2022 年 12 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号	872139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会 IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

V_2-受容体拮抗剤

トルバプタン口腔内崩壊錠
トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」
トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」
TOLVAPTAN OD Tablets [KMP]

剤形	錠剤（割線入り素錠(口腔内崩壊錠)）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	7.5mg：1 錠中、トルバプタン 7.5mg を含有 15mg：1 錠中、トルバプタン 15mg を含有
一般名	和名：トルバプタン（JAN） 洋名：Tolvaptan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載･販売開始年月日	製造販売承認年月日　：2022 年 8 月 15 日 薬価基準収載年月日　：2022 年 12 月 9 日 販売開始年月日　：
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：共創未来ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共創未来ファーマ株式会社　お客様相談室 TEL 050-3383-3846 受付時間：9 時～17 時（土、日、祝祭日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/

本 IF は 2022 年 12 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ（https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html）で確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，ＩＦ記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい.ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 1
3．製品の製剤学的特性 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6．RMPの概要 2
Ⅱ．名称に関する項目 3
1．販売名 3
2．一般名 3
3．構造式又は示性式 3
4．分子式及び分子量 3
5．化学名（命名法）又は本質 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 4
Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1．物理化学的性質 5
2．有効成分の各種条件下における安定性 5
3．有効成分の確認試験法、定量法 5
Ⅳ．製剤に関する項目 6
1．剤形 6
2．製剤の組成 6
3．添付溶解液の組成及び容量 6
4．力価 7
5．混入する可能性のある夾雑物 7
6．製剤の各種条件下における安定性 7
7．調製法及び溶解後の安定性 8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9．溶出性 9
10．容器・包装 16
11．別途提供される資材類 16
12．その他 16
Ⅴ．治療に関する項目 17
1．効能又は効果 17
2．効能又は効果に関連する注意 17
3．用法及び用量 17
4．用法及び用量に関連する注意 17
5．臨床成績 18
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 21
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 21
2．薬理作用 21
Ⅶ．薬物動態に関する項目 22
1．血中濃度の推移 22
2．薬物速度論的パラメータ 27
3．母集団（ポピュレーション）解析 28
4．吸収 28
5．分布 28
6．代謝 28
7．排泄 29

8. トランスポーターに関する情報 29
9. 透析等による除去率 29
10. 特定の背景を有する患者 29
11. その他 30
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 31
1. 警告内容とその理由 31
2. 禁忌内容とその理由 31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 31
5. 重要な基本的注意とその理由 32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 32
7. 相互作用 33
8. 副作用 35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 37
10. 過量投与 37
11. 適用上の注意 37
12. その他の注意 38
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 39
1. 薬理試験 39
2. 毒性試験 39
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 40
1. 規制区分 40
2. 有効期間 40
3. 包装状態での貯法 40
4. 取扱い上の注意 40
5. 患者向け資材 40
6. 同一成分・同効薬 40
7. 国際誕生年月日 40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 41
11. 再審査期間 41
12. 投薬期間制限に関する情報 41
13. 各種コード 41
14. 保険給付上の注意 41
ⅩⅠ. 文献 42
1. 引用文献 42
2. その他の参考文献 42
ⅩⅡ. 参考資料 44
1. 主な外国での発売状況 44
2. 海外における臨床支援情報 44
ⅩⅢ. 備考 45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 45
2. その他の関連資料 47

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」、トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」は、共創未来ファーマ株式会社が沢井製薬株式会社と共に共同開発グループとして申請し、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2022 年 8 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(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。（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」を参照）

(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（*in vitro*）。（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」を参照）

(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）。（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」を参照）

(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。（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」を参照）

(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。（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」を参照）

(6) 重大な副作用として、**腎不全**（1%未満）、**血栓塞栓症**（1%未満）、**高ナトリウム血症**（1～5%未満）、**急激な血清ナトリウム濃度上昇**（1%未満）、**急性肝不全**（頻度不明）、**肝機能障害**（5%以上）、**ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）、**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）、**肝性脳症**（1%未満）、**汎血球減少、血小板減少**（頻度不明）が報告されている。（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」を参照）

3. 製品の製剤学的特性

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。（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目　11.適用上の注意」を参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（以下 RMP）	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」
トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」

(2) 洋名
TOLVAPTAN OD Tablets 7.5mg [KMP]
TOLVAPTAN OD Tablets 15mg [KMP]

(3) 名称の由来
一般名＋剤形＋規格（含量）＋「会社名（屋号）」
薬食審査発第 0922001 号（平成 17 年 9 月 22 日）に基づく

2. 一般名

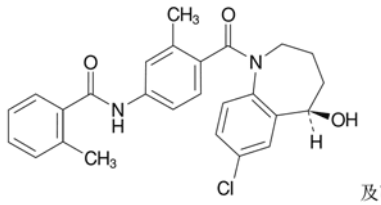
(1) 和名（命名法）
トルバプタン（JAN）

(2) 洋名（命名法）
Tolvaptan（JAN）

(3) ステム（stem）
バソプレシン受容体拮抗剤：-vaptan

3. 構造式又は示性式

構造式：



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$
分子量：448.94

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. **慣用名、別名、略号、記号番号**

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度：該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：224～228℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（割線入り素錠（口腔内崩壊錠））

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形	サイズ		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
トルバプタンOD錠7.5mg「KMP」	うすい青色・割線入り素錠（口腔内崩壊錠）		7.8×4.4	2.7	約90
トルバプタンOD錠15mg「KMP」	うすい青色・割線入り素錠（口腔内崩壊錠）		8.1	3.2	約180

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」	トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」
有効成分 (1 錠中)	トルバプタン 7.5mg	トルバプタン 15mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、スクラロース、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、青色 2 号アルミニウムレーキ	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. **力価**

該当しない

5. **混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

6. **製剤の各種条件下における安定性**

(1) トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」

加速試験[1]：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40±2℃、75±5%RH	PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）／紙箱	6 ヵ月	規格内

項目：性状、確認試験、純度試験(1)、純度試験(2)、純度試験(3)、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法

長期保存試験[1]：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25±2℃、60±5%RH	PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）／紙箱	24 ヵ月	規格内

項目：性状、確認試験、純度試験(1)、純度試験(2)、純度試験(3)、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法

PTP 包装状態（ピロー包装なし）の安定性[2]：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃、60%RH	遮光瓶、開放	26 週	変化なし

項目：性状、硬度、純度試験(類縁物質)、定量試験

分割後の安定性[3]：

試験の種類	保存状態	保存条件・期間	結果
室温	25℃、60%RH、遮光、開放	13 週	変化なし
曝光	25℃、60%RH、開放、白色蛍光ランプ(4000Lux)、近紫外蛍光ランプ(10W/m^2)	120 万 Lux・hr 200W・hr/m^2	性状：変化あり（規格内）

項目：性状、純度試験(類縁物質)、定量試験、含量均一性試験

無包装状態の安定性[4]：

試験の種類	保存状態	保存条件・期間	結果
室温	25℃、60%RH、遮光瓶、開放	13 週	変化なし
温度	40℃、遮光瓶、密栓	13 週	変化なし
湿度	25℃、75%RH、遮光瓶、開放	13 週	変化なし
曝光	25℃、60%RH、開放、白色蛍光ランプ(4000Lux)、近紫外蛍光ランプ(10W/m^2)	60 万 Lux・hr 100W・hr/m^2	変化なし
		120 万 Lux・hr 200W・hr/m^2	性状：変化あり（規格内）
		180 万 Lux・hr 300W・hr/m^2	性状：変化あり（規格内）

項目：性状、硬度、純度試験(類縁物質)、崩壊試験、溶出試験、定量試験

(2) トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」

加速試験[5]：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40±2℃、75±5%RH	PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）／紙箱	6 ヵ月	規格内

