

医薬品インタビューフォーム

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

V₂-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「TE」

トルバプタンOD錠15mg「TE」

Tolvaptan OD Tablets 7.5mg「TE」・15mg「TE」

剤形	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	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」：1 錠中トルバプタン 7.5mg 含有 トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」：1 錠中トルバプタン 15mg 含有
一般名	和名：トルバプタン（JAN） 洋名：Tolvaptan（JAN、INN）
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：7.5mg 2022年2月15日 15mg 2022年8月15日 薬価基準収載年月日：7.5mg 2022年6月17日 15mg 2022年12月9日 販売開始年月日：7.5mg 2022年6月17日 15mg 2022年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：トーアエイヨー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.toaeiyo.co.jp/

本 IF はトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 2022 年 9 月改訂の添付文書及びトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 2022 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、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定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「X II. 参考資料」、「X III. 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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. 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…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

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…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 9
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 14
11. 別途提供される資材類…………… 15
12. その他…………… 15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 16
3. 用法及び用量…………… 16
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 16
5. 臨床成績…………… 17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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

1. 血中濃度の推移…………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 29
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 30
4. 吸収…………… 30
5. 分布…………… 30
6. 代謝…………… 31
7. 排泄…………… 31
8. トランスポーターに関する情報…………… 31
9. 透析等による除去率…………… 31
10. 特定の背景を有する患者…………… 31
11. その他…………… 32

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…………… 33
2. 禁忌内容とその理由…………… 33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 33
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 35
7. 相互作用…………… 37
8. 副作用…………… 38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 41
10. 過量投与…………… 41
11. 適用上の注意…………… 41
12. その他の注意…………… 41

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 43
2. 毒性試験…………… 43

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 44
2. 有効期間…………… 44
3. 包装状態での貯法…………… 44
4. 取扱い上の注意…………… 44
5. 患者向け資材…………… 44

目 次

6. 同一成分・同効薬	44
7. 国際誕生年月日	44
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	44
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	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
11. 再審査期間	45
12. 投薬期間制限に関する情報	45
13. 各種コード	45
14. 保険給付上の注意	45
X I. 文献	
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	47
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48
X III. 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	49
2. その他の関連資料	50

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen／尿素窒素
cAMP	cyclic AMP／サイクリック AMP
CK	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450／チトクローム P450
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase／γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中濃度に達するまでの時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルバプタンはバソプレシン V₂-受容体拮抗剤であり、国内では電解質の排泄を増加させずに過剰な水のみを排泄する利尿薬として 2010 年に上市されている。

本剤は後発医薬品として「医薬品の承認申請について」平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号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た。トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」は 2022 年 2 月に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」を効能又は効果として承認を取得、2022 年 6 月に発売した。更に、2022 年 9 月には効能又は効果に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」を追加する一部変更承認を取得した。また、トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」は 2022 年 8 月に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」を効能又は効果として承認を取得、2022 年 12 月に発売した。

なお、本剤は後発医薬品として、第一三共エスファ株式会社、トーアエイヨー株式会社、ニプロ株式会社の 3 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1)心不全又は肝硬変における体液貯留でループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な場合に効果が期待できる。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2)重大な副作用として腎不全、血栓塞栓症、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇、急性肝不全、肝機能障害、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、肝性脳症、汎血球減少、血小板減少があらわれることがある。(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1)口腔内崩壊錠であり、高齢者や水分制限のある患者でも服用しやすい。(「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (2)識別性を高めるため、錠剤に有効成分名や含有量を印字している。(「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照)

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 4 年 6 月 16 日付保医発 0616 第 1 号、令和 4 年 12 月 8 日付保医発 1208 第 1 号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

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

I. 概要に関する項目

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 「TE」

トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」

(2) 洋名

Tolvaptan OD Tablets 7.5mg 「TE」

Tolvaptan OD Tablets 15mg 「TE」

(3) 名称の由来

「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号に従い、有効成分の一般的名称に剤形、含量及び会社名（屋号）を付している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

トルバプタン（JAN）

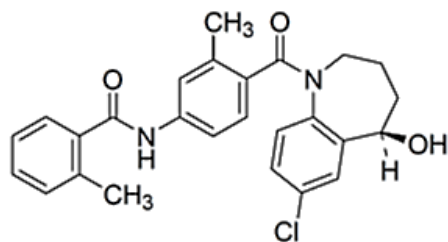
(2) 洋名（命名法）

Tolvaptan（JAN、INN）

(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



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

5. 化学名（命名法）又は本質

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

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

ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

トルバプタンについて6ヵ月の加速条件下（40℃ 75%RH）で明確な品質の変化は認められなかった。

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

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		
		表面	裏面	側面
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	薄い青色の両面割線入り の変形長方形の素錠 (口腔内崩壊錠)			
		長径 7.8mm 短径 4.4mm 厚さ 3.1mm 質量 100mg		
トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」	薄い青色の両面割線入り の素錠（口腔内崩壊錠）			
		直径 8.6mm 厚さ 3.7mm 質量 200mg		

(3) 識別コード

錠剤に有効成分名や含有量を印字している。（「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

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	有効成分（1錠中）	添加剤
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	トルバプタン 7.5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、スクラロース、青色 2 号アルミニウムレーキ
トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」	トルバプタン 15mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

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)長期保存試験

全ての試験項目において、試験開始時と比較して36ヵ月まで変化は認められず規格に適合した^{1), 2)}。

表IV-1. 長期保存試験 保存条件：25℃ 60%RH、包装形態：PTP/アルミピロー

製剤	試験項目	保存期間				
		開始時	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
7.5mg	性状	注1	注1	注1	注1	注1
	確認試験（液体クロマトグラフィー）	適合	—	適合	適合	適合
	製剤均一性（含量均一性試験）	適合	—	適合	適合	適合
	崩壊性（崩壊時間（秒））	13～21	13～19	14～17	13～17	12～18
	溶出性（120分間の溶出率（%））	86～92	88～93	89～93	88～91	87～90
	含量（表示量に対する（%））	101.9	101.5	101.2	102.2	100.5
15mg	性状	注2	注2	注2	注2	注2
	確認試験（液体クロマトグラフィー）	適合	—	適合	適合	適合
	製剤均一性（含量均一性試験）	適合	—	適合	適合	適合
	崩壊性（崩壊時間（秒））	12～16	13～16	13～16	14～17	12～17
	溶出性（120分間の溶出率（%））	81～86	81～86	82～86	79～84	80～85
	含量（表示量に対する（%））	101.8	101.2	101.7	101.9	100.5

(3ロット各3回測定 of 最小値～最大値、又は平均値)

注1：薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。

注2：薄い青色の両面割線入りの素錠であった。

IV. 製剤に関する項目

(2)加速試験

全ての試験項目において、試験開始時と比較して6ヵ月まで変化は認められず規格に適合した^{3)、4)}。

表IV-2. 加速試験 保存条件：40℃ 75%RH、包装形態：PTP/アルミピロー

製剤	試験項目	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
7.5mg	性状	注1	注1	注1	注1
	確認試験（液体クロマトグラフィー）	適合	—	—	適合
	製剤均一性（含量均一性試験）	適合	—	—	適合
	崩壊性（崩壊時間（秒））	13～21	15～20	15～19	12～17
	溶出性（120分間の溶出率（%））	86～92	85～91	87～92	85～90
	含量（表示量に対する（%））	101.9	101.5	101.0	101.3
15mg	性状	注2	注2	注2	注2
	確認試験（液体クロマトグラフィー）	適合	—	—	適合
	製剤均一性（含量均一性試験）	適合	—	—	適合
	崩壊性（崩壊時間（秒））	12～16	14～18	14～19	14～18
	溶出性（120分間の溶出率（%））	81～86	80～84	80～84	82～84
	含量（表示量に対する（%））	101.8	101.2	101.7	101.0

（3ロット各3回測定 of 最小値～最大値、又は平均値）

注1：薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。

注2：薄い青色の両面割線入りの素錠であった。

(3)苛酷試験

性状においてわずかに表面の黄変が認められたが薄い青色の範疇であった。また、溶出性の低下が認められた。その他の試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった^{5)、6)}。

