◎サムスカ OD 錠　［内］

【重要度】★★　【一般製剤名】トルバプタン　Tolvaptan　【分類】バソプレシン V2 受容体拮抗薬
【単位】◎7.5mg・◎15mg・○30mg/OD 錠
【常用量】■心不全：15mg/日
■肝硬変：7.5mg/日［いずれも血清 Na 125mEq/L 未満の患者や急激な循環血漿量の減少が好ましくない場合は半量から開始］［口渇が持続する場合には減量を考慮する］（3.75mg から開始して 7.5mg/日まで増量も可）
■常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）の進行抑制：1 日 60mg を 2 回［朝 45mg・夕 15mg］に分けて経口投与．1 週間以上投与し，忍容性がある場合には，1 日 90mg「朝 60mg・夕 30mg」，1 日 120mg［朝 90mg・夕 30mg］と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量
▼弱～中等度 CYP3A4 阻害剤との併用時は 50%に減量，強い CYP3A4 阻害剤との併用時には 1/4 に減量

■SIADH における低 Na 血症の改善：7.5mg/日［血清 Na に応じて段階的に増量，最大 60mg/日］
【用法】1 日 1 回［午前中に投与］［他の Na 利尿剤と併用する］
■ADPKD の進行抑制：1 日 2 回［常用量の記載参照］

【透析患者への投与方法】無尿の患者には無効（1）
【その他の報告】無尿なら禁忌（FDA）データがなく推奨されない［無尿なら禁忌］（U）
CHF を合併した HD 患者に 15mg/日を投与して 2 年以上の水利尿効果を得ている症例（重原理宏，他：透析会誌 47:691-6, 2014）
自尿が 500mL/日以上ある HD 例に投与すると尿量増加するが，週あたりの体重増加量や除水量には影響せず（Ogata H, et al: Nephrol Dial Transplant 2021 PMID: 32901255）
【PD】PD 患者に 15mg/日を適用して尿量増加をもたらす症例あり（岩堀 徹，他：透析会誌 45: S429, 2012，飯野則昭，他：透析会誌 45: S656, 2012）
導入 1 年以内の心不全を合併した体液貯留のある PD 患者に 15mg/日で適用して 73%の例で残腎機能を悪化させずに尿量を増加させた（Mori T, et al: Adv Perit Dial 2013 PMID: 24344488）
15mg/日投与で DM のある PD 患者の残腎機能保護に有効であった（Hiramatsu T, et al: Perit Dial Int 2015 PMID: 25082843）
7.5～15mg/日投与で尿量と除水量の増加が得られ，治療前尿浸透圧の高い例で反応性が高い（Iwahori T, et al: Clin Exp Nephrol 2014 PMID: 24113781）
DM のある PD 患者への適用により体液コントロールだけでなく栄養状態にも良好な効果が得られる可能性（Hiramatsu T, et al: Adv Perit Dial 2015 PMID: 26714385）
【保存期 CKD 患者への投与方法】血漿量の減少による腎血流量減少が腎機能をさらに悪化させるおそれがあるため慎重投与（1）Ccr 10mL/min 未満ではデータがなく推奨されない（U）
【その他の報告】増加尿量は腎機能に依存し，腎機能低下例の効果は低い（岩上将夫，他：日腎会誌 54: 233, 2012）
7.5～15mg 投与により利尿が得られ，ECUM を回避できたネフローゼ症候群（Scr 3 台）の症例あり（島村芳子，他：医薬ジャーナル 48: 742-4, 2012）
他の利尿薬を使用中の CKD G2～5 患者での利尿が期待できる（森 建文，他：医薬ジャーナル 48: 756-9, 2012）
Ccr 60mL/min 以上群に比べ，Ccr 30mL/min 群での AUC は 90%高くなる．腎機能低下により尿量の増加度や自由水クリアランスは低下する（Shoaf SE, et al: Kidney Int 85: 953-61, 2014 PMID: 24048380）
尿浸透圧が 352mOsm/L を上回る濃縮力があり，腎機能が残存している例で尿増の増加が期待できる（Imamura T, et al: Circ J 77: 397-404, 2013）
CKD を合併した心不全患者への利尿効果は，ベースの腎機能が保たれておりフロセミド投与量の少ない症例で効果が期待できる（森内正理，他：日腎会誌 56: 278, 2014）
腎性浮腫に対しての効果は初期反応は悪くても緩徐に効果を示すことがある（林 宏樹，他：日腎会誌 56: 287, 2014）
腎障害を合併した心不全患者にフロセミドに上乗せして安全に使用できる（Tominaga N, et al: Clin Nephrol 2015 PMID: 25997504）
腎障害を合併した心不全者にフロセミドに上乗せして 15mg/日投与は効果がある（Kida K, et al: Clin Pharmacokinet 2015 PMID: 25305049）
投与前尿浸透圧と体重低下効果が関連（Iwatani H, et al: Nephron 2015 PMID: 25926290）
投与前尿浸透圧の高値が利尿効果に関連（Ikeda Y, et al:　Heart Vessels 2019 PMID: 30259172）
CKD 患者における体重減少効果は，開始時の尿浸透圧が高い，尿量が多い，IVC 径拡大に相関（Katsumata M, et al: Clin Exp Nephrol 2017 PMID: 28190113）
心不全を有する CKDG3b-5 の体液貯留には低 Na 血症でなくてもフロセミド増量よりもトルバプタン追加が利尿を得やすい可能性（Tominaga N, et al: Am J Nephrol 2017 PMID: 29130954）
CKD 合併心不全患者においてループ利尿薬大量投与に比べて Scr 上昇抑制，CHF 再入院低下などが得られ，長期管理に有用である可能性（Uemura Y, et al: Heart Vessels 31: 1643-9, 2016 PMID: 26615607）
フロセミド増量よりも腎機能低下リスクが低い（Komiya S, et al: Clin Exp Nephrol 2022 PMID: 35471469）
■ADPKD の進行抑制：Ccr 60mL/min 以上の患者が治療対象で，それ以下の使用経験はない．また，eGFR 15mL/min/1.73m^2 未満では禁忌（1）Ccr 30mL/min 未満では減量する（1）腎機能低下患者では腎容積，尿量，浸透圧に関する効果は弱いが，自由水クリアランスへの効果が大きく長期的にも効果がある可能性がある（Boertien WE, et al: Am J Kidney Dis 65: 833-41, 2015）開始時 eGFR 15～24 の群でも腎機能低下進行抑制効果あり（Torres VE, et al: Kidney Int Rep 2021 PMID:

