

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 3.75mg「TE」

トルバプタンOD錠 7.5mg「TE」

トルバプタンOD錠 15mg「TE」

Tolvaptan OD Tablets 3.75mg「TE」・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 3.75mg「TE」：1錠中に日局トルバプタン 3.75mg 含有 トルバプタン OD 錠 7.5mg「TE」：1錠中に日局トルバプタン 7.5mg 含有 トルバプタン OD 錠 15mg「TE」：1錠中に日局トルバプタン 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		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	3.75mg	2025年8月15日	2025年12月5日	2025年12月5日
	7.5mg	2022年2月15日	2022年6月17日	2022年6月17日
	15mg	2022年8月15日	2022年12月9日	2022年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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 くすり相談窓口 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2026年4月改訂の電子添文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…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
2. 一般名…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 13
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 13
9. 溶出性…………… 14
10. 容器・包装…………… 21
11. 別途提供される資材類…………… 21
12. その他…………… 21

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 22
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 22
3. 用法及び用量…………… 22
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 23
5. 臨床成績…………… 24

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…………… 29
2. 薬理作用…………… 29

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 30
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 37
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 38
4. 吸収…………… 38
5. 分布…………… 38
6. 代謝…………… 39
7. 排泄…………… 39
8. トランスポーターに関する情報…………… 39
9. 透析等による除去率…………… 39
10. 特定の背景を有する患者…………… 40
11. その他…………… 40

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…………… 41
2. 禁忌内容とその理由…………… 41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 41
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 43
7. 相互作用…………… 45
8. 副作用…………… 46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 48
10. 過量投与…………… 48
11. 適用上の注意…………… 49
12. その他の注意…………… 49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 50
2. 毒性試験…………… 50

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 51
2. 有効期間…………… 51
3. 包装状態での貯法…………… 51
4. 取扱い上の注意…………… 51
5. 患者向け資材…………… 51

目 次

6. 同一成分・同効薬	51
7. 国際誕生年月日	51
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	52
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	52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
11. 再審査期間	52
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	53
X I. 文献	
1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	55
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56
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	57
2. その他の関連資料	58

略語表

略語	略語内容
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease／常染色体優性多発性のう胞腎
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	creatin 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
eGFR	estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過量
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。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。トルバプタン OD 錠 15mg「TE」は 2022 年 8 月に承認を取得、2022 年 12 月に発売した。トルバプタン OD 錠 3.75mg「TE」は 2025 年 8 月に承認を取得、2025 年 12 月に発売した。更に、2026 年 4 月に「腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」の効能又は効果、用法及び用量を追加する一部変更承認を取得した。

なお、トルバプタン OD 錠 7.5mg「TE」及びトルバプタン OD 錠 15mg「TE」は、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、トルバプタン OD 錠 3.75mg「TE」はトーアエイヨー株式会社、ニプロ株式会社の 2 社で各々後発医薬品として共同開発を実施し、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)腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制に効果が期待できる。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (3)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)トルバプタン口腔内崩壊錠として 3.75mg の低用量規格をラインナップした。
- (2)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）
- (3)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）

I. 概要に関する項目

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
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：「I. 6. RMP の概要」の項参照 （「X III. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材：「I. 6. RMP の概要」の項参照 （「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）
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、令和7年12月4日付 保医発1204第5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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

＜腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制＞

常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の処方箋より、常染色体優性多発性のう胞腎の患者の用法及び用量と考えられる場合は、承認条件に基づき、登録医師による処方であることを確認した上で調剤すること。

＜登録医師の確認方法＞

- ① 大塚製薬医療関係者向けサイト e ライブラリ内の登録医師情報検索専用サイトで処方医の登録状況を検索する。

<https://www.otsuka-elibrary.jp/var/pkdel/doctor/search>

- ② ①で確認できない場合、処方医へ登録状況を確認する。
- ③ さらに、②で確認できない場合、調剤せずに下記に問い合わせる。

登録医師情報確認専用ダイヤル 0120-785-868

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
口渇、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群、脱水、血栓症・血栓塞栓症、腎不全・腎機能障害、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、痛風・高尿酸血症、浮動性めまい、高カリウム血症、糖尿病・高血糖、緑内障、失神・意識消失	薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）、消化管出血	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成と提供 [資材①：トルバプタン OD 錠「TE」を処方いただく前に（適応症：ADPKD）] ・患者向け資材の作成と提供 [資材②：トルバプタン OD 錠「TE」を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）] ・企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 ・専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD） ・投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD） ・投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD） ・特定の検査の実施の促進（ADPKD）

※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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」

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 3.75mg 「TE」

Tolvaptan OD Tablets 7.5mg 「TE」

Tolvaptan OD Tablets 15mg 「TE」

(3) 名称の由来

一般名+剤形+含量+「屋号」

(「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)

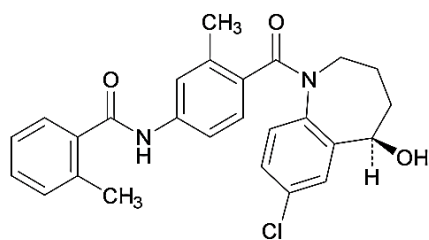
(2) 洋名 (命名法)

Tolvaptan (JAN、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: $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$

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*-1-benzazepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide

Ⅱ. 名称に関する項目

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

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→50）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 3.75mg 「TE」	薄い青色の円形の素錠 （口腔内崩壊錠）			
		直径 5.6mm 厚さ 2.3mm 質量 50mg		
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 3.75mg 「TE」	日本薬局方 トルバプタン 3.75mg	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 7.5mg 「TE」	日本薬局方 トルバプタン 7.5mg	
トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」	日本薬局方 トルバプタン 15mg	

IV. 製剤に関する項目

(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) 長期保存試験

全ての試験項目において規格に適合した。

表IV-1. トルバブタンOD錠7.5mg「TE」長期保存試験¹⁾ 保存条件：25℃ 60%RH、包装形態：PTP/アルミピロー

試験項目	保存期間				
	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	注	注	注	注	注
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

注：薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。（3ロット各3回測定 of 最小値～最大値、又は平均値）

表IV-2. トルバブタンOD錠15mg「TE」長期保存試験²⁾ 保存条件：25℃ 60%RH、包装形態：PTP/アルミピロー

試験項目	保存期間				
	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	注	注	注	注	注
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

