サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg
に関する資料

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

大塚製薬株式会社

サムタス点滴静注用 8 mg

サムタス点滴静注用 16 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3
1.5.1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3
1.5.2　OPC-61815 の特徴及び有用性.....4
1.5.2.1　非臨床試験成績からみた特徴及び有用性.....4
1.5.2.2　臨床試験成績からみた特徴及び有用性.....5
1.5.2.3　OPC-61815 の治療上の位置付け.....5
参考文献.....7

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及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）及び第 2 部（4）非臨床試験の概括評価に記載した。第 2 部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部（5）の内容	第 2 部での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，臨床試験計画，規制当局による助言	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価

大塚製薬株式会社では静脈内投与で有効な水利尿薬の開発を目指し，トルバプタンリン酸エステルナトリウム（OPC-61815）を開発化合物として選択した。OPC-61815 はバソプレシン V_2-受容体拮抗薬であるトルバプタンの水酸基をリン酸エステル化し水溶性を向上することで静脈内投与可能としたトルバプタンのプロドラッグである。生体においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され，活性本体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮する。

本剤の開発の経緯図を図 1.5-1（品質及び非臨床試験）及び図 1.5-2（臨床試験）に示す。



図 1.5-1　　開発の経緯図（品質及び非臨床試験）



図 1.5-2　　開発の経緯図（臨床試験）

本剤の臨床試験データパッケージを表 1.5-2 に示す。

表 1.5-2　　承認申請時に用いる臨床試験データパッケージ

	相	試験種類	試験番号	試験内容（OPC-61815 の用量）
国内	I	PK	263-■-001	単回投与時の薬物動態試験（0.3～30 mg）
		PK	263-■-001	7 日間反復投与時の薬物動態試験（1.25 mg，5 mg，20 mg）
		PK	263-■-005	単回投与時の投与速度検討試験（7.5 mg，15 mg）
		PD	263-102-00005	QT/QTc 評価試験（16 mg，32 mg）
		PK	263-102-00008	OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験（4 mg）
	II	臨床薬理	263-102-00001	心性浮腫患者を対象とした第 II 相試験（2 mg，4 mg，8 mg，16 mg）
	III	有効性 安全性	263-102-00003	心性浮腫患者を対象とした非劣性検証試験（16 mg）
			263-102-00004	経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（8 mg，16 mg）
海外	I	PK	263-102-00006	^{14}C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験（16 mg）

1.5.2　OPC-61815 の特徴及び有用性

1.5.2.1　非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

(1)　OPC-61815 はトルバプタンをリン酸エステル化することで水溶性を向上させ，静脈内投与を可能としたプロドラッグである

OPC-61815 と活性本体であるトルバプタンの水に対する溶解度（25℃）は，それぞれ 72.4 mg/mL 及び 0.0005 mg/mL であり（2.3.S.1.3 及び既承認サムスカ 15mg 錠初回申請資料参照），リン酸エステル化により溶解度が大幅に向上した。

(2)　OPC-61815 は静脈内投与後，速やかに加水分解されてトルバプタンを生成する

ラット及びイヌにおいて OPC-61815 を単回静脈内投与すると両動物種共に投与 5 分後より活性本体であるトルバプタンが血漿中で検出され（2.6.4.3.1 参照），OPC-61815 からトルバプタンへと速やかに加水分解されていることが示唆された。また，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝

においても，OPC-61815 は，ホスファターゼにより肝臓，腎臓，肺及び小腸の S9 中で加水分解され，トルバプタンを生成した（2.6.4.5.1 参照）。

(3) OPC-61815 のバソプレシン V_2-受容体親和性はトルバプタンよりも低い

OPC-61815 自体のヒトバソプレシン V_2-受容体に対する親和性は活性本体であるトルバプタンの親和性の約 1/14 であり（2.6.2.2.1 参照），静脈内投与後の活性本体はトルバプタンと考えられた。

(4) OPC-61815 はラット及びイヌにおいて静脈内投与で水利尿作用を示す

ラット及びイヌにおいて OPC-61815 を単回静脈内投与すると，用量依存的に尿量が増加し尿浸透圧は低下した（2.6.2.2.2 参照）。イヌにおいては，フロセミドと異なり，静脈内投与後に自由水クリアランスの上昇がみられたことから（2.6.2.2.2 参照），OPC-61815 の利尿作用は水を選択的に排泄する水利尿作用と特徴づけられた。

(5) OPC-61815 はラット浮腫モデルで抗浮腫作用を示す

2 種の末梢浮腫モデル（ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル及びカラゲニン誘発足浮腫モデル）に OPC-61815 を静脈内投与すると，利尿作用の発現に伴って用量依存的な抗浮腫作用を示した（2.6.2.2.3 参照）。

1.5.2.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

臨床試験成績から，OPC-61815 は経口剤のトルバプタンと同様に，以下の特徴を有する（詳細は「2.5.6.1 ベネフィット」参照）。

- 他の利尿薬で効果不十分な心性浮腫患者に対する体重減少及びうっ血性所見の改善
- 心不全症状（NYHA 心機能分類）の改善
- 併用する利尿薬の種類/用量に影響されない有効性
- 既存の利尿薬に特徴的な副作用（血清電解質濃度低下）が認められない
- 血圧，心拍数，腎機能に影響を与えない

また，OPC-61815 は経口剤のトルバプタンと異なり，以下の特徴も有する（詳細は「2.5.6.1 ベネフィット」参照）。

- 経口剤の投与が困難な心不全患者にも投与可能な水利尿薬
- 消化管での吸収障害による影響を受けない
- 早い水利尿作用発現

1.5.2.3 OPC-61815 の治療上の位置付け

心性浮腫患者の体液貯留による症状の改善には利尿薬が有効である。国内の急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[1]では，左室駆出率の低下した心不全，左室駆出率の保たれた心不全のいずれにおいても，心不全のうっ血に基づく症状に対して使用される利尿薬の多

くが推奨クラスⅠに分類されている。

利尿薬には経口剤と静脈内投与可能な薬剤がある。静脈内投与可能な利尿薬が使用される場合として，急性心不全患者で，呼吸困難症状の軽減のため非侵襲的陽圧換気を使用している場合や酸素化不良により意識レベルが低下している場合，慢性心不全患者でも，加齢，脳血管障害，神経変性疾患などで嚥下機能が低下している場合や胃瘻や腸瘻を使用している場合がある。また，中心静脈圧上昇に伴う腸管浮腫の影響により腸管からの吸収障害が生じている場合[2,3]には，経口剤の利尿薬投与では十分な効果が得られにくいと考えられるため，静脈内投与可能な利尿薬が使用される。このように経口剤の利尿薬投与が困難な心不全患者や経口剤の吸収性に問題のある心不全患者に対して，静脈内投与可能な利尿薬は有用である。

現在国内で汎用されている静脈内投与可能な利尿薬はループ利尿薬，特にフロセミドである。ループ利尿薬で十分な効果が得られない場合や血清カリウムなどの電解質濃度低下が問題となる場合には，抗アルドステロン薬の併用が推奨されている。しかしながら，これらの既存の静脈内投与可能な利尿薬だけでは十分な効果が得られない場合や電解質低下などの副作用により既存の静脈内投与可能な利尿薬を増量できない場合がある。また，病態の進行に伴う心拍出量の低下，腎機能の悪化などにより，利尿薬の効果が減弱する場合もある。

OPC-61815 はバソプレシン V_2-受容体拮抗薬であるトルバプタンのプロドラッグであり，静脈内投与が可能である。OPC-61815 は静脈内投与後にトルバプタンに加水分解され，生成したトルバプタンが薬理作用を発揮する。トルバプタンは，既存の塩類排泄型利尿薬と作用機序が異なり，腎集合管にてアルギニンバソプレシン（AVP）による水の再吸収を阻害し，電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿）を示す。そのため，既存の利尿薬で効果不十分な場合でも，OPC-61815 を追加投与することで，更なる利尿効果が期待される。また，OPC-61815 は経口剤のトルバプタンと同様に，塩類排泄型利尿薬で問題となる血清電解質低下などの副作用発現のリスクを増加させることなく，自由水排泄による利尿効果が期待できる。

以上のように，OPC-61815 は，経口剤のトルバプタンと同様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に対して有益な治療手段になり得ること，さらに経口剤の投与が困難な心不全患者や経口剤の吸収性に問題のある心不全患者等にも投与可能であることから，その臨床的意義は大きいと考える。

参考文献

1 筒井 裕之（班長）．日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[internet]．一般社団法人 日本循環器学会；2018 年 3 月 23 日［2018 年 6 月 25 日更新］．接続先：https://www.j circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf（資料番号 5.4-04）

2 Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. Heart Vessels. 2018;33(7):740-51.（資料番号 5.4-18）

3 Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2008;125(2):240-5.（資料番号 5.4-19）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は，いずれの国でも承認されていない。

1.7　同種同効品一覧表

本剤の活性本体であるトルバプタンがある。また，心性浮腫（うっ血性心不全）又は心不全の体液貯留改善薬（注射剤）として主なものは，ブメタニド，フロセミド，カンレノ酸カリウム，カルペリチドがある。

同種同効品の一覧表を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表（1）

販売名	サムタス点滴静注用 8 mg/サムタス点滴静注用 16 mg	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%	ルネトロン注射液 0.5 mg
一般名	トルバプタンリン酸エステルナトリウム（Tolvaptan Sodium Phosphate）	トルバプタン（Tolvaptan）	ブメタニド (Bumetanide)
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社	第一三共株式会社
効能又は効果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	〈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	腎性浮腫，心性浮腫，肝性浮腫，癌性腹水
添付文書改訂日	—	2020 年 6 月改訂（第 1 版，効能変更）	2019 年 9 月改訂（第 8 版）

表 1.7-1　　同種同効品一覧表（2）

販売名	ラシックス注 20 mg	ソルダクトン静注用 100 mg/ソルダクトン静注用 200 mg	ハンプ注射用 1000
一般名	フロセミド （Furosemide）	カンレノ酸カリウム （Potassium Canrenoate）	カルペリチド（遺伝子組換え） Carperitide（Genetical Recombination）
会社名	サノフィ株式会社	ファイザー株式会社	第一三共株式会社
効能又は効果	高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧，心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，脳浮腫，尿路結石排出促進	経口抗アルドステロン薬の服用困難な下記症状（高アルドステロン症によると考えられる）の改善 原発性アルドステロン症 心性浮腫（うっ血性心不全），肝性浮腫 開心術及び開腹術時における水分・電解質代謝異常	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）
添付文書改訂日	2019 年 12 月改訂 （第 17 版）	2011 年 2 月改訂 （第 4 版）	2020 年 1 月改訂 （第 15 版）

＊2020年 6 月改訂（第 1 版、効能変更）

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）

	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

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

V_2-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

AD93X2B30

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。］

〈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］

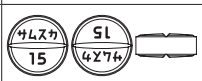
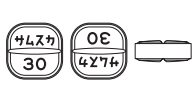
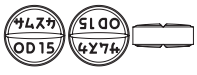
2.8 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者［1.6、9.3.3 参照］

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のある患者(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]

8.6 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。[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/1.73m^{2}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。
〈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、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
バソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバソプレシン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)
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、胃炎、胃腸障害、憩室炎、結腸ポリープ、嚥下障害、消化管運動障害、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、臍ヘルニア、食欲亢進、呼気臭、痔核	過敏性腸症候群
循環器		血圧上昇、血圧低下、動悸	頻脈、期外収縮、不整脈、起立性低血圧、不安定血圧	
血液			貧血、ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球増多、好酸球増多	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風	血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK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]。

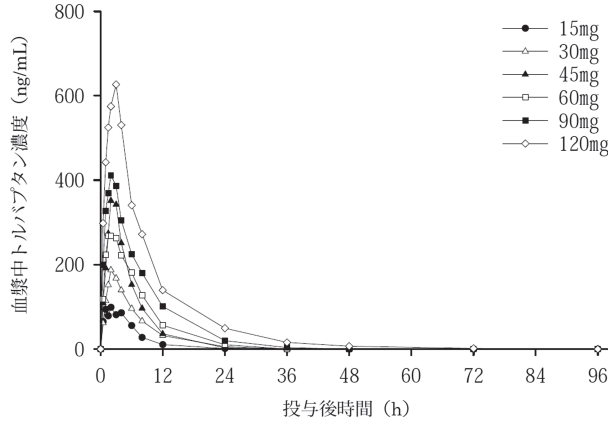


図16-1 健康成人におけるトルバプタン投与時の血漿中濃度推移(平均値、6例、30mg群のみ12例)

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 トルバプタン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
健康成人にトルバプタン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)]。
健康成人にトルバプタン60mg[10)]又は90mg[11)]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
トルバプタンは、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4により代謝される[13)](*in vitro*)。[10. 参照]
16.5 排泄
健康成人に、^{14}C-トルバプタン60mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった[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)にトルバプタン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バプタン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
トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった[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とトルバプタン30mgの併用により、トルバプタンの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とトルバプタン30mgの併用により、トルバプタンの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、トルバプタン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、トルバプタンの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とトルバプタン240mg[注)]の併用により、トルバプタンの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 ジゴキシン
健康成人において、P糖蛋白の基質であるジゴキシン0.25mgとトルバプタン60mgの併用により、ジゴキシンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。トルバプタンの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とトルバプタン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とトルバプタン60mgの併用によりトルバプタンの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とトルバプタン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とトルバプタン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、トルバプタン30mgとフロセミド80mgとの併用により、トルバプタンの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、トルバプタンのC_{max}及びAUCは変化しなかった。トルバプタンはフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった[26)](外国人データ)。

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、トルバプタン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、トルバプタン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17-1)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頚静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表17-1)[27)]。

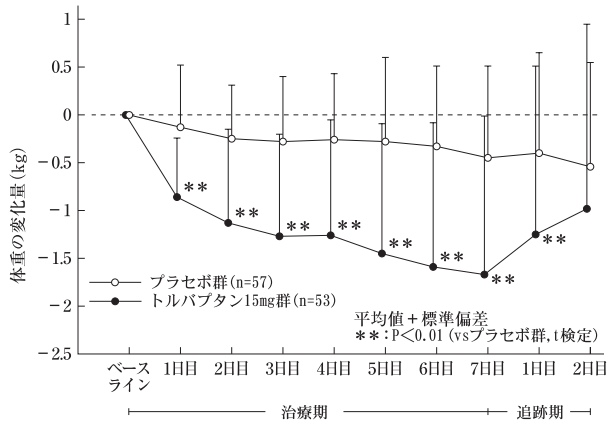


図17-1 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

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
頚静脈怒張変化量(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)

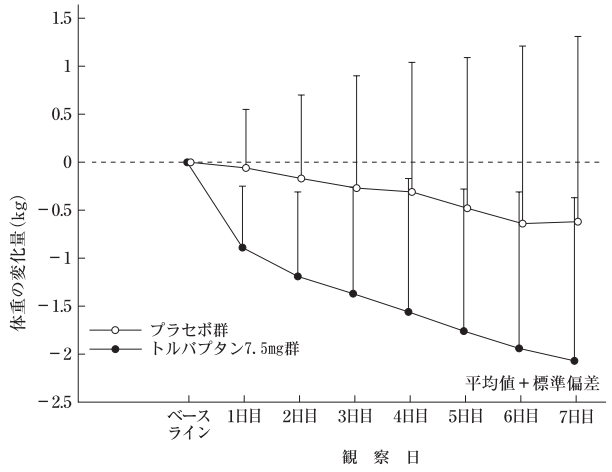
副作用発現頻度は、53例中29例(54.7%)であった。主な副作用は、口渇9例(17.0%)、便秘6例(11.3%)、頻尿5例(9.4%)及び倦怠感3例(5.7%)であった。[8.7 参照]

