

サムス力錠 7.5 mg
サムス力錠 15 mg
サムス力錠 30 mg
サムス力 OD 錠 7.5 mg
サムス力 OD 錠 15 mg
サムス力 OD 錠 30 mg
サムス力顆粒 1%

に関する資料

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

大塚製薬株式会社

サムス力錠 7.5 mg
サムス力錠 15 mg
サムス力錠 30 mg
サムス力 OD 錠 7.5 mg
サムス力 OD 錠 15 mg
サムス力 OD 錠 30 mg
サムス力顆粒 1%

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 SIADH の臨床的側面	4
1.5.1.3 SIADH の原因	4
1.5.1.4 SIADH に対する標準的治療と問題点	4
1.5.2 開発の経緯	5
1.5.2.1 非臨床試験の開発の経緯	5
1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯	5
1.5.2.3 規制当局の助言及びその対応	6
1.5.2.4 外国における臨床試験の開発の経緯	6
1.5.2.5 承認申請に用いる臨床試験データ	6
1.5.3 トルバプタンの特徴及び有用性	8
1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	8
1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	8
1.5.3.3 トルバプタンの治療上の位置付け	9
引用文献	10

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、大塚製薬株式会社で合成された非ペプチド性 cAMP 依存性アルギニンバソプレシン V₂-受容体 (arginine vasopressin V₂ 受容体 : AVP V₂-受容体) 拮抗薬であり、腎集合管における水の再吸収を抑制することにより、電解質排泄を伴わない水排泄の増加作用 (水利尿) を示す薬剤である。これまでに、欧米では抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, 以下 SIADH) を含む低ナトリウム (以下, Na) 血症患者を対象としてトルバプタンの有効性を検証する第 III 相試験 [SALT-1 試験 (156-02-235) 及び SALT-2 試験 (156-03-238)] が実施された¹。この 2 試験の結果を基に、米国では 2009 年 5 月に「心不全、肝硬変及び SIADH などの患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低 Na 血症の治療」(2013 年 4 月に肝硬変は削除)、欧州及びスイスでは 2009 年 8 月及び 2019 年 5 月に「成人における SIADH による低 Na 血症の治療」を効能・効果として承認された。欧米で承認された用法・用量は、1 日 1 回 15 mg で投与を開始し、最大 1 日 1 回 60 mg まで増量可能となっているが、欧州では、血清 Na 濃度の急速補正のリスクがある患者 (血清 Na 濃度が顕著に低い患者など) に対しては、承認された開始用量の半量である 7.5 mg の投与を考慮すべきとされている。本薬は、2019 年 9 月までに欧米を含む 45 の国又は地域で、SIADH における低 Na 血症の治療薬として承認され、臨床使用されている。

本邦では、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が残るうっ血性心不全患者を対象とした第 III 相試験 (156-06-002)² が実施され、その結果をもとに、2010 年 10 月 27 日に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」を効能・効果として、「サムスカ錠®15 mg」の販売名で製造販売承認を取得した。さらに、腹水が認められる肝硬変患者を対象とした第 III 相試験 (156-08-001)³、及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (156-04-251)⁴ が実施され、その結果をもとに、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」、2014 年 3 月 24 日に「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」の効能・効果が追加承認となり、現在再審査期間中である。また、2013 年 2 月 4 日に「サムスカ錠 7.5 mg」、2014 年 3 月 24 日に「サムスカ錠 30 mg」、2017 年 3 月 14 日に「サムスカ顆粒 1%」、2019 年 8 月 27 日に「サムスカ OD 錠 7.5 mg」「サムスカ OD 錠 15 mg」「サムスカ OD 錠 30 mg」が追加剤形として承認されている。

今回、SIADH における低 Na 血症の日本人患者を対象に実施した国内第 III 相試験 (156-14-003) において、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、「SIADH における低 Na 血症の改善」を効能・効果として、「サムスカ錠 7.5 mg」「サムスカ錠 15 mg」「サムスカ錠 30 mg」「サムスカ OD 錠 7.5 mg」「サムスカ OD 錠 15 mg」「サムスカ OD 錠 30 mg」「サムスカ顆粒 1%」の効能追加申請を行うものである。

1.5.1.2 SIADH の臨床的側面

(1) SIADH と低 Na 血症

SIADH は、低 Na 血症の原疾患の 1 つであり、種々の原因によってバソプレシン（抗利尿ホルモン ADH と同じ）が生理的調節機構を逸脱して不適切に過剰に分泌されることにより、低 Na 血症を呈する疾患である。低 Na 血症は、診療現場で最も頻度の高い電解質異常と言われており⁵、入院期間の延長や医療資源の使用増加^{6,7,8}、さらには罹患率や死亡率の増加とも関連していることが報告されている^{6,8,9,10}。また、メタ解析の結果から、血清 Na 濃度の改善は、死亡率の低下に関連すると考えられている¹¹。

(2) SIADH の診断及び臨床徴候

SIADH の診断と治療に関するガイドラインとして、「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）」（以下、SIADH ガイドライン）¹²が作成されている。このガイドラインでは、血清 Na 濃度の低下（135 mEq/L 未満）に加え、低 Na 血症で低浸透圧血症にもかかわらず血漿バソプレシン濃度が抑制されていないこと、尿中 Na 濃度が比較的高値（20 mEq/L 以上）であることなどをもって SIADH と診断される。SIADH の臨床徴候は、低 Na 血症に由来する中枢神経症状（食欲低下、頭痛、傾眠、嘔気・嘔吐、昏睡、痙攣）が主である。

1.5.1.3 SIADH の原因

SIADH の原因としては、中枢性神経疾患、肺疾患、異所性バソプレシン産生腫瘍などの疾患、及び薬剤性がある（SIADH ガイドライン参照）。異所性バソプレシン産生腫瘍が原因の SIADH では、バソプレシン産生腫瘍から分泌されるバソプレシンによって低 Na 血症が生じる。異所性にバソプレシンを産生する腫瘍としてもっとも頻度が高いのは肺癌、とりわけ肺小細胞癌である。それ以外が原因の SIADH は、下垂体後葉からのバソプレシン過剰分泌によって低 Na 血症が生じる。

1.5.1.4 SIADH に対する標準的治療と問題点

SIADH の治療では、原疾患を治療することによって、低 Na 血症を引き起こす原因を除去することが重要である。原疾患の治療による血清 Na 濃度の改善が見られない場合には、以下の対症療法が実施される。

血清 Na 濃度が 120 mEq/L 以下の場合や昏睡などの重篤な神経症状を呈している場合は、緊急に速効性の治療が必要となるため、高張食塩水（3%食塩水）を点滴にて Na を補充するとともに、フロセミドの静脈内投与により過剰な水分を除去し、血清 Na 濃度の補正を行う。ただし、その際は、急速な血清 Na 濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群（ODS）の発症を避けるために、緩徐に血清 Na 濃度を補正することに留意する。低 Na 血症に伴う神経症状が見られない場合や、血清 Na 濃度が 120 mEq/L よりも高い場合は、主に水分摂取制限により、血清 Na 濃度の補正を行う。しかし、水分摂取制限は、効果の発現が遅いだけでなく、原疾患の治療のために輸液を行う場合は実施困難であり、また厳格な水分摂取制限は極度の口渇の原因となり、患者のクオリティオブライフ（QOL）の低下に繋がる可能性がある。

このような、緊急の血清 Na 濃度の補正を必要としない患者で、水分摂取制限等で血清 Na 濃度

の上昇が不十分な場合は、バソプレシン V₂-受容体拮抗薬のモザバプタンが投与される。しかし、モザバプタンには、効能・効果が異所性 SIADH 産生腫瘍を原疾患とする場合に限定されること、7 日間を超えた投与による有効性及び安全性を検討した臨床試験が実施されていない等の課題がある。また、臨床開発が国内のみで市販後の投与例数も少ないことから、得られている安全性データの規模も大きくない。

以上のことから、緊急の血清 Na 濃度の補正を必要としない SIADH における低 Na 血症の治療において、水分摂取制限等では十分な有効性が得られない SIADH 患者に対して、原疾患を問わず、血清 Na 濃度の改善及び維持を可能とする新たな治療薬が求められている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床試験の開発の経緯

非臨床試験の開発の経緯は、サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料に示している。

本申請の効能・効果に該当するモデル動物を用いた薬効薬理試験成績は、初回申請時に提出済みのため、上記成績を再掲することとした。非臨床薬物動態試験及び毒性試験の成績は、初回申請時に提出し、既に評価されている。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が（サムスカ錠 7.5 mg 肝硬変における体液貯留申請時に参考資料として提出）、本申請に際して新たに実施した試験はない。

1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯

2013 年 12 月、日本内分泌学会より、「SIADH における低ナトリウム血症の改善」に対する本薬の開発要望が厚生労働省に提出された。その後、2015 年 4 月の「第 23 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）」にて本薬は医療の必要性が高い薬剤と判断され、2015 年 5 月に厚生労働省より大塚製薬に開発要請が出された（医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号）。その後、2015 年 10 月の「第 25 回検討会議」にて、「国内臨床試験を実施し、申請予定の用法・用量の妥当性（その用法・用量での有効性及び安全性）、規定したモニタリング下での安全性等について確認する必要がある。」と判断されたため、国内の SIADH 患者を対象として本薬の有効性と安全性を検討する第Ⅲ相試験（156-14-003）を実施することとした。

本試験（156-14-003）は、SIADH における低 Na 血症患者（異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH と、それ以外の原因による SIADH）と診断され、治験薬投与開始前日まで水分摂取制限を実施しても低 Na 血症が改善しない日本人患者を対象とした非対照・非盲検・用量漸増試験である。被験者が、軽度の低 Na 血症患者や、特定の原疾患の患者に偏らないように計画された。本薬 7.5 mg を開始用量とし、増量基準に基づいて用量漸増を行って被験者ごとに維持用量を決定し、最大 30 日間反復経口投与した（用量は 7.5 mg, 15 mg, 30 mg, 又は 60 mg のいずれか）。その結果、主要評価項目である、最終投与日翌日の血清 Na 濃度の正常化（血清 Na 濃度 ≥ 135 mEq/L）割合は、81.3%（13/16 例）であり、本試験の症例数設定時に海外プラセボ対照二重盲検試験（SALT-1 試験及び SALT-2 試験）のプラセボ群の値を基に設定した閾値である 44.3%を上回った。最も多く認められた有害事象は、口渇及び食欲減退の各 3 例（18.8%）であり、有害事象の多くは軽度又は中

等度で、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図検査においても、安全性上の懸念はなかった。このことから、日本人の SIADH における低 Na 血症患者での、本薬の有効性と安全性が確認された。

1.5.2.3 規制当局の助言及びその対応

20 年 月 月に、医薬品医療機器総合機構との対面助言（医薬品第 II 相試験終了後相談）及びその事後相談を行い、 について相談した。医薬品医療機器総合機構から、 や、 等について助言を得た（受付番号： ，資料番号 1.13.2 参照：医薬品第 II 相試験終了後相談議事録，受付番号： 及び ，資料番号 1.13.2 参照：医薬品対面助言事後相談結果要旨）。この助言に基づき、市販後に想定される本薬の使用方法に即した情報が得られるよう国内第 III 相試験（156-14-003）の試験計画を立案し、本試験で得られた成績及び海外試験（SALT-1 試験及び SALT-2 試験等）の成績を用いて製造販売承認申請を行うこととした。

また、承認申請に先立ち、20 年 月に、医薬品医療機器総合機構との対面助言（医薬品申請前相談）を書面により行った。

1.5.2.4 外国における臨床試験の開発の経緯

欧米では SIADH を含む低 Na 血症患者を対象とした 2 つの海外ピボタル試験として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第 III 相試験（SALT-1 試験及び SALT-2 試験）が実施された¹。2 試験の試験デザインはほぼ同様で、主要評価項目は、ベースラインから投与 4 日目及び 30 日目までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量であった。両試験で、いずれの主要評価項目においても、変化量はプラセボ群に比べて本薬群で大きく、群間に統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。また、中国では、低 Na 血症患者（体液量減少状態のものを除く）を対象として、本薬の有効性及び安全性を評価するために、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験（156-07-802-01）が実施され¹³、本薬の有効性（ベースラインから投与 4 日目及び 7 日目までの血清 Na 濃度の平均 1 日変化量）及び安全性が確認された。

本薬は、2019 年 9 月までに 45 の国又は地域で、SIADH における低 Na 血症の治療薬として承認されている（1.5.1.1 参照）。

1.5.2.5 承認申請に用いる臨床試験データ

本薬の SIADH における低 Na 血症患者に対する有効性及び安全性は、国内第 III 相試験（156-14-003）の成績を用いて評価した。また、2017 年 11 月に、スイスで本薬の SIADH の効能追加のため MAA 提出（2019 年 5 月承認）された CTD「Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy」及び「Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety」の中から、低 Na 血症患者を対象とした海外第 III 相プラセボ対照試験の有効性及び安全性成績の統合解析（有効性 2 試験、安全性 4 試験）の結果と、非盲検長期継続投与試験における長期投与での有効性及び安全性の成績を、国内試験成績をサポートする参考データとして用いた（表 1.5.2.5-2）。

今回の承認申請に用いた臨床試験データ、スイス CTD 273/274 を構成する臨床試験及び統合解析を行った臨床試験、トルバプタン開発の経緯図を、表 1.5.2.5-1、表 1.5.2.5-2、図 1.5.2.5-1 に示

す。

表 1.5.2.5-1 本承認申請で用いた臨床試験データ

試験番号 相 (実施国)	試験名 (略名)	対象	試験の目的
国内で実施した試験 (評価)			
156-14-003 P3 (日本)	国内の SIADH 患者を対象とした有効性及び安全性試験 (国内第 III 相試験)	SIADH における低 Na 血症	有効性 安全性 用量設定
海外で実施した試験 (参考)			
156-12-203 P1b (国際共同)	海外の SIADH 患者を対象とした低用量 (3.75 mg, 7.5 mg, 15 mg) 検討試験 (臨床薬理試験)	SIADH における低 Na 血症	薬物動態 薬力学的作用 安全性
スイスの SIADH の CTD 273/274 を構成する臨床試験及び統合解析を行った試験 (参考)			
表 1.5.2.5-2 参照			

表 1.5.2.5-2 スイス CTD 273/274 を構成する臨床試験及び統合解析を行った臨床試験

試験番号 相 (実施国)	試験の種類 (略名)	対象	有効性 成績	安全性 成績
海外で実施した試験				
156-02-235 P3 (米国)	海外の第 III 相プラセボ対照試験 (SALT-1 試験)	うっ血性心不全, 肝硬変, SIADH における低 Na 血症	○ 統合解析	○ 統合解析
156-03-238 P3 (国際共同)	海外の第 III 相プラセボ対照試験 (SALT-2 試験)	うっ血性心不全, 肝硬変, SIADH における低 Na 血症		
156-04-246 P3b (米国)	海外の第 III 相プラセボ対照試験	高齢慢性/無症候性の低 Na 血症	×	
156-08-275 P3b (米国)	海外の第 III 相プラセボ対照試験	希釈性低 Na 血症	×	
156-03-244 P3 (国際共同)	海外の長期継続投与試験 (SALTWATER 試験)	うっ血性心不全, 肝硬変, SIADH における低 Na 血症	○	○

「○」は本申請で「有効性成績」又は「安全性成績」として使用する試験データ。「統合解析」は、複数試験の結果を統合解析したデータを使用する。156-04-246 試験と 156-08-275 試験のデータは、安全性成績の統合解析のデータとして用いる。

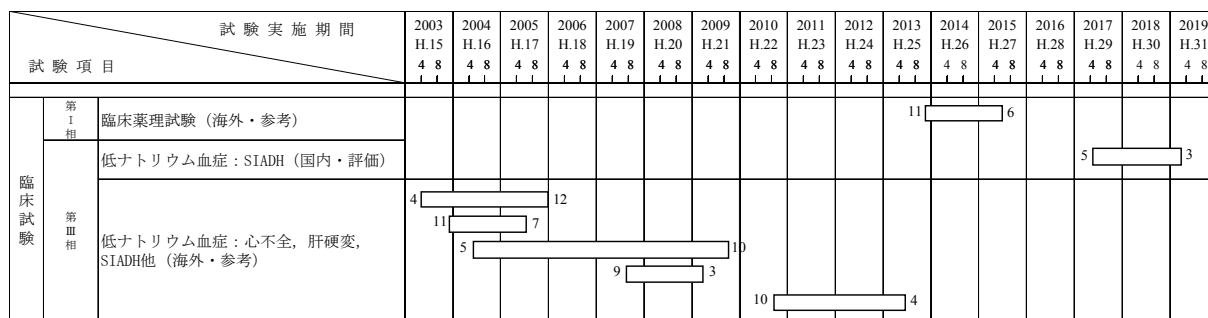


図 1.5.2.5-1 トルバプタン開発の経緯図

各臨床試験の試験番号は、上から順に下記の通り。

第 I 相試験：156-12-203

第 III 相試験：156-14-003, 156-02-235, 156-03-238, 156-03-244, 156-04-246, 156-08-275

1.5.3 トルバプタンの特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

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

(1) 低 Na 血症の改善

トルバプタンは、水分負荷とデスマプレシンの皮下持続投与により作製した低 Na 血症モデル（ラット）において、投与量に依存して血漿 Na 濃度を改善した（サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 1.5.3.1 (6) 再掲）。

1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

国内第 III 相試験（156-14-003）を含む臨床試験成績に基づき、本薬の特徴及び有用性を以下に示す。

(1) 血清 Na 濃度の高い正常化割合

国内第 III 相試験において、本薬は飲水制限を実施しても効果不十分であった SIADH 患者の血清 Na 濃度を上昇させ、最終投与日翌日の正常化割合は 81.3%（13/16 例）と高い値を示した。海外 SALT 試験の統合解析の結果においても、投与 30 日目の血清 Na 濃度の正常化割合は、本薬群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高い値が認められた（本薬群 65.9%, プラセボ群 21.6%, $p < 0.0001$, SIADH/other グループ）。

(2) 速やかな効果発現と投与中の効果持続性

国内第 III 相試験において、本薬投与 3 日目までに血清 Na 濃度が 135 mEq/L に達した被験者が多く認められ、効果発現までの時間は速やかであった。また本薬が投与されたすべての被験者で血清 Na 濃度が上昇し、血清 Na 濃度は投与期間を通じて投与開始前と比較して高値が維持されていた。SALT 試験の統合解析の結果からも、初回投与後 8 時間から、本薬群ではプラセボ群に対して、血清 Na 濃度の正常化割合に関して統計学的な有意差が認められた。血清 Na 濃度の

推移については、投与期間中のすべての時点で、本薬群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な血清 Na 濃度の上昇が認められた。

(3) 背景因子に影響されない効果

国内第 III 相試験及び SALT 試験の統合解析の結果から、年齢、性別、重症度、原疾患別の各部分集団の血清 Na 濃度の正常化割合等の有効性に大きな違いはなかった。国内第 III 相試験では、ADH 産生腫瘍以外の原因による SIADH 患者や、無症状かつ軽度（血清 Na 濃度 125～134 mEq/L）の患者も組み入れたが、これらの患者に対しても有効性が確認された。

(4) 豊富な有効性及び安全性データを持つ V₂-受容体拮抗薬

本薬は、V₂-受容体拮抗薬として、低 Na 血症、心性浮腫、肝性浮腫、ADPKD を含む幅広い効能を目指して開発が進められた。欧米を含む 45 の国又は地域で SIADH による低 Na 血症の治療薬として承認され臨床使用されており、多くの有効性及び安全性データが集積されている。7 日間を超えた投与に対する検討がされていないモザバプタンと異なり、国内第 III 相試験や SALT 試験では、本薬の 30 日間投与での有効性及び安全性が検討され、さらに SALT 試験の継続試験である SALT-WATER 試験では、本薬が 214 週間まで長期投与され、長期間に渡る有効性と安全性が確認されている。

1.5.3.3 トルバプタンの治療上の位置付け

水分摂取制限は、SIADH の原疾患にかかわらず、緊急の血清 Na 濃度の補正を必要としない、比較的軽度の低 Na 血症患者に対する最も一般的な治療である。しかし、極度の口渇から既定の水分摂取制限ができない場合や、原疾患の治療として輸液を使用するため水分摂取制限が困難な場合があり、水分摂取制限ができたとしても、水分摂取制限だけでは十分な血清 Na 濃度の改善が見られない場合もある。また、血清 Na 濃度の低下が比較的軽度で無症状の患者においても、歩行障害や注意欠陥による転倒、認知障害、骨折などのリスクが高くなることが報告されている^{14,15,16}。

このような水分摂取制限等の治療による低 Na 血症の改善が見られない場合には、バソプレシン V₂-受容体拮抗薬であるモザバプタンの投与が考慮される。しかし、モザバプタンの効能・効果は異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH における低 Na 血症のみに限定されており、また 7 日間を超えた投与による有効性及び安全性を検討した臨床試験が実施されていない。

トルバプタンは、水分摂取制限や食塩投与では改善しない SIADH における低 Na 血症に対して、患者の背景因子に影響されることなく、血清 Na 濃度を速やかに改善し、長期間にわたって維持することができるバソプレシン V₂-受容体拮抗薬である。したがって、トルバプタンは、緊急の血清 Na 濃度の補正を必要としないものの、既存の治療では低 Na 血症が改善しない患者に対して、血清 Na 濃度の速やかな改善及び維持を可能とする新たな治療薬として位置付けられる。

引用文献

- ¹ Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, and Orlandi C, for the SALT Investigators. Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V₂-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.
- ² Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, Fukunami M, for the Tolvaptan Investigators. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Heart Failure Patients with Volume Overload Despite the Standard Treatment with Conventional Diuretics: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (QUEST Study). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;(Suppl 1) S33-S45.
- ³ Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, Saito T, Okuse C, Takaguchi K, Okada M and Okita K, for the ASCITES-DOUBLEBLIND Study Group. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res*. 2014;44:73-82.
- ⁴ 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.
- ⁵ Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006;119:S30-S35.
- ⁶ Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wilet D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia - a hospital-based study. *Clin Endocrinol*. 2006;65:246-9.
- ⁷ Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:10.
- ⁸ Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170:294-302.
- ⁹ Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e80451.
- ¹⁰ Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, Ulrichsen SP, Ring T, Jørgensen JO, et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:71-81.
- ¹¹ Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0124105.
- ¹² 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班. バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂). 日本内分泌学会雑誌 2019 ; 95 : 18-20.
- ¹³ Chen S, Zhao JJ, Tong NW, Guo XH, Qiu MC, Yang GY, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:1362-7.
- ¹⁴ Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119:71.e1-8.
- ¹⁵ Gankam KF, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Q J Med*. 2008;101:583-8.
- ¹⁶ Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, Lechleitner M. Hyponatremia in geriatric inpatient patients: Effects on results of a comprehensive geriatric assessment. *Gerontology*. 2012;58:430-40.

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、2019 年 9 月現在、日本、米国、欧州、カナダ、オーストラリア、中国、エジプト、香港、インドネシア、韓国、ニュージーランド、フィリピン、スイス、台湾、タイ、トルコ、ベトナムの 47 の国又は地域で承認されている。また、本申請の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に関連する効能・効果においては、米国（2009 年 5 月承認）をはじめ、欧州（2009 年 8 月承認）、カナダ（2011 年 7 月承認）、オーストラリア（2012 年 3 月承認）、中国、エジプト、香港、インドネシア、韓国、フィリピン、スイス、台湾、タイ、トルコ、ベトナムの 45 の国又は地域で承認されている。

トルバプタンの米国における剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-1（SAMSCA）及び表 1.6-2（JYNARQUE）に、欧州における剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-3（Samsca）及び表 1.6-4（Jinarc）に示す。

また、本申請の効能・効果に関連する米国の添付文書（SAMSCA）、欧州の添付文書（Samsca）、企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1

米国におけるトルバプタン（SAMSCA）の剤形・含量，
 効能・効果，用法・用量

剤形・含量	錠剤：15 mg, 30 mg
効能・効果	心不全及び SIADH などの患者における，臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低ナトリウム血症の症状を有し，水分制限では補正できない）の治療を効能とする。 重要な制限事項 重篤な神経症状の予防又は治療のため緊急に血清ナトリウム濃度を上げる必要のある患者には本剤を使用しないこと。 SAMSCA の投与による血清ナトリウム濃度上昇に伴う症状改善に関する有益性は確立されていない。
用法・用量	1 成人における通常用量 SAMSCA の治療効果を評価するため，及び血清ナトリウム濃度の過度に急激な低ナトリウム血症の補正は浸透圧性の脱髄を招き，構語障害，無言症，嚥下障害，嗜眠，情動変化，痙性四肢不全麻痺，発作，昏睡，死亡に至ることがあるため，入院にて投与を開始又は再開すること。 通常開始用量は食前食後を問わず 15 mg 1 日 1 回で，24 時間以上の間隔を置いて 30 mg に増量できる。更に，望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで必要に応じて 60 mg まで増量できる。肝障害のリスクを最小限にするため本剤を 30 日を超える期間投与しないこと。 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。 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，血清ナトリウム濃度と体液量の変化をモニターすること。 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。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。 CYP3A 誘導剤 本剤と強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン等）との併用によりトルバプタンの血漿中濃度は 85%低下する。このため推奨臨床用量では本剤の期待する臨床効果が得られないこともある。患者の反応性に応じて，用量を調節すること。 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。
備考	2018 年 4 月改訂

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

剤形・含量	錠剤：15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 90 mg								
効能・効果	成人における急激に進行する恐れのある常染色体優性多発性のう胞腎の腎機能悪化の進行抑制								
用法・用量	1 推奨用量 JYNARQUE は初回用量として 1 日 2 回 60 mg を 45 mg + 15 mg（45 mg を起床時に，15 mg を 8 時間後に服用）の分割投与とする。忍容性が得られれば，1 日 90 mg（60 mg + 30 mg），120 mg（朝 90 mg + 30 mg）と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。尚，忍容性に応じて適宜低用量へ減量してもよい。口渇や脱水予防のため十分な水分補給を指導すること。 2 薬剤の中止 重大又は不可逆的な肝障害のリスクを軽減するため，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びビリルビンの血液検査を JYNARQUE の投与開始前，投与開始 2 週間後，4 週間後に実施し，18 ヶ月間は月 1 回，その後は 3 ヶ月毎に継続して実施する必要がある。同時に肝障害を示唆する症状をモニターすること。 3 服薬忘れ 服薬予定時刻に JYNARQUE を服薬しなかった場合は，次の服薬予定時刻に服薬すること。 4 CYP3A 阻害剤との併用 <u>CYP3A 阻害剤</u> 強力な CYP3A 阻害剤との併用は禁忌である。 中等度の CYP3A 阻害剤を併用している患者の場合は，JYNARQUE の用量を表 1 に基づき減量すること。減量しても忍容性が得られない場合は更なる減量を考慮すること。推奨減量用量が下記に記載されていない場合，中等度の CYP3A 阻害剤による短期間の治療の間は，JYNARQUE の投与を中断すること。 <u>表 1：中等度の CYP3A 阻害剤を併用する患者の用量調整</u> <table> <tr> <th>標準用量（朝/夕）(mg)</th><th>中等度の CYP3A 阻害剤併用時の用量 (mg)</th></tr> <tr> <td>90 + 30</td><td>45 + 15</td></tr> <tr> <td>60 + 30</td><td>30 + 15</td></tr> <tr> <td>45 + 15</td><td>15 + 15</td></tr> </table>	標準用量（朝/夕）(mg)	中等度の CYP3A 阻害剤併用時の用量 (mg)	90 + 30	45 + 15	60 + 30	30 + 15	45 + 15	15 + 15
標準用量（朝/夕）(mg)	中等度の CYP3A 阻害剤併用時の用量 (mg)								
90 + 30	45 + 15								
60 + 30	30 + 15								
45 + 15	15 + 15								
備考	2018 年 4 月作成								

表 1.6-3 欧州におけるトルバプタン (Samsca) の剤形・含量,
 効能・効果, 用法・用量

剤形・含量	錠剤：7.5 mg, 15 mg, 30 mg
効能・効果	成人における抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) による低ナトリウム血症の治療
用法・用量	漸増期には血清ナトリウム濃度と体液量の変化を注意深くモニターする必要があるため、入院下で Samsca の投与を開始すること。 用量 1 日 1 回 15 mg 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 60 mg まで増量できる。 極めて急激なナトリウム補正の恐れのある患者（がん患者、ベースラインの血清ナトリウム値が非常に低い患者、利尿剤やナトリウム補正剤を使用中の患者）の場合は、1 日用量 7.5 mg を考慮すること。 漸増中は、患者の血清ナトリウム濃度及び体液量の変化をモニターすること。血清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。他剤とトルバプタンとの併用により血清ナトリウム濃度を急激に上昇させることがある。 血清ナトリウム濃度が適度に上昇した患者では、トルバプタンの投与継続の必要性を評価するため、原疾患及び血清ナトリウム濃度を一定間隔でモニターすること。低ナトリウム血症において薬剤の投与期間は原疾患とその治療により決定される。トルバプタンの投与は、原疾患が適切に治療されるまで、又は低ナトリウム血症が臨床的に問題とならなくなるまで継続するのが望ましい。 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。 特別な患者集団 腎障害 トルバプタンは無尿症の患者では禁忌である。 重度腎障害患者でのトルバプタンの臨床試験は実施されておらず、これらの患者での有効性及び安全性は十分には確立されていない。 今まで得られたデータによれば、軽度から中等度の腎障害患者における用量調節の必要はない。 肝機能障害 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。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。 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トルバプタンの安全性及び有効性は確立されていない。Samsca の小児及び青年期患者への使用は推奨されない。 投与方法 経口投与 朝投与が望ましく、食前食後は問わない。錠剤は、嚥まずにコップ 1 杯の水とともに飲み込むこと。
備考	2018 年 11 月改訂

表 1.6-4

欧州におけるトルバプタン（Jinarc）の剤形・含量，
 効能・効果，用法・用量

剤形・含量	錠剤：15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 90 mg								
効能・効果	Jinarc は，治療開始時にステージ 1 から 4 の慢性腎臓病を有し，急激な疾患の進行を伴う常染色体優性多発性のう胞腎の成人患者における，のう胞の増大や腎不全の進行抑制を適応とする。								
用法・用量	トルバプタンによる治療は，ADPKD の治療に精通し，肝毒性や必要とされるモニタリングなどのトルバプタン投与のリスクをよく理解している専門医の管理下で開始し，観察されなければならない。 用量 Jinarc は，1 日 2 回，45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg, 又は 90 mg + 30 mg の用量を分割投与すること。朝投与分は朝食の少なくとも 30 分前に服用すること。2 回目投与分は食事の有無に関係なく服用してよい。上記分割投与の用法・用量に準じると，1 日の総投与量は 60, 90 又は 120 mg となる。 用量漸増法 開始用量は，トルバプタンとして 1 日 60 mg であり，45 mg + 15 mg（45 mg を起床後朝食前に，15 mg を 8 時間後に服用）の分割投与とする。トルバプタン 1 日用量は，開始用量から，90 mg の分割投与（60 mg + 30 mg），更に目標用量の 1 日 120 mg の分割投与（90 mg + 30 mg）まで，忍容性が得られれば，それぞれ少なくとも 1 週間の間隔をあけて増量する。増量する際は，過度で急激な増量により高用量で忍容性が得られなくなることがないように注意深く実施すること。忍容性によっては，低用量へと減量してもよい。トルバプタンの用量は忍容可能な最高用量を維持すること。 用量漸増の目的は，許容可能な水分収支を維持しながら，腎臓の V₂ 受容体に対するバソプレシンの活性を可能な限り完全かつ継続的に阻害することである。バソプレシンの阻害が適切かどうかをモニターするために尿浸透圧測定が推奨される。患者の水分摂取が不十分な場合，トルバプタンの水利尿作用による脱水のリスクをモニターするために，血漿浸透圧又は血清ナトリウム（血漿浸透圧算出のため）及び/又は体重の定期的なモニターを考慮すること。ステージ 5 の慢性腎臓病に対するジンアークの安全性及び有効性は十分に検討されていないため，慢性腎臓病がステージ 5 に進行した場合は，トルバプタンの投与を中止すること。Jinarc は，朝投与分は朝食の少なくとも 30 分前に服用すること。2 回目の投与分は食事の有無に関係なく服用してよい。患者に水分摂取能力の低下や飲料水へのアクセスに制限がある場合は，投与を中断しなければならない。 トルバプタンをグレープフルーツジュースと一緒に服用してはならない。患者には，十分な量の水又はその他の飲料で摂取するよう指示しなければならない。 強力な CYP3A 阻害薬を服用中の患者における用量調節 強力な CYP3A 阻害薬を服用中の患者では，トルバプタンの用量を下記に示したように減量する必要がある。 <table border="1"> <tr> <th>トルバプタン 1 日分割投与量</th><th>減量した用量（1 日 1 回）</th></tr> <tr> <td>90 + 30 mg</td><td>30 mg（30 mg で忍容性が不十分な場合は更に 15 mg に減量）</td></tr> <tr> <td>60 + 30 mg</td><td>30 mg（30 mg で忍容性が不十分な場合は更に 15 mg に減量）</td></tr> <tr> <td>45 + 15 mg</td><td>15 mg</td></tr> </table>	トルバプタン 1 日分割投与量	減量した用量（1 日 1 回）	90 + 30 mg	30 mg（30 mg で忍容性が不十分な場合は更に 15 mg に減量）	60 + 30 mg	30 mg（30 mg で忍容性が不十分な場合は更に 15 mg に減量）	45 + 15 mg	15 mg
トルバプタン 1 日分割投与量	減量した用量（1 日 1 回）								
90 + 30 mg	30 mg（30 mg で忍容性が不十分な場合は更に 15 mg に減量）								
60 + 30 mg	30 mg（30 mg で忍容性が不十分な場合は更に 15 mg に減量）								
45 + 15 mg	15 mg								

用法・用量 (続き)	中等度の CYP3A 阻害薬を服用中の患者における用量調節	
	中等度の CYP3A 阻害薬を服用中の患者には、トルバプタンの用量を下記に示したように減量する必要がある。	
	トルバプタン 1 日分割投与量	減量した分割投与量
	90 + 30 mg	45 + 15 mg
	60 + 30 mg	30 + 15 mg
	45 + 15 mg	15 + 15 mg
	減量したトルバプタンの用量で忍容性が認められない場合、更なる減量を考慮する必要がある。	
	高齢者	
	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。但し、50 歳以上の ADPKD 患者におけるトルバプタンの安全性と有用性はまだ確立されていない。	
	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。 腎障害患者での用量調節は必要としない。クレアチニンクリアランス 10 mL/min 未満の被験者又は透析を受けている患者での臨床試験は実施されていない。重度の腎機能の低下 (eGFR < 20) を有する患者では、肝障害のリスクが増すおそれがある。これらの患者では肝毒性について慎重に観察すること。慢性腎不全のステージ 3 の患者のデータは、ステージ 1 又は 2 の患者のデータよりも少ない。	
	肝機能障害	
	重度の肝障害を有する患者では、Jinarc 投与によるベネフィットとリスクを慎重に評価しなければならない。患者を慎重に観察し、肝酵素を定期的にモニタリングしなければならない。Jinarc は、永続的な投与中止が必要となるような高い肝酵素値及び/又は肝障害の兆候又は投与開始前に見られる患者には禁忌である。軽度又は中等度の肝障害 (Child-Pugh classes A 及び B) を有する患者での用量調節の必要はない。	
	小児及び青年期患者	
	小児及び青年期患者におけるトルバプタンの安全性及び有効性はまだ確立されていない。データはない。トルバプタン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 錠剤は、嚥まずにコップ 1 杯の水とともに飲み込むこと。	
備考	2019 年 2 月改訂	

SAMSCA® (tolvaptan)

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: 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.

