

サムスカ錠 7.5 mg
サムスカ錠 15 mg
サムスカ錠 30 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

サムスカ錠 7.5 mg

サムスカ錠 15 mg

サムスカ錠 30 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

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 ADPKD の臨床的側面	3
1.5.1.3 ADPKD の発症機序	4
1.5.1.4 ADPKD に対する標準的治療と問題点	5
1.5.1.5 ADPKD に対する臨床開発	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	6
1.5.2.3 臨床の開発の経緯	7
1.5.2.4 規制当局の助言及びその対応	14
1.5.2.5 外国における臨床試験の開発の経緯	16
1.5.2.6 承認申請に用いる臨床試験データパッケージ	16
1.5.3 トルバプタンの特徴及び有用性	20
1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	20
1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	21
1.5.3.3 トルバプタンの治療上の位置付け	24
引用文献	28

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1999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（以下、初回承認）、「サムスカ錠 7.5 mg」が同じ効能・効果で 2013 年 2 月 4 日に製造販売承認を取得した。また、「サムスカ錠 7.5 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肝硬変における体液貯留」、用法・用量「通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。」として 2013 年 9 月 13 日に適応追加の承認を取得した。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 ヶ国・地域で承認を取得している (2013 年 1 月時点)。

今回、本薬の利尿作用とは異なる腎嚢胞細胞でのサイクリック AMP（以下、cAMP）産生抑制作用に伴う腎容積増大抑制作用を評価することを目的とした常染色体優性多発性嚢胞腎（以下、ADPKD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同治験（156-0000-251、以下 TEMPO 試験）において、トルバプタンの 3 年間の長期投与による有効性及び安全性が確認されたことから、同適応症において、販売名「サムスカ錠 30 mg」の製造販売承認申請と、「サムスカ錠 7.5 mg」及び「サムスカ錠 15 mg」の適応症追加申請を行うものである。なお、ADPKD は、難治性疾患克服研究事業（特定疾患調査研究分野）の対象疾患であり、トルバプタンは 2006 年 8 月 11 日に「多発性嚢胞腎の進行抑制」にて希少疾病用医薬品の指定を受けている [指定番号 (18 薬) 第 193 号]。

1.5.1.2 ADPKD の臨床的側面

ADPKD は、PKD 遺伝子変異により、両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大する遺伝性疾患である。ADPKD 患者では、嚢胞は胎生期からすでに形成されているといわれている。嚢胞は加齢と共に増大し、腎機能は進行性に低下する。糸球体濾過量（以下、GFR）は腎嚢胞が顕著になるまではネフロン代償のため正常であるが、40 歳頃から低下し始め、70 歳までに約半数の患者が末期腎不全に至る。ADPKD 患者での嚢胞増大による腎容積の増大は間断なく継続し、腎容積の増加率が大きい患者ほど腎機能の低下が早いことが報告されている¹。

PKD 遺伝子として PKD1 と PKD2 が知られており、患者の 85%が PKD1、15%が PKD2 の遺伝子の変異とされている。また、腎機能の低下の進行は、一般に PKD1 変異の患者より PKD2 変異の患者の方が軽度である。一方で、PKD1、PKD2 の遺伝子解析は容易ではなく、確実な遺伝子診断方法は確立されていないため、一般的に ADPKD の診断を目的とした遺伝子検査は行われていない。

ADPKD 患者は 30～40 歳代まで無症状で過ごす。自覚的な初発症状としては、肉眼的血尿、腹痛・腰背部痛、腹部膨満などがあり、高血圧も初発所見として重要である。腎症状としては、急

性又は慢性の腹痛又は側腹痛（腎臓痛），尿異常がよくみられる。急性の腹痛は，嚢胞感染や腎実質への感染，嚢胞出血，尿路結石が原因となる。慢性の腹痛はより腎腫大が進行した患者に多く，腎皮膜の伸展や腎門部血管系の牽引が原因となる。また，尿異常は肉眼的血尿が 35%～50%の患者で認められる。

ADPKD 患者の 50%～80%では高血圧を合併する。高血圧の発症年齢は本態性高血圧患者よりも低く，小児 ADPKD 患者の約 35%で高血圧を合併している。肝嚢胞も約 80%の患者で合併するが，肝機能異常を伴うことは少なく，臨床的に問題となることは多くない。血管性中枢神経障害（脳動脈瘤，くも膜下出血，脳梗塞，脳内血管障害）を合併する患者の割合も健康人より高い。嚢胞感染も 30%～50%の患者で認められ，難治性となり再燃を繰り返すこともある。その他，嚢胞出血，尿路結石，膵臓や脾臓の嚢胞なども合併症としてあげられる²。

国内の ADPKD 患者数を調査した報告³では，1994 年に病院を受診した患者は 14594 人（内 4594 人は透析患者数）で，人口に占める患者数の割合は約 1：8570 であった。年齢別頻度を基に将来病院を受診する患者数を推測し，現在病院を受診している患者数を加えると 31000 人となり，人口に占める割合は約 1：4000 と推測された。

1.5.1.3 ADPKD の発症機序

ADPKD では，腎臓での嚢胞形成をはじめ多くの合併症が知られているが，その発症機序は不明な点も多い。以下に，ADPKD での腎嚢胞の増大に関して，現在考えられている機序を記載した。

(1) 遺伝学的嚢胞形成機序

ADPKD の 2 つの責任遺伝子のうち，PKD1 遺伝子は第 16 番染色体短腕に，PKD2 遺伝子は第 4 番染色体長腕上に存在し，ADPKD 患者は，片方の対立遺伝子に生殖細胞変異を受け継ぐ。そのため，生下時にすでに PKD 遺伝子は 1 つの突然変異（1 ヒット）を受けているが（生殖細胞変異），もう一方の対立遺伝子に存在する PKD 遺伝子は正常である。この正常な PKD 遺伝子に，尿細管上皮細胞において変異（体細胞変異）が起こることにより PKD 遺伝子は機能喪失に至り，正常なポリシスチン蛋白（PKD 遺伝子産物，以下 PC）が産生されなくなることが，ADPKD 患者での嚢胞増殖の引き金になると考えられている（ツーヒット説）。この仮説は，ADPKD の多くが成人になるにつれて徐々に嚢胞が発生してくるという臨床的特徴にも合致する。

(2) 繊毛でのポリシスチン機能異常

PKD1 遺伝子と PKD2 遺伝子の遺伝子産物である PC1 及び PC2 は，いずれも腎尿細管上皮細胞の尿細管管腔側の繊毛上に存在する。この繊毛は，尿の流れを感知するセンサーとして機能していると考えられており，尿細管管腔側の液体（尿）流を変化させたり，繊毛自体を機械的に屈曲させたりすると細胞内カルシウム濃度が上昇することが報告されている⁴。PC2 は，カルシウムチャンネル様の作用をもつことが多くの報告から示唆され，PC1 は，そのチャンネル活性の制御に関与すると考えられている。ADPKD の腎嚢胞上皮由来の細胞と，同じ ADPKD 腎の正常尿細管部位あるいは正常腎の尿細管上皮由来の細胞の細胞内カルシウム濃度を測定したところ，ADPKD の腎嚢胞上皮由来細胞においては，嚢胞以外の部位由来又は正常腎由来の上皮細胞と比

した。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質の開発の経緯

(1) 品質に関する試験

(a) 製剤設計

サムスカ錠 30 mg は既承認のサムスカ錠 7.5 mg 及び 15 mg と同じ製剤設計により製された錠剤であり、使用した添加剤にも変更はない。サムスカ錠 30 mg は治験用製剤 30 mg 錠に青色の着色剤を ■% 添加した素錠である。既承認のサムスカ錠との識別性のため、錠剤の形状を四角形とし、さらに臨床現場における利便性を考慮して割線も加えた。

(b) 治験用製剤との生物学的同等性

15 mg 錠と 30 mg 錠を治験用製剤として設計し、臨床試験を通してこれらの製剤を使用した。この 15 mg 錠と 30 mg 錠は米国において実施された生物学的同等性試験によって生物学的に同等であることを確認した。

治験用製剤 30 mg 錠とサムスカ錠 30 mg の処方変更の程度は経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 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」別紙 3）において A 水準に相当した。このため、サムスカ錠 30 mg の規格及び試験方法として設定した試験条件を用いて両製剤の溶出性を比較した。その結果、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

(c) 製剤の安定性

サムスカ錠 30 mg の安定性試験のうち長期保存試験については継続中であるが、長期保存試験（25°C/60% RH, 24 箇月）及び加速試験（40°C/75% RH, 6 箇月）において品質に影響を与える変化は認められず、室温で長期間安定であることが推定された。

1.5.2.2 非臨床の開発の経緯

今回の適応追加申請にあたり、非臨床においては効力を裏付ける試験を新たに実施した。

安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の実施経緯は、初回承認申請時資料に示している。その後、日本とは適応症が異なる米国及び欧州において計画された小児を対象とする臨床試験のために、幼若動物を用いた毒性試験を実施した（この試験については、2013 年 9 月 13 日に効能・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」にて適応追加承認されたサムスカ錠 7.5 mg の申請時参考資料として提出した）が、今回の適応追加申請にあたり、新たに実施した試験はない。

(1) 薬理試験

(a) 効力を裏付ける試験

トルバプタンの ADPKD に対する効力を裏付ける試験として、 年より多発性嚢胞腎の動物モデル及びヒト ADPKD 患者の腎嚢胞由来の培養細胞を用いてトルバプタンの薬理作用を評価した。その結果、トルバプタンは原因遺伝子の異なる 3 種の多発性嚢胞腎モデル (PCK ラット, Pkd2^{WS25/-}マウス及び DBA/2:FG-*pcy* マウス) において、腎重量又は腎容積を指標とした腎嚢胞の増大を抑制し、多発性嚢胞腎の進行を抑制することが示された。また、ヒト ADPKD 患者の腎嚢胞由来の培養細胞においてはバソプレシン刺激による細胞増殖を抑制したこと、更に、バソプレシンによる嚢胞液の流入を抑制することが報告されていることから、トルバプタンは V₂-受容体拮抗作用により多発性嚢胞腎の進行を抑制するものと考えられた。

(b) 安全性薬理試験 (一般薬理試験)

安全性薬理試験 (一般薬理試験) については、サムスカ錠 15 mg の初回申請時に提出し、既に評価されており、今回の効能追加申請にあたり、新たに実施した試験はない。

(2) 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験の成績は、サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時に提出し、既に評価されている。また、今回の効能追加申請にあたり、新たに実施した試験はない。

(3) 毒性試験

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験については、サムスカ錠 15 mg の初回申請時に提出し、既に評価されている。2013 年 9 月 13 日に「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」の効能・効果で適応追加承認されたサムスカ錠 7.5mg の申請時には参考資料として幼若動物を用いた毒性試験を提出した。

今回の効能追加申請にあたり、新たに実施した試験はない。

1.5.2.3 臨床の開発の経緯

ADPKD は、病態進行が緩徐であり、進行の早さに個人差があることから、臨床試験において治験薬の有効性及び安全性を検証するためには、多数の患者を対象とした長期間の観察が必要となる。したがって、国内のみの臨床試験で ADPKD に対する有効性及び安全性を検証することは極めて困難であると考えられたことから、有効性と安全性を検証する国際共同治験 (TEMPO 試験) を実施することとした。

V₂-受容体拮抗薬による ADPKD の治療を成功させるためには、V₂-受容体を継続的に阻害することが必要であると考えられる。このことは、PKD 動物モデルにおいて、トルバプタンの混餌投与で認められた腎容積の増大抑制作用が、強制経口投与では認められないことから示唆された (資料番号 4.2.1.1-05)。ADPKD 患者に対するトルバプタンの有効性及び安全性を評価する TEMPO 試験を実施するに際し、ADPKD 患者でのトルバプタンの 1) 薬力学的作用、薬物動態及

が 300 mOsm/kg 未満の期間はトルバプタンの用量に依存して長くなり、尿量は用量に依存して増加した。夜間排尿回数は、トルバプタン 30 mg 以上を投与した場合に、プラセボ群に比べて増加した。15～120 mg を単回投与後の血漿中トルバプタン濃度は、用量に比例して増加した。用量に比例して発現数が増加する有害事象はなく、トルバプタン 15～120 mg の忍容性が確認された。

(c) 156-■■■-249 試験（例数／対象：37 例／ADPKD 患者，実施国：米国）

第Ⅱ相，単施設，無作為化，二重盲検，並行群間比較，反復投与試験。ADPKD 患者を対象に，複数の用法・用量（15 + 15，30 + プラセボ，30 + 15，30 + 30 mg，それぞれ朝夕 2 回投与）でトルバプタンの反復投与を行い，トルバプタンの薬物動態，薬力学的作用及び安全性を評価した。

15 + 15 mg 投与は，30 mg 投与（朝のみ実薬を投与）に比べて尿浸透圧をより低下させ，30 + 30 mg 投与は，15 + 15 mg 投与及び 30 + 15 mg 投与に比べて尿浸透圧をより低下させた。30～60 mg/日の 5 日間反復投与後の 24 時間尿量は Day 1 に比べ約 1280 mL 減少し，尿浸透圧 AUC_{0-24h} は Day 1 に比べて約 15% 増加した。24 時間水分収支（= 飲水量 - 尿量）はトルバプタンの増量に伴って減少した。安全性の評価項目のうち，用量に依存，又は用法に関連する安全性の評価項目の異常は認められず，15 + 15 mg 投与，30 mg 投与，30 + 15 mg 投与，及び 30 + 30 mg 投与の忍容性が確認された。

(2) 長期投与試験

(a) 156-■■■-250 試験（例数／対象：46 例／ADPKD 患者，実施国：米国）¹²

第Ⅱ相，多施設共同，非盲検，継続投与試験。156-■■■-248 試験及び 156-■■■-249 試験に参加した ADPKD 患者を対象に，30～120 mg/日の用量範囲でトルバプタンを朝夕 2 回分割投与した場合（漸増/漸減期）の最大耐用量を評価し，さらに 45 + 15 mg 又は 60 + 30 mg を 3 年間投与し（固定用量期），投与終了後に更に 1 年間継続投与する（継続期）ことにより長期安全性，忍容性，及び予備的な有効性を評価した。

36～48 ヶ月間の非盲検トルバプタン投与試験の結果，治験完了率は高く，漸増/漸減期・固定用量期は 84.8%（39/46 例），継続期は 100%（35/35 例）であった。有害事象はトルバプタンの作用機序及び ADPKD の病態の自然経過と一致し，大部分の有害事象は軽度又は中等度であり，トルバプタンの 1 日 2 回投与（45 + 15 mg 及び 60 + 30 mg）の忍容性は良好であった。尿浸透圧のトラフ値及び推算 GFR はいずれの投与群でもベースライン時より低く，投与 3 年目の両側腎容積のベースラインからの増加率は，60 + 30 mg 群（平均値 ± 標準偏差：5.06 ± 9.77%，以下同様）の方が 45 + 15 mg 群（9.86 ± 11.81%）よりも低かった（p = 0.055）。

(b) 156-■■■-002 試験（例数／対象：17 例／ADPKD 患者，実施国：日本）¹²

第Ⅱ相，多施設共同，非盲検，継続投与試験。156-■■■-001 試験に参加した ADPKD 患者を対象に，トルバプタン 30 mg を長期（3 年間）分割投与（15 + 15 mg，朝夕 2 回）し，トルバプタンの長期安全性及び有効性を評価した。

最長3年間反復経口投与した結果、有害事象及び副作用は被験者17例全例に発現したが、これらの有害事象の多くは一過性で、適切な処置により回復した。重篤な有害事象は2例（くも膜下出血、憩室炎）で発現し、くも膜下出血の1例は脳動脈瘤破裂により死亡したが、いずれもトルバプタンとの関連は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象は3例に発現した。臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図に対して明らかな影響は認められなかった。尿浸透圧はベースラインと比較して低下した。腎機能検査値（推算GFR等）は、やや低下する例も認められたが、両側腎容積はほとんどの被験者において増大することはなかった。

(3) 第Ⅲ相 Pivotal 試験

(a) TEMPO 試験（156- -251, 例数/対象：1445例/ADPKD患者, 実施国：日本, 他15カ国）^{13,14}

第Ⅲ相、国際共同、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、検証試験。クレアチニンクリアランスが60 mL/min以上で、両側腎容積が750 mL以上のADPKD患者を対象として、3週間の用量漸増期を経て、トルバプタン45 + 15, 60 + 30, 90 + 30 mg（朝夕2回分割投与）の中の最大忍容用量を長期（3年間）投与し、長期安全性及び有効性を評価した。

3年間の投与により、トルバプタン群はプラセボ群に比べ、主要評価項目である両側腎容積の増加率を半減させた（ $p < 0.0001$ ）。副次的複合評価項目であるADPKD臨床イベント（腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現/悪化、アルブミン尿の発現/悪化）の発現に対しては、トルバプタン群はプラセボ群に比べ、複合イベントの発生リスクを約14%減少させた（ $p = 0.0095$ ）。このトルバプタンの優位性は、主に腎機能悪化と腎臓痛というADPKDに直接起因するイベントに基づいていた（ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0071$ ）。トルバプタン群はプラセボ群に比べ、腎機能の低下を示す傾きの減少を約30%抑制した（ $p < 0.0001$ ）。また、トルバプタン群ではプラセボ群と比べ、腎臓痛、尿路感染症、血尿、貧血、腎結石の発現割合が低く、腎臓痛、尿路感染症及び血尿では統計学的な差が認められた。

発現割合の高かった有害事象は、バソプレシン拮抗薬に関連した副作用として知られているもの（例えば、多尿、頻尿、夜間頻尿、口渇、口内乾燥）又は投与期間が長期（3年間）であることに起因すると考えられるもの（例えば、頭痛、鼻咽頭炎）であった。発現割合は低いが、トルバプタンに起因すると考えられる有害事象では、血清トランスアミナーゼ上昇、高ナトリウム血症、高尿酸血症が見られた。血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の3倍を超える）が見られた被験者の割合がプラセボ群に比べてトルバプタン群で約3~4倍高く、トルバプタン群の2例の被験者が重篤な薬剤性肝障害の指標であるHy's Lawの基準に該当した。血清トランスアミナーゼ上昇等の肝機能検査値の異常は投与中止後に全例で回復し、永続的な肝障害や肝機能不全に至った被験者はいなかった。バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に重要な傾向又は臨床的に問題となる変動は認められなかった。有効性の結果と一致して、トルバプタンはADPKD又はその合併症に関連する有害事象を減少させた。本治験での死亡例はなく、重篤な有害事象の発現割合は、トルバプタン群及びプラセボ群で同程度であった。被験者のサブグループ（例えば、年齢、性別、人種、ベースラインの層別因子）間で、有害事象の発現頻度に差はなかった。トルバプタンは、臨床的に対処可能な安全性のプロフィールを示した。

(4) 実施中の継続投与試験

(a) 156-■■-271 試験（例数／対象：1500 例まで／ADPKD 患者，実施国：日本以外の 13 カ国）継続中

第Ⅲ相，国際共同，多施設共同，非盲検，継続試験。海外で 156-■■-251 試験に参加した ADPKD 患者，及び海外で実施された 156-■■-250 試験，156-■■-260 試験，156-■■-284 試験，156-■■-285 試験に参加した ADPKD 患者を対象として，現在，投与継続中。試験の主要目的は，ADPKD の進行（両側腎容積増大と腎機能低下）をトルバプタンが抑制するか否かの評価であり，副次目的は，156-■■-251 試験でプラセボを投与された被験者を対象とした，両側腎容積と腎機能の変化に対する，プラセボ投与（156-■■-251 試験）からトルバプタン投与（本治験）への変更による影響の評価である。また，すべての被験者を対象にして，両側腎容積，腎機能，及び高血圧の変化に対するトルバプタン投与の影響を検討する。

データカットオフ日（20■■年■■月■■日）までに，全被験者の 84.4%（763/904 例）に 181 日以上トルバプタンが投与され，その平均 1 日用量は 67.69 mg であった。発現割合の高かった有害事象は，トルバプタンの薬力学的作用，又は ADPKD の病態の自然経過によると考えられた事象であった。臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった。生化学的検査，血液学的検査，尿検査項目で，平均値の推移に臨床的に問題となる変化は認められなかったが，施設の検査結果及び中央で測定した検査結果の統合解析より，1 例の被験者が Hy's Law の基準に該当した。

(b) 156-■■-003 試験（例数／対象：13 例／ADPKD 患者，実施国：日本）継続中

第Ⅲ相，多施設共同，非盲検，継続試験。156-■■-002 試験に参加した日本人 ADPKD 患者を対象として，現在，投与継続中。試験の目的は，トルバプタン長期投与における長期安全性及び有効性の評価。用法・用量は 156-■■-002 試験と同じ 1 日 30 mg（15 + 15 mg，朝夕 2 回）としたが，156-■■-251 試験の結果，1 日 60 mg から 120 mg の用法・用量で有効性及び安全性が確認されたことから，本剤の開始時用量（1 日 30 mg）での投与を終了し，被験者が投与の継続を希望する場合は，156-■■-251 試験での投与用量である 1 日 60 mg から 120 mg の用量に増量して投与を継続することとした。尚，用量の増量は承認申請後に実施されたため，増量後のデータは承認申請資料には含まれていない。

データカットオフ日（20■■年■■月■■日）までに，有害事象は被験者 13 例の全例に，副作用は 12 例に発現したが，これらの多くの事象は適切な処置により回復した。重篤な有害事象は 1 例（肝嚢胞感染，腹痛，発熱）に発現したが，いずれも，トルバプタンとの関連は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図検査では，臨床的に特記すべき変動は認められなかった。腎機能検査（推算 GFR 等）は，やや低下する例も認められたが，両側腎容積はほとんどの被験者で増大することはなかった。

(c) 156-■■-003 試験（例数／対象：108 例／ADPKD 患者，実施国：日本）継続中

第Ⅲ相，多施設共同，非盲検，継続試験。国内で 156-■■-251 試験に参加した ADPKD 患者を対象として，現在，投与継続中。試験の目的は，トルバプタン長期投与における長期安全性及

び有効性の評価。主要な評価項目は 156-■■■-271 試験とほぼ同様で、両側腎容積や腎機能等のデータを収集している。

データカットオフ日（20■■■年■■■月■日）までに登録された被験者の 99.1%（107/108 例）に有害事象が発現した。死亡例はなく、それ以外の重篤な有害事象は 3 例に 5 件（靱帯断裂、腎臓痛、腎嚢胞出血、浮動性めまい、肝嚢胞感染）認められた。投与中止に至った有害事象は 2 例（血中クレアチニン増加、腎機能障害）認められたものの、ほとんどの被験者（106/108 例、98.1%）で投与が継続されている。

(5) 海外で実施されたその他の試験

(a) 156-■■■-233 試験（例数／対象：30 例／健康成人，実施国：米国）

第 I 相，単施設，非盲検，クロスオーバー試験。健康成人を対象に，トルバプタン 15 mg 錠，30 mg 錠，60 mg 錠の同等性を検討した。トルバプタン 15 mg 錠 4 錠，30 mg 錠 2 錠，60 mg 錠 1 錠は生物学的に同等であった。15 mg 錠 4 錠，30 mg 錠 2 錠，60 mg 錠 1 錠の安全性に問題はなかった。

(b) 156-■■■-256 試験（例数／対象：14 例／健康成人，実施国：米国）

第 I 相，単施設，非盲検，クロスオーバー試験。健康成人を対象に，トルバプタン 60 mg を投与し，トルバプタンの薬物動態に対する食事の影響を検討した。

高脂肪食摂取後投与時のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_t は，空腹下投与時に比べ，それぞれ約 40% 及び約 6% 増加した。有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び 12 誘導心電図検査については，高脂肪食摂取後投与時と空腹下投与時の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

(c) 156-■■■-260 試験（例数／対象：20 例／ADPKD 患者，実施国：米国）¹⁵

第 I 相，単施設，非盲検，反復投与試験。腎機能の程度の異なる ADPKD 患者を対象に，トルバプタン 45 + 15 mg を 8 日間反復投与し，腎機能に及ぼす影響を評価した。主要目的として，GFR（イオタラム酸クリアランスにより測定），腎血流量，腎血漿流量，及び腎濾過率に及ぼすトルバプタン反復投与の影響及び安全性を評価した。

GFR が低下した被験者ではトルバプタンの C_{max} 及び $AUC_{0-3.5h}$ がやや増加した。全体的に，トルバプタン投与により GFR は軽度（約 9%）低下した。ほとんどの腎クリアランスは，GFR の低下に相応して変化したが，尿酸クリアランスは 20%～25%と大きく低下した。全体的に，両側腎容積のベースラインからの軽度な減少が認められた（-1.9%， $p = 0.0040$ ）。トルバプタン 45 + 15 mg の 8 日間反復投与は，腎機能の程度に関わらず被験者にとって安全で良好な忍容性を示した。

(d) 156-■■■-282 試験（例数／対象：37 例／腎機能の程度が異なる成人，実施国：米国）

第 I 相，多施設，非盲検，並行群間比較，単回投与試験。程度の異なる腎機能を有する被験者（クレアチニンクリアランス： $< 30 \text{ mL/min}$ ， $30 \sim 60 \text{ mL/min}$ ， $> 60 \text{ mL/min}$ ）を対象とし，トルバプタン 60 mg 単回投与後の薬物動態及び薬力学的作用，及び安全性を評価した。腎機能障