〈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]。

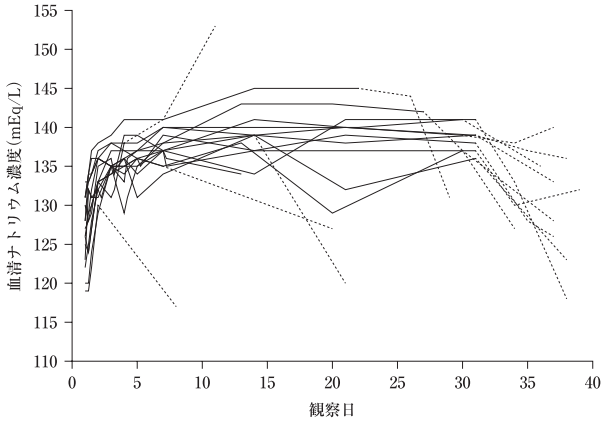


図17-3 SIADH患者における血清ナトリウム濃度の個別推移(非盲検試験)

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、プラセボ群に比べ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)]。

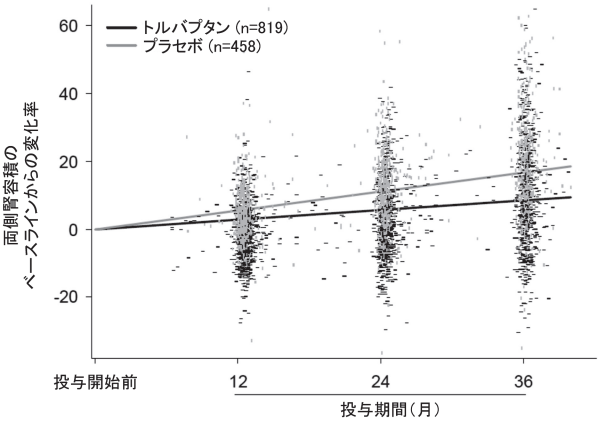


図17-4 常染色体優性多発性のう胞腎患者における両側腎容積の変化率に対する影響(プラセボとの二重盲検試験)
腎容積のベースラインの平均値：トルバプタン群1,704.8mL、プラセボ群1,667.5mL

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)[f)]	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)[f)]	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)[f)]	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)[f)]	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)[f)]	1.037 (p=0.7420)		0.994 (p=0.9827)	
腎機能[c)]の変化		変化量[d)]	-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V_2-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。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V_2-受容体拮抗作用
トルバプタンは、ヒトバソプレシンV_2-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V_2-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V_2-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V_2-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V_2-受容体に対する阻害定数は、0.43±0.06nmol/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)]。

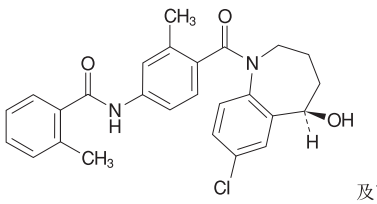
18.4 抗浮腫作用
トルバプタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発足浮腫及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した。また、覚醒心不全犬において水利尿作用を示し、前負荷を軽減させた[34,35)]。

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、*Pkd2*$^{WS25/-}$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：$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$
分子量：448.94
性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。
構造式：



及び鏡像異性体

融　点：224～228℃

20. 取扱い上の注意
〈OD錠〉
アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21．承認条件

＊21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

21.2 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。

21.3 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

1) Oi, A. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S91-S99.
2) Furukawa, M. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S83-S89.
3) Torres, V. E. et al.：N Engl J Med. 2012；367(25)：2407-2418.
4) Kim, S. R. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S5-S17.
5) 社内資料：SIADH患者における臨床薬理試験(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2)
6) 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)
7) 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)
8) 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)
9) 社内資料：OD錠の生物学的同等性
10) 社内資料：食事の影響試験60mg(2014年3月24日承認、CTD2.7.6.2)
11) 社内資料：食事の影響試験90mg(2014年3月24日承認、CTD2.7.6.3)
12) Shoaf, S. E. et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2012；50(2)：150-156.
13) 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)
14) 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)
15) Shoaf, S. E. et al.：Kidney Int. 2014；85(4)：953-961.
16) 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)
17) 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)
18) Shoaf, S. E. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2011；73(4)：579-587.
19) 社内資料：フルコナゾールとの相互作用
20) Shoaf, S. E. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2012；68(2)：207-211.
21) Shoaf, S. E. et al.：J Clin Pharmacol. 2011；51(5)：761-769.
22) 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)
23) 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)
24) Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005；10(3)：165-171.
25) Shoaf, S. E. et al.：Clinical Pharmacology in Drug Development. 2012；1(2)：67-75.
26) Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 2007；50(2)：213-222.
27) Matsuzaki, M. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S33-S45.
28) 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)
29) 社内資料：SIADH患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.3)
30) 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)
31) Yamamura, Y. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；287(3)：860-867.
32) Miyazaki, T. et al.：Cardiovasc Drug Rev. 2007；25(1)：1-13.
33) Hirano, T. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2000；292(1)：288-294.
34) Miyazaki, T. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S77-S82.
35) Onogawa, T. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S67-S76.
36) Miyazaki, T. et al.：Hepatol Res. 2013；43(11)：1224-1230.
37) Miyazaki, T. et al.：Endocrinology. 2005；146(7)：3037-3043.
38) Aihara, M. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；349(2)：258-267.
39) 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)
40) 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

**2019年９月改訂(第８版)
*2010年６月改訂

日本標準商品分類番号
872139

承認番号	22000AMX01498
薬価収載	2008年６月
販売開始	2008年６月

貯法	遮光、室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

利尿剤

処方箋医薬品※

ルネトロン®注射液0.5mg

LUNETORON® INJECTION

ブメタニド注射液

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1.肝性昏睡の患者[血中アンモニア濃度を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。]
2.体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者[電解質失調を促進させるおそれがある。]
** 3.デスモプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
4.無尿の患者[有効循環血液量が減少し、糸球体ろ過率の低下のため尿素窒素が上昇することがある。]

【組　成　・　性　状】

1.組　成

1アンプル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ルネトロン注射液0.5mg	ブメタニド(日局) 0.5mg/1mL	キシリトール45mg、リン酸水素ナトリウム水和物、pH調節剤

2.製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)	外観
ルネトロン注射液0.5mg	6.5～7.5	約1	無色澄明な液

【効　能　・　効　果】

腎性浮腫、心性浮腫、肝性浮腫、癌性腹水

【用　法　・　用　量】

通常成人１日ブメタニドとして0.5～１mgを連日または隔日に、静脈内または筋肉内に投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

【使　用　上　の　注　意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)進行した肝硬変症の患者[肝性昏睡を誘発することがある。]
(2)重篤な肝障害のある患者[低カリウム血症等の電解質失調を起こすことがある。]
(3)重篤な腎障害のある患者[急激な体液の減少を伴う腎血流量の低下をもたらし、尿素窒素が上昇することがある。]
(4)本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者[痛風の素因を有する患者では高尿酸血症の発現に伴い、痛風発作を誘発することがある。糖尿病の患者では、インスリンの分泌低下及び低カリウム血症による糖利用障害のため耐糖能の低下が発現し、糖尿病を悪化させることがある。]
(5)下痢、嘔吐のある患者[体液量が減少していることがあるので、更に脱水症状や、低ナトリウム血症を招くことがある。]
(6)利尿剤の連続投与を受けている患者[体液量の減少又は電解質平衡の失調等を起こしている可能性がある。]

2.重要な基本的注意
(1)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、**電解質平衡失調、脱水**に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。
(2)連用する場合、**電解質失調**があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。

3.相互作用
**(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物(ミニリンメルト)(男性における夜間多尿による夜間頻尿)	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

(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
*昇圧アミン アドレナリン、ノルアドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	併用により血管壁の反応性が低下するためと考えられている。
降圧剤	降圧作用を増強するおそれがある。	本剤はナトリウムの再吸収を抑制する。
第８脳神経障害を起こすおそれのあるアミノグリコシド系抗生物質 ストレプトマイシン、カナマイシン等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は不明であるが、動物実験(モルモット、ウサギ)で、カナマイシンとの併用により蝸牛の有毛細胞の障害が、また、動物実験(ウサギ)で、カナマイシンとの併用により腎障害が発現したとの報告がある。
セフェム系(セファロスポリン系及びセファマイシン系)抗生物質	腎障害を増強するおそれがある。	機序不明
ジギタリス製剤 ジギトキシン、ジゴキシン等	心臓に対する作用を増強するおそれがある。	本剤はカリウムを欠乏させ、ジギタリスの毒性を増大させると考えられている。また、ジゴキシンの腎クリアランスを減少させる。利尿剤によるマグネシウム欠乏も同様である。
糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH ヒドロコルチゾン等	過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。	両剤ともカリウムを消失させる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	利尿作用を減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤によるプロスタグランジン生合成阻害によりナトリウム排泄が低下するためと考えられる。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすことがある。	リチウムの再吸収が促進され、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。

®登録商標

4.副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)
299施設、総症例2,524例中、副作用が報告されたのは129例(5.11%)であり、そのうち主なものは脱力・倦怠感(1.11%)、口渇(0.79%)、悪心・嘔気(0.79%)等であった。
[新開発医薬品の副作用のまとめ(その39)[1)]]

(1)重大な副作用
脱水症状(0.1%未満):脱水症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注1)]		発疹、皮膚そう痒感		
代謝異常[注2)]	低ナトリウム血症・低カリウム血症・低クロール性アルカローシス等の電解質失調	高尿酸血症、高尿素窒素血症	高血糖症	
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、下痢		腹痛
精神神経系		手指の振戦	眩暈、ふらつき、頭痛	耳鳴・難聴ないしその悪化、知覚異常
その他	脱力・倦怠感	口渇、筋肉痛	動悸	筋痙攣、心窩部痛、糖尿、好酸球増多、関節痛

注1)投与を中止すること。
注2)減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与
高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
(1)高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
(2)特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮をきたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
(3)高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

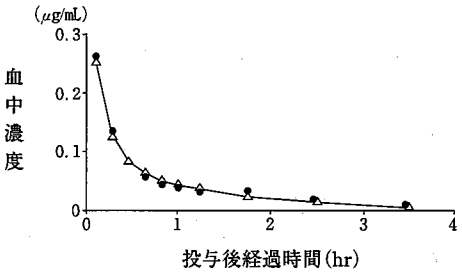
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7.適用上の注意
(1)筋肉内注射時:筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。
1)神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
2)繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には連用しないことが望ましい。
3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位をかえて注射すること。
(2)使用時:本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

【薬物動態】

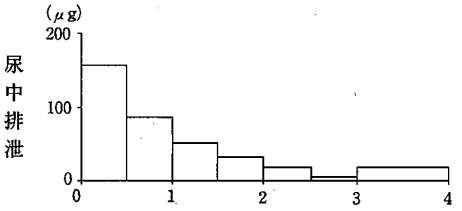
1.血中濃度[2)]
海外における検討によれば、健康成人2例にブメタニド2mgを静脈内投与し、その血中濃度をガスクロマトグラフ法により測定した成績は次のとおりである。

ブメタニドの静脈内投与による血中濃度



2.排泄[2)]
海外における検討によれば、軽度心不全患者1例(57歳の男子)に^{14}C標識ブメタニド0.92mgを静注したとき、^{14}C-放射活性の3日間の尿中回収率は、投与量の47%であり、糞中回収率は8日間で16%の成績が得られている。

ブメタニドの静脈内投与による尿中排泄



【臨床成績】

本剤による臨床試験は二重盲検比較試験を含め、30施設、総症例357例について実施された。このうち、効果の判定が行われた350例の臨床成績の概要は次のとおりである。

1.疾患別有効率[3~6)]
本剤の疾患別有効率は、心性浮腫90.2%(74/82)、腎性浮腫81.1%(86/106)、肝性浮腫87.5%(112/128)、癌性腹水74.1%(20/27)であった。

2.作用発現及び作用持続時間[7)]
健康成人11例にブメタニド0.5mgを1回筋肉内投与したときの成績では、利尿作用は投与後5~10分後に発現し、最大効果発現は約60分後であった。また、作用持続時間は投与後90~180分であった。さらに、心疾患、腎疾患、肝疾患患者においても十分な利尿作用が認められた。

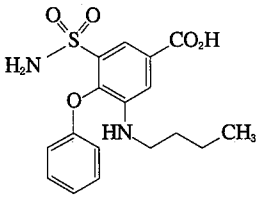
【薬効薬理】

1.利尿作用[8,9)]
静脈内投与により糸球体ろ過値にほとんど影響を及ぼさずに尿量及びナトリウム、クロールの尿中排泄を著しく増大する。

2.作用機序[9)]
ループ利尿剤に属し、作用部位は主としてヘンレループ(尿細管係蹄)上行脚であり、この部位におけるナトリウムの再吸収を強力に抑制することにより利尿作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ブメタニド(Bumetanide)
化学名:3-Butylamino-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoic acid
分子式:$C_{17}H_{20}N_2O_5S$
分子量:364.42
構造式:



性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
ピリジンに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
水酸化カリウム試液に溶ける。
光によって徐々に着色する。
分配係数：フラスコ振とう法による本品の水とオクタノールの分配係数log Pow(Pow＝オクタノール相のブメタニド濃度/水相のブメタニド濃度)は0.0(pH7.0)であった。

【包　　装】

ルネトロン注射液0.5mg　(1 mL)　10アンプル

【主　要　文　献】

1)医薬品副作用情報 No.43 厚生省薬務局 1980
2)Davies DL, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1974；15(2)：141-155
3)近藤忠亮ほか：臨牀と研究 1974；51(5)：1373-1378
4)近藤忠亮ほか：臨牀と研究 1974；51(11)：3235-3244
5)浦壁重治ほか：臨牀と研究 1974；51(6)：1661-1667
6)桧脇千里ほか：薬理と治療 1975；3(6)：1071-1074
7)上月　寧ほか：新薬と臨牀 1974；23(3)：425-436
8)Ostergaard EH, et al.：Arzneimittelforschung 1972；22(1)：66-72
9)東尾尚宏：大阪市立大学医学雑誌 1974；23(7-9)：297-306

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３−５−１
TEL：0120−189−132

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

**2019年12月改訂（第17版）
*2018年１月改訂

貯　　法：遮光して室温保存（「取り扱い上の注意」の項参照）
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

利尿降圧剤

日本薬局方 フロセミド注射液
ラシックス®注20mg
Lasix®

日本標準商品分類番号
872139

承認番号	21400AMZ00653
薬価収載	2003年７月
販売開始	1965年５月
再評価結果	1994年６月

D0013823

SANOFI

【 禁忌（次の患者には投与しないこと） 】

1. 無尿の患者［本剤の効果が期待できない。］
2. 肝性昏睡の患者［低カリウム血症によるアルカローシスの増悪により肝性昏睡が悪化するおそれがある。］
3. 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者［電解質失調を起こすおそれがある。］
4. スルフォンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
5. デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者［「3. 相互作用」の項参照］

【 組成・性状 】

販　売　名	ラシックス注20mg	
成　　分		１アンプル（２mL）中の分量
有効成分	日局フロセミド	20mg
添加物	塩化ナトリウム pH調節剤	15mg 適量
性状・剤形	褐色アンプル入りの無色澄明な液体（注射剤）	
pH	8.6～9.6	
浸透圧比	約１（0.9%生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】