表IV-3. 苛酷試験 保存条件：50℃ 75%RH以上、保存形態：プラスチックシャーレ（開放）

製剤	試験項目	保存期間	
		開始時	2ヵ月
7.5mg	性状	薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。	わずかに表面の黄変が認められたが、薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。
	硬度（N） （変化率（%））	71 （—）	70 （-1.4）
	崩壊性（崩壊時間（秒））	17	11
	溶出性（120分間の溶出率（%）） ：最小値～最大値	86～89	74～79
	含量（表示量に対する（%））：平均値	102.0	102.1

（1ロット3回測定（硬度、崩壊性及び溶出性は1回））

IV. 製剤に関する項目

製剤	試験項目	保存期間	
		開始時	2 ヶ月
15mg	性状	薄い青色の両面割線入りの素錠であった。	わずかに表面の黄変が認められたが、薄い青色の両面割線入りの素錠であった。
	硬度 (N) (変化率 (%))	57 (-)	54 (-5.5)
	崩壊性 (崩壊時間 (秒))	14	13
	溶出性 (120 分間の溶出率 (%)) : 最小値~最大値	81~82	70~71
	含量 (表示量に対する (%)) : 平均値	102.0	102.4

(1 ロット 3 回測定 (硬度、崩壊性及び溶出性は 1 回))

(4)無包装状態での安定性

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」は全ての保存条件及び試験項目において、試験開始時と比較して変化は認められず規格に適合した⁷⁾。トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」は湿度により参考試験項目である硬度の 30%以上の低下 (57N → 35N) が認められたが、2.0kgf (19.6N) 以上であった。その他の試験項目及び保存条件下においては、試験開始時と比較して変化は認められず規格に適合した⁸⁾。

表IV-4. 無包装状態での安定性

製剤	試験項目	開始時	温度		湿度		光	
			40°C		25°C 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
			褐色ガラス瓶 (密栓)		プラスチックシャーレ (開放)		ガラスシャーレ (蓋あり)	
			1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
7.5mg	性状	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1
	硬度 (N) (変化率 (%))	71 (-)	73 (2.2)	70 (-2.0)	53 (-25.8)	53 (-25.8)	73 (2.5)	74 (3.9)
	崩壊性 (崩壊時間 (秒))	17	17	17	10	9	17	15
	溶出性 (120 分間の溶出率 (%)) : 最小値~最大値	86~89	91~93	86~88	89~92	86~88	89~91	90~93
	含量 (表示量に対する (%)) : 平均値	102.0	100.7	102.0	100.4	102.1	101.5	101.7
15mg	性状	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2
	硬度 (N) (変化率 (%))	57 (-)	59 (3.5)	56 (-0.9)	42 (-26.4)	35 (-37.9)	63 (10.9)	61 (6.9)
	崩壊性 (崩壊時間 (秒))	14	18	16	12	10	14	13
	溶出性 (120 分間の溶出率 (%)) : 最小値~最大値	81~82	83~84	84~85	83~85	82~83	83~83	81~84
	含量 (表示量に対する (%)) : 平均値	102.0	101.3	101.2	101.2	101.1	101.4	101.5

(1 ロット 3 回測定 (硬度、崩壊性及び溶出性は 1 回))

注 1 : 薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。

注 2 : 薄い青色の両面割線入りの素錠であった。

IV. 製剤に関する項目

(5)分割後の安定性

本剤の分割品は全ての保存条件及び試験項目において、変化は認められず規格に適合した⁹⁾。

表IV-5. 分割後の安定性

製剤	試験項目	開始時	温度		湿度		光	
			40℃		25℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
			ポリプロピレン チューブ (密栓)		プラスチックシャーレ (開放)		ガラスシャーレ (蓋あり)	
			1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
7.5mg	性状	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1
	崩壊性 (崩壊時間 (秒))	15	16	17	9	9	15	15
	溶出性 (120 分間の溶出率 (%)) : 最小値~最大値	92~96	86~94	90~95	81~91	88~93	89~96	89~93
	含量 (表示量に対する (%)) : 平均値	102.2	100.5	102.1	100.6	101.8	101.1	101.6
15mg	性状	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2
	崩壊性 (崩壊時間 (秒))	11	14	13	9	8	10	10
	溶出性 (120 分間の溶出率 (%)) : 最小値~最大値	91~95	91~92	91~94	89~92	90~92	90~93	91~93
	含量 (表示量に対する (%)) : 平均値	101.6	101.2	101.5	101.3	101.3	101.9	101.9

(1 ロット 3 回測定 (崩壊性及び溶出性は 1 回))

注 1 : 薄い青色の変形長方形の素錠の半錠であり、分割面は薄い青色であった。

注 2 : 薄い青色の素錠の半錠であり、分割面は薄い青色であった。

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

(1)トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号に基づき、トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」とサムスカ OD 錠 7.5mg の溶出挙動を検討した¹⁰⁾。

<試験条件>

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37°C±0.5°C

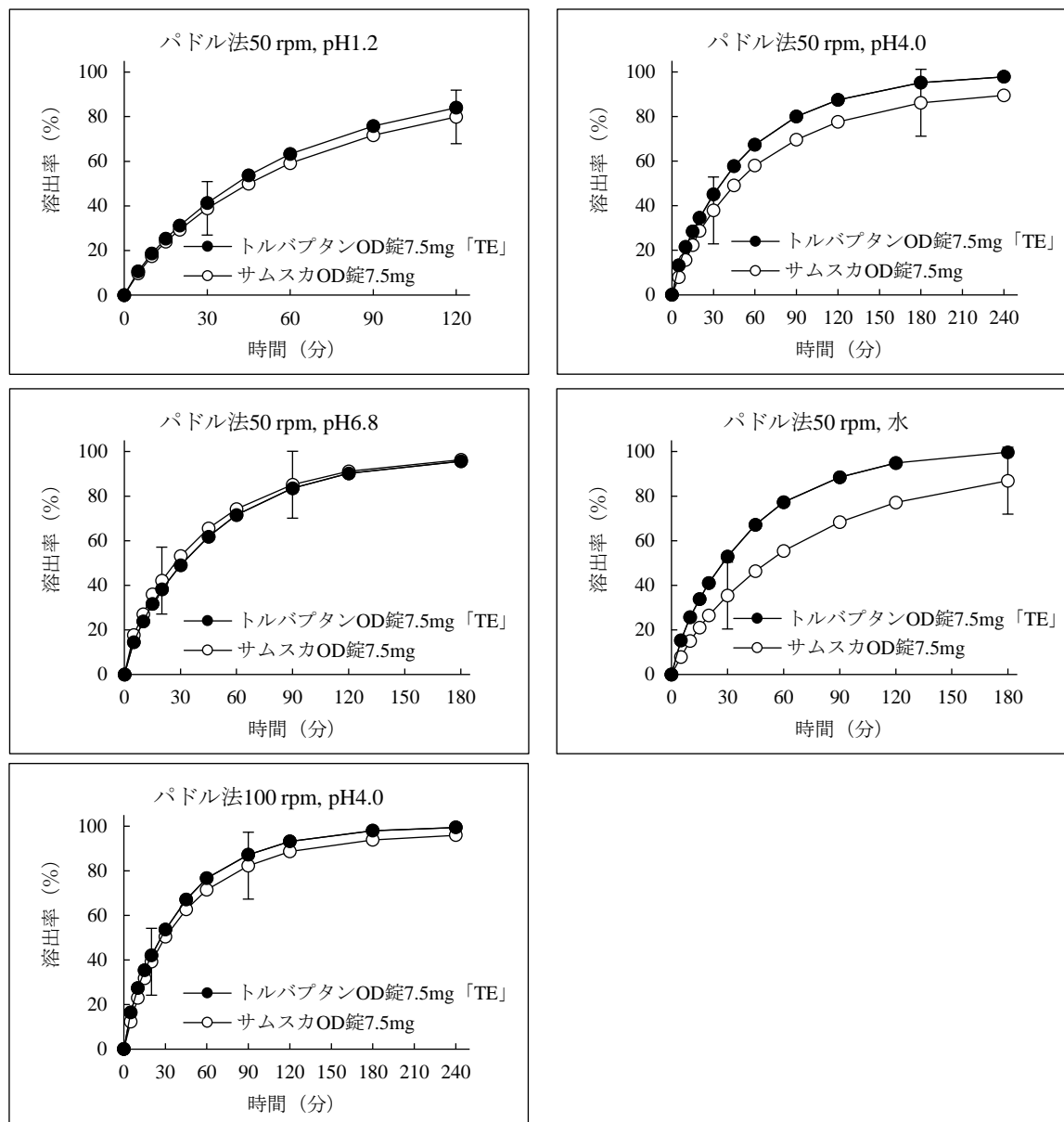
回転数及び試験液：50rpm	pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液）
	pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
	pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液）
	水
100rpm	pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

