 1) ～2) 変更なし（初回承認時に記載）。 3) ～6) 変更なし（現行の添付文書に記載）。 7) 肝硬変における体液貯留に対する臨床試験結果に基づき、新たに設定した。

使用上の注意（案）				設定の根拠
(2)その他の副作用				現行の心性浮腫患者を対象とした国内臨床試験成績、CCDS 及び市販後自発報告に基づく記載に、肝性浮腫患者を対象とした国内臨床試験成績における安全性統合解析結果を追加した内容に変更した。
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、不眠症		
消化器	口渇	悪心、嘔吐、下痢、便秘、食欲不振		
循環器		血圧低下、頻脈		
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症、低ナトリウム血症		
腎臓	頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血、腎機能障害		
その他		倦怠感、発熱、発疹、そう痒、皮膚乾燥、血液浸透圧上昇、血小板減少	無力症	
*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。				
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。				変更なし（高齢者に対する一般的注意事項のため）。
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。〕				変更なし（化合物固有の注意事項のため）。
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。）				変更なし（現時点の最新の知見に基づく）。
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。				変更なし（化合物固有の注意事項のため）。
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。〕				変更なし（一般的な注意事項のため）。
10. その他の注意 適応外であるが、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象として本剤 60～120mg/日またはプラセボを 3 年間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験において、基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の 3 倍を超える血清 ALT（GPT）上昇又は血清 AST（GOT）上昇が、本剤投与群の 2 例に認められた。また、基準値上限の 2.5 倍を超える ALT（GPT）上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった（本剤投与群 960 例中 47 例（4.9%）、プラセボ群 483 例中 6 例（1.2%））。なお、本剤投与群における基準値上限の 3 倍を超える ALT（GPT）上昇の多くは、投与開始 3～14 ヶ月の間に認められた。				変更なし（肝機能障害に対する注意喚起に関する情報として必要なため）。

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）

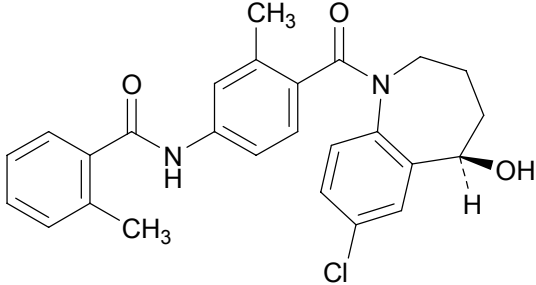
N-{4-[(5*RS*)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide

[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

(現行)

化学名・別名	N- {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 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。					
劇薬等の指定	劇薬，処方せん医薬品					
市販名及び有効成分・分量	製剤：サムスカ錠 7.5 mg（1 錠中トルバプタン 7.5 mg を含有） 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			
毒 性	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 　　　　　　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）
	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 (臨床検査値の異常を含む)	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					

(追加)

化学名・別名																													
構 造 式																													
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 ○ <u>ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留</u> (下線部：追加)																												
用 法 ・ 用 量	1. <u>ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留の場合</u> 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。 2. <u>ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留の場合</u> 通常，成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 (下線部：追加)																												
劇薬等の指定																													
市販名及び有効成分・分量																													
毒 性																													
副 作 用 (臨床検査値の異常を含む)	○ <u>心性浮腫を対象とした国内試験で認められた副作用</u> <table> <tr> <td>副作用発現率</td><td>143/213=67.1%</td></tr> <tr> <td>副作用の種類</td><td>件 数</td></tr> <tr> <td>口渇</td><td>65</td></tr> <tr> <td>BUN 上昇</td><td>28</td></tr> <tr> <td>血中尿酸上昇</td><td>20</td></tr> <tr> <td>血中クレアチニン上昇</td><td>19</td></tr> <tr> <td>頻尿</td><td>14 等</td></tr> </table> ○ <u>肝性浮腫を対象とした国内試験で認められた副作用</u> <table> <tr> <td>副作用発現率</td><td>162/266=60.9%</td></tr> <tr> <td>副作用の種類</td><td>件 数</td></tr> <tr> <td><u>口渇</u></td><td><u>83</u></td></tr> <tr> <td><u>頻尿</u></td><td><u>45</u></td></tr> <tr> <td><u>不眠症</u></td><td><u>20</u></td></tr> <tr> <td><u>血中尿酸上昇</u></td><td><u>20</u></td></tr> <tr> <td><u>BUN 上昇</u></td><td><u>14</u> 等</td></tr> </table> (下線部：追加)	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	副作用発現率	162/266=60.9%	副作用の種類	件 数	<u>口渇</u>	<u>83</u>	<u>頻尿</u>	<u>45</u>	<u>不眠症</u>	<u>20</u>	<u>血中尿酸上昇</u>	<u>20</u>	<u>BUN 上昇</u>	<u>14</u> 等
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																												
副作用発現率	162/266=60.9%																												
副作用の種類	件 数																												
<u>口渇</u>	<u>83</u>																												
<u>頻尿</u>	<u>45</u>																												
<u>不眠症</u>	<u>20</u>																												
<u>血中尿酸上昇</u>	<u>20</u>																												
<u>BUN 上昇</u>	<u>14</u> 等																												
会 社 名																													