高血圧症（本態性、腎性等）、悪性高血圧、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、脳浮腫、尿路結石排出促進

【 用法及び用量 】

通常、成人にはフロセミドとして１日１回20mgを静脈注射又は筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。腎機能不全等の場合にはさらに大量に用いることもある。ただし、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)進行した肝硬変症のある患者［肝性昏睡を誘発することがある。］
(2)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。］
(3)重篤な腎障害のある患者［排泄遅延により血中濃度が上昇する。］
(4)肝疾患・肝機能障害のある患者［肝性昏睡を誘発することがある。］
(5)本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者［痛風発作を起こすおそれがある。糖尿病を悪化するおそれがある。］
(6)下痢、嘔吐のある患者［電解質失調を起こすおそれがある。］
(7)手術前の患者［1)昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることがある。2)ツボクラリン等の麻痺作用を増強することがある。「3. 相互作用」の項参照］
(8)ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH又はグリチルリチン製剤の投与を受けている患者［「3. 相互作用」の項参照］
(9)減塩療法時の患者［低ナトリウム血症を起こすおそれがある。］
(10)高齢者［「5. 高齢者への投与」の項参照］
(11)小児等［「7. 小児等への投与」の項参照］
(12)全身性エリテマトーデスの患者［全身性エリテマトーデスを悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。
(2)連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
(3)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

**(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

⑵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
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	併用により血管壁の反応性が低下するためと考えられている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	利尿剤による血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。
他の降圧剤 β-遮断剤　等	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧剤との併用により、降圧作用が増強される。
ACE阻害剤 A-Ⅱ受容体拮抗剤	本剤投与中にACE阻害剤又はA-Ⅱ受容体拮抗剤を初めて投与もしくは増量した際に、高度の血圧低下や、腎不全を含む腎機能の悪化を起こすことがある。 これらの薬剤を初めて投与する場合や増量する場合は、本剤の一時休薬もしくは減量等を考慮すること。	本剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤を投与することによりレニン-アンジオテンシン系をブロックする結果、急激な血圧低下を起こすと考えられる。
アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩	第８脳神経障害（聴覚障害）を増強するおそれがある。	アミノグリコシド系抗生物質の内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もある。
シスプラチン	聴覚障害が増強するおそれがある。	シスプラチンの内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もある。
アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩 セファロスポリン系抗生物質 セファロチンナトリウム	腎毒性を増強するおそれがある。	近位尿細管でのナトリウム再吸収の増加に伴い、抗生物質の再吸収も増加することにより、組織内濃度が上昇し腎毒性が増強する。
ジギタリス剤 ジギトキシン ジゴキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強するおそれがあるので、血清カリウム値及び血中ジギタリス濃度に注意すること。	利尿剤による血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋Na^+-K^+ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン ACTH グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲンC 甘草含有製剤	過剰のカリウム放出により、低カリウム血症が発現するおそれがある。	共にカリウム排泄作用を有する。
糖尿病用剤 スルホニルウレア剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	細胞内外のカリウム喪失がインスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらす。
SGLT2阻害剤	利尿作用が増強さ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確認し、脱水症状の発現に注意すること。必要に応じ本剤の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム毒性を増強するおそれがあるので、血中リチウム濃度等に注意する。	リチウムの腎での再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇する。
サリチル酸誘導体 サリチル酸ナトリウム アスピリン	サリチル酸誘導体毒性が発現するおそれがある。	腎の排泄部位において両剤の競合が起こり、サリチル酸誘導体の排泄が遅れサリチル酸中毒が起こる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン	本剤の利尿作用を減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤が腎でのプロスタグランジン合成を阻害し、水、塩類の体内貯留を引き起こし利尿剤の作用と拮抗する。
尿酸排泄促進剤 プロベネシド	尿酸排泄促進剤の尿酸排泄作用を減弱するおそれがある。	尿酸再吸収の間接的増大により、尿酸排泄促進剤の作用が抑制される。
カルバマゼピン	症候性低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ナトリウム排泄作用が増強され、低ナトリウム血症が起こる。
その他の強心剤 コルホルシンダロパート塩酸塩	心室性期外収縮等の不整脈の発現を助長させるおそれがある。	本剤により電解質失調が引き起こされ、併用により不整脈が発現する可能性がある。
シクロスポリン	痛風性関節炎を起こすおそれがある。	フロセミドによって引き起こされる高尿酸血症とシクロスポリンによる尿酸塩排泄阻害により、副作用が悪化する。
V_2-受容体拮抗剤 モザバプタン塩酸塩	利尿作用が増強するおそれがある。血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の発現に注意すること。	利尿作用を増強させる。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、赤芽球癆**…再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、赤芽球癆があら

われることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 水疱性類天疱瘡…水疱性類天疱瘡があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 難聴…難聴をきたすことがあるので、静脈注射する場合は、毎分４mg以下となるよう投与速度を調節すること。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 心室性不整脈（Torsades de pointes）…低カリウム血症を伴う心室性不整脈があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 間質性腎炎…間質性腎炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8) 間質性肺炎…間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

	頻度不明
血　液[注1]	貧血、白血球減少、好酸球増加、溶血性貧血
代謝異常[注2]	低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス、高尿酸血症、高血糖症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、偽性バーター症候群
＊ **皮　膚**[注1]	発疹、蕁麻疹、発赤、光線過敏症、そう痒症、水疱性皮膚炎、紫斑、苔癬様皮疹
消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、口渇、膵炎[注3]（血清アミラーゼ値上昇）
肝　臓[注1]	黄疸、肝機能異常、胆汁うっ滞
腎　臓[注4]	BUN上昇、クレアチニン上昇
精神神経系	めまい、頭痛、知覚異常、聴覚障害
その他	脱力感、倦怠感、起立性低血圧、筋痙攣、味覚異常、血管炎、発熱

注１）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注２）異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
注３）膵炎があらわれるとの報告があるので、血清アミラーゼ値の上昇に注意すること。
注４）投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

⑴高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。

⑵特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮をきたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

⑶高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。［脳梗塞等が起こるおそれがある。］

⑷高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊娠初期又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠初期の投与に関する安全性は確立していない。］

⑵本剤投与中は授乳を避けさせること。［母乳中に移行する。］

7. 小児等への投与

⑴低出生体重児

生後数週間以内の呼吸窮迫症の低出生体重児では、動脈管開存のリスクが増加する可能性がある。

動脈管開存及び硝子膜症のため浮腫を生じた重度の低出生体重児に投与したところ腎石灰化症があらわれたとの報告があるので慎重に投与すること。

⑵乳児

乳児では電解質バランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。

8. 過量投与

徴候、症状：電解質及び体液喪失により血圧低下、心電図異常、血栓症、急性腎不全、譫妄状態等を起こす可能性がある。

処　　置：患者の状態を観察しながら水分及び電解質の補充を行う。

本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

⑴静脈注射時：

緩徐に投与すること。特に、大量静脈注射の必要がある場合には、毎分４mg以下となるよう投与速度を調節すること。［大量を急速に静脈注射した場合に難聴があらわれやすい。］

⑵筋肉内注射時：

1)筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。

同一部位への反復注射は行わないこと。

特に新生児、低出生体重児、乳児、小児には注意すること。

2)神経走行部位を避けること。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

⑶投与時：

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

10. その他の注意

ヨード造影剤による造影剤腎症の発症リスクの高い患者に本剤を投与した時、造影剤投与前に輸液のみ行った群に比べ、造影剤投与後の腎機能悪化の割合が高かったとの報告がある。

【 薬物動態 】

1. 血中濃度[1]（外国人データ）

健康成人にフロセミド40mgを静脈内投与した場合、約0.5時間の半減期で血中より消失する。10日間にわたる完全なbalance studyの結果、５日以内に100％の回収率を得、投与された量の12％が糞便中から検出された。

2. 代謝・排泄[2]（外国人データ）

フロセミドは化学的に安定な物質であり、主に未変化体として排泄されるが、一部代謝され、その主なものは、グルクロン酸抱合体である。

3. 蛋白結合率[3]（外国人データ）

蛋白結合率は、本剤の血中濃度、血清アルブミン濃度（血清総蛋白）に左右される。健康成人での蛋白結合率は91～99％で、主にアルブミンと結合する。

【 薬効薬理 】

1. 利尿作用

⑴本剤の利尿効果は静脈内投与後数分以内に発現し、約３時間持続する[4]。

⑵本剤は腎血流量、糸球体沪過値を上昇させる作用を持ち[5]、腎機能が低下（慢性腎不全患者）している場合（GFRが20mL/min以下）でも利尿効果が期待できる[6]。

⑶本剤の利尿効果をラットの尿中Na排泄量でみると、その最大Na排泄量はチアジド系薬剤の約３倍を示し、最小有効量10mg/kgから最大有効量100mg/kgと幅広い薬用量を持つ[7]。

2. 降圧作用[8]

本剤の降圧効果は、高血圧患者に投与した場合徐々に発現し、その作用機序は、利尿による循環血漿量の減少、血管壁のナトリウム含量の減少によると考えられている。

3. 作用機序[9]

本剤の利尿作用は、イヌを用いた実験で腎尿細管全域（近位、遠位尿細管及びヘンレ係蹄）におけるNa、Clの再吸収抑制作用に基づくことが認められている。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

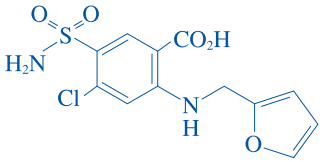
一般名：フロセミド（Furosemide）

化学名：4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid

分子式：$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

分子量：330.74

構造式：



性　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリル又は酢酸（100）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
本品は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。
本品は光によって徐々に着色する。

融　点：約205℃（分解）

【 取り扱い上の注意 】

低温（８℃以下）で保存する時結晶を析出することがあるが、この場合には室温で溶解してから使用すること。品質には何ら影響はない。

【 包　装 】

50アンプル

【 主要文献 】

1）Rupp, W.：Scot. Med. J., **19**(Suppl. 1), 5, 1974

2）Hammarlund-Udenaes, M., et al.：J. Pharmacokin. Biopharm., **17**(1), 1, 1989

3）Cutler, R. E., et al.：Clin. Pharmacokinet., **4**, 279, 1979

4）Rupp, W., et al.：Symposion in Schloß Reinhartshausen am Rhein, 12 Mai, 1969

5）Vorburger, C.：J. Urol. Nephrol., **72**(9), 581, 1966

6）Heidland, A., et al.：Deutsch med. Wschr., **94**(31), 1568, 1969

7）Timmerman, R. J., et al.：Curr. Ther. Res., **6**(2), 88, 1964

8）Heimsoth, V. H.：Münch. med.Wschr., **117**(28), 1199, 1975

9）Suzuki, F., et al.：Klin. Wschr., **42**(12), 569, 1964

【 文献請求先 】

日医工株式会社　お客様サポートセンター

〒930-8583　富山市総曲輪１丁目６番21

TEL　(0120)517-215

Fax　(076)442-8948

製造販売元：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売提携：
日医工サノフィ株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売元：
日医工株式会社
NICHI-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21

※※2011年２月改訂(第４版)
※2010年１月改訂

日本標準商品分類番号
８７２１３３

注射用抗アルドステロン剤
水分・電解質代謝改善剤

劇薬、処方箋医薬品注)

ソルダクトン®静注用100mg
ソルダクトン®静注用200mg

Soldactone® for Intravenous Use 100mg
Soldactone® for Intravenous Use 200mg

注射用カンレノ酸カリウム

貯　　法：室温保存
本剤は光により徐々に着色することがあるので、外箱開封後遮光保存すること。
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	100 mg	200 mg
承認番号	22000AMX02059	22000AMX02055
薬価収載	2008年12月	
販売開始	2009年２月	2009年１月
国際誕生	1967年９月	

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 無尿又は腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。また、腎からのカリウム排泄が低下しているため、高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。］
2. 腎機能の進行性悪化状態の患者［腎からのカリウム排泄が低下しているため、高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。］
3. 高カリウム血症の患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］
4. エプレレノン又はタクロリムスを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
5. アジソン病の患者［アジソン病ではアルドステロン分泌低下により、カリウム排泄障害を来しているので、高カリウム血症となるおそれがある。］
6. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
7. てんかん等の痙攣性素因のある患者［動物試験で、痙攣誘発及び異常脳波が報告されている。］

【組成・性状】

1.組成

１アンプル中：

販売名／成　分	ソルダクトン静注用100mg	ソルダクトン静注用200mg
有効成分	日局 カンレノ酸カリウム 100 mg	日局 カンレノ酸カリウム 200 mg
添加物	トロメタモール 5 mg	トロメタモール 10 mg

2.性状

本剤は微黄色～淡黄色の塊で、１アンプルを注射用水、５％ブドウ糖注射液又は生理食塩液に溶解した時のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

販売名	溶解液	pH	浸透圧比
ソルダクトン静注用100mg	注射用水 10 mL	9～10	約0.2
	５％ブドウ糖注射液 10 mL		約1.2
	生理食塩液 10 mL		
ソルダクトン静注用200mg	注射用水 20 mL	9～10	約0.2
	５％ブドウ糖注射液 20 mL		約1.2
	生理食塩液 20 mL		

（浸透圧比：生理食塩液対比）

【効能・効果】

経口抗アルドステロン薬の服用困難な下記症状（高アルドステロン症によると考えられる）の改善
原発性アルドステロン症
心性浮腫（うっ血性心不全）、肝性浮腫
開心術及び開腹術時における水分・電解質代謝異常

［効能・効果に関連する使用上の注意］
本剤の適用対象は、経口抗アルドステロン薬の服用が困難で、高アルドステロン症によると考えられる症状であり、投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できない場合にのみ本剤の投与を考慮すること。

【用法・用量】

カンレノ酸カリウムとして、通常成人１回100～200 mgを１日１～２回、日局ブドウ糖注射液、生理食塩液または注射用水10～20 mLに溶解してゆっくりと静脈内注射する。
なお、症状により適宜増減するが、１日投与量として600 mgをこえないこと。また、投与期間は原則として２週間をこえないこと。

〈注射液調製法〉

1. １アンプルあたりソルダクトン静注用100 mgは10 mL、ソルダクトン静注用200 mgは20 mLの溶解液に溶解する。
2. はじめに溶解液２～３mLで本剤を溶解し、これを残りの溶解液に混合希釈して調製する。
3. 溶解後は速やかに使用すること。［「適用上の注意」の項参照］

［用法・用量に関連する使用上の注意］
本剤は、経口抗アルドステロン薬の服用が可能になった場合及び所期の効果が認められない場合には速やかに投与を中止すること。なお、本剤の投与期間は、**原則として２週間**までとし、漫然と長期にわたって投与しないよう留意すること。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)心疾患のある高齢者、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。］
(2)肝機能障害のある患者［ショックがあらわれやすい。また、高カリウム血症が発現するおそれがある。］
(3)腎機能障害のある患者［高カリウム血症等の電解質異常を起こしやすい。］
(4)減塩療法時［水分・電解質が欠乏し、脱水症状や低ナトリウム血症等があらわれやすくなる。］

2.重要な基本的注意

(1)高カリウム血症等の**電解質異常**があらわれることがあるので、**定期的に検査を行うこと。**
(2)肝機能障害のある症例では**ショック**があらわれやすいので、観察を十分に行い、悪心、悪寒・冷汗、発疹、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、輸液、副腎皮質ホルモン製剤、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。