WARNING: NOT FOR USE FOR AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD)

- Because of the risk of hepatotoxicity, tolvaptan should not be used for ADPKD outside of the FDA-Approved REMS [see Contraindications (4.1)].

RECENT MAJOR CHANGES

Contraindications

Use in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) outside of FDA-Approved REMS (4.1) 04/2018

Warnings and Precautions

Too Rapid Correction of Serum Sodium Can Cause Serious Neurologic Sequelae (see BOXED WARNING) (5.1) 06/2017

Liver Injury (5.2) 04/2018

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)

SAMSCA® (tolvaptan)

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

- Use in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) outside of FDA-Approved REMS (4.1)
- Need to raise serum sodium acutely (4.2)
- Patients who are unable to respond appropriately to thirst (4.3)
- Hypovolemic hyponatremia (4.4)
- Concomitant use of strong CYP 3A inhibitors (4.5)
- Anuria (4.6)
- Hypersensitivity (4.7)

WARNINGS AND 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: 04/2018

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 Use Outside of FDA-Approved REMS for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)
- 4.2 Urgent Need to Raise Serum Sodium Acutely
- 4.3 Inability of the Patient to Sense or Appropriately Respond to Thirst
- 4.4 Hypovolemic Hyponatremia
- 4.5 Concomitant Use of Strong CYP 3A Inhibitors
- 4.6 Anuric Patients
- 4.7 Hypersensitivity

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

*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.

WARNING: NOT FOR USE FOR AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD)
Because of the risk of hepatotoxicity, tolvaptan should not be used for ADPKD outside of the FDA-Approved REMS [see Contraindications (4.1)]

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,

SAMSCA® (tolvaptan)

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* (4.5)]. 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 Use in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Outside of FDA-Approved REMS

Tolvaptan can cause serious and potentially fatal liver injury. Tolvaptan should not be prescribed or used outside of the FDA-Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for ADPKD patients [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

4.2 Urgent Need to Raise Serum Sodium Acutely

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

4.3 Inability of the Patient to Sense or Appropriately Respond to Thirst

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

4.4 Hypovolemic Hyponatremia

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

4.5 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.

4.6 Anuric Patients

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

4.7 Hypersensitivity

SAMSCA is contraindicated in patients with hypersensitivity (e.g. anaphylactic shock, rash generalized) to tolvaptan or any component of the product [see *Adverse Reactions* (6.2)].

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. Co-administration of diuretics also increases the risk of too rapid correction of serum sodium and such patients should undergo close monitoring of serum sodium.

5.2 Liver Injury

Tolvaptan can cause serious and potentially fatal liver injury. In placebo-controlled studies and an open-label extension study of chronically administered tolvaptan in patients with ADPKD, cases of serious liver injury attributed to tolvaptan, generally occurring during the first 18 months of therapy, were observed. In postmarketing experience with tolvaptan in ADPKD, acute injury resulting in liver failure requiring liver transplantation has been reported. Tolvaptan should not be used to treat ADPKD outside of the FDA-Approved risk evaluation and mitigation strategy (REMS) for ADPKD patients [see *Contraindications* (4.1)].

SAMSCA® (tolvaptan)

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* (4.5)] 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 ≥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)

SAMSCA® (tolvaptan)

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.

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions including anaphylactic shock and rash generalized [see *Contraindications* (4.7)].

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* (4.5)].

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 CYP 3A 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 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.

SAMSCA® (tolvaptan)

Lovastatin

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

Pharmacodynamic Interactions

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

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

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

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 years 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* (4.6) 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.

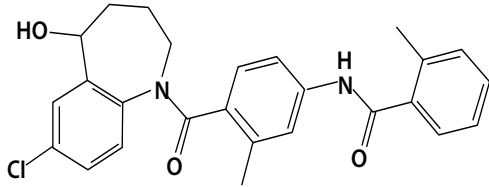
ECG monitoring should begin immediately and continue until ECG parameters are within normal ranges. Dialysis may not be effective in removing tolvaptan because of its high binding affinity for

SAMSCA® (tolvaptan)

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-1H-1-benzazepin-1-yl) carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluolide. 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 ≤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.

SAMSCA® (tolvaptan)

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).

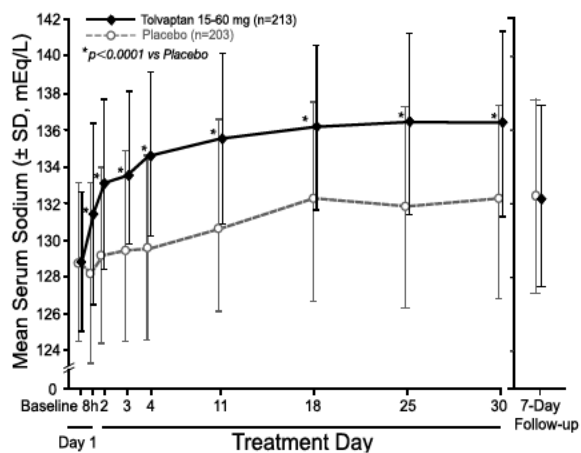
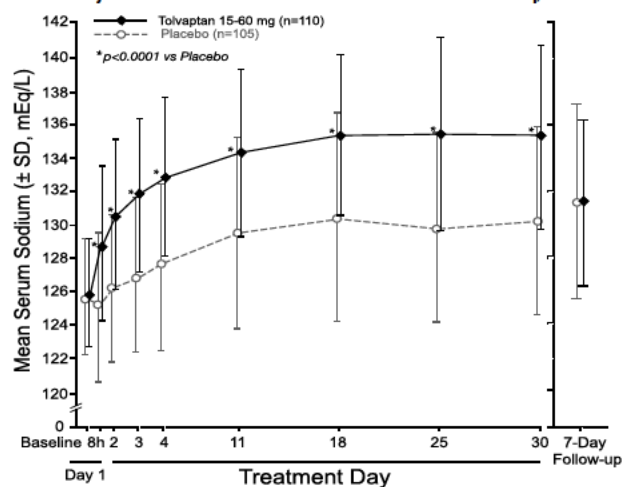
Table 2. Effects of Treatment with Tolvaptan 15 mg/day to 60 mg/day

	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> = 0.0017
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

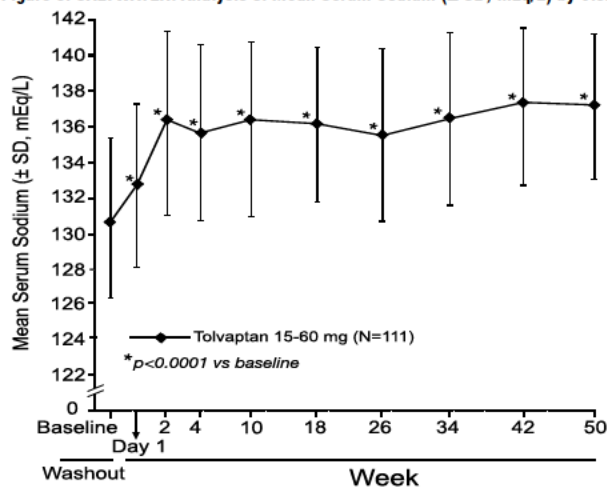
* Fluid Restriction defined as <1L/day at any time during treatment period.

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].

Concomitant Medication

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

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

Advise patients to inform their physician if they use strong (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, telithromycin, nelfinavir, saquinavir, indinavir, ritonavir) or moderate CYP 3A inhibitors (e.g., aprepitant, erythromycin, diltiazem, verapamil, fluconazole) or P-gp inhibitors (e.g., cyclosporine) [see Dosage and Administration (2.3), Contraindications (4.5), Warnings and Precautions (5.5) and Drug Interactions (7.1)].

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.

© 2018 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

07US18IBR0002

April 2018

米国添付文書 原文・和訳

添付文書中の重要な情報

ここに示した重要情報に、SAMSCA®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。使用の際には、添付文書の全文を参照すること。

SAMSCA® (tolvaptan) 錠

米国における初回承認：2009 年

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.

WARNING: NOT FOR USE FOR AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD)

- ・ Because of the risk of hepatotoxicity, tolvaptan should not be used for ADPKD outside of the FDA-Approved REMS [see Contraindications (4.1)].

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、痙攣性四肢不全麻痺、発作、昏睡、死亡に至ることがある。重度の栄養失調、アルコール中毒、進行した肝疾患など、浸透圧性脱髄の発症リスクの高い患者では、より緩徐に補正することが望ましい。

警告：常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）には使用しないこと。

- ・ 肝毒性の恐れがあるため、FDA が承認した REMS を逸脱して ADPKD 治療にトルバプタンを使用しないこと（「禁忌」4.1 項参照）。

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.

1 効能・効果

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

重要な制限事項

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

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

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 (4.5)]. 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)].

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、及び血清ナトリウム濃度の過度に急激な低ナトリウム血症の補正は浸透圧性の脱髄を招き、構語障害、無言症、嚥下障害、嗜眠、情動変化、痙性四肢不全麻痺、発作、昏睡、死亡に至ることがあるため、入院にて投与を開始又は再開すること。

通常開始用量は食前食後を問わず 15 mg 1 日 1 回で、24 時間以上の間隔を置いて 30 mg に増量できる。更に、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで必要に応じて 60 mg まで増量できる。肝障害のリスクを最小限にするため本剤を 30 日を超える期間投与しないこと（「警告及び使用上の注意」5.2 項参照）。

ただし、投与開始時及び漸増中は、患者の血清電解質濃度及び体液量の変化を頻繁にモニターすること。投与開始後 24 時間は水分制限をしないこと。本剤を服用する患者に対し、口渇時には飲水を続けるよう指導すること（「警告及び使用上の注意」5.1 項参照）。

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、血清ナトリウム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」4.5 項）。中等度の CYP3A 阻害剤との併用によるトルバプタンの暴露量に対する影響は検討されていない。本剤と中等度 CYP3A 阻害剤との併用は避けること（「警告及び使用上の注意」5.5 項、及び「相互作用」7.1 項参照）。

CYP3A 誘導剤

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

P-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 Use in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Outside of FDA-Approved REMS

Tolvaptan can cause serious and potentially fatal liver injury. Tolvaptan should not be prescribed or used outside of the FDA-Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for ADPKD patients [see Warnings and Precautions (5.2)].

4.2 Urgent Need to Raise Serum Sodium Acutely

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

4.3 Inability of the Patient to Sense or Appropriately Respond to Thirst

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

4.4 Hypovolemic Hyponatremia

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

4.5 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.

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 剤形及び含量

SAMSCA（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 FDA が承認した REMS を逸脱する常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）患者における使用

トルバプタン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 患者に対して FDA が承認したリスク評価・緩和戦略（REMS）を逸脱してトルバプタンの処方や使用を行わないこと（「警告及び使用上の注意」5.2 項参照）。

4.2 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

血清ナトリウム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。

4.3 口渇を感じない又は口渇に適切に対応できない患者

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

4.4 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。

4.5 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。

4.6 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/24hours). 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/24hours. 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. Co-administration of diuretics also increases the risk of too rapid correction of serum sodium and such patients should undergo close monitoring of serum sodium.

5.2 Liver Injury

Tolvaptan can cause serious and potentially fatal liver injury. In placebo-controlled studies and an open-label extension study of chronically administered tolvaptan in patients with ADPKD, cases of serious liver injury attributed to tolvaptan, generally occurring during the first 18 months of therapy, were observed. In postmarketing experience with tolvaptan in ADPKD, acute injury resulting in liver failure requiring liver transplantation has been reported. Tolvaptan should not be used to treat ADPKD outside of the FDA-Approved risk evaluation and mitigation strategy (REMS) for ADPKD patients [see *Contraindications* (4.1)].

4.6 無尿症の患者

尿を生成できない患者における臨床上的の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、血清ナトリウム濃度 130 mEq/L 未満の患者の 7%で血清ナトリウム濃度が投与後約 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、血清ナトリウム濃度 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、血清ナトリウム濃度と神経学的症状を観察すること。SIADH や投与前の血清ナトリウム濃度が極度に低い患者での血清ナトリウム濃度の過度に急激な補正は大きな危険を伴うことがある。本剤投与中に血清ナトリウム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ナトリウム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。利尿薬との併用投与によっても過度に急激な血清ナトリウム補正のリスクが高まるため、このような患者については注意深く血清ナトリウム濃度のモニタリングを実施すること。

5.2 肝障害

トルバプタン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 患者を対象としたプラセボ対照試験及びトルバプタンを長期投与した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の症例が認められ、このような症例は概ね治療開始から 18 ヶ月の間に発現した。ADPKD におけるトルバプタンの市販後の使用経験では、肝移植を要する肝不全に至る急性障害が報告されている。ADPKD 患者に対して FDA が承認したリスク評価・軽減対策（REMS）を逸脱して ADPKD の治療目的でトルバプタンを使用しないこと（「禁忌」4.1 項

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)].

参照)。

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がある患者では脱水及び体液量減少が起きる可能性がある。低ナトリウム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、体液平衡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

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-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-

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、低ナトリウム血症患者（血清ナトリウム濃度 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 例は血清ナトリウム濃度は 130 mEq/L 未満、52 例は 125 mEq/L 未満であった。低ナトリウム血症の成因は心不全 68%、肝硬変 17%、SIADH 及びその他 16%であった。これらのうち 223 例に推奨された漸増法（15 mg から血清ナトリウム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、4,000 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 例は低ナトリウム血症患者で、低ナトリウム血症患者のうち約 219 例に対し 6 ヶ月上本剤が投与された。

低ナトリウム血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 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

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 (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

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。

低ナトリウム血症患者（血清ナトリウム濃度 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、血清ナトリウム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. 低ナトリウム血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検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）に参加した低ナトリウム血症患者（475 例、血清ナトリウム濃度 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

低ナトリウム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ナトリウム血症患者における発現頻度が 2%未満でプラセボ群より頻度が高い又は低ナトリウム血症患者を対象とした非対照試験（111 例）で発現頻度が 2%未満の副作用で、ラベルのどこにも記載されていない副作用は以下の通りであった。

血液及びリンパ系障害：播種性血管内凝固

心臓障害：心臓内血栓、心室細動

臨床検査：プロトロンビン時間延長

胃腸障害：虚血性大腸炎

代謝及び栄養障害：糖尿病性ケトアシドーシス

<i>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:</i> Rhabdomyolysis	<i>筋骨格系及び結合組織障害:</i> 横紋筋融解
<i>Nervous System:</i> Cerebrovascular accident	<i>神経系障害:</i> 脳血管発作
<i>Renal and Urinary Disorders:</i> Urethral hemorrhage	<i>腎及び尿路障害:</i> 尿道出血
<i>Reproductive System and Breast Disorders (female):</i> Vaginal hemorrhage	<i>生殖系及び乳房障害 (女性):</i> 膣出血
<i>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:</i> Pulmonary embolism, respiratory failure	<i>呼吸器, 胸郭及び縦隔障害:</i> 肺塞栓症, 呼吸不全
<i>Vascular disorder:</i> Deep vein thrombosis	<i>血管障害:</i> 深部静脈血栓症

6.2 Postmarketing Experience

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

Neurologic: Osmotic demyelination syndrome

Investigations: Hyponatremia

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

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions including anaphylactic shock and rash generalized [see *Contraindications* (4.7)].

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

6.2 市販後の使用経験

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

神経系障害: 浸透圧性脱髄症候群

臨床検査: 高ナトリウム血症

体内の過剰な自由水の除去により血清浸透圧と血清ナトリウム濃度が上昇する。トルバプタンを投与されたすべての患者、特に血清ナトリウム濃度が正常となった患者では、血清ナトリウム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。低ナトリウム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。

免疫系障害: アナフィラキシーショック及び全身性皮疹などの過敏症反応（「禁忌」4.7 項参照）。

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

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* (4.5)].

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 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.

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」4.5 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」2.3 項, 「警告及び使用上の注意」5.5 項参照)。

ロバスタチン、ジゴキシン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド

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

7.2 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 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 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.

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)].

7.2 トルバプタンによる併用薬への影響

ジゴキシン

ジゴキシンは P 糖蛋白の基質で、本剤とジゴキシンの併用により、ジゴキシンの AUC は 20%、C_{max} は 30% 上昇した。

ワルファリン、アミオダロン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド

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

ロバスタチン

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

薬力学的相互作用

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

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

トルバプタンは V₂-受容体拮抗薬であり、デスマプレシン(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 を静脈内投与したところ、Von Willebrand 因子抗原や第 VIII 因子活性の期待される上昇は認められなかった。本剤と V₂作動薬の併用は推奨しない。

8 特殊集団への投与

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

8.1 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

8.1 妊娠

妊娠 カテゴリーC

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

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

8.2 分娩・出産

ヒトにおける分娩、出産に対する影響は不明である。

8.3 授乳婦

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

8.4 小児への使用

小児における SAMSCA の安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

臨床試験において SAMSCA を投与した低ナトリウム血症患者のうち、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

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.

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（血清ナトリウム濃度上昇、多尿、口渇、脱水、体液量減少）。

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

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

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

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-1H-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-o-tolu-m-toluidide. The empirical formula is $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$. Molecular weight is 448.94. The chemical structure is:

【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 V_2 -receptor antagonist with an affinity for the V_2 -receptor that is 1.8 times that of native arginine vasopressin (AVP). Tolvaptan affinity for the V_2 -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 V_2 -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

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-1H-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-o-tolu-m-toluidide, 分子式は $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$, 分子量は 448.94 である。化学構造式を以下に示す。

【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 V_2 -受容体親和性を有する選択的バソプレシン V_2 -受容体拮抗薬である。トルバプタンの V_2 -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、血清ナトリウム濃度が上昇する。尿中へのナトリウムとカリウムの排泄及び血漿カリウム濃度は、有意に変化しない。いずれの代謝物も、ヒト V_2 -受容体に対しアンタゴニスト活性がないか、トルバプタンよりもアンタゴニスト活性が弱い。

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

12.2 薬理作用

健康成人において SAMSCA 60 mg を単回投与 2~4 時間後、水利尿作用が発現し、血清ナトリウム濃度が上昇した。投与 4~8 時間後に血清ナトリウム濃度は最大 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、血清ナトリウム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ナトリウム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 回投与により、水利尿作用とその結果として血清ナトリウム

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.

濃度の上昇については効果が見られると考える。

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。

成因に関わらず低ナトリウム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。

In a study in patients with creatinine clearances ranging from 10-124 mL/min administered a single dose of 60 mg tolvaptan, AUC and Cmax 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.

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 Cmax は、コントロール群に比べ 2 倍までは上昇しなかった。血清ナトリウム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 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 euvoletic 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】

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

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ナトリウム血症患者 (血清ナトリウムが 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ナトリウム濃度の平均値は 129 mEq/L であった。血清ナトリウム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、血清ナトリウム濃度が正常値 (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。血清ナトリウム濃度は、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、血清ナトリウム濃度測定は、11 日目、18 日目、25 日目、30 日目に実施した。試験中止時には、全ての患者が、試験開始前に実施していた低ナトリウム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、血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 未満の患者における血清ナトリウム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 ($p < 0.0001$) に血清ナトリウム濃度を改善した (表 2 参照)。重度の低ナトリウム血症 (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) における有効性】

低ナトリウム血症患者 (血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 未満) において、血清ナトリウム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、

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

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.

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 に血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 未満の患者の各来院時における血清ナトリウム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ナトリウム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ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満の患者の各来院時の平均血清ナトリウム濃度 ($\pm$ 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ナトリウム濃度が 130 mEq/L 未満の患者の各来院時の平均血清ナトリウム濃度 ($\pm$ 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 例の低ナトリウム血症患者 (血清ナトリウム濃度 135 mEq 未満) に対し, 7 日間以上標準治療に戻した後で, トルバプタンを漸増投与 (1 日 1 回 15~60 mg 投与) した。この時点で, 血清ナトリウム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, 平均血清ナトリウム濃度は, 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ナトリウム濃度 ($\pm$ 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

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。

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].

Concomitant Medication

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

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

Advise patients to inform their physician if they use strong (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, telithromycin, nelfinavir, saquinavir, indinavir, ritonavir) or moderate CYP 3A inhibitors (e.g., aprepitant, erythromycin, diltiazem, verapamil, fluconazole) or P-gp inhibitors (e.g., cyclosporine) [see Dosage and Administration (2.3), Contraindications (4.5), Warnings and Precautions (5.5) and Drug Interactions (7.1)].

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

【Company logo】

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°C ~ 30°C (59°F ~ 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」参照*)。

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」4.5 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*)。

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 MD 20850)

SAMSCA は大塚製薬の登録商標です。東京, 日本, 101-8535

【会社ロゴ】

© 2018 Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd.

07US18IBR0002 April 2018

© 2018 大塚製薬株式会社

07US18IBR0002 April 2018

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 7.5 mg tablets
Samsca 15 mg tablets
Samsca 30 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Samsca 7.5 mg tablets

Each tablet contains 7.5 mg tolvaptan.

Excipient with known effect

51 mg lactose (as monohydrate) per tablet

Samsca 15 mg tablets

Each tablet contains 15 mg tolvaptan.

Excipient with known effect

35 mg lactose (as monohydrate) per tablet

Samsca 30 mg tablets

Each tablet contains 30 mg tolvaptan.

Excipient with known effect

70 mg lactose (as monohydrate) per tablet

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

Samsca 7.5 mg tablets

Blue, rectangular, shallow-convex tablets with dimensions of $7.7 \times 4.35 \times 2.5$ mm, debossed with “OTSUKA” and “7.5” on one side.

Samsca 15 mg tablets

Blue, triangular, shallow-convex tablets with dimensions of $6.58 \times 6.2 \times 2.7$ mm, debossed with “OTSUKA” and “15” on one side.

Samsca 30 mg tablets

Blue, round, shallow-convex tablets with dimensions of $\varnothing 8 \times 3.0$ mm, debossed with “OTSUKA” and “30” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Samsca is indicated in adults for the treatment of hyponatremia secondary to the 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 has to be initiated in hospital.

Posology

Tolvaptan has to 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.

For patients at risk of overly rapid correction of sodium e.g. patients with oncological conditions, very low baseline serum sodium, taking diuretics, or taking sodium supplementation a dose of 7.5 mg should be considered (see section 4.4).

During titration, patients must be monitored for serum sodium and volume status (see section 4.4). In case of inadequate improvement in serum sodium levels, other treatment options have to be considered, either in place of or in addition to tolvaptan. Use of tolvaptan in combination with other options may increase the risk of overly rapid correction of serum sodium (see sections 4.4 and 4.5). For patients with an appropriate increase in serum sodium, the underlying disease and serum sodium levels must be monitored at regular intervals to evaluate further need of tolvaptan treatment. In the setting of hyponatremia, 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 hyponatremia is no longer a clinical issue. Samsca must not be taken with grapefruit juice (see section 4.5).

Special populations

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.

Hepatic impairment

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

Elderly

No dose adjustment is needed in elderly patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of tolvaptan in children and adolescents under the age of 18 years have not yet been established. Samsca is not recommended in the paediatric age group.

Method of administration

Oral use.

Administration preferably in the morning, without regard to meals. Tablets must be swallowed without chewing with a glass of water.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to benzazepine or benzazepine derivatives (see section 4.4)
- Anuria
- Volume depletion
- Hypovolemic hyponatremia
- Hyponatremia

- Patients who cannot perceive thirst
- Pregnancy (see section 4.6)
- Breast-feeding (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 has to be considered.

Access to water

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

Dehydration

Volume status must 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 has to 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 must 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 must 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 hyponatremia (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 have to be closely monitored for serum sodium and volume status (see above).

In order to minimise the risk of too rapid correction of hyponatremia 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 hyponatremia or medicinal products which increase serum sodium concentration (see section 4.5) prior to initiation of treatment with Samsca must 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 hyponatremia, and medicinal products that increase serum sodium concentration, is not recommended during initial treatment or for other patients with very low baseline serum sodium concentrations (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-hyponatremia. This condition should be excluded prior and during treatment with tolvaptan.

Tolvaptan may cause hyperglycemia (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.

Idiosyncratic hepatic toxicity

Liver injury induced by tolvaptan was observed in clinical trials investigating a different indication (autosomal dominant polycystic kidney disease [ADPKD]) with long-term use of tolvaptan at higher doses than for the approved indication (see section 4.8).

In post-marketing experience with tolvaptan in ADPKD, acute liver failure requiring liver transplantation has been reported (see section 4.8).

In these clinical trials, clinically significant increases (greater than $3 \times$ Upper Limit of Normal) in serum alanine aminotransferase (ALT), along with clinically significant increases (greater than $2 \times$ 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 ($>3 \times$ ULN) 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.

In a post-authorisation safety study of tolvaptan in hyponatremia secondary to SIADH, several cases of hepatic disorders and elevated transaminases were observed (see section 4.8).

Liver function tests must 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 must be promptly discontinued, appropriate treatment has to be instituted, and investigations have to be performed to determine the probable cause. Tolvaptan must not be re-initiated in patients unless the cause for the observed liver injury is definitively established to be unrelated to treatment with tolvaptan.

Anaphylaxis

In post-marketing experience, anaphylaxis (including anaphylactic shock and generalised rash) has been reported very rarely following administration of tolvaptan. Patients have to be carefully monitored during treatment. Patients with known hypersensitivity reactions to benzazepine or

benzazepine derivatives (e.g. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate or mirtazapine) may be at risk for hypersensitivity reaction to tolvaptan (see section 4.3 Contraindications).

If an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions occur, administration of tolvaptan must be discontinued immediately and appropriate therapy initiated. Since hypersensitivity is a contraindication (see section 4.3) treatment must never be restarted after an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions.

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 medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration with other treatments for hyponatremia 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 hyponatremia such as hypertonic sodium chloride solution, 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 hyponatremia 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 during initial treatment or for other patients with very low baseline serum sodium concentrations where rapid correction may represent a risk for osmotic demyelination (see section 4.4).

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 has to 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.

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 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of 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. Samsca is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Women of childbearing potential have to use effective contraception during tolvaptan treatment.

Breast-feeding

It is unknown whether tolvaptan is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of tolvaptan in breast milk (for details see 5.3). The potential risk for humans is unknown. Samsca is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

Studies in animals showed effects on fertility (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Samsca has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. However, when driving or using machines it should be taken into account that occasionally dizziness, asthenia or syncope may occur.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse reaction profile of tolvaptan in SIADH is based on a clinical trials database of 3,294 tolvaptan-treated patients and is consistent with the pharmacology of the active substance. The pharmaco-dynamically predictable and most commonly reported adverse reactions are thirst, dry mouth and pollakiuria occurring in approximately 18 %, 9 % and 6 % of patients.