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別 参考資料
4.2.3.5.4-01	Three-week Repeated Oral Administration Dose-finding Study of OPC-156 in Juvenile Rats (報告書024979)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-02	Six-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-156 With a 4-week Recovery Test in Juvenile Rats (報告書025612)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	参考資料
5.3.1.2-01	OPC-41061 市販予定製剤7.5 mg 錠の生物学的同等性試験 (試験番号156-■■-004)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	日本2施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.2-02	トルバプタン 7.5mg錠と3.75mg錠の溶出比較試験 (計画書033680)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.2-03	トルバプタン 7.5mg錠の溶出比較試験 (計画書033909)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.2-04	トルバプタン 7.5mg錠の溶出試験法バリデーション (計画書024978)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.2-05	トルバプタン 7.5mg錠 標準製剤の選択 (計画書033679)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.3-01	A Single-dose, Open-label, Parallel Group, Matched Study Evaluating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Tolvaptan Tablets in Subjects with Varying Degrees of Renal Function (試験番号156-■■-282)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	米国2施設	国外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-01	OPC-41061 の肝性浮腫に対する用量設定試験 (試験番号156-■■-005)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	日本44施設	国内	社内資料	評価資料

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別 評価資料
5.3.5.1-02	肝性浮腫に対するOPC-41061 7.5 mgの有効性を検証する多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 (試験番号156-■-001)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日～ 20■年■月■日	日本81施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-03	肝性浮腫に対するOPC-41061 の薬力学的作用・薬物動態を検討する多施設共同、二重盲検、並行群間試験 (試験番号156-■-004)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日～ 20■年■月■日	日本33施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-01	OPC-41061 の肝性浮腫に対する用量探索試験 (試験番号156-■-002)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日～ 20■年■月■日	日本9施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-02	肝性浮腫に対するOPC-41061 7.5 mg の7 日間を超える安全性及び15 mg への増量効果を検討する多施設共同、非対照、非盲検試験 (試験番号156-■-002)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日～ 20■年■月■日	日本39施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-01	有効性の統合解析(国内)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-02	安全性の統合解析(国内)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-03	薬物動態及び薬力学的作用の統合解析	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-01	日本を除くアジア地域で実施された試験の安全性結果概要	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国外	社内資料	参考資料
5.3.5.4-02	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of OPC-41061 in Hospitalized Patients with Hyponatremia Secondary to Liver Disease (試験番号156-■-203)	Otsuka Maryland Research Institute, Inc.	19■年■月■日～ 19■年■月■日	米国7施設	国外	社内資料	参考資料
5.3.5.4-03	肝性浮腫に関するアンケート調査結果報告書	大塚製薬株式会社	20■年■月 (報告書完成)	■■■■■■■■■■ ■	国内	社内資料	参考資料

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別 参考資料
5.3.5.4-04	低ナトリウム血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(SALT-1, SALT-2)での肝硬変患者の安全性結果概要	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.6-01	市販後の重篤副作用報告. 20■■■	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.6-02	Periodic Safety Update Report No.5 (20■/■/■- 20■/■/■)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.6-03 (追加資料)	市販後の重篤副作用報告. 20■■■	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.6-04 (追加資料)	Periodic Safety Update Report No.6 (20■/■/■- 20■/■/■)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	海外	—	参考資料
5.3.7.1-01	有効性評価試験の症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.2-01	副作用発現症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.3-01	重篤な有害事象症例一覧表(死亡例一覧表を含む)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-01	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.5-01	臨床検査値の散布図	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.4-01	肝硬変－非代償性から代償性肝硬変へ 3. 肝性腹水の改善	荒川 泰行, 天木 秀一.	—	—	—	肝硬変・肝細胞癌 診断のすすめ方と 治療戦略. 東京: 南江堂; 2000. p.91.	—
5.4-02	3. 肝硬変合併症の診断・治療. 2 腹水	日本消化器病学会	—	—	—	肝硬変 診療ガイド ライン. 東京: 南江 堂; 2010. p.116- 49.	—