害の原因は問わなかったが、ADPKD 患者は登録されなかった。

腎機能低下に伴い、トルバプタン濃度は上昇した。消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は、ベースラインの腎機能によって変化しなかった。トルバプタンの投与により、血清カリウム濃度は 0.1~0.2 mEq/L、血清クレアチニン濃度は 0.1~0.3 mg/dL 上昇し、クレアチニンクリアランスの平均値は 4%~11%減少したが、この変化はベースラインの腎機能に依らなかった。程度の異なる腎機能障害の患者にトルバプタン 60 mg を単回経口投与しても、忍容性と安全性に大きな問題はなかった。治験期間中に死亡を含む重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象も認められなかった。

(e) 156-■■■-284 試験 (例数/対象: 29 例/ADPKD 患者, 実施国: オランダ)

第 II 相, 単施設, 用量漸増, 反復投与試験。腎機能の程度の異なる ADPKD 患者を対象として、トルバプタン最大耐用量投与 (45 + 15 mg から 90 + 30 mg へトルバプタンの用量を漸増しながら 3 週間反復投与) による定常状態における、血漿中トルバプタン濃度、トルバプタン投与による GFR (イオタラム酸クリアランスにより測定)、有効腎血漿流量及び腎濾過率、尿量及び自由水クリアランス、両側腎容積のベースラインからの変化量に与える短期的影響を評価した。

トルバプタン 90 mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{0-5h} は腎機能の影響を受けなかった。トルバプタンの反復投与により、GFR はベースラインと比較してわずかに低下したが、トルバプタン投与終了後にベースライン値に戻った。有効腎血漿流量、尿量及び自由水クリアランスのベースラインからの変化は、腎機能が低下するとともに小さくなった。腎濾過率は全体的に低下が認められた。クレアチニンクリアランスの低下は GFR と同程度だったが、尿酸クリアランスはより大きく低下した。両側腎容積の平均変化率は、推算 GFR (MDRD 式で算出、以下 eGFR) > 60 mL/min/1.73 m² 群で -4.5%, eGFR = 30~60 mL/min/1.73 m² 群で -4.6%, eGFR < 30 mL/min/1.73 m² 群で -1.9% であった。有害事象の発現割合は、腎機能のすべてのステージで同様であった。

(f) 156-■■■-285 試験 (例数/対象: 25 例/ADPKD 患者, 実施国: 米国)

第 II 相, 多施設, 並行群間比較, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 反復投与試験。ADPKD 患者を対象に即放性製剤 (本申請での開発製剤, 以下, IR 製剤) 又は徐放性製剤 (MR 製剤) を投与して、トルバプタンの用量及び用法の薬物動態、薬力学的作用及び忍容性に対する影響を検討した。

IR 製剤の 90 + 30 mg 朝夕分割投与により、以下の結果が得られた。トラフ時のスポット尿の尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満であった被験者の割合は 91.7%であり、尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満であった期間の中央値は 24 時間であった。IR 製剤投与後に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度で、死亡は報告されず、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象も認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(g) 156-■■■-295 試験 (例数/対象: 58 例/健康成人, 実施国: 米国)

第 I 相, 単施設, 非盲検, 無作為化, クロスオーバー試験。健康成人を対象とし、パート 1

(c) [REDACTED]

助言： [REDACTED]

対応： [REDACTED]

(d) [REDACTED]

助言： [REDACTED]

対応：日本固有の治験実施計画書の補足資料に、治験薬投与1日目、漸増日（投与1, 2週後）に、患者を翌日まで入院させ、被験者の経過を観察することを規定し、安全性を確保することとした。

(e) [REDACTED]

助言： [REDACTED]

対応：日本固有の治験実施計画書の補足資料に、用量漸増期の漸増翌日の臨床検査、漸増期終了後の1ヵ月ごとの来院とバイタルサイン検査、1日目、1週後、2週後、3週後（又は漸増期間終了の来院時）及び投与開始後4ヵ月ごとの心電図検査の実施を規定し、被験者の安全性を確認することとした。

(f) [REDACTED]

助言： [REDACTED]

対応： [REDACTED]

表 1.5-1 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間
	試験の略名				
生物薬剤学試験					
156-■-256 5.3.1.1-01 (米国) (評価資料)	60 mg 錠の食事の影響	単施設 無作為化 非盲検 交叉法	健康成人	60 mg	単回投与
	60 mg 錠の食事の影響 試験				
156-■-295 5.3.1.2-01 (米国) (評価資料)	90 mg 錠の食事の影響 及び同等性	単施設 無作為化 非盲検 交叉法	健康成人	同等性： 90 mg 錠×1 錠 30 mg 錠×3 錠 食事の影響： 90 mg	単回投与
	90 mg 錠の食事の影響 等検討試験				
156-■-233 5.3.5.4-01 (米国) (評価資料)	15 mg 錠, 30 mg 錠, 60 mg 錠の生物学的同 等性	単施設 無作為化 交叉法	健康成人	60 mg 錠×1 錠 30 mg 錠×2 錠 15 mg 錠×4 錠	単回投与
	15 mg 錠, 30 mg 錠, 60 mg 錠の生物学的同 等性試験				
臨床薬物動態試験					
156-■-282 5.3.3.3-01 (米国) (評価資料)	薬物動態, 薬力学的作用 に対する腎機能の影響 腎機能障害患者を対象 とした臨床薬理試験	多施設共同 非盲検 並行群間	腎機能障害 患者	60 mg	単回投与
臨床薬力学試験					
156-■-001 5.3.4.2-01 (日本) (評価資料)	用量探索 (薬力学的作用, 薬物動 態, 安全性)	単施設 無作為化, 非盲検	ADPKD 患者	単回： (I 期) 15 mg (II 期) 30 mg 反復： 15 + 15 mg 1 日 2 回 30 mg 朝 1 回	I 期: 単回投与 II 期: 単回投与 III 期: 5 日間 反復投与
	国内の用量探索試験				
156-■-248 5.3.4.2-02 (米国) (評価資料)	単回用量探索 (薬力学的作用, 薬物動 態, 安全性)	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ADPKD 患者	15 mg, 30 mg, 60 mg, 120 mg 又はプラセボ	単回投与
	海外の単回用量探索 試験				
156-■-249 5.3.4.2-03 (米国) (評価資料)	反復用量探索 (薬力学的作用, 薬物動 態, 安全性)	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間	ADPKD 患者	15 + 15 mg 1 日 2 回 30 mg 朝 1 回(夕方はプラセ ボ) 30 + 15 mg 1 日 2 回 30 + 30 mg 1 日 2 回	5 日間反復 投与
	海外の反復用量探索 試験				
156-■-260 5.3.4.2-04 (米国) (参考資料)	腎機能への影響	単施設 非盲検	ADPKD 患者	1~7 日目: 45 + 15 mg 1 日 2 回 8 日目: 45 mg 朝 1 回 1~7 日目: 45 + 15 mg 1 日	8 日間 (7 日間反復 + 8 日目単回)
	腎機能への影響試験				
156-■-284 5.3.4.2-05 (オランダ) (評価資料)	最大用量の腎機能への 影響	単施設 非盲検	ADPKD 患者	45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回 1 週ごとに漸増投与	3 週間
	最大用量の腎機能への 影響試験				

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間
	試験の略名				
156- ■■ -285 5.3.4.2-06 (米国) (参考資料)	最大用量の薬物動態 最大用量の薬物動態 試験	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間	ADPKD 患者	MR 20 mg 朝 1 回 MR 20 + 20 mg 1 日 2 回 MR 60 mg 朝 1 回 MR 120 mg 朝 1 回 90 + 30 mg 1 日 2 回	7 日間反復 ×3 期
有効性及び安全性試験					
156- ■■ -251 5.3.5.1-01 (国際共同：米 国, 日本, ドイ ツ, 英国, フラ ンス, ロシア など 15 ヲ国) (評価資料)	有効性の検証, 安全性 TEMPO 試験	多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ADPKD 患者	漸増期： 45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回 プラセボ 継続期： 上記 4 用量のいずれか	最長 3 年間
156- ■■ -250 5.3.5.2-01 (米国) (評価資料)	用量設定, 安全性 156- ■■ -248 及び 156- ■■ -249 の継続投与 試験 海外の用量設定・長期 投与試験	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	漸増/漸減期： 15 + 15 mg 1 日 2 回 30 + 15 mg 1 日 2 回 45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回 固定用量期・継続期： 45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回	最長 3 年間
156- ■■ -003 5.3.5.2-02 (日本) (評価資料)	安全性, 有効性 156- ■■ -251 の国内用 継続投与試験 国内の TEMPO 継続 投与試験	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回	製造販売承認 後の終了時検 査が完了でき る最短の来院 日前まで ¹⁾
156- ■■ -002 5.3.5.2-03 (日本) (評価資料)	安全性, 有効性 156- ■■ -001 の継続投与 試験 国内の継続投与試験 I	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	15 + 15 mg 1 日 2 回	最長 3 年間
156- ■■ -003 5.3.5.2-04 (日本) (評価資料)	安全性, 有効性 156- ■■ -002 の継続投与 試験 国内の継続投与試験 II	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	15 + 15 mg 1 日 2 回 治験実施計画書改訂版(第 4 版)の各医療機関での治験 審査委員会承認後は, 漸増期： 45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回 維持期： 上記 4 用量のいずれか ²⁾	製造販売承認 後の終了時検 査が完了でき る最短の来院 日前まで ¹⁾ 。 1 日 30 mg から 増量しない場 合は, 治験実施 計画書改訂版 (第 4 版)の 各医療機関で の治験審査委 員会承認後に 投与終了。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間
	試験の略名				
156-■-271 5.3.5.2-05 (米国, ドイツ, 英国, フランス, ロシア など 13カ国) (参考資料)	安全性, 有効性 156-■-251 等の海外用 継続投与試験 海外の継続投与試験	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回	最短 2 年間

- 1) 業務が製造販売承認日以降に実施される場合は、治験実施計画書を製造販売後臨床試験実施計画書と読み替えて実施する。
- 2) 用量の増量は承認申請後に実施されたため、増量後のデータはデータパッケージには含まれていない。

トルバプタンの ADPKD に対する開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

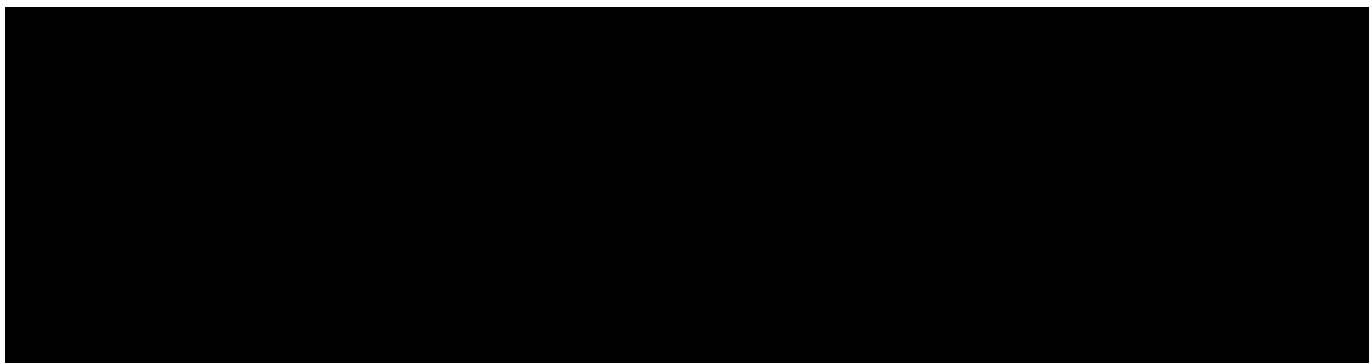


図 1.5-1 トルバプタンの開発の経緯図

第Ⅱ相試験：156-■-001, 156-■-248, 156-■-249, 156-■-250, 156-■-002, 156-■-282, 156-■-284
 第Ⅲ相試験：156-■-251, 156-■-003, 156-■-003
 生物薬剤学に関する試験：156-■-233, 156-■-256, 156-■-295

1.5.3 トルバプタンの特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

トルバプタンは経口投与で有効な V₂-受容体拮抗薬である。多発性嚢胞腎においては、バソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇を抑制することで嚢胞の増大を抑制する。

(1) 腎嚢胞の増大を抑制する

トルバプタンは3種の異なる多発性嚢胞腎モデル動物である PCK ラット, Pkd2^{WS25/-}マウス及び DBA/2:FG-*pcy* マウスにおいて、腎重量又は腎容積を指標とした腎嚢胞の増大を抑制した(第2部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 016916, 017968, 028192, 028257)。

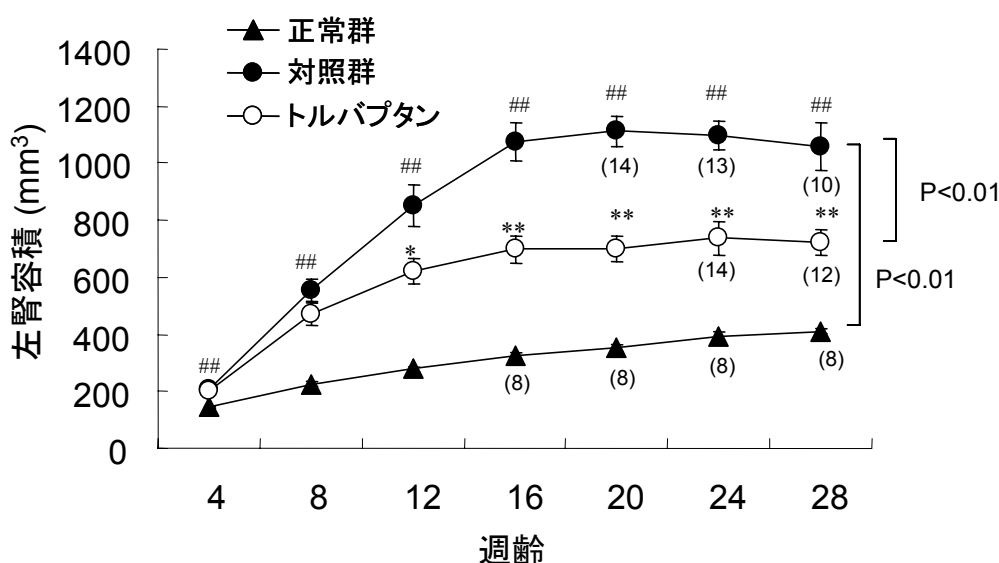


図 1.5-2 DBA/2:FG-*pcy* マウスにおけるトルバプタン (0.1%) 混餌投与の腎容積に対する作用

平均値 ± 標準誤差, n=9 (正常群), n=15 (対照群, トルバプタン群), 括弧内の数値は例数を示す。

#: p < 0.01 (正常群との比較), *: p < 0.05, **: p < 0.01 (対照群との比較)

検定: 繰り返し測定に基づく分散分析 (全期間) 及び t 検定 (両側: 各時点)

<資料番号 4.2.1.1-01: 図 8-1>

(2) 腎障害マーカーの悪化を抑制する

トルバプタンの投与により, DBA/2:FG-*pcy* マウスの長期投与試験では尿中アルブミン排泄の低下が, 用量依存性の試験では尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin の低下が認められた(第2部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 028192, 028257)。DBA/2:FG-*pcy* マウス, PCK ラット及び Pkd2^{WS25/-}マウスでは腎線維化容積の低下も認められており(第2部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 028257, 016916, 017968), トルバプタンは腎嚢胞の増大抑制に伴って腎障害マーカーの悪化を抑制した。また, DBA/2:FG-*pcy* マウスの長期投与試験ではトルバプタンにより死亡率の改善が認められた(第2部 2.6.3.2 参照, 報告書番号 028192)。

1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

ADPKD 患者を対象とした TEMPO 試験の結果、トルバプタンは両側腎容積増大や腎機能低下を抑制し、腎臓痛、尿路感染、血尿などの ADPKD 臨床症状の発生を抑制した。トルバプタンが、腎容積増大の抑制効果や腎機能低下の抑制効果を始めとした ADPKD の進行の抑制効果を有する世界で初めての薬剤であることが示された。結果の概要を以下に示す。

(1) 腎臓の増大を抑制する

トルバプタンは、腎嚢胞の増大に起因する腎容積の増大を抑制した。3年間の腎容積の増加率（変化の傾きの推定値）は、トルバプタン群 2.80%/年、プラセボ群 5.51%/年で、トルバプタン群で有意に低かった（ $p < 0.0001$ ）。群間差は-2.71%/年で、トルバプタンは腎容積の増大を 49.2%抑制した（図 1.5.3.2-1、第2部 2.7.3.3.2.1 参照）。この結果により、トルバプタンの投与によって ADPKD の臨床症状の進行を抑制するための、作用機序に基づく最初のステップでのトルバプタンの有効性が示された。

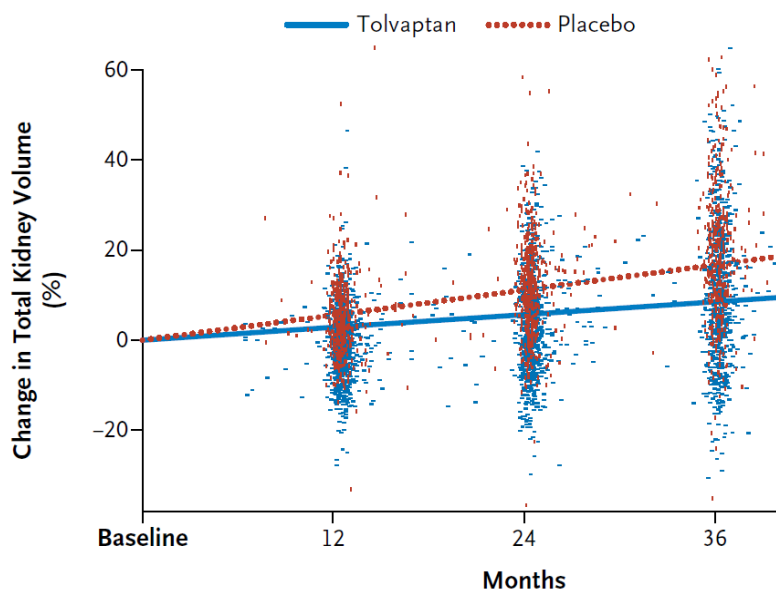


図 1.5.3.2-1 TEMPO 試験での腎容積の増加率に対するトルバプタンの効果

<資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3.2-1>

(2) 腎機能の低下を抑制する

トルバプタンは、腎嚢胞の増大に伴う腎実質の破壊による腎機能の低下を抑制した。血清クレアチニン値の逆数を用いた腎機能の変化の傾きの推定値は、トルバプタン群 $-2.609 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ 、プラセボ群 $-3.812 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ で、トルバプタン群で有意に小さかった（ $p < 0.0001$ ）。群間差は $+1.203 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ で、トルバプタンは腎機能の低下を 31.6%抑制した。他の腎機能の推算式を用いた CrCL_{CG} （Cockcroft-Gault 式による推算クレアチンクリアランス値）、 $\text{eGFR}_{\text{MDRD}}$ （MDRD 式による推算 GFR 値）、 $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ （CKD-EPI 式による推算 GFR 値）でも、血清ク

レアチニン値の逆数と同様の結果が認められた ($p < 0.0001$) (第2部 2.7.3.3.2.2 参照)。また、トルバプタンは、腎機能の悪化イベントの発生リスクを 61.4%抑制した ($p < 0.0001$) (図 1.5.3.2-2, 第2部 2.7.3.3.2.3.2 参照)。

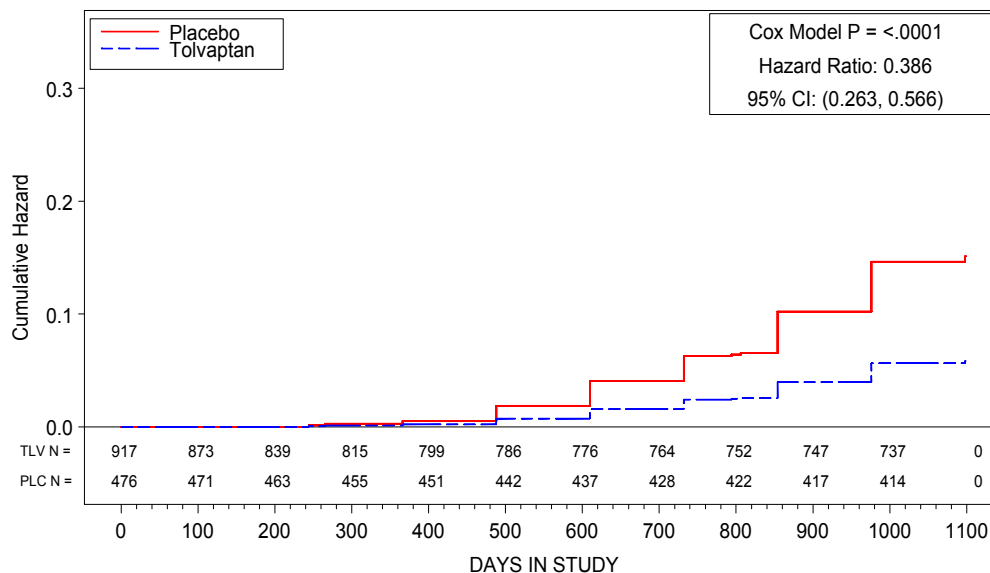


図 1.5.3.2-2 TEMPO 試験での腎機能の悪化のイベント発生までの時間の累積ハザード

CI = confidence interval; PLC = placebo; TLV = tolvaptan.

<資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3.2-7 より抜粋>

(3) 腎臓痛の発現を抑制する

トルバプタンは、腎臓痛イベントの発生リスクを 35.8%抑制した ($p = 0.0071$) (図 1.5.3.2-3, 第2部 2.7.3.3.2.3.2 参照)。また、トルバプタンは、ADPKD 患者自身の報告に基づく腎臓痛の発現を 33.4%抑制した ($p = 0.0002$) (第2部 2.7.3.3.2.3.3.2, 表 2.7.3.6-153 参照)。更に、治験医が報告した腎臓痛の発現割合においても、トルバプタン群の方がプラセボ群よりも低かった (トルバプタン群 27.7%, プラセボ群 36.9%) (第2部 2.7.4.2.1.5.4.1 参照)。

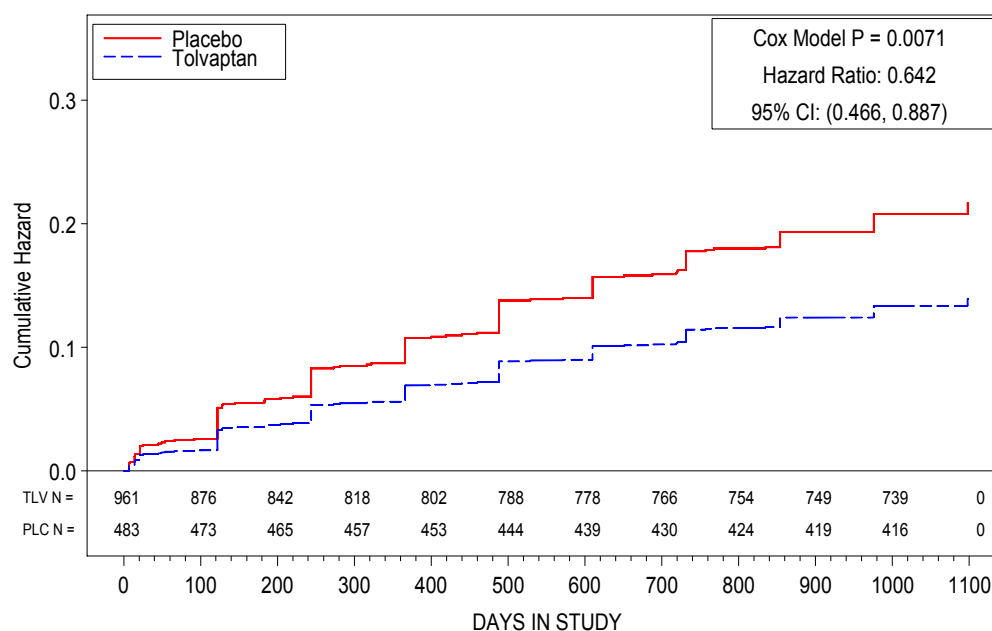


図 1.5.3.2-3 TEMPO 試験での腎臓痛のイベント発生までの時間の累積ハザード

CI = confidence interval; PLC = placebo; TLV = tolvaptan.