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of the adverse reactions from clinical trials correspond with very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The frequency of adverse reactions reported during post-marketing use cannot be determined as they are derived from spontaneous reports. Consequently, the frequency of these adverse reactions is qualified as "not known".

System Organ Class	Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not known
Immune system disorders				Anaphylactic shock, Generalised rash
Metabolism and nutrition disorders		Polydipsia, Dehydration, Hyperkalemia, Hyperglycemia, Hypoglycemia ¹ , Hypernatremia ¹ , Hyperuricemia ¹ , Decreased appetite		
Nervous system disorders		Syncope ¹ , Headache ¹ , Dizziness ¹	Dysgeusia	
Vascular disorders		Orthostatic hypotension		
Gastrointestinal disorders	Nausea	Constipation, Diarrhoea ¹ , Dry mouth		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Ecchymosis, Pruritus	Pruritic rash ¹	
Renal and urinary disorders		Pollakiuria, Polyuria	Renal impairment	
General disorders and administration site conditions	Thirst	Asthenia, Pyrexia, Malaise ¹		
Hepatobiliary disorders				Hepatic disorders ² Acute hepatic failure ³
Investigations		Blood urine present ¹ , Alanine aminotransferase increased (see section 4.4) ¹ , Aspartate aminotransferase increased (see section 4.4) ¹ , Blood creatinine	Bilirubin increased (see section 4.4) ¹	Elevated transaminases ²

System Organ Class	Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not known
		increased		
Surgical and medical procedures	Rapid correction of hyponatremia, sometimes leading to neurological symptoms			

¹ observed in clinical trials investigating other indications

² from post-authorisation safety study in hyponatremia secondary to SIADH

³ observed in post-marketing with tolvaptan in ADPKD. Liver transplantation was necessary.

Description of selected adverse reactions

Rapid correction of hyponatremia

In a post-authorisation safety study of tolvaptan in hyponatremia secondary to SIADH, including a high proportion of patients with tumours (especially Small Cell Lung Cancer), patients with low baseline serum sodium as well as patients with concomitant use of diuretics and/or sodium chloride solution the incidence of rapid correction of hyponatremia was found to be higher than in clinical trials.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

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. 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 (profuse and prolonged aquaresis).

In patients with suspected tolvaptan overdose, assessment of vital signs, electrolyte concentrations, ECG and fluid status is recommended. Appropriate replacement of water and/or electrolytes must continue until aquaresis abates. Dialysis may not be effective in removing tolvaptan because of its high binding affinity for human plasma protein (> 98 %).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Diuretics, vasopressin antagonists, ATC code: C03XA01

Mechanism of action

Tolvaptan is a selective vasopressin V2-receptor antagonist that specifically blocks the binding of arginine vasopressin (AVP) at the V2-receptor of the distal portions of the nephron. Tolvaptan affinity for the human V2-receptor is 1.8 times that of native AVP.

In healthy adult subjects, oral administration of 7.5 to 120 mg doses of tolvaptan produced a increase in urine excretion rate within 2 hours of dosing. Following single oral doses of 7.5 to 60 mg, 24-hour

urine volume increased dose dependently with daily volumes ranging from 3 to 9 litres. For all doses, urine excretion rates returned to baseline levels after 24 hours. For single doses 60 mg to 480 mg, 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.

Clinical efficacy and safety

Hyponatremia

In 2 pivotal, double-blind, placebo-controlled, clinical trials, a total of 424 patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia (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 hyponatremia 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.

In a pilot, randomized (1:1:1), double-blind trial in 30 patients with hyponatremia secondary to SIADH, the pharmacodynamics of tolvaptan following single doses of 3.75, 7.5 and 15 mg were assessed. Results were highly variable with large overlap between dose groups; changes were not significantly correlated with tolvaptan exposure. Mean maximal changes in serum sodium were highest following the 15 mg dose (7.9 mmol/L) but median maximal changes were highest for the 7.5 mg dose (6.0 mmol/L). Individual maximal increases in serum sodium were negatively correlated with fluid balance; mean change in fluid balance showed a dose dependent decrease. Mean change from baseline in cumulative urine volume and urine excretion rates was 2-fold higher for the 15 mg dose compared to the 7.5 and 3.75 mg doses, which showed similar responses.

Heart failure

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 2,072 patients received 30 mg tolvaptan with standard of care (SC) and 2,061 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.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Samsca in one or more subsets of the paediatric population in treatment of dilutional hyponatremia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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 of a 60 mg dose with a high-fat meal increases peak concentrations 1.4 fold with no change in AUC and no change in urine output. Following single oral doses of ≥ 300 mg, peak plasma concentrations appear to plateau, possibly due to saturation of absorption.

Distribution

Tolvaptan binds reversibly (98 %) to plasma proteins.

Biotransformation

Tolvaptan is extensively metabolised by the liver. Less than 1 % of intact active substance is excreted unchanged in the urine.

Elimination

The terminal elimination half-life is about 8 hours and steady-state concentrations of tolvaptan are obtained after the first dose.

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 7.5 to 60 mg.

Pharmacokinetics in special patient groups

Age

Clearance of tolvaptan is not significantly affected by age.

Hepatic impairment

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 oedema, 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.

Renal impairment

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 reveal 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 1,000 mg/kg/day (up to 15 times the exposure in humans at the 60 mg dose, based on AUC). No teratogenic effects were seen in rabbits at 300 mg/kg/day (up to 5 times the exposure in humans at the 60 mg 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 1,000 mg/kg/day.

Two fertility studies in rats showed effects on the parental generation (decreased food consumption and body weight gain, salivation), but tolvaptan did not affect reproductive performance in males and there were no effects on the foetuses. In females, abnormal oestrus cycles were seen in both studies. The no observed adverse effects level (NOAEL) for effects on reproduction in females (100 mg/kg/day) was about 8-times the total daily dose of 60 mg/day on a mg/m² basis.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

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

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

Samsca 7.5 mg tablets
5 years

Samsca 15 mg tablets and Samsca 30 mg tablets
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

Samsca 7.5 mg tablets
PP/Alu blister
PVC/Alu perforated unit dose blister

Samsca 15 mg and Samsca 30 mg tablets
PVC/Alu perforated unit dose blister

Pack sizes

10 × 1 tablets

30 × 1 tablets

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Samsca 7.5 mg tablets

EU/1/09/539/005 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/006 (30 × 1 tablets)

EU/1/09/539/007 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/008 (30 × 1 tablets)

Samsca 15 mg tablets

EU/1/09/539/001 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 tablets)

Samsca 30 mg tablets

EU/1/09/539/003 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03 August 2009

Date of latest renewal: 19 June 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

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

欧州添付文書 原文・和訳

Samsca (tolvaptan) 錠

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Samsca 7.5 mg tablets

Samsca 15 mg tablets

Samsca 30 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Samsca 7.5 mg tablets

Each tablet contains 7.5 mg tolvaptan.

Excipient with known effect

51 mg lactose (as monohydrate) per tablet

Samsca 15 mg tablets

Each tablet contains 15 mg tolvaptan.

Excipient with known effect

35 mg lactose (as monohydrate) per tablet

Samsca 30 mg tablets

Each tablet contains 30 mg tolvaptan.

Excipient with known effect

70 mg lactose (as monohydrate) per tablet

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

Samsca 7.5 mg tablets

Blue, rectangular, shallow-convex tablets with dimensions of 7.7 × 4.35 × 2.5 mm, debossed with “OTSUKA” and “7.5” on one side.

Samsca 15 mg tablets

Blue, triangular, shallow-convex tablets with dimensions of

1. 製品名

Samsca 錠 7.5 mg

Samsca 錠 15 mg

Samsca 錠 30 mg

2. 組成

Samsca 錠 7.5 mg

1 錠中にトルバプタン 7.5 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物

1 錠中に乳糖水和物 51 mg

Samsca 錠 15 mg

1 錠中にトルバプタン 15 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物

1 錠中に乳糖水和物 35 mg

Samsca 錠 30 mg

1 錠中にトルバプタン 15 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物

1 錠中に乳糖水和物 70 mg

すべての添加物については 6.1 項を参照。

3. 剤形

錠剤

Samsca 錠 7.5 mg

7.7 × 4.35 × 2.5 mm の大きさの青色、長方形の薄い凸型の錠剤で、片面に「OTSUKA」及び「7.5」の刻印がある。

Samsca 錠 15 mg

6.58 × 6.2 × 2.7 mm の大きさの青色、三角形の薄い凸型

6.58 × 6.2 × 2.7 mm, debossed with “OTSUKA” and “15” on one side.

Samsca 30 mg tablets

Blue, round, shallow-convex tablets with dimensions of Ø8 × 3.0 mm, debossed with “OTSUKA” and “30” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Samsca is indicated in adults for the treatment of hyponatremia secondary to the 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

Tolvaptan has to 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.

For patients at risk of overly rapid correction of sodium e.g. patients with oncological conditions, very low baseline serum sodium, taking diuretics, or taking sodium supplementation a dose of 7.5 mg should be considered (see section 4.4).

During titration, patients must be monitored for serum sodium and volume status (see section 4.4). In case of inadequate improvement in serum sodium levels, other treatment options have to be considered, either in place of or in addition to tolvaptan. Use of tolvaptan in combination with other options may increase the risk of overly rapid correction of serum sodium (see sections 4.4 and 4.5).

For patients with an appropriate increase in serum sodium, the underlying disease and serum sodium levels must be monitored at regular intervals to evaluate further need of tolvaptan treatment. In the setting of hyponatremia, 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 hyponatremia is no longer a clinical issue.

Samsca must not be taken with grapefruit juice (see section 4.5).

の錠剤で、片面に「OTSUKA」及び「15」の刻印がある。

Samsca 錠 30 mg

Ø8 × 3.0 mm の大きさの青色、円形の薄い凸型の錠剤で、片面に「OTSUKA」及び「30」の刻印がある。

4. 臨床に関する詳細

4.1 効能・効果

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

4.2 用法・用量

漸増期には血清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（4.4 項参照）、入院下で Samsca の投与を開始すること。

用量

1 日 1 回 15 mg 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 60 mg まで増量できる。

極めて急激なナトリウム補正の恐れのある患者（がん患者、ベースラインの血清ナトリウム値が非常に低い患者、利尿剤やナトリウム補正剤を使用中の患者）の場合は、1 日用量 7.5 mg を考慮すること（4.4 項参照）。

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（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。他剤とトルバプタンとの併用により血清ナトリウム濃度を急激に上昇させることがある（4.4、4.5 項参照）。

血清ナトリウム濃度が適度に上昇した患者では、トルバプタンの投与継続の必要性を評価するため、原疾患及び血清ナトリウム濃度を一定間隔でモニターすること。低ナトリウム血症において薬剤の投与期間は原疾患とその治療により決定される。トルバプタンの投与は、原疾患が適切に治療されるまで、又は低ナトリウム血症が臨床的に問題となくなるまで継続するのが望ましい。

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）

Special populations

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.

Hepatic impairment

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

Elderly

No dose adjustment is needed in elderly patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of tolvaptan in children and adolescents under the age of 18 years have not yet been established. Samsca is not recommended in the paediatric age group.

Method of administration

Oral use.

Administration preferably in the morning, without regard to meals. Tablets must be swallowed without chewing with a glass of water.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to benzazepine or benzazepine derivatives (see section 4.4)
- Anuria
- Volume depletion
- Hypovolaemic hyponatraemia
- Hypernatraemia

特別な患者集団

腎障害

トルバプタンは無尿症の患者では禁忌である（4.3 項参照）。

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

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

肝機能障害

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）。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。

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トルバプタンの安全性及び有効性は確立されていない。Samsca の小児及び青年期患者への使用は推奨されない。

投与方法

経口投与

朝投与が望ましく、食前食後は問わない。錠剤は、嚥まずにコップ 1 杯の水とともに飲み込むこと。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分、6.1 項に記載されている添加物、又はベンザゼピン若しくはベンザゼピン誘導体に対し過敏症のある患者（4.4 項参照）
- 無尿症
- 体液量減少
- 体液量減少型低ナトリウム血症
- 高ナトリウム血症

- Patients who cannot perceive thirst
- Pregnancy (see section 4.6)
- 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 adverse reactions 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

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

4.4 警告及び使用上の注意

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

血清ナトリウム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副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

排尿が確実にできること。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ナトリウム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 時間以内に血清ナトリウム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 時間ごとに血清ナトリウム濃度と体液量をモニターすること。

過度に急激な血清ナトリウムの補正

ベースラインの血清ナトリウム濃度が非常に低い患者

may be at greater risk for too rapid correction of serum sodium.

Too rapid correction of hyponatraemia (increase ≥ 12 mmol/l/24hours) 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 during initial treatment or for other patients with very low baseline serum sodium concentrations (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

ほど、過度に急激な血清ナトリウム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、痙攣性四肢不全麻痺、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、血清ナトリウム濃度の増加は 10-12 mmol/l/24 時間、18 mmol/l/48 時間未満にすること。治療の初期段階では、より慎重な制限を行うこと。

ナトリウム濃度が、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、過度に急激な血清ナトリウム上昇の可能性を考えること。そのような患者には血清ナトリウム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。血清ナトリウム濃度の上昇が 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ナトリウム補正速度を下げて、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ナトリウム血症の治療を受けていた患者や血清ナトリウム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 日間は急激に血清ナトリウム濃度が上昇するリスクが高い。

本剤は、初回治療中やベースラインの血清ナトリウム濃度が非常に低い患者に対して、他の低ナトリウム血症の治療及び血清ナトリウム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

managed cautiously. In particular this applies to patients with inadequately controlled type II diabetes.

Idiosyncratic hepatic toxicity

Liver injury induced by tolvaptan was observed in clinical trials investigating a different indication (autosomal dominant polycystic kidney disease [ADPKD]) with long-term use of tolvaptan at higher doses than for the approved indication (see section 4.8).

In post-marketing experience with tolvaptan in ADPKD, acute liver failure requiring liver transplantation has been reported (see section 4.8).

In these clinical trials, clinically significant increases (greater than $3 \times$ Upper Limit of Normal) in serum alanine aminotransferase (ALT), along with clinically significant increases (greater than $2 \times$ 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 ($>3 \times$ ULN) 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.

In a post-authorisation safety study of tolvaptan in hyponatremia secondary to SIADH, several cases of hepatic disorders and elevated transaminases were observed (see section 4.8).

Liver function tests must 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 must be promptly discontinued, appropriate treatment has to be instituted, and investigations have to be performed to determine the probable cause. Tolvaptan must not be re-initiated in patients unless the cause for the observed liver injury is definitively established to be unrelated to treatment with tolvaptan.

Anaphylaxis

In post-marketing experience, anaphylaxis (including anaphylactic shock and generalised rash) has been reported very rarely following administration of tolvaptan. Patients have to be carefully monitored during treatment. Patients with known hypersensitivity reactions to benzazepine or

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。

特異体質性肝毒性

別効能の〔常染色体優性多発性のう胞腎 (ADPKD)〕を対象とした既承認効能の投与量よりも高用量のトルバプタンの長期投与を検討した臨床試験で、薬物性肝障害が認められた (4.8 項参照)。

ADPKD ではトルバプタンの市販後成績として、肝移植が必要な急性肝不全が報告されている (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。トルバプタンの投与中止後、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。

トルバプタンの SIADH による低ナトリウム血症での承認後安全性試験では、数例の肝障害及びトランスアミナーゼ上昇が認められた (4.8 項参照)。

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。

アナフィラキシー

市販後使用成績では、トルバプタン投与後に非常にまれではあるが、アナフィラキシー (アナフィラキシーショック及び全身性皮疹など) が報告されている。投与中は患者を慎重に観察すること。ベンザゼピン又はベンザゼピン誘導体 (例えば、ベナゼプリル、コニバ

benzazepine derivatives (e.g. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate or mirtazapine) may be at risk for hypersensitivity reaction to tolvaptan (see section 4.3 Contraindications).

If an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions occur, administration of tolvaptan must be discontinued immediately and appropriate therapy initiated. Since hypersensitivity is a contraindication (see section 4.3) treatment must never be restarted after an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions.

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 medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration with other treatments for hyponatremia 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 hyponatremia such as hypertonic sodium chloride solution, 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 hyponatremia 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 during initial treatment or for other patients with very low baseline serum sodium concentrations where rapid correction may represent a risk for osmotic demyelination (see section 4.4).

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.

ブタン、メシル酸フェノルドパム、又はミルタザピン) に対する過敏症反応の既往歴がある患者は、トルバプタンに対する過敏症反応のリスクを有するものと考えられる (4.3 項「禁忌」参照)。

アナフィラキシー反応又はその他の重篤なアレルギー反応が起きた場合は、直ちに投与を中止し適切な治療を開始すること。過敏症は禁忌 (4.3 項参照) となっているので、アナフィラキシー反応やその他の重篤なアレルギー反応が起きた場合は投与を再開してはならない。

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

他の低ナトリウム血症の治療や血清ナトリウム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ナトリウム製剤などの他の低ナトリウム血症治療及び血清ナトリウム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ナトリウムを含有する医薬品やナトリウムを含む消化不良の治療薬は、血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性がある。他の低ナトリウム血症の治療や血清ナトリウム濃度を上昇させる医薬品と本剤の併用は、血清ナトリウム濃度を急激に上昇させるリスクが高いため (4.4 項参照)、初回治療中には推奨されず、またベースラインの血清ナトリウム濃度が非常に低い患者に対しても急激な補正が浸透圧性脱髄のリスクとなり得るため (4.4 項参照) 推奨されない。

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 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.

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

CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 誘導剤との併用によりトルバプタンの血漿中濃度は 87% (AUC) 低下した。トルバプタンと CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン, バルビツール酸誘導体等) を併用する際は注意すること。

CYP3A4 基質

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

利尿薬

ループ系利尿薬及びサイアザイド系利尿薬との併用による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。

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 V₂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モ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

pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

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

Breast-feeding

It is unknown whether tolvaptan is excreted in human milk.

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of tolvaptan in breast milk (for details see 5.3).

The potential risk for humans is unknown.

Samsca is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

Studies in animals showed effects on fertility (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Samsca has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. However, when driving vehicles or using machines it should be taken into account that occasionally dizziness, asthenia or syncope may occur.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse reaction profile of tolvaptan in SIADH is based on a clinical trials database of 3,294 tolvaptan-treated patients and is consistent with the pharmacology of the active substance. The pharmacodynamically predictable and most commonly reported adverse reactions are thirst, dry mouth and pollakiuria occurring in approximately 18 %, 9 % and 6 % of patients.

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of the adverse reactions from clinical trials correspond with very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The frequency of adverse reactions reported during post-

ない。動物試験では生殖毒性が見られている (5.3 項参照)。ヒトに対する危険性が潜在しているかは不明である。

妊娠中は Samsca を使用してはならない (4.3 項参照)。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。

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。

動物において得られている薬力学的／毒性学的データからは、トルバプタンが乳汁中に移行することが示された (詳細は 5.3 項参照)。

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)。

受胎能

動物試験では受胎能に対する影響が示された (5.3 項参照)。ヒトでの潜在的危険性は不明である。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

運転や機械操作能力に対する本剤の影響は全くないか無視できる程度である。しかし、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

安全性プロファイルの要約

3,294 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 SIADH におけるトルバプタンの副作用プロファイルは、活性成分の薬理作用と一貫性のあるものであった。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。

副作用の一覧表

以下に臨床試験の副作用発現頻度を、高 ($\geq 1/10$)、中 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、低 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)、まれ ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)、非常にまれ ($< 1/10,000$)、及び不明 (得られたデータから推定不可能) 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。

市販後の副作用は、自発報告によるもので、市販後の

marketing use cannot be determined as they are derived from spontaneous reports. Consequently, the frequency of these adverse reactions is qualified as "not known".

【Tabulated list of adverse reactions】

Description of selected adverse reactions

Rapid correction of hyponatremia

In a post-authorisation safety study of tolvaptan in hyponatremia secondary to SIADH, including a high proportion of patients with tumours (especially Small Cell Lung Cancer), patients with low baseline serum sodium as well as patients with concomitant use of diuretics and/or sodium chloride solution the incidence of rapid correction of hyponatremia was found to be higher than in clinical trials.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

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. 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 (profuse and prolonged aquaresis).

In patients with suspected tolvaptan overdose, assessment of vital signs, electrolyte concentrations, ECG and fluid status is recommended. Appropriate replacement of water and/or electrolytes must continue until aquaresis abates. Dialysis may not be effective in removing tolvaptan because of its high binding affinity for human plasma protein (> 98 %).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Diuretics, Vasopressin antagonists, ATC code: C03XA01

Mechanism of action

Tolvaptan is a selective vasopressin V2-receptor antagonist

副作用発現頻度は特定できない。したがって、これらの副作用の発現頻度は「不明」とした。

【副作用の一覧表】

副作用の特記事項

低ナトリウム血症の急激な補正

トルバプタンの SIADH による低ナトリウム血症での承認後安全性試験では、腫瘍（特に小細胞肺癌）患者、ベースライン時の血清ナトリウム濃度の低い患者、及び利尿薬及び／又は食塩水を併用している患者の割合が高く、低ナトリウム血症の急激な補正の発現率が臨床試験よりも高いことが判明した。

副作用が疑われる症例の報告

本剤承認後の副作用が疑われる症例の報告は重要である。これにより本剤のリスク・ベネフィットバランスの継続的なモニターが可能である。医療従事者は、付録 V に記載の各国の報告制度により副作用が疑われる症例を報告することが求められている。

4.9 過量投与

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。トルバプタン中毒に対する特定の解毒剤はない。急性過量投与の徴候及び症状は、血清ナトリウム濃度上昇、多尿、口渇、及び脱水／血液量減少症（多量及び長期の水利尿）など過剰な薬理作用によるものであると想定される。

トルバプタンの過量投与が疑われる患者については、バイタルサイン、電解質濃度、ECG、及び体液状態の検査が推奨される。水利尿が治まるまで適切な水分及び／又は電解質の補充を続けること。トルバプタンはヒトの血漿蛋白との結合率が高い (> 98%) ので、透析はトルバプタンの除去には有効ではないと考えられる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：利尿薬、バソプレシン拮抗薬、ATC コード：C03XA01

作用機序

トルバプタンは、ネフロンの上位部に存在する V2-受

that specifically blocks the binding of arginine vasopressin (AVP) at the V2-receptor of the distal portions of the nephron. Tolvaptan affinity for the human V2-receptor is 1.8 times that of native AVP.

In healthy adult subjects, oral administration of 7.5 to 120 mg doses of tolvaptan produced a significant increase in urine excretion rate within 2 hours of dosing. Following single oral doses of 7.5 to 60 mg, 24 hours urine volume increased dose dependently with daily volumes ranging from 3 to 9 litres. For all doses, urine excretion rates returned to baseline levels after 24 hours. For single doses 60 mg to 480 mg, 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.

Clinical efficacy and safety

Hyponatraemia

In 2 pivotal, double-blind, placebo-controlled, clinical trials, a total of 424 patients with euvoletic or hypervolemic 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.

容体に対するアルギニンバソプレシン (AVP) の結合を特異的に阻害する選択的バソプレシン V2-受容体拮抗薬である。ヒト V2-受容体に対するトルバプタンの親和性は天然型 AVP の 1.8 倍である。

健康成人では、トルバプタン 7.5~120 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。7.5~60 mg の単回経口投与後、24 時間尿量は用量依存的に増加し、3~9 L の範囲であった。すべての用量で尿排泄速度は 24 時間後に投与前値に回復した。60 mg~480 mg の単回投与では、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。

臨床的有効性及び安全性

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ナトリウム血症患者（血清ナトリウム濃度 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ナトリウム濃度の平均値は 129 mEq/L（114~136 mEq/L）であった。

主要評価項目は、血清ナトリウム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（血清ナトリウム濃度 130 mEq/L 未満）、軽度（血清ナトリウム濃度 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ナトリウム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ナトリウム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ナトリウム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。

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.

In a pilot, randomized (1:1:1), double-blind trial in 30 patients with hyponatremia secondary to SIADH, the pharmacodynamics of tolvaptan following single doses of 3.75, 7.5 and 15 mg were assessed. Results were highly variable with large overlap between dose groups; changes were not significantly correlated with tolvaptan exposure. Mean maximal changes in serum sodium were highest following the 15 mg dose (7.9 mmol/L) but median maximal changes were highest for the 7.5 mg dose (6.0 mmol/L). Individual maximal increases in serum sodium were negatively correlated with fluid balance; mean change in fluid balance showed a dose dependent decrease. Mean change from baseline in cumulative urine volume and urine excretion rates was 2-fold higher for the 15 mg dose compared to the 7.5 and 3.75 mg doses, which showed similar responses.

Heart failure

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 hospitalization, and did not provide convincing evidence for clinically relevant benefit.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Samsca in one or more subsets of the paediatric population in treatment of dilutional hyponatremia (see section 4.2 for information on paediatric use).

低ナトリウム血症（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。血清ナトリウム濃度は投与開始後 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、血清ナトリウム濃度はほぼ投与前値まで低下した。

SIADH による低ナトリウム血症患者 30 例を対象とした無作為化（1:1:1）二重盲検パイロット試験において、3.75, 7.5, 及び 15 mg の単回投与後にトルバプタンの薬力学を評価した。結果はばらつきが大きく投与群間で重複する部分が多く、変化量とトルバプタンの曝露量に有意な相関は認められなかった。血清ナトリウム濃度の平均最大変化量は 15 mg 用量で最も大きかった（7.9 mmol/L）が、最大変化量の中央値は 7.5 mg 用量で最も大きかった（6.0 mmol/L）。血清ナトリウム濃度の各最大増加量は水分収支と負の相関を示し、水分収支の平均変化量は用量依存的な減少を示した。累積尿量及び尿排泄速度のベースラインからの平均変化量は 7.5 及び 3.75 mg 用量（同様の反応を示した）と比べ 15 mg 用量で 2 倍大きかった。

心不全

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

欧州医薬品庁は、小児集団の 1 つ以上のサブセットを対象とした、希釈性低ナトリウム血症の治療における本剤の試験の結果の提出を義務付けることを先送りした（小児での使用に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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 of a 60 mg dose with a high-fat meal increases peak concentrations 1.4 fold with no change in AUC and no change in urine output. Following single oral doses of ≥ 300 mg, peak plasma concentrations appear to plateau, possibly due to saturation of absorption.

Distribution

Tolvaptan binds reversibly (98%) to plasma proteins.

Biotransformation

Tolvaptan is extensively metabolised by the liver. Less than 1% of intact active substance is excreted unchanged in the urine.

Elimination

The terminal elimination half-life is about 8 hours and steady-state concentrations of tolvaptan are obtained after the first dose.

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 7.5 to 60 mg.

Pharmacokinetics in special patient groups

Age

Clearance of tolvaptan is not significantly affected by age.

Hepatic impairment

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

5.2 薬物動態

吸収

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。60 mg 用量を高脂肪食と共に投与したところ、最高血漿中濃度は 1.4 倍増加したが AUC や尿量に変化は認められなかった。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。

分布

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

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。

排泄

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。

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 7.5~60 mg の用量範囲で線形である。

特殊患者集団における薬物動態

年齢

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。

肝機能障害

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

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.

Renal impairment

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 (up to 5 times the exposure in humans at the 60 mg 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.

Two fertility studies in rats showed effects on the parental generation (decreased food consumption and body weight gain, salivation), but tolvaptan did not affect reproductive performance in males and there were no effects on the foetuses. In females, abnormal oestrus cycles were seen in both studies.