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-03	バソプレシンと病態形成の関わり 5 肝性浮腫	内田 耕一, 坂井田 功.	—	—	—	バソプレシンと受 容体拮抗—その 基礎と臨床—. 大 阪:メディカルレ ビュー社;2011. p.125-7.	—
5.4-04	4 治療	竹原 徹郎, 田中 榮 司, 南 祐仁, 持田 智, 森脇 久隆, 四柳 宏.	—	—	—	慢性肝炎・肝硬変 の診療ガイド 2011. 東京:文光 堂;2011. p.55.	—
5.4-05	1. 診断	日本消化器病学会	—	—	—	肝硬変 診療ガイド ライン. 東京: 南江 堂; 2010. p.2.	—
5.4-06	Ⅱ. 各論 4. 肝性浮腫	荒木 淳一, 片岡 則 之, 梶谷 文彦, 高橋 聡, 菱田 明, 要 伸也 ほか.	—	—	—	浮腫. 大阪:医薬 ジャーナル社; 2002. p.224-31.	—
5.4-07	浮腫の病態と治療 肝性浮腫.	福井 博.	—	—	—	医学と薬学.2000; 43(5):913-9.	—
5.4-08	第4章 管理・治療 治療薬剤:(1) 腹水治療.	沖田 極, 梅村 武司, 清澤 研道, 田中 純 子, 神代 正道, 広石 和正 ほか.	—	—	—	新しい診断と治療 のABC 肝硬変. 大阪:最新医学 社;2007.p.86-91.	—
5.4-09	肝硬変腹水の病態と治療—最近の進歩—.	福井 博.	—	—	—	肝臓.1999;40(3): 113-27.	—

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-10	各疾患における浮腫の機序とアプローチ 肝性浮腫.	白木 亮, 福島 秀樹, 森脇 久隆.	—	—	—	総合臨牀.2006; 55(11):2631-5.	—
5.4-11	Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites.	Witte MH, Witte CL, Dumont AE.	—	—	—	Gastroenterology. 1971; 61(5): 742- 50.	—
5.4-12	Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis.	Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB.	—	—	—	J Clin Invest. 1969; 48: 975-81.	—
5.4-13	Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis.	Schrir RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rod és J.	—	—	—	Hepatology. 1988; 8(5): 1151-7.	—
5.4-14	慢性肝不全2 腹水の発生機序と治療.	福井 博.	—	—	—	治療学. 肝不全 探 求が続く内科的治 療ブレイクス ルー. 東京:ライフ サイエンス出版; 2007; 41(4):45-8.	—
5.4-15	第1章 概念・定義と疫学 概念・定義.	沖田 極, 梅村 武司, 清澤 研道, 田中 純 子, 神代 正道, 広石 和正 ほか.	—	—	—	新しい診断と治療 のABC 肝硬変. 大阪:最新医学 社; 2007:p.9-13.	—
5.4-16	アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案.	高田 昭, 奥平 雅彦, 太田 康幸, 辻井 正, 谷川 久一, 蓮村 靖 ほか.	—	—	—	肝臓. 1993; 34(11):888-96.	—

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-17	集計 本邦の肝硬変の成因と現状 第44回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ.	青柳 豊, 西口 修平, 道堯 浩二郎, 徳本 良雄, 恩地 森一.	—	—	—	2008 肝硬変の成 因別実態. 東京: 中外医薬社; 2008.p.1-10.	—
5.4-18	9.1 総論 4) 肝不全・肝性脳症.	伊藤 貞嘉, 岩本 愛 吉, 岡 芳知, 金倉 譲, 島本 和明, 菅野 健太郎 ほか.	—	—	—	内科学 第九版. 東京:朝倉書店; 2007. p.933-6.	—
5.4-19	Guidelines on the management of ascites in cirrhosis.	Moore KP, Aithal GP.	—	—	—	Gut. 2006; 55 (Suppl 6): vi1-12	—
5.4-20	第1章 Chapter1 分類と適応.	安東 克之, 松岡 博 昭, 山下 眞史, 木村 和美, 渋谷 正樹, 三 浦 俊郎 ほか.	—	—	—	ファーマナビゲー ター 利尿薬編. 東 京:メディカルレ ビュー社;2007. p.20-9.	—
5.4-21	Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial.	Gentilini P, Casini- Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, et al.	—	—	—	J Hepatology. 1999; 30: 639-45.	—
5.4-22	Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites : an unblinded randomized trial.	Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al.	—	—	—	World J Gastroenterol. 2006; 12(9): 1403- 7.	—
5.4-23	Management of adult patients with ascites due to cirrhosis.	Runyon BA.	—	—	—	Hepatology. 2004; 39(3): 841-56.	—
5.4-24	Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update.	Runyon BA.	—	—	—	Hepatology. 2009; 49(6): 2087-107.	—