<資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3.2-7 より抜粋>

(4) 尿路感染症の発現を抑制する

トルバプタンは、ADPKD 患者自身の報告に基づく尿路感染症の発現を 36.4%抑制した ($p = 0.0153$) (第 2 部 2.7.3.3.2.3.3.2, 表 2.7.3.6-155 参照)。また、治験医が報告した尿路感染症の発現割合においても、トルバプタン群の方がプラセボ群よりも低かった (トルバプタン群 8.5%, プラセボ群 12.6%) (第 2 部 2.7.4.2.1.5.4.5 参照)。

(5) 血尿の発現を抑制する

トルバプタンは、ADPKD 患者自身の報告に基づく血尿の発現を 45.8%抑制した ($p = 0.0018$) (第 2 部 2.7.3.3.2.3.3.2, 表 2.7.3.6-157 参照)。また、治験医が報告した血尿の発現割合においても、トルバプタン群の方がプラセボ群よりも低かった (トルバプタン群 7.8%, プラセボ群 14.3%) (第 2 部 2.7.4.2.1.5.4.3)。

(6) ADPKD の複合イベントの発生リスクを抑制する

ADPKD の進行に伴う 4 つの臨床イベント (腎機能の悪化, 腎臓痛の発現, 高血圧の発現/悪化, アルブミン尿の発現/悪化) を複合評価した結果, トルバプタンは複合イベントの発生リスクを 13.5%抑制した ($p = 0.0095$) (第 2 部 2.7.3.3.2.3.1 参照)。また, ADPKD 患者自身の報告に基づく様々な臨床症状 (高血圧, 腎臓痛, 肝嚢胞, 血尿, アルブミン尿, 腎結石症, 尿路感染症, 貧血, 結腸憩室炎, 心及び血管系の異常, 腹部及び鼠径部ヘルニア, その他の嚢胞, 腎機能の急激な悪化) を複合評価した結果, トルバプタンは複合イベントの発生リスクを 20.8%抑制した ($p = 0.0003$) (第 2 部 2.7.3.3.2.3.3.1 参照)。

(7) ADPKD の進行に対して長期に亘る抑制効果が期待される

トルバプタンを3年間投与した時、腎容積増加率に対するトルバプタンの抑制効果は1年目が最も大きい、その後もプラセボ群とトルバプタン群との差は年々増加した。トルバプタンの作用として、嚢胞細胞内でのcAMP産生抑制作用に基づく2つの作用、すなわち即時型で可逆性の嚢胞への嚢胞液流入抑制作用と持続的で蓄積性の細胞増殖抑制作用が想定されているが、トルバプタンの1年目の効果は主に前者の作用、2年目以降の効果は後者の作用と考えられる(第2部2.5.4.3参照)。

腎機能の低下に対するトルバプタンの抑制効果は、投与初期から認められ、3年間継続して認められた(第2部2.7.3.3.2.2参照)。腎機能悪化のイベントは投与開始後1年頃から発生したが、トルバプタンのイベント発生抑制効果は投与開始後1年半以降から認められた(第2部2.7.3.3.2.3.2参照)。

腎臓痛のイベントは投与開始直後から高頻度に発生したが、トルバプタンのイベント発生抑制効果は投与初期から認められ、3年間の投与期間を通じてトルバプタン群とプラセボ群の差は大きくなった(第2部2.7.3.3.2.3.2参照)。

1.5.3.3 トルバプタンの治療上の位置付け

(1) 多発性嚢胞腎の進行を抑制する初の薬剤

ADPKDでは、症状の多くが、腎臓や肝臓に発生した嚢胞の数と大きさが増加し続けることに起因しているが、それらの嚢胞の増大を持続的に抑制する手段は確立しておらず、個々の患者の症状に応じた対症療法が治療の中心となっている。そのために、ADPKDの進行に伴う腎嚢胞の増大によって腎機能が低下し、70歳までに約半数の患者が末期腎不全へと進行し最終的には透析治療を余儀なくされているのが現状である。現在のADPKD患者に対する治療は、腎臓痛、腹部膨満、血尿等の腎症状、高血圧、肝嚢胞、脳動脈瘤、嚢胞感染等の合併症に対する対症療法が中心となっており、ADPKD患者のQOLを著しく低下させる透析導入に至る腎機能低下の原因と考えられている腎嚢胞の増大を、直接的かつ持続的に抑制する薬剤が強く求められていた。

今回、ADPKD患者対象としたTEMPO試験において、トルバプタンの長期反復投与により、プラセボと比較して両側腎容積の増大が約50%抑制され、腎機能(血清クレアチニン値の逆数で評価)の低下率が約30%抑制された。また、ADPKDの臨床イベント(特に、腎機能の悪化及び腎臓痛の発現)の発生リスクが抑制され、尿路感染症、血尿などのADPKDの臨床症状の発現割合が低下した。すなわち、トルバプタンの投与により、ADPKD患者における腎嚢胞の増大が持続的に抑制され、その結果、腎機能の低下を始めとする様々なADPKDの臨床症状の進行を抑制することが初めて示された。

トルバプタンは、腎嚢胞増大を抑制することによってADPKDの進行を持続的に抑制する世界で初めての薬剤として、ADPKDの治療上極めて有用性が高いと考えられる。

(2) トルバプタン治療のベネフィット・リスクと対象患者

トルバプタンによるADPKD治療のベネフィットは、腎嚢胞細胞に対するバソプレシンの作用を遮断して腎嚢胞の増大を抑制することによって、腎機能低下等の様々なADPKD臨床症状の発

症や進行を抑制することである。したがって、トルバプタン投与によるベネフィットは投与期間に依存し、トルバプタンの治療をできるだけ早期に開始することが重要である。また、ADPKD患者での腎臓の嚢胞増大は、バソプレシンによる持続的な刺激により亢進しているため、トルバプタンがADPKD患者にベネフィットをもたらすためには、トルバプタンを継続して投与する必要がある。トルバプタンを3年間継続投与したTEMPO試験では、腎容積が増加し（両側腎容積が750 mL以上）、腎機能が保持された（クレアチニンクリアランスが60 mL/min以上）ADPKD患者を対象として投与を開始したが、トルバプタンの効果は、投与初期から認められ3年間継続した。

TEMPO試験での有効性評価項目を重要な被験者背景（治験実施地域、年齢、性別、人種）、疾患の進行度（両側腎容積、クレアチニンクリアランス、微量アルブミン尿の有無）、合併症（高血圧の有無）、併用薬（高血圧薬の有無）で層別したサブグループ解析を行ったが、いずれのサブグループでも有効性が示された。このことから、トルバプタンは、TEMPO試験で対象とした患者以外のADPKD患者層に対してもベネフィットが期待できる可能性はある。しかしながら、トルバプタンは、強い利尿作用に伴う高ナトリウム血症や肝機能障害の発現リスクを有しているため、トルバプタンの投与は、ベネフィットがこれらのリスクを上回ると判断される患者を対象とすべきである。

残存腎機能が顕著に低下したADPKD患者は、その後の腎機能悪化に対する嚢胞増大の寄与が早期の腎機能障害の患者と比べて小さいと考えられるため、トルバプタンの投与による大きなベネフィットは期待できない。また、ADPKD患者の腎容積の増大速度には個人差があり、腎容積の増大が軽度で増大速度が遅い患者は、腎容積が増大し増大速度が早い患者より、得られるベネフィットは小さいと考えられる。したがって、トルバプタンを投与する際は、重篤な腎機能障害のある患者（eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満）や腎容積の増大速度が遅い患者は、投与対象外とすべきである。さらに、トルバプタン投与によるリスクが大きい水分摂取が困難な患者、高ナトリウム血症の患者、慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性嚢胞腎に合併する肝嚢胞を除く）又はその既往歴のある患者も対象外とすべきである。

(3) 使用上の注意

(a) ベネフィット・リスクの確認

トルバプタンはADPKD患者における腎容積の増大や腎機能低下を抑制する作用を有するものの、重篤な肝機能障害や高ナトリウム血症発現のリスクが存在することから、ADPKDに十分な知識を持つ医師のもとで、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。また、トルバプタン投与開始に先立ち、トルバプタンはADPKDを完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現する可能性があること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、トルバプタンの有効性及び危険性を患者又はその家族に十分に説明し、同意を得る。

(b) 入院下の投与開始及び飲水指導

トルバプタンは強い水利尿作用を有しており、特に投与開始時又は漸増期において、過剰な

水利尿に伴う脱水症状、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、少なくともトルバプタンの投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導する。投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始する。飲水能力の低下や飲水機会の制限により十分に水分補給ができない場合は、トルバプタンを減量あるいは休薬する。用量を増量又は減量する時は、水分収支のアンバランスが生じる恐れがあるので、急激な体重変化に注意する。口渇感が持続する場合には、減量を考慮する。また、夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前4時間以上空けることが望ましい。

(c) 血清電解質測定

トルバプタンの水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後もトルバプタン投与中は少なくとも月1回は測定する。異常が認められた場合は、減量又は中止する。投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、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、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重にトルバプタン投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始する。また、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、トルバプタン投与中は血清カリウム濃度を測定する。

(d) 肝機能検査

トルバプタンの投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導する。血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ずトルバプタン投与開始前及び増量時に実施し、トルバプタン投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施する。また、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。また肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行う。

(e) 血中尿酸値測定

トルバプタンの投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、投与中は血中尿酸値に注意する。

(f) 緑内障検査

トルバプタンの投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。

(g) 失神、意識消失、めまいに対する注意

トルバプタンの投与により失神、意識消失、めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意する。高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する。

(h) CYP3A4 阻害剤の使用に対する注意

CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）と併用することにより、トルバプタンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、トルバプタンと CYP3A4 阻害剤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、トルバプタンの減量あるいは低用量からの開始などを考慮する。特に強力な CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）と併用する場合は、下表を参照し、本剤の用量調節を行う。

用法・用量	強力な CYP3A4 阻害剤との併用時の用法・用量
1 日 60 mg（朝 45mg, 夕方 15 mg）	1 日 15 mg（朝 11.25 mg, 夕方 3.75 mg）
1 日 90 mg（朝 60 mg, 夕方 30 mg）	1 日 22.5 mg（朝 15 mg, 夕方 7.5 mg）
1 日 120 mg（朝 90 mg, 夕方 30 mg）	1 日 30 mg（朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg）


(i) 重度の腎機能障害のある患者に対する注意

重度の腎機能障害のある患者では、トルバプタンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、減量する。

(4) まとめ

トルバプタンは、腎嚢胞増大を抑制することによって腎機能低下等の ADPKD の進行を持続的に抑制する世界で初めての薬剤であり、腎機能がある程度保持され、腎容積が増大し増大速度が早い ADPKD 患者に早期から継続して投与することにより、ADPKD 臨床症状の発症や進行を抑制し、透析の導入時期を遅延させることが期待される。高ナトリウム血症や肝機能障害のリスクは存在するが、十分な飲水指導や定期的な血液検査によるリスク管理により対処できる。トルバプタンは、ADPKD 治療に対して十分な知識を持つ医師が、患者に対して十分な情報提供と注意喚起を行った上で投与することでリスクを上回るベネフィットを有し、ADPKD 治療の期待される効果（unmet medical needs）を満たす薬剤である。

引用文献

- 1 Grantham JJ et al. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1;148-57
- 2 厚生労働省進行性腎障害調査研究班. 多発性嚢胞腎診療指針 (2010年8月). 日腎会誌. 2011;53:556-83.
- 3 Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, et al. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998;80:421-7.
- 4 Praetorius HA, Spring KR : Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol*. 2001;184:71-9.
- 5 Yamaguchi T, et al : Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:178-87.
- 6 Yamaguchi T, et al : cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int*. 2000;57:1460-71.
- 7 Hanaoka K, Guggino WB : cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1179-87.
- 8 Yamaguchi T, et al : Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem*. 2004;279:40419-30.
- 9 Terryn S, Ho A, Beauwens R, Devuyst O : Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:1314-21.
- 10 Yamamura Y., et al : OPC-41061, a highly potent human vasopressin V₂-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287:860-7.
- 11 
- 12 Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2499-507.
- 13 Torres VE, Meijer E, Bae KT, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang JJ, Czerwiec FS. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3:4 Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:692-9.
- 14 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS, for TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2407-18.
- 15 Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, Glockner J, King BF, Ofstie TG, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS. Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;80:295-301.

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、企業中核安全性情報（CCSI）（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 (2007/10/23)	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下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 (2008/01/25)	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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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	<p>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。</p> <p>重要な制限事項</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
用法・用量	<p>成人における通常用量</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>薬剤の中止</p> <p>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。</p> <p>CYP3A 阻害剤，CYP3A 誘導剤及び P 糖蛋白阻害剤との併用</p> <p>CYP3A 阻害剤</p> <p>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）。</p> <p>CYP3A 誘導剤</p> <p>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。</p> <p>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> <p>P 糖蛋白阻害剤</p> <p>トルバプタンは P 糖蛋白の基質である。</p> <p>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）。</p>

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	<p>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。</p> <p>用量</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>腎障害患者</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>肝機能障害</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢者における用量調節の必要はない。</p> <p>小児及び青年期患者</p> <p>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。</p> <p>投与方法</p> <p>経口投与</p> <p>朝投与が望ましく，食前食後は問わない。</p> <p>錠剤は，嚙まずにコップ 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）。</p>

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: 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.

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.

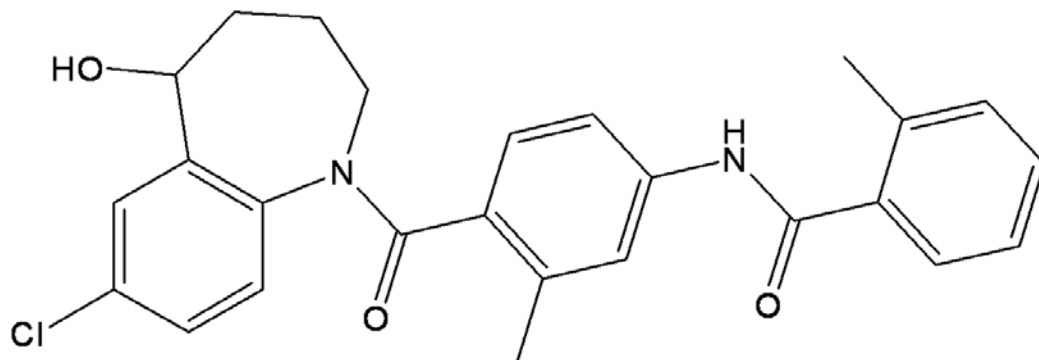
Treatment should involve symptomatic and supportive care, with respiratory, ECG and blood pressure monitoring and water/electrolyte supplements as needed. A profuse and prolonged aquaresis should be anticipated, which, if not matched by oral fluid ingestion, should be replaced with intravenous hypotonic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

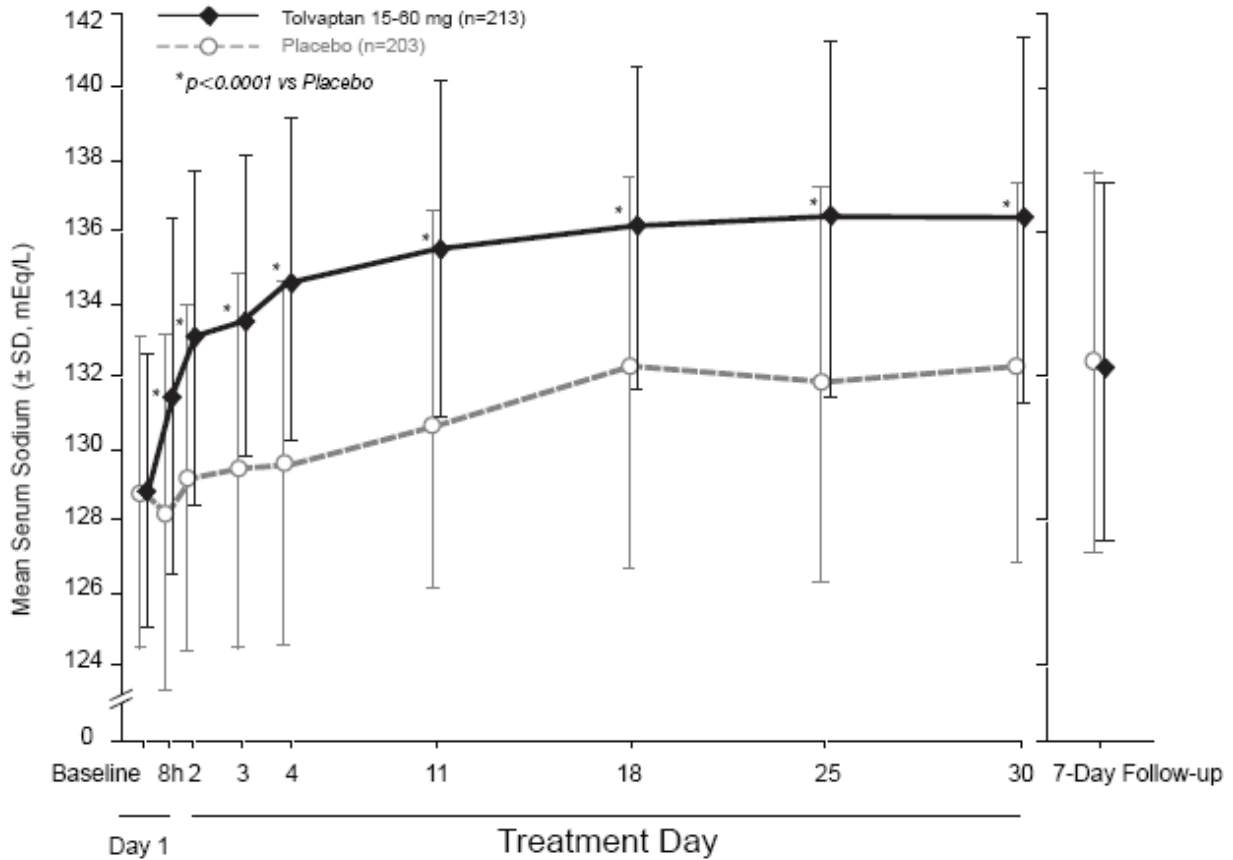
	Tolvaptan 15 mg/day- 60 mg/day	Placebo	Estimated Effect (95% CI)
Subjects with Serum Sodium <135 mEq/L (ITT population)			
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC baseline to Day 4 (mEq/L) Mean (SD) N	4.0 (2.8) 213	0.4 (2.4) 203	3.7 (3.3-4.2) <i>p</i> <0.0001
Change in average daily serum [Na ⁺] AUC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

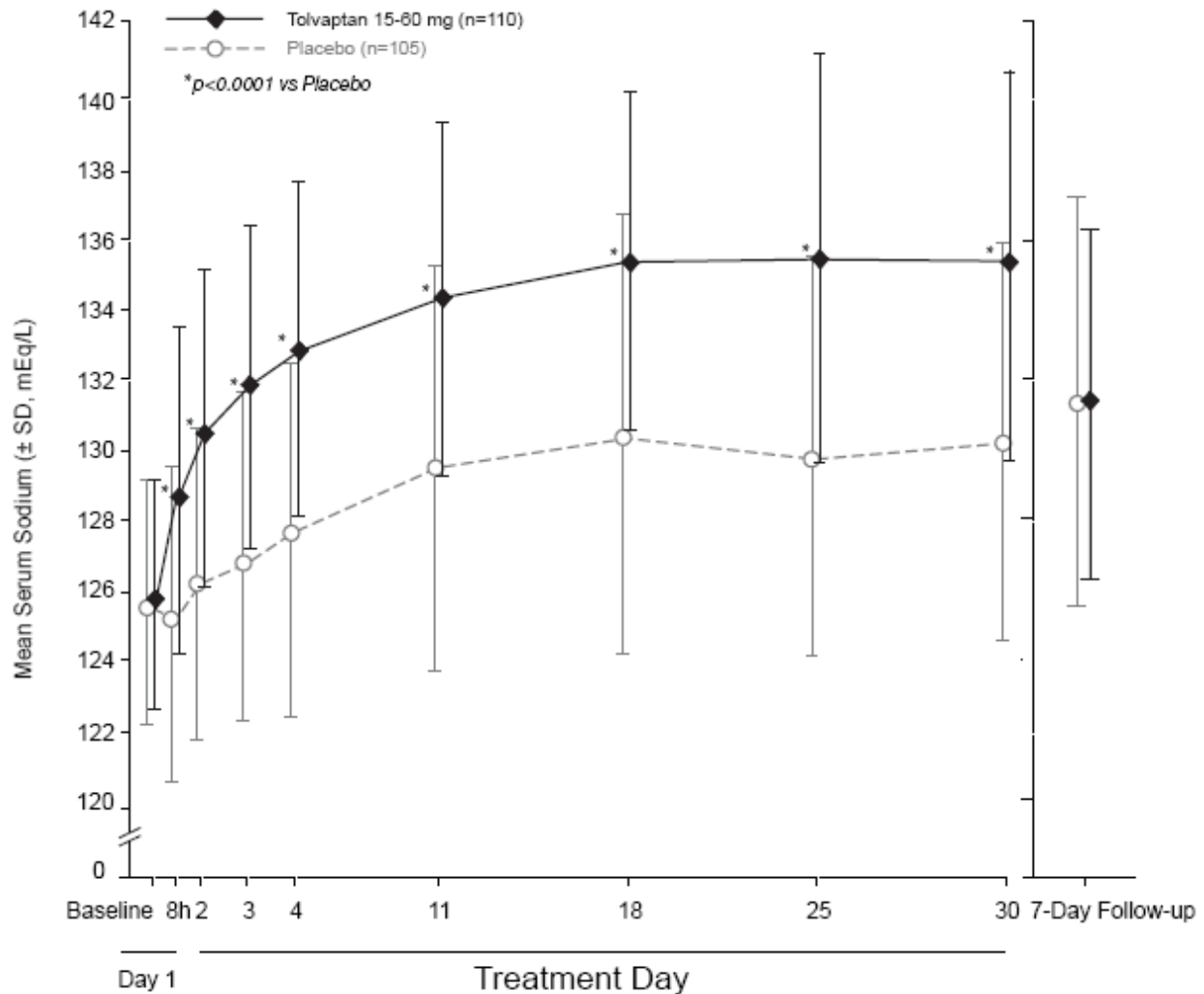
Figure 1 shows the change from baseline in serum sodium by visit in patients with serum sodium <135 mEq/L. Within 7 days of tolvaptan discontinuation, serum sodium concentrations in tolvaptan-treated patients declined to levels similar to those of placebo-treated patients.

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

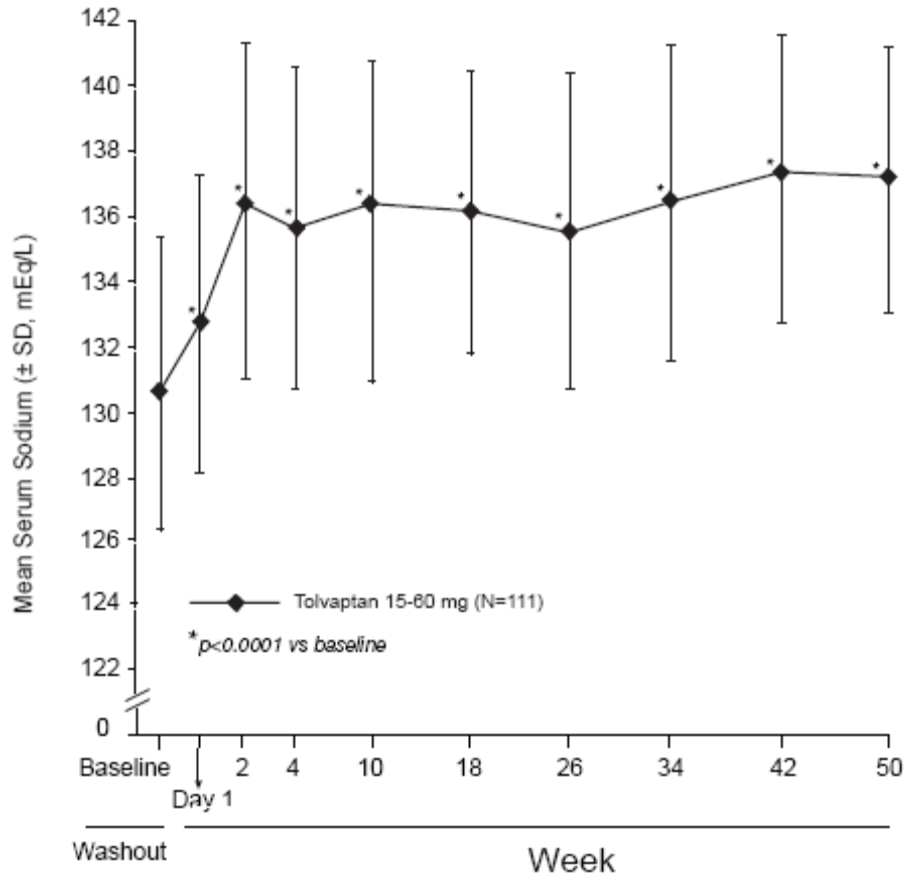
Figure 2: Pooled SALT Studies: Analysis of Mean Serum Sodium (\pm SD, mEq/L) by Visit - Patients with Baseline Serum Sodium <130 mEq/L



*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, fluconazol) 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 feel if you are thirsty.

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

What should I tell my healthcare provider before taking SAMSCA?

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

- have kidney problems and your body can not make urine.
- 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.

米国添付文書 原文・和訳

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 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

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 mg 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（リファンピシシ等）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.