The no observed adverse effects level (NOAEL) for effects on reproduction in females (100 mg/kg/day) was about 8-times the total daily dose of 60 mg/day on a mg/m² basis.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Maize starch

Hydroxypropylcellulose

タシカ得られていない。

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。

腎機能障害

心不全患者におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析では、軽度 (C_{cr} 50~80 mL/min) 又は中等度 (C_{cr} 20~50 mL/min) の腎機能障害のある患者と、腎機能が正常な (80~150 mL/min) 患者で、トルバプタンの血漿中濃度に有意差は見られなかった。クレアチニンクリアランス 10 mL/min 未満の患者でのトルバプタンの有効性及び安全性は検討されておらず、不明である。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床試験として、通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験又は癌原性試験の結果から、ヒトで特別に問題となる毒性は認められなかった。

ウサギにおいて、1000 mg/kg/日 (AUC 換算で臨床推奨用量の 15 倍の曝露) 投与時に催奇形性がみられた。ウサギにおいて 300 mg/kg/日 (AUC 換算で 60 mg 用量のヒト曝露量の最大 5 倍) 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。

ラットを用いた受胎能試験 2 試験では、親世代への影響 (摂餌量及び体重増加量の減少、流産) が認められたが、トルバプタンは雄の生殖能には影響を及ぼさず胎児への影響も認められなかった。雌では両試験で発情周期の異常が認められた。

雌の生殖に及ぼす影響の無毒性量 (NOAEL) (100 mg/kg/day) は mg/m² 換算で総 1 日投与量 60 mg/day の約 8 倍であった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

トウモロコシデンプン

ヒドロキシプロピルセルロース

Lactose monohydrate	乳糖水和物
Magnesium stearate	ステアリン酸マグネシウム
Microcrystalline cellulose	結晶セルロース
Indigo carmine aluminium lake (E 132)	インジゴカルミンアルミニウムレーキ (E 132)
6.2 Incompatibilities	6.2 配合禁忌
Not applicable.	該当なし
6.3 Shelf life	6.3 使用期限
<u>Samsca 7.5 mg tablets</u>	<u>Samsca 錠 7.5 mg</u>
5 years	5 年
<u>Samsca 15 mg tablets and Samsca 30 mg tablets</u>	<u>Samsca 錠 15 mg 及び Samsca 錠 30 mg</u>
4 years	4 年
6.4 Special precautions for storage	6.4 保管上の特別な注意事項
Store in the original package in order to protect from light and moisture.	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 Nature and contents of container	6.5 包装
<u>Samsca 7.5 mg tablets</u>	<u>Samsca 錠 7.5 mg</u>
PP/Alu blister	ポリプロピレン/アルミニウム製のブリスター
PVC/Alu perforated unit dose blister	単位用量でミシン目が入ったポリ塩化ビニル/アルミニウム製のブリスター
<u>Samsca 15 mg tablets and Samsca 30 mg tablets</u>	<u>Samsca 錠 15 mg 及び Samsca 錠 30 mg</u>
PVC/Alu perforated unit dose blister	単位用量でミシン目が入ったポリ塩化ビニル/アルミニウム製のブリスター
<u>Pack sizes</u>	<u>包装サイズ</u>
10 x 1 tablets	10 × 1 錠
30 x 1 tablets	30 × 1 錠
Not all pack sizes may be marketed.	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 Netherlands B.V.	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Samsca 7.5 mg tablets

EU/1/09/539/005 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/006 (30 × 1 tablets)

EU/1/09/539/007 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/008 (30 × 1 tablets)

Samsca 15 mg tablets

EU/1/09/539/001 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 tablets)

Samsca 30 mg tablets

EU/1/09/539/003 (10 × 1 tablets)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03 August 2009

Date of latest renewal: 19 June 2014

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>

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Netherlands

8. 販売承認番号

Samsca 錠 7.5 mg

EU/1/09/539/005 (10 × 1 錠)

EU/1/09/539/006 (30 × 1 錠)

EU/1/09/539/007 (10 × 1 錠)

EU/1/09/539/008 (30 × 1 錠)

Samsca 錠 15 mg

EU/1/09/539/001 (10 × 1 錠)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 錠)

Samsca 錠 30 mg

EU/1/09/539/003 (10 × 1 錠)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 錠)

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日 : 2009 年 8 月 3 日

最終更新日 : 2014 年 6 月 19 日

10. 改訂日

{MM/YYYY}

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>

COMPANY CORE DATA SHEET

Tolvaptan

Cutoff Date: 07 Dec 2018

Effective Date: 22 Mar 2019

Note: This CCDS information is limited to the Otsuka territory

1.7 同種同効品一覧表

本申請の追加効能と同様の効能・効果を有するモザバブタン塩酸塩を同種同効品一覧表（表 1.7-1）に記載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	サムスカ錠 7.5 mg サムスカ錠 15 mg サムスカ錠 30 mg サムスカ OD 錠 7.5 mg サムスカ OD 錠 15 mg サムスカ OD 錠 30 mg サムスカ顆粒 1%	フィズリン錠 30 mg																				
一般名	トルバブタン	モザバブタン塩酸塩																				
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社																				
効能又は効果	〈サムスカ錠 7.5 mg, サムスカ OD 錠 7.5 mg, サムスカ顆粒 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 ○ 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 ○ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善 ○ 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 15 mg, サムスカ OD 錠 15 mg〉 ○ 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 ○ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善 ○ 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 30 mg, サムスカ OD 錠 30 mg〉 ○ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善 ○ 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） <table><tr><td></td><td>錠 7.5 mg OD 錠 7.5 mg 顆粒 1%</td><td>錠 15 mg OD 錠 15 mg</td><td>錠 30 mg OD 錠 30 mg</td></tr><tr><td>心不全における 体液貯留</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr><tr><td>肝硬変における 体液貯留</td><td>○</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>SIADH における 低ナトリウム血症</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>常染色体優性 多発性のう胞腎</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table> ○：効能あり，—：効能なし		錠 7.5 mg OD 錠 7.5 mg 顆粒 1%	錠 15 mg OD 錠 15 mg	錠 30 mg OD 錠 30 mg	心不全における 体液貯留	○	○	—	肝硬変における 体液貯留	○	—	—	SIADH における 低ナトリウム血症	○	○	○	常染色体優性 多発性のう胞腎	○	○	○	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）
	錠 7.5 mg OD 錠 7.5 mg 顆粒 1%	錠 15 mg OD 錠 15 mg	錠 30 mg OD 錠 30 mg																			
心不全における 体液貯留	○	○	—																			
肝硬変における 体液貯留	○	—	—																			
SIADH における 低ナトリウム血症	○	○	○																			
常染色体優性 多発性のう胞腎	○	○	○																			
添付文書改訂日	2020 年 5 月改訂	2019 年 7 月改訂																				
備考	下線部：本申請に伴う変更点	-																				



劇薬、処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

フィズリン®錠30mg

モザバプタン塩酸塩錠

Physuline® tablets 30mg

※

承認番号	21800AMZ10369
薬価収載	2006年9月
販売開始	2006年10月
再審査結果	2018年3月
国際誕生	2006年7月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後5年（外箱に表示）

TD80X2B13

【警 告】

1. 本剤の投与は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH）の治療に十分な知識と経験を有する医師のもと、異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍によるSIADHと診断された患者にのみ行うこと。《効能・効果に関連する使用上の注意》(1)の項参照
2. 本剤による治療は対症療法であり、水分制限を試みた上で、必要と判断された場合にのみ行うこと。《効能・効果に関連する使用上の注意》(2)の項参照
3. 本剤投与時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるので、医師の監視下におき、血清ナトリウム濃度の推移等を注意深く観察し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には必要な処置をとること。特に、本剤投与開始日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。《2. 重要な基本的注意(1)》の項参照
4. 本剤により生殖細胞に染色体異常を誘発する可能性が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、避妊をさせること。《6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)》の項参照

【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は類似化合物（トルバプタン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（《6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与》の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
フィズリン錠30mg	1錠中 モザバプタン塩酸塩30mg	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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン

2. 製剤の性状

本剤は白色のフィルムコート錠で、においはない。

販売名	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識 別 コード
フィズリン錠30mg		6.1	2.9	約87	OG51

【効能・効果】

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・効果に関連する使用上の注意》

- (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合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 パソプレシン分泌過剰症（SIADH）

の診断の手引き」を参照すること。《【警告】1.、【参考】の項参照）

- (2) 本剤の投与は、可能な限りの水分制限を実施しても効果不十分な患者に限定すること。なお、本剤投与中も水分制限を継続すること。《【警告】2. の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはモザバプタン塩酸塩として30mgを1日1回食後に経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 投与開始3日間有効性が認められた場合に限り、引き続き7日間まで継続投与することができる。[7日間を超えた投与、再発後の再投与及び減量投与の有効性及び安全性は検討されていない。]
- (2) 悪心、嘔気・嘔吐等のため、食事を摂取せずに本剤を投与する場合、食後投与に比べ血中濃度が上昇し、作用が強くなるおそれがある。《【薬物動態】の項参照）
- (3) 夜間の排尿を避けるため、朝食後又は昼食後に投与することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害のある患者[未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (2) 腎機能障害のある患者[未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の投与により、高カリウム血症が発現するおそれがある。]
- (3) 高カリウム血症の患者[本剤の投与により、高カリウム血症が増悪するおそれがある。]
- (4) 低血圧症あるいは循環不全のある患者[循環血漿量の減少により、低血圧症あるいは循環不全が増悪するおそれがある。]
- (5) 食事の摂取が困難な患者[食後投与に比べ空腹時では、血中濃度が上昇し、作用が強くなるおそれがある。]
- (6) 高齢者（《5. 高齢者への投与》の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるので、患者を入院させ、医師の監視下におき、次の点に注意すること。《【警告】3. の項参照）
 - 1) 本剤の投与は、血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状等、患者の状態を観察しながら行うこと。特に、本剤投与開始日には、投与4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。[健康成人男子に本剤を単回投与した時の血清ナトリウム濃度は、本剤投与4～6時間後に最大値を示した。]
 - 2) 必要に応じ、飲水量あるいは輸液（5%ブドウ糖液）を増量させ、血清ナトリウム濃度の上昇が10mEq/L/24hrを超えないようにすること。
- (2) 本剤投与中は水分制限を実施するため、脱水症状があらわれるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の

発現に注意すること。

- (3) 本剤による血圧低下のおそれがあり、また、作用機序は不明であるが、血圧上昇のおそれもあるので、本剤投与中は血圧の変動に注意すること。
- (4) 本剤による高カリウム血症発症あるいは増悪のおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。
- (5) 患者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の有効性及び安全性は少数例の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者のみで評価されたものであることを十分説明し、文書による同意を得ること。〔臨床成績〕の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4とCYP2C8で代謝される。

CYP3A4阻害剤との併用により本剤の代謝が阻害され未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。更に、CYP3A4で代謝される薬剤の代謝を阻害しその血中濃度を上昇させる可能性もある。しかし、他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用、又は本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 イトラコナゾール等	代謝阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	イトラコナゾールは、本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、未変化体及び活性代謝物の血中濃度を上昇させる。〔薬物動態〕の項参照)
薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 抗悪性腫瘍薬(イリノ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、フェンタニルクエン酸塩、フェンタニル等) 等	代謝阻害により、基質となる薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤は、これらの薬剤のCYP3A4による代謝を阻害するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)
ループ利尿薬 フロセミド等	利尿作用が増強するおそれがある。血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の発現に注意すること。	利尿作用を増強させる。〔薬物動態〕の項参照)

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。

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

種類/頻度	5 %以上	1 ~ 5 %未満
泌尿器		頻尿
電解質	血清カリウム上昇	血清カルシウム減少
その他		倦怠感、総蛋白減少、口周囲浮腫

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用(ラット)及び胚致死作用(ラット及びウサギ)が報告されている。また、妊娠ラットで胎盤通過が報告されている。〕
- (2) 妊娠する可能性のある婦人には、避妊をさせること。〔動物実験(雌マウス)で卵子の減数分裂期に投与したとき、妊娠動物及び着床数あたりの生存児数の低下が認められ生殖細胞に染色体異常を誘発する可能性が報告されている。〕
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

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。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子に本剤30mg(30mg錠×1錠)を食後単回経口投与した時の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

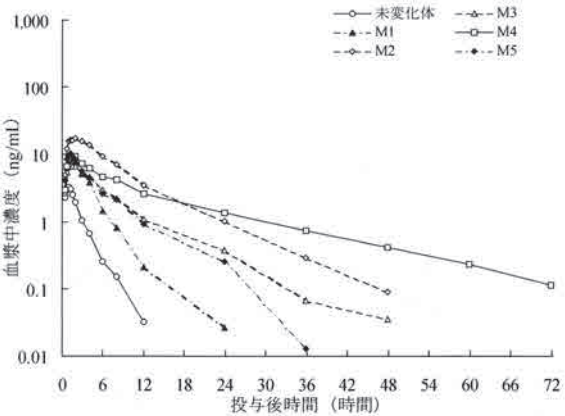


図1 健康成人男子にモザバブタン塩酸塩30mg錠 1錠を食後単回経口投与した時の未変化体及び主要活性代謝物の血漿中濃度推移(10例)

表1 健康成人男子にモザバブタン塩酸塩30mg錠 1錠を食後単回経口投与した時の未変化体及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
未変化体	0.98±0.49	4.46±1.89	8.96±4.72	2.06±0.96
M1	1.53±0.68	10.69±4.41	34.29±14.12	2.39±1.41
M2	1.63±0.71	21.05±12.46	155.52±85.44	7.22±2.05
M3	1.58±0.70	8.47±6.12	53.45±45.02	5.72±2.21
M4	1.53±0.68	11.48±3.73	114.23±39.49	14.07±1.39
M5	1.40±0.70	13.21±6.40	53.90±25.30	5.15±0.71

(平均値±標準偏差, 10例)

(2) 反復投与

健康成人男子に本剤30mgを食後反復経口投与した時、未変化体及び主要活性代謝物の血漿中濃度は、反復投与5日目には定常状態に達し、未変化体及び主要活性代謝物のC_{max}及びAUC_{24hr}について算出した累積係数は、それぞれ0.83～1.03及び1.06～1.36であった。

(3) 食事の影響

健康成人男子に本剤30mgを単回経口投与した時、食後投与に比べ空腹時では、未変化体と活性代謝物の合計のC_{max}及びAUC_{48hr}はそれぞれ41%及び16%増加した。

2. 蛋白結合率

未変化体のヒト血漿蛋白結合率は95.9～98.2%、主要代謝物のヒト血清蛋白結合率は83.7%以上であった(*in vitro*、限外経過)。

3. 代謝酵素

未変化体及びその代謝物は、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とCYP2C8により代謝される(*in vitro*)。

4. 排泄(参考：外国人による成績)

健康成人男子に、¹⁴C-モザバプタン塩酸塩60mg水溶液を絶食下に単回経口投与した時、投与後7日までに尿中に45.6%、糞便中に49.7%が排泄された。

5. 相互作用

- 健康成人男子に、イトラコナゾール100mgを7日間反復経口投与後、モザバプタン塩酸塩30mgとイトラコナゾール200mgを併用したところ、未変化体及び主要活性代謝物のC_{max}及びAUC_∞が、イトラコナゾール併用により増加した(表2)。ただし、薬力学的作用には、明らかな影響を認めなかった。

表2 未変化体及び主要活性代謝物の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール併用の影響(モザバプタン塩酸塩単独投与時に対するイトラコナゾール併用時の比)

化合物	C _{max}	AUC _∞
未変化体	1.47	1.84
M1	2.63	4.94
M2	0.80	1.60
M3	1.07	3.14
M4	1.29	3.33
M5	2.43	4.37

(健康成人男子24例)

- 健康成人男子を対象にモザバプタン塩酸塩30mgを反復経口投与し、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物のCYP3A4及びCYP2D6による代謝に及ぼす影響を検討した。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物のCYP2D6による代謝にはモザバプタン塩酸塩の影響は認められなかったが、CYP3A4による代謝はモザバプタン塩酸塩により阻害された。(デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物単独投与時に比べモザバプタン塩酸塩併用時には、尿中3-methoxymorphinan/dextromethorphan比が0.51倍となった。)
- 健康成人男子を対象にモザバプタン塩酸塩30mgの単独投与時及びフロセミド20mgとの併用投与時の循環血漿量に及ぼす影響を検討した。循環血漿量の投与前からの変化率は、モザバプタン塩酸塩単独投与時に投与後2時間、4時間でそれぞれ-1.2%、-3.9%であったのに対し、フロセミド併用時には、投与後2時間、4時間でそれぞれ-10.6%、-11.4%であり、フロセミドとの併用による作用の増強がみられた。

〔臨床成績〕

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の患者16例を対象とした非盲検非対照試験(1日1回7日間)において、モザバプタン塩酸塩30mg投与により血清ナトリウム濃度の上昇が認められた。血清ナトリウム濃度の上昇は、モザバプタン塩酸塩投与開始翌日より見られ、4日目(3回目投与24時間後)と8日目(7回目投与24時間後)は同程度の値を示した(表3)。また、モザバプタン塩酸塩投与前に食欲低下、嘔気・嘔吐、頭痛、傾眠等の低ナトリウム血症に随伴する臨床症状を認めた患者8例のうち、7例でいずれかの臨床症状の改善又は消失が認められた。

表3 モザバプタン塩酸塩30mg1日1回反復経口投与時の血清ナトリウム濃度推移

時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与直前	16	122.8	6.7	107	123.0	132
1回目投与24時間後	15	129.1	5.7	117	130.0	138
2回目投与24時間後	14	129.9	5.4	119	132.0	137
3回目投与24時間後	15	131.8	5.9	121	131.0	142
7回目投与24時間後	14	133.3	8.3	119	133.0	148

単位：mEq/L

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) バソプレシンV₂-受容体拮抗作用¹⁾

モザバプタン塩酸塩は、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンのV₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。モザバプタン塩酸塩は、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。また、一部の主要代謝物にもバソプレシンV₂-受容体拮抗作用が認められた。ヒトバソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、未変化体(9.42±0.85nM)、M1(0.88±0.11nM)、M2(1.88±0.30nM)、M3(6.59±0.50nM)、M4(22.5±2.3nM)、M5(24.3±3.0nM)であった。

(2) 覚醒動物における利尿作用²⁾

モザバプタン塩酸塩は、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。覚醒イヌでは、既存の利尿薬であるフロセミドとは異なり、尿中電解質排泄への影響はみられず、自由水クリアランスの上昇が認められた。

(3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群モデル動物における作用³⁾

モザバプタン塩酸塩は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群モデルラットにおいて、低ナトリウム血症の改善を示した。

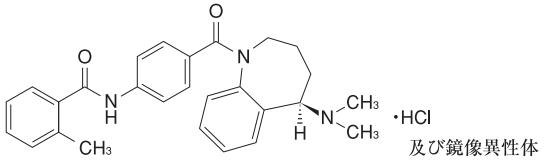
2. 作用機序

モザバプタン塩酸塩は、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、腎臓集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：モザバプタン塩酸塩[Mozavaptan Hydrochloride (JAN)]
化学名：N-(4-[(5*RS*)-5-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-yl]carbonyl)phenyl)-2-methylbenzamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₇H₂₉N₃O₂・HCl

分子量：464.00

性状：白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、酢酸(100)及びメタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。
融点：約264℃(分解)

〔包装〕

フィズリン錠30mg：[SP] 1錠

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 中村茂樹ほか：薬理と治療，34(7)，827-834，2006
- 2) 中村茂樹ほか：薬理と治療，34(7)，835-845，2006
- 3) 宮崎俊樹ほか：薬理と治療，34(7)，847-854，2006

文献請求先

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

※※〔参 考〕

バソプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断の手引き^{注)}より抜粋

I. 主症候 脱水の所見を認めない。
II. 検査所見
1. 血清ナトリウム濃度は135mEq/Lを下回る。
2. 血漿浸透圧は280mOsm/kgを下回る。
3. 低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バソプレシン濃度が抑制されていない。
4. 尿浸透圧は100mOsm/kgを上回る。
5. 尿中ナトリウム濃度は20mEq/L以上である。
6. 腎機能正常。
7. 副腎皮質機能正常。
〔診断基準〕 確実例：I およびIIのすべてを満たすもの。
IV. 鑑別診断 低ナトリウム血症を来す次のものを除外する。
1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症：原発性副腎皮質機能低下症、塩類喪失性腎症、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤の使用
3. 細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症：続発性副腎皮質機能低下症（下垂体前葉機能低下症）

注) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班：日本内分泌学会
雑誌，95(Suppl. May)，18-19，2019

サムス力錠 7.5 mg
サムス力錠 15 mg
サムス力錠 30 mg
サムス力 OD 錠 7.5 mg
サムス力 OD 錠 15 mg
サムス力 OD 錠 30 mg
サムス力顆粒 1%

第 1 部

(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠	14
1.8.2.1 「効能又は効果」及び「用法及び用量」（案）とその設定根拠	14
1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）	14
1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠	14
1.8.2.1.3 「用法及び用量」（案）	19
1.8.2.1.4 「用法及び用量」（案）の設定根拠	19
1.8.2.2 「使用上の注意」（案）とその設定根拠	25

日本標準商品分類番号
872139、87249

貯法: 室温保存
有効期間: 錠7.5mg・15mg・30mg(36箇月)
OD錠7.5mg・15mg・30mg(30箇月)
顆粒1%(30箇月)

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

V₂-受容体拮抗剤

トルバプタン錠

サムスカ[®]錠7.5mg

サムスカ[®]錠15mg

サムスカ[®]錠30mg

Samsca[®] tablets

トルバプタン口腔内崩壊錠

サムスカ[®]OD錠7.5mg

サムスカ[®]OD錠15mg

サムスカ[®]OD錠30mg

Samsca[®] OD tablets

トルバプタン顆粒

サムスカ[®]顆粒1%

Samsca[®] granules

	承認番号	販売開始
錠7.5mg	22500AMX00010	2013年 6 月
錠15mg	22200AMX00956	2010年12月
錠30mg	22600AMX00552	2014年 5 月
OD錠7.5mg	30100AMX00226	2019年11月
OD錠15mg	30100AMX00227	
OD錠30mg	30100AMX00228	
顆粒1%	22900AMX00508	2017年 6 月

1. 警告

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

1.1 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浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。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。[8.8、8.12、9.1.3、11.1.3、11.1.4 参照]

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

1.2 本剤投与により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始、増量又は再開し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には適切な処置を行うこと。特に投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.14、9.1.3、11.1.4 参照]

1.3 本剤投与中は血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、患者毎に飲水量を調節し、適切な水分制限を指導すること。[8.14、9.1.3、11.1.4 参照]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

1.4 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。

1.5 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。
[8.21、11.1.3 参照]

1.6 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。[2.8、8.18、8.19、11.1.5、15.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又は類似化合物(モザバプタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

2.4 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]

2.5 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者[9.3.1 参照]

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、常染色体優性多発性のう胞腎〉

2.6 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。]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

2.7 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者[9.2.2 参照]

2.8 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[1.6、9.3.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
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	
サムスカOD錠7.5mg	1錠中 トルバプタン7.5mg	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(完全けん化物)、クロスポビドン、スクラロース、トウモロコシデンプン、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OD錠15mg	1錠中 トルバプタン15mg	
サムスカOD錠30mg	1錠中 トルバプタン30mg	
サムスカ顆粒1%	1g中 トルバプタン10mg	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、軽質無水ケイ酸、青色2号アルミニウムレーキ

3.2 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
サムスカOD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85
サムスカOD錠15mg	青色の割線入りの素錠		8 (直径)	3.1	約170
サムスカOD錠30mg	青色の割線入りの四角形の素錠		7.4 (一辺)	3.1	約160
サムスカ顆粒1%	うすい青色の顆粒剤				

4. 効能又は効果

〈サムスカ錠7.5mg、サムスカOD錠7.5mg、サムスカ顆粒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
- 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
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善
- 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、サムスカOD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
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善
- 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、サムスカOD錠30mg〉

○抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善

○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)

	錠7.5mg OD錠7.5mg 顆粒1%	錠15mg OD錠15mg	錠30mg OD錠30mg
心不全における体液貯留	○	○	—
肝硬変における体液貯留	○	—	—
SIADHにおける低ナトリウム血症	○	○	○
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

5.1 本剤は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)について十分な知識をもつ医師のもとで、SIADHと診断された患者に投与すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究班バソプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断の手引き」等を参照すること。

5.2 水分制限を実施しても低ナトリウム血症が改善していない場合にのみ適用すること。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

5.3 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。

- ・両側総腎容積が750mL以上であること。
- ・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、腎容積の増加が速いと推定される患者を組み入れた。[17.1.4 参照]

5.4 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。[17.1.4 参照]

6. 用法及び用量

〈心不全における体液貯留〉

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〉

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。

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

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。必要に応じて、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお、患者の状態により適宜増減するが、最高用量は1日60mgまでとする。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

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)

	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
SIADHにおける低ナトリウム血症	1日1回	開始用量7.5mg (必要に応じて漸増)→最高用量60mg
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)

7. 用法及び用量に関連する注意

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

7.1 CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。[10.2、16.7.1-16.7.3 参照]

7.2 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。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

7.3 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(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。

7.4 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。

〈心不全における体液貯留〉

7.5 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に投与する場合は、半量(7.5mg)から開始することが望ましい。[9.1.1、9.1.3、9.8.1、9.8.3 参照]

〈肝硬変における体液貯留〉

7.6 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。[9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照]

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

7.7 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要がある患者(低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害等)、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。[9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照]

7.8 前日の本剤投与前から当日の投与前までに血清ナトリウム濃度が5mEq/L以上上昇した場合、当日は増量しないことが望ましい。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

7.9 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。

7.10 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。[10.2、16.7.1-16.7.3 参照]

通常の用法及び用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻害剤との併用時の用法及び用量(通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤との併用時の用法及び用量(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)

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[9.1.2 参照]

8.2 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

8.3 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。

8.4 本剤の利尿作用に伴い、口渴、脱水などの症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。[11.1.3、11.1.4 参照]

8.5 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。[11.1.5、15.1.1 参照]

8.6 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。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

8.7 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

〈心不全における体液貯留〉

8.8 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。[1.1、11.1.3、11.1.4 参照]

8.9 目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。

〈肝硬変における体液貯留〉

8.10 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。

8.11 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。

- 8.12 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。[1.1、11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.13 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、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。

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

- 8.14 急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるので、以下の点に注意すること。[1.2、1.3、9.1.3、11.1.4 参照]

- ・本剤投与開始又は増量後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又は増量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。投与開始又は増量翌日から血清ナトリウム濃度が安定するまでの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。
- ・本剤投与開始にあたり、急激に血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある治療(高張食塩水等)がなされている場合は、その治療を中止することが望ましい。
- ・必要に応じ、飲水量の増量あるいは輸液(5%ブドウ糖液)により、血清ナトリウム濃度の上昇が24時間以内に10mEq/Lを超えないようにすること。

- 8.15 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、また、低ナトリウム血症の程度は原疾患の進行や治療の状況により変化することから、定期的に本剤投与継続の要否について検討し、漫然と投与を継続しないこと。[11.1.5、15.1.1 参照]

- 8.16 本剤の投与中止後、急激に血清ナトリウム濃度が低下するおそれがあるため、適切な水分制限の実施を考慮すること。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

- 8.17 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、以下の点に注意すること。

- ・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。
- ・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。
- ・増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。

- 8.18 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。[1.6 参照]

- 8.19 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。[1.6、11.1.5、15.1.1 参照]

- 8.20 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。

- 8.21 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。[1.5、11.1.3 参照]

- 8.22 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、浸透圧性脱髄症候群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。[11.1.4 参照]

- 8.23 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。

- 8.24 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に注意すること。

- 8.25 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者

急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.5-7.7、11.1.2 参照]

9.1.2 高カリウム血症の患者

本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。[8.1 参照]

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

9.1.3 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者

24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがある。[1.1-1.3、7.5-7.7、8.14、11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。[11.1.1 参照]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

9.2.2 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[2.7 参照]

9.2.3 重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者

減量すること。本剤の血漿中濃度が上昇する。[16.6.1 参照]

9.2.4 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。[11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

9.3.1 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者

投与しないこと。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。[2.5 参照]

9.3.2 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。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

9.3.3 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

投与しないこと。肝障害を増悪させるおそれがある。
[2.8 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(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。[2.3、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

〈効能共通〉

9.8.1 急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.5-7.7、11.1.2 参照]

9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされている。

〈心不全における体液貯留〉

9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。[7.5 参照]

10. 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。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース [7.1、7.10、16.7.1-16.7.3 参照]	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。	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。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セントジョーンズワート) 含有食品 [16.7.4 参照]	代謝酵素の誘導により、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン [16.7.5 参照]	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。
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、 トリウムテレン等 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。
バソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバソプレシンV ₂ -受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からのvon Willebrand因子の放出が抑制されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全(1%未満)

重度の腎障害があらわれることがある。[9.2.1、9.2.4 参照]

11.1.2 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。[9.1.1、9.8.1 参照]

11.1.3 高ナトリウム血症(1~5%未満)

本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。[1.1、1.5、8.4、8.8、8.12、8.21 参照]

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇(1%未満)

本剤の水利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれることがある。これにより麻痺、発作、昏睡等に至るような浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるため、投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行うこと。本剤投与後24時間以内に12mEq/Lを超える等の血清ナトリウム濃度の急激な上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。[1.1-1.3、8.4、8.8、8.12、8.14、8.22、9.1.3 参照]

11.1.5 急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(5%以上)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれ、急性肝不全に至ることがある。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[1.6、8.5、8.15、8.19 参照]

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

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

11.1.7 過度の血圧低下(頻度不明)、心室細動(頻度不明)、心室頻拍(1%未満)

11.1.8 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。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。

11.1.9 汎血球減少、血小板減少(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、めまい	不眠症	失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯感覚、不安、うつ病、リビドー減退、神経過敏、パニック発作	
消化器	口渇(56.9%)、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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿(38.8%)、多尿(26.2%)、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、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房嚢胞、易刺激性、LDH上昇、耳鳴	不正子宮出血

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠、OD錠〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD錠〉

14.1.2 本剤は舌の上のにせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

15.1.1 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)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上昇又は血清AST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上昇の多くは、投与開始3～14ヵ月の間に認められた。[1.6、8.5、8.15、8.19 参照]

15.1.2 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)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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にトルバプタン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16-1及び表16-1に示す⁴⁾。

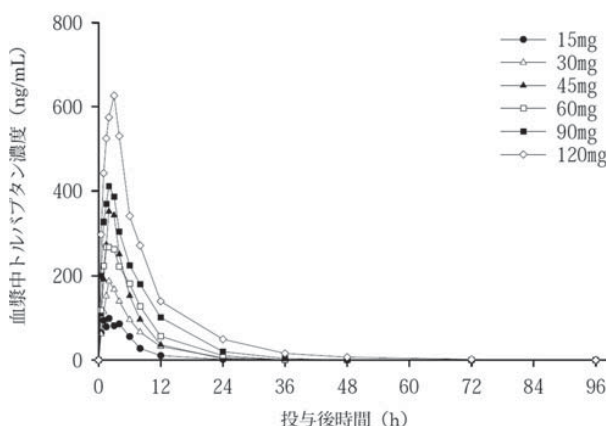


図16-1 健康成人におけるトルバプタン投与時の血漿中濃度推移(平均値、6例、30mg群のみ12例)

表16-1 トルバプタン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
15mg	2.0(1.0～4.0)	135±53	645±367	3.3±1.2
30mg	2.0(1.5～6.0)	213±76	1,302±553	3.9±1.7
45mg	2.5(1.0～3.0)	363±318	2,098±1,950	2.9±0.8
60mg	3.0(1.5～4.0)	315±105	2,321±634	4.6±0.8
90mg	2.0(1.0～3.0)	429±146	3,600±922	5.8±1.4
120mg	2.0(2.0～3.0)	661±276	5,908±2,091	9.3±3.2

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、6例、30mg群のみ12例)

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

SIADH患者にトルバプタン7.5mg又は15mgを空腹時単回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16-2に示す⁵⁾(外国人データ)。

表16-2 SIADH患者にトルバプタン7.5mg又は15mg単回経口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)
7.5mg	2.0(1.0～4.0)	107±49	608±332	6.0±2.5
15mg	2.0(1.0～3.0)	157±68	944±339	5.9±2.1

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、10例(7.5mg群)、8例(15mg群))

16.1.2 反復投与

健康成人にトルバプタン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⁾。

〈心不全における体液貯留〉

心性浮腫患者にトルバプタン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16-3に示す⁶⁾。

表16-3 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)

〈肝硬変における体液貯留〉

肝性浮腫患者にトルバプタン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16-4に示す⁷⁾。

表16-4 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)

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

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16-5に示す⁸⁾(外国人データ)。

表16-5 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	6,570±3,230

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、12例)

16.1.3 生物学的同等性

健康成人にトルバプタン15mg(OD錠又は普通錠)又は30mg(OD錠又は普通錠)を、クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表16-6に示す⁹⁾。C_{max}及びAUC_tの幾何平均値の比の90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内であり、いずれの含量においてもOD錠と普通錠は生物学的に同等であった。また、トルバプタン7.5mgOD錠は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、標準製剤をトルバプタン15mgOD錠とした時、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

表16-6 トルパブタン15mg又は30mg単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
普通錠 15mg	2.0(1.0~4.0)	131±71	697±440	3.4±1.0
OD錠15mg (水なし)	2.0(1.0~5.0)	149±73	674±361	3.2±1.0
OD錠15mg (水あり)	3.0(1.0~5.0)	125±63	685±392	3.3±0.9
普通錠 30mg	2.0(1.0~5.0)	203±73	1,120±334	3.2±0.6
OD錠30mg (水なし)	2.0(1.0~4.0)	218±56	1,130±306	3.2±0.7 ^{a)}
OD錠30mg (水あり)	2.0(1.0~6.0)	198±55	1,110±312	3.3±0.6

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、39例(15mg)、41例(30mg))

^{a)}40例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にトルパブタン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⁾。

健康成人にトルパブタン60mg¹⁰⁾又は90mg¹¹⁾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(外国人データ)。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

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¹²⁾(外国人データ)。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった²⁾(*in vitro*、限外ろ過法)。

16.4 代謝

トルパブタンは、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4により代謝される¹³⁾(*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる被験者(クレアチニンクリアランス<30mL/min、クレアチニンクリアランス=30~60mL/min及びクレアチニンクリアランス>60mL/min)にトルパブタン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、クレアチニンクリアランス<30mL/min、クレアチニンクリアランス=30~60mL/min及びクレアチニンクリアランス>60mL/minでそれぞれ71.8ng・h/mL、36.4ng・h/mL及び37.5ng・h/mLであった¹⁵⁾(外国人データ)。[9.2.3 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝性浮腫患者にトルパブタン15mgを投与した時のAUCは、中等度肝障害患者(Child-Pugh分類A又はB)で1,618ng・h/mL、重度肝障害患者(Child-Pugh分類C)で2,172ng・h/mLであった¹⁶⁾(母集団解析)。