項目：性状、確認試験、純度試験(1)、純度試験(2)、純度試験(3)、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法

長期保存試験[5]：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25±2℃、60±5%RH	PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）／紙箱	24 ヵ月	規格内

項目：性状、確認試験、純度試験(1)、純度試験(2)、純度試験(3)、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法

PTP 包装状態（ピロー包装なし）の安定性[6]：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃、60%RH	遮光瓶、開放	26 週	変化なし

項目：性状、硬度、純度試験(類縁物質)、定量試験

分割後の安定性[7]：

試験の種類	保存状態	保存条件・期間	結果
室温	25℃、60%RH、遮光、開放	13 週	変化なし
曝光	25℃、60%RH、開放、白色蛍光ランプ(4000Lux)、近紫外蛍光ランプ(10W/m^2)	120 万 Lux・hr 200W・hr/m^2	性状：変化あり（規格内）

項目：性状、純度試験(類縁物質)、定量試験、含量均一性試験

無包装状態の安定性[8]：

試験の種類	保存状態	保存条件・期間	結果
室温	25℃、60%RH、遮光瓶、開放	13 週	変化なし
温度	40℃、遮光瓶、密栓	13 週	変化なし
湿度	25℃、75%RH、遮光瓶、開放	5 週	変化なし
		13 週	硬度：変化あり（規格内）
曝光	25℃、60%RH、開放、白色蛍光ランプ(4000Lux)、近紫外蛍光ランプ(10W/m^2)	60 万 Lux・hr 100W・hr/m^2	変化なし
		120 万 Lux・hr 200W・hr/m^2	性状：変化あり（規格内）
		180 万 Lux・hr 300W・hr/m^2	性状：変化あり（規格内）

項目：性状、硬度、純度試験(類縁物質)、崩壊試験、溶出試験、定量試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」[9]

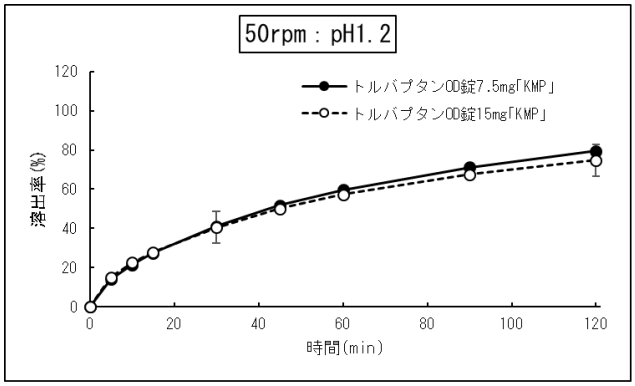
溶出試験

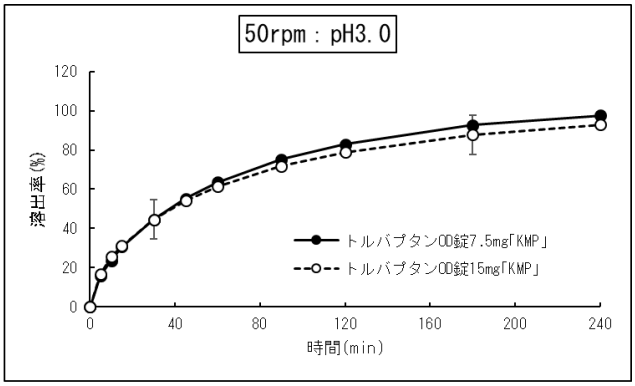
トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたトルバプタン OD 錠 15mg「KMP」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

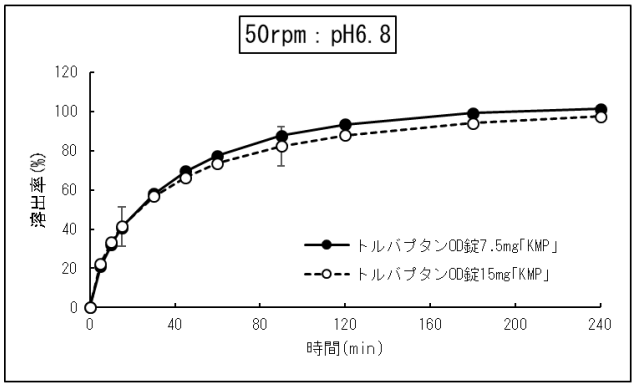
測定条件

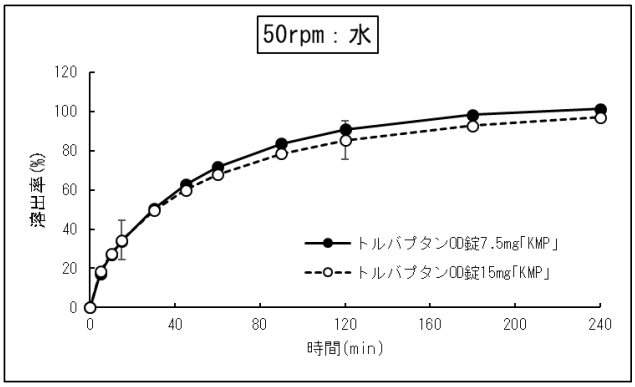
方法　：パドル法
測定液：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
回転数：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm（pH3.0）
測定法：液体クロマトグラフィー
検体　：試験製剤　トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」
　　標準製剤　トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」