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。

Blood and Lymphatic System Disorders: Disseminated intravascular coagulation

血液及びリンパ系障害：播種性血管内凝固

Cardiac Disorders: Intracardiac thrombus, ventricular fibrillation

心臓障害：心臓内血栓，心室細動

Investigations: Prothrombin time prolonged

臨床検査：プロトロンビン時間延長

Gastrointestinal Disorders: Ischemic colitis

胃腸障害：虚血性大腸炎

Metabolism and Nutrition Disorders: Diabetic ketoacidosis

代謝及び栄養障害：糖尿病性ケトアシドーシス

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Rhabdomyolysis

筋骨格系及び結合組織障害：横紋筋融解

Nervous System: Cerebrovascular accident

神経系障害：脳血管発作

Renal and Urinary Disorders: Urethral hemorrhage

腎及び尿路障害：尿道出血

Reproductive System and Breast Disorders (female): Vaginal hemorrhage

生殖系及び乳房障害 (女性)：膣出血

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

呼吸器，胸郭及び縦隔障害：肺塞栓症，呼吸不全

Vascular disorder: Deep vein thrombosis

血管障害：深部静脈血栓症

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.

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。

Neurologic: Osmotic demyelination syndrome

神経系障害：浸透圧性脱髄症候群

Investigations: Hypernatremia

臨床検査：高ナトリウム血症

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.

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)].

2.3 項, 「警告及び使用上の注意」 5.5 項参照。

Lovastatin, Digoxin, Furosemide, and Hydrochlorothiazide

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

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

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 Effects of Tolvaptan on Other Drugs

7.2 トルバプタンによる併用薬への影響

Digoxin

ジゴキシン

Digoxin is a P-gp substrate. Co-administration of SAMSCA digoxin increased digoxin AUC by 20% and Cmax by 30%.

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, Cmax は 30%まで上昇した。

Warfarin, Amiodarone, Furosemide, and Hydrochlorothiazide

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

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.

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。

Lovastatin

ロバスタチン

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.

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。

Pharmacodynamic Interactions

薬力学的相互作用

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.

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。

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.

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。

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

トルバプタンは V₂-受容体拮抗薬であり, デスマプレシン(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 vW Factor Antigen or Factor VIII activity. It is not recommended to administer SAMSCA with a V₂ agonist.

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 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8 特殊集団への投与

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

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 Pregnancy

8.1 妊娠

Pregnancy Category C

妊娠 カテゴリー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.

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。

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)].

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 Labor and Delivery

8.2 分娩・出産

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

ヒトにおける分娩、出産に対する影響は不明である。

8.3 Nursing Mothers

8.3 授乳婦

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.

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 Pediatric Use

8.4 小児への使用

Safety and effectiveness of SAMSCA in pediatric patients

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 \geq 60 mg, however, C_{max} increases less than proportionally with dose. The pharmacokinetic properties of tolvaptan are stereospecific, with a steady-state ratio of the S(-) to the R(+) enantiomer of about 3. The absolute bioavailability of tolvaptan is unknown. At least 40% of the dose is absorbed as tolvaptan or metabolites. Peak concentrations of tolvaptan are observed between 2 and 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っ血性心不全ではトルバプタンのクリアランスは減少し、分布容積は増加するが、いずれも臨床的に有意な変化ではない。

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

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/L 未満）に対し、7 日間以上標準治療に戻した後で、トルバプタンを漸増投与（1 日 1 回 15～60 mg 投与）した。この時点で、血清 Na 濃度のベースライン値は、元のベースライン値とプラセボ投与後の値の間まで低下していた。投与開始後、平均血清 Na 濃度は、以前トルバプタンを投与した時の値とほぼ同等まで増加し、1 年以上維持された。図 3 に SALTWATER 試験に参加した 111 例の患者での成績を示す。

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

14.2 心不全

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

16 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, fluconazol) 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

服薬ガイド

SAMSCA® (sam-sca)

SAMSCA® (sam-sca)

tolvaptan

トルバプタン

Tablets

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:

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。

- 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

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:

以下に該当すれば、さらに ODS の危険性が高まります。

- 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)

- 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、水を飲む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（バイアキシン、バイアキシン XL）又はテリスロマイシン（ケテック）
 - 抗真菌剤：ケトコナゾール（ニゾラル）又はイトラコナゾール（スポロノックス）
 - 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。
- デスマプレシン(dDVAP)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り、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 の服薬を忘れてたり、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.

www.samsca.com にアクセスしてください。

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 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]

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

07US13L- Rev. 04, 2013

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

この SAMSCA の服薬ガイドは FDA に承認されています。

©2013 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

©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.

Dehydration

Volume status should be monitored in patients taking tolvaptan because treatment with tolvaptan may result in severe dehydration, which constitutes a risk factor for renal dysfunction. If dehydration becomes evident, take appropriate action which may include the need to interrupt or reduce the dose of tolvaptan and increase fluid intake.

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 pseudo hyponatraemia. 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.

Hepatotoxicity

Drug induced liver injury has been observed in clinical trials investigating a different potential indication (autosomal dominant polycystic kidney disease) with long-term use of tolvaptan at higher doses than for the approved indication (see section 4.8).

In these clinical trials, clinically significant increases (greater than 3 x Upper Limit of Normal) in serum alanine aminotransferase (ALT), along with clinically significant increases (greater than 2 x Upper Limit of Normal) in serum total bilirubin were observed in 3 patients treated with tolvaptan. In addition, an increased incidence of significant elevations of ALT was observed in patients treated with tolvaptan [4.4% (42/958)] compared to those receiving placebo [1.0% (5/484)]. Elevation (>3 xULN) of serum aspartate aminotransferase (AST) was observed in 3.1% (30/958) of patients on tolvaptan and 0.8% (4/484) patients on placebo. Most of the liver enzyme abnormalities were observed during the first 18 months of treatment. The elevations gradually improved after

discontinuation of tolvaptan. These findings may suggest that tolvaptan has the potential to cause irreversible and potentially fatal liver injury.

Liver function tests should be promptly performed in patients taking tolvaptan who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. If liver injury is suspected, tolvaptan should be promptly discontinued, appropriate treatment should be instituted, and investigations should be performed to determine the probable cause. Tolvaptan should not be re-initiated in patients unless the cause for the observed liver injury is definitively established to be unrelated to treatment with tolvaptan.

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

While there does not appear to be a synergistic or additive effect of concomitant use of tolvaptan with loop and thiazide diuretics, each class of agent has the potential to lead to severe dehydration, which constitutes a risk factor for renal dysfunction. If dehydration or renal dysfunction becomes evident, take appropriate action which may include the need to interrupt or reduce doses of tolvaptan and/or diuretics, increase fluid intake, evaluate and address other potential causes of renal dysfunction or dehydration.

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

System Organ Class	Frequency
Gastrointestinal disorders	Very common: nausea Common: constipation, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: ecchymosis, pruritus
Renal and urinary disorders	Common: pollakiuria, polyuria Uncommon: renal impairment
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: alanine aminotransferase increased (see section 4.4), aspartate aminotransferase increased (see section 4.4), hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness, headache, malaise, diarrhoea, blood urine present.
Uncommon: bilirubin increased (see section 4.4), pruritic rash.

4.9 Overdose

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

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

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin antagonists, ATC code C03XA01

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

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

Hyponatraemia

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.

Dehydration

Volume status should be monitored in patients taking tolvaptan because treatment with tolvaptan may result in severe dehydration which constitutes a risk factor for renal dysfunction. If dehydration becomes evident, take appropriate action which may include the need to interrupt or reduce the dose of tolvaptan and increase fluid intake.

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 pseudo-hyponatraemia. 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.

Hepatotoxicity

Drug induced liver injury has been observed in clinical trials investigating a different potential indication (autosomal dominant polycystic kidney disease) with long-term use of tolvaptan at higher doses than for the approved indication (see section 4.8).

In these clinical trials, clinically significant increases (greater than 3 x Upper Limit of Normal) in serum alanine aminotransferase (ALT), along with clinically significant increases (greater than 2 x Upper Limit of Normal) in serum total bilirubin were observed in 3 patients treated with tolvaptan. In addition, an increased incidence of significant elevations of ALT was observed in patients treated with tolvaptan [4.4% (42/958)] compared to those receiving placebo [1.0% (5/484)]. Elevation (>3 xULN) of serum aspartate aminotransferase (AST) was observed in 3.1% (30/958) of patients on tolvaptan and 0.8% (4/484) patients on placebo. Most of the liver enzyme abnormalities were observed during the first 18 months of treatment. The elevations gradually improved after

discontinuation of tolvaptan. These findings may suggest that tolvaptan has the potential to cause irreversible and potentially fatal liver injury.

Liver function tests should be promptly performed in patients taking tolvaptan who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. If liver injury is suspected, tolvaptan should be promptly discontinued, appropriate treatment should be instituted, and investigations should be performed to determine the probable cause. Tolvaptan should not be re-initiated in patients unless the cause for the observed liver injury is definitively established to be unrelated to treatment with tolvaptan.

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

While there does not appear to be a synergistic or additive effect of concomitant use of tolvaptan with loop and thiazide diuretics, each class of agent has the potential to lead to severe dehydration, which constitutes a risk factor for renal dysfunction. If dehydration or renal dysfunction becomes evident, take appropriate action which may include the need to interrupt or reduce doses of tolvaptan and/or diuretics, increase fluid intake, evaluate and address other potential causes of renal dysfunction or dehydration.

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

System Organ Class	Frequency
Gastrointestinal disorders	Very common: nausea Common: constipation, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: ecchymosis, pruritus
Renal and urinary disorders	Common: pollakiuria, polyuria Uncommon: renal impairment
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: alanine aminotransferase increased (see section 4.4), aspartate aminotransferase increased (see section 4.4), hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness, headache, malaise, diarrhoea, blood urine present.
Uncommon: bilirubin increased (see section 4.4), pruritic rash.

4.9 Overdose

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

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

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin antagonists, ATC code C03XA01

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

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

Hyponatraemia

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. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
United Kingdom

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

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 (“hyponatraemia”)
- 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 or even more severe side effects like kidney problems (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. Medicines which also increase your urine production (diuretics) may further increase the risk of water loss related side effects (see “Drinking enough water” above). 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

- raised levels of liver enzymes in the blood
- 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

- increase of bilirubin in the blood
- kidney problems
- sense of taste altered
- itchy rash

Consult your doctor if symptoms of fatigue, loss of appetite, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice (yellowing of skin or eyes) occur.

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

AndersonBrecon (UK) 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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: + 441895 207 100

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +441895 207 100

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Ireland

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: +442087563100

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +441895 207 100

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd
Tel: +442087563100

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

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

<p>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT</p> <p>Samsca 15 mg tablets Samsca 30 mg tablets</p> <p>2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION</p> <p>[15mg tablets] Each tablet contains 15 mg tolvaptan. [30mg tablets] Each tablet contains 30 mg tolvaptan.</p> <p>Excipients: [15mg tablets] Each tablet contains approximately 37 mg lactose monohydrate. [30mg tablets] Each tablet contains approximately 74 mg lactose monohydrate.</p> <p>For a full list of excipients, see section 6.1.</p> <p>3. PHARMACEUTICAL FORM</p> <p>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.</p> <p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1. Therapeutic indications</p> <p>Treatment of adult patients with hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).</p> <p>4.2. Posology and method of administration</p> <p>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.</p> <p><u>Posology</u> Treatment with tolvaptan should be initiated at a dose of 15 mg once daily. The dose may be increased to a maximum</p>	<p>1. 製品名</p> <p>Samsca 15 mg 錠 Samsca 30 mg 錠</p> <p>2. 組成</p> <p>[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。</p> <p>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。</p> <p>すべての添加物については 6.1 項を参照。</p> <p>3. 剤形</p> <p>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。</p> <p>4. 臨床に関する詳細</p> <p>4.1 効能・効果</p> <p>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</p> <p>4.2 用法・用量</p> <p>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。</p> <p><u>用量</u> 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</p>
---	--

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と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、嚙まずにコップ 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.

Dehydration

Volume status should be monitored in patients taking tolvaptan because treatment with tolvaptan may result in severe dehydration which constitutes a risk factor for renal dysfunction. If dehydration becomes evident, take appropriate action which may include the need to interrupt or reduce the dose of tolvaptan and increase fluid intake.

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

- 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。

脱水

トルバプタンの投与により、腎機能障害の危険因子となる重度の脱水に至る場合があるので、本剤の服用中は患者の体液量の変化をモニターすること。脱水が顕著な場合、トルバプタンを中断または減量し、水分摂取を増やすなど適切な対応をとること。

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

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.

Hepatotoxicity

Drug induced liver injury has been observed in clinical trials investigating a different potential indication (autosomal dominant polycystic kidney disease) with long-term use of tolvaptan at higher doses than for the approved indication (see section 4.8).

In these clinical trials, clinically significant increases (greater than 3 x Upper Limit of Normal) in serum alanine aminotransferase (ALT), along with clinically significant increases (greater than 2 x Upper Limit of Normal) in serum total bilirubin were observed in 3 patients treated with tolvaptan. In addition, an increased incidence of significant elevations of ALT was observed in patients treated with tolvaptan [4.4% (42/958)] compared to those receiving placebo [1.0% (5/484)]. Elevation (>3 xULN) of serum aspartate aminotransferase (AST) was observed in 3.1% (30/958) of patients on tolvaptan and 0.8% (4/484) patients

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。

肝毒性

検討中の別効能 (常染色体優性多発性のう胞腎) に対する臨床試験において、既承認効能の用量より高用量を長期使用した際に薬物性肝障害がみられている (4.8 項参照)。

別効能の臨床試験において、臨床的に問題となる血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加 (基準値上限の 3 倍を超える) 及び臨床的に問題となる血清総ビリルビンの増加 (基準値上限の 2 倍を超える) がトルバプタン投与患者のうち 3 例でみられた。また ALT の有意な上昇の発現率は、プラセボ投与患者 (1.0%, 5/484 例) と比較してトルバプタン投与患者 (4.4%, 42/958 例) で高かった。血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の基準値上限の 3 倍を超える上昇はトルバプタン投与患者の 3.1% (30/958 例), プラセボ投与患者の 0.8% (4/484 例) でみられた。肝酵素異常の多くは、投与開始後 18 ヶ月以内に発現した。トルバ

on placebo. Most of the liver enzyme abnormalities were observed during the first 18 months of treatment. The elevations gradually improved after discontinuation of tolvaptan. These findings may suggest that tolvaptan has the potential to cause irreversible and potentially fatal liver injury.

Liver function tests should be promptly performed in patients taking tolvaptan who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. If liver injury is suspected, tolvaptan should be promptly discontinued, appropriate treatment should be instituted, and investigations should be performed to determine the probable cause. Tolvaptan should not be re-initiated in patients unless the cause for the observed liver injury is definitively established to be unrelated to treatment with tolvaptan.

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

While there does not appear to be a synergistic or additive

ブタンの投与中止後、肝酵素の上昇は徐々に改善した。以上の結果からトルバプタンは不可逆的で死亡に至るかもしれない肝障害を引き起こす可能性があることが示唆される。

トルバプタン投与中に疲労, 食欲不振, 右上腹部不快感, 暗色尿, 黄疸など肝障害を示唆する症状を呈した患者では速やかに肝機能検査を実施すべきである。肝障害が疑われた場合, 速やかにトルバプタンの投与を中止し, 適切な治療を行い, 原因を明らかにするための検討を行うべきである。肝障害の原因がトルバプタンの投与とは関連性がないことが明確に立証されない限り, トルバプタンの投与は再開すべきではない。

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。

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

effect of concomitant use of tolvaptan with loop and thiazide diuretics, each class of agent has the potential to lead to severe dehydration, which constitutes a risk factor for renal dysfunction. If dehydration or renal dysfunction becomes evident, take appropriate action which may include the need to interrupt or reduce doses of tolvaptan and/or diuretics, increase fluid intake, evaluate and address other potential causes of renal dysfunction or dehydration.

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 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.

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.

よる相乗効果および相加効果は認められなかったが、いずれのタイプの利尿薬も重度の脱水を招く可能性があり、腎機能障害の危険因子となる。脱水または腎機能障害が顕著な場合、トルバプタンもしくは他の利尿薬を中断または減量し、水分摂取を増やし、脱水や腎機能障害の他の原因がないか検討・究明を行うなど適切な対応をとること。

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_{τ})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 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。

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 Uncommon: renal impairment
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

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ィールは、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 低：腎機能障害
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ある)

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。

undesirable effects have been observed: Common: alanine aminotransferase increased (see section 4.4), aspartate aminotransferase increased (see section 4.4), hypernatraemia, hypoglycaemia, hyperuricaemia, syncope, dizziness, headache, malaise, diarrhoea, blood urine present. Uncommon: bilirubin increased (see section 4.4), pruritic rash.

4.9 Overdose

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

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

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin antagonists, ATC code C03XA01

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

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

中：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（4.4項参照），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.4項参照），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：ビリルビン増加（4.4項参照），そう痒性皮疹

4.9 過量投与

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

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

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

5. 薬理学的特性

5.1 薬効特性

薬効分類：バソプレシン拮抗薬，ATCコード C03XA01

トルバプタンはV₂-受容体に対し天然型アルギニンバソプレシンより高い親和性を示す選択的バソプレシンV₂-受容体拮抗薬である。トルバプタン15～60 mgの経口投与により、尿量が増加し、それに伴う水利尿の増加、尿浸透圧の低下、血清Na濃度の上昇がみられた。ナトリウムとカリウムの尿中排泄への問題となる影響はない。

ヒトでの臨床血中濃度においてトルバプタンの代謝物は問題となる薬理活性を示さないようである。

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

24 時間尿量の増加には用量依存性がみられた。

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

投与後 0～12 時間に用量に関係なく平均約 7L の尿が排泄された。

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

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

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。

(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.

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。

心不全患者におけるポピュレーションファーマコキネ

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.

テイクス解析では、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. 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.

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

トウモロコシデンプン
ヒドロキシプロピルセルロース
乳糖水和物
ステアリン酸マグネシウム
結晶セルロース
インジゴカルミン (E 132) アルミニウムレーキ

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

4年

6.4 保管上の特別な注意事項

光、湿気を避けるため、もとの包装のまま保管すること。

6.5 包装

単位用量でミシン目が入ったポリ塩化ビニル/アルミニウム製の10錠入りブリスター
単位用量でミシン目が入ったポリ塩化ビニル/アルミニウム製の30錠入りブリスター

Not all pack sizes may be marketed.

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

初回承認日: 03/08/2009

Date of first authorisation: 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>

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI)

TOLVAPTAN

CONFIDENTIAL

Version 1.0	Approval Date:	[REDACTED], 20[REDACTED]
Version 2.0	Approval Date:	[REDACTED], 20[REDACTED]
Version 3.0	Approval Date:	[REDACTED], 20[REDACTED]
Version 4.0	Approval Date:	[REDACTED], 20[REDACTED]

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。

「常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」を効能・効果とする同効薬は市販されていない。同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

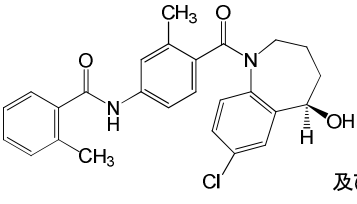
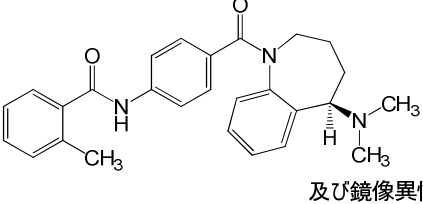
一般的名称	トルバプタン	モザバプタン塩酸塩
販売名	サムスカ錠 7.5mg, サムスカ錠 15 mg, サムスカ錠 30 mg	フィズリン錠 30 mg
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社
承認年月日	2010年10月27日	2006年7月26日
再評価年月	—	—
再審査年月	2018年10月26日	2016年7月25日
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体	 -HCl 及び鏡像異性体
剤形・含量	7.5 mg 錠：1 錠中トルバプタン 7.5 mg を含む 15 mg 錠：1 錠中トルバプタン 15 mg を含む 30 mg 錠：1 錠中トルバプタン 30 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 	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	<ul style="list-style-type: none"> ・心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 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) ・常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合 II-1. 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。 II-①両側総腎容積が 750 mL 以上であること。 II-②腎容積増大速度が概ね 5%/年以上であること。[臨床試験には、両側腎容積 750 mL 以上で、腎容積の増加が早いと推定される患者を組み入れた。] (〔臨床成績〕の項参照) II-2. 投与開始時のクレアチンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[臨床試験には、投与開始時のクレアチンクリアランスが 60 mL/min 以上の患者を組み入れた。] (〔臨床成績〕の項参照) 	<p>(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 バソプレリン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き」を参照すること。(〔警告〕1., [参考]の項参照)</p> <p>(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)</p>

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	<p>・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。</p> <p>・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。</p> <p>・常染色体優性多発性のう胞腎の場合 通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回 (朝 45 mg, 夕方 15 mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg), 1 日 120mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。</p>	<p>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。</p>
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>I. 心不全における体液貯留の場合</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。)</p> <p>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 I-(1), I-(2)」の項参照)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>(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。</p> <p>II. 肝硬変における体液貯留の場合</p> <p>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。]</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>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 I-(1), I-(2)」の項参照)</p>	<p>(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。]</p> <p>(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)</p> <p>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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩												
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>III-(1) 夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前4時間以上空けることが望ましい。</p> <p>III-(2) 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 III-(1)」の項参照)</p> <p>III-(3) CYP3A4 阻害剤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、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。[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)</p> <table border="1" data-bbox="354 913 981 1209"> <thead> <tr> <th>通常 の 用法・用量</th> <th>弱い又は中等度のCYP3A4阻 害剤との併用時の用法・用量 (通常用量の1/2量)</th> <th>強力なCYP3A4阻害剤 との併用時の用法・用量 (通常用量の1/4量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)</td> <td>1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)</td> <td>1日 15 mg (朝 11.25 mg, 夕方 3.75 mg)</td> </tr> <tr> <td>1日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg)</td> <td>1日 45 mg (朝 30 mg, 夕方 15 mg)</td> <td>1日 22.5 mg (朝 15 mg, 夕方 7.5 mg)</td> </tr> <tr> <td>1日 120 mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg)</td> <td>1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)</td> <td>1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>III-(4) 重度の腎機能障害のある患者では減量すること。[クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の患者で本剤の血漿中濃度が増加する。] (「薬物動態」の項参照)</p>	通常 の 用法・用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻 害剤との併用時の用法・用量 (通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤 との併用時の用法・用量 (通常用量の1/4量)	1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)	1日 15 mg (朝 11.25 mg, 夕方 3.75 mg)	1日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg)	1日 45 mg (朝 30 mg, 夕方 15 mg)	1日 22.5 mg (朝 15 mg, 夕方 7.5 mg)	1日 120 mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg)	1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)	
通常 の 用法・用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻 害剤との併用時の用法・用量 (通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤 との併用時の用法・用量 (通常用量の1/4量)												
1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)	1日 15 mg (朝 11.25 mg, 夕方 3.75 mg)												
1日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg)	1日 45 mg (朝 30 mg, 夕方 15 mg)	1日 22.5 mg (朝 15 mg, 夕方 7.5 mg)												
1日 120 mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg)	1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)												
<p>警告</p>	<p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合</p> <p>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)</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>II-1. 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、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。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。</p>	<p>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)</p> <p>2. 本剤による治療は対症療法であり、水分制限を試みた上で、必要と判断された場合にのみ行うこと。(《効能・効果に関連する使用上の注意》(2) の項参照)</p>												

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
警告	<p><u>II-2. 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、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、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。（「2. 重要な基本的注意 III-(5)」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）</u></p> <p><u>II-3. 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、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。（「[禁忌] II-5.」の項、「2. 重要な基本的注意 III-(2), III-(3)」の項、「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(1)」の項参照）</u></p>	<p>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）</p> <p>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）</p>
禁忌	<p><u>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合</u></p> <p><u>I-1. 本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者</u></p> <p><u>I-2. 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]</u></p> <p><u>I-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。]</u></p> <p><u>I-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。]</u></p> <p><u>I-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。]</u></p> <p><u>I-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）</u></p> <p><u>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</u></p> <p><u>II-1. 本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者</u></p> <p><u>II-2. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者 [循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]</u></p> <p><u>II-3. 高ナトリウム血症の患者 [本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]</u></p> <p><u>II-4. 重篤な腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満）のある患者 [本剤の効果が期待できない。]</u></p> <p><u>II-5. 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]</u></p> <p><u>II-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）</u></p>	<p>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</p> <p>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）</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p><u>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合</u></p> <p><u>I-(1) 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者</u> [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）</p> <p><u>I-(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</u> [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）</p> <p><u>I-(3) 高カリウム血症の患者</u> [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）</p> <p><u>I-(4) 重篤な腎障害のある患者</u> [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）</p> <p><u>I-(5) 肝性脳症を有するかその既往のある患者</u> [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。]</p> <p><u>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</u></p> <p><u>II-(1) 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</u> [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）</p> <p><u>II-(2) 高カリウム血症の患者</u> [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 III-(7)」の項参照）</p> <p><u>II-(3) 腎機能が低下している患者</u> [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）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(6)高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>I. 心不全における体液貯留の場合</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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）</p> <p>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）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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）</p> <p>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。]</p> <p>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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>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 I-(1)」の項参照）</p> <p>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ため、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 I-(3)」の項参照）</p> <p>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(1)」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>II. 肝硬変における体液貯留の場合</p> <p>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。</p> <p>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(1)」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>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ため、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。</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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 I-(1)」の項参照）</p>	<p>(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ため、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。</p> <p>(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ため、本剤投与中は血圧の変動に注意すること。</p> <p>(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ため、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。</p> <p>(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）</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	トルバプタン	モザパブタン塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>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 I-(3)」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>III-(1) 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、次の点に注意すること。</p> <p>III-① 飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。</p> <p>III-② 用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。</p> <p>III-③ 増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。</p> <p>III-(2) 本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日 120 mg 投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。</p> <p>III-(3) 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ので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。（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(1)」の項参照）</p> <p>III-(4) 投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始すること。</p> <p>III-(5) 高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月 1 回は測定すること。異常が認められた場合は、減量又は中止すること。（「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照）</p> <p>III-(6) 投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、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、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。</p> <p>III-(7) 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 II-(2)」の項参照）</p> <p>III-(8) 本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。</p> <p>III-(9) 失神、意識消失、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の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>III-(10) 本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。</p>	