<結果>

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 7.5mg の溶出挙動を比較したところ、pH1.2（50rpm）、pH4.0（50rpm、100rpm）及びpH6.8（50rpm）の試験条件においては溶出挙動の類似性の判定基準に適合したが、水（50rpm）での試験条件においては溶出挙動の類似性の判定基準に適合せず、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断された（図IV-1、表IV-6）。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」とサムスカ OD 錠 7.5mg との生物学的同等性が確認されている。（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）

IV. 製剤に関する項目



図IV-1. 各試験条件におけるトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 及びサムスカ OD 錠 7.5mg の平均溶出曲線の比較 (n=12) (比較時点における標準剤の平均溶出率±12%又は±15%の範囲を○で示す。)

IV. 製剤に関する項目

表IV-6. 試験製剤（トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」）及び標準製剤（サムスカ OD 錠 7.5mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			f2 関数	判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差		
50 rpm	pH1.2	30 分 ¹⁾	41.3	38.9	2.4	—	適合* ¹
		120 分 ²⁾	84.0	79.9	4.1		
	pH4.0	30 分 ³⁾	45.1	37.9	7.2	—	適合* ²
		180 分 ⁴⁾	95.2	86.2	9.0		
	pH6.8	20 分 ³⁾	38.2	42.1	3.9	—	適合* ²
		90 分 ⁴⁾	83.6	85.1	1.5		
水	30 分 ³⁾	52.9	35.4	17.5	37	不適合* ²	
	180 分 ⁴⁾	99.7	86.9	12.8			
100 rpm	pH4.0	20 分 ³⁾	42.0	39.2	2.8	—	適合* ²
		90 分 ⁴⁾	87.2	82.3	4.9		

1) 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

2) 規定された試験時間

3) 標準製剤の平均溶出率が 40% 付近の適当な時点

4) 標準製剤の平均溶出率が 85% 付近の適当な時点

判定基準

*1：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。

*2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

(2)トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号に基づき、トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」とサムスカ OD 錠 15mg の溶出挙動を検討した¹⁾。

<試験条件>

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

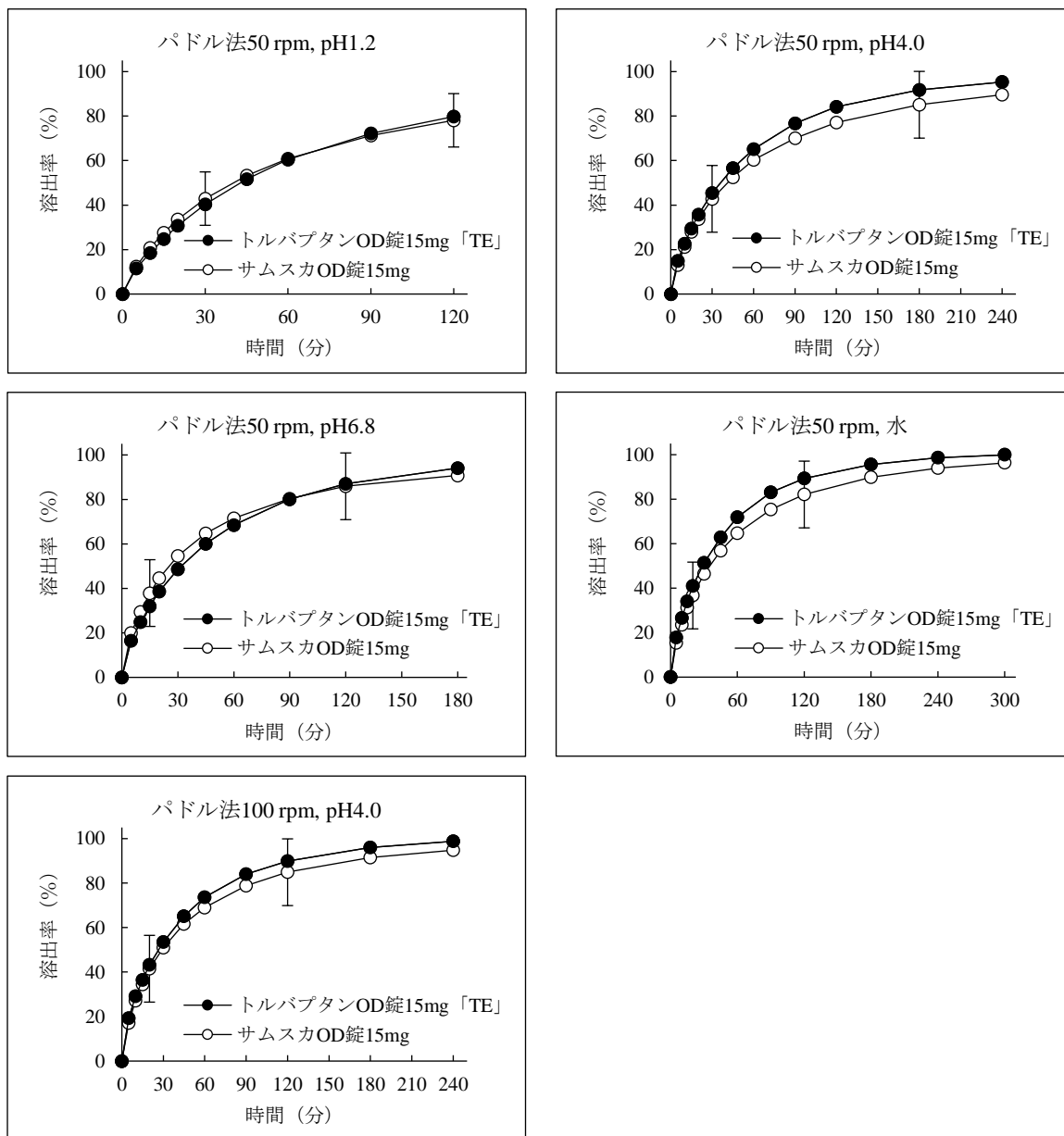
試験液の温度：37℃±0.5℃

回転数及び試験液：50rpm	pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）
	pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
	pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）
	水
100rpm	pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

<結果>

トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 15mg の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された（図IV-2、表IV-7）。

IV. 製剤に関する項目



図IV-2. 各試験条件におけるトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」及びサムスカ OD 錠 15mg の平均溶出曲線の比較
(n=12) (比較時点における標準製剤の平均溶出率±12%又は±15%の範囲を \bar{x} で示す。)

IV. 製剤に関する項目

表IV-7. 試験製剤（トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」）及び標準製剤（サムスカ OD 錠 15mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差	
50 rpm	pH1.2	30分 ¹⁾	40.3	42.9	2.6	適合*1
		120分 ²⁾	79.8	78.1	1.7	
	pH4.0	30分 ³⁾	45.4	42.8	2.6	適合*2
		180分 ⁴⁾	91.8	85.1	6.7	
	pH6.8	15分 ³⁾	32.0	37.9	5.9	適合*2
		120分 ⁴⁾	87.0	85.9	1.1	
	水	20分 ³⁾	40.9	36.7	4.2	適合*2
		120分 ⁴⁾	89.3	82.1	7.2	
100 rpm	pH4.0	20分 ³⁾	43.2	41.5	1.7	適合*2
		120分 ⁴⁾	89.9	84.9	5.0	