34386666）
【特徴】腎集合管に存在するバソプレシンV2受容体（血管側にある）の拮抗薬で水チャネルのアクアポリン-2の発現を抑制して水の再吸収を抑制することで水利尿を引き起こす．ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留の改善，および肝硬変における体液貯留に適用．他の利尿薬と異なり，血管側からV2受容体を阻害する．
ADPKDにはeGFR 15以上で入院にて開始し，バソプレシンを上げないために口渇に合わせて飲水し，Na，肝機能チェックし，年1回はTKVを測定する．
【主な副作用・毒性】ショック，アナフィラキシー，過度の血圧低下，心室細動，心室頻拍，肝機能障害，腎不全，血栓塞栓，汎血球減少，血小板減少，口渇，便秘，脱水，多尿，食欲不振，BUN上昇など．

【安全性に関する情報】投与中は高Na血症に注意し，飲水制限は緩和するのが望ましい（1）血清Na 125mEq/L未満の患者に投与した場合，急激な血清Naの上昇により，橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため，24hr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．肝機能障害に注意（FDA2013）肝機能検査は少なくとも投与開始2週間は頻回に実施し，継続する場合は適宜実施（1）SIADHへの適用ではBUN（10以下）および血清Na（121以下）の両方が低値の場合に投与後のNA上昇度が大きいので注意（Morris JH, et al: Am J Kidney Dis 2018 PMID: 29478867）心不全に対する治療における高Na血症は，3日程度で発現しており，高用量，開始時の血清Na高値・K低値，80歳以上の正Na患者で発現しやすい（Kinugawa K, et al: Int Heart J 2015 PMID: 25740389）
水利尿作用はあるがAKIのリスク因子としては検出されない（Mitsuboshi S, et al: Br J Clin Pharmacol 2023 PMID: 37990649）

【モニターすべき項目】血清電解質濃度（特に高Na血症，高K血症）：投与開始4～6hr後と8～12hr後に血清Na濃度を測定し，その後も頻回に測定する（1）
【吸収】ka=1.80/hr（1）空腹時投与時に比べ食後投与で，AUC1.1倍（1）粉砕してNGチューブから投与するとAUCは25%低下する（McNeely EB, et al: Am J Health Syst Pharm 70: 1230-7, 2013 PMID: 23820460

【F】56%（1）
【tmax】2hr（1）
【代謝】CYP3A4により酸化的に代謝される（1）薬理活性への代謝物の寄与は小さい（1）
【排泄】尿中回収率40.2%，尿中未変化体排泄率1%未満（1）1%（17）P-gpの基質（1）
【CL/F】8.34L/hr（1）
【t1/2】3～9hr（1）用量依存的に延長する（1）
【蛋白結合率】98%以上（1）
【Vd/F】80.4L/man（1）
【MW】448.94
【透析性】透析されない（1）
【O/W係数】油相に分配（1）
【相互作用】CYP3A4を強力に阻害する薬剤［イトラコナゾール，クラリスロマイシン等］との併用は避けるのが望ましい（1）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のCmaxは1.9倍，AUCは1.6倍に上昇するため飲用を避ける（1）リファンピシン併用によりCmaxが1/6にAUCが1/8に低下（1）P-gp阻害によるジゴキシンの血中濃度上昇（1）シクロスポリンのP-gp阻害作用により本剤の血中濃度上昇（1）フルコナゾール併用でトルバプタンのAUC3倍に上昇（1）