3.相互作用

⑴併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エプレレノン（セララ） タクロリムス（プログラフ）	高カリウム血症が発現することがある。	機序：これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用による血清カリウム値の上昇。

⑵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
降圧剤 ACE阻害剤 カルシウム拮抗剤 β−遮断剤等 利尿剤 チアジド系利尿剤 ループ利尿剤	降圧作用又は利尿作用を増強するおそれがあるので、これらの薬剤の用量を調節するなど注意する。	機序：降圧剤又は利尿剤と本剤との相加・相乗作用。
カリウム補給 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン ACE阻害剤 カプトプリル エナラプリル リシノプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセチル バルサルタン等 ※アリスキレン シクロスポリン ※※ドロスピレノン	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意する。	機序：これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用による血清カリウム値の上昇。 危険因子：腎障害患者、高齢者
リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿剤又はACE阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	カリウム保持性利尿剤との併用により、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。	プロスタグランジン産生が抑制されることによって、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
乳酸ナトリウム	乳酸ナトリウムのアルカリ化作用の減弱を来すことがある。	本剤により高カリウム性アシドーシスが惹起され、乳酸ナトリウムのアルカリ化作用と拮抗する可能性がある。
塩化アンモニウム コレスチラミン	類薬スピロノラクトンとの併用により代謝性アシドーシスを来すとの報告がある。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用が起こるおそれがある。

4.副作用

調査症例数6,108例中、副作用発現症例は639例（10.5％）であり、副作用発現件数は延べ877件であった。その主なものは、高カリウム血症292件（4.8％）、低ナトリウム血症79件（1.3％）、BUNの上昇115件（1.9％）等の代謝異常416例（6.8％）、注射部位の疼痛130件（2.1％）、嘔気15件（0.3％）、嘔吐12件（0.2％）等の消化器症状50例（0.8％）であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

⑴重大な副作用

1)ショック：ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心、悪寒・冷汗、発疹、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、輸液、副腎皮質ホルモン製剤、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。

2)電解質異常（高カリウム血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低クロール血症、高クロール血症等）：高カリウム血症（4.8％）、低ナトリウム血症（1.3％）、低クロール血症（0.3％）、高ナトリウム血症（0.1％）、高クロール血症（0.1％未満）等の電解質異常があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。また、電解質異常に伴い、**不整脈**等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
過敏症[注1)]		発疹等	
血液[注1)]	白血球増加、貧血	白血球減少	
腎臓[注2)]	BUN上昇、血清クレアチニン値上昇		
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇		
消化器	嘔気、嘔吐、下痢	口渇、食欲不振	
精神神経系	頭痛	妄想等[注1)]	
内分泌	女性型乳房		男性で性欲減退、女性で多毛、声の低音化、月経異常、乳房痛等
投与部位[注3)]	注射部位の疼痛		
その他	発熱	全身倦怠感、心悸亢進、胸部不快感、顔面潮紅	

注1：投与を中止すること。
注2：減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
注3：「適用上の注意」の項参照

5.高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

⑴高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。

⑵特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

⑶高齢者では腎機能又は肝機能が低下していることが多いため、高カリウム血症があらわれやすい。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

⑵授乳婦

授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［類薬スピロノラクトンでヒト乳汁中へのカンレノ酸の移行が認められている］

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。

8.適用上の注意

⑴投与経路

本剤は静脈内注射にのみ使用すること。

⑵調製方法

本剤は用時調製すること。調製後、長時間放置すると沈澱が析出することがあるので、溶解後は速やかに使用すること。

⑶調製時

pH等の変化により配合変化が起こりやすいので、他の薬剤との配合に際しては注意すること。

⑷投与時

静脈内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、注射に際しては血管外に漏出しないよう注意すること。

⑸開封時

アンプルカット時には、異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

9.その他の注意

⑴ラットに24カ月経口投与した癌原性試験で、肝臓、甲状腺、精巣、乳腺の腫瘍及び骨髄性白血病が、対照群に比し有意に増加したとの報告がある。

(2)類似化合物（スピロノラクトン）をラットに大量投与した慢性毒性試験において、内分泌臓器の腫瘍及び肝臓の増殖性変化がみられたとの報告がある。
また、スピロノラクトンを長期間服用した患者（男女とも）に乳癌が発生したとする症例報告がある。

【薬物動態】

1.代謝[1)]

［参考］

健常成人（男子）（外国人）に^{3}H-カンレノ酸カリウムを静注し、代謝物を検討したところ、主たる血漿中代謝物はカンレノ酸及びカンレノンであり、尿中にはその他にカンレノ酸のグルクロン酸抱合体が検出された。

2.血漿中からの消失半減期[2)]

健常成人（男子）に本剤を静注したところ、主代謝物のカンレノ酸及びカンレノンの和の血漿中からの消失半減期は、分布相で0.84時間、排泄相で9.22時間であった。

3.排泄[1)]

［参考］

健常成人（男子）（外国人）に^{3}H-カンレノ酸カリウムを静注したところ、5日以内に投与放射活性の約47％が尿中に、また約14％が糞中に排泄された。

【臨床成績】

再審査申請時における各種疾患に対する有効率は以下のとおりであった。

疾患名	有効率
原発性アルドステロン症	53.8％（7/13）
心性浮腫	76.6％（535/698）
肝硬変症、肝癌、胆嚢・胆管疾患等の肝性浮腫	69.6％（1,102/1,583）
開心術、開腹術時における水分・電解質代謝異常	70.6％（728/1,031）

【薬効薬理】

1.抗アルドステロン作用[3)]

アルドステロンを負荷した副腎摘出ラットにカンレノ酸カリウムを筋注したところ、アルドステロンのNa貯留、K排泄作用が阻止され、尿中Na/K比の上昇がみられた。

2.スピロノラクトンとの力価比較[4)]

デオキシコルチコステロンを負荷した副腎摘出ラットに本剤又はスピロノラクトンを経口又は皮下投与し、尿中Na/K比を指標として両剤の力価を比較したところ、投与経路のいかんにかかわらず、両剤はほぼ同等の力価を示した。

3.利尿作用[5)]

クリアランス法により、イヌに本剤を静注した後の腎機能に及ぼす影響を検討したところ、血圧、GFR（糸球体濾過値）及び腎血流量にほとんど影響を及ぼすことなく、明らかな利尿作用が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

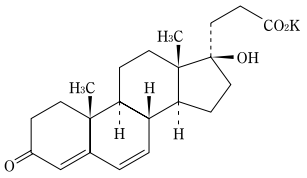
一般名：カンレノ酸カリウム（Potassium Canrenoate）

化学名：Monopotassium 17-hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6-diene-21-carboxylate

分子式：$C_{22}H_{29}KO_4$

分子量：396.56

構造式：



性　状：微黄白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。
水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包　　装】

ソルダクトン静注用100mg：10アンプル
ソルダクトン静注用200mg：10アンプル

【主要文献】

1)Karim, A. et al.：J Pharm Sci **60**(5)：708，1971 [L20030609175]
2)社内資料：健康成人における消失半減期 [L20040202041]
3)上川　やよいほか：基礎と臨床 **8**(12)：3837，1974 [L20030609182]
4)Kagawa, C. M. et al.：Arch Int Pharmacodyn Ther **149**(1-2)：8，1964 [L20030609185]
5)宮崎　瑞夫ほか：大阪市医学会雑誌 **24**(4-6)：277，1975 [L20030609189]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
006
PAA117827

**2020年１月改訂(第15版)
*2014年１月改訂

06

α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤

劇薬、処方箋医薬品※

ハンプ®注射用1000

HANP® FOR INJECTION

注射用カルペリチド(遺伝子組換え)

※注意－医師等の処方箋により使用すること

*貯　法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号
872179

承認番号	20700AMZ00027
薬価収載	1995年３月
販売開始	1995年５月
再審査結果	2007年12月
国際誕生	1995年１月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1.重篤な低血圧、又は心原性ショックのある患者[本剤は降圧作用を有するため、その病態を悪化させる可能性がある。]

2.右室梗塞のある患者[一般的に、右室梗塞のある患者に対して血管拡張薬や利尿薬を用いると、静脈還流が減少し、低心拍出状態を増悪させるといわれている。]

3.脱水症状の患者[本剤は利尿作用を有するので、循環血漿量の減少している患者に投与した場合、その病態を更に悪化させる可能性がある。]

【組　成　・　性　状】

*1.組　成

1バイアル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ハンプ注射用1000	カルペリチド(遺伝子組換え) 1000μg	精製白糖　500mg

*2.製剤の性状

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

販売名	pH注)	浸透圧比注)(生理食塩液対比)	外観
ハンプ注射用1000	4.5～6.5	約1	白色の粉末又は塊

注)本剤１バイアルを注射用水５mLに溶解した時。

【効　能　・　効　果】

急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)

*【用　法　・　用　量】

本剤は日本薬局方注射用水５mLに溶解し、必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液で希釈し、カルペリチドとして１分間あたり0.1μg/kgを持続静脈内投与する。なお、投与量は血行動態をモニターしながら適宜調節するが、患者の病態に応じて１分間あたり0.2μg/kgまで増量できる。

【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)低血圧の患者

(2)右房圧が正常域にある患者(例えば５mmHg以下の患者：過度の血圧低下が発現する可能性がある)

(3)利尿剤が投与されている患者[過剰の利尿により電解質異常、心室性不整脈(心室頻拍、心室細動等)、赤血球増加、血小板増加が認められることがある。]

(4)脱水傾向にある患者

[(1)～(4)について：上記の患者に本剤を投与すると過剰の前負荷軽減、利尿効果が強く発現し、過度の血圧低下が起こる可能性が高い。]

(5)ネフローゼ症候群の患者[本邦で実施された臨床試験において尿蛋白が増加した例が認められた。]

(6)ヘマトクリット値が著しく高い患者[ヘマトクリット値が上昇した例が報告されている[1]。]

(7)重篤な肝障害、腎障害を有する患者[肝障害、腎障害を有する患者に対する使用経験が少ない。なお、重症の腎障害患者では、血漿中濃度が健康人の２倍程度に上昇し、血漿中からの消失半減期はほぼ同様の値を示したという報告がある[2]。]

(8)PDE5阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩等)を投与中の患者[過度の血圧低下を来すおそれがある。]

2.重要な基本的注意

(1)本剤投与中に**過度の血圧低下、徐脈**等がみられた場合には、過量投与の可能性があるので、このような場合には投与を中止すること。また、血圧等の回復が不十分な場合あるいは徐脈を伴う場合には、輸液、アトロピン硫酸塩水和物の静注等の適切な処置を行うこと。

(2)本剤の投与は、血圧、心拍数、尿量、電解質又は可能な限り肺動脈楔入圧、右房圧、心拍出量等の患者の状態を十分監視しながら行うこと。

(3)本剤の投与開始後60分経過しても血行動態、臨床症状に改善の傾向がみられない場合には、他の治療方法を施すこと。

(4)本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合(急性期の状態を脱した場合)には、他の治療方法に変更すること。

(5)本剤とPDE5阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩等)との併用により降圧作用が増強し、過度の血圧低下を来すおそれがあるので、本剤投与前にPDE5阻害薬を服用していないことを確認すること。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フロセミド	過剰の利尿を来したとの報告がある。	本剤は利尿作用を有するため、併用により利尿作用が増強することによる。
PDE5阻害薬 シルデナフィルクエン酸塩等	過度の血圧低下を来すおそれがある。	本剤は血管拡張作用を有するため、併用により降圧作用が増強するおそれがある。

4.副作用

承認時までの調査で総症例396例中、副作用が報告されたのは20例(5.1%)32件で、血圧低下2.3%(９/396)、低血圧性ショック1.0%(４/396)、徐脈1.0%(４/396)等であった。また、臨床検査値の異常変動はLDH上昇2.2%(７/319)、尿蛋白増加2.1%(４/188)、血清K値の変動1.8%(６/332)、総ビリルビン上昇1.5%(４/270)、血小板減少1.3%(４/307)等であった。

承認後の使用成績調査で総症例4,105例中報告された副作用は673例(16.4%)で、血圧低下9.2%(377件)、BUN上昇1.9%(78件)、クレアチニン上昇1.7%(68件)、血小板減少1.4%(59件)、ALT(GPT)上昇1.0%(43件)、AST(GOT)上昇1.0%(41件)等であった。

(1)重大な副作用

1)血圧低下(8.6%)、低血圧性ショック(0.2%)、徐脈(0.2%)等があらわれることがある。
予防及び処置方法：本剤投与にあたっては観察を十分行い、上記のような症状があらわれた場合は減量又は中止等、また、血圧等の回復が不十分な場合あるいは徐脈を伴う場合には、輸液、アトロピン硫酸塩水和物の静注等の適切な処置を行うこと。

®登録商標

2)過剰利尿(脱水)により、電解質異常(1.8%)、心室性不整脈(心室頻拍(0.2%)、心室細動(0.1%)等)、赤血球増加(0.1%)、血小板増加(0.1%)が認められることがあるので、このような症状が認められた場合は、減量又は中止等、適切な処置を行うこと。

3)重篤な肝機能障害(頻度不明[注1])が認められることがあるので、このような症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)重篤な血小板減少(0.1%)が認められることがあるので、このような症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用[注2]

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注1]
循環器	不整脈(心房細動、上室性頻脈等)	顔のほてり	
消化器		嘔気、嘔吐等	
精神神経系		めまい等	
血液	血小板減少、赤血球減少、白血球増加、白血球減少、白血球分画の異常、ヘマトクリット値・ヘモグロビン値の変動等		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTP、LDH、総ビリルビンの上昇等		
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇等	尿酸の上昇	
過敏症		蕁麻疹	発疹、そう痒等
** その他	血清蛋白の低下、血清電解質の変動、尿蛋白の増加等	胸部不快感、呼吸困難	注射部位静脈炎

注1)自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注2)副作用発現頻度は承認時まで及び再審査期間の使用成績調査の結果に基づく。

5.高齢者への投与

血圧、心拍数、尿量、電解質又は肺動脈楔入圧、右房圧、心拍出量等の患者の状態を十分監視し、過量投与にならないよう投与量に注意すること。[高齢者では、肝機能、腎機能が低下している場合が多く、副作用が発現しやすい。]

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

参考(動物実験)[3,4]

ラット及びウサギ胎児の器官形成期投与試験(Seg.Ⅱ)において、カルペリチド10mg/kg/日を静脈内投与したとき、ラットで胎児体重及び胎盤重量の低下がみられたが、ウサギでは影響は認められなかった。また、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかった。

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

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(使用経験が少ない)。

8.過量投与

本剤投与中に**過度の血圧低下、徐脈**等がみられた場合には、過量投与の可能性があるので、このような場合には投与を中止すること。また、血圧等の回復が不十分な場合あるいは徐脈を伴う場合には、輸液、アトロピン硫酸塩水和物の静注等の適切な処置を行うこと。

＊9.適用上の注意

(1)調製時の注意

1)本剤は、他の注射剤と混合せず用いることが望ましい。

2)本剤を日本薬局方注射用水5mLに溶解後、下記の輸液に希釈して用いる場合、混合24時間までは配合変化を起こさないことが確認されている。

日本薬局方ブドウ糖注射液、日本薬局方生理食塩液、乳酸リンゲル液

(2)配合変化

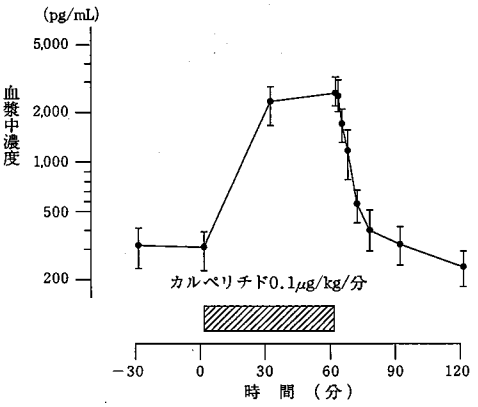
本剤は、アミノ酸輸液、亜硫酸塩(亜硫酸水素ナトリウム等)を含有する製剤、ヘパリンナトリウム製剤等と混合すると24時間までに外観変化・含量低下が認められるため、これらの製剤と混合せず別の静脈ラインから投与すること。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