1) 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

2) 規定された試験時間

3) 標準製剤の平均溶出率が40%付近の適当な時点

4) 標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点

判定基準

*1：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。

*2：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。

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 「TE」〉

20錠 [PTP (10錠×2)]

100錠 [PTP (10錠×10)]

〈トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」〉

20錠 [PTP (10錠×2)]

100錠 [PTP (10錠×10)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

内袋：アルミニウム、ポリエチレン

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」〉

○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

〈トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」〉

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

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」〉

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]

V. 治療に関する項目

〈トルバプタン 0D錠 15mg 「TE」〉

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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

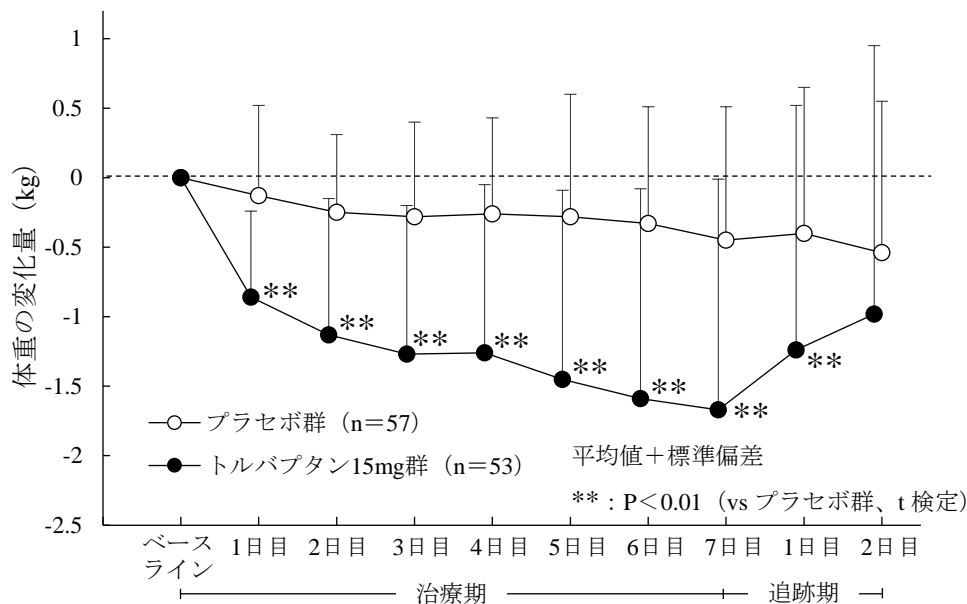
トルバプタン錠の成績を以下に示す。

国内第Ⅲ相試験〈心不全における体液貯留〉

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 $-1.54 \pm 1.61\text{kg}$ （ベースライン：59.42 \pm 12.30kg、53 例）（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、プラセボ群 $-0.45 \pm 0.93\text{kg}$ （ベースライン：55.68 \pm 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 V-1）。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫）が改善した（表 V-1）。

V. 治療に関する項目



図V-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V-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

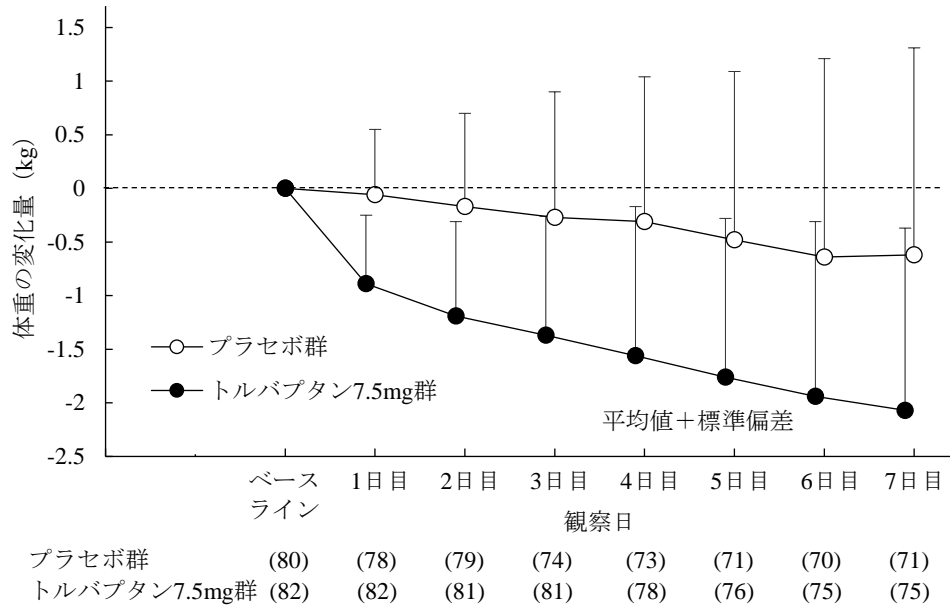
副作用発現頻度は、53 例中 29 例（54.7%）であった。主な副作用は、口渇 9 例（17.0%）、便秘 6 例（11.3%）、頻尿 5 例（9.4%）及び倦怠感 3 例（5.7%）であった^{12), 13)}。

国内第Ⅲ相試験〈肝硬変における体液貯留〉

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 $-1.95 \pm 1.77\text{kg}$ （ベースライン： $59.35 \pm 12.69\text{kg}$ 、82 例）（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群 $-0.44 \pm 1.93\text{kg}$ （ベースライン： $59.15 \pm 13.15\text{kg}$ 、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V-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V-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。

V. 治療に関する項目



図V-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V-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¹⁴⁾。

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

V. 治療に関する項目

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

V₂-受容体拮抗剤

一般名：トルバプタンリン酸エステルナトリウム

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

トルバプタンは、バソプレシン V₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) バソプレシン V₂-受容体拮抗作用

トルバプタンは、ヒトバソプレシン V₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンの V₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシン V₂-受容体発現細胞において、それ自身では cAMP の産生増加を示さず、バソプレシンによる cAMP の産生を抑制したことから、バソプレシン V₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシン V₂-受容体に対する阻害定数は、 $0.43 \pm 0.06 \text{ nmol/L}$ であった^{16)、17)} (*in vitro*)。

2) 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）^{17)、18)}。

3) 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^{19)、20)}。

4) 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²¹⁾。

(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

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VII-1 に示す²²⁾。

表VII-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} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
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

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²²⁾。

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。

〈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VII-2 に示す²³⁾。

表VII-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} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
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

VII. 薬物動態に関する項目

〈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VII-3 に示す²⁴⁾。

表VII-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} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
投与 1 日目	4.2 (3.8~11.8)	100±54	1,061±732 ^{a)}	9.1±5.4 ^{a)}
投与 7 日目	4.0 (1.7~7.9) ^{a)}	112±60 ^{a)}	1,370±1,165 ^{b)}	8.5±4.1 ^{b)}