注：薄い青色の両面割線入りの素錠であった。（3ロット各3回測定 of 最小値～最大値、又は平均値）

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規格に適合した。

表IV-3. トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」 加速試験³⁾

保存条件：40℃ 75%RH、包装形態：PTP/アルミピロー/紙箱

試験項目	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	注	注	注	注
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
崩壊性（崩壊時間（秒））	7～12	11～15	11～16	10～15
溶出性（120 分間の溶出率（%））	91～99	92～97	90～103	85～92
含量（表示量に対する（%））	98.6	98.6	98.3	98.9

注：薄い青色の円形の素錠であった。

（3ロット各3回測定 of 最小値～最大値、又は平均値）

表IV-4. トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 加速試験⁴⁾ 保存条件：40℃ 75%RH、包装形態：PTP/アルミピロー

試験項目	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	注	注	注	注
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

注：薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。（3ロット各3回測定 of 最小値～最大値、又は平均値）

表IV-5. トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 加速試験⁵⁾ 保存条件：40℃ 75%RH、包装形態：PTP/アルミピロー

試験項目	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	注	注	注	注
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

注：薄い青色の両面割線入りの素錠であった。

（3ロット各3回測定 of 最小値～最大値、又は平均値）

IV. 製剤に関する項目

(3) 苛酷試験

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」 は溶出の遅延が認められたが、全ての試験項目において規格に適合した。

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 及びトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 は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規格に適合した。

表IV-6. トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」 苛酷試験⁶⁾

保存条件：50℃ 75%RH、保存形態：ガラスシャーレ（開放）

試験項目	保存期間	
	開始時	2 ヶ月
性状	薄い青色の円形の素錠であった。	薄い青色の円形の素錠であった。
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
硬度（N） （変化率（%））	42 （－）	47 （11.9）
崩壊性（崩壊時間（秒））：平均値	10	10
溶出性（120 分間の溶出率（%）） ：最小値～最大値	94～99	83～88
含量（表示量に対する（%））：平均値	99.1	99.1

（1 ロット 3 回測定（硬度は 1 回））

表IV-7. トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 苛酷試験⁷⁾

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）

試験項目	保存期間	
	開始時	2 ヶ月
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

表IV-8. トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 苛酷試験⁸⁾

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）

試験項目	保存期間	
	開始時	2 ヶ月
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 3.75mg 「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 (42N→27N) が認められたが、2.0kgf (19.6N) 以上であった。また、光により性状 (色差) に変化が認められたが、性状 (外観) は規格内であった。その他の保存条件及び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ず規格に適合した。

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。

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。

表IV-9. トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」 無包装状態での安定性⁹⁾

試験項目	開始時	温度		湿度		光	
		40℃		25℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
		ガラス瓶 (密栓)		ガラスシャーレ (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
性状 (外観)	注	注	注	注	注	注	注
性状 (色差) (ΔE)	—	0.64	0.76	1.11	1.40	2.25	3.36
硬度 (N) (変化率 (%))	42 (-)	43 (2.4)	41 (-2.4)	28 (-33.3)	27 (-35.7)	41 (-2.4)	41 (-2.4)
崩壊性 (崩壊時間 (秒)) : 平均値	10	15	16	7	8	11	11
溶出性 (120 分間の溶出率 (%)) : 最小値~最大値	94~99	94~100	92~96	92~97	88~91	92~97	92~97
含量 (表示量に対する (%)) : 平均値	99.1	98.9	98.4	98.9	98.2	98.6	98.6

注：薄い青色の円形の素錠であった。

(1 ロット 3 回測定 (色差及び硬度は 1 回))

IV. 製剤に関する項目

表IV-10. トルバブタン OD 錠 7.5mg 「TE」 無包装状態での安定性¹⁰⁾

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
性状	注	注	注	注	注	注	注
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

注：薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠であった。(1ロット3回測定 (硬度、崩壊性及び溶出性は1回))

表IV-11. トルバブタン OD 錠 15mg 「TE」 無包装状態での安定性¹¹⁾

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
性状	注	注	注	注	注	注	注
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

注：薄い青色の両面割線入りの素錠であった。(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

(5)分割後の安定性

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」の分割品は全ての保存条件及び試験項目において、変化は認められなかった。

表IV-12. トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 分割後の安定性¹²⁾

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
性状	注	注	注	注	注	注	注
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

(1 ロット 3 回測定 (崩壊性及び溶出性は 1 回))

注 : 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。

表IV-13. トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 分割後の安定性¹²⁾

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
性状	注	注	注	注	注	注	注
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

注 : 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。(1 ロット 3 回測定 (崩壊性及び溶出性は 1 回))

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

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、サムスカ OD 錠 7.5mg を標準製剤として溶出挙動を検討した¹³⁾。