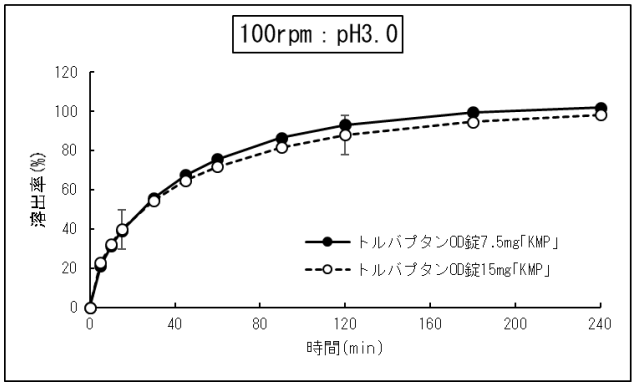
トルバプタン S 体





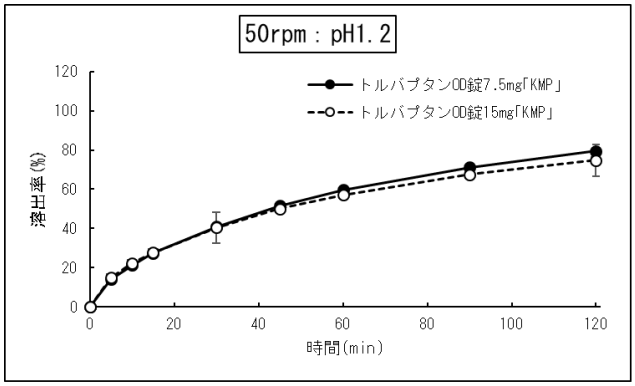


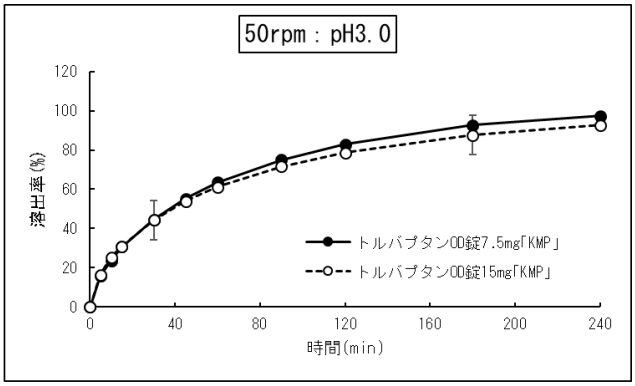


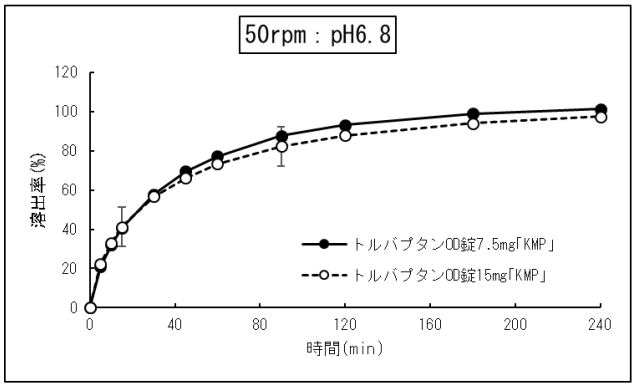


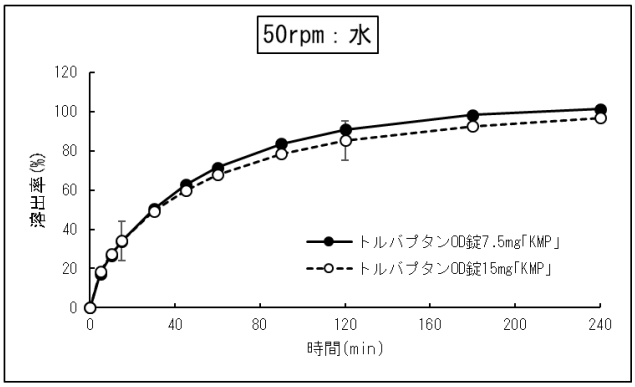
（I：判定基準の適合範囲）

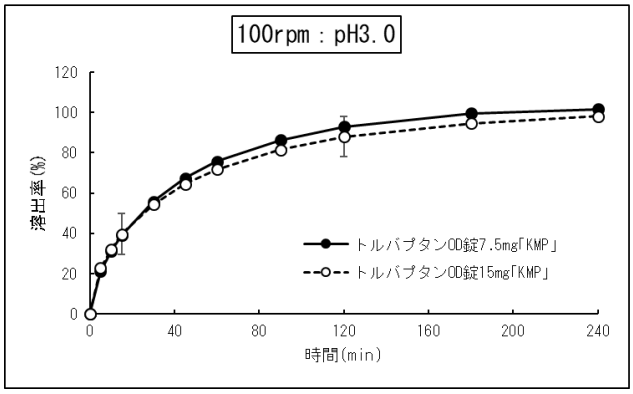
トルバプタンＲ体











（I：判定基準の適合範囲）

1) 試験製剤及び標準製剤の平均溶出率における判定基準及び判定結果

トルバプタンＳ体

<table>
<tr><th colspan="3">試験条件</th><th colspan="2">平均溶出率（%）</th><th rowspan="2">同等性の判定基準</th><th rowspan="2">判定</th></tr>
<tr><th>回転数
(rpm)</th><th>試験液</th><th>採取時間(分)</th><th>試験製剤</th><th>標準製剤</th></tr>
<tr><td rowspan="8">50</td><td rowspan="2">pH1.2</td><td>30</td><td>41.1</td><td>40.5</td><td rowspan="2">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき」に該当し、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>79.4</td><td>74.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH3.0</td><td>30</td><td>44.6</td><td>44.6</td><td rowspan="6">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「a.規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき」に該当し、標準製剤の平均溶出率 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>180</td><td>92.8</td><td>87.7</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH6.8</td><td>15</td><td>40.7</td><td>41.3</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>90</td><td>87.7</td><td>82.3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">水</td><td>15</td><td>34.0</td><td>34.3</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>90.9</td><td>85.4</td></tr>
<tr><td rowspan="2">100</td><td rowspan="2">pH3.0</td><td>15</td><td>38.9</td><td>39.8</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>93.0</td><td>87.9</td></tr>
</table>

トルバプタンＲ体

<table>
<tr><th colspan="3">試験条件</th><th colspan="2">平均溶出率(%)</th><th rowspan="2">同等性の判定基準</th><th rowspan="2">判定</th></tr>
<tr><th>回転数
(rpm)</th><th>試験液</th><th>採取時間(分)</th><th>試験製剤</th><th>標準製剤</th></tr>
<tr><td rowspan="8">50</td><td rowspan="2">pH1.2</td><td>30</td><td>41.0</td><td>40.4</td><td rowspan="2">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき」に該当し、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>79.4</td><td>74.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH3.0</td><td>30</td><td>44.5</td><td>44.4</td><td rowspan="6">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「a.規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき」に該当し、標準製剤の平均溶出率 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>180</td><td>92.7</td><td>87.6</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH6.8</td><td>15</td><td>40.6</td><td>41.2</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>90</td><td>87.6</td><td>82.3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">水</td><td>15</td><td>33.9</td><td>34.1</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>90.9</td><td>85.3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">100</td><td rowspan="2">pH3.0</td><td>15</td><td>38.9</td><td>39.7</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>92.9</td><td>87.9</td></tr>
</table>

2) 最終比較時点における個々の溶出率の判定基準及び判定結果

トルバプタンＳ体

試験条件			試験製剤の平均溶出率(%)	試験製剤の個々の溶出率（%）	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)				
50	pH1.2	120	79.4	78.0～80.3	「b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき」に該当し、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個 以下で、±20%の範囲を超えるものがない。	適
	pH3.0	180	92.8	90.2～94.5	「a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき」に該当し、試験製剤の平均溶出率±15 %の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、± 25 %の範囲を超えるものがない。	適
	pH6.8	90	87.7	85.9～89.5		適
	水	120	90.9	89.5～92.8		適
100	pH3.0	120	93.0	92.1～94.4		適

トルバプタンＲ体

試験条件			試験製剤の平均溶出率(%)	試験製剤の個々の溶出率（%）	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)				
50	pH1.2	120	79.4	78.1～80.2	「b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき」に該当し、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個 以下で、±20%の範囲を超えるものがない。	適
	pH3.0	180	92.7	90.1～94.6	「a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき」に該当し、試験製剤の平均溶出率±15 %の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、± 25 %の範囲を超えるものがない。	適
	pH6.8	90	87.6	85.7～89.4		適
	水	120	90.9	89.4～92.7		適
100	pH3.0	120	92.9	92.1～94.2		適

すべての試験条件について、ガイドラインに基づく溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。
以上の結果より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。
試験製剤と標準製剤のトルバプタンＳ体の溶出挙動が同等、かつ試験製剤と標準製剤のトルバプタンＲ体の溶出挙動が同等であり、両製剤の処方変更水準はＡ水準であることから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(2) トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」[10]

溶出試験

トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

測定条件

方法：パドル法

測定液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

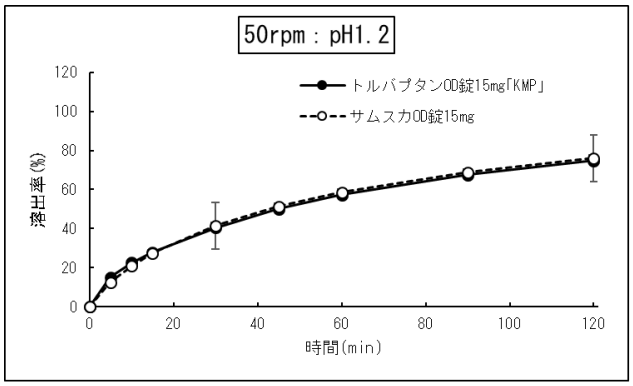
回転数：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