平均値±標準偏差

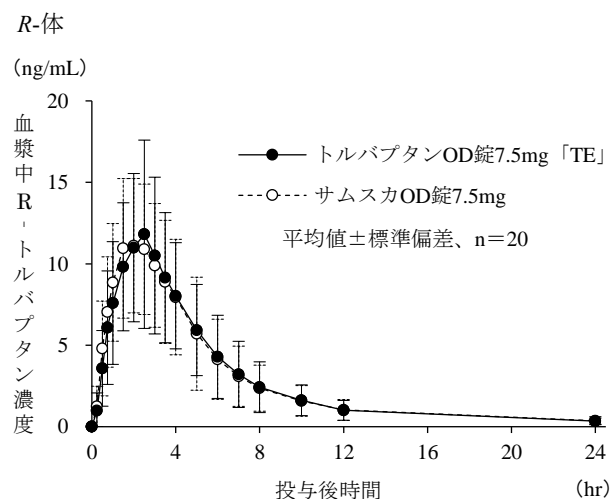
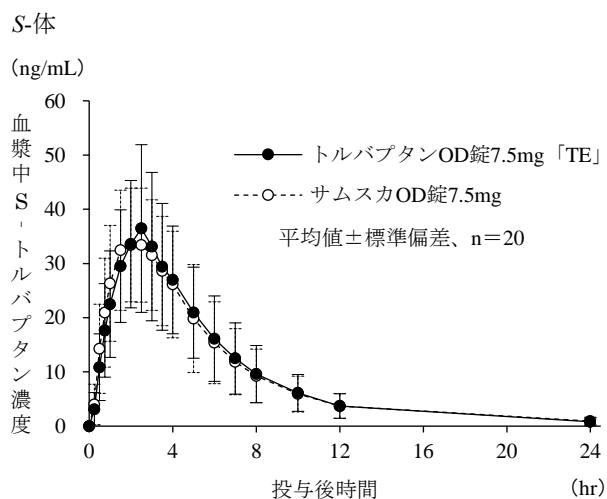
T_{max}のみ中央値(範囲)、20例(a)16例、b)15例)

3)生物学的同等性試験

①トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号に基づき、トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」とサムスカ OD 錠 7.5mg をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(トルバプタンとして 7.5mg)、健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与(水で服用及び水なしで服用)して 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(AUC₀₋₂₄、C_{max})について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。

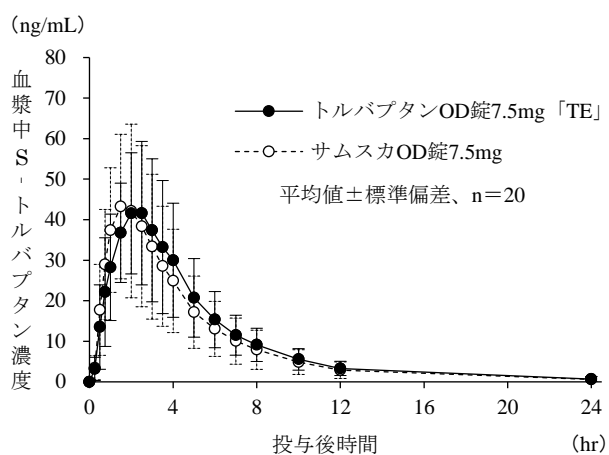
絶食時・水あり投与



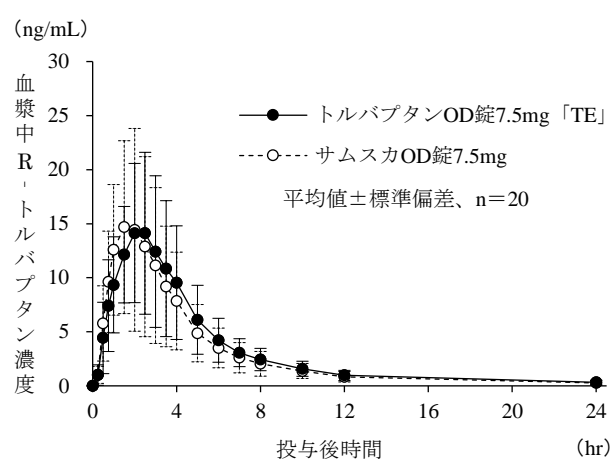
VII. 薬物動態に関する項目

絶食時・水なし投与

S-体

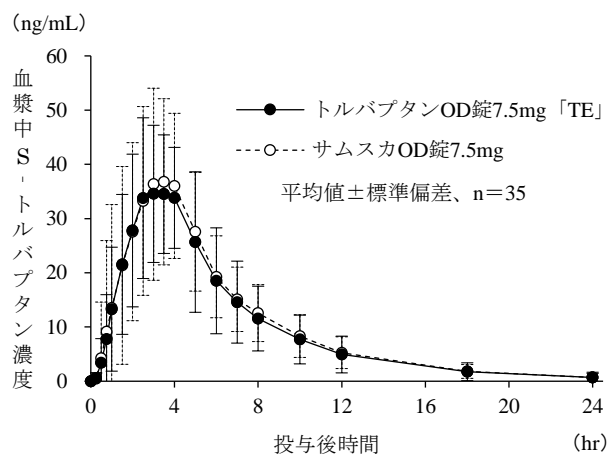


R-体

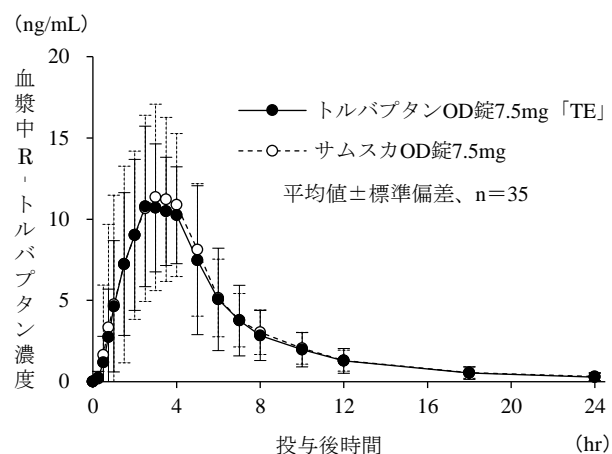


食後・水あり投与

S-体

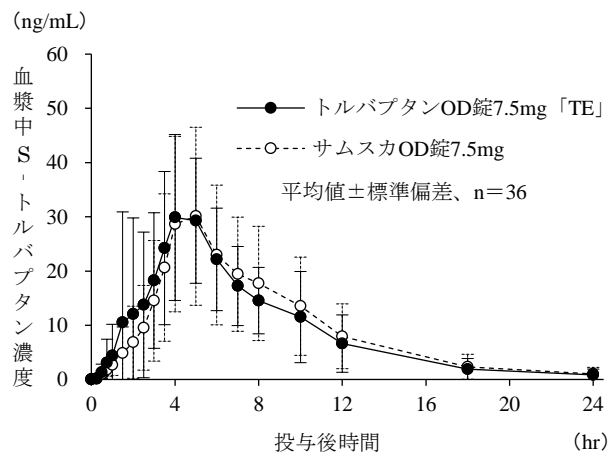


R-体

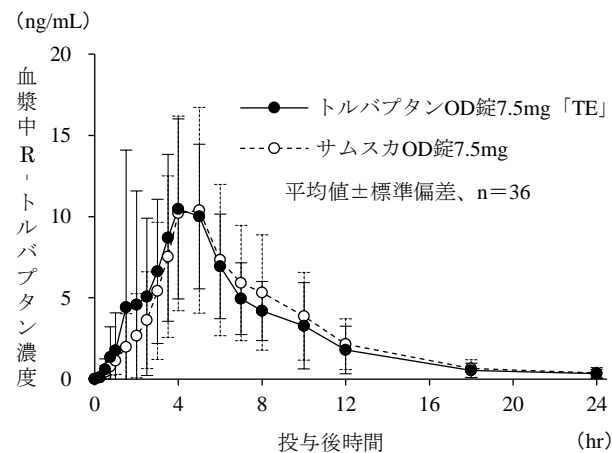


食後・水なし投与

S-体



R-体



VII. 薬物動態に関する項目

表VII-4. 健康成人男子にトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 を経口投与した時の薬物動態パラメータ
(各被験者の薬物動態値から算出)