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-25	Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program.	Garcia-Tsao G, Lim J.	—	—	—	Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1802-29.	—
5.4-26	Hyponatremia.	Adrogué HJ, Madias NE.	—	—	—	N Engl J Med. 2000; 342(21): 1581-9.	—
5.4-27	IV 肝疾患における主要合併症の診断と治療.	In: 石井 裕正, 井廻 道夫, 沖田 極, 熊田 博光, 藤原 研司, 二 川 俊二 監修・編集.	—	—	—	肝疾患診療マニユアル. 東京: 日本 医師会; 2004. p.S111-32.	—
5.4-28	Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry.	Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al.	—	—	—	Cardiology. 2009; 113: 12-9.	—
5.4-29	第2章 薬理作用, 作用部位 Chapter 2薬理作用と使用の原則 2. 体内分布と腎臓へのデリバリー.	安東 克之, 松岡 博 昭, 山下 眞史, 木村 和美, 渋谷 正樹, 三 浦 俊郎 ほか.	—	—	—	ファーマナビゲーター 利尿薬編. 東京: メディカルレビュー社; 2007. p.32.	—
5.4-30	Vasopressin antagonism in heart failure.	Goldsmith SR, Gheorghiade M.	—	—	—	J Am Coll Cardiol. 2005; 46(10): 1785-91.	—
5.4-31	第2章 水代謝・ナトリウム代謝異常の診断と治療.	柴垣 有吾.	—	—	—	より理解を深める! 体液電解質異常と輸液 改訂2 版. 東京: 中外医学社; 2006. p.7-77.	—

添付資料 番号	タイトル(計画書/報告書番号等)	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-32	Management of liver cirrhosis between primary care and specialists.	Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P.	—	—	—	World J Gastroenterol. 2011; 17(18): 2273-82.	—
5.4-33	A new, accurate and conventional five-point method for quantitative evaluation of ascites using plain computed tomography in cancer patients.	Oriuchi N, Nakajima T, Mochiki E, Takeyoshi I, Kanuma T, Endo K, et al.	—	—	—	Jpn J Clin Oncol. 2005; 35(7): 386-90.	—
5.4-34	Ultrasonographic determination of ascitic volume.	Inadomi J, Cello JP, Koch J.	—	—	—	Hepatology. 1996; 24(3): 549-51.	—
5.4-35	The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club.	Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al.	—	—	—	Hepatology. 2003; 38(1): 258-66.	—
5.4-36	Evaluation and management of patients with refractory ascites.	Senousy BE, Draganov PV.	—	—	—	World J Gastroenterol. 2009; 15(1): 67-80.	—
5.4-37	Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock.	Barrett LK, Singer M, Clapp LH.	—	—	—	Crit Care Med. 2007; 35(1): 33-40.	—
5.4-38	Science Review: vasopressin and the cardiovascular system part 1 - receptor physiology.	Holmes CL, Landry DW, Granton JT.	—	—	—	Crit Care. 2003; 7(6): 427-34.	—
5.4-39	BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy.	Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al.	—	—	—	Circulation. 2002; 105: 1348-53.	—

添付すべき資料がない項目一覧

- 第3部 3.2.S 原薬
- 3.2.P 製剤
- 3.2.A その他
- 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献
- 第4部 4.2.1.1 効力を裏付ける試験
- 4.2.1.2 副次的薬理試験
- 4.2.1.3 安全性薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
- 4.2.2.2 吸収
- 4.2.2.3 分布
- 4.2.2.4 代謝
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.1 単回投与毒性試験
- 4.2.3.2 反復投与毒性試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 4.2.3.3.1 In Vitro試験
- 4.2.3.3.2 In Vivo試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.4.1 長期がん原性試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 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
- 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
- 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
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 4.2.3.7.7 その他の試験
- 4.3 参考文献
- 第5部 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)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
- 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
- 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
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
- 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書