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	トルバプタン	モザパブタン塩酸塩												
<p>使用上の注意</p>	<p>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）</p>	<p>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）</p>												
	<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 クトナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラナゾール、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。これらの薬剤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開始すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）</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> </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 クトナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラナゾール、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。これらの薬剤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開始すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	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）	<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 イトラナゾール等</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>イトラナゾールは、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、未変化体及び活性代謝物の血中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）</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 イトラナゾール等	代謝阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	イトラナゾールは、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、未変化体及び活性代謝物の血中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）
	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 クトナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラナゾール、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。これらの薬剤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開始すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）											
	薬剤名等	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 イトラナゾール等	代謝阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	イトラナゾールは、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、未変化体及び活性代謝物の血中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）											
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピリン等 セイヨウホトケリソ (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、本剤の作用が减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> </tbody> </table>	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピリン等 セイヨウホトケリソ (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、本剤の作用が减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）	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>薬物代謝酵素 (CYP3A4) の基質となる薬剤 デキストロトルファン 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 (オキシコドン塩酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩等)</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、これらの薬剤による 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> </tbody> </table>	薬物代謝酵素 (CYP3A4) の基質となる薬剤 デキストロトルファン 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 (オキシコドン塩酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩等)	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、これらの薬剤による 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）						
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピリン等 セイヨウホトケリソ (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、本剤の作用が减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）												
薬物代謝酵素 (CYP3A4) の基質となる薬剤 デキストロトルファン 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 (オキシコドン塩酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩、フェンタニル塩酸塩等)	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、これらの薬剤による 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）												
<table border="1"> <tbody> <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> </tbody> </table>	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）	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>ループ利尿薬 フロゼミド等</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>	ループ利尿薬 フロゼミド等	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）							
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）												
ループ利尿薬 フロゼミド等	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）												
<table border="1"> <tbody> <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> </tbody> </table>	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。	<table border="1"> <tbody> <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 アリスキレンマレイン酸塩等</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> </tbody> </table>	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 アリスキレンマレイン酸塩等	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。							
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 アリスキレンマレイン酸塩等	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。												
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>パゾパレシ誘導体 デスモパレシ酢酸塩水和物等</td> <td>本剤によりパゾパレシ誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。</td> <td>本剤のパゾパレシ 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>	パゾパレシ誘導体 デスモパレシ酢酸塩水和物等	本剤によりパゾパレシ誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	本剤のパゾパレシ 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。	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>パゾパレシ誘導体 デスモパレシ酢酸塩水和物等</td> <td>本剤によりパゾパレシ誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。</td> <td>本剤のパゾパレシ 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>	パゾパレシ誘導体 デスモパレシ酢酸塩水和物等	本剤によりパゾパレシ誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	本剤のパゾパレシ 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。							
パゾパレシ誘導体 デスモパレシ酢酸塩水和物等	本剤によりパゾパレシ誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	本剤のパゾパレシ 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。												
パゾパレシ誘導体 デスモパレシ酢酸塩水和物等	本剤によりパゾパレシ誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	本剤のパゾパレシ 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。												

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	トルバプタン	モザバプタン塩酸塩																					
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用 心不全における体液貯留の場合 <u>国内臨床試験</u>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 <u>国内臨床試験</u>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) 常染色体優性多発性のう胞腎の場合 <u>国際共同試験</u>において、安全性解析対象症例 961 例中 (日本人 118 例を含む) 851 例 (日本人 117 例を含む) (88.6%) 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 677 件 (70.4%)、頻尿 503 件 (52.3%)、多尿 366 件 (38.1%)、頭痛 135 件 (14.0%)、多飲症 100 件 (10.4%) 等であった。(効能追加時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)腎不全 (1%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。</p> <p>2)血栓塞栓症 (1%未満) : 急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、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。</p> <p>3) 高ナトリウム血症 (1~5%未満) : 本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。(「2.重要な基本的注意 I-(3), I-(4), II-(5), II-(6), III-(5)」の項参照)</p> <p>4) 肝機能障害 (5%以上) : 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。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。(「2.重要な基本的注意 I-(7), II-(2), III-(3)」の項参照)</p>	<p>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。</p> <table border="1" data-bbox="922 607 1390 920"> <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, コリンエステラーゼ減少</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>血清カリウム減少</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, コリンエステラーゼ減少	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	血清カリウム減少	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, コリンエステラーゼ減少																					
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	血清カリウム減少																					
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	トルバプタン				モザバプタン塩酸塩
使用上の注意	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 (頻度不明*), 心室細動 (頻度不明*), 心室頻拍 (1%未満) : 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 (1%未満) : 肝硬変患者の場合, 意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるので, 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。				
	(2) その他の副作用				
	種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	1%未満	頻度不明*
	精神神経系	頭痛, めまい	不眠症	失神, 意識消失, 睡眠障害, 嗜眠, 傾眠, ナルコレプシー, 注意力障害, 感覚鈍麻, 不随意性筋収縮, 錯覚, 不安, うつ病, リビドー減退, 神経過敏, パニック発作	
	消化器	口渇, 便秘	食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 味覚異常, 消化不良, 腹痛, 腹部膨満	胃食道逆流性疾患, 食道炎, 裂孔ヘルニア, 腹部不快感, 心窩部不快感, 口唇乾燥, 鼓腸, 胃腸炎, 胃炎, 胃腸障害, 憩室炎, 結腸ポリープ, 嚥下障害, 消化管運動障害, 舌痛, 舌苔, 舌変色, 口唇炎, 口内炎, 口の感覚鈍麻, 膈ヘルニア, 食欲亢進, 呼気臭, 痔核	過敏性腸症候群
	循環器		血圧上昇, 血圧低下, 動悸	頻脈, 期外収縮, 不整脈, 起立性低血圧, 不安定血圧	
	血液			貧血, ヘモグロビン低下, 平均赤血球容積増加, 血小板減少, 白血球増多, 好酸球増多	
	代謝	血中尿酸上昇	脱水, 高カリウム血症, 糖尿, 高血糖, 脂質異常症, 痛風	血液浸透圧上昇, 血液量減少症, 低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 低血糖, 低リン酸血症, CK(CPK)上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿, 多尿, 血中クレアチニン上昇	腎臓痛, BUN上昇, 腎機能障害, 血尿	尿浸透圧低下, 尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 尿閉, 乏尿, 尿路感染, 膀胱痛, 腎結石, シスタチンC上昇		
過敏症 皮膚		発疹, そう痒 皮膚乾燥	蕁麻疹 脱毛, ざ瘡, 皮膚炎, 色素沈着障害, 爪の障害, 多汗, 乏汗, 寝汗		
呼吸器		咳嗽, 呼吸困難	鼻咽頭炎, 上気道感染, 扁桃炎, 副鼻腔炎, 喘息, 気管支炎, 口腔咽頭痛, 咽喉乾燥, 鼻乾燥, 鼻出血, 発声障害		
眼			眼乾燥, 緑内障, 霧視, 結膜出血		
その他	疲労, 多飲症	体重変動 (増加, 減少), 無力症, 倦怠感, 浮腫, 筋骨格痛, 筋痙縮, 胸痛	背部痛, 関節痛, 四肢痛, 疼痛, 側腹部痛, 冷感, 発熱, ほてり, 熱感, 粘膜乾燥, ウイルス感染, カンジダ症, 真菌感染, 筋硬直, 関節腫脹, 勃起不全, 月経過多, 不規則月経, 乳房嚢胞, 易刺激性, LDH上昇, 耳鳴	不正子宮出血	
*: 自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。					
**: 常染色体優性多発性のう胞腎の国内臨床試験のみで認められた副作用を頻度不明とした。					

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (9)

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	<p>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。</p>	<p>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。</p>
	<p>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。〕</p>	<p>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。〕</p>
	<p>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。）</p>	<p>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。）</p>
	<p>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。</p>	<p>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。</p>
	<p>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。〕</p>	<p>—</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (10)

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	<p>10. その他の注意</p> <p>(1)常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（国際共同試験）において、本剤 60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した結果、基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の3倍を超える血清 ALT（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。</p> <p>(2) 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（国際共同試験）において、本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった〔基底細胞癌（本剤投与群 0.8%（8/961 例）、プラセボ群 0.2%（1/483 例））、悪性黒色腫（本剤投与群 0.2%（2/961 例）、プラセボ群 0%（0/483 例）〕。本剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。</p>	—
備考	下線部：変更箇所 2014年2月作成	添付文書：2013年4月改訂

1.8 添付文書(案)

V₂-受容体拮抗剤

日本標準商品分類番号
87 2139 (錠7.5mg、15mg)
87 249 (錠7.5mg、15mg、30mg)

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
サムスカ[®]錠30mg

トルパブタン錠

Samsca[®] tablets

	錠7.5mg	錠15mg	錠30mg
承認番号	22500AMX 00010	22200AMX 00956	
薬価収載	2013年5月	2010年12月	
販売開始	2013年5月	2010年12月	
効能追加	2013年9月	—	
国際誕生	2009年5月		

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、錠30mg 製造後3年(外箱に表示)

〔警告〕

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 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)

II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合 II-1. 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。

II-2. 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、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、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。(「2. 重要な基本的注意 III-(5)」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)

II-3. 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、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。(「禁忌 II-5.」の項、

「2. 重要な基本的注意 III-(2)、III-(3)」の項、「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 (1)」の項参照)

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 I-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
I-2. 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]

I-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。]

I-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。]

I-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。]

I-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)

II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合 II-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

II-2. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者 [循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]

II-3. 高ナトリウム血症の患者 [本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]

II-4. 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者 [本剤の効果が期待できない。]

II-5. 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く)又はその既往歴のある患者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]




II-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	
サムスカ錠 30mg	1錠中トルバプタン 30mg	

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	青色の割線入りの変形長方形の素錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約90
サムスカ錠 15mg	青色の割線入りの素錠		8 (直径)	3.1	約180
サムスカ錠 30mg	青色の割線入りの四角形の素錠		7.4 (一辺)	3.1	約174

〔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
- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

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
- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

サムスカ錠30mg

- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

<参考>

効能・効果	錠7.5mg	錠15mg	錠30mg
心不全における体液貯留	○	○	—
肝硬変における体液貯留	○	—	—
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

《効能・効果に関連する使用上の注意》

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合	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
II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	II-1. 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。 II-① 両側総腎容積が750mL以上であること。 II-② 腎容積増大速度が概ね5%/年以上であること。〔臨床試験には、両側腎容積750mL以上で、腎容積の増加が早いと推定される患者を組み入れた。〕〔臨床成績〕の項参照 II-2. 投与開始時のクレアチニンクリアランスが60mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験には、投与開始時のクレアチニンクリアランスが60mL/min以上の患者を組み入れた。〕〔臨床成績〕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。

● 常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合

通常、成人にはトルバプタンとして1日60mgを2回(朝45mg、夕方15mg)に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg(朝60mg、夕方30mg)、1日120mg(朝90mg、夕方30mg)と1週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は1日120mgまでとする。

<参考>

用法・用量	投与方法	投与量
心不全における体液貯留	1日1回	15mg
肝硬変における体液貯留	1日1回	7.5mg
常染色体優性多発性のう胞腎	1日2回	開始用量 1日60mg(朝45mg、夕方15mg) ↓ 1日90mg(朝60mg、夕方30mg) (漸増) 1日120mg(朝90mg、夕方30mg)

《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 I-(1)、I-(2)〕の項参照 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 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、腹圍、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125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(3.75mg)から開始することが望ましい。〔**1. 慎重投与 I-(1)、I-(2)**〕の項参照)

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)

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。

III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

III-(1) 夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前4時間以上空けることが望ましい。

III-(2) 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 III-(1)**〕の項参照)

III-(3) CYP3A4阻害剤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、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。〔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)

通常の用法・用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻害剤との併用時の用法・用量(通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤との併用時の用法・用量(通常用量の1/4量)
1日60mg (朝45mg、夕方15mg)	1日30mg (朝22.5mg、夕方7.5mg)	1日15mg (朝11.25mg、夕方3.75mg)
1日90mg (朝60mg、夕方30mg)	1日45mg (朝30mg、夕方15mg)	1日22.5mg (朝15mg、夕方7.5mg)
1日120mg (朝90mg、夕方30mg)	1日60mg (朝45mg、夕方15mg)	1日30mg (朝22.5mg、夕方7.5mg)

III-(4) 重度の腎機能障害のある患者では減量すること。〔クレアチニンクリアランス30mL/min未満の患者で本剤の血漿中濃度が増加する。〕〔**薬物動態**〕の項参照)

〔**使用上の注意**〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合

I-(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)

I-(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)

I-(3) 高カリウム血症の患者〔本剤の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)

I-(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)

I-(5) 肝性脳症を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。〕

II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

II-(1) 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)

II-(2) 高カリウム血症の患者〔本剤の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 III-(7)**〕の項参照)

II-(3) 腎機能が低下している患者〔利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。〕〔**4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 腎不全**〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

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ため、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。

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)

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 I-(1)**〕の項参照)

I-(6) 本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるため、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 I-(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

	<p>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 (1)」の項参照)</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
<p>II. 肝硬変における体液貯留の場合</p>	<p>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。</p> <p>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 (1)」の項参照)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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 I-(1)〕の項参照)</p> <p>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 I-(3)〕の項参照)</p>	<p>III. 常染色体優性多発性う胞腎の場合</p> <p>III-(1) 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、次の点に注意すること。</p> <p>III-① 飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。</p> <p>III-② 用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。</p> <p>III-③ 増量直後には特に口渴、脱水などの症状に注意すること。</p> <p>III-(2) 本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日120mg投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。</p> <p>III-(3) 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ので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。〔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 (1)」の項参照)</p> <p>III-(4) 投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始すること。</p> <p>III-(5) 高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月1回は測定すること。異常が認められた場合は、減量又は中止すること。〔4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照)</p> <p>III-(6) 投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、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、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。</p> <p>III-(7) 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 II-(2)〕の項参照)</p> <p>III-(8) 本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿</p>

<p>酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。</p> <p>Ⅲ-(9)失神、意識消失、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の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>Ⅲ-(10)本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。</p>
--

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ので、これらの薬剤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開始すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照	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、本剤の作用が减弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。〔薬物動態〕の項参照
ジゴキシシン	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。〔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、トリウムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
パソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりパソプレシン誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	本剤のパソプレシン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)

常染色体優性多発性のう胞腎の場合

国際共同試験において、安全性解析対象症例961例中(日本人118例を含む)851例(日本人117例を含む)(88.6%)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677件(70.4%)、頻尿503件(52.3%)、多尿366件(38.1%)、頭痛135件(14.0%)、多飲症100件(10.4%)等であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

- 腎不全(1%未満)：腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症(1%未満)：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、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。
- 高ナトリウム血症(1～5%未満)：本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意 I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)、III-(5)〕の項参照
- 肝機能障害(5%以上)：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。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔2. 重要な基本的注意 I-(7)、II-(2)、III-(3)〕の項参照
- 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。
- 過度の血圧低下(頻度不明*)、心室細動(頻度不明*)、心室頻拍(1%未満)：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。
- 肝性脳症(1%未満)：肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるため、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	1~5%未満	1%未満	頻度不明**
精神神経系	頭痛、めまい	不眠症	失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯感覚、不安、うつ病、リビドー減退、神経過敏、パニック発作	
消化器	口渇、便秘	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、味覚異常、消化不良、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、食道炎、裂孔ヘルニア、腹部不快感、心窩部不快感、口唇乾燥、鼓腸、胃腸炎、胃炎、胃腸障害、憩室炎、結腸ポリープ、嚥下障害、消化管運動障害、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、臍ヘルニア、食欲亢進、呼気臭、痔核	過敏性腸症候群
循環器		血圧上昇、血圧低下、動悸	頻脈、期外収縮、不整脈、起立性低血圧、不安定血圧	
血液			貧血、ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球増多、好酸球増多	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風	血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK (CPK) 上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿、多尿、血中クレアチニン上昇	腎臓痛、BUN 上昇、腎機能障害、血尿	尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチンC 上昇	
過敏症		発疹、そう痒	蕁麻疹	
皮膚		皮膚乾燥	脱毛、ざ瘡、皮膚炎、色素沈着障害、爪の障害、多汗、乏汗、寝汗	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻咽頭炎、上気道感染、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、鼻乾燥、鼻出血、発声障害	
眼			眼乾燥、緑内障、霧視、結膜出血	
その他	疲労、多飲症	体重変動(増加、減少)、無力症、倦怠感、浮腫、筋骨格痛、筋痙攣、胸痛	背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房嚢胞、易刺激性、LDH 上昇、耳鳴	不正子宮出血

*: 自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。
 **: 常染色体優性多発性う胞腎の国内臨床試験のみで認められた副作用を頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすくとされているため、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、脱水又は口渇が予想される。

処置：呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

(1) 常染色体優性多発性う胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)³⁾において、本剤60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した結果、基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT(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。

(2) 常染色体優性多発性う胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)³⁾において、本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった〔基底細胞癌(本剤投与群0.8%(8/961例)、プラセボ群0.2%(1/483例))、悪性黒色腫(本剤投与群0.2%(2/961例)、プラセボ群0%(0/483例)〕。本剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。

〔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¹⁾。

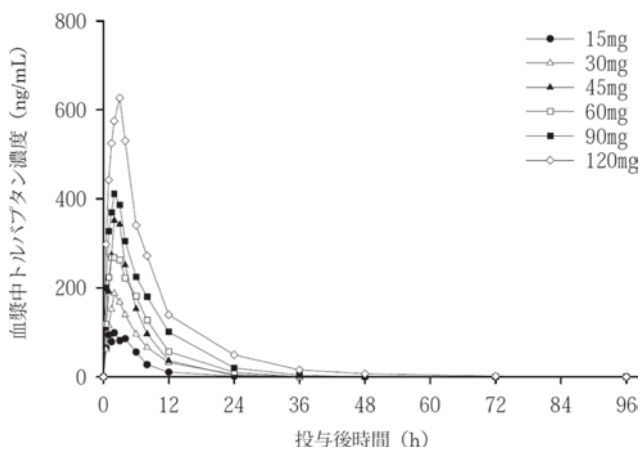


図1 健康成人におけるトルバプタン投与時の血漿中濃度推移(平均値)
6例、30mg群のみ12例

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	1302±553	3.9±1.7
45mg	2.5(1.0~3.0)	363±318	2098±1950	2.9±0.8
60mg	3.0(1.5~4.0)	315±105	2321±634	4.6±0.8
90mg	2.0(1.0~3.0)	429±146	3600±922	5.8±1.4
120mg	2.0(2.0~3.0)	661±276	5908±2091	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)

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1日用量と異なる(〔用法・用量〕の項参照)。

(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) 常染色体優性多発性のう胞腎患者(外国人による成績)

常染色体優性多発性のう胞腎患者に1日120mgを2回(90mg、30mg)に分けて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4に示す⁷⁾。

表4 常染色体優性多発性のう胞腎患者にトルバプタン1日120mg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)
投与7日目	2.0(1.0~9.0)	716±344	6570±3230

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、12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⁾。

健康成人(外国人による成績)に本剤60mg⁸⁾又は90mg⁹⁾を単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与ではC_{max}はそれぞれ1.4倍及び2.0倍、AUCはそれぞれ1.1倍及び1.0倍であった。

(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¹⁰⁾。

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*)¹¹⁾。

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¹²⁾。

5. 相互作用(外国人による成績)

- 健康成人において、強力なCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹³⁾。
- 健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった¹⁴⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ1/6及び1/8になった¹³⁾。
- 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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。
- 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¹⁷⁾。
- 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¹⁸⁾。
- 健康成人において、P糖蛋白質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¹⁹⁾。
- 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²⁰⁾。

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}<30mL/min、C_{cr}=30~60mL/min及びC_{cr}>60mL/min)に本剤60mgを投与した時のAUCは、それぞれ7,360ng·h/mL、6,980ng·h/mL及び3,890ng·h/mLであった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ1.2%、0.6%及び1.0%であった。血漿中遊離型分率を用いて算出した血漿中遊離型濃度のAUCは、C_{cr}<30mL/min、C_{cr}=30~60mL/min及びC_{cr}>60mL/minでそれぞれ71.8ng·h/mL、36.4ng·h/mL及び37.5ng·h/mLであった²¹⁾。

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1618ng·h/mL、重度肝障害患者(Child-pugh分類C)で2172ng·h/mLであった²²⁾。

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²³⁾。

〔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5)²⁴⁾。

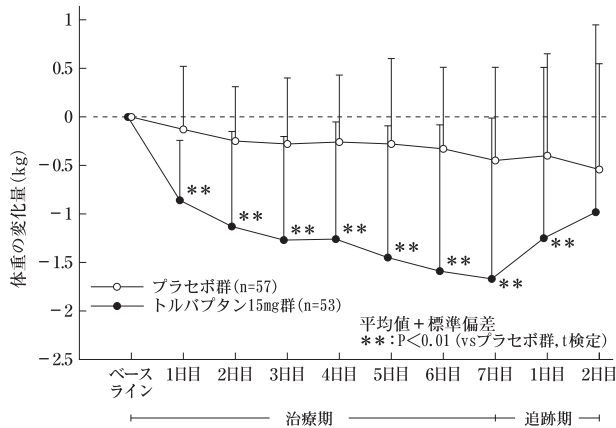


図2 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

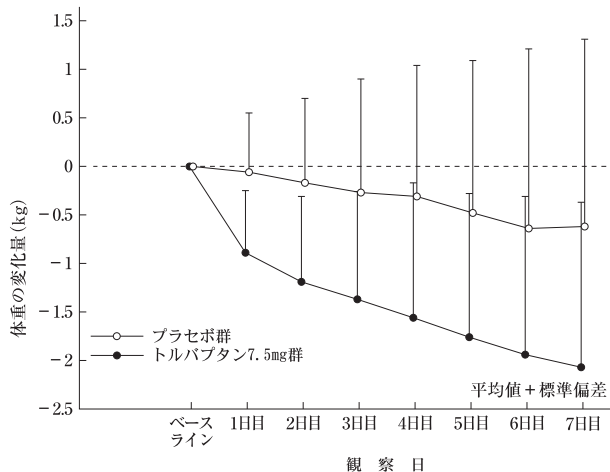
表5 心性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

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

(平均値 ± 標準偏差)

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7.5mg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 -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(頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表6)。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²⁵⁾。



プラセボ群 (80) (78) (79) (74) (73) (71) (70) (71)
トルバブタン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6 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	トルバブタン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)

3. 常染色体優性多発性のう胞腎

第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)³⁾において、常染色体優性多発性のう胞腎患者(1,444例、日本人患者177例を含む)を対象に、本剤45mg/15mg、60mg/30mg、90mg/30mg又はプラセボを朝、夕1日2回3年間経口投与し有効性を検討した。

対象とした常染色体優性多発性のう胞腎患者は、以下の条件を満たした。①20歳(海外は18歳)以上50歳以下、②無作為割付前31日以内のクレアチニクリアランスが60mL/min以上、③無作為割付時のMRIにより腎容積の増加が速いと推定される患者(両側腎容積750mL以上)。

投与は、1日60mg(朝45mg、夕15mg)より開始し、忍容性が認められれば、1日90mg(朝60mg、夕30mg)、1日120mg(朝90mg、夕30mg)と1週ごとに漸増し、各被験者が長期間服用可能な最大用量を3年間投与した。

主要評価項目である両側腎容積の変化率の群間差は -2.7% /年(本剤投与群: 2.8% /年の増加、プラセボ群: 5.5% /年の増加)となり、プラセボ群に比べ本剤投与群で変化率を有意に減少させた($p < 0.001$) (図4)。また、常染色体優性多発性のう胞腎の臨床症状に関する複合評価項目(腎機能悪化、腎臓痛、高血圧悪化、アルブミン尿悪化)においても、複合イベントの発現リスクを有意に減少させた(表7)。複合評価項目の各項目及び腎機能の変化の結果については、表7に示す。日本人部分集団においても同様な結果であった。

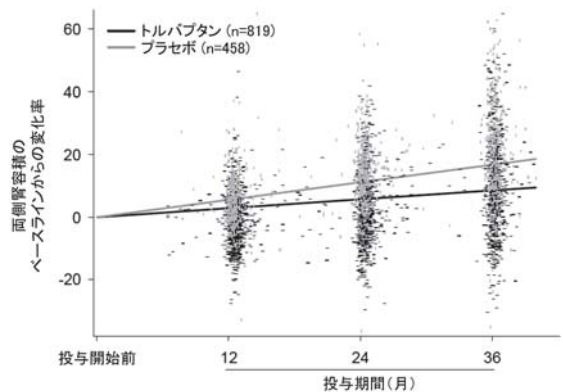


図4 常染色体優性多発性のう胞腎患者における両側腎容積の変化率に対する影響(プラセボとの二重盲検比較試験) 腎容積のベースラインの平均値: トルバブタン群 1,704.8mL、プラセボ群 1,667.5mL