			判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
絶食時 水あり (n=20)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	224.791±79.741	39.9831±14.1678	2.43±1.05	4.65±1.12
		サムスカ OD 錠 7.5mg	223.558±78.030	39.6829±9.2477	2.00±0.97	5.09±1.31
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	67.082±25.041	13.2868±5.5938	2.35±1.05	6.29±1.51
		サムスカ OD 錠 7.5mg	67.482±26.132	13.2173±3.9984	2.05±1.07	6.63±1.84
絶食時 水なし (n=20)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	238.014±88.622	47.8380±17.4696	2.00±0.81	4.54±1.33
		サムスカ OD 錠 7.5mg	223.771±108.595	48.8260±21.1818	1.55±0.48	4.05±1.37
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	74.645±30.714	16.1690±7.5447	1.96±0.75	5.67±1.65
		サムスカ OD 錠 7.5mg	70.231±37.053	16.5828±9.2182	1.50±0.46	5.46±1.70
食後 水あり (n=35)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	233.215±73.584	44.6032±13.0711	3.16±1.19	3.75±0.96
		サムスカ OD 錠 7.5mg	244.673±89.597	46.8480±18.0232	3.26±1.04	3.76±0.84
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	68.217±20.729	14.3254±4.4840	3.03±1.08	4.85±0.91
		サムスカ OD 錠 7.5mg	71.146±25.014	15.2159±6.4171	3.08±1.08	5.28±1.45
食後 水なし (n=36)	S-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	218.322±98.900	39.6110±17.8366	4.67±1.68	3.35±0.82
		サムスカ OD 錠 7.5mg	226.384±109.128	37.9014±16.2267	5.15±1.78	3.43±0.81
	R-体	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	69.885±31.314	14.6116±8.7105	4.63±1.67	3.98±0.82
		サムスカ OD 錠 7.5mg	72.029±34.098	13.4974±6.4370	4.97±1.72	4.01±0.86

(平均値±標準偏差)

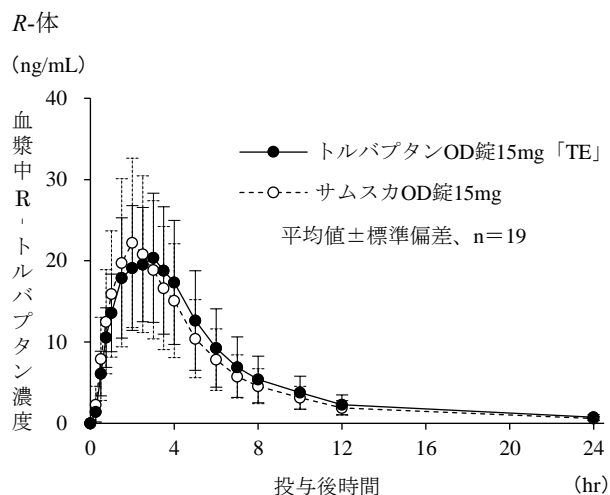
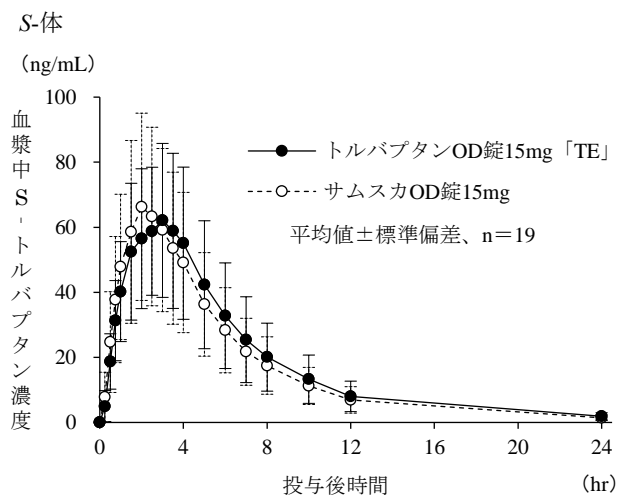
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」

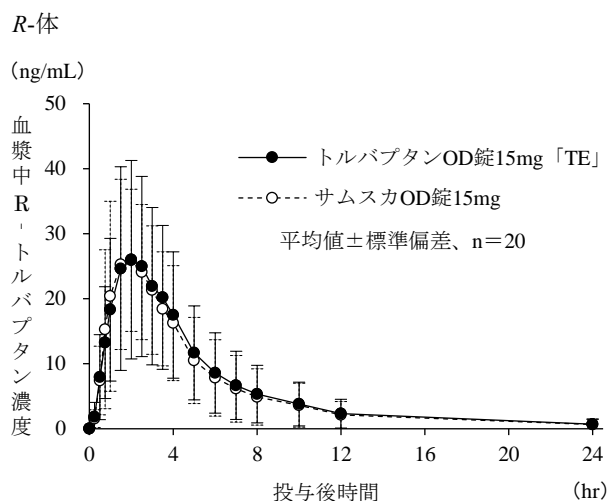
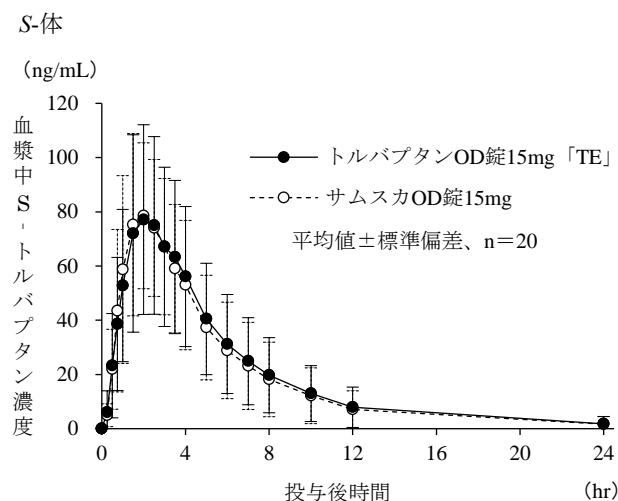
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号に基づき、トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 とサムスカ OD 錠 15mg をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（トルバプタンとして 15mg）、健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して S-トルバプタン及び R-トルバプタンの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC₀₋₂₄、C_{max}）について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

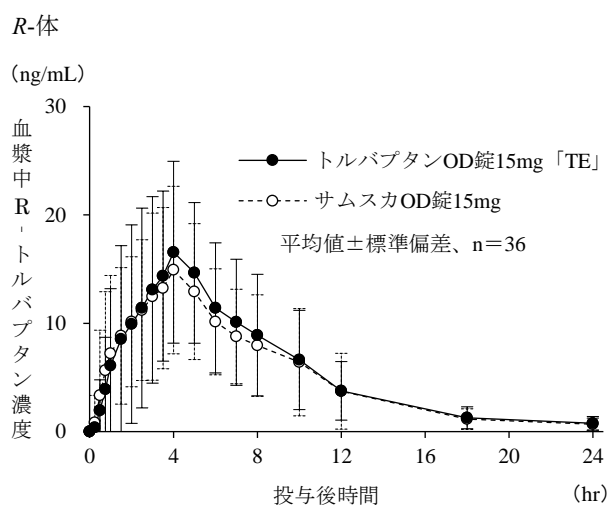
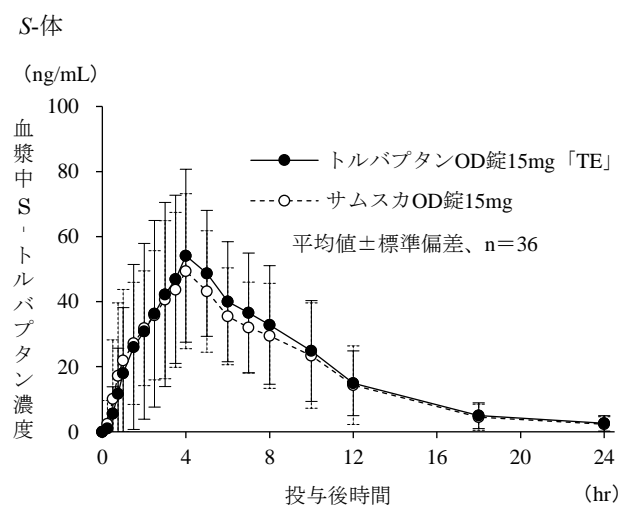
絶食時・水あり投与