16.6.3 高齢者(65歳以上)、性別

トルパブタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった¹⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、強力なCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとトルパブタン30mgの併用により、トルパブタンのC_{max}及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹⁸⁾(外国人データ)。[7.1、7.10、10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人において、中等度のCYP3A4の阻害作用を有するフルコナゾール200mgとトルパブタン30mgの併用により、トルパブタンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3.0倍になった¹⁹⁾(外国人データ)。[7.1、7.10、10.2 参照]

16.7.3 グレープフルーツジュース

健康成人において、トルパブタン60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、トルパブタンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった²⁰⁾(外国人データ)。[7.1、7.10、10.2 参照]

16.7.4 リファンピシン

健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgとトルパブタン240mg^{注)}の併用により、トルパブタンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1/6及び1/8になった¹⁸⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.5 ジゴキシシン

健康成人において、P糖蛋白の基質であるジゴキシシン0.25mgとトルパブタン60mgの併用により、ジゴキシシンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。トルパブタンのC_{max}とAUCは、いずれも1.1倍になった²¹⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.6 その他の薬剤

- 健康成人において、CYP3A4の基質であるロバスタチン80mgとトルパブタン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²²⁾。ロバスタチン80mgとトルパブタン60mgの併用によりトルパブタンのC_{max}とAUCはいずれも1.2倍になった²³⁾(外国人データ)。
- 不整脈患者において、CYP3A4の基質であるアミオダロン200mgとトルパブタン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²⁴⁾(外国人データ)。
- 健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン25mgとトルパブタン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²⁵⁾(外国人データ)。
- 健康成人において、トルパブタン30mgとフロセミド80mgとの併用により、トルパブタンの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、トルパブタンのC_{max}及びAUCは変化しなかった。トルパブタンはフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった²⁶⁾(外国人データ)。

注)本剤の承認された1日用量は、心不全における体液貯留15mg、肝硬変における体液貯留7.5mg、SIADHにおける低ナトリウム血症7.5~60mg及び常染色体優性多発性のう胞腎60~120mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

サムスカ錠の成績を以下に示す。

〈心不全における体液貯留〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、トルパブタン15mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルパブタン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、トルパブタン群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた(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17-1)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表17-1)²⁷⁾。

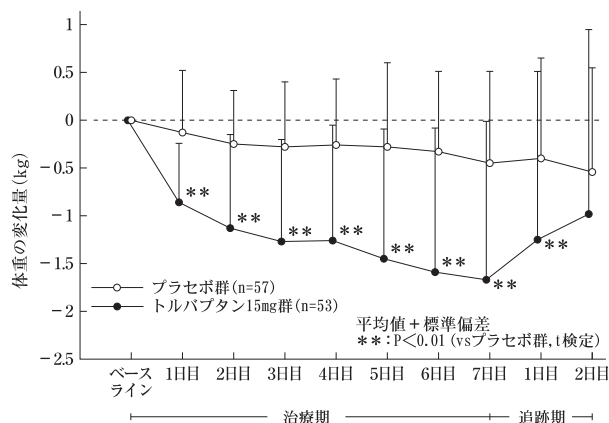


図17-1 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

表17-1 心性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

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

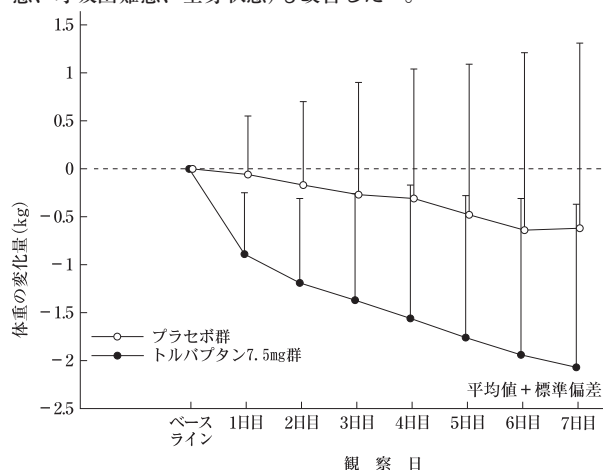
(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、53例中29例(54.7%)であった。主な副作用は、口渇9例(17.0%)、便秘6例(11.3%)、頻尿5例(9.4%)及び倦怠感3例(5.7%)であった。[8.7 参照]

〈肝硬変における体液貯留〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者を対象とした二重盲検比較試験において、トルバプタン7.5mg又はプラセボを1日1回経口投与した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバプタン7.5mg群-1.95±1.77kg(ベースライン：59.35±12.69kg、82例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.44±1.93kg(ベースライン：59.15±13.15kg、80例)であり、トルバプタン群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた($p<0.0001$, 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17-2)。最終投与時における肝性浮腫に伴う所見(腹水量、腹囲、下肢浮腫)が改善した(表17-2)。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²⁸⁾。



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

図17-2 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17-2 肝性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

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

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、82例中37例(45.1%)であった。主な副作用は、口渇11例(13.4%)、頻尿6例(7.3%)、便秘3例(3.7%)及び不眠症3例(3.7%)であった。[8.7 参照]

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

水分制限を実施しても血清ナトリウム濃度が正常化しないSIADH患者16例(血清ナトリウム濃度135mEq/L未満)を対象とした非盲検試験において、トルバプタン1日1回7.5mgを投与し、効果不十分な場合には、15mg、30mg、60mgに段階的に漸増し、維持用量を決定した。投与期間は最長30日間とし、投与期間中に血清ナトリウム濃度が正常化し、低ナトリウム血症に伴う自覚症状もなく、投与終了によって血清ナトリウム濃度が低下しないと判断できる場合は、早期に投与終了可能とした。

維持用量の内訳は7.5mg 11例、15mg 4例であり、1例は中止により維持用量が決定されなかった。また、維持用量決定後に6例で用量が変更され、最終投与時の用量は7.5mg 8例、15mg 6例、60mg 1例であった。投与期間の内訳は30日間 6例、22～29日間 5例、15～21日間 1例、8～14日間 2例、1～7日間 2例であった。

主要評価項目である最終投与日翌日(欠測の場合は、最終投与日翌日までの最終の値で補完)の血清ナトリウム濃度の正常化割合(投与前に135mEq/L未満であった被験者が、投与後に135mEq/L以上になった割合)は81.3%(13/16例)であった。血清ナトリウム濃度の上昇は投与開始後よりみられ、投与期間を通じて継続した(図17-3)²⁹⁾。

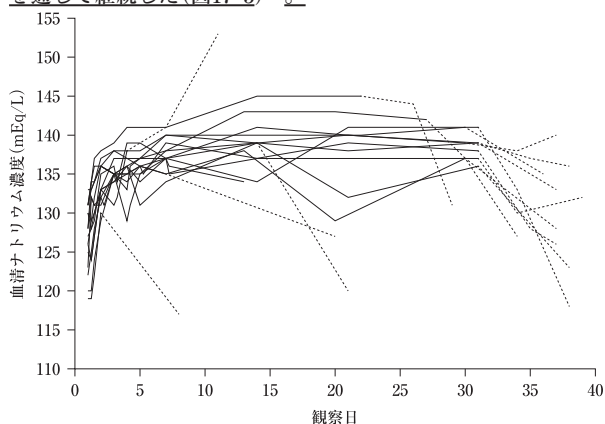


図17-3 SIADH患者における血清ナトリウム濃度の個別推移(非盲検試験)

血清ナトリウム濃度の投与1日目(投与前)の平均値：126.9mEq/L
点線は最終投与日翌日以降の血清ナトリウム濃度の推移

副作用発現頻度は、16例中10例(62.5%)であった。主な副作用は、口渇3例(18.8%)、血中クレアチニン増加2例(12.5%)及び体重減少2例(12.5%)であった。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

17.1.4 第Ⅲ相国際共同試験

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)を対象とした二重盲検比較試験において、トルバプタン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ンクリアランスが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(トルバプタン群：2.8%/年の増加、プラセボ群：5.5%/年の増加)となり、プラセボ群に比ベトルバプタン群で変化率を有意に減少させた($p<0.001$) (図17-4)。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17-3)。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17-3に示す。日本人部分集団においても同様な結果であった³⁾。

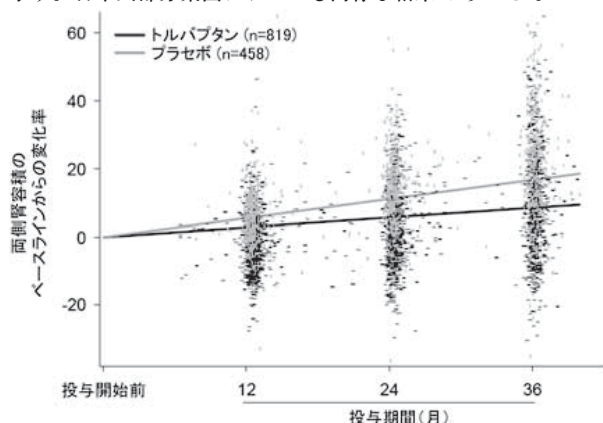


図17-4 常染色体優性多発性のう胞腎患者における両側腎容積の変化率に対する影響(プラセボとの二重盲検試験)
腎容積のベースラインの平均値：トルバプタン群1,704.8mL、プラセボ群1,667.5mL

表17-3 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³⁰⁾

		全体集団		日本人集団		
		トルバプ タン群	プラセボ群	トルバプ タン群	プラセボ群	
腎容積の変化率		変化率 ^{a)}	2.80 (n=819)	5.51 (n=458)	1.27 (n=106)	5.04 (n=58)
		群間差 (p値) ^{e)}	-2.708 (p<0.0001)		-3.770 (p<0.0001)	
複合評価項目		イベント数 ^{b)}	43.94 (n=961)	50.04 (n=483)	40.98 (n=118)	51.87 (n=59)
		ハザード比 (p値) ^{d)}	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 ^{b)}	1.85 (n=961)	4.84 (n=483)	1.33 (n=118)	8.25 (n=59)
		ハザード比 (p値) ^{d)}	0.386 (p<0.0001)		0.167 (p=0.0011)	
	腎臓痛	イベント数 ^{b)}	4.73 (n=961)	7.30 (n=483)	2.33 (n=118)	2.95 (n=59)
		ハザード比 (p値) ^{d)}	0.642 (p=0.0071)		0.767 (p=0.6564)	
	高血圧悪化	イベント数 ^{b)}	30.74 (n=961)	32.05 (n=483)	28.32 (n=118)	31.83 (n=59)
		ハザード比 (p値) ^{d)}	0.942 (p=0.4223)		0.863 (p=0.5248)	
	アルブミン 尿悪化	イベント数 ^{b)}	8.17 (n=961)	7.75 (n=483)	9.00 (n=118)	8.84 (n=59)
		ハザード比 (p値) ^{d)}	1.037 (p=0.7420)		0.994 (p=0.9827)	
腎機能 ^{c)} の変化		変化量 ^{a)}	-2.609 (n=842)	-3.812 (n=464)	-4.837 (n=108)	-6.279 (n=58)
		群間差 (p値) ^{e)}	1.203 (p<0.0001)		1.442 (p=0.0119)	

a) %/年

b) イベント/100観察人年

c) 血清クレアチニンの逆数

d) (mg/mL)⁻¹/年

e) 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

f) 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

副作用発現頻度は、961例(日本人118例を含む)中851例(88.6%)であった。主な副作用は、口渇525例(54.6%)、多尿366例(38.1%)、夜間頻尿280例(29.1%)、頻尿223例(23.2%)、口内乾燥152例(15.8%)、頭痛129例(13.4%)及び多飲症100例(10.4%)であった。[5.3、5.4 参照]

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 バソプレシンV₂-受容体拮抗作用

トルバプタンは、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンのV₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞において、それ自身ではcAMPの産生増加を示さず、バソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、 $0.43\pm0.06\text{nmol/L}$ であった^{31,32)} (*in vitro*)。

18.3 利尿作用

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)^{32,33)}。

18.4 抗浮腫作用

トルバプタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発足浮腫及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した。また、覚醒心不全犬において水利尿作用を示し、前負荷を軽減させた^{34,35)}。

18.5 腹水減少作用

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³⁶⁾。

18.6 低ナトリウム血症改善作用

トルバプタンは、ラット低ナトリウム血症モデルにおいて、血漿ナトリウム濃度を上昇させ、低ナトリウム血症を改善した³⁷⁾。

18.7 のう胞腎進行抑制作用

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、*Phd2*^{WS25/-}マウス及びPCKラットにおいて腎容積の増大を抑制した³⁸⁻⁴⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：トルバプタン〔Tolvaptan(JAN)〕

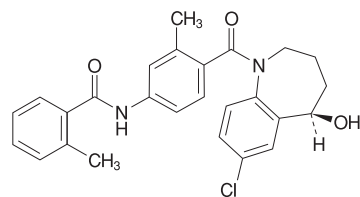
化学名：N-[4-[(5*RS*)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl]-2-methylbenzamide

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。

構造式：



及び鏡像異性体

融点：224～228℃

20. 取扱い上の注意

(OD錠)

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

- 21.1 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
- 21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。

22. 包装

〈サムスカ錠7.5mg〉

PTP：20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〈サムスカ錠15mg〉

PTP：20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〈サムスカ錠30mg〉

PTP：10錠(10錠×1)

〈サムスカOD錠7.5mg〉

PTP：20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〈サムスカOD錠15mg〉

PTP：20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〈サムスカOD錠30mg〉

PTP：10錠(10錠×1)

〈サムスカ顆粒1%〉

プラスチックボトル：30g

23. 主要文献

- Oi, A. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S91-S99.
- Furukawa, M. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S83-S89.
- Torres, V. E. et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367(25) : 2407-2418.
- Kim, S. R. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S5-S17.
- 社内資料：SIADH患者における臨床薬理試験(2020年◆月◆日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：心性浮腫患者における臨床薬理試験(2010年10月27日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：肝性浮腫患者における臨床薬理試験(2013年9月13日承認、CTD2.7.6.4)
- 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臨床薬理試験(2014年3月24日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：OD錠の生物学的同等性
- 社内資料：食事の影響試験60mg(2014年3月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：食事の影響試験90mg(2014年3月24日承認、CTD2.7.6.3)
- Shoaf, S. E. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2012 ; 50 (2) : 150-156.
- 社内資料：ヒトにおける推定代謝経路(2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：吸収、分布、代謝、排泄試験(2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- Shoaf, S. E. et al. : Kidney Int. 2014 ; 85(4) : 953-961.
- 社内資料：肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析(2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3)
- 社内資料：年齢、性別による影響(2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- Shoaf, S. E. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 73(4) : 579-587.
- 社内資料：フルコナゾールとの相互作用
- Shoaf, S. E. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68(2) : 207-211.
- Shoaf, S. E. et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(5) : 761-769.

- 社内資料：ロバスタチンとの相互作用1(2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：ロバスタチンとの相互作用2(2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2)
- Shoaf, S. E. et al. : J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005 ; 10(3) : 165-171.
- Shoaf, S. E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development. 2012 ; 1(2) : 67-75.
- Shoaf, S. E. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2007 ; 50 (2) : 213-222.
- Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S33-S45.
- 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(2013年9月13日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料：SIADH患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験(2020年◆月◆日承認、CTD2.7.6.3)
- 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(2014年3月24日承認、CTD2.7.6.6)
- Yamamura, Y. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 287 (3) : 860-867.
- Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc Drug Rev. 2007 ; 25 (1) : 1-13.
- Hirano, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2000 ; 292 (1) : 288-294.
- Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S77-S82.
- Onogawa, T. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S67-S76.
- Miyazaki, T. et al. : Hepatol Res. 2013 ; 43(11) : 1224-1230.
- Miyazaki, T. et al. : Endocrinology. 2005 ; 146(7) : 3037-3043.
- Aihara, M. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 349 (2) : 258-267.
- 社内資料：Pkd2^{WS25/-}マウスにおける作用(2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2)
- Wang, X. et al. : J Am Soc Nephrol. 2005 ; 16(4) : 846-851.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

1.8.2 効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及び「用法及び用量」（案）とその設定根拠

1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）

4. 効能又は効果

〈サムスカ錠 7.5 mg，サムスカ OD 錠 7.5 mg，サムスカ顆粒 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
- 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
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善
- 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 15 mg，サムスカ OD 錠 15 mg〉

- 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
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善
- 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 30 mg，サムスカ OD 錠 30 mg〉

- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善
- 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）

	錠 7.5 mg OD 錠 7.5 mg 顆粒 1%	錠 15 mg OD 錠 15 mg	錠 30 mg OD 錠 30 mg
心不全における体液貯留	○	○	—
肝硬変における体液貯留	○	—	—
<u>SIADH における低ナトリウム血症</u>	<u>○</u>	<u>○</u>	<u>○</u>
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○	○

○：効能あり，—：効能なし

下線部：本申請に伴う変更点

1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

トルバプタンは，米国では「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の治療」，欧州では「成人における SIADH による低ナトリウム血症の治療」を効能・効果として承認されている。日本では，日本内分泌学会から「SIADH における低ナトリウム血症の改善」に対する本薬の開発要望が厚生労働省に提出され，2015 年 5 月に厚生労働省より大塚製薬に開発要請（医政研発 0521 第 1 号，薬食審査発 0521 第 1 号）が出されたため，国内の SIADH における低ナトリウム（以下，Na）血症の患者を対象として，本薬の有効性と安全性を検討する国内第 III 相試験（156-14-003 試験）を実施した。

国内第 III 相試験（156-14-003 試験）は、日本国内で SIADH における低 Na 血症と診断され、水分摂取制限を実施しても血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の 20～85 歳の患者 16 例を対象とした、非対照非盲検用量漸増試験である。本試験の概略を表 1.8-1 に示した。

表 1.8-1 SIADH 患者を対象とした国内第 III 相試験（156-14-003 試験）の概略

試験略名	国内第 III 相試験（非盲検試験）
試験番号	156-14-003
試験目的	トルバプタン 7.5～60 mg/日を最大 30 日間投与したときの血清 Na 濃度の変化量に基づく有効性及び安全性の検討
被験者集団	SIADH における低 Na 血症患者（目標例数 16 例） ・ 治験薬投与前の血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者が目標例数の 50%以上になるようにする。 ・ 異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による SIADH 患者及びそれ以外の原疾患による SIADH 患者の数が大きく異ならないようにする。
治験デザイン	非対照，非盲検，用量漸増試験
主な選択基準	・ 年齢が 20 歳以上 85 歳以下の日本人 SIADH 患者（男女） ・ 水分摂取制限を実施しても低 Na 血症（血清 Na 濃度 < 135 mEq/L）が改善していない患者
用法・用量	・ トルバプタン 1 日 1 回反復経口投与。 ・ 7.5 mg を開始用量とし，2 日目以降に増量基準に従い，順次 15 mg/日，30 mg/日，60 mg/日と増量し，維持用量を決定する。維持用量決定後は原則として用量を維持し，投与開始後最大 30 日間の投与を継続。 ・ 投与期間を通して，安全性に問題があり治験責任又は分担医師が必要と判断した場合は減量可能。維持用量決定後は，原疾患の悪化などにより効果不十分となり，治験薬の増量が必要で，かつ増量しても安全性に問題がないと治験責任又は分担医師が判断した場合は増量可能（投与量は 7.5～60 mg の範囲内）。
評価項目	【主要評価項目】 ・ 最終投与日翌日における血清 Na 濃度の正常化（血清 Na 濃度 $\geq$ 135 mEq/L）割合 【副次的評価項目】 ・ 血清 Na 濃度の変化量 ・ 血清 Na 濃度の推移 ・ 低 Na 血症に伴う臨床症状の推移
治験実施施設	13 施設（日本国内）

本治験では，SIADH における低 Na 血症の日本人患者 31 例が登録され，16 例にトルバプタン（以下，本薬）が投与された。有効性解析対象集団（16 例）の血清 Na 濃度の正常化割合（血清 Na 濃度 $\geq$ 135 mEq/L）を表 1.8-2 に示す。投与開始後，3 日目に血清 Na 濃度の正常化割合は

80.0% (12/15) となり、以降も治験薬投与中は高い値が維持され、主要評価項目である最終投与日翌日の血清 Na 濃度の正常化割合は、81.3% (13/16) であった。この正常化割合 81.3%は、治験実施計画書に示した症例数計算において、SALT 試験のプラセボ群の値を基に設定した閾値 (44.3%) を超えており、本薬の有効性が確認された。

最終投与日翌日の血清 Na 濃度の正常化割合について、SIADH の原疾患〔異所性 ADH (antidiuretic hormone、以下 ADH) 産生腫瘍、それ以外の原疾患〕別にサブグループ解析を行ったところ、各サブグループの正常化割合は、異所性 ADH 産生腫瘍 90.0%、それ以外の原疾患 66.7%であった。また、ベースラインの血清 Na 濃度 (130 mEq/L 未満、以上) 別にサブグループ解析を行ったところ、各サブグループの正常化割合は、血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満では 70.0%、130 mEq/L 以上では 100.0%であった。いずれの部分集団においても、全体での結果と同様に正常化割合は閾値 (44.3%) を超えていた (「2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較」参照)。

表 1.8-2 血清 Na 濃度の正常化割合 (有効性解析対象集団)

時期	血清 Na 濃度の正常化割合 (正常化例数/全例数)
最終投与日翌日 (主要評価項目) 及び維持用量決定日	
最終投与日翌日	81.3% (13/16)
維持用量決定日	80.0% (12/15)
各投与日	
投与 2 日目 (投与前)	43.8 % (7/16)
投与 3 日目 (投与前)	80.0 % (12/15)
投与 4 日目 (投与前)	80.0 % (12/15)
投与 5 日目 (投与前)	85.7 % (12/14)
投与 7 日目 (投与前)	92.9 % (13/14)
投与 14 日目 (投与前)	83.3 % (10/12)
投与 21 日目 (投与前)	81.8 % (9/11)

最終投与日翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与日翌日までの最終の値で補完

<資料番号 5.3.5.2-01 : CT-5.1 より抜粋>

副次的評価項目である血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を表 1.8-3 に示す。3 日目以降、血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量は 8~10 mEq/L の上昇を維持し、最終投与日翌日のベースラインからの平均変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、11.0 ± 4.3 mEq/L であった。血清 Na 濃度のベースラインからの変化量について、SIADH の原疾患 (異所性 ADH 産生腫瘍、それ以外の原疾患) 別にサブグループ解析を行ったところ、各サブグループの変化量の平均値 ± 標準偏差 (最小値~最大値) は、異所性 ADH 産生腫瘍 12.1 ± 4.9 mEq/L (6~21 mEq/L) , それ以外の原疾患 9.2 ± 2.5 mEq/L (6~13 mEq/L) であり、いずれの原疾患の結果も全集団での結果 (11.0 ± 4.3 mEq/L) と同様であり、「異所性 ADH 産生腫瘍」と「それ以外の原疾患」の被験者で、血清 Na 濃度のベースラインからの変化量に大きな違いはなかった (「表 2.7.3.3.4.1-2 SIADH の原疾患別血清 Na 濃度のベースラインからの変化量 (国内第 III 相試験)」参照)。

表 1.8-3 血清 Na 濃度のベースラインからの変化量
(有効性解析対象集団)

時期	血清 Na 濃度の変化量 (mEq/L)	
	例数	平均値±標準偏差
維持用量決定日及び最終投与日翌日		
維持用量決定日	15	8.5±4.2
最終投与日翌日	16	11.0±4.3
各投与日		
投与 2 日目 (投与前)	16	6.9±2.6
投与 3 日目 (投与前)	15	8.1±3.8
投与 4 日目 (投与前)	15	8.5±4.6
投与 5 日目 (投与前)	14	8.8±4.4
投与 7 日目 (投与前)	14	10.0±4.5
投与 14 日目 (投与前)	12	10.8±3.7
投与 21 日目 (投与前)	11	10.4±6.0

最終投与日翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与日翌日までの最終の値で補完
<資料番号 5.3.5.2-01 : CT-6.1.1 より抜粋>

血清 Na 濃度の個別推移図 (有効性解析対象集団) を図 1.8-1 に示す。本薬投与により、全ての被験者で速やかに血清 Na 濃度が上昇し、本薬投与期間中は、投与開始前と比較して高値が維持されていた。原疾患が「異所性 ADH 産生腫瘍」の被験者での個別推移と「それ以外の原因」の被験者での個別推移も全集団での結果と同様で、「異所性 ADH 産生腫瘍」と「それ以外の原疾患」の被験者で、血清 Na 濃度の個別推移に大きな違いはなかった (「図 2.7.3.3.4.1-3 SIADH の原疾患別血清 Na 濃度の個別推移図 (国内第 III 相試験)」参照)。

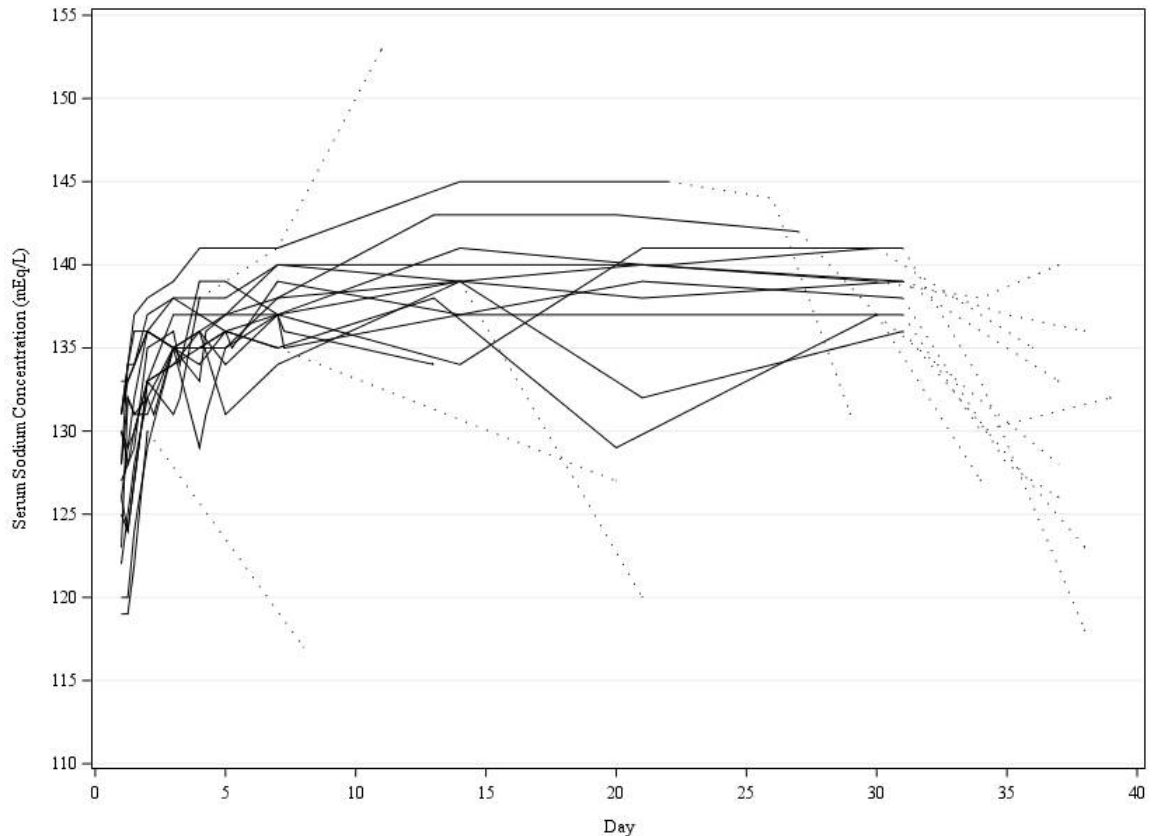


図 1.8-1 血清 Na 濃度の個別推移図（有効性解析対象集団）

点線は最終投与日翌日以降の血清 Na 濃度の推移

<資料番号 5.3.5.2-01 : CF-1.1>

また、海外試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）の統合解析結果から、「SIADH/other」グループの血清 Na 濃度の正常化割合は、投与期間（30 日間）中、全ての時点でプラセボ群と比較してトルバプタン群で高く、投与期間を通じて群間で統計学的に有意な差が認められた。投与 30 日目の血清 Na 濃度の正常化割合は、プラセボ群 21.6%に対してトルバプタン群 65.9%であり、統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、「2.7.3.3.2.1 血清 Na 濃度の正常化割合（主要評価項目）(2) 海外試験統合」参照）。この海外試験の結果は、血清 Na 濃度の正常化割合に対する本薬の有効性について、国内第 III 相試験の結果を支持するものである。この海外試験では、SIADH の原因疾患別の解析は行われていないが、統合解析データを用いて「SIADH と癌を有する患者」と「SIADH 患者全体」を比較した事後解析の論文情報では、SIADH 患者での本薬の有効性は、癌の有無に関わらず同様であったことが報告されている（「2.7.3.3.4.1 SIADH の原疾患による有効性の比較 (1) 血清 Na 濃度の正常化割合」参照）。

これらのことから、本薬の効能・効果は、SIADH の原疾患や、投与前の血清 Na 濃度等の特定の背景を有する患者に限定せず、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善」とすることが適切と考える。

1.8.2.1.3 「用法及び用量」 (案)

6. 用法及び用量

〈心不全における体液貯留〉

通常，成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

〈肝硬変における体液貯留〉

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。

〈SIADH における低ナトリウム血症〉

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。必要に応じて，望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお，患者の状態により適宜増減するが，最高用量は 1 日 60 mg までとする。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

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 120 mg（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。

(参 考)

	投与方法	投与量
心不全における体液貯留	1 日 1 回	15 mg
肝硬変における体液貯留	1 日 1 回	7.5 mg
SIADH における低ナトリウム血症	1 日 1 回	開始用量 7.5 mg (必要に応じて漸増) → 最高用量 60 mg
常染色体優性多発性のう胞腎	1 日 2 回	開始用量 1 日 60 mg (朝 45 mg，夕方 15 mg) ↓ 1 日 90 mg (朝 60 mg，夕方 30 mg) (漸増) 1 日 120 mg (朝 90 mg，夕方 30 mg)

下線部：本申請に伴う変更点

1.8.2.1.4 「用法及び用量」 (案) の設定根拠

「用法及び用量」 (案) の設定に至った経緯の詳細は，「2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」に記載した。

1.8.2.1.4.1 開始用量

国内第Ⅲ相試験では，SIADH 患者 16 例に対して，7.5 mg を開始用量として本薬の投与が開始された。投与開始翌日に「低ナトリウム血症の急速補正」が 1 例で認められたが，重症度は軽度であり，それ以外の臨床症状は認められなかった。その他の被験者においても，7.5 mg から投与を開始することで，安全性に問題はなかった。また，投与開始後に全ての被験者で血清 Na 濃度が上昇し，一部の被験者では 7.5 mg で血清 Na 値の正常化が得られた。これらのことから，7.5 mg を開始用量とすることは，安全性及び有効性から適切と考えられた。