表7 常染色体優性多発性のう胞腎における各評価項目の結果²⁶⁾

		全体集団		日本人集団		
		トルバプタン群	フازه群	トルバプタン群	フازه群	
腎容積の変化率	変化率 ¹⁾	2.80 (n=819)	5.51 (n=458)	1.27 (n=106)	5.04 (n=58)	
	群間差(p値) ⁵⁾	-2.708(p<0.0001)		-3.770(p<0.0001)		
複合評価項目	イベント数 ²⁾	43.94 (n=961)	50.04 (n=483)	40.98 (n=118)	51.87 (n=59)	
	ハザード比(p値) ⁶⁾	0.865(p=0.0095)		0.771(p=0.1281)		
複合評価項目における各項目	腎機能悪化	イベント数 ²⁾	1.85 (n=961)	4.84 (n=483)	1.33 (n=118)	8.25 (n=59)
	腎臓痛	イベント数 ²⁾	4.73 (n=961)	7.30 (n=483)	2.33 (n=118)	2.95 (n=59)
高血圧悪化	イベント数 ²⁾	30.74 (n=961)	32.05 (n=483)	28.32 (n=118)	31.83 (n=59)	
	ハザード比(p値) ⁶⁾	0.642(p=0.0071)		0.767(p=0.6564)		
アルブミン尿悪化	イベント数 ²⁾	8.17 (n=961)	7.75 (n=483)	9.00 (n=118)	8.84 (n=59)	
	ハザード比(p値) ⁶⁾	1.037(p=0.7420)		0.994(p=0.9827)		
腎機能 ³⁾ の変化	変化量 ⁴⁾	-2.609 (n=842)	-3.812 (n=464)	-4.837 (n=108)	-6.279 (n=58)	
	群間差(p値) ⁵⁾	1.203(p<0.0001)		1.442(p=0.0119)		

1) %/年、2) イベント/100観察人年、3) 血清クレアチニンの逆数

4) (mg/mL)⁻¹/年

5) 線形混合モデルによる投与群と時間の交互作用項の検定により算出

6) イベント発生までの時間(再発を含む)について、投与群を因子とした proportional rates/means modelを用いて算出

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) バソプレシンV₂-受容体拮抗作用^{27, 28)}

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、イス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 ± 0.06nmol/Lであった。

(2) 利尿作用^{28, 29)}

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^{30, 31)}

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³²⁾

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。

(5) のう胞腎進行抑制作用^{33, 34, 35, 36)}

トルバプタンは、多発性のう胞腎の動物モデルであるpcyマウス、Pkd^{2NS25/-}マウス及びPCKラットにおいて腎容積の増大を抑制した。

2. 作用機序

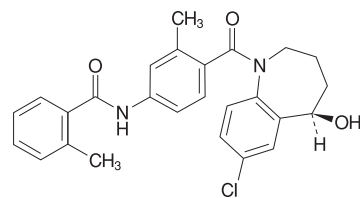
トルバプタンは、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。また、多発性のう胞腎においてはバソプレシンによる細胞内cAMPの上昇を抑制することにより、腎容積及び腎のう胞の増大を抑制する。

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

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

融点：224~228℃

【包装】

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

サムス力錠 15mg：[PTP] 20錠 (10錠×2)、100錠 (10錠×10)

サムス力錠 30mg：[PTP] 10錠 (10錠×1)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- Oi, A. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S91-S99, 2011
- Furukawa, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S83-S89, 2011
- Torres, V. E. et al. : N. Engl. J. Med., 367(25), 2407-2418, 2012
- Kim, S. R. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S5-S17, 2011
- 社内資料(心性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 社内資料(肝性浮腫患者における臨床薬理試験)
- 社内資料(常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした試験)
- 社内資料(食事の影響試験60mg)
- 社内資料(食事の影響試験90mg)
- Shoaf, S. E. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 50(2), 150-156, 2012
- 社内資料(ヒトにおける推定代謝経路)
- 社内資料(吸収、分布、代謝、排泄試験)
- Shoaf, S. E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 73(4), 579-587, 2011
- Shoaf, S. E. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 68(2), 207-211, 2011
- 社内資料(ロバスタチンとの相互作用1)
- 社内資料(ロバスタチンとの相互作用2)
- Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 10(3), 165-171, 2005
- Shoaf, S. E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development, 1(2), 67-75, 2012
- Shoaf, S. E. et al. : J. Clin. Pharmacol., 51(5), 761-769, 2011
- Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 50(2), 213-222, 2007
- Shoaf, S. E. et al. : Kidney Int. 2013[doi:10.1038/ki.2013.350]
- 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)
- 社内資料(年齢、性別による影響)
- Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S33-S45, 2011
- 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)
- 社内資料(常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験：国際共同試験)
- Yamamura, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 287(3), 860-867, 1998
- Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drug Rev., 25(1), 1-13, 2007
- Hirano, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 292(1), 288-294, 2000
- Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S77-S82, 2011
- Onogawa, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S67-S76, 2011
- Miyazaki, T. et al. : Hepatology Research, 43, 1224-1230, 2013
- 社内資料(pcyマウスにおける作用1)

34) 社内資料(pcyマウスにおける作用2)

35) Wang, X. et al. : J. Am. Soc. Nephrol. , 16, 846-851, 2005

36) 社内資料(Pkd2^{NS25/-}マウスにおける作用)

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

サムスカ錠 7.5 mg

サムスカ錠 15 mg

サムスカ錠 30 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

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	12

1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.1 効能・効果設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

1.8.1.2 設定根拠

常染色体優性多発性のう胞腎（以下、ADPKD）は、合併症も含めてその症状の多くが、腎臓や肝臓に多数の嚢胞が発生し、その数と大きさが増加し続けることに起因している。しかし、それらの嚢胞の増大を持続的に抑制する手段が確立されておらず、個々の症例に応じた対症療法が治療の中心となっており、ADPKD 患者の末期においては多数の嚢胞により著しい腎機能低下が認められ、60 歳後半では患者の半数が終末期腎不全へと進行し最終的には血液透析を余儀なくされているのが現状である。このため、ADPKD 患者の QOL を著しく低下させる透析導入に至る腎機能低下の原因と考えられている腎嚢胞の増大を、直接的かつ持続的に抑制する薬剤が強く求められている。

トルバプタンは V₂-受容体拮抗薬であり、腎集合管の V₂-受容体に拮抗して自由水の再吸収を抑制する水利尿薬として作用するとともに、ADPKD 患者での腎嚢胞細胞の V₂-受容体に拮抗して細胞内 cAMP 濃度を低下させ、嚢胞細胞の増殖と嚢胞内への液体流入を阻害し、ADPKD 患者での腎容積の増大を抑制するものと考えられる。したがって、トルバプタンを ADPKD 患者に反復投与することにより、腎嚢胞の増大を持続的に抑制し、ADPKD で認められる腎症状や合併症の発症を抑制又は遅延させることが期待された。これらのことから、ADPKD での腎容積の増大抑制と、それに伴う腎症状や合併症の発症抑制を目指して臨床開発を実施した。

ADPKD 患者を対象としたプラセボ対照の有効性及び安全性の検証試験（TEMPO 試験、156-251）は、世界 15 カ国が参加した国際共同治験として実施した。本治験では、腎機能が保持されており（推定クレアチニンクリアランス ≥ 60 mL/min）、なおかつ最近の両側腎容積から嚢胞の急速な増大が示される被験者（両側腎容積 ≥ 750 mL）において、有効性及び安全性を検討することとした。投与量は、1 日用量 45 + 15 mg（朝夕 2 回投与）より開始して、毎週評価を実施後、用量を 60 + 30 mg、90 + 30 mg へと漸増し、各被験者が長期間服用可能な最大用量を 3 年間投与した。投与量の減量及び増量は、状況に応じて試験期間を通じて可能とした。本治験の概略を表 1.8-1 に示した。

表 1.8-1

ADPKD 患者を対象とした国際共同試験（TEMPO 試験）の概略

試験名 (試験番号)	プラセボ対照二重盲検有効性安全性評価試験 (156- ■■■ -251)
試験 デザイン	多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験
用法・用量	1 日用量 45 + 15 mg (1 日 2 回経口分割投与) より開始し，1 週ごとに用量を 60 + 30 mg, 90 + 30 mg へと漸増し，各被験者が長期間服用可能な最大用量を投与する
投与期間	3 年間
対象	ADPKD 患者
主たる 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • 年齢が 20 歳以上 50 歳までの ADPKD 患者^a • 推定クレアチンクリアランスが 60 mL/min 以上 • 無作為割付時の MRI による両側腎容積が 750 mL 以上
主要評価項目	プラセボ群に対するトルバプタン群 (すべての用量) の両側腎容積 (左右腎容積の合計) の変化率
副次的複合評価項目	<p>プラセボ群に対するトルバプタン群 (すべての用量) の投与時における複数の ADPKD の進行を示す臨床症状が発現するまでの時間。臨床症状とは以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 高血圧の発現/悪化 (血圧測定，治療開始) • 臨床的に問題となる腎臓痛の発現 (医学的介入を要する) • アルブミン尿の発現/悪化 (カテゴリー別) • 腎機能の悪化 (血清クレアチニン値の逆数の Week 3/漸増期終了時から 25%の減少)
その他の副次的評価 項目	<p>プラセボ群に対するトルバプタン群の以下の比較。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血清クレアチニン値の逆数を用いた腎機能の変化 2) ベースライン時に高血圧と判定されなかった被験者での，高血圧治療開始時の安静時平均動脈圧のベースラインからの変化量 3) ベースライン時から最終来院時又は腎臓痛に対する治療の開始前最終来院時までの，腎臓痛スコア (0~10) のベースラインからの変化量の平均 AUC 4) ベースライン時に高血圧と判定されなかった被験者での，高血圧の進行を示すイベント発生までの時間 5) ベースライン時に高血圧治療を受けていた被験者で，高血圧治療薬を継続的に減量できた被験者の割合
試験実施施設	米国，ヨーロッパ，日本を含む世界 15 カ国 129 施設

^a : 試験の実施地域の法律で成人と認められる年齢以上，50 歳まで。

本治験では、ADPKD 患者 2122 例に対してスクリーニングを行い、1445 例をトルバプタン群又はプラセボ群に割り付けた。主要評価項目である両側腎容積の 3 年間の増加率（年率）は、プラセボ群が 5.51%/年の増加であったのに対し、トルバプタン群は 2.80%/年の増加であり有意な減少（減少率 49.2%，95%CI：0.969～0.980， $p < 0.0001$ ）が認められた（図 1.8-1 参照）。

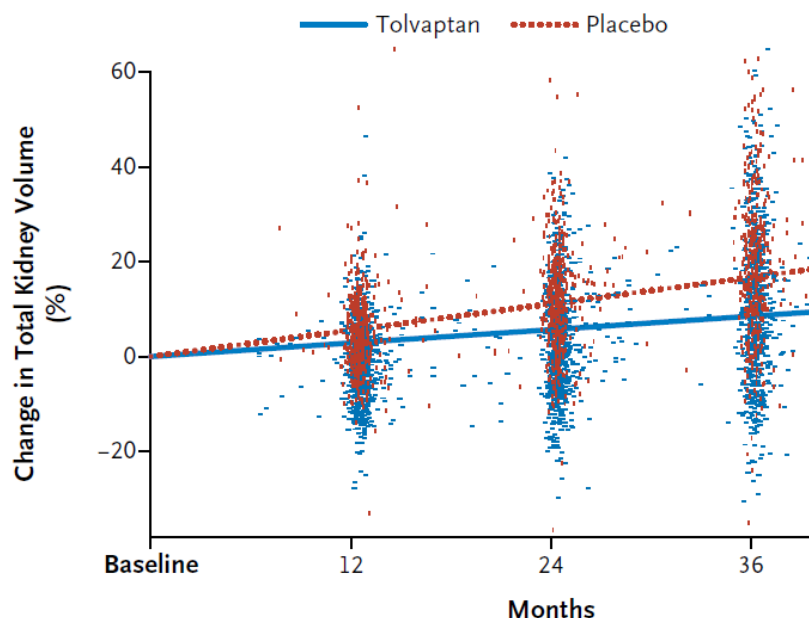


図 1.8-1 両側腎容積の増加率に対するトルバプタンの効果 (156-251)

<資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3.2-1>

副次的複合評価項目である 3 年間の ADPKD 臨床症状（腎機能の悪化，臨床的に問題となる腎臓痛の発現，高血圧の発現/悪化，アルブミン尿の発現/悪化）の発生については，100 観察人年あたりのイベント発生数が，プラセボ群が 50.04 であったのに対し，トルバプタン群は 43.94 であり有意な減少（ハザード比：0.865，95% CI：0.775～0.965， $p = 0.0095$ ）が認められた。イベント判定委員会により判定されたイベントを用いた解析の結果においても，主解析の結果が確認された（ハザード比：0.852，95% CI：0.764～0.951， $p = 0.0044$ ）（表 1.8-2 参照）。

表 1.8-2 副次的複合評価項目：複合イベント発生までの時間（156-251）

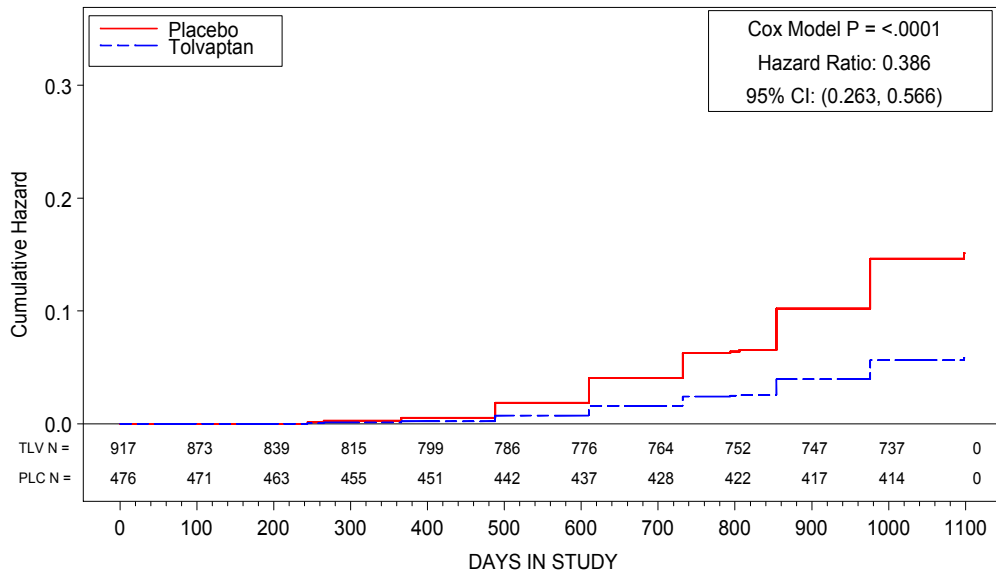
Parameter	Nonadjudicated Composite Events		Adjudicated Composite Events	
	Tolvaptan (N = 961)	Placebo (N = 483)	Tolvaptan (N = 961)	Placebo (N = 483)
Number of events	1049	665	1067	688
Total follow-up years	2387	1329	2387	1329
E/100 follow-up years	43.94	50.04	44.69	51.77
Mean follow-up years	2.48	2.75	2.48	2.75
HR ^a	0.865		0.852	
95% CI ^a	0.775, 0.965		0.764, 0.951	
p-value ^a	0.0095		0.0044	

ADPKD = autosomal dominant polycystic kidney disease; CI = confidence interval; E = event; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat.

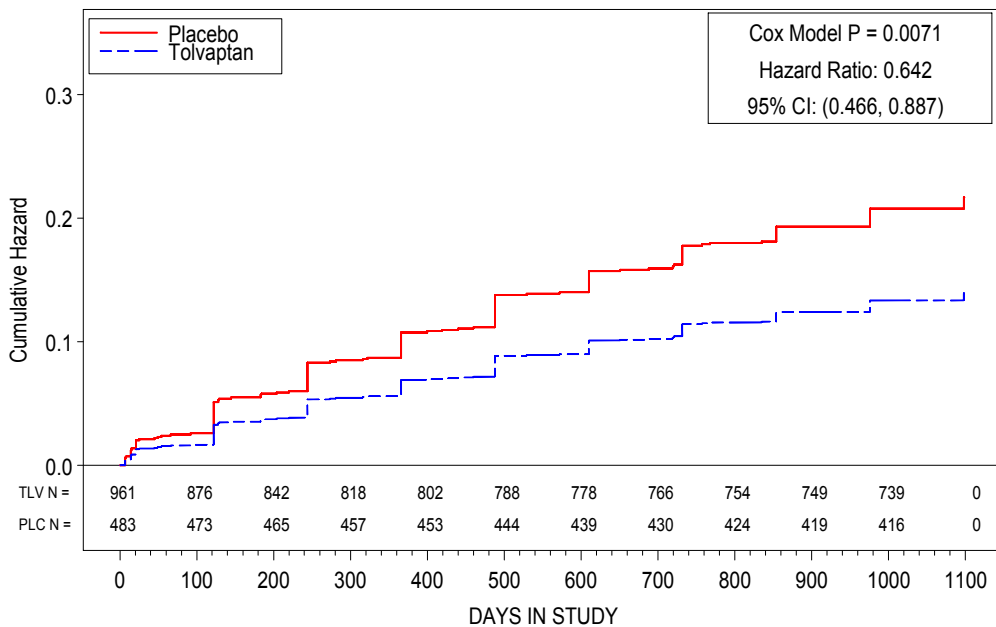
^a Derived from proportional rates/means model of time to recurrent event analysis with factor treatment.

<資料番号 2.7.3 : 表 2.7.3.3.2-9>

副次的複合評価項目を構成する臨床症状の中で、トルバプタンの有効性に寄与したのは、ADPKD に直接関与する臨床症状である腎機能の悪化（ハザード比：0.386, 95% CI: 0.263~0.566, $p < 0.0001$ ）及び臨床的に問題となる腎臓痛の発現（ハザード比：0.642, 95% CI: 0.466~0.887, $p = 0.0071$ ）のイベントであった。高血圧の発現/悪化（ハザード比：0.942, 95% CI: 0.814~1.090, $p = 0.4223$ ）及びアルブミン尿の発現/悪化（ハザード比：1.037, 95% CI: 0.837~1.284, $p = 0.7420$ ）のイベントでは、トルバプタンの有効性は認められなかった。腎臓痛に対するトルバプタンの効果は、投与開始初期から認められ、トルバプタン群とプラセボ群の差はその後の3年間の投与期間を通して維持された。一方、腎機能の悪化については、投与開始18ヵ月後頃から両群でのイベント数が増加したが、これは被験者の腎機能がベースラインから25%低下（腎機能悪化イベントの定義）するのに時間を要するためと考えられる（図 1.8-2 参照）。



Worsening Renal Function



Worsening Renal Pain

図 1.8-2 副次的複合評価項目の腎機能の悪化と臨床的に問題となる腎臓痛の発生までの時間の累積ハザード (156-251)

CI = confidence interval; PLC = placebo; TLV = tolvaptan.

<資料番号 2.7.3 : 図 2.7.3.3.2-7 より抜粋>

本治験で規定された 3 番目の評価項目である血清クレアチニン値の逆数を用いた腎機能の変化率について、両群間の比較を行った。この評価項目でもトルバプタンの有効性が示された。傾きの推定値はトルバプタン群 $-2.609 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ 、プラセボ群 $-3.812 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ であり、投与効果は $+1.203 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ (95% CI : 0.622~1.783, $p < 0.0001$) であった。この結果は、クレアチニンクリアランス又は GFR を推定する他の方法 (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI) を用いた場

合でも同様であった（表 1.8-3 参照）。この結果は、トルバプタンが顕著な腎機能の低下に至る患者数を減少させたという主要な副次的評価項目の結果を裏付けるものである。また、MMRM 解析によって、投与効果は投与初期から認められ、3 年間の投与期間を通して維持されることが示唆された。

表 1.8-3 副次的評価項目：腎機能の変化率（156-251）

Endpoint	Tolvaptan	Placebo
Reciprocal of serum creatinine ($[\text{mg/mL}]^{-1}$)		
Number of subjects	842	464
Mean rate of change per year ^a	-2.555	-3.682
Estimated slope ^b	-2.609	-3.812
Treatment effect ^c	1.203	
95% CI	0.622, 1.783	
p-value ^b	< 0.0001	
eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1.73 m ²)		
Number of subjects	842	464
Mean rate of change per year ^a	-2.680	-3.568
Estimated slope ^b	-2.723	-3.700
Treatment effect ^c	0.977	
95% CI	0.597, 1.357	
p-value ^b	< 0.0001	

CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR_{CKD-EPI} = estimated glomerular filtration rate using the CKD-EPI formula; EOT = end of titration; ITT = intent-to-treat.

Note: Excluding observations deemed unreliable by investigators.

^a Summary statistics are based on slope of change, obtained by regressing renal function data (Week 3/EOT and beyond) against time by subject. Time variable used in the regression is equal to (observation date - Week 3/EOT date)/365.25.

^b Derived from testing the time treatment interaction using linear mixed model in which both intercept and slope are fixed and random effects.

^c An estimate of the difference between the slopes of tolvaptan and placebo.

<資料番号 2.7.3 : 表 2.7.3.3.2-6>

以上、プラセボを対照とした有効性及び安全性の検証試験（156-251）において、トルバプタンの投与により、トルバプタンの作用機序である腎嚢胞増大抑制作用に基づくと考えられる両側腎容積の増大抑制と、それに伴う ADPKD 患者の腎臓に関する臨床症状（腎機能悪化および腎臓痛）の進行抑制が認められた。

これらのことから、トルバプタンでの効能・効果を「腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」とした。

《効能・効果に関連する使用上の注意について》

ADPKD 患者における腎容積増大速度は個人差が大きいこと、有効性及び安全性が認められた上記検証試験（156-251）では、嚢胞の急速な増大が示される被験者（両側腎容積 ≥ 750 mL）を対象とし、同試験でのプラセボ群での両側腎容積の増加率が 5.51%/年であったことから、「以下のいずれにも該当する場合に適用すること。①両側総腎容積が 750 mL 以上であること、②腎容

積増加速度が概ね 5%/年以上であること」を、試験開始時の腎機能に関してクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上の被験者を対象としていることから、「投与開始時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。」を、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載し、注意喚起を行うこととした。

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 1 日 60 mg を 2 回（朝 45 mg，夕方 15 mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg（朝 60 mg，夕方 30 mg），1 日 120mg（朝 90 mg，夕方 30 mg）と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。

1.8.2.2 設定根拠

(1) 推奨用量について

本薬の ADPKD 患者に対する用法・用量は、日本で実施した臨床薬理試験（156-■-001），米国で実施した臨床薬理試験（156-■-249），米国で実施した長期継続投与試験（156-■-250），国際共同治験として実施した TEMPO 試験（156-■-251）の結果に基づいて設定した。

最適な用量を検討するために、尿浸透圧を V₂-受容体拮抗作用の代替指標として用いた。尿浸透圧は通常、バソプレシンが腎臓の遠位集合管で作用している時のみ血漿浸透圧（約 290 mOsm/kg）を上回る。したがって、トラフ時（朝投与前）におけるスポット尿の浸透圧が 300 mOsm/L 未満であれば、常に V₂-受容体が効果的に阻害されていると推測することができる。

日本人の ADPKD 患者 18 例を対象として実施した臨床薬理試験（156-■-001）では、1 日用量 30 mg を 5 日間反復投与した場合、1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回分割投与の方が、長時間バソプレシンの V₂-受容体への結合を阻害することが示唆された（図 1.8-3 参照）。米国で実施された臨床薬理試験（156-■-249）でも、同様の結果であった。

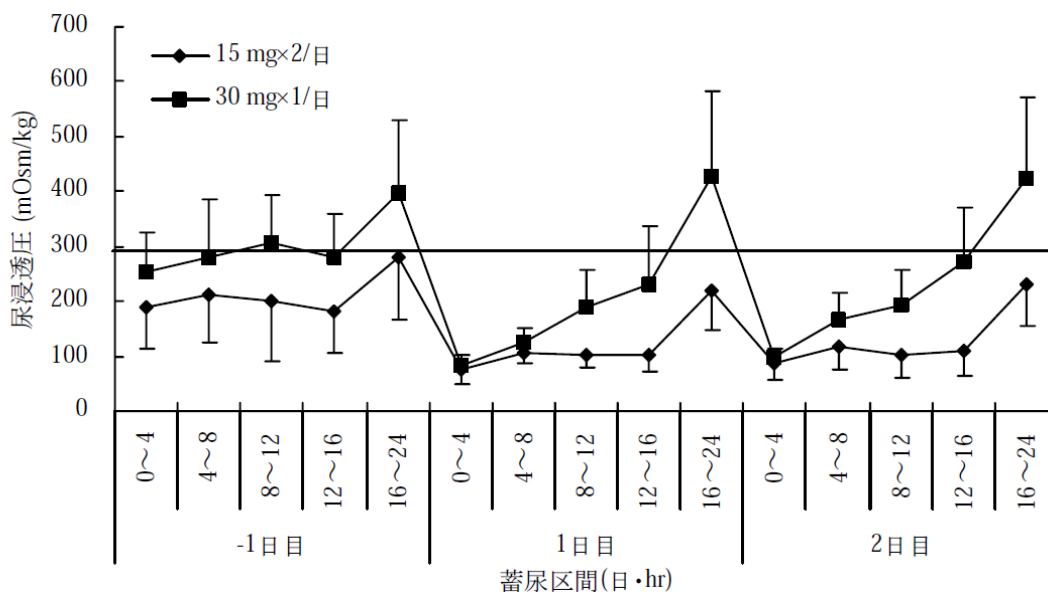


図 1.8-3 尿浸透圧の推移 (156-001)