絶食時・水なし投与



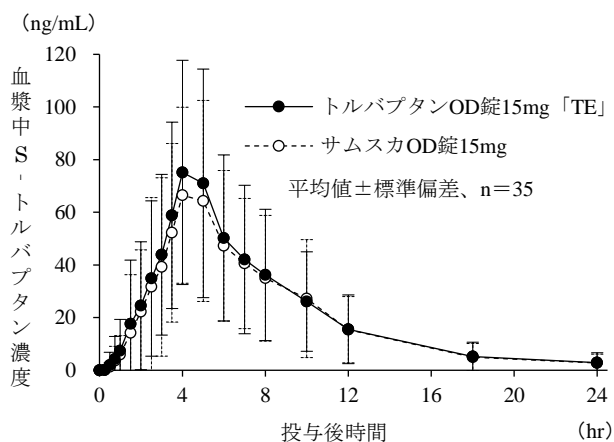
食後・水あり投与



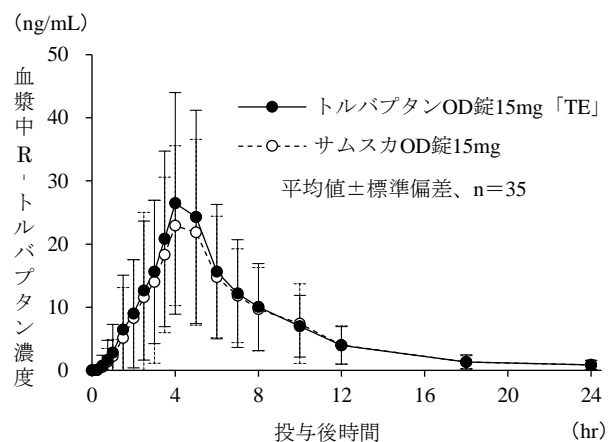
VII. 薬物動態に関する項目

食後・水なし投与

S-体



R-体



表VII-5. 健康成人男子にトルバブタン OD 錠 15mg 「TE」 を経口投与した時の薬物動態パラメータ

(各被験者の薬物動態値から算出)

			判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
絶食時 水あり (n=19)	S-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	439.255 ± 165.934	70.4314 ± 22.9470	2.55 ± 0.86	4.72 ± 0.78
		サムスカ OD 錠 15mg	415.240 ± 163.694	73.7260 ± 25.4429	2.26 ± 1.08	4.67 ± 0.97
	R-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	135.312 ± 48.915	23.4500 ± 7.8686	2.45 ± 0.78	5.93 ± 1.49
		サムスカ OD 錠 15mg	126.123 ± 46.998	24.5511 ± 9.5209	2.21 ± 1.12	5.82 ± 1.38
絶食時 水なし (n=20)	S-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	474.039 ± 255.849	86.7602 ± 32.2135	1.86 ± 0.63	4.32 ± 1.21
		サムスカ OD 錠 15mg	457.401 ± 241.722	87.2240 ± 27.4978	1.86 ± 0.56	4.15 ± 0.78
	R-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	147.574 ± 93.403	29.4882 ± 14.4398	1.83 ± 0.65	5.62 ± 2.06
		サムスカ OD 錠 15mg	141.347 ± 86.336	29.2815 ± 11.9470	1.76 ± 0.61	5.23 ± 0.72
食後 水あり (n=36)	S-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	464.322 ± 192.781	67.8125 ± 22.8344	4.21 ± 1.86	3.98 ± 1.02
		サムスカ OD 錠 15mg	435.169 ± 170.569	63.1572 ± 23.1192	4.49 ± 2.01	3.91 ± 0.99
	R-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	132.654 ± 56.924	21.2120 ± 7.8189	4.13 ± 1.95	4.26 ± 0.94
		サムスカ OD 錠 15mg	124.694 ± 50.356	19.6693 ± 7.8346	4.34 ± 1.95	4.22 ± 0.99
食後 水なし (n=35)	S-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	522.288 ± 289.388	95.1874 ± 37.5401	4.00 ± 1.17	3.87 ± 0.92
		サムスカ OD 錠 15mg	492.157 ± 272.541	88.5967 ± 33.8169	4.54 ± 1.79	3.90 ± 0.78
	R-体	トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	161.243 ± 86.395	33.7828 ± 15.4951	4.03 ± 1.18	4.31 ± 1.28
		サムスカ OD 錠 15mg	151.418 ± 80.564	30.8458 ± 13.1307	4.31 ± 1.45	4.38 ± 1.16

(平均値 ± 標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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²²⁾。

2) 併用薬の影響

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²⁵⁾ (外国人データ)。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

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²⁶⁾ (外国人データ)。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

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²⁷⁾ (外国人データ)。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

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²⁵⁾ (外国人データ)。(「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

⑤ ジゴキシシン

健康成人において、P 糖蛋白の基質であるジゴキシシン 0.25mg とトルバプタン 60mg^{注)} の併用により、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍になった。トルバプタンの C_{max} と AUC は、いずれも 1.1 倍になった²⁸⁾ (外国人データ)。(「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

⑥ロバスタチン

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²⁹⁾。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³⁰⁾(外国人データ)。

⑦アミオダロン

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³¹⁾(外国人データ)。

⑧ワルファリン

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³²⁾(外国人データ)。

⑨フロセミド、ヒドロクロチアジド

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チアジドの薬物動態に影響を与えなかった³³⁾(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

表VII-6. 健康成人男子に単回経口投与した時の消失速度定数^{10)、11)}

投与量	測定物質	投与条件	kel (hr ⁻¹)	
			絶食時	食後
7.5mg	S-体	水あり	0.163260±0.063767	0.197416±0.054324
	R-体		(n=20)	(n=35)
	S-体	水なし	0.170111±0.065940	0.220503±0.059690
	R-体		(n=20)	(n=36)
15mg	S-体	水あり	0.150592±0.024455	0.186404±0.050349
	R-体		(n=19)	(n=36)
	S-体	水なし	0.171428±0.045540	0.189508±0.046026
	R-体		(n=20)	(n=35)

(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

(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

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³⁴⁾（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³⁵⁾、ラット³⁶⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(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³⁶⁾。（「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(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

ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった³⁶⁾（*in vitro*、限外ろ過法）。

VII. 薬物動態に関する項目

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

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³⁷⁾ (*in vitro*)。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(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

健康成人に、¹⁴C-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³⁸⁾ (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。

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。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

9. 透析等による除去率

血液透析はトルバプタンの除去には有効ではないと考えられる。

10. 特定の背景を有する患者

(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・hr/mL、6,980ng・hr/mL 及び 3,890ng・hr/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・hr/mL、36.4ng・hr/mL 及び 37.5ng・hr/mL であった³⁹⁾ (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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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・hr/mL、重度肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）で 2,172ng・hr/mL であった⁴⁰⁾（母集団解析）。

(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⁴¹⁾。

11. その他

該当資料なし

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

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」〉

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]

〈トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」〉

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、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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」〉

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] (次ページへつづく)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

〈トルバプタンOD錠15mg「TE」〉

8. 重要な基本的注意

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 参照]

(次ページへつづく)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

（解説）

8.7 「V. 5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照

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

〈トルバプタン 0D 錠 7.5mg 「TE」〉

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]

〈トルバプタン 0D 錠 15mg 「TE」〉

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、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、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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

妊婦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³⁵⁾。また、動物実験（ウサギ³⁵⁾、ラット³⁶⁾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³⁶⁾。

(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

〈トルバプタン OD錠 7.5mg 「TE」〉

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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈トルバプタン OD錠 15mg 「TE」〉

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。

[7.5、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。[7.5 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]

(解説)

「VII. 6. (2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照

(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ため、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セントジョーンズワート）含有食品 [16.7.4 参照]	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。
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。

(次ページへつづく)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
バソプレシン誘導体 デスマプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある。	本剤のバソプレシン V ₂ -受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。

（解説）

「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照

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

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」〉

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]

（次ページへつづく）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇（1%未満）

本剤の利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇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）

〈トルバプタン 0D 錠 15mg 「TE」〉

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 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、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。

(次ページへつづく)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	

（次ページへつづく）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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。

<参考>

飲み忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く 1 回分を服用する。ただし、次の服用時間が近い場合は 1 回飛ばして次の通常の服用時間に 1 回分服用する。絶対に 2 回分を一度に服用することは避けること。

（飲み忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。）

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）⁴²⁾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 ヶ月の間に認められた。[8.5 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(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