1.8.2.1.4.2 維持用量及び最高用量

国内第Ⅲ相試験では、投与開始後、7.5 mg から増量基準に従って 15 mg, 30 mg, 60 mg と増量しながら被験者ごとに維持用量を決定し、1 日 1 回、最大 30 日間反復経口投与された。維持用量は治験実施計画書に準じて決定されたが、維持用量決定日には 80.0% (12/15) の被験者で血清 Na 濃度が正常化しており、維持用量は適切に選択されていた。維持用量決定後に、用量調整が必要になった被験者が 6 例（増量 5 例、減量 1 例）みられたが、最終投与日翌日には 81.3% (13/16) の被験者で血清 Na 濃度が正常化した（表 1.8-2 参照）。このように、本治験の維持用量決定日及び最終投与日翌日での正常化割合はいずれも 80%以上であったことから、投与期間を通じて、被験者個々に調整された本薬の用量は適切と考えられた。また、国内第Ⅲ相試験では、投与期間を通じて、多くの被験者で 7.5 mg 又は 15 mg が投与され、60 mg まで増量された被験者は 16 例中 1 例のみであったが、国内第Ⅲ相試験と比べて被験者数が多い海外試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）の結果から、SIADH 患者に対する本薬 30 mg 及び 60 mg の必要性が示唆された。

これらのことから、SIADH 患者に対する本薬の用法・用量を「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。必要に応じて、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお、患者の状態により適宜増減するが、最高用量は 1 日 60 mg までとする。」とすることが適切と考える。

1.8.2.1.4.3 用法及び用量に関連する注意

(1) 開始用量に関する注意

本薬は、7.5 mg を開始用量とすることが、安全性及び有効性の面から適切と考えられる。しかし、国内第Ⅲ相試験で、投与開始翌日に「低ナトリウム血症の急速補正」が 1 例で認められていること、本薬の既承認効能・効果では、特定の患者集団（急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、重度の腎機能障害患者、CYP3A4 阻害剤の併用患者）で減量を考慮する旨記載されていることから、安全性確保の観点から、7.5 mg よりも低用量（3.75 mg）からの投与開始を考慮することが望ましい患者集団について検討した。なお、海外臨床薬理試験（156-12-203 試験）の結果から、本薬 3.75 mg の投与では、7.5 mg や 15 mg の投与と比べて、血清 Na 濃度の増加量や増加する被験者の割合は低いものの、本薬投与後に血清 Na 濃度が増加する被験者が存在することが示されている（「2.7.2.2.1 海外の SIADH 患者を対象とした低用量（3.75 mg, 7.5 mg, 15 mg）検討試験」参照）。

i) 血清 Na 濃度の急激な上昇のリスクが想定される患者

国内第Ⅲ相試験の結果から、ベースライン時の血清 Na 濃度が低い程、投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量が大きい傾向があることが示され、さらに海外試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）でも同様であることが示された（「2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」参照）。国内第Ⅲ相試験で、投与開始後に「低ナトリウム血症の急速補正」が認められた被験者（1 例）のベースラインの血清 Na 濃度は 119 mEq/L であり、全被験者の中で最も低値であった。これらの結果から、ベースライン時の血清 Na 濃度が低い患者集団では、高

い患者集団と比べて「低ナトリウム血症の急速補正」のリスクが高いことが示唆された。したがって、ベースラインの血清 Na 濃度が低い SIADH 患者については、「低ナトリウム血症の急速補正」のリスクを軽減するために、利尿作用が弱い半量（3.75 mg）から投与を開始することが妥当と考える。

本薬の「より低用量からの投与開始を考慮することが望ましい患者集団」のベースラインの血清 Na 濃度の「目安」についても検討した。国内第 III 相試験では、投与開始 24 時間後に血清 Na 濃度の上昇が 10 mEq/L を超えた被験者は 1 例で、当該被験者の投与前の血清 Na 濃度は 119 mEq/L であり、前観察期に意識障害（I - 1）及び倦怠感（Grade 1）が認められていた。SIADH の治療の手引きによれば、血清 Na 濃度が 120 mEq/L 未満で中枢神経系症状を伴うなど速やかな治療を必要とする場合は、浸透圧性脱髄症候群の出現を防止するために、血清ナトリウム濃度上昇が 24 時間で 10 mEq/L 以下となるように注意しながら、3%食塩水を点滴にて投与することが規定されていることから、本薬を半量で投与開始すべき患者として、「血清 Na 濃度が 120 mEq/L 未満」は一定の目安となり得る。一方、ベースラインの血清 Na 濃度と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（図 2.7.3.3.6-1 及び図 2.7.3.3.6-5）から、ベースラインの血清 Na 濃度が低下するにしたがって、連続的に血清 Na 濃度の変化量が大きくなる傾向がみられ、「低ナトリウム血症の急速補正」を回避するためのベースラインの血清 Na 濃度の目安を明確に示すことは困難と考えられた。したがって、「より低用量からの投与開始を考慮することが望ましい患者集団」のベースラインの血清 Na 濃度の目安として、本薬の他効能（「心不全における体液貯留」及び「肝硬変における体液貯留」）で、同じ過剰な水利尿作用に伴うリスクを軽減するために設定されている血清 Na 濃度 125 mEq/L 未満を目安とすることが妥当と考える。

その他の被験者の背景（年齢、体重、腎機能）については、投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量との明確な関連性は認められなかった（「2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」参照）。

ii) 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

重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症を有する患者や、脱水に伴う血栓塞栓症のリスクが高い場合など、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと医師が判断した場合には、利尿作用が弱い半量から投与を開始することが、本薬の他効能（「心不全における体液貯留」及び「肝硬変における体液貯留」）で規定されている。SIADH における低 Na 血症患者に関しても、同様のリスクが想定されることから、「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」については、半量（3.75 mg）から投与を開始することが妥当と考える。

iii) より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要がある患者

国内の「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の治療の手引き」には、SIADH 患者における血清 Na 濃度の補正に関して、「補正前の血清ナトリウム濃度が 110 mEq/L を下回る低ナトリウム血症、あるいは低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害などの危険因子を伴う場合は、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する」ことが記載されている。また、海外の「低ナトリウム血症の診断、評価、治療についてのエキスパートパネルの推奨」には、

急激な血清 Na 濃度の上昇によって引き起こされる可能性がある浸透圧性脱髄症候群（ODS）に関して、「低ナトリウム血症の補正後に ODS を発症した患者では、アルコール中毒、低カリウム血症、低栄養、および肝障害を高い割合で合併している」ことが記載されている。同様に、海外の「低ナトリウム血症と高ナトリウム血症の診断と管理についてのコアカリキュラム」には、ODS に関して「慢性的な低張性低ナトリウム血症の患者では、血清 Na 濃度が 105 mEq/L 未満、アルコール中毒、進行性の肝疾患、低栄養、低カリウム血症が ODS の顕著な危険因子である。カリウムはナトリウムと交換可能であるため、カリウムの不足は、細胞外へのナトリウムの移動と血清 Na 濃度のさらなる増加につながる。低カリウム血症も ODS の危険因子である」ことが記載されている。これらのことから、急速な血清 Na 濃度補正による ODS 発症の危険因子（低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害等）を有する患者についても、「より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要のある患者」として本薬 7.5 mg よりも低用量（3.75 mg）からの投与開始を考慮すべき集団に含めることが適切と考える。

iv) CYP3A4 阻害剤の併用患者

本薬は、主に CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 阻害剤と併用することにより本薬の血漿中濃度が上昇することが知られている。したがって、本薬の他効能（「心不全における体液貯留」及び「肝硬変における体液貯留」）では、「CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること」が規定されている。SIADH における低 Na 血症患者に関しても、同様のリスクが想定されることから、CYP3A4 阻害剤を服用している患者については、低用量からの投与を考慮することが妥当と考える。

(2) 増量に関する注意

国内外の第Ⅲ相試験において本薬投与後の急激な血清ナトリウム濃度の上昇による安全性の懸念が認められている。血清ナトリウム濃度の補正は、できるだけ緩徐に行うことが望ましいことから、本薬を増量する際の注意喚起として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」に、国内第Ⅲ相試験の増量規定を参考にして「前日の本剤投与前から当日の投与前までに血清ナトリウム濃度が 5 mEq/L 以上上昇した場合、当日は増量しないことが望ましい」を記載することとした。

(3) 投与継続に関する注意

国内第Ⅲ相試験では、ベースライン時の血清 Na 濃度の平均値は 126.9 mEq/L であったが、本薬投与開始後に上昇し、最終投与日翌日には 137.9 mEq/L となった。しかし、本薬投与終了に伴い多くの被験者で血清 Na 濃度は低下し、最終投与後 7～10 日には 129.7 mEq/L となった（「表 2.7.3.3.2.2-1 血清 Na 濃度ベースラインからの変化量（国内第Ⅲ相試験）」参照）。この低下は、本薬の投与期間中に低 Na 血症の原疾患が治癒せず、投与終了によって本薬の利尿作用が消失したため、再び血清 Na 濃度が低下したと考えられる。本薬を 30 日間投与された

被験者のうち、ベースラインの血清 Na 濃度が 125 mEq/L 以下であった 3 例では、本薬投与終了後に 12~23 mEq/L の血清 Na 濃度の大きな低下が認められた。

海外で実施された第Ⅲ相試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）に参加した被験者を対象とした非盲検継続試験（SALT-WATER 試験）では、先行試験終了後、7 日間以上標準治療に戻した後に、本薬の漸増投与（1 日 1 回 15~60 mg）が再開された。SALT-WATER 試験の投与開始前には、先行試験のトルバプタン投与群の血清 Na 濃度は、先行試験のプラセボ投与群と同程度まで低下していた。本薬投与開始後、先行試験のいずれの投与群の被験者においても、血清 Na 濃度は先行試験のトルバプタン投与群とほぼ同程度まで上昇し、その後 214 週間目まで持続した（「図 2.7.3.5-1 血清 Na 濃度の平均値の推移：先行試験（SALT-1, SALT-2 試験）から継続試験（SALT-WATER 試験）までの期間 [SIADH/other グループ (OC)]」）。このことは、本薬を継続して投与することにより、本薬の効果が、国内第Ⅲ相試験や SALT 試験での投与期間である 30 日間を超えて維持することを示唆している。

これらのことから、本薬は、原疾患が適切に治療されるまで、又は低 Na 血症が臨床的に問題とならなくなるまで、投与を継続することが望ましいと考えられる。しかし、SIADH における低 Na 血症の程度は、原疾患の進行や治癒の状況により変化すること、及び、既承認効能・効果（常染色体優性多発性のう胞腎）の治験において、本薬の長期投与により重篤な肝機能障害を引き起こす可能性が示されていることから、本薬の投与は漫然と継続せず、患者の血清 Na 濃度の推移をモニタリングしながら、定期的に本薬投与継続の要否を判断することによって、本薬の投与期間を必要最小限とすることが重要である。したがって、添付文書の「重要な基本的注意」に、「本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、また、低ナトリウム血症の程度は原疾患の進行や治癒の状況により変化することから、定期的に本剤投与継続の要否について検討し、漫然と投与を継続しないこと」を記載することとした。

(4) 水分摂取制限に関する注意

本薬による治療が必要となる SIADH 患者は、緊急の血清 Na 濃度の補正を必要としないものの、既存の治療（主に水分摂取制限）では低 Na 血症が改善しない患者である。国内第Ⅲ相試験では、「水分摂取制限（1 日の総水分摂取量を体重 1 kg あたり 20 mL 以下）を実施しても血清 Na 濃度が正常化（135 mEq/L 以上）しない患者」を対象患者として実施され、本薬の有効性と安全性が確認された。したがって、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」に、「水分制限を実施しても低ナトリウム血症が改善していない場合にのみ適用すること」を記載することとした。

このような患者に対して、本薬の投与により血清 Na 濃度を上昇させ、かつ安全に投与を継続するためには、本薬投与開始後の適切な水分摂取量の管理が何よりも重要である。この水分摂取量の管理においては、「本薬の水利尿作用に伴う急激な血清 Na 濃度上昇の回避」と「本薬の有効性（血清 Na 濃度正常化）の維持」が重要になる。本薬投与による過度の水利尿作用に伴う急激な血清 Na 濃度上昇のリスクは、投与開始初期（特に投与開始初日）が最も高いことから、国内第Ⅲ相試験では入院下で投与を開始し、投与開始初日（投与開始後 24 時間）は水分摂取制限を解除するとともに、血清 Na 濃度を頻回に測定することにより、過度の水利尿作用に伴う急激な血清 Na 濃度上昇のリスクを軽減することとした。その結果、投与開始翌日

に「低ナトリウム血症の急速補正」が 1 例で認められたが、重症度は軽度で、治験薬投与中止により回復した。また、被験者の過度の水分摂取によって、本薬の有効性が減弱することを避けるために、投与開始初日（投与開始後 24 時間）の飲水量を、投与開始 2 日目以降の 1 日あたり飲水量の上限として、被験者に飲水指導を行った。その結果、維持用量が決定された 15 例中 14 例の最終用量が 7.5 mg あるいは 15 mg であり、そのうちの 12 例で血清 Na 濃度は正常化した（「表 2.7.3.3.5-2 トルバプタン最終用量別の主要評価項目の結果（国内第 III 相試験－維持用量決定集団）」参照）。また、「脱水及び体液量減少関連の有害事象」は、口渇 3 例、脱水、口内乾燥、及び起立性低血圧が各 1 例であり、いずれも軽度であった（「2.7.4.2.1.5 (1) (a)」参照）。これらの結果から、本薬投与中は、口渇感に起因する飲水行動による適切な水分摂取は妨げず、かつ過剰な水分摂取を抑制することが、本薬を安全かつ有効に投与する上で重要と考えられる。本薬の利尿作用に個人差があること、必要とされる血清 Na 濃度の増加量が患者によって異なること、輸液による投与が必要となる多様な併用治療が想定されることなどを考慮すると、実臨床においては、安全性を確保するために投与開始初日は水分摂取制限を解除し、2 日目以降は、本薬投与後の個々の患者の血清 Na 濃度をモニタリングしながら、個々の患者に適した水分補給を行うことが現実的であり、実効性が期待できる水分摂取量の管理になると考える。

このことから、添付文書の「警告」に、「入院下で投与を開始、増量又は再開し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には適切な処置を行うこと」、「特に投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること」、「本剤投与中は血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、患者毎に飲水量を調節し、適切な水分制限を指導すること」を記載し、「重大な副作用」に、「24 時間以内に 12 mEq/L を超える等の血清ナトリウム濃度の急激な上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じ、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。」を記載することとした。

さらに、本薬投与中に低 Na 血症の原疾患が改善していない場合には、本薬投与の中止・中断により、投与開始前のレベルまで血清 Na 濃度が低下する可能性がある。したがって、このような場合には、速やかに水分摂取制限を再考するとともに、低 Na 血症の再発の可能性が除外されるまで血清 Na 濃度を頻回に測定すべきである。このことから、添付文書の「重要な基本的注意」に、「本剤の投与中止後、急激に血清ナトリウム濃度が低下するおそれがあるため、適切な水分制限の実施を考慮すること」を記載することとした。

1.8.2.2 「使用上の注意」（案）とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉 1.1 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<u>浸透圧性脱髄症候群</u>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。〔8.8, 8.12, 9.1.3, 11.1.3, 11.1.4 参照〕 〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉 1.2 本剤投与により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による<u>浸透圧性脱髄症候群</u>を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始、増量又は再開し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には適切な処置を行うこと。特に投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。〔8.14, 9.1.3, 11.1.4 参照〕 1.3 本剤投与中は血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、患者毎に飲水量を調節し、適切な水分制限を指導すること。〔8.14, 9.1.3, 11.1.4 参照〕 〈常染色体優性多発性のう胞腎〉 1.4 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。 1.5 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。〔8.21, 11.1.3 参照〕 1.6 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。〔2.8, 8.18, 8.19, 11.1.5, 15.1.1 参照〕	1.1 2010年の心性浮腫承認時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇によって発現する中枢障害は「橋中心髄鞘崩壊症」と呼ばれることが多かったが、「橋外」にも障害がみられることから、現在は学術的に「浸透圧性脱髄症候群」が汎用されているため書き換えた。 1.2～1.3 本剤は、選択的に水を排泄することから、急激な血清ナトリウム濃度の上昇によって浸透圧性脱髄症候群を来すおそれや、急激な利尿により脱水症状を引き起こすおそれがある。このため、投与の開始、増量又は再開は入院下で水分制限を解除して慎重に行い、投与中は患者毎に適切な水分制限が実施されるように十分注意する必要があるため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉 2.1 本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 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。〕 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕 〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉	2.1～2.3 本剤又は利尿作用共通の注意事項のため設定した。 2.4 利尿薬の効果が期待できないため設定した。

2.4 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕 2.5 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者〔9.3.1 参照〕 <u>〈心不全及び肝硬変における体液貯留，常染色体優性多発性のう胞腎〉</u> 2.6 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>〈常染色体優性多発性のう胞腎〉</u> 2.7 重篤な腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満）のある患者〔9.2.2 参照〕 2.8 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〔1.6，9.3.3 参照〕	2.5 本剤の投与により更に体液量が減少するおそれがあることから設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈SIADH における低ナトリウム血症〉</u> 5.1 本剤は，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH)について十分な知識をもつ医師のもとで，SIADH と診断された患者に投与すること。診断にあたっては，最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究班バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断の手引き」等を参照すること。 5.2 水分制限を実施しても低ナトリウム血症が改善していない場合にのみ適用すること。 <u>〈常染色体優性多発性のう胞腎〉</u> 5.3 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。 ・ 両側総腎容積が 750 mL 以上であること。 ・ 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，腎容積の増加が速いと推定される患者を組み入れた。〔17.1.4 参照〕 5.4 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。〔17.1.4 参照〕	5.1 低ナトリウム血症を呈する疾患のなかで SIADH の診断が難しい場合があることから，SIADH の鑑別診断を確実に実施するために設定した。 5.2 SIADH は水分制限により改善する場合があることから，水分制限による治療で効果不十分な患者を投与対象とするために設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈心不全及び肝硬変における体液貯留，SIADH における低ナトリウム血症〉</u> 7.1 CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール，フルコナゾール，クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は，本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔10.2，16.7.1-16.7.3 参照〕 7.2 夜間の排尿を避けるため，午前中に投与することが望ましい。 <u>〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉</u> 7.3 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（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。 7.4 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。 <u>〈心不全における体液貯留〉</u> 7.5 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，高齢者，血清ナトリウム濃度が正常	7.1 本剤の代謝酵素である CYP3A4 が阻害され，本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。 7.2 本剤の作用持続時間を考慮し設定した。 7.7 本剤の利尿作用には用量反応性が認められるので，低ナトリウム血症の急速補正のリスクが高い患

域内で高値の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。〔9.1.1, 9.1.3, 9.8.1, 9.8.3 参照〕 〈肝硬変における体液貯留〉 7.6 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。〔9.1.1, 9.1.3, 9.8.1 参照〕 〈SIADH における低ナトリウム血症〉 7.7 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要がある患者（低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害等）、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。〔9.1.1, 9.1.3, 9.8.1 参照〕 7.8 前日の本剤投与前から当日の投与前までに血清ナトリウム濃度が 5 mEq/L 以上上昇した場合、当日は増量しないことが望ましい。 〈常染色体優性多発性のう胞腎〉 7.9 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。 7.10 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。〔10.2, 16.7.1-16.7.3 参照〕 <table><tr><th>通常の用法及び用量</th><th>弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (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及び用量 (通常用量の 1/4 量)</th></tr><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></table>	通常の用法及び用量	弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (通常用量の 1/2 量)	強力な CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (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)	者、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要がある患者、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は、低用量から開始することが望ましいことから設定した。 7.8 血清ナトリウム濃度の補正は、できるだけ緩徐に行うことが望ましいことから、国内第Ⅲ相試験の増量規定を参考に設定した。
通常の用法及び用量	弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (通常用量の 1/2 量)	強力な CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (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)											
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 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。〔9.1.2 参照〕 8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。 〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉 8.3 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。 8.4 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。〔11.1.3, 11.1.4 参照〕 8.5 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。〔11.1.5, 15.1.1 参照〕	8.1～8.2 水利尿作用共通の注意事項のため設定した。 8.3 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水のおそれがあるため設定した。 8.4 利尿作用が急激にあらわれた場合、循環血漿量の減少や血液濃縮を来すおそれがあり、適切な水分補給が必要であること												

8.6 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。 〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉 8.7 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。 [17.1.1, 17.1.2 参照] 〈心不全における体液貯留〉 8.8 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。[1.1, 11.1.3, 11.1.4 参照] 8.9 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はない。 〈肝硬変における体液貯留〉 8.10 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。 8.11 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。 8.12 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。[1.1, 11.1.3, 11.1.4 参照] 8.13 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、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。 〈SIADH における低ナトリウム血症〉 8.14 急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるので、以下の点に注意すること。[1.2, 1.3, 9.1.3, 11.1.4 参照] ・ 本剤投与開始又は増量後 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又は増量 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。投与開始又は増量翌日から血清ナトリウム濃度が安定するまでの 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。 ・ 本剤投与開始にあたり、急激に血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある治療（高張食塩水等）がなされている場合は、その治療を中止することが望ましい。 ・ 必要に応じ、飲水量の増量あるいは輸液（5%ブドウ糖液）により、血清ナトリウム濃度の上昇が 24 時間以内に 10 mEq/L を超えないようにすること。 8.15 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、また、低ナトリウム血症の程度は原疾患の進行や治癒の状況により変化することから、定期的に本剤投与継続の要否について検討し、漫然と投	から設定した。 8.5 本剤の投与初期から、重篤な肝障害があらわれることがあり、速やかな投与中止等の判断を行う必要があることから設定した。 8.6 本剤投与により、めまいがあらわれることがあるため、企業中核データシート（第 10 版）を参考に設定した。 8.14 急激な血清ナトリウム濃度の上昇は、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、本剤の効果が強く出る投与開始及び増量後の血清ナトリウム濃度の観察、急激に血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある治療の中止、及び水分補給による血清ナトリウム濃度是正を設定した。 8.15 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り、低ナトリウム血症の程度は原疾患の進行や治癒の状況により変化することから設定した。 8.16 投与中止後に、急激に血清ナトリウム濃
--	--

与を継続しないこと。[11.1.5, 15.1.1 参照] 8.16 本剤の投与中止後、急激に血清ナトリウム濃度が低下するおそれがあるため、適切な水分制限の実施を考慮すること。 〈常染色体優性多発性のう胞腎〉 8.17 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、以下の点に注意すること。 ・ 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。 ・ 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。 ・ 増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。 8.18 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。[1.6参照] 8.19 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。[1.6, 11.1.5, 15.1.1 参照] 8.20 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。 8.21 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。[1.5, 11.1.3 参照] 8.22 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、<u>浸透圧性脱髄症候群</u>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。[11.1.4 参照] 8.23 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。 8.24 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に注意すること。 8.25 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。	度が低下するおそれがあることから設定した 8.22 「橋中心髄鞘崩壊症」を「浸透圧性脱髄症候群」に書き換えた。理由は1.1参照。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 〈効能共通〉 9.1.1 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者 急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.5-7.7, 11.1.2 参照] 9.1.2 高カリウム血症の患者 本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。[8.1 参照] 〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉	9.1.1～9.1.2 水利尿作用共通の注意事項のため設定した。 9.1.3 高度な低ナトリウム血症においては、急激なナトリウム濃度の補正は、浸透圧性脱髄症候群を来すお

9.1.3 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者 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。急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、<u>浸透圧性脱髄症候群</u>を来すおそれがある。[1.1-1.3, 7.5-7.7, 8.14, 11.1.4 参照]	それがあることから、企業中核データシート（第 10 版）及び海外での使用上の注意を参考に設定した。 「橋中心髄鞘崩壊症」を「浸透圧性脱髄症候群」に書き換えた。理由は 1.1 参照。
9.2 腎機能障害患者 <u>〈心不全及び肝硬変における体液貯留，SIADH における低ナトリウム血症〉</u> 9.2.1 重篤な腎障害のある患者 利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。 [11.1.1 参照] <u>〈常染色体優性多発性のう胞腎〉</u> 9.2.2 重篤な腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満）のある患者 投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[2.7 参照] 9.2.3 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者 減量すること。本剤の血漿中濃度が上昇する。[16.6.1 参照] 9.2.4 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。 [11.1.1 参照] 9.3 肝機能障害患者 <u>〈心不全及び肝硬変における体液貯留，SIADH における低ナトリウム血症〉</u> 9.3.1 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者 投与しないこと。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。[2.5 参照] 9.3.2 肝性脳症を現有するかその既往のある患者 意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。 <u>〈常染色体優性多発性のう胞腎〉</u> 9.3.3 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 投与しないこと。肝障害を増悪させるおそれがある。[2.8 参照] 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（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。[2.3, 9.4 参照] 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。	9.2.1 水利尿作用共通の注意事項のため設定した。 9.3.1～9.3.2 水利尿作用共通の注意事項のため設定した。 9.4～9.8 現行の添付文書から変更なし

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。			
9.8 高齢者 〈効能共通〉 9.8.1 急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〔7.5-7.7, 11.1.2 参照〕 9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされている。 〈心不全における体液貯留〉 9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。〔7.5 参照〕			
10. 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。〔16.4 参照〕 10.2 併用注意（併用に注意すること）			10. 現行の添付文書から 変更なし
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン 等 グレープフルーツジュース 〔7.1, 7.10, 16.7.1-16.7.3 参照〕	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。	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。	
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セントジョーンズワート）含有食品 〔16.7.4 参照〕	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるの で、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。	
ジゴキシン 〔16.7.5 参照〕	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。	
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン 等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。	

カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリウムテレン 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。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
バソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物 等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバソプレシン V₂-受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 腎不全（1%未満） 重度の腎障害があらわれることがある。〔9.2.1, 9.2.4 参照〕 11.1.2 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。〔9.1.1, 9.8.1 参照〕 11.1.3 高ナトリウム血症（1～5%未満） 本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。〔1.1, 1.5, 8.4, 8.8, 8.12, 8.21 参照〕 11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇（1%未満） <u>本剤の水利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれることがある。これにより麻痺、発作、昏睡等に至るような浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるため、投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行うこと。本剤投与後 24 時間以内に 12 mEq/L を超える等の血清ナトリウム濃度の急激な上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。〔1.1-1.3, 8.4, 8.8, 8.12, 8.14, 8.22, 9.1.3 参照〕</u> 11.1.5 急性肝不全（頻度不明）、肝機能障害（5%以上） AST, ALT, γ-GTP, ALP, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれ、急性肝不全に至ることがある。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔1.6, 8.5, 8.15,		
		11.1.1～11.1.3 現行の添付文書から変更なし 11.1.4 国内で実施した SIADH 患者を対象とした第 III 相試験（156-14-003）で、心性浮腫、肝性浮腫、常染色体優性多発性のう胞腎では発現しなかった「低ナトリウム血症の急速補正」が 1 例（非重篤）副作用として発現したことを踏まえ、SIADH を対象とした場合、本剤の薬理作用から発現が予測される事象となると想定したため、追記した。なお、海外市販後において副作用として浸透圧性脱髄症候群が SIADH と特定される 3 例に報告されたことを踏ま

8.19 参照]					え，浸透圧性脱髄症候群を含めて追記することとした。
11.1.6 ショック，アナフィラキシー（頻度不明） ショック，アナフィラキシー（全身発赤，血圧低下，呼吸困難等）があらわれることがある。					
11.1.7 過度の血圧低下（頻度不明），心室細動（頻度不明），心室頻拍（1%未満）					
11.1.8 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。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。					
11.1.9 汎血球減少，血小板減少（頻度不明）					
11.2 その他の副作用					11.2 現行の添付文書から変更なし
	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（56.9%），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，白血球增多，好酸球增多		
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 上昇	血中抗利尿ホルモン増加	
腎臓・泌尿器	頻尿（38.8%），多尿（26.2%），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, カンジダ症, 真菌感染, 筋硬直, 関節腫脹, 勃起不全, 月経過多, 不規則月経, 乳房嚢胞, 易刺激性, LDH 上昇, 耳鳴	不正子宮出血	
13. 過量投与 13.1 処置 血液透析は有効ではないと考えられる。					13. 現行の添付文書から変更なし
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 〈錠, OD 錠〉 14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 〈OD 錠〉 14.1.2 本剤は舌の上のにのせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため, 水なしで服用可能である。また, 水で服用することもできる。 14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では, 水なしで服用させないこと。					14. 現行の添付文書から変更なし
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 〈常染色体優性多発性のう胞腎〉 15.1.1 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 60~120 mg/日又はプラセボを 3 年間投与した結果, 基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン上昇, かつ基準値上限の 3 倍を超える血清 ALT 上昇又は血清 AST 上昇が, 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 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 上昇の多くは, 投与開始 3~14 ヶ月の間に認められた。 [1.6, 8.5, 8.15, 8.19 参照] 15.1.2 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。					15. 現行の添付文書から変更なし

下線部: 本申請に伴う変更点

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）

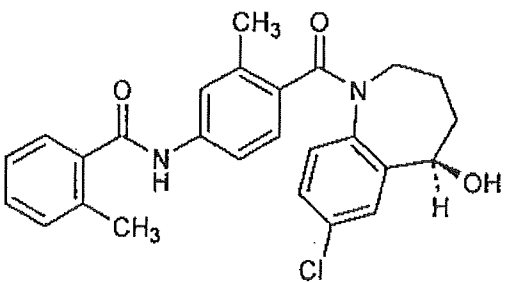
N-{4-[(5*RS*)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide

[INN]

tolvaptan (r-INN List 45, WHO Drug Information, Vol. 15, No. 1, 2001)

医薬品一般的名称届出書

[14-2-B4]

INN 収載名	英名	日本名
	tolvaptan	トルバプタン
INN 掲載誌	WHO DRUG INFORMATION vol.15 No.1 2001 (Recommended INN List 45)	
医薬品一般的名称	英名	日本名
	Tolvaptan	トルバプタン
化学名 又は 本質記載	[英名] <i>N</i> -[4-[[<i>(5R)</i> -7-chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro- α - <i>H</i> -1-benzazepin-1-yl]carbonyl]-3-methylphenyl]- α -2-methylbenzamide [日本名] <i>N</i> -[4-[[<i>(5R)</i> -7-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ- α - <i>H</i> -1-ベンザゼピン-1-イル]カルボニル]-3-メチルフェニール]- α -2-メチルベンザミド	
化学構造式 又は アミノ酸配列等	 及び鏡像異性体	
分子式及び分子量	分子式 : $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ 分子量 : 448.94	
薬理作用	(薬理作用) (薬効分類番号) 水利尿作用 87 2139	
備考	CAS.-No 150683-30-0 申請予定時期 2006 年	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般的名称について、参考資料を添えて届け出ます。

平成 13 年 11 月 14 日

所在地 東京都千代田区神田司町 2-9

届出者 名称 大塚製薬株式会社

氏名 代表取締役社長 樋口 達夫

担当者連絡先 業務部 佐藤 利夫

TEL 03-3292-0021

厚生労働省医薬局長 殿

目 次

添 付 資 料

- A 命名設定の根拠とその理由（WHOクロニクルの写し等）
- B 届出一般名に係る類似登録商標の調査結果
- C 類似構造を有する医薬品並びに同種薬理作用を有する医薬品に関する一覧表
- D 理化学的研究に関する資料