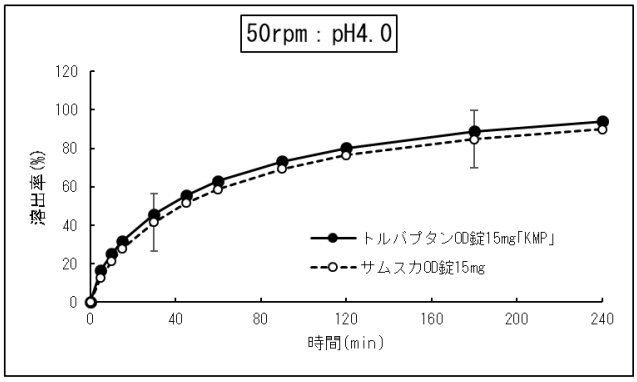
測定法：液体クロマトグラフィー

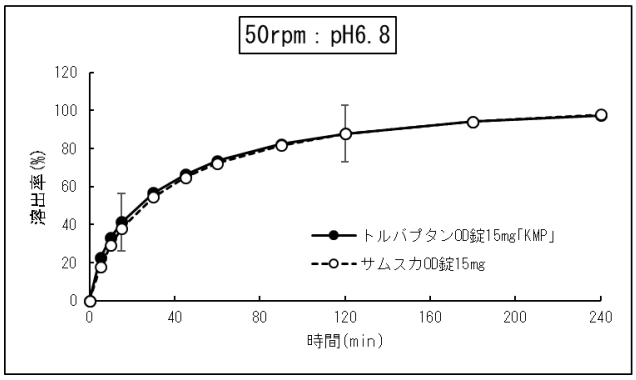
検体　：試験製剤　トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」

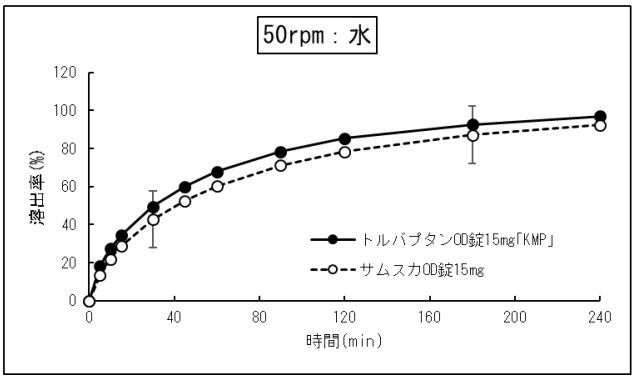
　　標準製剤　サムスカ OD 錠 15mg

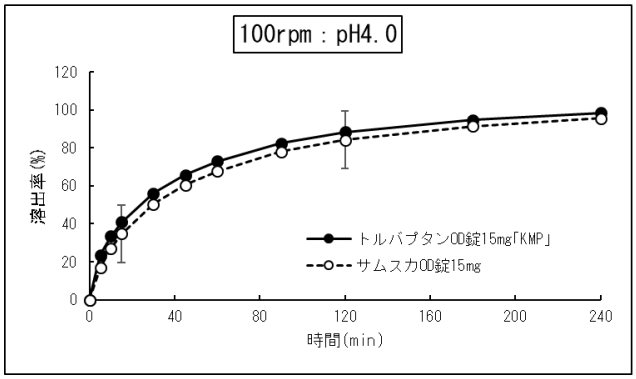
トルバプタン S 体





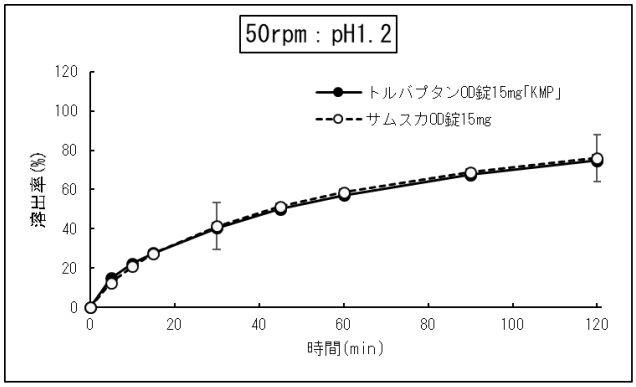


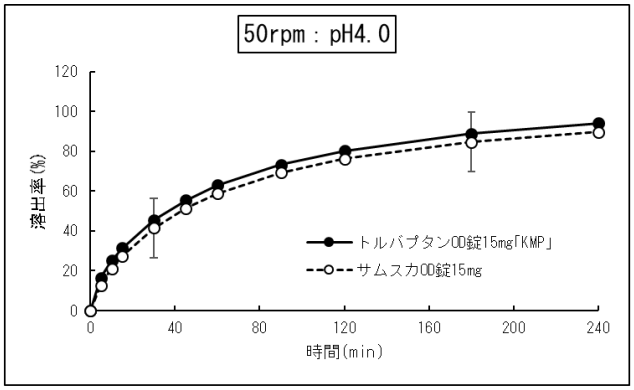


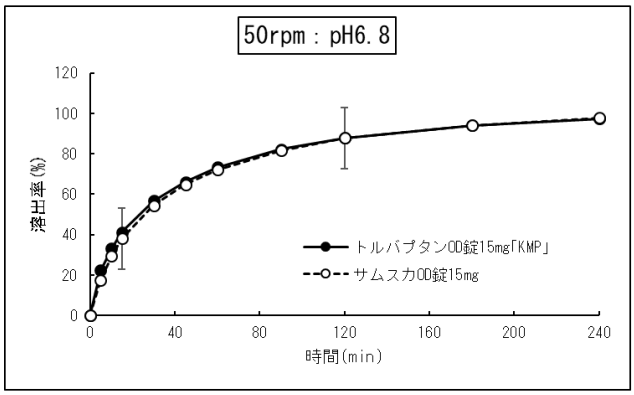


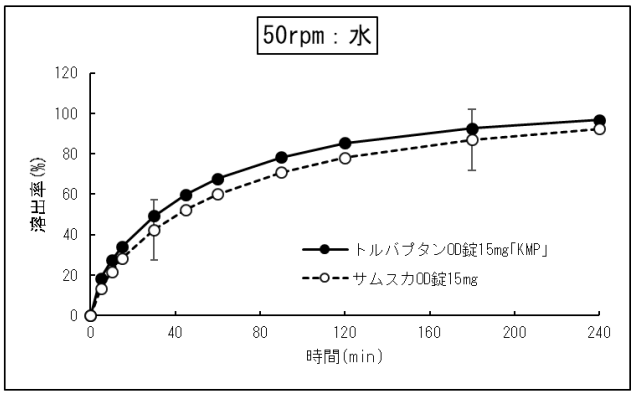
(I：判定基準の適合範囲)

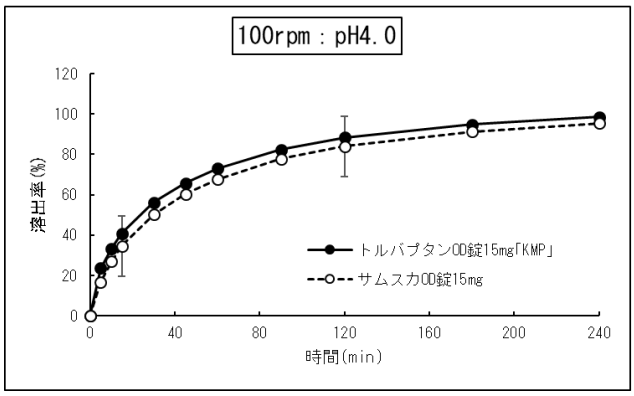
トルバプタンＲ体











（I：判定基準の適合範囲）

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率における判定基準及び判定結果

トルバプタンＳ体

<table>
<tr><th colspan="3">試験条件</th><th colspan="2">平均溶出率(%)</th><th rowspan="2">類似性の判定基準</th><th rowspan="2">判定</th></tr>
<tr><th>回転数
(rpm)</th><th>試験液</th><th>採取時間(分)</th><th>試験製剤</th><th>標準製剤</th></tr>
<tr><td rowspan="7">50</td><td rowspan="2">pH1.2</td><td>30</td><td>40.5</td><td>41.5</td><td rowspan="2">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき」に該当し、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>74.8</td><td>76.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH4.0</td><td>30</td><td>45.8</td><td>41.6</td><td rowspan="6">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「a.規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき」に該当し、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>180</td><td>88.8</td><td>84.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH6.8</td><td>15</td><td>41.3</td><td>38.0</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>87.9</td><td>87.9</td></tr>
<tr><td rowspan="2">水</td><td>30</td><td>49.5</td><td>42.7</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>180</td><td>92.7</td><td>87.2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">100</td><td rowspan="2">pH4.0</td><td>15</td><td>41.0</td><td>34.8</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>88.4</td><td>84.2</td></tr>
</table>