【肝障害患者における情報】肝硬変時のPK/PD試験（Sakaida I, et al: J Int Med Res 2012 PMID: 23321196）
利尿剤抵抗性腹水を有する非代償性肝硬変に適用して細胞外液量の低下が得られ，腎機能低下をきたさなかった（Kogiso T, et al: Hepatol Res 2016 PMID: 26123753）

【ADPKD】ADPKDの進行抑制効果は，尿浸透圧が，開始時高く，開始後低下することと関連（Devuyst O, et al: J Am Soc Nephrol 2017 PMID: 27920153）
TEMPO 4:4 trial（Torres VE, et al: Nephrol Dial Transplant 2018 PMID: 28379536）
ADPKDへの適用で長期的には血圧は低下傾向であった（Heida JE, et al: J Am Soc Nephrol 2021 PMID: 33888577）
ADPKD治療時の多尿がサイアザイド併用により抑制（Kramers BJ, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2022 PMID: 35314480）
サイアザイド併用でADPKD治療時の多尿が抑制されるが，eGFR低下速度が悪化した症例（Kramers BJ, et al: BMC Nephrol 2018 PMID: 29970015）
ADPKDにおける総腎容積とeGFR低下速度の逆相関（Higashihara E, et al: Clin Exp Nephrol 2014 PMID: 23864346）
ADPKDにおける年齢，身長補正の総腎容積とeGFR低下速度の評価ノモグラム（Irazabal MV, et al: J Am Soc Nephrol 2015 PMID: 24904092）
ADPKDへの適用では初期量にて尿量が大幅に増加するが，その後の増量による影響はほとんどない（Todorova P, et al: Kidney Int Rep 2023 PMID: 37547529）
ADPKD遺伝子シーケンス（Lanktree MB, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2021 PMID: 32690722）
【主な臨床報告】尿中窒素とBUNの比や，尿浸透圧が尿量増加の予測因子となる（Shimizu K, et al: Nephrology (Carlton) 2015 PMID: 25619790）

反応性Na上昇高値の予測因子は，SIADHでは血清Na 121以下およびBUN10以下，心不全ではBUN 10以下であった（Morris JH, et al: Am J Kidney Dis 2018 PMID: 29478867）
再発ネフローゼにおいてループ抵抗性の浮腫がトルバプタンにより改善した症例（Saimiya M, et al: CEN Case Rep 2021 PMID: 33904139）
集合管でのアクアポリン2の発現量が利尿効果を規定している可能性（Kakeshita K, et al: CEN Case Rep 2021 PMID: 32779125）

心不全への使用は入院中に限定して良いかも知れない［退院後継続使用してもしなくても予後に影響せず］（Fujioka K, et al: Ther Adv Cardiovasc Dis 2019 PMID: 30803403）
急性心不全に適用した場合，腎機能悪化には関連しないものの，eGFR は利尿効果と負に関連（Ikeda S, et al: ESC Heart Fail 2017 PMID: 29154417）
細胞内の溢水状態を改善している可能性（Kawabata H, et al: Intern Med 2019 PMID: 30449775）
保存期 CKD のレスポンダーと低アルブミン血症は関連しているかもしれない（Masuda T, et al: Int Urol Nephrol 2019 PMID: 31161520）
心不全患者の体液管理にフロセミドよりも腎保護が期待できる（Inomata T, et al: Circ J 2017 PMID: 28835586, Matsue Y, et al: J Cardiol 2013 PMID: 23159210）
低 Na のある心不全患者への長期少量適用ではループ利尿薬の節約効果も加わって腎保護と関連（Oka T, et al: ESC Heart Fail 2021 PMID: 34554640）

【効果発現時間】2hr（1）
【効果持続時間】8hr［単回投与］（1）
【備考】自由水クリアランス＝尿排泄速度×（血清浸透圧－尿浸透圧）÷血清浸透圧で算出（1）妊婦禁忌．授乳は避ける（1）高 Na 血症を防ぐために，血清 Na が低くなく低 K のある例には低用量の 3.75～7.5mg/日から開始すべきである（Kinugawa K, et al: Circ J 2014）
ADPKD への適用では，旅行や冠婚葬祭などの場合には服用を一時的に中断することも許可（5）
【更新日】20241031

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。
※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。