<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

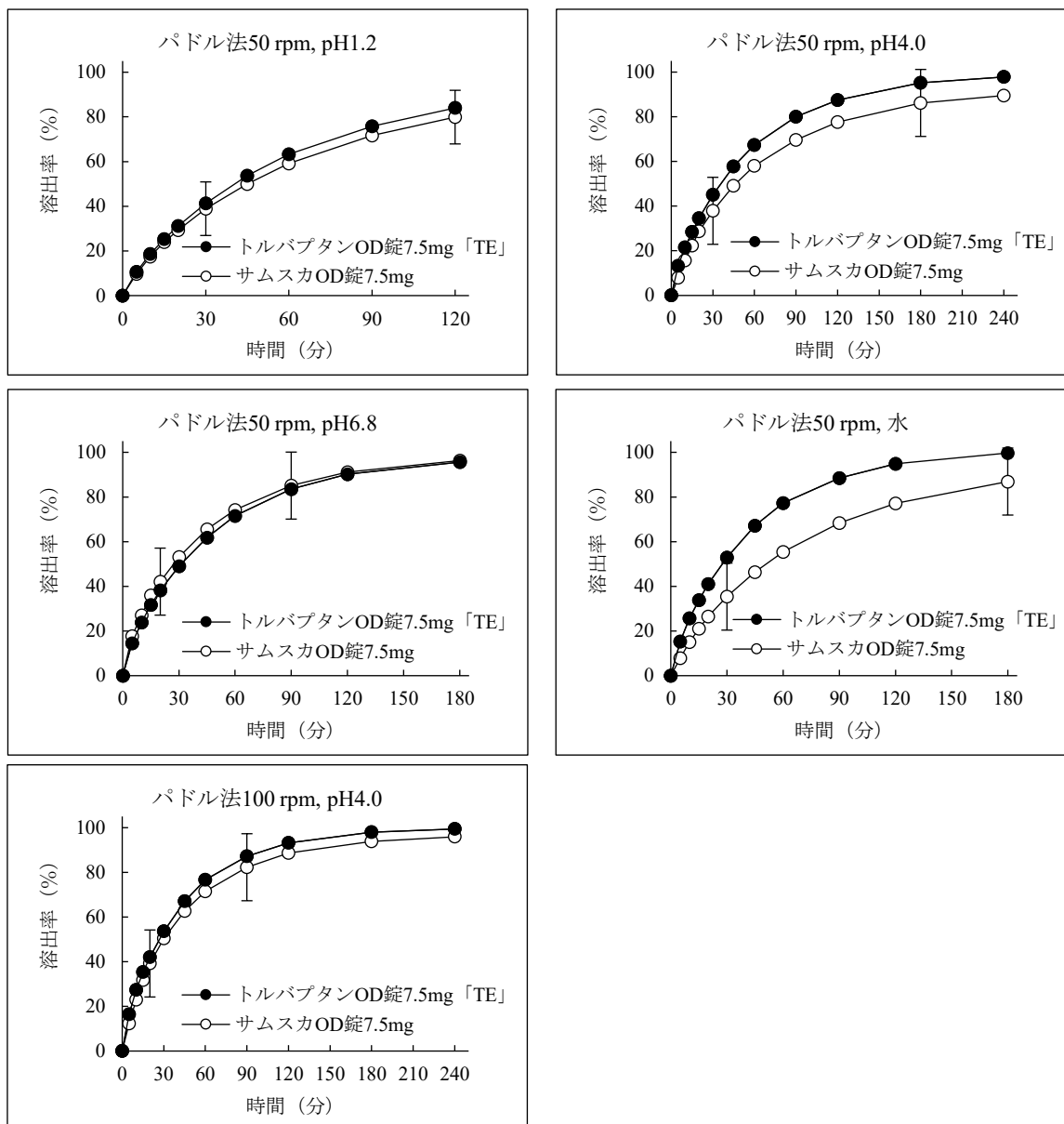
回転数及び試験液：50rpm	pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液）
	pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
	pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液）
	水
100rpm	pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

<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-14）。

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-14. 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、サムスカ OD 錠 15mg を標準製剤として溶出挙動を検討した¹⁴⁾。

<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

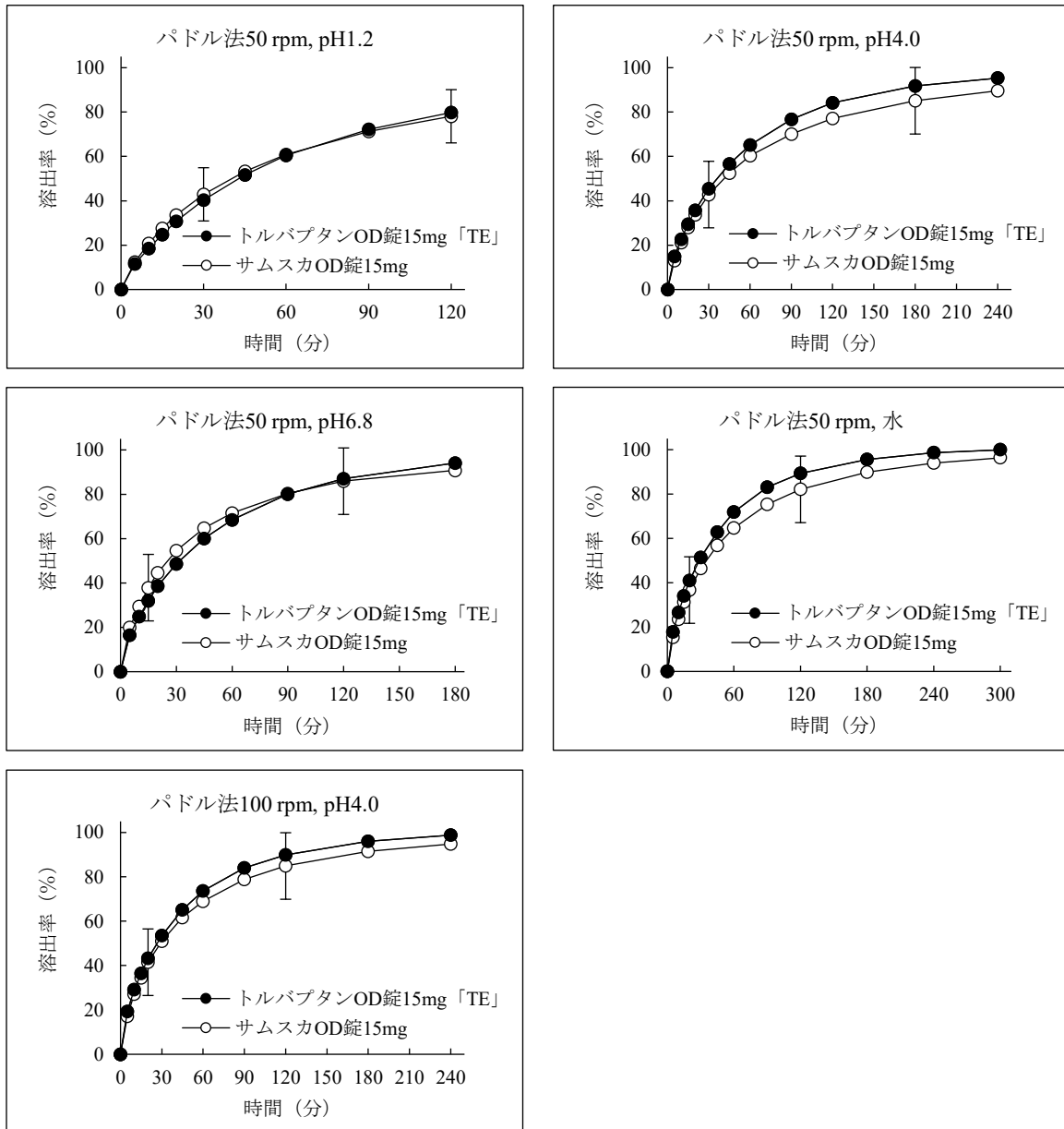
試験液の温度：37℃±0.5℃

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ので、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-15）。