急性心不全患者に0.1μg/kg/分の投与量で60分間持続静脈内投与したとき、血漿中カルペリチド濃度は投与後30分以内に定常状態に達したのち、投与終了とともに速やかに減衰した。その消失半減期はα相2.8分、β相25.3分であった[5]。

血漿中カルペリチド濃度の推移　(n=10、mean±SE)



参考(動物実験)[6]

腎機能障害ラットにおける血漿中濃度推移

塩化水銀により誘発した腎障害ラットにおいて、カルペリチド0.1μg/kg/分の投与時の定常状態の血漿中濃度は、正常ラットに比べ約2倍の値を示した。このとき、血漿中からの消失半減期はほとんど変化せず、分布容積、全身クリアランスの減少(それぞれ正常ラットの約1/2)が観察されている。

2.分布

参考(動物実験)[7]

ラットに^{125}I標識カルペリチドを静脈内投与したとき、臓器中の放射能濃度を比較したところ、腎臓、肝臓、肺、副腎、小腸においては血液と同レベルであり、その他の臓器においては血液より低く、大脳、小脳、精巣ではほとんど認められなかった。

3.代謝、排泄

健康成人での体内動態試験において、尿中へのカルペリチドの排泄はほとんど認められなかった[8]。

【臨床成績】[5,9-12]

急性心不全患者を対象とした二重盲検試験を含む臨床試験の成績は次表の通りである。

	例数	改善以上例数(改善率)
血行動態改善度	155	102(65.8%)
全般改善度	125	80(64.0%)

【薬効薬理】

1.血管に対する作用[13,14]

イヌの摘出動・静脈血管条片を濃度依存的に弛緩させ、その作用は動・静脈ともに肺血管で強くみられた。

2.腎臓に対する作用[15]

イヌにおいて腎血流量、糸球体濾過率を増加させることにより、尿量及び尿中ナトリウム排泄を増加させた。

3.内分泌系に対する作用[13)]

(1)ラット腎臓スライス標本においてイソプロテレノールによるレニンの分泌亢進を抑制する傾向がみられた。

(2)ウシ副腎皮質球状層遊離細胞標本においてアンジオテンシンⅡによるアルドステロンの分泌亢進を抑制した。

4.実験的心不全に対する作用[16)]

冠状動脈結紮、容量負荷、プロプラノロール塩酸塩及びメトキサミン塩酸塩で作製した低拍出量型急性心不全モデルイヌにおいて、平均肺動脈圧及び全身血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させることにより、急性心不全時の血行動態を改善した。

5.作用機序

α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチドの受容体に結合し、膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性化させることにより細胞内のcGMPを増加させ、血管拡張作用、利尿作用等を発現すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルペリチド(遺伝子組換え)
Carperitide(Genetical Recombination)

分子式：$C_{127}H_{203}N_{45}O_{39}S_3$

*分子量：3080.44

構造式：28個のアミノ酸残基からなるペプチド

H-Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-
　　└S-S┐
Ile-Gly-Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr-OH

*性　状：白色の粉末又は塊である。水又は希酢酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

【包　　装】

ハンプ注射用1000　10バイアル

【主　要　文　献】

1)Biollaz J, et al.：J Hypertens. 1986；4(S2)：S101-S108
2)Tonolo G, et al.：Am J Physiol. 1988；254(6pt2)：895-899
3)志熊廣夫ほか：応用薬理 1992；44(5)：495-510
4)酒井志夫ほか：応用薬理 1992；44(4)：465-471
5)尾畑憲司ほか：薬理と治療 1993；21(4)：1103-1114
6)畑貴巳代ほか：応用薬理 1995；49(3)：325-329
7)林友二郎ほか：応用薬理 1995；49(3)：287-311
8)角尾道夫：基礎と臨床 1993；27(5)：1549-1565
9)杉本恒明ほか：薬理と治療 1993；21(5)：1505-1526
10)杉本恒明ほか：薬理と治療 1993；21(4)：1083-1101
11)飯塚昌彦ほか：臨牀と研究 1993；70(8)：2602-2618
12)杉本恒明ほか：基礎と臨床 1993；27(6)：2134-2158
13)日高寿範ほか：日本薬理学雑誌 1993；101(5)：309-325
14)猪俣則夫ほか：Pharma Medica 1995；13(1)：121-126
15)Ishihara T, et al.：Life Sciences 1985；36(12)：1205-1215
16)日高寿範ほか：日本薬理学雑誌 1995；105(4)：243-261

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町3−5−1
TEL：0120−189−132

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
Daiichi-Sankyo
506157-06

サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 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

サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
1.8　添付文書 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 10
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 10
1.8.2.1.1　「効能又は効果」（案） 10
1.8.2.1.2　「効能又は効果」（案）の設定根拠 10
1.8.2.1.3　「用法及び用量」（案） 12
1.8.2.1.4　「用法及び用量」（案）の設定根拠 12
1.8.2.2　「使用上の注意」（案）とその設定根拠 15

2022年２月作成

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
872139

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

	点滴静注用８mg	点滴静注用16mg
承認番号		
販売開始	－	－

V_2-受容体拮抗剤
トルバプタンリン酸エステルナトリウム注射剤

サムタス®点滴静注用8mg
サムタス®点滴静注用16mg

Samtasu® for I.V. infusion

1．警告

本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至るおそれがあり、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始、増量又は再開すること。また、特に投与開始日、増量日又は投与再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。
［8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.3、11.1.4 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は類似化合物（トルバプタン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 無尿の患者［本剤の効果が期待できない。］
2.3 高ナトリウム血症の患者［本剤の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。］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

本剤は1バイアル中に下記成分を含む凍結乾燥製剤で、用時溶解して用いる注射剤である。

販売名	サムタス点滴静注用8mg	サムタス点滴静注用16mg
有効成分・含量注）	トルバプタンリン酸エステルナトリウム 8.56mg	トルバプタンリン酸エステルナトリウム 17.12mg
添加剤注）	精製白糖（42.8mg）、リン酸水素ナトリウム水和物（19.26mg）、リン酸二水素ナトリウム水和物（0.321mg）、水酸化ナトリウム（適量）、リン酸（適量）	

注）調製及び投与時の損失を考慮し、1バイアルからトルバプタンリン酸エステルナトリウムを8mg又は16mg注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	サムタス点滴静注用8mg	サムタス点滴静注用16mg
性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）で、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で溶解する時、無色澄明な液となる。	
pH注）	7～9	
浸透圧比注）	約1.0（生理食塩液に対する比）	

注）生理食塩液又は5%ブドウ糖液50mLで溶解時

4．効能又は効果

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

6．用法及び用量

通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして16mgを1日1回1時間かけて点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。
7.2 経口水分摂取が困難な患者に投与する場合は、半量（8mg）から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に16mgに増量できる。ただし、本剤投与後24時間以内に血清ナトリウム濃度が10mEq/Lを超えて上昇した翌日には増量しないこと。［9.1.1 参照］
7.3 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に投与する場合は、半量（8mg）から開始することが望ましい。［9.1.2、9.1.3、9.8.1、9.8.3 参照］
7.4 CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。［10.2、16.7.1-16.7.3 参照］
7.5 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口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。［11.1.3、11.1.4 参照］
8.2 経口水分摂取が可能な患者に対しては、本剤の利尿作用に伴い、口渇、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］
8.3 口渇感が持続する場合や脱水の症状がみられた場合には、減量を考慮すること。
8.4 本剤投与開始後24時間以内に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時間後及び8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。［1.、11.1.3、11.1.4 参照］
8.5 本剤の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、少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清カリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者や正常域内であっても高値の患者では特に注意すること。［9.1.4、11.1.7、11.1.9 参照］
8.6 投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は投与終了翌日まで頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。［11.1.5、15.1.1 参照］
8.7 めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.8 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
8.9 目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 経口水分摂取が困難な患者

水分出納バランスを適切に管理するため、以下の点に注意すること。本剤の投与初期及び増量時には、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがある。[1.、7.2、11.1.2-11.1.4、11.1.9 参照]

・輸液等により体液管理すること。
・尿量と水分摂取量(輸液量を含む)を投与開始2時間後までは1時間ごと、8時間後までは2時間ごと、増量時には投与開始後4時間後及び8時間後を目安に確認し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節すること。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出納バランスを確認すること。
・体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定し、患者の状態を観察すること。
・増量時には少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を測定すること。

9.1.2 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者

24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがある。[1.、7.3、11.1.4 参照]

9.1.3 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者

急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.3、11.1.2 参照]

9.1.4 高カリウム血症の患者

本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。[8.5、11.1.9 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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

9.2.2 腎機能障害(eGFR 60mL/min/1.73m²未満)のある患者

高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[11.1.9 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚・胎児死亡(ラット[1)]、ウサギ[2)])並びに胚あるいは胎児移行(ラット[3)])が報告されている。また、活性の主体であるトルバプタンを投与した動物実験(ウサギ)で催奇形性が報告されている[4)]。[2.4、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている[5)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.3、11.1.2 参照]
9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされている。
9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。[7.3、11.1.3 参照]

10. 相互作用

本剤はトルバプタンのプロドラッグである。トルバプタンは、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白への阻害作用を有する。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース [7.4、16.7.1-16.7.3 参照]	代謝酵素の阻害により、トルバプタンの作用が増強するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	トルバプタンの代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、トルバプタンの血漿中濃度を上昇させる。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セントジョーンズワート)含有食品 [16.7.4 参照]	代謝酵素の誘導により、トルバプタンの作用が減弱するおそれがあるので、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。	トルバプタンの代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、トルバプタンの血漿中濃度を低下させる。
ジゴキシン [16.7.5 参照]	トルバプタンによりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	トルバプタンはP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	トルバプタンの作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、トルバプタンの排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	トルバプタンのバソプレシンV_2-受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からのvon Willebrand因子の放出が抑制されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全(頻度不明)

重度の腎障害があらわれることがある。[9.2.1 参照]

11.1.2 血栓塞栓症(頻度不明)

急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照]

11.1.3 高ナトリウム血症(1～5%未満)

本剤の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.、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.8.3 参照]

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇(1%未満)

本剤の水利尿作用により、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.、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.5 急性肝不全(頻度不明)、**肝機能障害**(1～5%未満)

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれ、急性肝不全に至ることがある。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[8.6 参照]

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

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

11.1.7 過度の血圧低下(頻度不明)、**心室細動**(頻度不明)、**心室頻拍**(1～5%未満)

[8.5 参照]

11.1.8 汎血球減少、血小板減少(頻度不明)

11.1.9 高カリウム血症(1～5%未満)

[8.5、9.1.1、9.1.4、9.2.2 参照]

11.1.10 肝性脳症(頻度不明)

肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系				頭痛、めまい、不眠症、失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯感覚、不安、うつ病、リビドー減退、神経過敏、パニック発作
消化器	口渇	便秘、悪心		食欲不振、嘔吐、下痢、味覚異常、消化不良、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、食道炎、裂孔ヘルニア、腹部不快感、心窩部不快感、口唇乾燥、鼓腸、胃腸炎、胃炎、胃腸障害、憩室炎、結腸ポリープ、嚥下障害、消化管運動障害、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、臍ヘルニア、食欲亢進、呼気臭、痔核、過敏性腸症候群
循環器		頻脈、血圧低下	起立性低血圧	血圧上昇、動悸、期外収縮、不整脈、不安定血圧
血液			貧血	ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球増多、好酸球増多
代謝	脱水		高カルシウム血症、血中尿酸上昇	糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風、血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK上昇、血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器		腎機能障害		頻尿、多尿、血中クレアチニン上昇、腎臓痛、BUN上昇、血尿、尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチンC上昇
過敏症				発疹、そう痒、蕁麻疹
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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他			筋痙縮、倦怠感	疲労、多飲症、体重変動(増加、減少)、無力症、浮腫、筋骨格痛、胸痛、背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房嚢胞、易刺激性、LDH上昇、耳鳴、不正子宮出血

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖液50mLを用いて用時溶解及び希釈して使用すること。

14.1.2 本剤1バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液4mLを加え溶解し、溶解液は全量注射筒に抜き取り、直ちに点滴静注用ボトル又はバッグに戻して希釈すること。

14.1.3 溶解時はゆっくりと1～2回転倒混和し、泡立たないようにすること。

14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。

14.1.5 本剤を他剤と配合した時に、本剤と配合変化(混濁、浮遊物等)が認められる薬剤があるので、変色又は異物を認める場合は投与しないこと。また、配合変化試験データを参照すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は1時間かけて点滴静注すること。急速静注(ボーラス)は行わないこと。

14.2.2 変色又は異物を認める場合は投与しないこと。

14.2.3 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を投与する場合は、本剤と配合変化(混濁、浮遊物等)が認められる薬剤があるので、配合変化試験データを参照すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の適応外であるが、トルバプタン経口剤において、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)[6]で、トルバプタン60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した結果、基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT上昇又は血清AST上昇が、トルバプタン群の2例に認められた。また、基準値上限の2.5倍を超えるALT上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較してトルバプタン群で高かった(トルバプタン群960例中47例(4.9%)、プラセボ群483例中6例(1.2%))。なお、トルバプタン群における基準値上限の3倍を超えるALT上昇の多くは、投与開始3～14ヵ月の間に認められた。[8.6 参照]

15.1.2 本剤の適応外であるが、トルバプタン経口剤において、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)[6]で、トルバプタン群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった(基底細胞癌(トルバプタン群0.8%(8/961例)、プラセボ群0.2%(1/483例))、悪性黒色腫(トルバプタン群0.2%(2/961例)、プラセボ群0%(0/483例))。トルバプタン経口剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤16mgを1時間かけて単回静脈内投与した時のトルバプタンリン酸エステル及び活性の主体であるトルバプタンの血漿中濃度推移を図16-1及び図16-2に、薬物動態パラメータを表16-1に示す[7]。

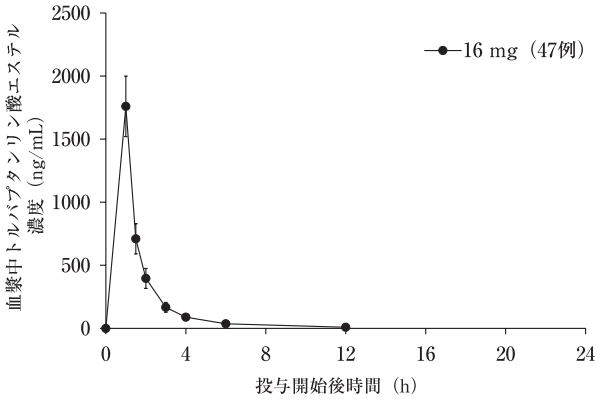


図16-1 健康成人における本剤16mg単回静脈内投与(1時間かけて投与)時の血漿中トルバプタンリン酸エステル濃度推移(平均値±標準偏差)