トルバプタンＲ体

<table>
<tr><th colspan="3">試験条件</th><th colspan="2">平均溶出率(%)</th><th rowspan="2">類似性の判定基準</th><th rowspan="2">判定</th></tr>
<tr><th>回転数
(rpm)</th><th>試験液</th><th>採取時間(分)</th><th>試験製剤</th><th>標準製剤</th></tr>
<tr><td rowspan="7">50</td><td rowspan="2">pH1.2</td><td>30</td><td>40.4</td><td>41.4</td><td rowspan="2">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき」に該当し、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>74.8</td><td>76.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH4.0</td><td>30</td><td>45.6</td><td>41.5</td><td rowspan="6">「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「a.規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき」に該当し、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>180</td><td>88.8</td><td>84.6</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH6.8</td><td>15</td><td>41.2</td><td>38.0</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>87.9</td><td>87.8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">水</td><td>30</td><td>49.3</td><td>42.4</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>180</td><td>92.6</td><td>87.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">100</td><td rowspan="2">pH4.0</td><td>15</td><td>40.8</td><td>34.6</td><td rowspan="2">適</td></tr>
<tr><td>120</td><td>88.3</td><td>84.0</td></tr>
</table>

上記の結果より、すべての試験条件について、ガイドラインに基づく溶出挙動の類似性判定基準に適合した。従って、トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」と標準製剤のトルバプタンＳ体及びＲ体の溶出挙動は類似していると判断した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

＜トルバプタンOD錠7.5mg「KMP」＞

PTP：20錠（10錠×2）　（適正使用のお願い1枚同梱）

100錠（10錠×10）（適正使用のお願い1枚同梱）

＜トルバプタンOD錠15mg「KMP」＞

PTP：20錠（10錠×2）　（適正使用のお願い1枚同梱）

100錠（10錠×10）（適正使用のお願い1枚同梱）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

袋：アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

錠剤等の一包化調剤に用いる自動調剤分包機での落下耐久性等の各種調剤機器適合性：有

（「XⅢ. 備考　2.その他の関連資料」を参照）

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈OD 錠 7.5mg〉
○ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
○ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留

〈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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
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。
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］

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

トルバプタン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）。

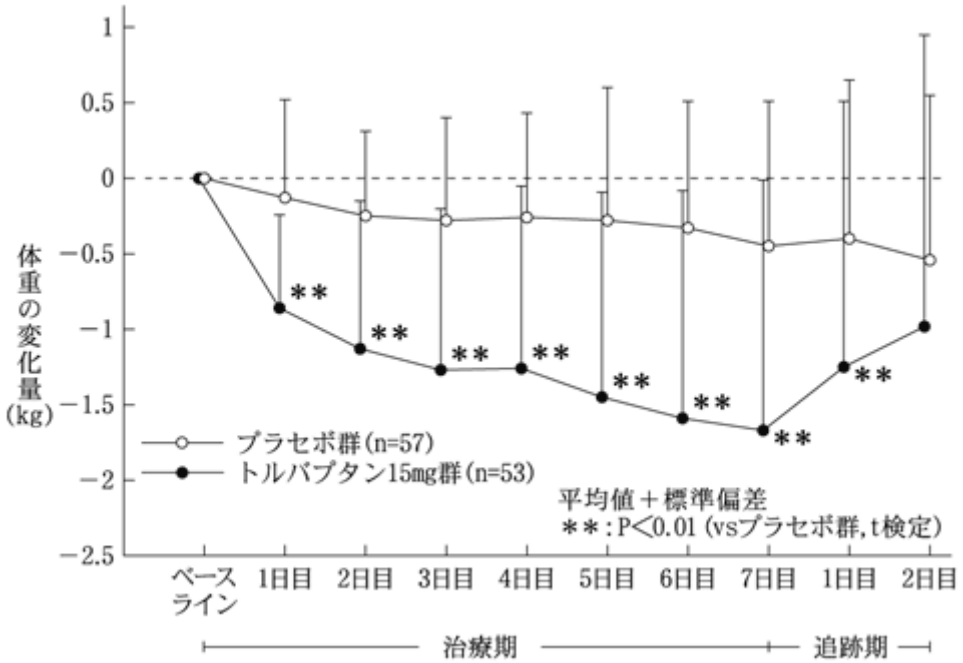


図 17-1 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量（プラセボとの二重盲検比較試験）

表 17-1 心性浮腫に伴う所見の変化（プラセボとの二重盲検比較試験）

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

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は、53 例中 29 例（54.7%）であった。主な副作用は、口渇 9 例（17.0%）、便秘 6 例（11.3%）、頻尿 5 例（9.4%）及び倦怠感 3 例（5.7%）であった[24), 25)]。［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。

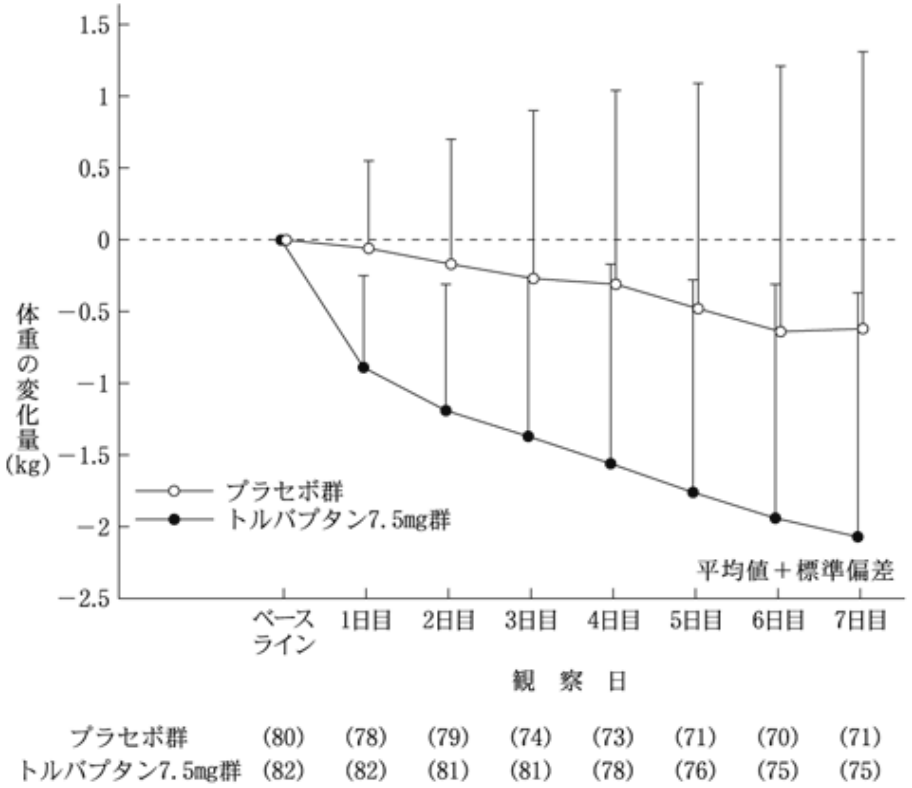


図 17-2 肝性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量（プラセボとの二重盲検比較試験）

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[26]。［8.7 参照］

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

モザバプタン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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[27]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18. 薬効薬理