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 $\bar{x} \pm s$ で示す。)

IV. 製剤に関する項目

表IV-15. 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。

(3)トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」

「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」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」を標準製剤として溶出挙動を検討した¹⁵⁾。

<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

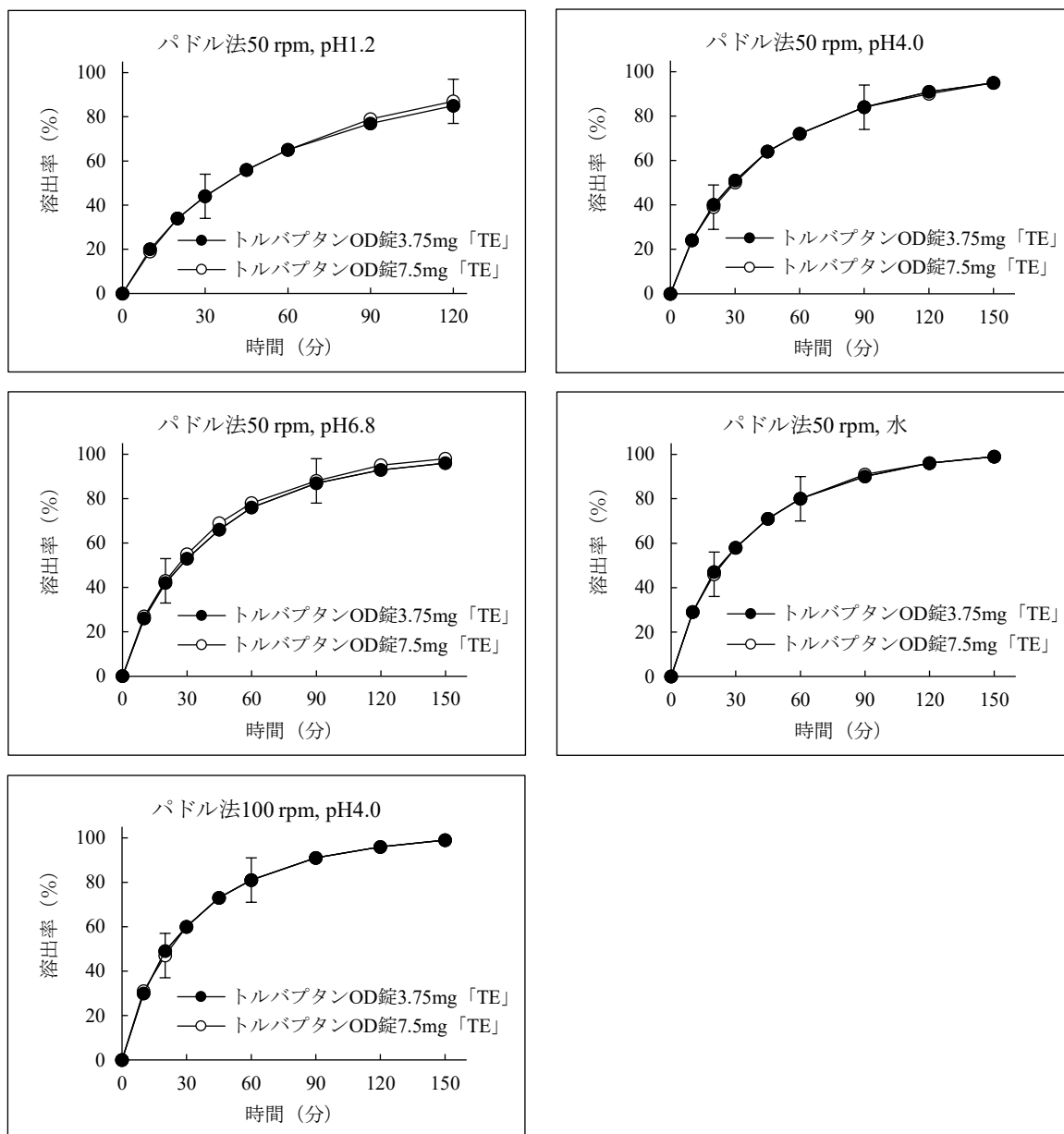
100rpm

pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）

<結果>

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」及びトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は同等と判断され、生物学的に同等とみなされた（図IV-3、表IV-16、表IV-17）。

IV. 製剤に関する項目



図IV-3. 各試験条件におけるトルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」 及びトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」 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±10%の範囲を $\bar{x} \pm 10\%$ で示す。)

IV. 製剤に関する項目

表IV-16. 試験製剤（トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」）及び標準製剤（トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」）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⁾	44	44	0	適合
		120分 ²⁾	85	87	2	
	pH4.0	20分 ¹⁾	40	39	1	適合
		90分 ²⁾	84	84	0	
	pH6.8	20分 ¹⁾	42	43	1	適合
		90分 ²⁾	87	88	1	
	水	20分 ¹⁾	47	46	1	適合
		60分 ²⁾	80	80	0	
100 rpm	pH4.0	20分 ¹⁾	49	47	2	適合
		60分 ²⁾	81	81	0	

1) 標準製剤の平均溶出率が40%付近の適当な時点

2) 標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点

判定基準：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。

表IV-17. 最終比較時点における試験製剤（トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」）の平均溶出率と個々の溶出率の比較（n=12）

試験条件		最終比較 時点	個々の溶出率（%）		平均値との差の 最大値（%）	判定
回転数	試験液		最小値～最大値	平均値		
50 rpm	pH1.2	120分	83～88	85	3	適合
	pH4.0	90分	82～86	84	2	適合
	pH6.8	90分	84～88	87	3	適合
	水	60分	78～83	80	3	適合
100 rpm	pH4.0	60分	81～83	81	2	適合

判定基準：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。

IV. 製剤に関する項目

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 3.75mg 「TE」〉

20 錠 [PTP (10 錠×2)]

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

〈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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

自動錠剤分包機による分包試験

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」を自動錠剤分包機（Eser-V ES-M320J5 株式会社タカゾノ）の最上段のカセットに充填し、標準の速度で分包（5 錠/包×20 包）した結果、1 包当たりの錠数は設定値どおりであり、錠剤の割れ欠けは認められなかった¹⁶⁾。