平成 14 年 8 月 1 日

大塚製薬 株式会社 御中

医薬品一般的名称届出事項の変更について

貴社より届出のありました下記品目に係る表記事項について、医薬品一般的名称（JAN）に掲載するにあたり、下記事項の変更を行いますので連絡致します。

当該変更掲載について、支障等があれば、平成 14 年 8 月 26 日までにご連絡頂きたく、お願い致します。期日までに回答がない場合には、了承されたものとして、JAN 掲載の手続きを行いますので、ご了承願います。

記

届出日： 平成 13 年 11 月 14 日
医薬品一般的名称： トルバプタン
Tolvaptan
登録番号： 14-2-B4

変更内容

1. 化学名を以下の通りとする。

【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

【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

（下線部：変更箇所）

／以上

連絡先：国立医薬品食品衛生研究所

医薬品医療機器審査センター

審査第一部 本田 二葉

審査第三部 星 隆弘

TEL: 03・5403・1411

FAX: 03・5403－1417

医薬審発第 1015001 号
平成 14 年 10 月 15 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めたので、御了知の上、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表 1 は、医薬品名称調査会において J A N が決定されたが、まだ I N N との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r - I N N が決定しているもの又は I S O 規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、J A N に収載された物質についてまとめたものである。

別表 1

登 録 番 号 :

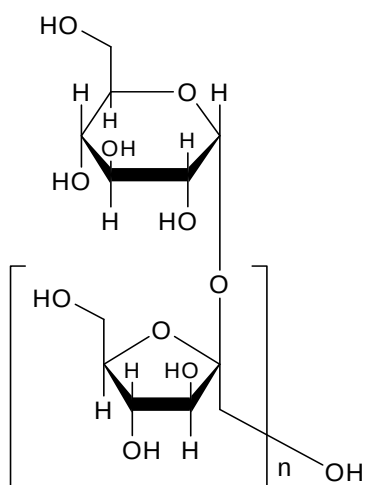
J A N (日本名) :

J A N (英名) :

1 4 - 1 - A 3

イヌリン

Inulin



1 4 - 2 - A 1

アトリズマブ (遺伝子組換え)

Atlizumab(Genetical Recombination)

別表2

登 録 番 号 :

J A N (日本名) :

J A N (英名) :

1 4 - 1 - B 3

アンセスチム (遺伝子組換え)

Ancestim(Genetical Recombination)

1 4 - 1 - B 7

エタネルセプト (遺伝子組換え)

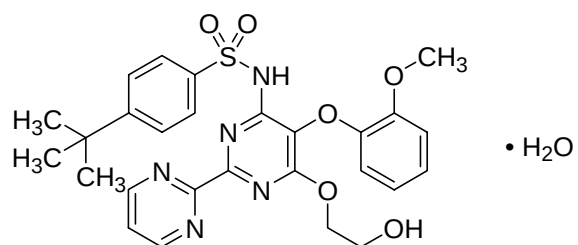
Etanercept(Genetical Recombination)

1 4 - 1 - B 1 0

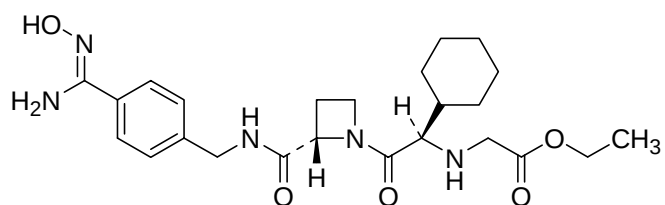
ペグビソマント (遺伝子組換え)

Pegvisomant(Genetical Recombination)

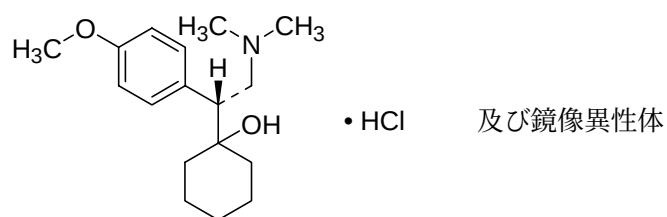
Bosentan Hydrate



Ximelagatran



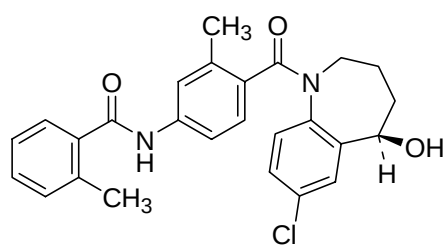
Venlafaxine Hydrochloride



14-2-B4

トルバプタン

Tolvaptan



及び鏡像異性体

別表3

通知日 通知番号：

登録番号：

JAN（日本名）：

JAN（英名）：

変更前

変更後

平成12年11月14日医薬審第1228号

11-1-A1

ソニドチン

sonidotin

ソブリドチン

Soblidotin

平成11年12月24日医薬審第1836号

11-1-A3

レグリキサン

reglixane

レグリタザル

Reglitazar

平成11年11月4日医薬審第1630号

11-2-A2

チラコキシブ

tiracoxib

チルマコキシブ

Tilmacoxib

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 45

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy. Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec.): Liste 45

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie. On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 45

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia. Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

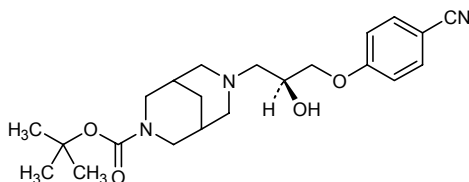
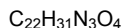
DCI Recomendada Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada

adekalantum

adekalant *tert*-butyl 7-[(*S*)-3-(*p*-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1] nonane-3-carboxylate

adékalant 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophénoxy)-2-hydroxypropyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1] nonane-3-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

adekalant 7-[(*S*)-3-(*p*-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo



alemtuzumabum

alemtuzumab immunoglobulin G 1 (human-rat monoclonal CAMPATH-1H γ 1-chain anti-human antigen CD52), disulfide with human-rat monoclonal CAMPATH-1H light chain, dimer

alemtuzumab immunoglobuline G1 anti-(antigène CD52 humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de rat CAMPATH-1H humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de rat CAMPATH-1H humanisé

alemtuzumab inmunoglobulina G 1 anti-(antígeno humano CD52) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal hombre-rata CAMPATH-1H), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal hombre-rata CAMPATH-1H

aliskirenum

aliskiren

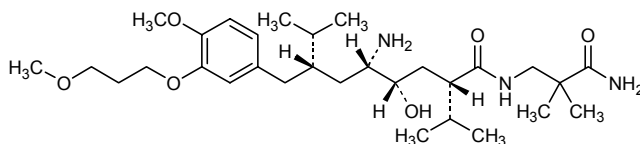
(2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide

aliskirène

(2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(3-amino-2,2-diméthyl-3-oxopropyl)-4-hydroxy-7-[4-méthoxy-3-(3-méthoxypropoxy)benzyl]-8-méthyl-2-(1-méthyléthyl)=nonanamide

aliskireno

(2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)benzil]-8-metilnonanamida

C₃₀H₅₃N₃O₆**amiloxatum**

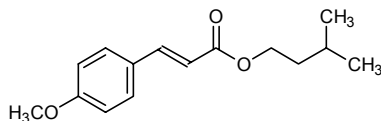
amiloxate

isopentyl *p*-methoxycinnamate

amiloxate

(E)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-énoate de 3-méthylbutyle

amiloxato

p-metoxicinamato de isopentiloC₁₅H₂₀O₃**bevacizumabum**

bevacizumab

immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal rhuMAb-VEGF γ -chain anti-human vascular endothelial growth factor), disulfide with human-mouse monoclonal rhuMAb-VEGF light chain, dimer

bévacizumab

immunoglobuline G1 anti-(facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris rhuMAb-VEGF humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris rhuMAb-VEGF humanisé

bevacizumab

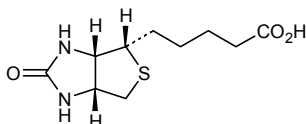
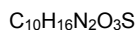
inmunoglobulina G 1 anti-(factor de crecimiento del endotelio vascular humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal hombre ratón rhuMAb-VEGF), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal hombre-ratón rhuMAb-VEGFC₆₆₃₈H₁₀₁₆₀N₁₇₂₀O₂₁₀₈S₄₄

biotinum

biotin 5-[(3*a*S,4*S*,6*a**R*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoic acid

biotine acide 5-[(3*a*S,4*S*,6*a**R*)-2-oxohexahydro-1*H*-thiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoïque

biotina ácido 5-[(3*a*S,4*S*,6*a**R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoico

**bivatuzumabum**

bivatuzumab immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal BIWA4 γ 1-chain anti-human antigen CD44v8), disulfide with human-mouse monoclonal BIWA4 κ -chain, dimer

bivatuzumab immunoglobuline G1 anti-(antigène CD44v8 humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris BIWA4 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris BIWA4 humanisé

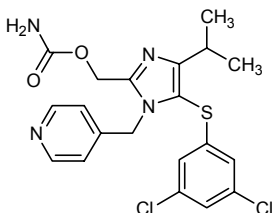
bivatuzumab inmunoglobulina G 1 anti-(antígeno humano CD44v8) cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal hombre-ratón BIWA4), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal hombre-ratón BIWA4

capravirinum

capravirine 5-[(3,5-dichlorophenyl)thio]-4-isopropyl-1-(4-pyridylmethyl)imidazole-2-methanol carbamate (ester)

capravirine carbamate de 5-[(3,5-dichlorophényl)sulfanyl]-4-(1-méthyléthyl)-1-(pyridin-4-ylméthyl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthyle

capravirina carbamato (éster)de 5-[(3,5-diclorofenil)tio]-4-isopropil-1-(4-piridilmetil)imidazol-2-metanol



capromorelinum

capromorelin

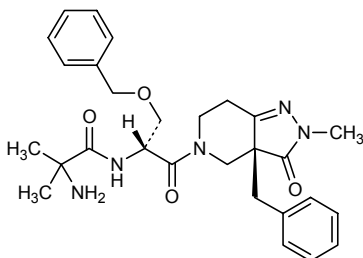
2-amino-*N*-[(1*R*)-1-[[[(3*aR*)-3*a*-benzyl-2,3,3*a*,4,6,7-hexahydro-2-methyl-3-oxo-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl]carbonyl]-2-(benzyloxy)ethyl]-2-methylpropanamide

capromoréline

2-amino-*N*-[(1*R*)-2-[(3*aR*)-3*a*-benzyl-2-méthyl-3-oxo-2,3,3*a*,4,6,7-hexahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl]-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-oxoéthyl]-2-méthylpropanamide

capromorelina

2-amino-*N*-[(1*R*)-1-[[[(3*aR*)-3*a*-bencil-2,3,3*a*,4,6,7-hexahidro-2-metil-3-oxo-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]carbonil]-2-(benciloxi)etil]-2-metilpropionamida

C₂₈H₃₅N₅O₄**cridanimodum**

cridanimod

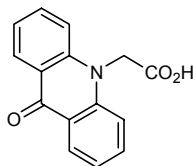
9-oxo-10-acridanacetic acid

cridanimod

acide (9-oxoacridin-10(9*H*)-yl)acétique

cridanimod

ácido 9-oxo-10-acridanacético

C₁₅H₁₁NO₃**doripenemum**

doripenem

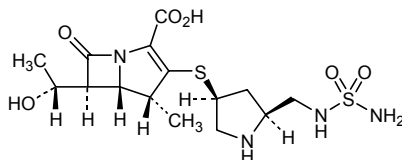
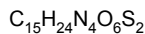
(+)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[(sulfamoylamino)methyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid

doripénem

(+)-acide (4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[(aminosulfonylamino)méthyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique

doripenem

ácido (+)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[(sulfamoilamino)metil]-3-pirrolidinil]tio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico

**ecraprostum**

ecraprost

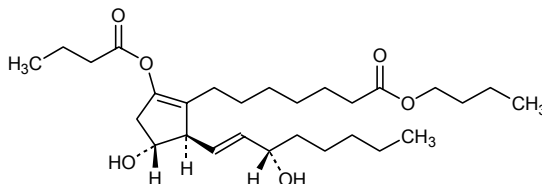
butyl (4*R*,5*R*)-2,4-dihydroxy-5-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-1-octenyl]-1-cyclopentene-1-heptanoate, 2-butyrate

écraprost

7-[(4*R*,5*R*)-2-(butanoyloxy)-4-hydroxy-5-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]cyclopent-1-ényl]heptanoate de butyle

ecraprost

2-butirato de (4*R*,5*R*)-2,4-dihidroxi-5-[(1*E*,3*S*)-3-hidroxi-1-octenil]-1-ciclopenteno-1-heptanoato de butilo

**elarofibanum**

elarofiban

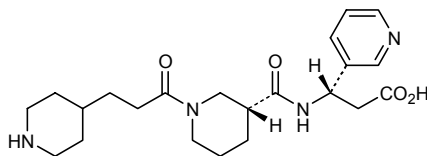
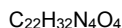
(*S*)-β-[(*R*)-1-[3-(4-piperidyl)propionyl]nipecotamido]-3-pyridinepropionic acid

élarofiban

acide (3*S*)-3-[[[(3*R*)-1-[3-(pipéridin-4-yl)propanoyl]piperidin-3-yl]carbonyl]amino]-3-(pyridin-3-yl)propanoïque

elarofibán

ácido (*S*)-β-[(*R*)-1-[3-(4-piperidil)propionil]nipecotamido]-3-piridinapropiónico



ensulizolum

ensulizole

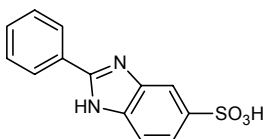
2-phenyl-5-benzimidazolesulfonic acid

ensulizole

acide 2-phényl-1*H*-benzimidazole-5-sulfonique

ensulizol

ácido 2-fenil-5-benzimidazolsulfónico

 $C_{13}H_{10}N_2O_3S$ **enzacamenum**

enzacamene

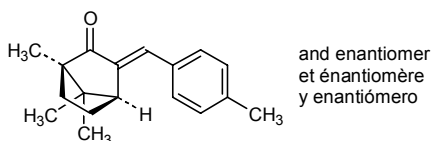
(±)-3-(*p*-methylbenzylidene)camphor

enzacamène

(E)-[(1*RS*,4*SR*)-1,7,7-triméthyl-3-(4-méthylbenzylidène)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one

enzacameno

1,7,7-trimetil-3-(4-metilbencilideno)bíciclo[2.2.1]heptan-2-ona

 $C_{18}H_{22}O$ **eptaplatinum**

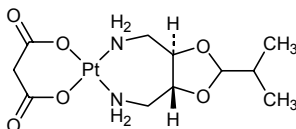
eptaplatin

cis-[(4*R*,5*R*)-2-isopropyl-1,3-dioxolane-4,5-bis(methylamine)-*N,N'*][malonato(2-)-*O,O'*]platinum

eptaplatine

(SP-4-2)-[(4*R*,5*R*)-2-(1-méthyléthyl)-1,3-dioxolane-4,5-diyl]bis(méthanamine)-*N,N'*][propanedioato(2-)-*O,O'*]platine

eptaplino

cis-[(4*R*,5*R*)-2-isopropil-1,3-dioxolano-4,5-bis(metilamina)-*N,N'*][malonato(2-)-*O,O'*]platino $C_{11}H_{20}N_2O_6Pt$ 

ezetimibum

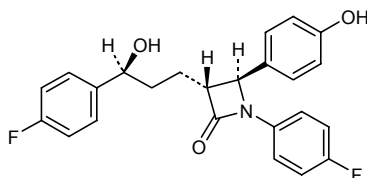
ezetimibe

(3*R*,4*S*)-1-(*p*-fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(*p*-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(*p*-hydroxyphenyl)-2-azetidinone

ézétimibe

(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorophényl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophényl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphényl)azétidin-2-one

ezetimiba

(3*R*,4*S*)-1-(*p*-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(*p*-hidroxifenil)-2-azetidinonaC₂₄H₂₁F₂NO₃**fondaparinuxum natricum**

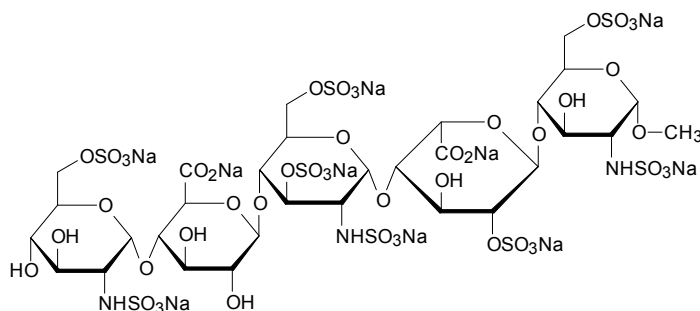
fondaparinux sodium

methyl O-2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- β -D-glucopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-deoxy-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-O-sulfo- α -L-idopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranoside, decasodium salt

fondaparinux sodique

O-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- β -D-glucopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-O-sulfo- α -L-idopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy- α -D-glucopyranoside de méthyle décasodique

fondaparinux sódico

sal decasódica del O-2-desoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O- β -D-glucopirauronosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-desoxi-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-O-sulfo- α -L-idopirauronosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2-desoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopiranosídeo de metiloC₃₁H₄₃N₃Na₁₀O₄₉S₈

fosamprenavirum

fosamprenavir (3*S*)-tetrahydro-3-furyl [(α *S*)- α -[(1*R*)-1-hydroxy-2-(*N*¹-isobutylsulfanilamido)=ethyl] phenethyl]carbamate, dihydrogen phosphate (ester)

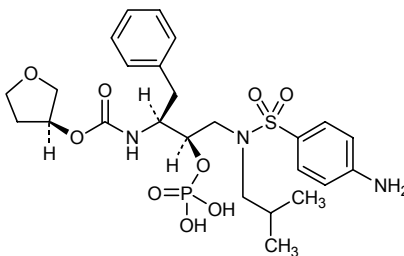
fosamprénavir

dihydrogénophosphate de (1*R*,2*S*)-1-[[[(4-aminophényl)sulfonyl](2-méthyl=propyl)amino]méthyl]-3-phényl-2-[[[(3*S*)-tétrahydrofuran-3-yl]oxy]=carbonyl]amino] propyle

fosamprenavir

dihidrógenofosfato (éster) de [(α *S*)- α -[(1*R*)-1-hidroxi-2-(*N*¹-isobutilsulfanil=amido)etil]fenetil]carbamato de(3*S*)-tetrahidro-3-furilo

C₂₅H₃₆N₃O₉PS

**fosfluconazolum**

fosfluconazole 2,4-difluoro- α,α -bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzyl alcohol, dihydrogen phosphate (ester)

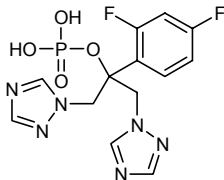
fosfluconazole

dihydrogénophosphate de 1-(2,4-difluorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)éthyle

fosfluconazol

dihidrógenofosfato (éster) de 2,4-difluoro- α,α -bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil) bencilo

C₁₃H₁₃F₂N₆O₄P

**fosvesetum**

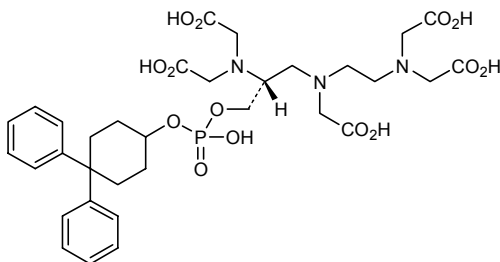
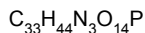
fosveset *N*-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]-*N*-[(*R*)-2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-hydroxypropyl]glycine, 4,4-diphenylcyclohexyl hydrogen phosphate (ester)

fosvéset

acide 2,2'-[[[(1*R*)-1-[[[2-[bis(carboxyméthyl)amino]éthyl](carboxyméthyl)=amino] méthyl]-2-[[[(4,4-diphénylcyclohexyl)oxy]hydroxyphosphoryl]=oxy]éthyl]imino] diacétique

fosveset

4,4-difenilciclohexilhidrógenofosfato (éster) de *N*-[2-[bis(carboximetil)=amino]etil]-*N*-[(*R*)-2-[bis(carboximetil)amino]-3-hidroxiopropil]glicina



gadofosvesetum
gadofosveset

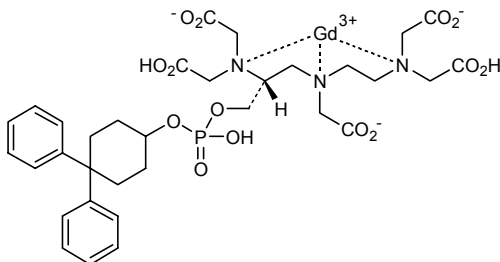
trihydrogen *N*-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]-*N*-[(*R*)-2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-hydroxypropyl]glycine 4,4-diphenylcyclohexyl hydrogen phosphato(6-)]gadolate(3-)

gadofosvéset

trihidrogéno[2,2'-[[[(1*R*)-1-[[[2-[bis[(carboxy-κ-*O*)méthyl]amino-κ-*N*]éthyl]=[carboxy-κ-*O*]méthyl]amino-κ-*N*]méthyl]-2-[[[(4,4-diphénylcyclohexyl)oxy]=hydroxyphosphoryl]oxy]éthyl]imino-κ-*N*]diacétato(6-)-κ-*O*-κ-*O*]gadolate(3-)

gadofosveset

[4,4-difenilciclohexilhidrógenofosfato de (6-)*N*-[2-[bis(carboximetil)amino]=etil]-*N*-[(*R*)-2-[bis(carboximetil)amino]-3-hidroxipropil]glicina]gadolate(3-) de trihidrógeno



gemtuzumabum
gemtuzumab

immunoglobulin G 4 (human-mouse monoclonal hP67.6 γ4-chain anti-human antigen CD 33), disulfide with human-mouse monoclonal hP67.6 κ-chain, dimer

gemtuzumab

immunoglobuline G 4 anti-(antigène CD 33 humain) (chaîne γ4 de l'anticorps monoclonal de souris hP67.6 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris hP67.6 humanisé

gemtuzumab

inmunoglobulina G 4 anti-(antígeno humano CD 33) (cadena γ4 del anticuerpo monoclonal hP67.6 hombre-ratón), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal hP67.6 hombre-ratón

idraparinuxum natricum

idraparinux sodium

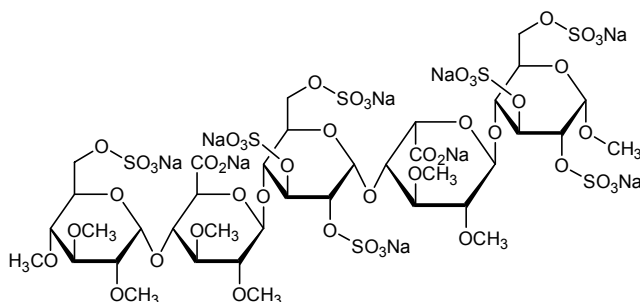
methyl O-2,3,4-tri-O-methyl-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3-di-O-methyl- β -D-glucopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3-di-O-methyl- α -L-idopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranoside nonasodium

idraparinux sodique

O-2,3,4-tri-O-méthyl-6-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3-di-O-méthyl- β -D-glucopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3-di-O-méthyl- α -L-idopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopyranoside de méthyle nonasodique

idraparinux sódico

O-2,3,4-tri-O-metil-6-O-sulfo- α -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3-di-O-metil- β -D-glucopiranuronosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3-di-O-metil- α -L-idopiranuronosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-sulfo- α -D-glucopiranosido de metilo nonasódico

C₃₈H₅₅Na₉O₄₉S₇**isatoribinum**

isatoribine

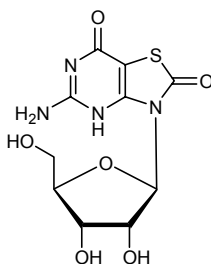
5-amino-3-(β -D-ribofuranosyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7(3*H*,6*H*)-dione

isatoribine

5-amino-3-(β -D-ribofuranosyl)thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7(3*H*,6*H*)-dione

isatoribina

5-amino-3- β -D-ribofuranosiltiazolo[4,5-*d*]pirimidina-2,7(3*H*,6*H*)-diona

C₁₀H₁₂N₄O₆S

labradimilum

labradimil

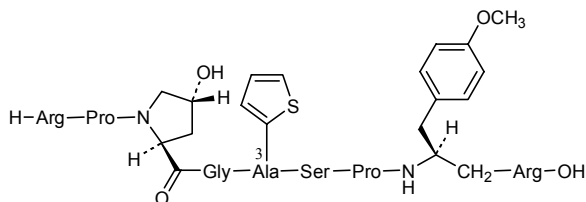
*N*²-[(*S*)-2-[*L*-arginyl-*L*-prolyl-*trans*-4-hydroxy-*L*-prolyl]glycyl-3-(2-thienyl)-*L*-alanyl-*L*-seryl-*L*-prolinamido]-3-(*p*-methoxyphenyl)propyl]-*L*-arginine

labradimil

*N*²-[(2*S*)-2-[[*L*-arginyl-*L*-prolyl-[(4*R*)-4-hydroxy-*L*-prolyl]-glycyl-3-(thiophén-2-yl)-*L*-alanyl]-*L*-seryl-*L*-prolyl]amino]-3-(4-méthoxyphényl)propyl]-*L*-arginine

labradimil

*N*²-[(*S*)-2-[*L*-arginil-*L*-prolil-*trans*-4-hidroxi-*L*-prolil]glicil-3-(2-tienil)-*L*-alanil-*L*-seril-*L*-prolinamido]-3-(*p*-metoxifenil)propil]-*L*-arginina

C₄₉H₇₅N₁₅O₁₂S**ladirubicinum**

ladirubicin

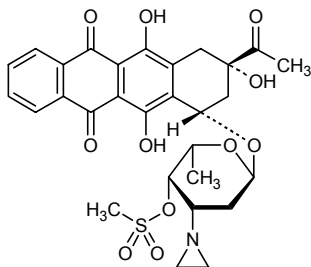
(1*S*,3*S*)-3-acetyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl 3-(1-aziridinyl)-2,3,6-trideoxy-4-*O*-(methylsulfonyl)- α -*L*-lyxo-hexopyranoside

ladirubicine

(7*S*,9*S*)-9-acétyl-7-[[3-(aziridin-1-yl)-4-*O*-(méthylsulfonyl)-2,3,6-tridésoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-6,9,11-trihydroxy-7,8,9,10-tétrahydratétracène-5,12-dione

ladirubicina

(1*S*,3*S*)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1-naftacenil 3-(1-aziridinil)-2,3,6-tridesoxi-4-*O*-(metilsulfonil)- α -*L*-lixo-hexopiranósido

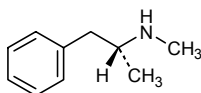
C₂₉H₃₁NO₁₁S

lerdelimumabum

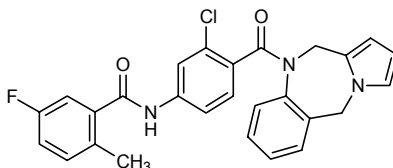
lerdelimumab	immunoglobulin G4, anti-(human transforming growth factor b2) (human monocloal CAT-152 γ 4-chain), disulfide with human monoclonal CAT-152 λ -chain, dimer
lérdelimumab	immunoglobuline G4, anti-(facteur de croissance transformant humain b2) (chaîne γ 4 de l'anticorps monoclonal humain CAT-152), dimère du disulfure avec la chaîne λ de l'anticorps monoclonal humain CAT-152
lerdelimumab	inmunoglobulina G4, anti-(factor b2 de crecimiento transformador humano)(cadena γ 4 del anticuerpo monoclonal humano CAT-152), dimero del disulfuro con la cadena λ del anticuerpo monoclonal humano CAT-152

levmetamfetaminum

levmetamfetamine	(-)-(R)-N, α -dimethylphenethylamine
levmétafetamine	(-)-(2R)-N-méthyl-1-phénylpropan-2-amine
levmetanfetamina	(-)-(R)-N, α -dimetilfenetilamina
	C ₁₀ H ₁₅ N

**lixivaptanum**

lixivaptan	3'-chloro-5-fluoro-4'-(5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-10(11H)-ylcarbonyl)-o-toluanilide
lixivaptan	N-[3-chloro-4-[(5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépin-10(11H)-yl)carbonyl]phényl]-5-fluoro-2-méthylbenzamide
lixivaptán	3'-cloro-5-fluoro-4'-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-10(11H)-ilcarbonil)-o-toluanilida
	C ₂₇ H ₂₁ ClFN ₃ O ₂



melevodopum

melevodopa

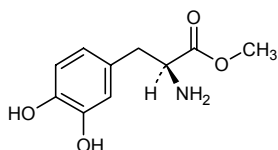
(-)-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, methyl ester

mélévodopa

(-)-(2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoate de méthyle

melevodopa

éster metílico de (-)-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina

 $C_{10}H_{13}NO_4$ **meradimatum**

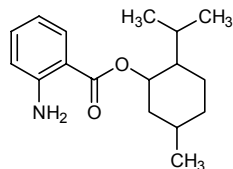
meradimate

p-menth-3-yl anthranilate

méradimate

2-aminobenzoate de 5-méthyl-2-(1-méthyléthyl)cyclohexyle

meradimato

antranilato de *p*-ment-3-ilo $C_{17}H_{25}NO_2$ **norelgestrominum**

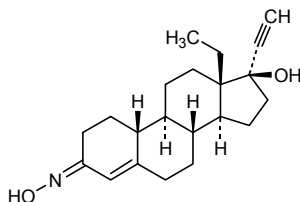
norelgestromin

13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one oxime

norelgestromine

13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -prégn-4-én-20-yn-3-one oxime

norelgestromina

13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona oxima $C_{21}H_{29}NO_2$ 

octinoxatum

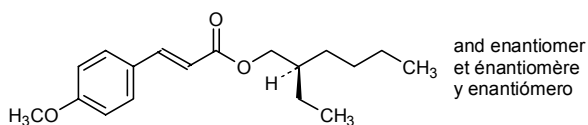
octinoxate

2-ethylhexyl *p*-methoxycinnamate

octinoxate

(E)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-énoate de (2*RS*)-2-éthylhexyle

octinoxato

p-metoxicinamato de 2-etilhexilo $C_{18}H_{26}O_3$ **octisalatum**

octisalate

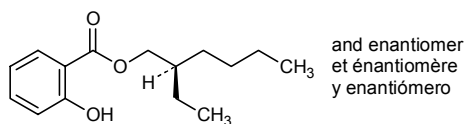
2-ethylhexyl salicylate

octisalate

2-hydroxybenzoate de (2*RS*)-2-éthylhexyle

octisalato

salicilato de 2-etilhexilo

 $C_{15}H_{22}O_3$ **opaviralinum**

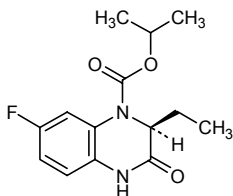
opaviraline

isopropyl (S)-2-ethyl-7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-1(2*H*)-quinoxalinecarboxylate

opaviraline

(2*S*)-2-éthyl-7-fluoro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxylate de 1-méthyléthyle