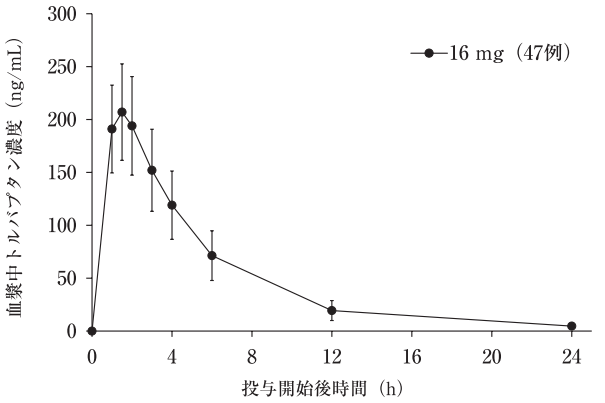


図16-2 健康成人における本剤16mg単回静脈内投与(1時間かけて投与)時の血漿中トルバプタン濃度推移(平均値±標準偏差)

表16-1 健康成人における本剤16mg単回静脈内投与(1時間かけて投与)時の薬物動態パラメータ

用量[例数]	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	AUC_{∞} (ng・h/mL)
トルバプタンリン酸エステル				
16mg[47例]	1.02 (1.02-1.02)	1,760 (240)	2.9 (0.8)	2,510 (421)
トルバプタン				
16mg[47例]	1.52 (1.02-2.02)	209 (45.5)	4.1 (1.0)	1,230 (384)

投与開始後時間を用いてパラメータを算出した。
平均値(標準偏差)、t_{max}のみ中央値(最小-最大)

16.1.2 反復投与

心性浮腫患者に本剤2mg注)、4mg注)、8mg注)及び16mgを1時間かけて1日1回5日間反復静脈内投与又はトルバプタン15mgを1日1回5日間反復経口投与した時の1日目のトルバプタンリン酸エステル及び活性の主体であるトルバプタンの薬物動態パラメータを表16-2に示す。本剤16mg投与時のトルバプタン曝露量がトルバプタン15mg経口投与時のトルバプタン曝露量に最も近く、同程度であった。本剤の5日間反復投与により、トルバプタンリン酸エステルは累積しなかったが、本剤又はトルバプタン経口剤の5日間反復投与により、5日目のトルバプタンの血漿中トラフ濃度は1日目と比較して1.2～1.4倍になった[8]。

表16-2 心性浮腫患者における本剤反復静脈内投与(1時間かけて投与)時及びトルバプタン反復経口投与時の1日目の薬物動態パラメータ

用量［例数］	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	AUC_{24h} (ng・h/mL)
トルバプタンリン酸エステル(本剤静脈内投与時)				
2mg［11例］	1.03 (1.00-1.08)	296 (186)	1.8 (0.7)	454 (182)
4mg［12例］	1.04 (1.00-1.08)	524 (130)	2.8 (1.1)	980 (384)
8mg［12例］	1.03 (0.98-1.10)	831 (215)	2.5 (0.9)	1,440 (429)
16mg［11例］	1.03[a)] (1.00-1.05)	1,840[a)] (457)	3.8 (0.6)	3,400 (735)
トルバプタン(本剤静脈内投与時)				
2mg［11例］	1.48 (1.42-2.00)	41.4 (11.4)	8.1[a)] (2.7)	356 (157)
4mg［12例］	1.73 (1.08-2.03)	98.6 (43.7)	8.6 (2.2)	983 (563)
8mg［12例］	1.76 (1.02-4.00)	149 (61.7)	8.5 (3.1)	1,340 (522)
16mg［11例］	1.52 (1.42-1.95)	282 (96.0)	7.4 (2.5)	2,400 (1,030)
トルバプタン(トルバプタン経口投与時)				
15mg［12例］	4.07 (1.07-6.00)	325 (194)	7.4[b)] (2.0)	2,850 (1,580)

投与開始後時間を用いてパラメータを算出した。
平均値(標準偏差)、t_{max}のみ中央値(最小-最大)、a)10例、b)8例

16.3 分布
本薬のヒト血清蛋白結合率は、97.9%以上であった[9)](*in vitro*、限外ろ過法)。活性の主体であるトルバプタンのヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった[10)](*in vitro*、限外ろ過法)。

16.4 代謝
本薬はホスファターゼによって加水分解される[11)](*in vitro*)。活性の主体であるトルバプタンは、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4により代謝される[12)](*in vitro*)。［10. 参照］

16.5 排泄
健康成人に、^{14}C-トルバプタンリン酸エステルナトリウム15.2mgを単回静脈内投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の40.8%及び54.3%が排泄された。糞中及び尿中に未変化体は排泄されなかった[13)]。

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
腎機能の程度の異なる心性浮腫患者(eGFR<15mL/min、eGFR=15～29mL/min、eGFR=30～59mL/min、eGFR=60～89mL/min、eGFR≥90mL/min)に本剤16mgを静脈内投与(1時間かけて投与)した時、トルバプタンリン酸エステルのAUCは、それぞれ4,060ng・h/mL、3,530ng・h/mL、3,400ng・h/mL、3,080ng・h/mL及び3,050ng・h/mLであり、活性の主体であるトルバプタンのAUCは、それぞれ4,710ng・h/mL、4,410ng・h/mL、3,090ng・h/mL、2,670ng・h/mL及び4,490ng・h/mLであった[14)](母集団解析)。また、腎機能の程度の異なる被験者(クレアチニンクリアランス<30mL/min、クレアチニンクリアランス=30～60mL/min及びクレアチニンクリアランス>60mL/min)にトルバプタン60mgを経口投与した時のトルバプタンのAUCは、それぞれ7,360ng・h/mL、6,980ng・h/mL及び3,890ng・h/mLであった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ1.2%、0.6%及び1.0%であった。血漿中遊離型分率を用いて算出した血漿中トルバプタン遊離型濃度のAUCは、クレアチニンクリアランス<30mL/min、クレアチニンクリアランス=30～60mL/min及びクレアチニンクリアランス>60mL/minでそれぞれ71.8ng・h/mL、36.4ng・h/mL及び37.5ng・h/mLであった[15)](外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者
心性浮腫患者に本剤16mgを静脈内投与(1時間かけて投与)した時、トルバプタンリン酸エステルのAUCは、肝機能分類(NCI-ODWG#に基づく)クラスAで3,310ng・h/mL、クラスB1で3,320ng・h/mL、クラスB2で3,660ng・h/mL、クラスCで3,610ng・h/mLであり、活性の主体であるトルバプタンのAUCは、クラスAで3,350ng・h/mL、クラスB1で3,340ng・h/mL、クラスB2で2,880ng・h/mL、クラスCで3,690ng・h/mLであった[14)](母集団解析)。また、肝性浮腫患者にトルバプタン15mgを経口投与した時のトルバプタンのAUCは、中等度肝障害患者(Child-Pugh分類A又はB)で1,618ng・h/mL、重度肝障害患者(Child-Pugh分類C)で2,172ng・h/mLであった[16)](母集団解析)。

#：National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

16.6.3 高齢者(65歳以上)、性別
本剤を静脈内投与した時、トルバプタンリン酸エステルの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった[14)](母集団解析)。また、トルバプタンを経口投与した時、トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった[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とトルバプタン30mgの経口併用投与により、トルバプタンのC_{max}及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった[18)](外国人データ)。［7.4、10.2 参照］

16.7.2 フルコナゾール
健康成人において、中等度のCYP3A4の阻害作用を有するフルコナゾール200mgとトルバプタン30mgの経口併用投与により、トルバプタンのC_{max}及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1.8倍及び3.0倍になった[19)](外国人データ)。［7.4、10.2 参照］

16.7.3 グレープフルーツジュース
健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースとトルバプタン60mgの経口併用投与により、トルバプタンのC_{max}及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった[20)](外国人データ)。［7.4、10.2 参照］

16.7.4 リファンピシン
健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mg(反復投与)とトルバプタン240mgの経口併用投与により、トルバプタンのC_{max}及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1/6及び1/8になった[18)](外国人データ)。［10.2 参照］

16.7.5 ジゴキシン
健康成人において、P糖蛋白の基質であるジゴキシン0.25mgとトルバプタン60mgの経口併用投与により、ジゴキシンのC_{max}及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1.3倍及び1.2倍になった。トルバプタンのC_{max}とAUCは単独投与と比較していずれも1.1倍になった[21)](外国人データ)。［10.2 参照］

16.7.6 その他
・健康成人において、OATP1B1/1B3の阻害作用を有するリファンピシン600mg(単回投与)と本剤4mg[注)]の併用投与により、トルバプタンリン酸エステルのC_{max}及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1.3倍及び1.9倍になったが、活性の主体であるトルバプタンの薬物動態は影響を受けなかった[22)]。
・健康成人において、CYP3A4の基質であるロバスタチン80mgとトルバプタン90mgの経口併用投与により、ロバスタチンのC_{max}及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1.3倍及び1.4倍になった[23)]。ロバスタチン80mgとトルバプタン60mgの経口併用投与により、トルバプタンのC_{max}とAUCは単独投与と比較していずれも1.2倍になった[24)](外国人データ)。
・不整脈患者において、CYP3A4の基質であるアミオダロン200mgとトルバプタン90mgの経口併用投与により、アミオダロンの薬物動態の変化は単独投与と比較して5%未満であった[25)](外国人データ)。
・健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン25mgとトルバプタン60mgの経口併用投与により、R-ワルファリンとS-ワルファリンの薬物動態は影響を受けなかった[26)](外国人データ)。
・健康成人において、フロセミド80mgとトルバプタン30mgの経口併用投与により、トルバプタンのC_{max}及びAUCは単独投与と比較していずれも1.2倍になった。ヒドロクロロチアジド100mgとトルバプタン30mgの経口併用投与により、トルバプタンのC_{max}及びAUCは変化しなかった。トルバプタンはフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった[27)](外国人データ)。
・本薬はCYP2B6の誘導作用を示した[28)](*in vitro*)。

注)本剤の承認された用量は1日1回16mgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

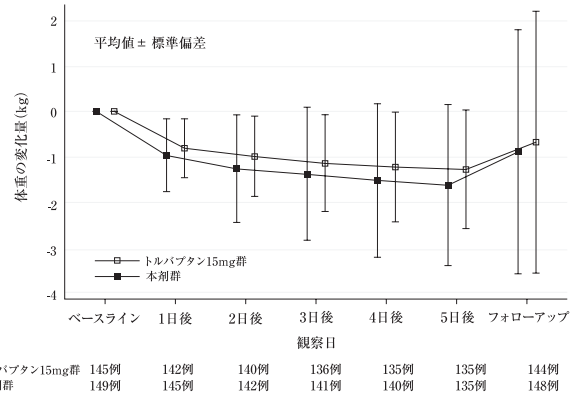
17.1.1 国内第Ⅲ相試験

他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者294例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤16mgを1日1回5日間静脈内投与、又はトルバプタン15mgを1日1回5日間経口投与した。主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量において、本剤群のトルバプタン群に対する非劣性が検証された(非劣性マージン：0.48、表17-1)。体重減少は投与開始翌日より認められ、投与期間を通して継続した(図17-1)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頚静脈怒張、下肢浮腫)が改善した(表17-2)[29]。

表17-1 最終投与時の体重のベースラインからの変化量

投与群	例数	ベースラインからの変化量[a]	トルバプタン群に対する差(95%信頼区間)
本剤群	149	-1.67 (-1.93, -1.41)	-0.31 (-0.68, 0.06)[b]
トルバプタン群	144	-1.36 (-1.62, -1.10)	

a)ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値(95%信頼区間)
b)非劣性マージン0.48



	ベースライン	1日後	2日後	3日後	4日後	5日後	フォローアップ
トルバプタン15mg群	145例	142例	140例	136例	135例	135例	144例
本剤群	149例	145例	142例	141例	140例	135例	148例

図17-1 体重のベースラインからの変化量

表17-2 心性浮腫に伴う所見の変化

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

a)ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計
b)ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値(95%信頼区間)
c)ベースラインで所見を有する患者を対象に集計

副作用発現頻度は、本剤群で149例中45例(30.2%)、トルバプタン群で145例中44例(30.3%)であった。主な副作用は、本剤群では口渇13例(8.7%)、脱水10例(6.7%)、高ナトリウム血症4例(2.7%)及び口内乾燥4例(2.7%)、トルバプタン群で口渇15例(10.3%)、口内乾燥8例(5.5%)、脱水6例(4.1%)、高ナトリウム血症3例(2.1%)及び便秘3例(2.1%)であった。[8.8 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる経口摂取が困難なうっ血性心不全患者45例を対象とした非盲検試験において、開始用量として本剤8mgを1日1回静脈内投与し、効果不十分な場合には16mgに増量し、最長5日間投与した。

最終投与時にベースラインと比較して体重が減少し、心性浮腫に伴う所見(頚静脈怒張、下肢浮腫)が改善した(表17-3)[30]。

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

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

最終投与時の用量：8mg(38例)、16mg(7例)。増量後の減量例なし。
投与期間：1日間13例、2日間18例、3日間6例、4日間1例、5日間7例
a)平均値±標準偏差
b)ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計
c)ベースラインで所見を有する患者を対象に集計

副作用発現頻度は、45例中6例(13.3%)であった。副作用は、口内乾燥2例(4.4%)、心室性頻脈、悪心、高カルシウム血症、高ナトリウム血症及び腎機能障害が各1例(2.2%)であった。[8.8 参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は、生体内でホスファターゼにより活性の主体であるトルバプタンに加水分解される。トルバプタンは、バソプレシンV_2-受容体拮抗作用により、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することで選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。

18.2 バソプレシンV_2-受容体拮抗作用

本薬及び活性の主体であるトルバプタンは、ヒトバソプレシンV_2-受容体発現細胞において、標識バソプレシンのV_2-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V_2-受容体発現細胞において、本薬及びトルバプタンはcAMPの産生増加を示さず、バソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、バソプレシンV_2-受容体拮抗作用を有していることが示された。本薬及びトルバプタンのヒトバソプレシンV_2-受容体に対する阻害定数は、それぞれ6.13±1.34nmol/L及び0.43±0.06nmol/Lであった[31~33](*in vitro*)。

18.3 利尿作用

本薬は、覚醒ラット及びイヌにおいて、静脈内投与により用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。この時、自由水クリアランスは正の値となり、選択的に自由水の排泄を増加させた(水利尿作用)[34~36]。

18.4 抗浮腫作用

本薬は、ラットにおいて、静脈内投与による利尿作用に伴い、ヒスタミン誘発血管透過性亢進及びカラゲニン誘発足浮腫を抑制した[37,38]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トルバプタンリン酸エステルナトリウム
〔Tolvaptan Sodium Phosphate(JAN)〕

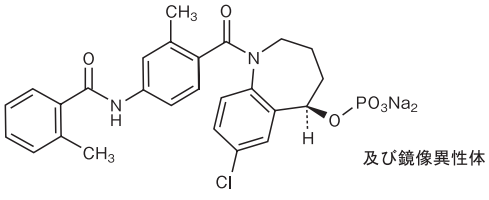
化学名：Disodium (5*RS*)-7-chloro-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzamido)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin-5-yl phosphate

分子式：$C_{26}H_{24}ClN_2Na_2O_6P$

分子量：572.88

性　状：白色の結晶性の粉末又は粒である。本品はN,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、N-メチルピロリドン又はベンジルアルコールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。本品の水溶液(1→50)は旋光性を示さない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