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」を自動錠剤分包機（Crestage-Lite SLY-045J1、FUS-051J1 株式会社タカゾノ）の最上段のカセットに充填し、標準の速度で分包（5 錠/包×20 包×3 回）した結果、1 包当たりの錠数は設定値どおりであり、錠剤の割れ欠けは認められなかった¹⁷⁾。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈トルバプタン OD錠 3.75mg「TE」、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

○腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

〈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

○腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

(参考)

	OD錠 3.75mg OD錠 7.5mg	OD錠 15mg
心不全における体液貯留	○	○
肝硬変における体液貯留	○	—
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○

○：効能あり、—：効能なし

2. 効能又は効果に関連する注意

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

5.1 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。

・両側総腎容積が 750mL 以上であること。

・腎容積増大速度が概ね 5%/年以上であること。臨床試験には、両側腎容積 750mL 以上で、腎容積の増加が速いと推定される患者を組み入れた。[17.1.3 参照]

5.2 投与開始時のクレアチンクリアランスが 60mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

臨床試験には、投与開始時のクレアチンクリアランスが 60mL/min 以上の患者を組み入れた。[17.1.3 参照]

(解説)

「V. 5. (4)検証的試験」の項参照

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。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回 (朝 45mg、夕方 15mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90mg (朝 60mg、夕方 30mg)、1 日 120mg (朝 90mg、夕方 30mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120mg までとする。

V. 治療に関する項目

(参考)

	投与方法	投与量
心不全における体液貯留	1日1回	15mg
肝硬変における体液貯留	1日1回	7.5mg
常染色体優性多発性のう胞腎	1日2回	開始用量 1日 60mg (朝 45mg、夕方 15mg) ↓ 1日 90mg (朝 60mg、夕方 30mg) (漸増) 1日 120mg (朝 90mg、夕方 30mg)

(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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

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]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

7.7 夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前 4 時間以上空けることが望ましい。

(次ページへつづく)

V. 治療に関する項目

7.8 CYP3A4 阻害剤との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。[10.2、16.7.1-16.7.3 参照]

通常の用法及び用量	弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (通常用量の 1/2 量)	強力な CYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量 (通常用量の 1/4 量)
1 日 60mg (朝 45mg、夕方 15mg)	1 日 30mg (朝 22.5mg、夕方 7.5mg)	1 日 15mg (朝 11.25mg、夕方 3.75mg)
1 日 90mg (朝 60mg、夕方 30mg)	1 日 45mg (朝 30mg、夕方 15mg)	1 日 22.5mg (朝 15mg、夕方 7.5mg)
1 日 120mg (朝 90mg、夕方 30mg)	1 日 60mg (朝 45mg、夕方 15mg)	1 日 30mg (朝 22.5mg、夕方 7.5mg)

(解説)

7.8 「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照

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

トルバブタン錠の成績を以下に示す。

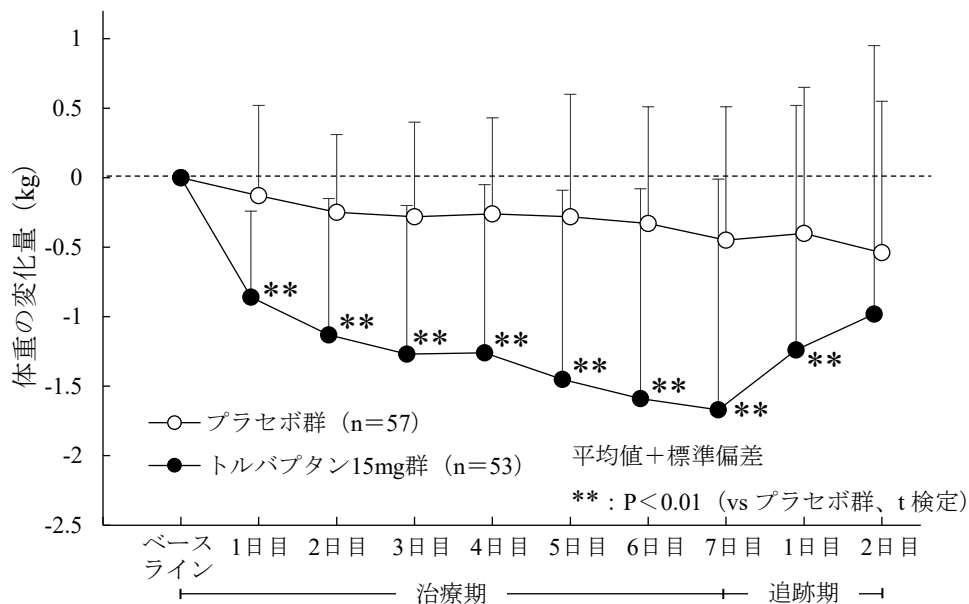
〈心不全における体液貯留〉

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、トルバブタン 15mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバブタン 15mg 群 -1.54 ± 1.61 kg (ベースライン: 59.42 ± 12.30 kg、53 例) (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 -0.45 ± 0.93 kg (ベースライン: 55.68 ± 12.60 kg、57 例) であり、トルバブタン群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた ($p < 0.0001$ 、t 検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した (図 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^{18), 19)}。

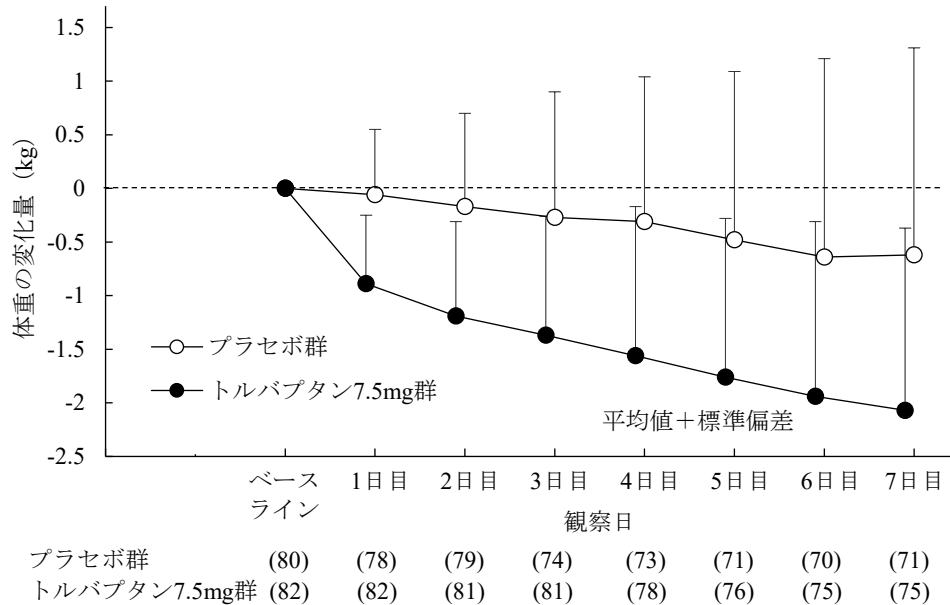
〈肝硬変における体液貯留〉

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 $-1.95 \pm 1.77\text{kg}$ （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²⁰⁾。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