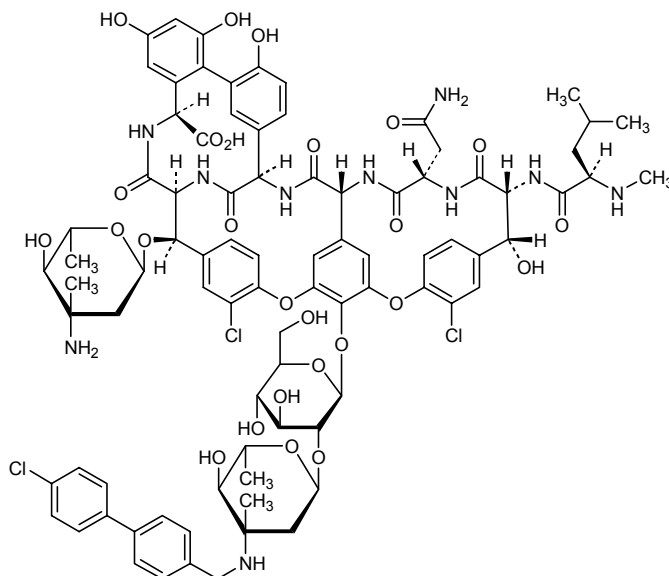
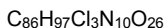
opaviralina

(S)-2-etil-7-fluoro-3,4-dihidro-3-oxo-1(2*H*)-quinoxalinacarboxilato de isopropilo $C_{14}H_{17}FN_2O_3$ 

opebacanum	
opebacan	132-L-alanine-1-193-bactericidal/permeability-increasing protein (human)
opébacan	[132-L-alanine]-1-193-protéine humaine augmentant la perméabilité et à action bactéricide
opebacán	132-L-alanina-1-193-proteína(humana) bactericida/incrementadora de la permeabilidad

VNPGVVVRIS	QKGLDYASQQ	GTAALQKELK	RIKIPDYSDS
FKIKHLGKGH	YSFYSDIRE	FQLPSSQISM	VPNVGLKFISI
SNANIKISGK	WKAQKRFLKM	SGNFDSLIEG	MSISADLKLK
SNPTSGKPTI	TASSCSSHIN	SVHVHISKSK	VGWLIQLFHK
KIESALRNKM	NSQVCEKVTN	SVSSELQPYF	QTL

oritavancinum	
oritavancin	(4'' <i>R</i>)-22- <i>O</i> -(3-amino-2,3,6-trideoxy-3- <i>C</i> -methyl- α -L- <i>arabino</i> -hexopyranosyl)- <i>N</i> ^{3''} -[<i>p</i> -(<i>p</i> -chlorophenyl)benzyl]vancomycin
oritavancine	acide (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,23 <i>S</i> ,26 <i>S</i> ,36 <i>R</i> ,38 <i>aR</i>)-22-(3-amino-3- <i>C</i> -méthyl-2,3,6-tridésoxy- α -L- <i>arabino</i> -hexopyranosyloxy)-3-(2-amino-2-oxoéthyl)-10,19-dichloro-44-[[2- <i>O</i> -[3-[[[4'-chlorobiphényl-4-yl)méthyl]amino]-3- <i>C</i> -méthyl-2,3,6-tridésoxy- α -L- <i>arabino</i> -hexopyranosyl]- β -D-glucopyranosyl]oxy]-7,28,30,32-tétrahydroxy-6-[[[(2 <i>R</i>)-4-méthyl-2-(méthylamino) pentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoso-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38 <i>a</i> -tétradécahydro-8,11:18,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-22 <i>H</i> -13,16:31,35-diméthéno-1 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino [4,5- <i>m</i>][10,2,16]benzoxadiazacyclotétracosène-26-carboxylique
oritavancina	(4' <i>R</i>)-22- <i>O</i> -(3-amino-2,3,6-tridesoxi-3- <i>C</i> -metil- α -L- <i>arabino</i> -hexopiranosil)- <i>N</i> ^{3''} -[<i>p</i> -(<i>p</i> -clorofenil)bencil]vancomicina



ozogamicinum
ozogamicin

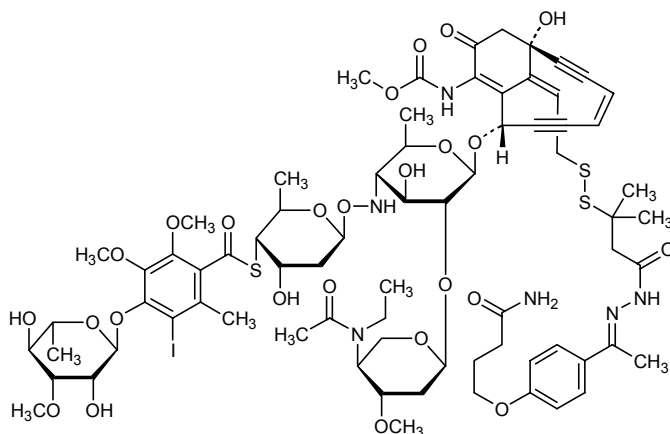
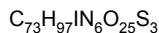
methyl (1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-13-[2-[[[*p*-(3-carbamoylpropoxy)- α -methylbenzylidene]hydrazino]carbonyl]-1,1-dimethylethyl]dithio]ethylidene]-8-[[4,6-dideoxy-4-[[[2,6-dideoxy-4-*S*-[4-[(6-deoxy-3-*O*-methyl- α -*L*-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-*o*-toluoyl]-4-thio- β -*D*-ribo-hexopyranosyl]oxy]amino]-2-*O*-[2,4-dideoxy-4-(*N*-ethylacetamido)-3-*O*-methyl- α -*L*-threo-pentopyranosyl]- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diyn-10-carbamate

ozogamicine

[(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-[[2-*O*-[4-(acétyléthylamino)-3-*O*-méthyl-2,4-didésoxy- α -*L*-thréo-pentopyranosyl]-4-[[[4-*S*-[3-iodo-5,6-diméthoxy-2-méthyl-4-[(3-*O*-méthyl-6-désoxy- α -*L*-mannopyranosyl]oxy]benzoyl]-2,6-didésoxy-4-thio- β -*D*-ribo-hexopyranosyl]oxy]amino]-4,6-didésoxy- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-13-[2-[[[3-[[1-[4-(4-amino-4-oxobutoxy)phényl]éthylidène]hydrazino]-1,1-diméthyl-3-oxopropyl]disulfanyl]éthylidène]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1] tridéca-4,9-diène-2,6-diyn-10-yl]carbamate de méthyle

ozogamicina

(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-13-[2-[[[*p*-(3-carbamoylpropoxy)- α -metilbencilideno]hidrazino]carbonyl]-1,1-dimetiletil]ditio]etilideno]-8-[[4,6-didesoxi-4-[[[2,6-didesoxi-4-*S*-[4-[(6-desoxi-3-*O*-metil- α -*L*-manopiranosil]oxi]-3-iodo-5,6-dimetoxi-*o*-toluolil]-4-tio- β -*D*-ribo-hexopiranosil]oxi]amino]-2-*O*-[2,4-didesoxi-4-(*N*-etilacetamido)-3-*O*-metil- α -*L*-treo-pentopiranosil]- β -*D*-glucopiranosil]oxi]-1-hidroxi-11-oxobiciclo[7.3.1]trideca-4,9-dieno-2,6-diina-10-carbamato de metilo

**paliperidonum**

paliperidone

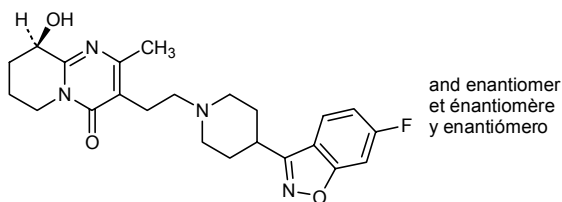
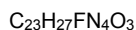
(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

palipéridone

(9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-9-hydroxy-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

paliperidona

(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hidroxi-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

**pitavastatinum**

pitavastatin

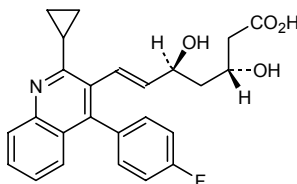
(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(*p*-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid

pitavastatine

acide (6*E*)-(3*R*,5*S*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophényl)quinoléin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoïque

pitavastatina

ácido (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cicloclopropil-4-(*p*-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico

$C_{25}H_{24}FNO_4$ **rimonabantum**

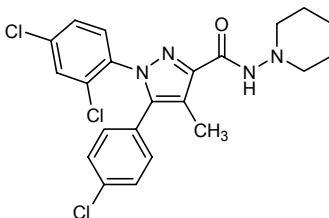
rimonabant

5-(*p*-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-*N*-piperidinopyrazole-3-carboxamide

rimonabant

5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-*N*-(pipéridin-1-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

rimonabant

5-(*p*-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-*N*-piperidinopirazol-3-carboxamida $C_{22}H_{21}Cl_3N_4O$ **rostaporphinum**

rostaporphin

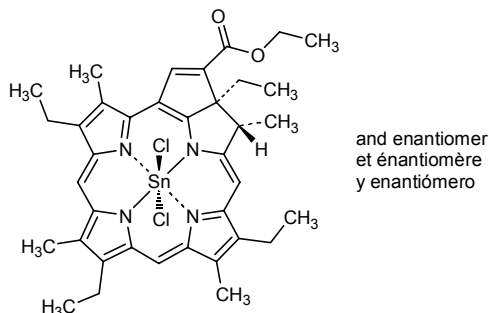
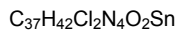
(OC-6-13)-dichloro[ethyl (18*RS*, 19*SR*)-3,4,20,21-tetradehydro-4,9,14,19-tetraethyl-18,19-dihydro-3,8,13,18-tetramethyl-20-phorbinecarboxylato (2-)-*N*²³,*N*²⁴,*N*²⁵,*N*²⁶]tin

rostaporfine

(OC-6-13)-dichloro[(2*RS*,3*SR*)-2,7,12,17-tétraéthyl-3,8,13,18-tétraméthyl-2,3-dihydrocyclopenta[*a*,*1*]porphyrine-2¹-carboxylato(3-)-*N*²¹,*N*²²,*N*²³,*N*²⁴]stannate(2-) d'éthyle

rostaporfina

(OC-6-13)-dicloro[(18*RS*, 19*SR*)-3,4,20,21-tetradeshidro-4,9,14,19-tetraetil-18,19-dihidro-3,8,13,18-tetrametil-20-forbinacarboxilato de etilo (2-)-*N*²³,*N*²⁴,*N*²⁵,*N*²⁶]estaño

**rosuvastatinum**

rosuvastatin

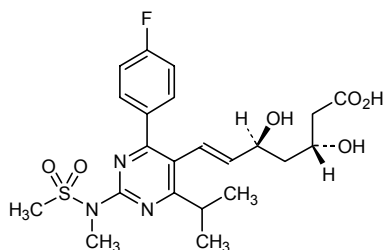
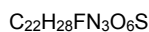
(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(*p*-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(*N*-methylmethane sulfonamido)-5-pyrimidinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid

rosuvastatine

acide (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophényl)-6-(1-méthyléthyl)-2-[méthyl (méthylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoïque

rosuvastatina

ácido (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(*p*-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetano sulfonamido)-5-pirimidinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico

**rotigotinum**

rotigotine

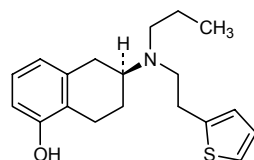
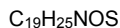
(-)-(S)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol

rotigotine

(-)-(6*S*)-6-[propyl[2-(thiophén-2-yl)éthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-1-ol

rotigotina

(-)-(S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol



ruplizumabum

ruplizumab

immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal 5c8 γ 1-chain anti-human CD 40 ligand), disulfide with human-mouse monoclonal 5c8 κ -chain, dimer

ruplizumab

immunoglobuline G1 anti-(ligand CD 40 humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris 5c8 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris 5c8 humanisé

ruplizumab

inmunoglobulina G 1 anti-(ligando CD 40 humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal hombre-ratón 5c8), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal hombre-ratón 5c8**sitaxentanum**

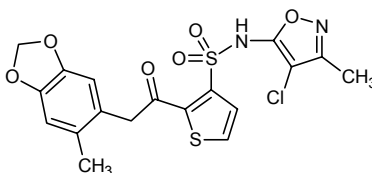
sitaxentan

N-(4-chloro-3-methyl-5-isoxazolyl)-2-[[4,5-(methylenedioxy)-*o*-tolyl]acetyl]-3-thiophenesulfonamide

sitaxentan

N-(4-chloro-3-méthylisoxazol-5-yl)-2-[(6-méthyl-1,3-benzodioxol-5-yl)acétyl]thiophène-3-sulfonamide

sitaxentán

N-(4-cloro-3-metil-5-isoxazolil)-2-[[4,5-(metilenedioxi)-*o*-tolil]acetil]-3-tiofenosulfonamida $C_{18}H_{15}ClN_2O_6S_2$ **sulfamazonom**

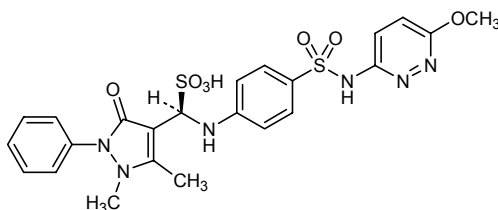
sulfamazone

(RS)-(1,5-dimethyl-2-phenyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)[[4-[(6-methoxypyridazin-3-yl)sulfamoyl]phenyl]amino]methanesulfonic acid

sulfamazone

acide *(RS)*-(1,5-diméthyl-2-phényl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)[[4-[(6-méthoxypyridazin-3-yl)sulfamoyl]phényl]amino]méthanesulfonique

sulfamazona

ácido *(RS)*-(1,5-dimetil-2-fenil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)[[4-[(6-metoxipiridazin-3-il)sulfamoil]fenil]amino]metanosulfónico $C_{23}H_{24}N_6O_7S_2$ and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

talaporfinum

talaporfin

N-[[[(2*S*,3*S*)-18-carboxy-2-(2-carboxyethyl)-13-ethyl-2,3-dihydro-3,7,12,17-tetramethyl-8-vinylporphyrin-20-yl]acetyl]-L-aspartic acid

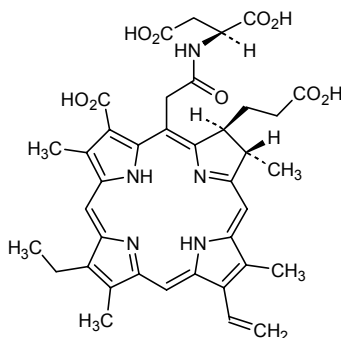
talaporfine

(2*S*)-2-[[[(7*S*,8*S*)-3-carboxy-7-(2-carboxyethyl)-13-éthényl-18-éthyl-2,8,12,17-tétraméthyl-7,8-dihydroporphyrin-5-yl]acétyl]amino]butanedioïque

talaporfina

N-[[[(2*S*,3*S*)-18-carboxi-2-(2-carboxietil)-13-etil-2,3-dihidro-3,7,12,17-tetrametil-8-vinilporfirin-20-il]acetil]-ácido-L-aspartico

C₃₈H₄₁N₅O₉

**ticalopridum**

ticalopride

4-amino-5-chloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxy-4-piperidyl]-*o*-anisamide

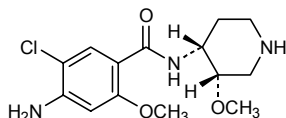
ticalopride

4-amino-5-chloro-2-méthoxy-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-méthoxypipéridin-4-yl]benzamide

ticaloprida

4-amino-5-cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxi-4-piperidil]-*o*-anisamida

C₁₄H₂₀ClN₃O₃

**tolvaptanum**

tolvaptan

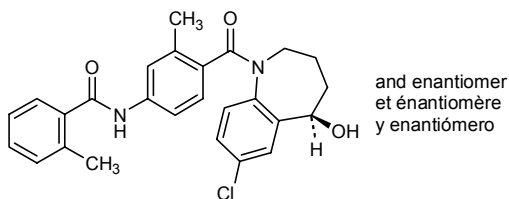
(±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1*H*-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluidide

tolvaptan

N-[4-[[[(5*RS*)-7-chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]carbonyl]-3-méthylphényl]-2-méthylbenzamide

tolvaptán

(±)-4'-[(7-cloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hidroxi-1*H*-1-benzazepin-1-il)carbonil]-*o*-tolu-*m*-toluidida

$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ **vilazodonum**

vilazodone

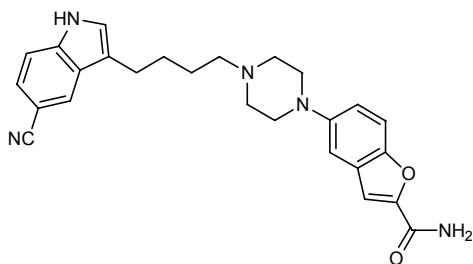
5-[4-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-1-piperazinyl]-2-benzofurancarboxamide

vilazodone

5-[4-[4-(5-cyano-1*H*-indol-3-yl)butyl]pipérazin-1-yl]benzofurane-2-carboxamide

vilazodona

5-[4-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-1-piperazinil]-2-benzofurancarboxamida

 $C_{26}H_{27}N_5O_2$ 

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 14

(*WHO Chronicle, Vol. 28, No. 10, 1974*)

p. 1	<i>delete</i>	<i>insert</i>
	amfebutamonum	bupropionum
	amfebutamone	bupropion

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 14

(*Chronique OMS, Vol. 28, No. 10, 1974*)

p. 1	<i>supprimer</i>	<i>insérer</i>
	amfebutamonum	bupropionum
	amfébutamone	bupropione

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 14

(*Crónica de la OMS, Vol. 28, No. 10, 1974*)

p. 1	<i>suprimase</i>	<i>insértese</i>
	amfebutamonum	bupropionum
	amfebutamona	bupropión

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 30

(*Informacion farmaceutica de la OMS, Vol. 4, No. 3, 1990*)

p. 5	<i>suprimase</i>	<i>insértese</i>
	enalquireno	enalkireno

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 42

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 42

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 42

(*WHO Drug Information, Vol. 13, No. 3, 1999*)

p. 198	<i>delete/supprimer/suprimase</i>	<i>insert/insérer/insértese</i>
	olmesartanum	olmesartanum medoxomilum
	olmesartan	olmesartan medoxomil
	olmésartan	olmésartan médoxomil
	olmesartán	olmesartán medoxmilo

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 44
(WHO Drug Information, Vol. 14, No. 3, 2000)

- p. 184 **adalimumabum**
adalimumab *sustitúyase la descripción por la siguiente:*
inmunoglobulina G1 (anti-factor α de necrosis tumoral humano) (cadena pesada del anticuerpo monoclonal humano D2E7), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo D2E7 monoclonal humano
- p. 185 **amiglumidum**
amiglumida *sustitúyase la descripción por la siguiente:*
ácido (R)-4-(2-naftamido)-N,N-dipentilglutarámico
- p. 193 **evernimicinum**
evernimicina *sustitúyase la descripción por la siguiente:*
O-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-4-O-metil-3-nitro- α -L-arabino-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)-O-2,6-didesoxi-4-O-(3,5-dicloro-6-metoxi-4,2-cresotoil)- β -D-arabino-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(1R)-2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranosilideno-(1 $\rightarrow$ 3-4)-O-6-desoxi-3-C-metil- β -D-manopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)-O-6-desoxi-4-O-metil- β -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-di-O-metil- β -D-manopiranosido de O-(1R)-2,3-O-metileno-4-O-(6-metil- β -resorciloil)-D-xilopiranosilideno-(1 $\rightarrow$ 3-4)- α -L-lixopiranosilo
- p. 196 **irolfulvenum**
irolfulveno *sustitúyase la descripción por la siguiente:*
(R)-6'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-[5H]inden]-7'(6H)-ona
- p. 201 **posaconazolum**
posaconazol *sustitúyase la descripción por la siguiente:*
4-[p-[4-[p-[(3R,5R)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-furil]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-1-[(1S,2S)-1-etil-2-hidroxiopropil]- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ona

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impaires des listes des DCIs proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

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>R</i> S)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide (トルバプタン) 及びその製剤
構 造 式	及び鏡像異性体
効 能・効 果	<サムスカ錠 7.5 mg, サムスカ OD 錠 7.5 mg, サムスカ顆粒 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 ○ 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 15 mg, サムスカ OD 錠 15 mg> ○ 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 30 mg, サムスカ OD 錠 30 mg> ○ 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
用 法・用 量	<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> 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。 <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> 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。 <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> 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 120 mg（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。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬, 処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体： トルバプタン 製剤： サムスカ錠 7.5 mg（1 錠中トルバプタン 7.5 mg 含有） サムスカ錠 15 mg（1 錠中トルバプタン 15 mg 含有） サムスカ錠 30 mg（1 錠中トルバプタン 30 mg 含有） サムスカ OD 錠 7.5 mg（1 錠中トルバプタン 7.5 mg 含有） サムスカ OD 錠 15 mg（1 錠中トルバプタン 15 mg 含有） サムスカ OD 錠 30 mg（1 錠中トルバプタン 30 mg 含有） サムスカ顆粒 1%（1 g 中トルバプタン 10 mg 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)
	ラット	26 週間	経口	0, 30, 100, 1000	雄: 1000 雌: 100
副作用	主 な 所 見				
	1000 mg/kg/日: 雌に一般状態の著しい悪化 (給水条件改善で回復)				
	イヌ	52 週間	経口	0, 30, 100, 1000	雄, 雌: 100
	1000 mg/kg/日: 雌雄で体重及び摂餌量減少並びに一般状態の著しい悪化 (屠殺)				
副作用	<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>				
	副作用発現率 ^a 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 ^a : 国内試験の発現率				
	<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>				
	副作用発現率 ^b 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 ^b : 国内試験の発現率				
副作用	<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>				
	副作用発現率 ^c 851/961 = 88.6%				
	副作用の種類 件数				
	口渇 677				
	頻尿 503				
	多尿 366				
	頭痛 135				
	多飲症 100 等 ^c : 国際共同試験の発現率				
会 社	大塚製薬株式会社 原体: 製造, 製剤: 製造				

「追加」（下線部：追加）

化学名・別名	
構 造 式	
効 能・効 果	<サムスカ錠 7.5 mg, サムスカ OD 錠 7.5 mg, サムスカ顆粒 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 ○ 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>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善</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 <サムスカ錠 15 mg, サムスカ OD 錠 15 mg> ○ ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 ○ <u>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善</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 <サムスカ錠 30 mg, サムスカ OD 錠 30 mg> ○ <u>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善</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
用 法・用 量	<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> 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。 <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> 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。 <u><抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善></u> 通常，成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。必要に応じて，望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお，患者の状態により適宜増減するが，最高用量は 1 日 60 mg までとする。 <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> 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 120 mg（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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒 性	

副作用	<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>	
	副作用発現率 ^a 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 ^a : 国内試験の発現率	
	<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>	
	副作用発現率 ^b 162/266 = 60.9%	
	副作用の種類	件数
	口渇	83
	頻尿	45
副作用	不眠症	20
	血中尿酸上昇	20
	BUN 上昇	14
	等 ^b : 国内試験の発現率	
	<抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) における低ナトリウム血症の改善>	
	副作用発現率 ^c 10/16 = 62.5%	
	副作用の種類	件数
	口渇	3
	血中クレアチニン増加	2
	体重減少	2
	等 ^c : 国内試験の発現率	
	<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>	
	副作用発現率 ^d 851/961 = 88.6%	
	副作用の種類	件数
会社	口渇	677
	頻尿	503
	多尿	366
	頭痛	135
	多飲症	100
	等 ^d : 国際共同試験の発現率	

添付資料番号	タイトル	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
5.3.4.2-01	156-12-203: A Phase 1b, Multicenter, Pilot, Randomized, Double-blind Trial to Determine the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Orally Administered Tolvaptan 3.75, 7.5, and 15 mg Tablets in Subjects With Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2013年11月11日 ～ 2015年6月17日	チェコ共和国, デンマーク, ドイツ, ハンガリー, スペイン, スウェーデン, 英国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2-01	156-14-003: A Multicenter, Uncontrolled, Open-label, Dose-titration Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Tolvaptan Tablets in Patients With Hyponatremia in Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH)	大塚製薬株式会社	2017年3月2日 ～ 2019年3月19日	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-01	Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy (MAA Submission to Switzerland)	Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH	—	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-02	Tolvaptan Summary of Clinical Efficacy Supporting Documentation (MAA Submission to Switzerland)	Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH	—	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-03	Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety (MAA Submission to Switzerland)	Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH	—	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-04	Tolvaptan Summary of Clinical Safety Supporting Documentation (MAA Submission to Switzerland)	Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH	—	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-05	統合解析	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-01	156-02-235: Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of the Effects of Titrated Oral Tolvaptan Tablets in Patients With Hyponatremia “SALT TRIAL”(Sodium Assessment With Increasing Levels of Tolvaptan in Hyponatremia)	Otsuka Maryland Research Institute, Inc.	2003年4月11日 ～ 2005年12月20日	米国	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	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
5.3.5.4-02	156-03-238: International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of the Effects of Titrated Oral Tolvaptan Tablets in Patients With Hyponatremia “SALT 2 TRIAL”(Sodium Assessment With Increasing Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 2)	Otsuka Maryland Research Institute, Inc.	2003年11月20日 ～ 2005年7月6日	米国, カナダ, ドイツ, ベルギー, チェコ共和国, スペイン, ポーランド, ハンガリー, イタリア	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-01	Periodic Safety Update Report (PSUR) #	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc.	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.7-01	有効性評価試験の症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-02	副作用発現症例一覧表	—	—	—	国内	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)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-04	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.4-01	下垂体後葉－低Na血症のアプローチ	有馬 寛	—	—	—	日本内科学会雑誌 ; 2014 ; 103 (4) : 849-54.	—
5.4-02	医学と医療の最前線 高齢者の低Na血症と水代謝異常	石川 三衛	—	—	—	日本内科学会雑誌 . 2013 ; 102 (7) : 1807-13.	—
5.4-03	Incidence and prevalence of hyponatremia	Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE.	—	—	—	Am J Med. 2006;119(7 Suppl 1):S30-5.	—
5.4-04	The syndrome of inappropriate antidiuresis	Ellison DH, Berl T.	—	—	—	N Engl J Med. 2007;17;356(20):2064-72.	—
5.4-05	Characteristics and mortality of severe hyponatraemia - a hospital-based study	Gill G, Huda B, Boyd A, et al.	—	—	—	Clin Endocrinol. 2006;65:246-9.	—
5.4-06	Cost of illness of hyponatremia in the United States	Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG.	—	—	—	Cost Eff Resour Alloc 2006;4:10.	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	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	Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis	Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al.	—	—	—	PLoS One. 2013;8(12):e80451.	—
5.4-08	Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients	Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, et al.	—	—	—	Eur J Endocrinol. 2015;173(1):71-81.	—
5.4-09	Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes	Wald R, Jaber BL, Price LL, et al.	—	—	—	Arch Intern Med. 2010;170(3):294-302.	—
5.4-10	Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis	Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, et al.	—	—	—	PLoS One. 2015;10(4):e0124105.	—
5.4-11	Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management	Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R.	—	—	—	Nephrol Dial Transplant. 2006;21(1):70-6.	—
5.4-12	Perspectives on the management of hyponatraemia secondary to SIADH across Europe	Hoorn EJ, Bouloux PM, Burst V.	—	—	—	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26 Suppl 1:S27-32.	—
5.4-13	Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting	Huda MS, Boyd A, Skagen K, et al.	—	—	—	Postgrad Med J. 2006;82(965):216-9.	—
5.4-14	Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry	Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, et al.	—	—	—	Kidney Int. 2015; 88(1):167-77.	—
5.4-15	バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成30年度改訂）	一般社団法人 日本内分泌学会	—	—	—	日本内分泌学会雑誌. 2019 ; 95 Suppl : 18-20.	—
5.4-16	2章，抗利尿ホルモン不適切分泌症候群（SIADH）と低ナトリウム血症 5章，酸塩基平衡と水・電解質代謝総論	中尾 一和 編	—	—	—	最新内分泌代謝学・診断と治療社：2013. p.143-6, p.295-8.	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-17	SIADHの治療	庄司 優, 太田 耕造, 木村 時久	—	—	—	ホルモンと臨床. 1995 ; 43 (10) : 1021-8.	—
5.4-18	Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits	Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al.	—	—	—	Am J Med. 2006;119(1):71.e1- 8.	—
5.4-19	Hyponatremia in geriatric inpatient patients: effects on results of a comprehensive geriatric assessment	Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, et al.	—	—	—	Gerontology. 2012;58(5): 430- 40.	—
5.4-20	Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons	Gunathilake R, Oldmeadow C, McEvoy M, et al.	—	—	—	J Am Geriatr Soc. 2013;61(10):1838- 9.	—
5.4-21	Psychotropic medication use, hyponatremia, and falls in an inpatient population; a retrospective study	Bun S, Serby MJ, Friedmann P.	—	—	—	J Clin Psychopharmacol. 2011;31(3):395-7.	—
5.4-22	Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations	Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al.	—	—	—	Am J Med. 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.	—
5.4-23	12.3章, 4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群	矢崎 義雄 編	—	—	—	内科学第10版. 朝 倉書店 ; 2013. p. 1585-7.	—
5.4-24	6章, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群	高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 矢崎 義雄 監	—	—	—	新臨床内科学第9 版. 医学書院 ; 20 09. p.771-2.	—
5.4-25	ADH (AVP) 不適合分泌症候群	小川 聡 編	—	—	—	内科学書 改訂第8版 Vol.5. 中山書店 ; 2013. p.71-4.	—

添付資料番号	タイトル	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
5.4-26	総括研究報告	厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患治療研究事業 未対象疾患の疫学像を 把握するための調査研 究班	—	—	—	平成11年度研究業 績集-最終報告書- ; 2000. p.3-16.	—
5.4-27	平成28年度末現在 特定医療費（指定難病）受 給者証所持者数，対象疾患・都道府県別	難病情報センター	—	—	—	—	—
5.4-28	SIADH どのように診断するか，MRHEとの鑑別	石川 三衛	—	—	—	Fluid Management Renaissance 2013 ; 3 (1) : 46- 51.	—
5.4-29	Hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): therapeutic decision-making in real-life cases	Laville M, Burst V, Peri A, et al.	—	—	—	Clin Kidney J. 2013;6(Suppl 1):i1- 20.	—
5.4-30	Tolvaptan, a selective oral vasopressinV2-receptor antagonist, for hyponatremia	Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2006;355(20):2099- 112.	—
5.4-31	Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH	Chen S, Zhao JJ, Tong NW, et al.	—	—	—	J Clin Pharmacol. 2014;54(12):1362- 7.	—
5.4-32	Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al.	—	—	—	Eur J Endocrinol. 2011;164(5):725- 32.	—
5.4-33	Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials	Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, et al.	—	—	—	Cancer Med. 2017;6(4):723-9.	—
5.4-34	内科疾患と脳神経疾患：診断と治療の進歩 VIII. 内分泌，代謝疾患と脳神経疾患	清水 文崇，神田 隆.	—	—	—	日本内科学会雑誌 . 2012; 101(8): 2226-31.	—

1.12 添付資料一覧

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 品質に関する文書

第4部 非臨床試験報告書

第5部 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

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

5.3.3 臨床薬物動態(PK)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

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書