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.4.2-01 : : 図 7.4-1 より抜粋>

ADPKD 患者を対象として米国で実施した長期試験 (156-250) の漸増/漸減期において、日中に多尿を引き起こすことなく夜間の AVP に対する阻害作用を維持するために、トルバプタン 15 + 15, 30 + 15, 45 + 15, 60 + 30, 90 + 30 mg を朝夕 2 回投与し、被験者 46 例のスポット尿浸透圧をトルバプタンの朝投与前、夕投与前、及び就寝前に測定して、トルバプタンの有効性を評価した。トルバプタンの夕投与前及び就寝前の尿浸透圧は、トルバプタンの用量が高いほど大きく低下した。夕投与前及び就寝前に、尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以下の被験者の割合が 90% を超えた最も低い用量は、45 + 15 mg であり、45 + 15 mg 以上の用量の多くの被験者では、尿浸透圧が少なくとも 1 日に 16 時間は抑制されたと考えられたが、いずれの用量でも尿浸透圧が 300 mOsm/kg を超える被験者がいた (表 1.8-4 参照)。また 90 + 30 mg で忍容性を示した被験者の割合は 46% であった。

表 1.8-4 尿浸透圧が 300 mOsm/kg を超える被験者の割合 (%)
(156-250)

Time of Day	Week of Treatment and Dose					
	Day 0	Week 1 ^a	Week 2	Week 3	Week 4 ^b	
	Baseline n=45 ^c	30 + 15 mg n=45	45 + 15 mg n=43	60 + 30 mg n=43	45 + 15 mg n=14	90 + 30 mg n=27
Prior to First Dose	76	36	30	23	58	15
Prior to Second Dose	67	16	2.3	2.3	7.1	0
Prior to Bedtime	62	8.9	7.0	2.3	8.3	0

n は、各 Week 及び用量で 1 回以上の尿浸透圧の測定値がある例数

^a : Week 1 の後、46 例中 2 例が 15 + 15 mg に減量した。

^b : Week 3 の後、44 例中 28 例が増量し、44 例中 16 例が減量した。

^c : 46 例中 1 例除外のため n = 45

<資料番号 2.7.2 : 表 2.7.2.3-4>

これらの結果から、本薬の ADPKD 患者に対する用法・用量としては、個々の被験者の忍容性を確認しながら長期服用可能な最大用量を投与することが、より多くの患者でより高い有効性を得るために必要と考えられた。すなわち、最適な用法・用量として、有効用量と考えられる用量の中で比較的低い用量である 1 日用量の 45 + 15 mg より投与を開始し、患者の忍容性を確認しながら高用量 (60 + 30, 90 + 30 mg) へと漸増する方法が最適と考えられた。

ADPKD 患者を対象としたトルバプタンの TEMPO 試験 (156-251) では、この用法・用量を用いて 3 年間の投与を実施した。その結果、トルバプタンは良好な忍容性を示し、3 年間の投与で 77.0%の被験者が投与を完了した (プラセボ : 86.2%)。また、両側腎容積の変化率、ADPKD の進行を示す複数の臨床症状が発生するまでの時間、腎機能 (血清クレアチニン値の逆数) 低下の傾きで、トルバプタン群はプラセボ群よりも有意な抑制作用を示した。この結果は、トルバプタンの V₂-受容体拮抗作用による持続的な腎嚢胞の増大抑制により、ADPKD 患者の臨床症状の進行が抑制されることを示すものであり、ADPKD 治療でのトルバプタンの有用性を示している。この TEMPO 試験では、被験者ごとのトルバプタンの最大忍容用量を投与して、トルバプタンの有効性と安全性を評価することを目的としており、トルバプタンの投与用量ごとの評価を目的としていない。長期投与期においても忍容性に基づいた用量の変更を許容しており、途中で主に忍容性の理由から用量を変更した被験者も多かった。

これらのことから、ADPKD 患者に対するトルバプタンの申請用法・用量は、TEMPO 試験での用法・用量に準じて「1 日 60 mg を 2 回 (朝 45 mg, 夕方 15 mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg), 1 日 120mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。」とした。

(2) 食事の影響について

15 mg 錠での食事の影響試験 (156-002) では、健康成人男性にトルバプタン 15 mg 1 日 1

回を交叉法により、空腹下投与及び食後（日本標準食）投与して薬物動態及び薬理作用に対する食事の影響を検討した。食後投与した場合、空腹下投与に比べ C_{max} は 1.28 倍、 AUC_t は 1.09 倍であった。また、海外で実施された 60 mg 錠での食事の影響試験（156-■-256）では、健康成人男性にトルバプタン 60 mg 1 日 1 回を交叉法により、空腹下投与及び食後（高脂肪食）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 1.4 倍、 AUC_t は 1.06 倍であった。さらに、海外で実施された 90 mg 錠での食事の影響試験（156-■-295）では、健康成人男女にトルバプタン 90 mg 1 日 1 回を交叉法により、空腹下投与及び食後（高脂肪食）投与して薬物動態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 1.96 倍、 AUC_{∞} は 0.948 倍であった。トルバプタンの C_{max} は空腹下と比較して食後に 1.96 倍となったが、投与後 6 時間には平均血漿中トルバプタン濃度は空腹下及び食後ともに同程度となり、また、単回投与した時の投与後 12 時間までの平均尿量は、トルバプタン 60 mg から 480 mg 投与まで同様であることが認められている。これらの結果から、15 mg 錠及び 30 mg 錠服用時の食事に関する制限は設けないこととした。

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 号通知「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 号通知「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
<p>警告</p> <p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 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）</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p><u>II-1. 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、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。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。</u></p> <p><u>II-2. 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、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ため、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月 1 回は血清ナトリウム濃度を測定すること。（「2. 重要な基本的注意 III-(5)」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）</u></p> <p><u>II-3. 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総</u></p>	<p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>II-1. 本剤は腎容積増大や腎機能低下の抑制作用を示すが、常染色体優性多発性のう胞腎を完治させる薬剤ではなく、また本剤の投与により、高ナトリウム血症や肝機能障害を引き起こすおそれがあるため、設定した。</p> <p>II-2. 本剤の投与により脱水症状や急激な血清ナトリウム濃度の上昇を引き起こすおそれがあるため、設定した。</p> <p>II-3. 本剤の投与により重篤な肝機能障害が発現するおそれがあるため、設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、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。（「〔禁忌〕II-5.」の項、「2. 重要な基本的注意 III-(2), III-(3)」の項、「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(1)」の項参照）</p>	
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合</p> <p>I-1. 本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>I-2. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕</p> <p>I-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。〕</p> <p>I-4. 高ナトリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕</p> <p>I-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。〕</p> <p>I-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）</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>II-1. 本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>II-2. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕</p> <p>II-3. 高ナトリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕</p> <p>II-4. 重篤な腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満）のある患者〔本剤の効果が期待できない。〕</p> <p>II-5. 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>II-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）</p>	<p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>II-1. 現行の添付文書から変更なし（化合物固有の注意事項のため）。</p> <p>II-2. 現行の添付文書から変更なし（利尿作用共通の注意事項のため）。</p> <p>II-3. 現行の添付文書から変更なし（利尿作用共通の注意事項のため）。</p> <p>II-4. 重篤な腎機能障害のある患者では、のう胞増大抑制による腎機能低下の軽減が期待できないため、設定した。</p> <p>II-5. 本剤の投与により肝障害を増悪させるおそれがあるため、設定した。</p> <p>II-6. 現行の添付文書から変更なし（化合物固有の注意事項のため）。</p>
<p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 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）</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>II-1. 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。</p> <p>II-①両側総腎容積が 750 mL 以上であること。</p> <p>II-②腎容積増大速度が概ね 5%/年以上であること。〔臨床試験には、両側腎容積 750 mL 以上で、腎容積の増加が早いと推定される患者を組み入れた。〕（〔臨床成績〕の項参照）</p> <p>II-2. 投与開始時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。〔臨床試験には、投与開始時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上の患者を組み入れた。〕（〔臨床成績〕の項参照）</p>	<p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>II-1. TEMPO 試験では、嚢胞の急速な増大が示される被験者（両側腎容積 ≥ 750 mL）を対象としており、同試験でのプラセボ群での両側腎容積の増加率が 5.51%/年であったことから、設定した。</p> <p>II-2. TEMPO 試験では、試験開始時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の被験者は対象としていないため、設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>I. 心不全における体液貯留の場合</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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）</p> <p>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 I-(1), I-(2)」の項参照）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>II. 肝硬変における体液貯留の場合</p> <p>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。]</p> <p>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。</p> <p>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。）</p> <p>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 I-(1), I-(2)」の項参照）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p><u>III-(1) 夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前4時間以上空けることが望ましい。</u></p> <p><u>III-(2) 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 III-(1)」の項参照）</p> <p><u>III-(3) CYP3A4 阻害剤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、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。[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）</p>	<p>I. 心不全における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>II. 肝硬変における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>III-(1) 就寝前の投与による夜間頻尿を避けるため、設定した。</p> <p>III-(2) 過剰な利尿に伴う症状が認められた場合には減量が必要となる場合も考えられるため、設定した。</p> <p>III-(3) 本剤の代謝酵素である CYP3A4 が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定の根拠											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>通常 の 用法・用量</th> <th>弱い又は中等度のCYP3A4阻 害剤との併用時の用法・用量 (通常用量の1/2量)</th> <th>強力なCYP3A4阻害剤 との併用時の用法・用量 (通常用量の1/4量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日 60 mg (朝 45mg, 夕方 15 mg)</td> <td>1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)</td> <td>1日 15 mg (朝 11.25 mg, 夕方 3.75 mg)</td> </tr> <tr> <td>1日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg)</td> <td>1日 45 mg (朝 30 mg, 夕方 15 mg)</td> <td>1日 22.5 mg (朝 15 mg, 夕方 7.5 mg)</td> </tr> <tr> <td>1日 120 mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg)</td> <td>1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)</td> <td>1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)</td> </tr> </tbody> </table>	通常 の 用法・用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻 害剤との併用時の用法・用量 (通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤 との併用時の用法・用量 (通常用量の1/4量)	1日 60 mg (朝 45mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)	1日 15 mg (朝 11.25 mg, 夕方 3.75 mg)	1日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg)	1日 45 mg (朝 30 mg, 夕方 15 mg)	1日 22.5 mg (朝 15 mg, 夕方 7.5 mg)	1日 120 mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg)	1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)	<p>III-(4) 重度の腎機能障害のある患者では減量すること。〔クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の患者で本剤の血漿中濃度が増加する。〕（〔薬物動態〕の項参照）</p>	<p>III-(4) クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の患者で本剤の血漿中濃度が増加するため、設定した。</p>
通常 の 用法・用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻 害剤との併用時の用法・用量 (通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤 との併用時の用法・用量 (通常用量の1/4量)												
1日 60 mg (朝 45mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)	1日 15 mg (朝 11.25 mg, 夕方 3.75 mg)												
1日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg)	1日 45 mg (朝 30 mg, 夕方 15 mg)	1日 22.5 mg (朝 15 mg, 夕方 7.5 mg)												
1日 120 mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg)	1日 60 mg (朝 45 mg, 夕方 15 mg)	1日 30 mg (朝 22.5 mg, 夕方 7.5 mg)												
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合</p> <p><u>I-(1)</u> 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）</p> <p><u>I-(2)</u> 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 <u>I-(1)</u> 重大な副作用 <u>I-(2)</u> 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p><u>I-(3)</u> 高カリウム血症の患者〔本剤の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）</p> <p><u>I-(4)</u> 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 <u>I-(1)</u> 重大な副作用 <u>I-(1)</u> 腎不全」の項参照）</p> <p><u>I-(5)</u> 肝性脳症を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。〕</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p><u>II-(1)</u> 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 I-(1) 重大な副作用 I-(2) 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p><u>II-(2)</u> 高カリウム血症の患者〔本剤の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 <u>III-(7)</u>」の項参照）</p> <p><u>II-(3)</u> 腎機能が低下している患者〔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 I-(1) 重大な副作用 I-(1) 腎不全」の項参照）</p>	<p>I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合 II-(1), (2) 現行の添付文書から変更なし（利尿作用共通の注意事項のため）。「低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満を含む）の患者」については、「低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること」を「2. 重要な基本的注意 II-(5)」に記載した。 II-(3) 腎機能が低下している患者では、利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがあるため、設定した。</p>													
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>I. 心不全における体液貯留の場合</p> <p><u>I-(1)</u> 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。</p> <p><u>I-(2)</u> 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。</p> <p><u>I-(3)</u> 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 <u>I-(1)</u> 重大な副作用 <u>I-(3)</u> 高ナトリウム血症」の項参照）</p>	<p>I. 心不全における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p>													

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>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 I-(1)重大な副作用 I-3)高ナトリウム血症」の項参照）</p> <p>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 I-(1)」の項参照）</p> <p>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 I-(3)」の項参照）</p> <p>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(1)」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>II. 肝硬変における体液貯留の場合</p> <p>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。</p> <p>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(1)」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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.</p>	<p>II. 肝硬変における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>慎重投与 I-(1)」の項参照)</p> <p>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 I-(3)」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>Ⅲ. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p><u>III-(1) 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、次の点に注意すること。</u></p> <p><u>III-① 飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。</u></p> <p><u>III-② 用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。</u></p> <p><u>III-③ 増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。</u></p> <p><u>III-(2) 本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日 120 mg 投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。</u></p> <p><u>III-(3) 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ので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。（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(1)」の項参照）</u></p> <p><u>III-(4) 投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始すること。</u></p> <p><u>III-(5) 高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月 1 回は測定すること。異常が認められた場合は、減量又は中止すること。（「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></p> <p><u>III-(6) 投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、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、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。</u></p> <p>III-(7) 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 II-(2)」の項参照）</p> <p><u>III-(8) 本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。</u></p> <p><u>III-(9) 失神、意識消失、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の操作に従事させないよう注意すること。</u></p> <p><u>III-(10) 本剤の投与により緑内障があらわれることがあるの</u></p>	<p>Ⅲ. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合</p> <p>III-(1)</p> <p>III-① 患者自身による水分収支の管理が特に重要となるため設定した。</p> <p>III-② 用量増量時又は減量時の急激な体重変化は、水分収支の管理が不良の恐れがあるため設定した。</p> <p>III-③ 増量直後には、水分収支の管理が不十分になる恐れがあるため設定した。</p> <p>III-(2) 本剤の高用量投与により肝機能障害をはじめとする副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるため、設定した。</p> <p>III-(3) 本剤の投与により重篤な肝機能障害が発現するおそれがあるため、設定した。</p> <p>III-(4) 本剤の利尿作用により脱水症状が増悪するおそれがあるため、設定した。</p> <p>III-(5) 本剤の利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇を引き起こすおそれがあるため、設定した。</p> <p>III-(6) 低ナトリウム血症の患者に本剤の投与を開始した場合は、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ため、設定した。</p> <p>III-(7) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるため、設定した。</p> <p>III-(8) 本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少し、血中尿酸が上昇するおそれがあるため、設定した。</p> <p>III-(9) 本剤の投与により失神、意識消失、めまいがあらわれることがあるため、企業中核データシート（第1版）を参考に設定した。</p> <p>III-(10) 本剤の投与により緑内障が発現するお</p>

使用上の注意（案）		設定の根拠																					
で、定期的に検査を行うことが望ましい。		それがあるため、設定した。																					
<p>3. 相互作用</p> <p>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）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース</td> <td>代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤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開始すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）</td> <td>本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。（〔薬物動態〕の項参照）</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort, セントジョーンズワート）含有食品</td> <td>代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。</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 アリスキレンフマル酸塩等</td> <td>これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>バソプレシン誘導体 デスマプレシン酢酸塩水和物等</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤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開始すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	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ため、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	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 デスマプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	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。	CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の血漿中濃度が増加するため、設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤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開始すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	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ため、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	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 デスマプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	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。																					

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>4. 副作用</p> <p>心不全における体液貯留の場合 <u>国内臨床試験</u>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）</p> <p>肝硬変における体液貯留の場合 <u>国内臨床試験</u>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）</p> <p>常染色体優性多発性のう胞腎の場合 <u>国際共同試験</u>において、安全性解析対象症例 961 例中（日本人 118 例を含む）851 例（日本人 117 例を含む）（88.6%）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 677 件（70.4%）、頻尿 503 件（52.3%）、多尿 366 件（38.1%）、頭痛 135 件（14.0%）、多飲症 100 件（10.4%）等であった。（効能追加時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 腎不全（1%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。</p> <p>2) 血栓塞栓症（1%未満）：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、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。</p> <p>3) 高ナトリウム血症（1～5%未満）：本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意 I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)、<u>III-(5)</u>」の項参照）</p> <p>4) 肝機能障害（5%以上）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、AI-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。また、<u>肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。</u>（「2.重要な基本的注意 I-(7)、II-(2)、<u>III-(3)</u>」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>6) 過度の血圧低下（頻度不明*）、心室細動（頻度不明*）、心室頻拍（1%未満）：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。</p> <p>7) 肝性脳症（1%未満）：肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるため、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</p>	<p>心不全における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>肝硬変における体液貯留の場合 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>常染色体優性多発性のう胞腎の場合 TEMPO 試験の試験結果に基づき、症例数及び副作用頻度を記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 発現頻度の情報を更新した。</p> <p>2) 発現頻度の情報を更新した。</p> <p>3) 発現頻度の情報を更新した。</p> <p>4) 発現頻度の情報を更新した。肝機能障害の回復を確認する必要があるため、追記した。</p> <p>5) 現行の添付文書から変更なし。</p> <p>6) 発現頻度の情報を更新した。</p> <p>7) 発現頻度の情報を更新した。</p>

使用上の注意（案）					設定の根拠																																																												
<p>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。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛, めまい</td> <td>不眠症</td> <td>失神, 意識消失, 睡眠障害, 嗜眠, 傾眠, ナルコレプシン, 注意力障害, 感覚鈍麻, 不随意性筋収縮, 錯感覚, 不安, うつ病, リビドー減退, 神経過敏, パニック発作</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇, 便秘</td> <td>食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 味覚異常, 消化不良, 腹痛, 腹部膨満</td> <td>胃食道逆流性疾患, 食道炎, 裂孔ヘルニア, 腹部不快感, 心窩部不快感, 口唇乾燥, 鼓腸, 胃腸炎, 胃炎, 胃腸障害, 憩室炎, 結腸ポリープ, 嚥下障害, 消化管運動障害, 舌痛, 舌苔, 舌変色, 口唇炎, 口内炎, 口の感覚鈍麻, 食欲亢進, 膈ヘルニア, 呼吸臭, 痔核</td> <td>過敏性腸症候群</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>血圧上昇, 血圧低下, 動悸</td> <td>頻脈, 期外収縮, 不整脈, 起立性低血圧, 不安定血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血, ヘモグロビン低下, 平均赤血球容積増加, 血小板減少, 白血球増多, 好酸球増多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>血中尿酸上昇</td> <td>脱水, 高カリウム血症, 糖尿病, 高血糖, 脂質異常症, 痛風</td> <td>血液浸透圧上昇, 血液量減少症, 低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 低血糖, 低リン血症, CK(CPK)上昇</td> <td>血中抗利尿ホルモン増加,</td> </tr> <tr> <td>腎臓・泌尿器</td> <td>頻尿, 多尿, 血中クレアチニン上昇</td> <td>腎臓痛, BUN上昇, 腎機能障害, 血尿</td> <td>尿浸透圧低下, 尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 尿閉, 乏尿, 尿路感染, 膀胱痛, 腎結石, シスタチンC上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹, そう痒</td> <td>蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>皮膚乾燥</td> <td>脱毛, ざ瘡, 皮膚炎, 色素沈着障害, 爪の障害, 多汗, 乏汗, 寝汗</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>咳嗽, 呼吸困難</td> <td>鼻咽頭炎, 上気道感染, 扁桃炎, 副鼻腔炎, 喘息, 気管支炎, 口腔咽頭痛, 咽喉乾燥, 鼻乾燥, 鼻出血, 発声障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>眼乾燥, 緑内障, 霧視, 結膜出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労, 多飲症*</td> <td>体重変動(増加, 減少), 無力症, 倦怠感, 浮腫, 筋骨格痛, 筋痙縮, 胸痛</td> <td>背部痛, 関節痛, 四肢痛, 疼痛, 側腹部痛, 冷感, 発熱, ほてり, 熱感, 粘膜乾燥, ウイルス感染, カンジタ症, 真菌感染, 筋硬直, 関節腫脹, 勃起不全, 月経過多, 不規則月経, 乳房嚢胞, 易刺激性, LDH上昇, 耳鳴</td> <td>不正子宮出血</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。 **: 常染色体優性多発性のう胞腎の国内臨床試験のみで認められた副作用を頻度不明とした。</p>					種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明**	精神神経系	頭痛, めまい	不眠症	失神, 意識消失, 睡眠障害, 嗜眠, 傾眠, ナルコレプシン, 注意力障害, 感覚鈍麻, 不随意性筋収縮, 錯感覚, 不安, うつ病, リビドー減退, 神経過敏, パニック発作		消化器	口渇, 便秘	食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 味覚異常, 消化不良, 腹痛, 腹部膨満	胃食道逆流性疾患, 食道炎, 裂孔ヘルニア, 腹部不快感, 心窩部不快感, 口唇乾燥, 鼓腸, 胃腸炎, 胃炎, 胃腸障害, 憩室炎, 結腸ポリープ, 嚥下障害, 消化管運動障害, 舌痛, 舌苔, 舌変色, 口唇炎, 口内炎, 口の感覚鈍麻, 食欲亢進, 膈ヘルニア, 呼吸臭, 痔核	過敏性腸症候群	循環器		血圧上昇, 血圧低下, 動悸	頻脈, 期外収縮, 不整脈, 起立性低血圧, 不安定血圧		血液			貧血, ヘモグロビン低下, 平均赤血球容積増加, 血小板減少, 白血球増多, 好酸球増多		代謝	血中尿酸上昇	脱水, 高カリウム血症, 糖尿病, 高血糖, 脂質異常症, 痛風	血液浸透圧上昇, 血液量減少症, 低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 低血糖, 低リン血症, CK(CPK)上昇	血中抗利尿ホルモン増加,	腎臓・泌尿器	頻尿, 多尿, 血中クレアチニン上昇	腎臓痛, BUN上昇, 腎機能障害, 血尿	尿浸透圧低下, 尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 尿閉, 乏尿, 尿路感染, 膀胱痛, 腎結石, シスタチンC上昇		過敏症		発疹, そう痒	蕁麻疹		皮膚		皮膚乾燥	脱毛, ざ瘡, 皮膚炎, 色素沈着障害, 爪の障害, 多汗, 乏汗, 寝汗		呼吸器		咳嗽, 呼吸困難	鼻咽頭炎, 上気道感染, 扁桃炎, 副鼻腔炎, 喘息, 気管支炎, 口腔咽頭痛, 咽喉乾燥, 鼻乾燥, 鼻出血, 発声障害		眼			眼乾燥, 緑内障, 霧視, 結膜出血		その他	疲労, 多飲症*	体重変動(増加, 減少), 無力症, 倦怠感, 浮腫, 筋骨格痛, 筋痙縮, 胸痛	背部痛, 関節痛, 四肢痛, 疼痛, 側腹部痛, 冷感, 発熱, ほてり, 熱感, 粘膜乾燥, ウイルス感染, カンジタ症, 真菌感染, 筋硬直, 関節腫脹, 勃起不全, 月経過多, 不規則月経, 乳房嚢胞, 易刺激性, LDH上昇, 耳鳴	不正子宮出血	常染色体優性多発性のう胞腎患者での試験結果を追加し、表内容を更新した。
種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明**																																																													
精神神経系	頭痛, めまい	不眠症	失神, 意識消失, 睡眠障害, 嗜眠, 傾眠, ナルコレプシン, 注意力障害, 感覚鈍麻, 不随意性筋収縮, 錯感覚, 不安, うつ病, リビドー減退, 神経過敏, パニック発作																																																														
消化器	口渇, 便秘	食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 味覚異常, 消化不良, 腹痛, 腹部膨満	胃食道逆流性疾患, 食道炎, 裂孔ヘルニア, 腹部不快感, 心窩部不快感, 口唇乾燥, 鼓腸, 胃腸炎, 胃炎, 胃腸障害, 憩室炎, 結腸ポリープ, 嚥下障害, 消化管運動障害, 舌痛, 舌苔, 舌変色, 口唇炎, 口内炎, 口の感覚鈍麻, 食欲亢進, 膈ヘルニア, 呼吸臭, 痔核	過敏性腸症候群																																																													
循環器		血圧上昇, 血圧低下, 動悸	頻脈, 期外収縮, 不整脈, 起立性低血圧, 不安定血圧																																																														
血液			貧血, ヘモグロビン低下, 平均赤血球容積増加, 血小板減少, 白血球増多, 好酸球増多																																																														
代謝	血中尿酸上昇	脱水, 高カリウム血症, 糖尿病, 高血糖, 脂質異常症, 痛風	血液浸透圧上昇, 血液量減少症, 低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 低血糖, 低リン血症, CK(CPK)上昇	血中抗利尿ホルモン増加,																																																													
腎臓・泌尿器	頻尿, 多尿, 血中クレアチニン上昇	腎臓痛, BUN上昇, 腎機能障害, 血尿	尿浸透圧低下, 尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 尿閉, 乏尿, 尿路感染, 膀胱痛, 腎結石, シスタチンC上昇																																																														
過敏症		発疹, そう痒	蕁麻疹																																																														
皮膚		皮膚乾燥	脱毛, ざ瘡, 皮膚炎, 色素沈着障害, 爪の障害, 多汗, 乏汗, 寝汗																																																														
呼吸器		咳嗽, 呼吸困難	鼻咽頭炎, 上気道感染, 扁桃炎, 副鼻腔炎, 喘息, 気管支炎, 口腔咽頭痛, 咽喉乾燥, 鼻乾燥, 鼻出血, 発声障害																																																														
眼			眼乾燥, 緑内障, 霧視, 結膜出血																																																														
その他	疲労, 多飲症*	体重変動(増加, 減少), 無力症, 倦怠感, 浮腫, 筋骨格痛, 筋痙縮, 胸痛	背部痛, 関節痛, 四肢痛, 疼痛, 側腹部痛, 冷感, 発熱, ほてり, 熱感, 粘膜乾燥, ウイルス感染, カンジタ症, 真菌感染, 筋硬直, 関節腫脹, 勃起不全, 月経過多, 不規則月経, 乳房嚢胞, 易刺激性, LDH上昇, 耳鳴	不正子宮出血																																																													
5. 高齢者への投与					現行の添付文書から変更なし。																																																												
<p>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。</p>																																																																	
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与					現行の添付文書から変更なし。																																																												
<p>(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、</p>																																																																	