第Ⅲ相国際共同試験

常染色体優性多発性のう胞腎患者 (1,444 例、日本人患者 177 例を含む) を対象とした二重盲検比較試験において、トルバプタン 45mg/15mg、60mg/30mg、90mg/30mg 又はプラセボを朝、夕 1 日 2 回 3 年間経口投与した。

対象とした常染色体優性多発性のう胞腎患者は、以下の条件を満たした。①20 歳 (海外は 18 歳) 以上 50 歳以下、②無作為割付前 31 日以内のクレアチニンクリアランスが 60mL/min 以上、③無作為割付時の MRI により腎容積の増加が速いと推定される患者 (両側腎容積 750mL 以上)。

投与は、1 日 60mg (朝 45mg、夕 15mg) より開始し、忍容性が認められれば、1 日 90mg (朝 60mg、夕 30mg)、1 日 120mg (朝 90mg、夕 30mg) と 1 週ごとに漸増し、各被験者が長期間服用可能な最大用量を 3 年間投与した。

V. 治療に関する項目

主要評価項目である両側腎容積の変化率の群間差は-2.7%/年（トルバプタン群：2.8%/年の増加、プラセボ群：5.5%/年の増加）となり、プラセボ群に比ベトルバプタン群で変化率を有意に減少させた（ $p < 0.001$ ）。また、常染色体優性多発性のう胞腎の臨床症状に関する複合評価項目（腎機能悪化、腎臓痛、高血圧悪化、アルブミン尿悪化）においても、複合イベントの発現リスクを有意に減少させた（表V-3）。複合評価項目の各項目及び腎機能の変化の結果については、表V-3に示す。日本人部分集団においても同様な結果であった²¹⁾。

表V-3. 常染色体優性多発性のう胞腎における各評価項目の結果²²⁾

		全体集団		日本人集団		
		トルバプタン群	プラセボ群	トルバプタン群	プラセボ群	
腎容積の変化率	変化率 ^{a)}	2.80 (n=819)	5.51 (n=458)	1.27 (n=106)	5.04 (n=58)	
	群間差 (p 値) ^{e)}	-2.708 ($p < 0.0001$)		-3.770 ($p < 0.0001$)		
複合評価項目	イベント数 ^{b)}	43.94 (n=961)	50.04 (n=483)	40.98 (n=118)	51.87 (n=59)	
	ハザード比 (p 値) ^{f)}	0.865 ($p = 0.0095$)		0.771 ($p = 0.1281$)		
複合評価項目における各項目	腎機能悪化	イベント数 ^{b)}	1.85 (n=961)	4.84 (n=483)	1.33 (n=118)	8.25 (n=59)
		ハザード比 (p 値) ^{f)}	0.386 ($p < 0.0001$)		0.167 ($p = 0.0011$)	
	腎臓痛	イベント数 ^{b)}	4.73 (n=961)	7.30 (n=483)	2.33 (n=118)	2.95 (n=59)
		ハザード比 (p 値) ^{f)}	0.642 ($p = 0.0071$)		0.767 ($p = 0.6564$)	
	高血圧悪化	イベント数 ^{b)}	30.74 (n=961)	32.05 (n=483)	28.32 (n=118)	31.83 (n=59)
		ハザード比 (p 値) ^{f)}	0.942 ($p = 0.4223$)		0.863 ($p = 0.5248$)	
	アルブミン尿悪化	イベント数 ^{b)}	8.17 (n=961)	7.75 (n=483)	9.00 (n=118)	8.84 (n=59)
		ハザード比 (p 値) ^{f)}	1.037 ($p = 0.7420$)		0.994 ($p = 0.9827$)	
腎機能 ^{c)} の変化	変化量 ^{d)}	-2.609 (n=842)	-3.812 (n=464)	-4.837 (n=108)	-6.279 (n=58)	
	群間差 (p 値) ^{e)}	1.203 ($p < 0.0001$)		1.442 ($p = 0.0119$)		

a) %/年

b) イベント/100 観察人年

c) 血清クレアチニンの逆数

d) (mg/mL)⁻¹/年

e) 線形混合モデルによる投与群と時間の交互作用項の検定により算出

f) イベント発生までの時間（再発を含む）について、投与群を因子とした proportional rates/means model を用いて算出

副作用発現頻度は、961 例（日本人 118 例を含む）中 851 例（88.6%）であった。主な副作用は、口渇 525 例（54.6%）、多尿 366 例（38.1%）、夜間頻尿 280 例（29.1%）、頻尿 223 例（23.2%）、口内乾燥 152 例（15.8%）、頭痛 129 例（13.4%）及び多飲症 100 例（10.4%）であった²²⁾。

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

V. 治療に関する項目

(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、最新の電子添文を参照すること。

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²³⁾。また、多発性のう胞腎においてはバソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇を抑制することにより、腎容積及び腎のう胞の増大を抑制する²⁴⁾。

(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²⁵⁾、²⁶⁾ (*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）²⁶⁾、²⁷⁾。

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²⁸⁾、²⁹⁾。

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³⁰⁾ 下の。

5) のう胞腎進行抑制作用

トルバプタンは、多発性のう胞腎の動物モデルである *pcy* マウス、*Pkd2*^{WS25/-}マウス及び PCK ラットにおいて腎容積の増大を抑制した^{31)~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

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³⁴⁾。

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、肝硬変における体液貯留7.5mg及び常染色体優性多発性のう胞腎60～120mg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³⁴⁾。

注) 本剤の承認された1日用量は、心不全における体液貯留15mg、肝硬変における体液貯留7.5mg及び常染色体優性多発性のう胞腎60～120mg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³⁵⁾。