22．包装

〈サムタス点滴静注用8mg〉
1バイアル×10本
〈サムタス点滴静注用16mg〉
1バイアル×10本

23．主要文献

1）社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.6.6)
2）社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.6.6)
3）社内資料：ラット胎盤通過性に関する試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.4.4)
4）Oi, A. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S91-S99.
5）社内資料：ラット乳汁中排泄に関する試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.4.6)
6）Torres, V. E. et al：N Engl J Med. 2012；367(25)：2407-2418.
7）社内資料：健康成人におけるQT/QTc評価試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.6.3)
8）社内資料：心性浮腫患者における第Ⅱ相試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.6.2)
9）社内資料：ヒトにおける蛋白結合率(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2、CTD2.6.4.4)
10）Furukawa, M. et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S83-S89.
11）社内資料：トルバプタンリン酸エステルナトリウムのヒトにおける推定代謝経路(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2)
12）社内資料：ヒトにおける推定代謝経路(サムスカ錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2)
13）社内資料：マスバランス試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.6.2)
14）社内資料：心性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.2.3)
15）Shoaf, S. E. et al.：Kidney Int. 2014；85(4)：953-961.
16）社内資料：肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析(サムスカ錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3)
17）社内資料：年齢、性別による影響(サムスカ錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
18）Shoaf, S. E. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2011；73(4)：579-587.
19）社内資料：フルコナゾールとの相互作用
20）Shoaf, S. E. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2012；68(2)：207-211.
21）Shoaf, S. E. et al.：J Clin Pharmacol. 2011；51(5)：761-769.
22）社内資料：リファンピシン(単回投与)との相互作用(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.6.2)
23）社内資料：ロバスタチンとの相互作用1(サムスカ錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
24）社内資料：ロバスタチンとの相互作用2(サムスカ錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.6.2)
25）Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005；10(3)：165-171.
26）Shoaf, S. E. et al.：Clinical Pharmacology in Drug Development. 2012；1(2)：67-75.
27）Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 2007；50(2)：213-222.
28）社内資料：CYP誘導に関する試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2)
29）社内資料：心性浮腫患者を対象とした第Ⅲ相非劣性検証試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.6.4)
30）社内資料：心性浮腫患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験(2022年◆月◆日承認、CTD2.7.6.4)
31）Yamamura, Y. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；287(3)：860-867.
32）社内資料：バソプレシン受容体に対する結合親和性(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
33）社内資料：cAMP産生に対する作用(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
34）社内資料：覚醒ラットにおける単回静脈内投与(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
35）社内資料：覚醒ラットにおける反復静脈内投与(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
36）社内資料：覚醒イヌにおける単回静脈内投与(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
37）社内資料：ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルに対する作用(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)
38）社内資料：カラゲニン誘発足浮腫モデルに対する作用(2022年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2)

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

Otsuka　大塚製薬株式会社
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 ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

1.8.2.1.2　「効能又は効果」（案）の設定根拠

「効能又は効果」（案）は，本剤の活性の主体であるトルバプタンを有効成分とする「サムスカ®錠」の有効性及び安全性が検証された「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有する患者」を対象とした本剤 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証する第 III 相非劣性検証試験から得られた結果に基づき設定した。

本試験では，併用する利尿薬の用法・用量を導入期から固定し，治療期から本剤又はトルバプタンを追加投与して有効性と安全性を比較した。体重が全身的な体液貯留状態を客観的に評価しうる指標であることから，主要評価項目を最終投与時の体重のベースラインからの変化量とし，副次的評価項目はうっ血性所見（下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比）及び NYHA 心機能分類とした。試験の概略を表 1.8.2.1.2-1 に示す。

表 1.8.2.1.2-1　試験の概略

試験名	第 III 相非劣性検証試験 （263-102-00003）
試験デザイン	実薬対照，無作為化，二重盲検，並行群間，多施設共同，非劣性検証試験
用法・用量	OPC-61815 16 mg 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与 トルバプタン 15 mg 1 日 1 回経口投与
投与期間	5 日間
主たる選択基準	1.　以下のいずれかの利尿薬治療を受けている患者 ① フロセミド錠/細粒 40 mg /日相当量以上のループ利尿薬 ② ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用（用量不問） ③ ループ利尿薬と抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬との併用（用量不問） 2.　下肢浮腫，頚静脈怒張又は肺うっ血のいずれかが認められる患者 3.　20 歳以上 85 歳以下
主要評価項目	最終投与時の体重のベースラインからの変化量
副次的評価項目	うっ血性所見（下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比），NYHA 心機能分類

既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に，本剤 16 mg を静脈内に，又はトルバプタン 15 mg を経口で，1 日 1 回 5 日間投与し，有効性及び安全性を比較した。

主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（95%信

頼区間）］は，本剤 16 mg 群−1.67 kg（−1.93，−1.41），トルバプタン 15 mg 群−1.36 kg（−1.62，−1.10）であった。本剤 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差（95%信頼区間）は−0.31 kg（−0.68，0.06）であった。95%信頼区間の上限が 0.48 以下であることから，本剤 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性が検証された（表 1.8.2.1.2-2）。

表 1.8.2.1.2-2　最終投与時の体重（kg）のベースラインからの変化量（ANCOVA, FAS）：263-102-00003 試験

Treatment Group	n	LS Mean[a]	Lower 95%CI	Upper 95%CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95%CI	Upper 95%CI
OPC-61815 16 mg	149	−1.67	−1.93	−1.41	−0.31	−0.68	0.06
Tolvaptan 15 mg	144	−1.36	−1.62	−1.10	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, CI: confidence interval, FAS: full analysis set, LS Mean: least squares mean.

a 最終投与時の体重のベースライン［Day 1（治験薬投与前）］からの変化量は，投与群を固定効果，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

最終投与時の値が欠測の場合は，最終投与時までの最終の値を用いた。

副次的評価項目である最終投与時のうっ血性所見（下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比）及び NYHA 心機能分類については，本剤 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群でいずれも同程度の改善を示した（表 1.8.2.1.2-3）。

表 1.8.2.1.2-3　最終投与時のうっ血性所見及び NYHA 心機能分類（FAS）：263-102-00003 試験

副次的評価項目	本剤 16 mg 群 [例数]	トルバプタン 15 mg 群 [例数]	トルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間)
下肢浮腫改善率 (%) [a]	68.9 [84/122]	75.7 [84/111]	−6.8 (−18.4, 5.1)
頚静脈怒張変化量 (cm) [bc]	−2.89 (−3.45, −2.33) [52]	−3.15 (−3.68, −2.62) [59]	0.26 (−0.52, 1.03)
肝腫大変化量 (cm) [bc]	−0.93 (−1.44, −0.43) [12]	−0.88 (−1.43, −0.33) [10]	−0.06 (−0.83, 0.71)
肺うっ血改善率 (%) [a]	56.1 [69/123]	64.7 [77/119]	−8.6 (−21.0, 4.0)
肺ラ音消失率 (%) [a]	74.3 [26/35]	78.9 [15/19]	−4.7 (−27.2, 22.3)
III 音消失率 (%) [a]	31.7 [13/41]	31.0 [13/42]	0.8 (−19.5, 21.2)
心胸郭比変化量 (%) [c]	−2.06 (−2.62, −1.51) [148]	−1.99 (−2.56, −1.42) [143]	−0.08 (−0.87, 0.72)
NYHA 心機能分類改善率 (%) [d]	44.9 [61/136]	42.5 [51/120]	2.4 (−10.2, 14.6)

FAS: full analysis set，NYHA: New York Heart Association

a ベースラインで所見を有する被験者を対象に集計

b ベースラインで測定値ありの被験者を対象に集計

c ベースライン値を共変量とした共分散分析，最小二乗平均値（95%信頼区間）

d ベースラインで NYHA 心機能分類がクラス II 以上の患者を対象に集計

有害事象の発現割合は，本剤 16 mg 群で 55.7%（83/149 例），トルバプタン 15 mg 群で 58.6%（85/145 例）であり，群間で類似していた。発現した有害事象の重症度は，本剤 16 mg 群の高カリウム血症，心不全，心房細動，急性心不全，敗血症，胃前庭部毛細血管拡張症（各 1 例）及びトルバプタン 15 mg 群の僧帽弁閉鎖不全症，脳梗塞（各 1 例）が高度であったが，その他はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は，本剤 16 mg 群の 4.0%（6/149 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 3.4%（5/145 例）に発現した。安全性においても，本剤 16 mg 群はトルバプタン 15 mg 群と大きく異ならない結果が得られ，本剤の良好な忍容性が示された。

以上のことから，本剤の「効能又は効果」（案）を「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」と設定した。

1.8.2.1.3 「用法及び用量」（案）

6. 用法及び用量

通常，成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

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 用法及び用量に関連する注意

本剤は，16 mg を推奨用量とすることが，安全性及び有効性の面から適切と考えられる。しかし，経口水分摂取が困難な患者においては，患者自身の飲水による水分出納バランスの自己調節が困難となるため，水利尿作用に基づく副作用の発生リスクの高まることが懸念される。また，本剤の活性の主体であるトルバプタンの心不全における体液貯留の効能では，特定の患者集団（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範囲内で高値の患者，CYP3A4 阻害剤の併用患者）には半量（7.5 mg）又は低用量からの投与開始を考慮する旨，添付文書に記載されている。このことから，安全性確保の観点から，国内第 III 相非劣性検証試験で用いた 16 mg よりも低用量の 8 mg から投与開始すべき患者集団について検討した。

(1) 経口水分摂取が困難な患者

適正に水分管理を行う上で，患者自身の経口水分摂取による水分出納バランスの調節は重要であるが，嚥下機能が低下している患者や心不全の悪化に伴い意識レベルが低下している患者では経口水分摂取による適切な水分管理が困難であるため，経口飲水に問題がない患者と比較して，高ナトリウム血症などの水利尿作用に基づく副作用のリスクが高まることが懸念される。そのため，「経口水分摂取が困難な患者」を対象とした国内第 III 相非盲検試験では，経口水分摂取が困難な患者 45 例に対して，開始用量を国内第 III 相非劣性検証試験の半量（8 mg）とし，効果不十分かつ安全性に問題がない場合には翌日以降に 16 mg へ増量することにより，本剤の安全性と

有効性を検討した。その結果，投与開始日に「高ナトリウム血症」が 1 例で認められたものの，重症度は軽度であり，その他の高ナトリウム血症関連の有害事象及び急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象は認められなかった。水利尿作用関連の有害事象の発現割合は 6.7% （3/45 例）であり，第 II 相試験及び第 III 相非劣性検証試験の統合解析における発現割合（本剤 16 mg 群 21.3%，トルバプタン 15 mg 群 24.8%）と比較して低値であった。その他の有害事象においても，安全性上許容できない事象は認められなかった。また，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例のいずれにおいても，治験薬投与後に体重減少及びうっ血性所見の改善が認められた。以上より，「経口水分摂取が困難な患者」については 8 mg から投与を開始することが妥当と考えた。

(2) 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者

高度な低ナトリウム血症患者における急激な血清ナトリウムの補正は，浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるため，本剤の活性の主体であるトルバプタンの添付文書では，血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者に対しては，利尿作用が弱い通常用量の半量（7.5 mg）から投与を開始することが，心不全における体液貯留の効能では推奨されている。本剤においても，同様のリスクが想定されることから，「血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者」については，半量である 8 mg から投与を開始することが望ましいと考える。

(3) 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

急激な利尿があらわれた場合，急速な循環血漿量の減少に伴う血液濃縮を来し，血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため，本剤の活性の主体であるトルバプタンの添付文書では，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，利尿作用が弱い通常用量の半量（7.5 mg）から投与を開始することが，心不全における体液貯留の効能では推奨されている。本剤においても，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，半量である 8 mg から投与を開始することが望ましいと考える。

(4) 高ナトリウム血症のリスクが高い患者

本剤の活性の主体であるトルバプタンの心不全における体液貯留に係る使用成績調査の最終結果の解析において，高齢者及び血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に 15㎎から投与開始した場合，低用量での投与開始に比べて高ナトリウム血症の発現割合が高いことが確認された。そのため，本剤の活性の主体であるトルバプタンの添付文書では，高齢者，血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に対しては，利尿作用が弱い通常用量の半量（7.5 mg）から投与を開始することが，心不全における体液貯留の効能では推奨されている。本剤においても，同様のリスクが想定されることから，「血清ナトリウム濃度の急激な上昇のリスクが想定される患者」については，半量である 8 mg から投与を開始することが望ましいと考える。

(5) CYP3A4 阻害剤の併用患者

本剤の活性の主体であるトルバプタンは，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トルバプタンの血中濃度が上昇することが知られている。そのため，トルバプタンの心不全における体液貯留の効能では，「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」が記載されている。本剤においても，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，本剤の減量あるいは低用量からの投与を考慮することが望ましいと考える。

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 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，意識障害に至るおそれがあり，また，急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから，入院下で投与を開始，増量又は再開すること。また，特に投与開始日，増量日又は投与再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。 ［8.4，9.1.1，9.1.2，11.1.3，11.1.4 参照］	1 本剤の活性の主体であるトルバプタンは，選択的に水を排泄する薬理作用を有することから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潜在的なリスクや急激な利尿により脱水症状や高ナトリウム血症を引き起こすおそれがある。本剤の臨床試験では外来患者に対する使用経験がなく，慎重に投与を開始，増量又は再開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） 2.1 本剤の成分又は類似化合物（トルバプタン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 無尿の患者［本剤の効果が期待できない。］ 2.3 高ナトリウム血症の患者［本剤の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。］ 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	2.1 安全性に対する一般的配慮により設定した。 2.2 利尿薬の効果が期待できないため設定した。 2.3 本剤の薬理作用により，血清ナトリウム濃度が上昇することが考えられるため設定した。 2.4 動物実験において本薬及び活性の主体であるトルバプタンによる胚・胎児発生への影響が報告されていること，また胎児及び乳汁への移行が報告されていることから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤は水排泄を増加させるが，ナトリウム排泄を増加させないことから，他の利尿薬（ループ利尿薬，サイアザイド系利尿薬，抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。 7.2 経口水分摂取が困難な患者に投与する場合は，半量（8 mg）から開始し，効果不十分な場合には翌日以降に 16 mg に増量できる。ただし，本剤投与後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L を超えて上昇した翌日には増量しないこと。［9.1.1 参照］ 7.3 血清ナトリウム濃度が 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域内で高値の患者に投与する場合は，半量（8 mg）から開始することが望ましい。［9.1.2，9.1.3，9.8.1，9.8.3 参照］ 7.4 CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール，フルコナゾール，クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は，本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。［10.2，16.7.1-16.7.3 参照］ 7.5 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の	7.1 本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させない。心不全における体液貯留の治療においては，ナトリウム及び水分を排泄する必要があり，本剤の臨床試験では，他の利尿薬に本剤を追加投与したことから設定した。 7.2 1.8.2.1.4.1（1）参照。また，血清ナトリウム濃度の急激な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設定した。 7.3 1.8.2.1.4.1（2），（3），（4）参照。 7.4 1.8.2.1.4.1（5）参照。