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[28)、29)]（*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）[29)、30)]。

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[31)、32)]。

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[33)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

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 注) を空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表 16-1 に示す[4]。

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)

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 及び肝硬変における体液貯留 7.5mg である。

2) 反復投与

16.1.2 反復投与

健康成人にトルバプタン 30～120mg 注) 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 16-2 に示す[5]。

表 16-2 心性浮腫患者にトルバプタン 15mg を 7 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差、t_{max} のみ中央値（範囲）、10 例)

〈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 16-3 に示す[6]。

表 16-3 肝性浮腫患者にトルバプタン 7.5mg を 7 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差、t_{max} のみ中央値（範囲）、20 例（※1：16 例、※2：15 例））

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 及び肝硬変における体液貯留 7.5mg である。

3) 生物学的同等性試験

16.1.3 生物学的同等性試験

〈トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」〉

トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」とサムスカ OD 錠 15mg を健康成人男性にそれぞれ 1 錠（トルバプタンとして 15mg）空腹時及び食後単回経口投与（クロスオーバー法）し、S-トルバプタン及び R-トルバプタンの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[7]。

(1) 水なしで服用

表 16-4 各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

			Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng・hr/mL)
空腹時投与 (n=54)	S 体	トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」	109.8±34.5	1.9±0.9	2.9±0.9	475.9±185.9
		サムスカ OD 錠 15mg	93.3±29.1	1.9±0.5	3.2±1.0	466.7±191.2
	R 体	トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」	35.7±14.4	1.8±0.9	2.8±0.9	137.3±63.2
		サムスカ OD 錠 15mg	30.2±12.2	1.8±0.5	2.9±1.1	135.3±66.2
食後投与 (n=66)	S 体	トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」	88.6±39.1	4.6±1.2	3.7±1.1	567.5±219.7
		サムスカ OD 錠 15mg	87.8±38.8	4.8±1.5	3.8±1.0※1	555.6±215.8
	R 体	トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」	32.1±16.2	4.5±1.1	3.8±1.6※2	174.5±68.0
		サムスカ OD 錠 15mg	32.4±16.0	4.6±1.4	4.7±4.1※1	169.3±67.3

（※1：n=64、※2：n=63）　　（Mean±S.D.）

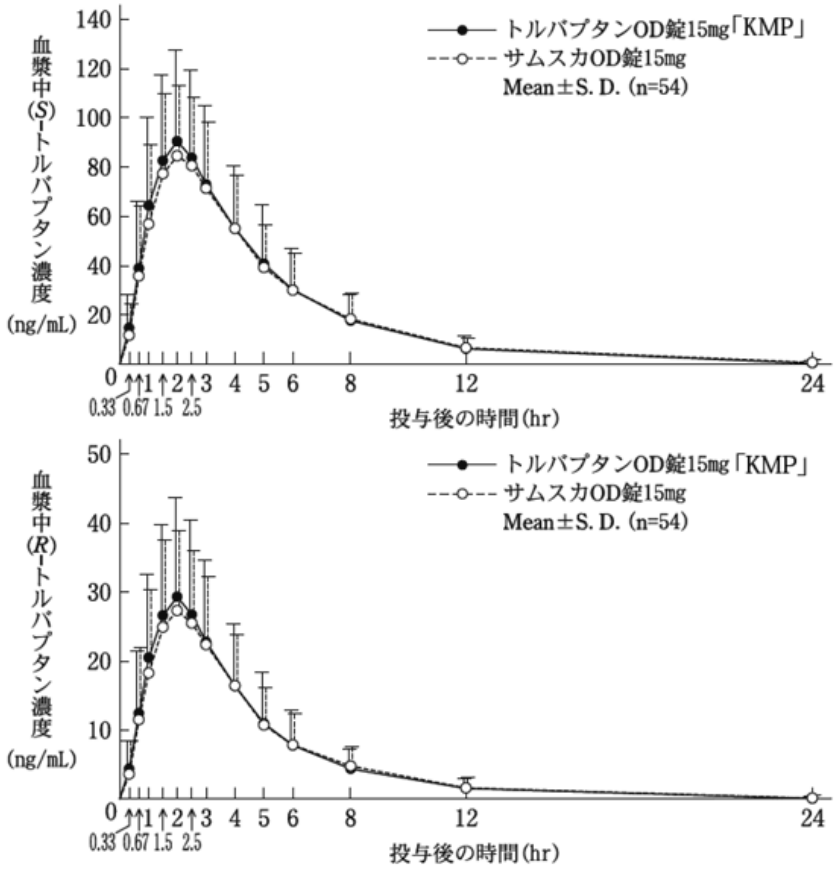


図 16-1 トルバプタンとして 15mg 投与時の血漿中濃度（水なし・空腹時）

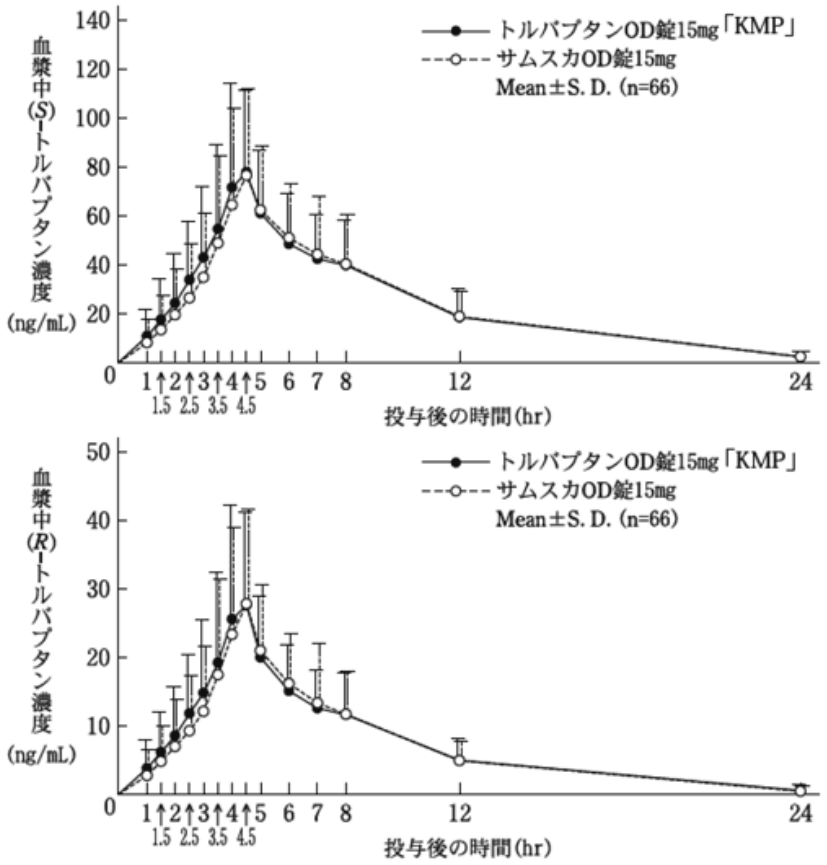


図 16-2 トルバプタンとして 15mg 投与時の血漿中濃度（水なし・食後）

⑵ 水で服用

表 16-5 各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

			Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng・hr/mL)
空腹時投与 (n=54)	S 体	トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」	106.4±38.5	1.8±1.0	3.4±1.1	515.5±206.3
		サムスカ OD 錠 15mg	92.7±30.7	1.6±0.8	3.5±1.2	480.3±183.6
	R 体	トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」	36.6±15.8	1.6±0.9	3.2±1.4	146.3±63.3
		サムスカ OD 錠 15mg	31.1±11.4	1.4±0.8	3.2±1.5	134.6±55.0

(Mean±S.D.)