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³⁶⁾。

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

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

常染色体優性多発性のう胞腎患者に 1 日 120mg を 2 回 (90mg、30mg) に分けて 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを表VII-4 に示す³⁷⁾ (外国人データ)。

表VII-4. 常染色体優性多発性のう胞腎患者にトルバプタン 1 日 120mg を 7 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng・hr/mL)
投与 7 日目	2.0 (1.0~9.0)	716±344	6,570±3,230

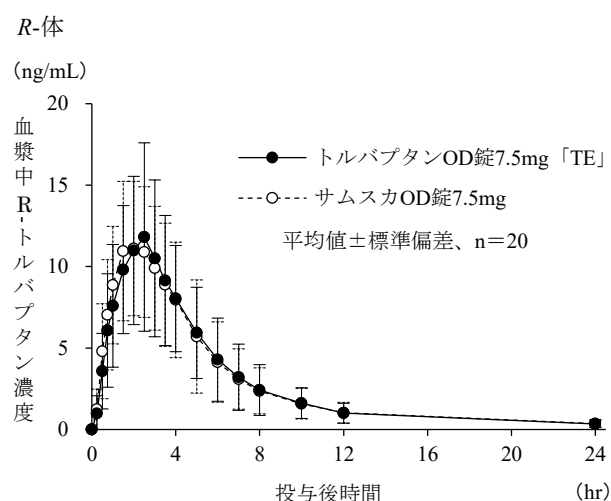
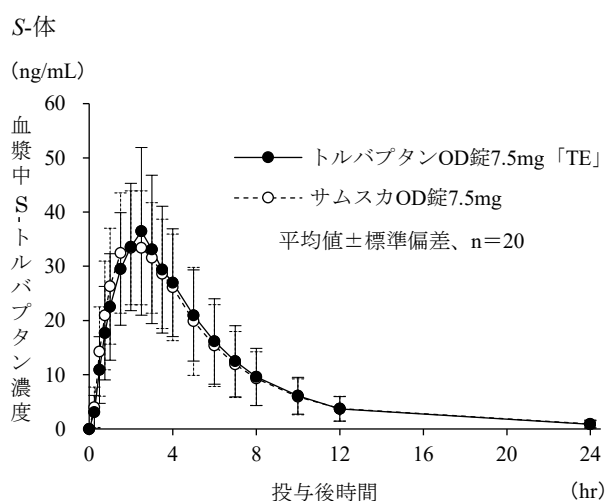
平均値±標準偏差、T_{max}のみ中央値(範囲)、12例