維持に関する有効性は確認されていない。	7.5 本剤の臨床試験では心不全における体液貯留状態の改善に対する有効性を評価し，症状消失後の維持に関する有効性は確認されていないことから設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与初期は，過剰な利尿に伴う脱水，高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので，口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。［11.1.3，11.1.4 参照］	8.1 本剤の投与初期は，過剰な利尿に伴う副作用があらわれるおそれがあるので，慎重に投与を開始，再開する必要があるため設定した。
8.2 経口水分摂取が可能な患者に対しては，本剤の利尿作用に伴い，口渇，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］	8.2 利尿作用が急激にあらわれた場合，循環血漿量の減少，血液濃縮を来すおそれがあり，適切な水分補給が必要であることから設定した。
8.3 口渇感が持続する場合や脱水の症状がみられた場合には，減量を考慮すること。	8.3 過剰な利尿に伴う症状が認められた場合には減量により症状が改善する場合があることから設定した。
8.4 本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため，少なくとも投与開始 4～6 時間後及び 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し，その後も投与を継続する場合には，適宜測定すること。［1.，11.1.，11.1.4 参照］	8.4 急激な血清ナトリウムの上昇は，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初期には血清ナトリウム濃度を頻繁に測定する必要があるため設定した。
8.5 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，少なくとも投与開始 4~6 時間後及び 8~12 時間後に血清カリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し，その後も投与を継続する場合には，適宜測定すること。本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者や正常域内であっても高値の患者では特に注意すること。［9.1.4，11.1.7，11.1.9 参照］	8.5 血清カリウム濃度の上昇は，致死性不整脈を誘発するおそれがあり，本剤の効果が強く出る投与初期には血清カリウム濃度を頻繁に測定する必要があること，本剤投与前の血清カリウム濃度の高い患者では高カリウム血症関連の有害事象の発現頻度が高いことから設定した。
8.6 投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため，本剤投与開始前に肝機能検査を実施し，少なくとも投与開始 2 週間は投与終了翌日まで頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず，その後も投与を継続する場合には，適宜検査を行うこと。［11.1.5，15.1.1 参照］	8.6 本剤の活性の主体であるトルバプタンでは，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。
8.7 めまい等があらわれることがあるので，転倒に注意すること。また，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	

8.8 体液貯留状態が改善しない場合は，漫然と投与を継続しないこと。［17.1.1，17.1.2 参照］ 8.9 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は，漫然と投与を継続しないこと。	8.7 本剤投与により，めまいがあらわれることがあり，本剤の活性の主体であるトルバプタンの添付文書でも注意喚起しているため設定した。 8.8 体液貯留状態が改善しない場合には，更に投与を継続しても効果が期待できないことから設定した。 8.9 目標体重に戻った場合には，更に投与を継続しても効果が期待できないことから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 経口水分摂取が困難な患者** 水分出納バランスを適切に管理するため，以下の点に注意すること。本剤の投与初期及び増量時には，過剰な利尿に伴う脱水，高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがある。［1.，7.2，11.1.2-11.1.4，11.1.9 参照］ ・輸液等により体液管理すること。 ・尿量と水分摂取量（輸液量を含む）を投与開始 2 時間後までは 1 時間ごと，8 時間後までは 2 時間ごと，増量時には投与開始後 4 時間後及び 8 時間後を目安に確認し，水分出納バランスに応じて輸液量を調節すること。その後も投与を継続する場合には，毎日水分出納バランスを確認すること。 ・体重，血圧，脈拍数等を頻回に測定し，患者の状態を観察すること。 ・増量時には少なくとも投与開始 4～6 時間後及び 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を測定すること。	9.1.1 経口水分摂取が困難な患者では，患者自身の飲水による水分出納バランスの自己調節が困難であり，過剰な利尿に伴う副作用のおそれがあることから設定した。
9.1.2 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，浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがある。［1.，7.3，11.1.4 参照］	9.1.2 高度な低ナトリウム血症において，急激な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り，本剤の活性の主体であるトルバプタンの添付文書でも注意喚起しているため設定した。
9.1.3 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者 急激な利尿があらわれた場合，急速な循環血漿量減少，血液濃縮を来し，血栓塞栓症を誘発するおそれがある。［7.3，11.1.2 参照］	9.1.3 急激な利尿があらわれた場合，急速な循環血漿量の減少，血液濃縮を来し，血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため設定した。
9.1.4 高カリウム血症の患者 本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。［8.5，11.1.9 参照］	9.1.4 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し，相対的に血清カリウム濃度が更に上昇するおそれ

9.2 腎機能障害患者 **9.2.1 重篤な腎障害のある患者** 利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。［11.1.1 参照］ **9.2.2 腎機能障害のある患者（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満）** 高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［11.1.9 参照］ **9.4 生殖能を有する者** 妊娠する可能性のある女性には，適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚・胎児死亡（ラット，ウサギ）並びに胚あるいは胎児移行（ラット）が報告されている。また，活性の主体であるトルバプタンを投与した動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。［2.4，9.4 参照］ **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 9.8.1 急激な利尿があらわれた場合，急速な循環血漿量減少，血液濃縮を来し，血栓塞栓症を誘発するおそれがある。［7.3，11.1.2 参照］ 9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており，また，脱水症状を起こしやすいとされている。 9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。［7.3，11.1.3 参照］	があるため設定した。 9.2.1 高度な腎障害のある患者においては，本剤の投与により腎機能が更に悪化するおそれがあるため設定した。 9.2.2 腎機能障害のある患者においては，本剤の投与により高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため設定した。 9.4～9.6 平成 31 年 1 月 17 日付事務連絡「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」に基づき，妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性は確立していないこと，また，動物実験において本薬及び活性の主体であるトルバプタンによる胚・胎児発生への影響が報告されていること，また胎児及び乳汁への移行が報告されていることから設定した。 9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。 9.8.1～9.8.2 高齢者において，非高齢者に比べ有効性，有害事象の発現に明らかな差はなかったが，一般に脱水をおこしやすいとされていることから，安全性に関する一般的配慮により設定した。 9.8.3 1.8.2.1.4.1 （４） 参照。
10．相互作用 本剤はトルバプタンのプロドラッグである。トルバプタンは，主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され，P 糖蛋白の基質であるとともに，P 糖蛋白への阻害作用を有する。［16.4 参照］	10 本剤の臨床試験成績及び類薬の添付文書の記載を参考に設定した。

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売），イトラコナゾール，フルコナゾール，クラリスロマイシン 等 グレープフルーツジュース ［7.4，16.7.1-16.7.3 参照］	代謝酵素の阻害により，トルバプタンの作用が増強するおそれがあるので，これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	トルバプタンの代謝酵素である CYP3A4 を阻害し，トルバプタンの血漿中濃度を上昇させる。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セントジョーンズワート）含有食品 ［16.7.4 参照］	代謝酵素の誘導により，トルバプタンの作用が減弱するおそれがあるので，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。	トルバプタンの代謝酵素である CYP3A4 を誘導し，トルバプタンの血漿中濃度を低下させる。
ジゴキシン ［16.7.5 参照］	トルバプタンによりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	トルバプタンは P 糖蛋白を阻害し，ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン 等	トルバプタンの作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより，トルバプタンの排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン，トリアムテレン 等 抗アルドステロン薬 エプレレノン 等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩 等 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム 等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩 等	これらの薬剤と併用する場合，血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し，相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
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。	トルバプタンのバソプレシン V_2-受容体拮抗作用により，血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全（頻度不明）

重度の腎障害があらわれることがある。［9.2.1 参照］

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

急激な利尿により血液濃縮を来した場合，血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがある。［9.1.1，9.1.3，9.8.1 参照］

11.1.3 高ナトリウム血症（1～5%未満）

本剤の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

11

添付文書新記載要領のテンプレートにしたがい，注意喚起した。

本剤の承認時までに実施した国内の第 III 相試験 2 試験の結果に基づき重大な副作用の頻度を設定した。国内の第 II 相試験でのみ認められた副作用又はトルバプタン経口剤の重大な副作用由来の副作用は頻度不明

われることがあり，意識障害を伴うこともある。投与中は，飲水量，尿量，血清ナトリウム濃度及び口渇，脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続，脱水等の症状がみられた場合には，本剤の投与を減量又は中止し，症状に応じて，輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また，正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には，直ちに本剤の投与を中止し，症状に応じて，輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。［1.，8.1，8.2，8.4，9.1.1，9.8.3 参照］

11.1.4 **急激な血清ナトリウム濃度上昇**（1%未満）

本剤の水利尿作用により，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.，8.1，8.2，8.4，9.1.1，9.1.2 参照］

11.1.5 **急性肝不全**（頻度不明），**肝機能障害**（1～5%未満）

AST，ALT，γ-GTP，Al-P，ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれ，急性肝不全に至ることがある。また，肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［8.6 参照］

11.1.6 **ショック，アナフィラキシー**（頻度不明）

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

11.1.7 **過度の血圧低下**（頻度不明），**心室細動**（頻度不明），**心室頻拍**（1～5%未満）

［8.5 参照］

11.1.8 **汎血球減少，血小板減少**（頻度不明）

11.1.9 **高カリウム血症** （1～5%未満）

［8.5，9.1.1，9.1.4，9.2.2 参照］

11.1.10 **肝性脳症**（頻度不明）

肝硬変患者の場合，意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがある。

11.2 **その他の副作用**

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

とした。

11.1.1，11.1.2, 11.1.6, 11.1.8，11.1.10 本剤の国内の臨床試験で報告はないが，トルバプタン経口剤の重大な副作用であるため設定した。

11.1.3～11.1.5, 11.1.7　本剤の国内臨床試験において報告されていること及びトルバプタン経口剤の重大な副作用であるため設定した。

11.1.9 本剤の国内臨床試験において重篤な関連事象を含め報告されていること及びトルバプタン経口剤で心不全患者への投与においても関連事象が報告されているため設定した。

11.2 本剤の承認時までに実施した国内の第 III 相試験 2 試験の副作用の発現割合に基づき記載した。国内第 II 相試験のみで認められた副作用又はトルバプタン経口剤でのみ認められた副作用を頻度不明として記載した。

認められた副作用を添付文書（案）の副作用一覧へ反映するにあたり，「MedDRA（ver.23.1）」の基本語（Preferred

消化器	口渇	便秘，悪心		食欲不振，嘔吐，下痢，味覚異常，消化不良，腹痛，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，食道炎，裂孔ヘルニア，腹部不快感，心窩部不快感，口唇乾燥，鼓腸，胃腸炎，胃炎，胃腸障害，憩室炎，結腸ポリープ，嚥下障害，消化管運動障害，舌痛，舌苔，舌変色，口唇炎，口内炎，口の感覚鈍麻，臍ヘルニア，食欲亢進，呼気臭，痔核，過敏性腸症候群	Term，PT）から一般的に分かりやすい用語へ読替えた。これらの読替え及び統合内容は副作用用語読替え表に記載した。
循環器		頻脈，血圧低下	起立性低血圧	血圧上昇，動悸，期外収縮，不整脈，不安定血圧	
血液			貧血	ヘモグロビン低下，平均赤血球容積増加，血小板減少，白血球増多，好酸球増多	
代謝	脱水		高カルシウム血症，血中尿酸上昇	糖尿病，高血糖，脂質異常症，痛風，血液浸透圧上昇，血液量減少症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低血糖，低リン酸血症，CK 上昇，血中抗利尿ホルモン増加	
腎臓・泌尿器		腎機能障害		頻尿，多尿，血中クレアチニン上昇，腎臓痛，BUN 上昇，血尿，尿浸透圧低下，尿失禁，尿意切迫，排尿困難，尿閉，乏尿，尿路感染，膀胱痛，腎結石，シスタチン C 上昇	
過敏症				発疹，そう痒，蕁麻疹	
皮膚				皮膚乾燥，脱毛，ざ瘡，皮膚炎，色素沈着障害，爪の障害，多汗，乏汗，寝汗	
呼吸器				咳嗽，呼吸困難，鼻咽頭炎，上気道感染，扁桃炎，副鼻腔炎，喘息，気管支炎，口腔咽頭痛，咽喉乾燥，鼻乾燥，鼻出血，発声障害	
眼				眼乾燥，緑内障，霧視，結膜出血	
その他			筋痙縮，倦怠感	疲労，多飲症，体重変動（増加，減少），無力症，浮腫，筋骨格痛，胸痛，背部痛，関節痛，四肢痛，疼痛，側腹部痛，冷感，発熱，ほてり，熱感，粘膜乾燥，ウイルス感染，カンジダ症，真菌感染，筋硬直，関節腫脹，勃起不全，月経過多，不規則月経，乳房嚢胞，易刺激性，LDH 上昇，耳鳴，不正子宮出血	

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではないと考えられる。

13.1 特異的な拮抗薬や解毒薬は確認されておらず，血液透析による除去も有効ではないと考えられることから記載した。

14. 適用上の注意 **14.1 薬剤調製時の注意** 14.1.1 本剤は，生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 50 mL を用いて用時溶解及び希釈して使用すること。 14.1.2 本剤 1 バイアルに生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 4 mL を加え溶解し，溶解液は全量注射筒に抜き取り，直ちに点滴静注用ボトル又はバッグに戻して希釈すること。 14.1.3 溶解時はゆっくりと 1～2 回転倒混和し，泡立たないようにすること。 14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。 14.1.5 本剤を他剤と配合した時に，本剤と配合変化（混濁，浮遊物等）が認められる薬剤があるので，変色又は異物を認める場合は投与しないこと。また，配合変化試験データを参照すること。 **14.2 薬剤投与時の注意** 14.2.1 本剤は 1 時間かけて点滴静注すること。急速静注（ボーラス）は行わないこと。 14.2.2 変色又は異物を認める場合は投与しないこと。 14.2.3 同一の点滴ルートを使用し，本剤と他剤を投与する場合は，本剤と配合変化（混濁，浮遊物等）が認められる薬剤があるので，配合変化試験データを参照すること。	14 適用に際して必要な注意事項を設定した。また，本剤を急速静注した際には注入反応関連の副作用が発現するおそれがあるため設定した。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 15.1.1 本剤の適応外であるが，トルバプタン経口剤において，常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第 III 相二重盲検比較試験（国際共同試験）で，トルバプタン 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，トルバプタン群の 2 例に認められた。また，基準値上限の 2.5 倍を超える ALT 上昇の発現頻度が，プラセボ群と比較してトルバプタン群で高かった（トルバプタン群 960 例中 47 例（4.9%），プラセボ群 483 例中 6 例（1.2%））。なお，トルバプタン群における基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇の多くは，投与開始 3～14 ヵ月の間に認められた。［8.6 参照］ 15.1.2 本剤の適応外であるが，トルバプタン経口剤において，常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（国際共同試験）で，トルバプタン群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった（基底細胞癌（トルバプタン群 0.8%（8/961 例），プラセボ群 0.2%（1/483 例）），悪性黒色腫（トルバプタン群 0.2%（2/961 例），プラセボ群 0%（0/483 例））。トルバプタン経口剤との関連性は全ての症例で否定され，日本人での発現はなかった。	15.1 本剤の活性の主体であるトルバプタンにおいて，留意すべき事象であることから記載した。

副作用用語読替え表

事象読替え・統合後*の用語	読替え前の PT（基本語）MedDRA/J version23.1
高カリウム血症	高カリウム血症、血中カリウム増加
高ナトリウム血症	高ナトリウム血症、血中ナトリウム増加
心室頻拍	心室性頻脈
血中尿酸上昇	高尿酸血症、血中尿酸増加

事象読替え・統合後*の用語	読替え前の PT（基本語）MedDRA/J version23.1
頻脈	洞性頻脈、頻脈
血圧低下	低血圧、血圧低下
腹痛	腹痛、上腹部痛
口渇	口内乾燥、口渇
肝機能障害	肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇
腎不全	腎不全、慢性腎臓病、急性腎障害
血中クレアチニン上昇	血中クレアチニン増加
BUN 上昇	血中尿素増加
急激な血清ナトリウム濃度上昇	低ナトリウム血症の急速補正

*統合による合算した頻度を 11.副作用に反映している。