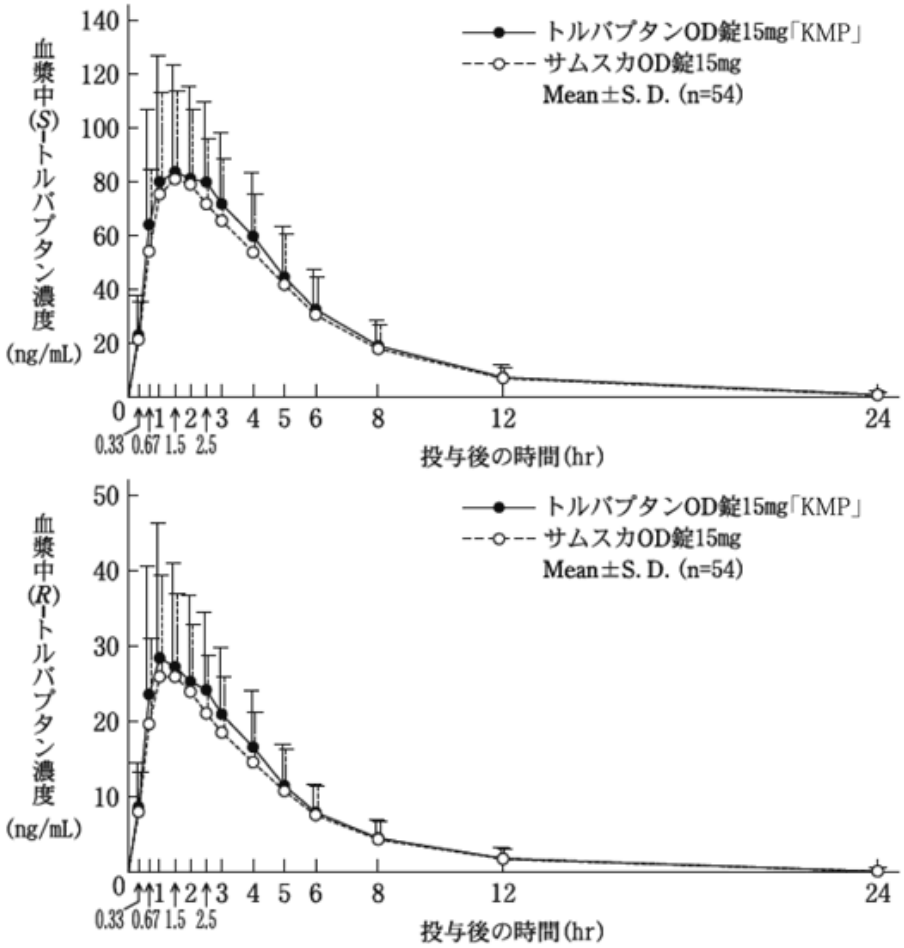


図 16-3 トルバプタンとして 15mg 投与時の血漿中濃度（水あり・空腹時）

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間[11]

水なし・空腹時投与

		対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の90%信頼区間
S体	$AUC_{0\text{-}24hr}$	log(1.02)	log(0.97)～log(1.07)
	Cmax	log(1.18)	log(1.13)～log(1.23)
R体	$AUC_{0\text{-}24hr}$	log(1.02)	log(0.96)～log(1.07)
	Cmax	log(1.18)	log(1.13)～log(1.23)

水なし・食後投与

		対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の90%信頼区間
S体	$AUC_{0\text{-}24hr}$	log(1.02)	log(0.99)～log(1.06)
	Cmax	log(1.02)	log(0.96)～log(1.09)
R体	$AUC_{0\text{-}24hr}$	log(1.03)	log(1.00)～log(1.07)
	Cmax	log(1.00)	log(0.94)～log(1.07)

水あり・空腹時投与

		対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の90%信頼区間
S体	$AUC_{0\text{-}24hr}$	log(1.06)	log(1.02)～log(1.11)
	Cmax	log(1.14)	log(1.08)～log(1.19)
R体	$AUC_{0\text{-}24hr}$	log(1.07)	log(1.01)～log(1.13)
	Cmax	log(1.15)	log(1.09)～log(1.22)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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]。

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[注]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[14]（外国人データ）。［7.1、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[注]の併用により、トルバプタンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3.0倍になった[15]（外国人データ）。［7.1、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[注]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[16](外国人データ)。［7.1、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[14](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[注] 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[17](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[注] の併用により、ロバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍になった[18]。ロバスタチン 80mg とトルバプタン 60mg[注] 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[19]（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[注] 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[20]（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[注] 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[21]（外国人データ）。
- 健康成人において、トルバプタン 30mg[注] 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[22]（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 及び肝硬変における体液貯留 7.5mg である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

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]。

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[8](外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児移行が報告されている。

(3) 乳汁への移行性

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

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)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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］

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 CYP3A 4 により代謝される[9]（*in vitro*）。［10.参照］

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人に、^{14}C-トルバプタン 60mg[注] 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[10]（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 及び肝硬変における体液貯留での 7.5mg である。

8. トランスポーターに関する情報

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。

9. 透析等による除去率

血液透析は有効ではないと考えられる。

10. 特定の背景を有する患者

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[注] 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[11]（外国人データ）。

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[12]（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[13]。

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 及び肝硬変における体液貯留 7.5mg である。

11. その他

16.8 その他

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」〉

トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」は溶出挙動に基づき、トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」と生物学的に同等とみなされた[23]。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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］

2. 禁忌内容とその理由

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（トルバプタンリン酸エステルナトリウム等）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］

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］

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。］

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

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］

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

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 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。

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.、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.、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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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、7.6、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]

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.、7.5、7.6、11.1.4 参照］

(2) 腎機能障害患者

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］

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

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］

(5) 妊婦

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］

(6) 授乳婦

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)]。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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、7.6、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］

7. 相互作用

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］

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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、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	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	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

和物等	れがある。	von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 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.、8.4、8.8、8.12 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.、8.4、8.8、8.12、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。［8.5 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）

(2) その他の副作用

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。
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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第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。［8.5 参照］

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験
該当資料なし

(2) 安全性薬理試験
該当資料なし

(3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験
該当資料なし

(4) がん原性試験
該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

(6) 局所刺激性試験
該当資料なし

(7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬、処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有、くすりのしおり：有

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サムスカ OD 錠、サムスカ顆粒
同効薬：トルバプタンリン酸エステルナトリウム

7. 国際誕生年月日

2009年5月19日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

(1) トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売承認	2022年8月15日	30400AMX00325000	2022年12月9日	

(2) トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売承認	2022年8月15日	30400AMX00326000	2022年12月9日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」	2139011F3077	〃	129230501	622923001
トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」	2139011F4049	〃	129231201	622923101

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

(1) 社内資料：安定性試験（加速、長期）（OD 錠 7.5mg）
(2) 社内資料：安定性試験（PTP 包装）（OD 錠 7.5mg）
(3) 社内資料：安定性試験（分割後）（OD 錠 7.5mg）
(4) 社内資料：安定性試験（無包装）（OD 錠 7.5mg）
(5) 社内資料：安定性試験（加速、長期）（OD 錠 15mg）
(6) 社内資料：安定性試験（PTP 包装）（OD 錠 15mg）
(7) 社内資料：安定性試験（分割後）（OD 錠 15mg）
(8) 社内資料：安定性試験（無包装）（OD 錠 15mg）
(9) 社内資料：溶出試験（OD 錠 7.5mg）
(10) 社内資料：溶出試験（OD 錠 15mg）
(11) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 15mg）
(12) 社内資料：安定性試験（粉砕後）（OD 錠 7.5mg）
(13) 社内資料：安定性試験（粉砕後）（OD 錠 15mg）
(14) 社内資料：簡易懸濁法（OD 錠 7.5mg）
(15) 社内資料：簡易懸濁法（OD 錠 15mg）
(16) 社内資料：全自動分包機落下試験