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>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。〕</p>	
<p>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。）</p>	<p>現行の添付文書から変更なし。</p>
<p>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。</p>	<p>現行の添付文書から変更なし。</p>
<p>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。〕</p>	<p>現行の添付文書から変更なし。</p>
<p>10. その他の注意 (1) 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（国際共同試験）において，本剤 60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した結果，基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇，かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT（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。 (2) 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（国際共同試験）において，本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった〔基底細胞癌（本剤投与群 0.8%（8/961例），プラセボ群 0.2%（1/483例）），悪性黒色腫（本剤投与群 0.2%（2/961例），プラセボ群 0%（0/483例））〕。本剤との関連性は全ての症例で否定され，日本人での発現はなかった。</p>	<p>(1)常染色体優性多発性のう胞腎に対する適応が承認となるため，「適応外であるが」の文言を削除した。 (2)TEMPO試験において，海外で皮膚新生物が比較対照群に比べて本剤群で多く発現したため，記載した。</p>

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）

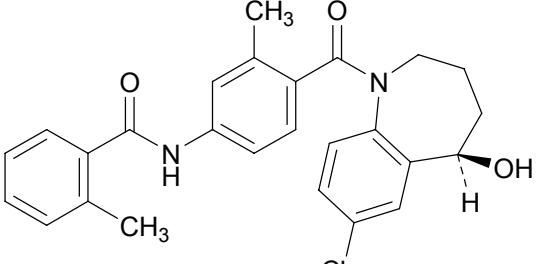
N-{4-[(5*RS*)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide

[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	<i>N</i> -{4-[(5 <i>RS</i>)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide					
構造式	 <p style="text-align: right;">及び鏡像異性体</p>					
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 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. 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 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。 					
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				
	反復					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主 な 所 見
	ラット	26 週間	経口	0, 30, 100, 1000	雄: 1000 雌: 100	1000 mg/kg/日: 雌に一般状態の著しい悪化 (給水条件改善で回復)
	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)

<p>副作用 (臨床検査値 の異常を含む)</p>	<p>○心性浮腫を対象とした国内試験で認められた副作用</p> <table border="0"> <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> <p>○肝性浮腫を対象とした国内試験で認められた副作用</p> <table border="0"> <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>口渇</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>頻尿</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>不眠症</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>血中尿酸上昇</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>BUN 上昇</td> <td>14 等</td> </tr> </table>	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	口渇	83	頻尿	45	不眠症	20	血中尿酸上昇	20	BUN 上昇	14 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																												
口渇	83																												
頻尿	45																												
不眠症	20																												
血中尿酸上昇	20																												
BUN 上昇	14 等																												
<p>会社名</p>	<p>大塚製薬株式会社 製剤：製造</p>																												

(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 ○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>○腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制</u> (下線部：追加)
用 法 ・ 用 量	1. 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。 2. 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 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。 3. <u>常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合</u> <u>通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回 (朝 45 mg, 夕方 15 mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg, 夕方 30 mg) , 1 日 120mg (朝 90 mg, 夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。</u> (下線部：追加)
劇薬等の指定	
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) <u>サムスカ錠 30 mg (1 錠中トルバプタン 30 mg を含有)</u> (下線部：追加)
毒 性	

副作用 (臨床検査値 の異常を含む)	○心性浮腫を対象とした国内試験で認められた副作用									
	副作用発現率 143/213=67.1%									
	副作用の種類 件数									
	<table> <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>	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
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									
○肝性浮腫を対象とした国内試験で認められた副作用										
副作用発現率 162/266=60.9%										
副作用の種類 件数										
<table> <tr><td>口渇</td><td>83</td></tr> <tr><td>頻尿</td><td>45</td></tr> <tr><td>不眠症</td><td>20</td></tr> <tr><td>血中尿酸上昇</td><td>20</td></tr> <tr><td>BUN 上昇</td><td>14 等</td></tr> </table>	口渇	83	頻尿	45	不眠症	20	血中尿酸上昇	20	BUN 上昇	14 等
口渇	83									
頻尿	45									
不眠症	20									
血中尿酸上昇	20									
BUN 上昇	14 等									
○常染色体優性多発性のう胞腎を対象とした国際共同試験で認められた副作用										
副作用発現率 <u>851/961=88.6%</u>										
副作用の種類 件数										
<table> <tr><td><u>口渇</u></td><td><u>677</u></td></tr> <tr><td><u>頻尿</u></td><td><u>503</u></td></tr> <tr><td><u>多尿</u></td><td><u>366</u></td></tr> <tr><td><u>頭痛</u></td><td><u>135</u></td></tr> <tr><td><u>多飲症</u></td><td><u>100 等</u></td></tr> </table>	<u>口渇</u>	<u>677</u>	<u>頻尿</u>	<u>503</u>	<u>多尿</u>	<u>366</u>	<u>頭痛</u>	<u>135</u>	<u>多飲症</u>	<u>100 等</u>
<u>口渇</u>	<u>677</u>									
<u>頻尿</u>	<u>503</u>									
<u>多尿</u>	<u>366</u>									
<u>頭痛</u>	<u>135</u>									
<u>多飲症</u>	<u>100 等</u>									
	(下線部：追加)									
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
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.1	製剤成分	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2-1	OPC-41061錠 15mg 標準製剤の選択	大塚製薬株式会社	20██年██月~20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-2	OPC-41061錠 15 mg, 30 mg 溶出比較試験	大塚製薬株式会社	20██年██月~20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-3	OPC-41061錠 7.5 mg, 15 mg, 30 mg 溶出比較試験 試験法バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月~20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-4	トルバプタン30mg錠 標準製剤の選択	大塚製薬株式会社	20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-5	トルバプタン30 mg錠の臨床用製剤と市販予定製剤の溶出同等性試験	大塚製薬株式会社	20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-6	OPC-41061錠15 mg溶出比較試験(臨床製剤と市販予定製剤の比較)	大塚製薬株式会社	20██年██月~20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	—	—	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
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-1	サムスカ錠 30 mg 確認試験のバリデーション	大塚製薬株式会社	20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	サムスカ錠 30 mg 溶出試験法のバリデーション	大塚製薬株式会社	20 年 月～20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	サムスカ錠 30mg 定量法及び含量均一性試験法のバリデーション	大塚製薬株式会社	20 年 月～ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	—	—	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
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6-1	サムスカ錠 30 mgの規格及び試験方法	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	サムスカ錠 30 mgの長期保存試験(12箇月)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-2	サムスカ錠 30 mgの加速試験	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-3	サムスカ錠 30 mgの苛酷試験	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-4	サムスカ錠 30 mgの使用時試験	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-5	サムスカ錠 30 mgの長期保存試験(18箇月)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-6	サムスカ錠 30 mgの長期保存試験(24箇月)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	—	—	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
4.2.1.1-01	Effects of OPC-41061 on Polycystic Kidney Disease Development in Male pcy Mice (報告書番号028192)	■■■■	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
4.2.1.1-02	Dose-related Effects of Tolvaptan on the Development of Polycystic Kidney in pcy Mice (報告書番号028257)	■■■■	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
4.2.1.1-03	Serum Concentrations of OPC-41061 in Male and Female pcy Mice After OPC-41061 Administration via Animal Diet Containing OPC-41061 at 0.01 and 0.1% (報告書番号028160)	■■■■	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
4.2.1.1-04	OPC-41061 Treatment of Polycystic Kidney Disease Part I: Effects of OPC-41061 in PCK Rats (報告書番号016916)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-05	Effects of OPC-156 on the Development of Polycystic Kidney Disease in PCK Rats (報告書番号017738)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-06	Aquaretic Effects of OPC-41061 in Conscious Male Rats - Comparison Between Forced Oral Administration and Unforced Oral Administration by Mixing With Food - (報告書番号017316)	■■■■	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
4.2.1.1-07	OPC-41061 Treatment of Polycystic Kidney Disease Part II: Effects of OPC-41061 in Pkd2 ^{WS25/-} Mice (報告書番号017968)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-08	OPC41061 in the Treatment of Polycystic Kidney Disease in pcy Mice (報告書番号018373)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■	海外	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
4.2.1.1-09	Effects of OPC-41061 on AVP-mediated Proliferation Response of Polycystic Kidney Cells in Culture (報告書番号019680)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.3-01	A Hereditary Model of Slowly Progressive Polycystic Kidney Disease in the Mouse	Takahashi H, Calvet JP, Dittmore-Hoover D, Yoshida K, Grantham JJ, Gattone VH 2nd	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 1991;1:980-9	—
4.3-02	Characterization of a Novel Polycystic Kidney Rat Model With Accompanying Polycystic Liver	Katsuyama M, Masuyama T, Komura I, Hibino T, Takahashi H	—	—	—	Exp Anim. 2000;49:51-5	—
4.3-03	Body Weight, Hematology, Blood Chemistry and Reproduction Data in Our Facility	Katsuyama M, Hasegawa K	—	—	—	In: Matsuzawa T, Inoue H, editors. Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats - 1998. Tokyo: BEST PRINTING; 1998. p.15-8	—
4.3-04	Somatic Inactivation of Pkd2 Results in Polycystic Kidney Disease	Wu G, D'Agati V, Cai Y, Markowitz G, Park JH, Reynolds DM, et al	—	—	—	Cell. 1998;93:177-88	—
4.3-05	Cyclic AMP Promotes Growth and Secretion in Human Polycystic Kidney Epithelial Cells	Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, et al	—	—	—	Kidney Int. 2004;66:964-73	—

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
4.3-06	Tolvaptan Inhibits ERK-dependent Cell Proliferation, Cl ⁻ Secretion, and In Vitro Cyst Growth of Human ADPKD Cells Stimulated by Vasopressin	Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, Pinto CS, Wallace DP	—	—	—	Am J Physiol Renal Physiol. 2011;301:F1005-13	—
4.3-07	Co-assembly of Polycystin-1 and -2 Produces Unique Cation-permeable Currents	Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Bhunia AK, Piontek K, Tsiokas L, et al	—	—	—	Nature. 2000;408:990-4	—
4.3-08	cAMP Stimulates the In Vitro Proliferation of Renal Cyst Epithelial Cells by Activating the Extracellular Signal-regulated Kinase Pathway	Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, Eppler JW, Wallace DP, Nagao S, et al	—	—	—	Kidney Int. 2000;57:1460-71	—
4.3-09	cAMP Regulates Cell Proliferation and Cyst Formation in Autosomal Polycystic Kidney Disease Cells	Hanaoka K, Guggino WB	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 2000;11:1179-87	—
4.3-10	Calcium Restriction Allows cAMP Activation of the B-Raf/ERK Pathway, Switching Cells to a cAMP-dependent Growth-stimulated Phenotype	Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS, Hempson SJ, Grantham JJ, Calvet JP	—	—	—	J Biol Chem. 2004;279:40419-30	—
4.3-11	The Influence of Hypervolemia on Electrolytes Level and Hormones Regulating Volemia in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	Michalski A, Grzeszczak W	—	—	—	Pol Arch Med Wewn. 1996;96:329-43	—

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
4.3-12	Copeptin, a Surrogate Marker of Vasopressin, Is Associated With Disease Severity in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	Meijer E, Bakker SJL, van der Jagt EJ, Navis G, de Jong PE, Struck J, et al	—	—	—	Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:361-8	—
4.3-13	Increased Water Intake Decreases Progression of Polycystic Kidney Disease in the PCK Rat	Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, et al	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 2006;17:2220-7	—
4.3-14	Vasopressin Directly Regulates Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease	Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 2008;19:102-8	—
4.3-15	Inhibition of Renal Cystic Disease Development and Progression by a Vasopressin V2 Receptor Antagonist	Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE	—	—	—	Nat Med. 2003;9:1323-6	—
4.3-16	Effective Treatment of an Orthologous Model of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd	—	—	—	Nat Med. 2004;10:363-4	—
4.3-17	Association of Urinary Biomarkers With Disease Severity in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Cross-sectional Analysis	Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, Bakker SJL, van Oeveren W, Rook M, et al	—	—	—	Am J Kidney Dis. 2010;56:883-95	—

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
4.3-18	Cyclic AMP Activates B-Raf and ERK in Cyst Epithelial Cells From Autosomal-dominant Polycystic Kidneys	Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, Belibi FA, Cowley BD Jr, Pelling JC, et al	—	—	—	Kidney Int. 2003;63:1983-94	—
4.3-19	Effects of Incremental Infusions of Arginine Vasopressin on Adrenocorticotropin and Cortisol Secretion in Man	Hensen J, Hader O, Bähr V, Oelkers W	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab. 1988;66(4):668-71	—
5.3.1.1-01	An Open-label, Randomized, Crossover Study of the Effect of Food (Standard FDA High-fat Breakfast) on Tolvaptan Pharmacokinetics in Normal Subjects Following Administration of 60-mg Oral Tolvaptan Tablets (試験番号156-■-256)	Otsuka Maryland Research Institute, Inc.	20■年■月■日～ 20■年■月■日	米国1施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.2-01	An Open-label, Randomized, Crossover Trial to Assess Dose Strength Equivalence Among 30 and 90 mg Strengths of Oral Tolvaptan Tablets and to Determine the Effect of Food (Standard Food and Drug Administration High-fat Breakfast) on Tolvaptan Pharmacokinetics Following the 90-mg Tablet in Healthy Subjects (試験番号156-■-295)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■年■月■日～ 20■年■月■日	米国1施設	海外	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	海外	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
5.3.3.5-01	Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of tolvaptan in subjects with autosomal polycystic kidney disease (試験番号156-■-296)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■年■月■日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	評価資料
5.3.4.2-01	OPC-41061 の常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対する用法・用量検討試験 (試験番号156-■-001)	大塚製薬株式会社	20■年■月■日～ 20■年■月■日	日本1施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.4.2-02	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Dose Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Orally Administered Tolvaptan Tablets in Male and Female Adults Diagnosed with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (試験番号156-■-248)	Otsuka Maryland Research Institute, Inc.	20■年■月■日～ 20■年■月■日	米国1施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.4.2-03	A Phase 2, In-patient, Double-blind, Randomized, Parallel-arm Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tolerability of Multiple QD/BID Doses of Orally Administered Tolvaptan Tablets in Male and Female Adults Diagnosed with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (試験番号156-■-249)	Otsuka Maryland Research Institute, Inc.	20■年■月■日～ 20■年■月■日	米国1施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.4.2-04	Effect of a 45 mg/15 mg BID Dosage Regimen of Oral Tolvaptan Tablets on Renal Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) (試験番号156-■-260)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■年■月■日～ 20■年■月■日	米国1施設	海外	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
5.3.4.2-05	A Phase 2a, Single-center Study Investigating the Short-term Renal Hemodynamic Effects, Safety and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Oral Tolvaptan in Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Stages of Renal Function (試験番号156-■■-284)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	オランダ1施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.4.2-06	A Multi-center, Parallel-group, Randomized, Double-blind, Placebo-masked, Multiple Dose Trial of Modified-release (MR) and Immediate-release (IR) Tolvaptan in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (試験番号156-■■-285)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	米国6施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-01	A Phase 3, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-arm Trial to Determine Long-term Safety and Efficacy of Oral Tolvaptan Tablet Regimens in Adult Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (試験番号156-■■-251)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	129施設, 15カ国 米国29施設, カナダ3施設, アルゼンチン5施設, オーストラリア8施設, ベルギー3施設, デンマーク2施設, フランス9施設, ドイツ5施設, イタリア5施設, オランダ2施設, ポーランド9施設, ルーマニア3施設, ロシア5施設, 英国11施設, 日本30施設	海外/ 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
5.3.5.2-01	A Phase 2, Multi-center, Open-label Study to Determine Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Split-dose Oral Regimens of Tolvaptan Tablets in a Range of 30 to 120 mg/d in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (試験番号156-■■-250)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	米国11施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2-02	常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)に対するトルバプタンの長期安全性及び有効性の検討を目的とした多施設共同、非盲検、継続投与試験(156-■■-251 試験からの継続投与試験) (試験番号156-■■-003)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日 ～治験継続中 (データカットオフ日:20■■年■■月■■日)	日本30施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-03	OPC-41061 の常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)に対する長期投与試験(156-■■-001 のExtension 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10施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-04	常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者を対象としたOPC-41061 の長期投与試験(2)(156-■■-002 試験からの継続投与試験) (試験番号156-■■-003)	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日 ～治験継続中 (データカットオフ日:20■■年■■月■■日)	日本7施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-05	Multi-center, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Efficacy and Safety of Oral Tolvaptan Tablet Regimens in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) (試験番号156-■■-271)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日～ 治験継続中 (データカットオフ日:20■■年■■月■■日)	82施設 (米国, 英国, ドイツなど)	海外	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
5.3.5.3-01	Evaluation of ADPKD Progression During Three Years of Open-label Tolvaptan Therapy in the 156-■■-250 and 156-■■-002 Trials: Comparison to Case-matched Subjects Receiving Standard of Care in the Consortium for Radiological Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP I) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Studies (試験番号156-■■-283)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-02	Supporting Data Package of Efficacy and Safety	大塚製薬株式会社	—	—	海外/ 国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-03	Integrated Summary of Safety of Tolvaptan	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4-01	Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess Dose Strength Equivalence Among 15, 30, and 60 mg Strength Oral Tablets of Tolvaptan (試験番号156-■■-233)	Otsuka Maryland Research Institute, Inc.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	米国1施設	海外	社内資料	評価資料 初回承認申請時に評価資料として提出 (2010年10月27日製造販売承認取得)
5.3.5.4-02	A review of the liver safety database for tolvaptan in the treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	■■■■■	20■■年■■月■■日 (報告書完成)	—	海外	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
5.3.5.4-03	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Placebo-masked, Parallel-group Pilot Trial to Compare the Efficacy, Tolerability, and Safety of Tolvaptan Modified-release and Immediate-release Formulations in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (試験番号156-■-290)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■年■月■日 ～試験継続中 (データカットオフ日:20■年■月■日)	米国39施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4-04	156-■-003 試験及び156-■-003 試験の追加安全性情報	大塚製薬株式会社	20■年■月■日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	参考資料
5.3.5.4-05	Review of Glaucoma Cases in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Treatment with Tolvaptan	■	20■年■月■日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-01	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
5.3.7-01	有効性評価試験の症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.3.7-02	副作用発現症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.3.7-03	重篤な有害事象症例一覧表(死亡例一覧表を含む)	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.3.7-04	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	—	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
5.3.7-05	臨床検査値の散布図	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.4-01	多発性嚢胞腎診療指針(2010年8月).	厚生労働省進行性腎 障害調査研究班.	—	—	—	日腎会誌. 2011;53:556-83.	—
5.4-02	多発性嚢胞腎診療指針ダイジェスト版.	厚生労働省難治性疾 患克服研究事業進行 性腎障害に関する調 査研究班. 多発性嚢 胞腎分科会.	—	—	—	2011	—
5.4-03	多発性嚢胞腎の全て.	溝口 満子, 東原 英 二監修.	—	—	—	東京: 株式会社イ ンターメディカ; 2006. p37-38.	—
5.4-04	Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan.	Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, et al.	—	—	—	Nephron. 1998;80:421-7.	—
5.4-05	Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study.	Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D.	—	—	—	Q J Med. 1991;79:477-85.	—
5.4-06	Prevalence of autosomal-dominant polycystic kidney disease in Alentejo, Portugal.	de Almeida E, Sousa A, Pires C, Aniceto J, Barros S, Prata MM.	—	—	—	Kidney Int. 2001;59:2374.	—

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
5.4-07	多発性嚢胞腎.	公益財団法人 難病 医学研究財団/難病 情報センター.	—	—	—	URL: http://www.nanbyou.or.jp/entry/295	—
5.4-08	Clinical aspects of polycystic kidney disease.	Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso K, Sakai O.	—	—	—	J Urol. 1992;147:329-32.	—
5.4-09	Autosomal dominant polycystic kidney disease: symptoms and clinical findings.	Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Rudd TG, Bryant JI.	—	—	—	Q J Med. 1984;53:511-22.	—
5.4-10	Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease.	Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al.	—	—	—	Kidney Int. 1992;41:1311-9.	—
5.4-11	Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease.	Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, et al.	—	—	—	Kidney Int. 1990;38:1177-80.	—
5.4-12	The association of polycystic kidneys with intracranial aneurysms and other related disorders.	Bigelow NH.	—	—	—	Am J Med Sci. 1953;225:485-94.	—

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
5.4-13	Intracranial hemorrhage in patients with polycystic kidney disease.	Ryu SJ.	—	—	—	Stroke. 1990;21:291-4.	—
5.4-14	Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat.	Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE.	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 2005;16:846-51.	—
5.4-15	Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist.	Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE.	—	—	—	Nat Med. 2003;9:1323-6.	—
5.4-16	Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease.	Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd.	—	—	—	Nat Med. 2004;10:363-4.	—
5.4-17	Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1.	Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM.	—	—	—	Lancet. 1994;343:824-7.	—
5.4-18	常染色体優性多発性嚢胞腎(APKD)診療指針 2002年改訂版.	厚生労働省進行性腎障害調査研究班.	—	—	—	2002	—

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
5.4-19	Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort.	Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al.	—	—	—	Kidney Int. 2003;64:1035-45.	—
5.4-20	Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD.	Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistrini R, Dicks E, et al.	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 2009;20:205-12.	—
5.4-21	Volume progression in polycystic kidney disease.	Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2006;354:2122-30.	—
5.4-22	Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes.	Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE.	—	—	—	Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:148-57.	—
5.4-23	Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months.	Kistler AD, Poster D, Krauer F, Weishaupt D, Raina S, Senn O, et al.	—	—	—	Kidney Int. 2009;75:235-41.	—
5.4-24	Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease.	Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, Glockner J, King BF, Ofstie TG, et al.	—	—	—	Kidney Int. 2011;80:295-301.	—

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	Antidiuretic action of vasopressin: Quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects.	Bankir L.	—	—	—	Cardiovasc Res. 2001;51:372-90.	—
5.4-26	Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system.	Bardoux P, Bichet DG, Martin H, Gallois Y, Marre M, Arthus MF, et al.	—	—	—	Nephrol Dial Transplant. 2003;18:497-506.	—
5.4-27	Assessing the progression of renal disease in clinical studies: effects of duration of follow-up and regression to the mean. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group.	Levey AS, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG.	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 1991;1:1087-94.	—
5.4-28	Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells.	Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, et al.	—	—	—	Kidney Int. 2004;66:964-73.	—
5.4-29	The influence of hypervolemia on electrolytes level and hormones regulating volemia in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD).	Michalski A, Grzeszczak W.	—	—	—	Pol Arch Med Wewn. 1996;96:329-43.	—
5.4-30	The natural history of drug-induced liver injury.	Björnsson E.	—	—	—	Semin Liver Dis. 2009;29:357-63.	—

添付すべき資料がない項目一覧

- 第3部 3.2.S 原薬
 - 3.2.A.3 添加剤
 - 3.2.R 各極の要求資料

- 第4部 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 生殖発生毒性試験
 - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
 - 4.2.3.5.2 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
 - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
 - 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

- 第5部 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
 - 5.3.1.3 *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
 - 5.3.3.4 外因性要因を検討した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
 - 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
 - 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書