「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照

(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：トルバブタン OD 錠 7.5mg 「TE」、15mg 「TE」

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：トルバブタン 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

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：トルバブタン OD 錠 7.5mg 「TE」・15mg 「TE」を服用される方へ
（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サムスカ OD 錠 7.5mg、15mg、30mg、サムスカ顆粒 1%

同効薬：アゾセミド、トラセミド、フロセミド、他

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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

販売名	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
トルバブタン OD 錠 7.5mg 「TE」	2022年2月15日	30400AMX00153000	2022年6月17日	2022年6月17日
トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」	2022年8月15日	30400AMX00333000	2022年12月9日	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

トルバブタン OD 錠 7.5mg 「TE」：2022年9月7日

「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」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

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

X. 管理的事項に関する項目

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 「TE」	2139011F3042	2139011F3042	129156801	622915601
トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」	2139011F4057	2139011F4057	129261901	622926101

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

薬価基準収載時に以下の通知が発出されている。

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について

（令和4年6月16日付保医発0616第1号、令和4年12月8日付保医発1208第1号）

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

本製剤の警告において、「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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 (7.5mg) [TVA0003]
- 2) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 (15mg) [TVA0004]
- 3) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (7.5mg) [TVA0005]
- 4) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (15mg) [TVA0006]
- 5) トーアエイヨー社内資料: 苛酷試験 (7.5mg) [TVA0007]
- 6) トーアエイヨー社内資料: 苛酷試験 (15mg) [TVA0008]
- 7) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (7.5mg) [TVA0009]
- 8) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (15mg) [TVA0010]
- 9) トーアエイヨー社内資料: 分割による影響 [TVA0011]
- 10) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 (7.5mg) [TVA0001]
- 11) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 (15mg) [TVA0002]
- 12) Matsuzaki M, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S33-S45 (PMID: 22120092)
- 13) 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)
- 14) 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 2.7.3.2、2.7.6.4)
- 15) 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)
- 16) Yamamura Y, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287(3): 860-867 (PMID: 9864265)
- 17) Miyazaki T, et al.: *Cardiovasc Drug Rev.* 2007; 25(1): 1-13 (PMID: 17445084)
- 18) Hirano T, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292(1): 288-294 (PMID: 10604960)
- 19) Miyazaki T, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S77-S82 (PMID: 22120096)
- 20) Onogawa T, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S67-S76 (PMID: 22120095)
- 21) Miyazaki T, et al.: *Hepato. Res.* 2013; 43(11): 1224-1230 (PMID: 23413814)
- 22) Kim S R, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S5-S17 (PMID: 22120090)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) Shoaf S E, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 73(4): 579-587 (PMID: 21988334)
- 26) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Application No.204441Orig1s000: Clinical Pharmacology Review
- 27) Shoaf S E, et al.: *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(2): 207-211 (PMID: 21853290)
- 28) Shoaf S E, et al.: *J Clin Pharmacol.* 2011; 51(5): 761-769 (PMID: 20679500)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) Shoaf S E, et al.: *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005; 10(3): 165-171 (PMID: 16211205)
- 32) Shoaf S E, et al.: *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2012; 1(2): 67-75 (PMID: 27121221)
- 33) Shoaf S E, et al.: *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50(2): 213-222 (PMID: 17703139)
- 34) Shoaf S E, et al.: *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012; 50(2): 150-156 (PMID: 22257581)
- 35) Oi A, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S91-S99 (PMID: 22120097)
- 36) Furukawa M, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S83-S89 (PMID: 22120098)
- 37) 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)
- 38) 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)

X I . 文献

- 39) Shoaf S E, et al.: *Kidney Int.* 2014; 85(4): 953-961 (PMID: 24048380)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) Torres V E, et al.: *N Engl J Med.* 2012; 367(25): 2407-2418 (PMID: 23121377)
- 43) トーアエイヨー社内資料: 粉碎後の安定性試験 [TVA0012]
- 44) トーアエイヨー社内資料: 簡易懸濁試験 [TVA0013]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2023年3月現在)

国名	販売名	剤形	含量 (mg)
米	SAMSCA	錠剤	15、30
	JYNARQUE	錠剤	15、30、45、60、90
英	SAMSCA	錠剤	7.5、15、30
	JINARC	錠剤	15、30、45、60、90
仏	SAMSCA	錠剤	7.5、15
	JINARC	錠剤	15、30、45、60、90
独	SAMSCA	錠剤	7.5、15、30
	JINARC	錠剤	15、30、45、60、90

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する患者

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 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³⁵⁾。また、動物実験 (ウサギ³⁵⁾、ラット³⁶⁾ で胚あるいは胎児移行が報告されている。

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³⁶⁾。

オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)^{注)}

D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

Animal studies have shown adverse effects on embryofetal development (embryofetal death, microphthalmia, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations), which were observed in conjunction with maternal toxicity, although a direct effect cannot be excluded. Tolvaptan should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2023/03/06 アクセス)

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。

(1) 粉砕

本剤を錠剤粉砕器で粉砕したものについて安定性試験を実施した。全ての保存条件及び試験項目において、試験開始時と比較して変化は認められなかった⁴³⁾。

表ⅩⅢ-1. 粉砕後の安定性

製剤	試験項目	開始時	温度		湿度		光	
			40℃		25℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
			褐色ガラス瓶（密栓）		ポリプロピレンチューブ（開栓）		ガラスシャーレ（蓋あり）	
			1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
7.5mg	性状	注	注	注	注	注	注	注
	含量 (表示量に対する (%))	101.0	101.0	100.8	100.8	100.8	101.0	100.9
15mg	性状	注	注	注	注	注	注	注
	含量 (表示量に対する (%))	101.5	101.7	101.4	101.6	101.6	102.3	101.1

注：薄い青色の粉末であった。

(1 ロット 3 回測定の平均値)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<試験方法>

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に本剤をそのまま 1 個投入してピストンを戻し、シリンジに約 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管チューブ（8Fr.）の注入端より、約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

<結果>

表ⅩⅢ-2. 崩壊・懸濁性及び通過性⁴⁴⁾

	崩壊・懸濁性	通過性
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。
トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。

ⅩⅢ. 備考

2. その他の関連資料

患者用説明書（A5版）

トルバプタンOD錠7.5mg「TE」・15mg「TE」
を服用される方へ

このお薬は、腎臓に作用して尿量を増やし、
体内の余分な水分を排泄するお薬です。



トルバプタンOD錠「TE」を服用される前に
次のような方は服用される前に主治医または薬剤師にお伝えください。

- 以前にこのお薬を服用して、かゆみ・発疹などのアレルギー症状が出たことがある方
- 口渇を感じないまたは水分摂取が困難、無尿、肝性脳症、高ナトリウム血症の方
- 冠動脈疾患または脳血管疾患、高カルシウム血症、腎障害がある方
- 妊婦または妊娠している可能性がある方、授乳中の方

トアイソ
表紙もお読みください

服用方法

- このお薬は、水なしで服用することもできます。
- 水なしで服用する場合、舌の上で唾液を含ませ舌で軽くつぶして、唾液とともに飲み込んでください。
- 寝たままの状態では水なしで飲まないでください。
- 水と一緒に服用する場合、コップ1杯くらいの水またはぬるま湯で服用してください。
- グレープフルーツジュースと一緒に飲まないでください。同時に飲むと薬の作用が強くなるおそれがあります。
- 2回分を一度に飲まないでください。飲み忘れに気がついた場合は、すぐに1回分を飲んでください。ただし、次に飲む時間が近い場合は1回とばして、次の服用時間に1回分を飲んでください。

服用中は以下のことに注意してください

- この薬の使用中に、口渇、脱水などの症状（疲れやすい、体重が減るなど）があらわれた場合には、水分補給を行ってください。
- このお薬の副作用として、頭痛、めまい、口渇、便秘、頻尿、多尿、疲労、多飲症などがあります。

上記のような症状があらわれた場合は、医師または薬剤師にご相談ください。

トアイソ
2022年8月
TV003008-202208-A



製造販売

トアエイ株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地