2. その他の参考文献

添付文書主要文献

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) 心性浮腫患者における臨床薬理試験（サムスカ錠：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
6) 肝性浮腫患者における臨床薬理試験（サムスカ錠：2013 年 9 月 13 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
7) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 15mg）
8) Shoaf, S. E. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2012；50（2）：150-156
9) 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、申請資料概要 2.7.2.2）
10) 吸収、分布、代謝、排泄試験（サムスカ錠：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
11) Shoaf, S. E. et al.：Kidney Int., 2014；85（4）：953-961
12) 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、申請資料概要 2.7.2.3）
13) 年齢、性別による影響（サムスカ錠：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
14) Shoaf, S. E. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 2011；73（4）：579-587
15) FDA Center for Drug Evaluation and Research：Application No. 204441Orig1s000：Clinical Pharmacology Review
16) Shoaf, S. E. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 2012；68（2）：207-211
17) Shoaf, S. E. et al.：J. Clin. Pharmacol., 2011；51（5）：761-769
18) 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、申請資料概要 2.7.6.3）
19) 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、申請資料概要 2.7.6.2）
20) Shoaf, S. E. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 2005；10（3）：165-171
21) Shoaf, S. E. et al.：Clinical Pharmacology in Drug Development, 2012；1（2）：67-75
22) Shoaf, S. E. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol., 2007；50（2）：213-222

23) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 7.5mg）
24) Matsuzaki, M. et al.：Cardiovasc. Drugs Ther., 2011；25（Suppl.1）：S33-S45
25) うっ血性心不全患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験（サムスカ錠：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
26) 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（サムスカ錠：2013 年 9 月 13 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
27) 作用機序（サムスカ錠：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.1.2）
28) Yamamura, Y. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998；287（3）：860-867
29) Miyazaki, T. et al.：Cardiovasc. Drug Rev., 2007；25（1）：1-13
30) Hirano, T. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 2000；292（1）：288-294
31) Miyazaki, T. et al.：Cardiovasc. Drugs Ther., 2011；25（Suppl.1）：S77-S82
32) Onogawa, T. et al.：Cardiovasc. Drugs Ther., 2011；25（Suppl.1）：S67-S76
33) Miyazaki, T. et al.：Hepatol. Res., 2013；43（11）：1224-1230

ⅩⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」（令和元年 9 月 6 日付　厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課　事務連絡）

(1) 粉砕

1) トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」[12]

試験の種類	保存状態	保存条件・期間	結果
室温	25℃、60%RH、遮光、開放シャーレ	13 週	変化なし
曝光	25℃、60%RH、開放シャーレ、 白色蛍光ランプ(4000Lux)、 近紫外蛍光ランプ(10W/m^2)	60 万 Lux・hr 100W・hr/m^2	変化なし

項目：性状、純度試験(類縁物質)、定量試験

2) トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」[13]

試験の種類	保存状態	保存条件・期間	結果
室温	25℃、60%RH、遮光、開放シャーレ	13 週	変化なし
曝光	25℃、60%RH、開放シャーレ、 白色蛍光ランプ(4000Lux)、 近紫外蛍光ランプ(10W/m^2)	60 万 Lux・hr 100W・hr/m^2	変化なし

項目：性状、純度試験(類縁物質)、定量試験

⑵ 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」[14]

① 簡易懸濁法

方法

ア） 本剤を1錠、シリンジにとり（ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す）、温湯（約55℃）20mLを採取する。

イ） 錠剤崩壊時間を確認した後、シリンジを15回転倒混和して攪拌し、懸濁状態を確認する。

ウ） シリンジ内の液を8Fr.（外径2.7mm）フィーディングチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

エ） 通過液をビーカーに採取し、pHを測定する。

結果

崩壊時間・懸濁状態	崩壊時間：20秒 懸濁状態：懸濁液となったが、試料の一部が混在していた。
チューブ通過性	通過した。
チューブ通過液のpH	約6.8

② 粉砕法

方法

ア） 本剤を1錠とり、乳棒・乳鉢で粉末状になるまで粉砕してビーカーに移した後、温湯（約55℃）20mLを注ぎ、分散するように撹拌して懸濁状態を観察する。

イ） 得られた懸濁液をシリンジで吸い取り、8Fr.（外径 2.7mm）フィーディングチューブに注入し、水 20mL でフラッシュ後、通過状態を観察する。

ウ） 通過液をビーカーに採取し、pH を測定する。

結果

懸　濁　状　態	懸濁したが、試料の一部が沈殿した。
チューブ通過性	通過した。
チューブ通過液のpH	約6.9

2) トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」[15]

① 簡易懸濁法

方法

ア) 本剤を1錠、シリンジにとり（ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯（約55℃）20mLを採取する。

イ) 錠剤崩壊時間を確認した後、シリンジを15回転倒混和して攪拌し、懸濁状態を確認する。

ウ) シリンジ内の液を8Fr.（外径2.7mm）フィーディングチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

エ) 通過液をビーカーに採取し、pHを測定する。

結果

崩壊時間・懸濁状態	崩壊時間：17秒 懸濁状態：懸濁液となったが、試料の一部が混在していた。
チューブ通過性	通過した。
チューブ通過液のpH	約6.9

② 粉砕法

方法

ア) 本剤を1錠とり、乳棒・乳鉢で粉末状になるまで粉砕してビーカーに移した後、温湯（約55℃）20mLを注ぎ、分散するように撹拌して懸濁状態を観察する。

イ) 得られた懸濁液をシリンジで吸い取り、8Fr.（外径 2.7mm）フィーディングチューブに注入し、水 20mL でフラッシュ後、通過状態を観察する。

ウ) 通過液をビーカーに採取し、pH を測定する。

結果

懸　濁　状　態	懸濁したが、試料が液面に浮遊していた。
チューブ通過性	通過した。
チューブ通過液のpH	約7.0

2. その他の関連資料

・錠剤等の一包化調剤に用いる自動調剤分包機での落下耐久性等の各種調剤機器適合性[16]

(1) トルバプタン OD 錠 7.5mg「KMP」

機器名	メーカー名	試験方法	カセット位置	結果
PROUD YS-TR-260FDSⅡ	株式会社湯山製作所	1包1錠を50包、繰り返し1回	最上段	割れ・欠けは認められなかった。
			最下段	割れ・欠けは認められなかった。
Eser ES-144J4	株式会社タカゾノ		最上段	割れ・欠けは認められなかった。
			最下段	割れ・欠けは認められなかった。

(2) トルバプタン OD 錠 15mg「KMP」

機器名	メーカー名	試験方法	カセット位置	結果
PROUD YS-TR-260FDSⅡ	株式会社湯山製作所	1包1錠を50包、繰り返し1回	最上段	割れ・欠けは認められなかった。
			最下段	割れ・欠けは認められなかった。
Eser ES-144J4	株式会社タカゾノ		最上段	割れ・欠けは認められなかった。
			最下段	割れ・欠けは認められなかった。

・「ＸＩ.文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
共創未来ファーマ株式会社　お客様相談室
〒155-8655 東京都世田谷区代沢 5-2-1
TEL 050-3383-3846

製造販売元
共創未来ファーマ株式会社
東京都品川区広町１－４－４