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¹³⁾。

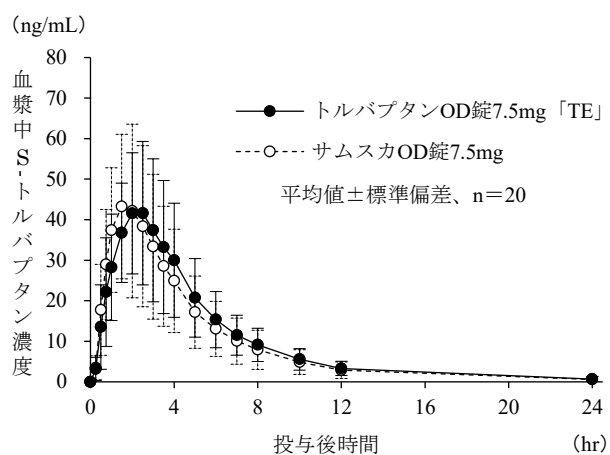
絶食時・水あり投与



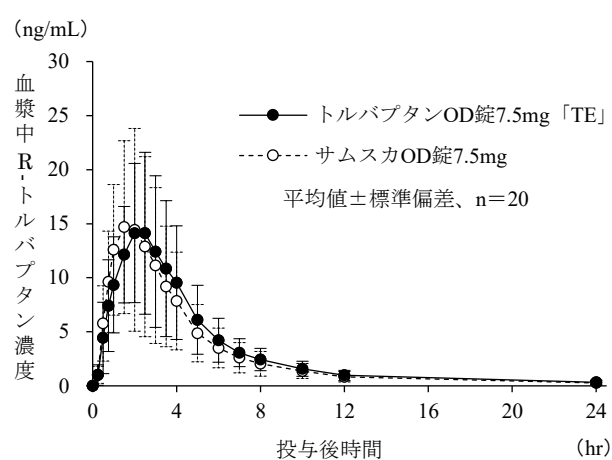
VII. 薬物動態に関する項目

絶食時・水なし投与

S-体

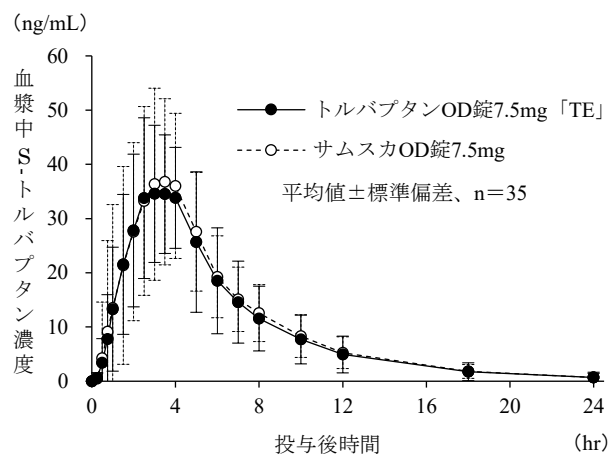


R-体

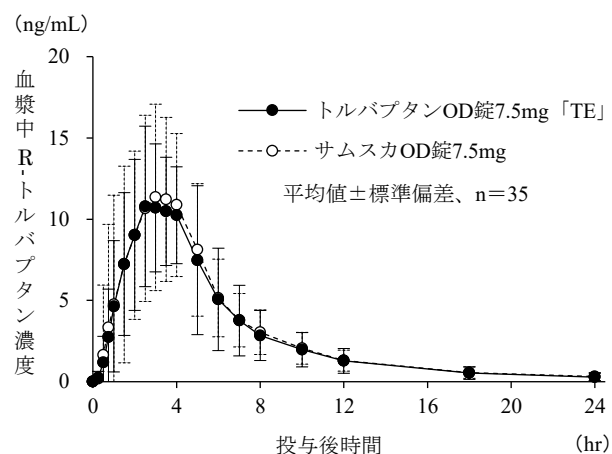


食後・水あり投与

S-体

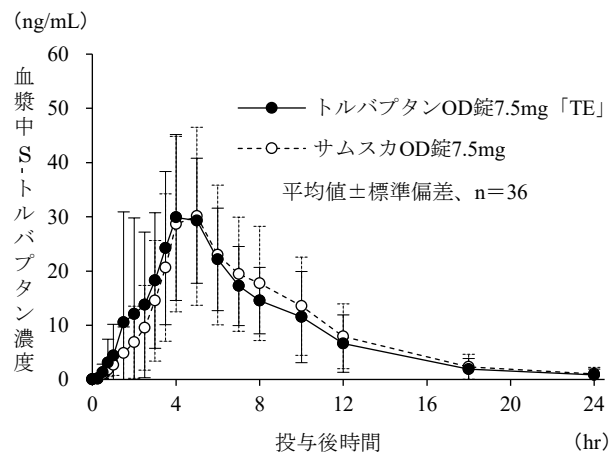


R-体

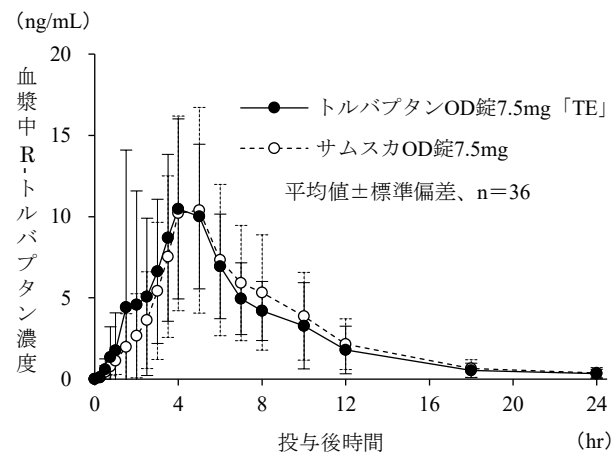


食後・水なし投与

S-体



R-体



VII. 薬物動態に関する項目

表VII-5. 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)

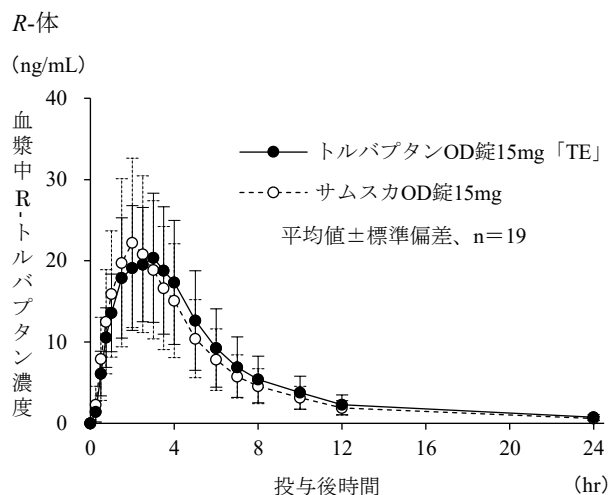
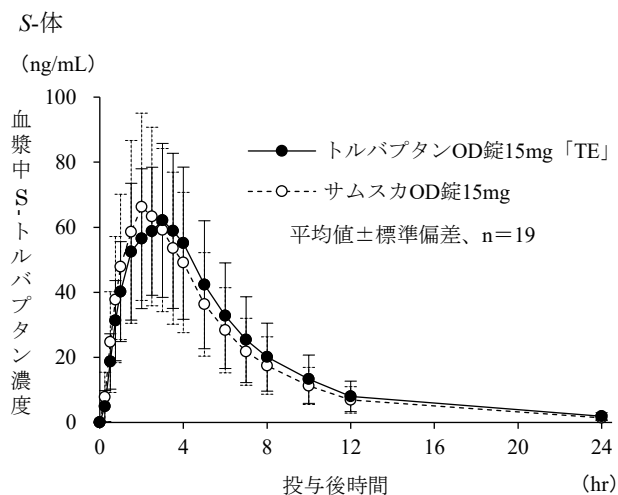
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」

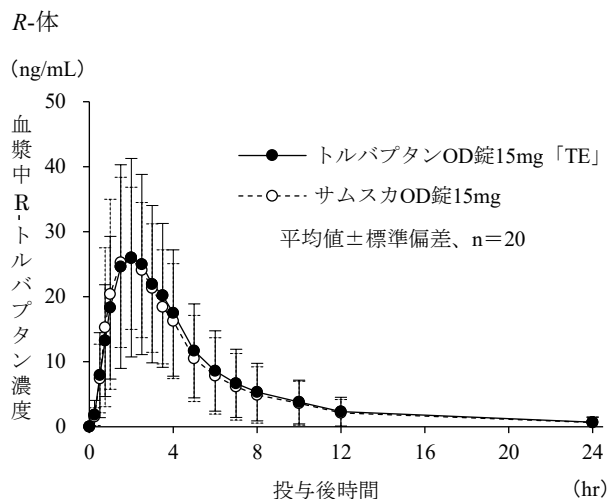
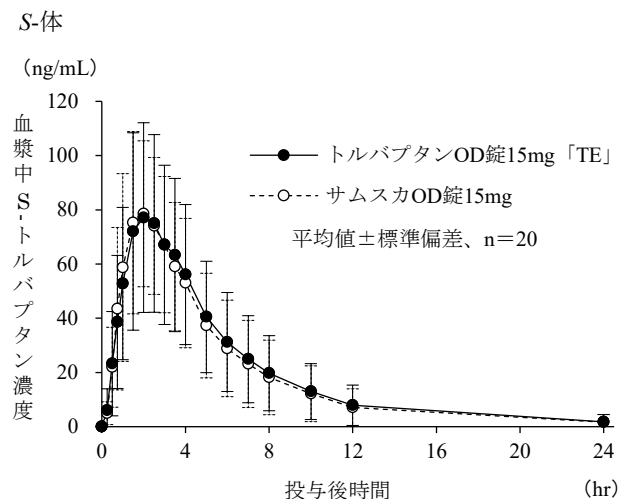
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号に基づき、トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」 とサムスカ OD 錠 15mg をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（トルバプタンとして 15mg）、健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して S-トルバプタン及び R-トルバプタンの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC₀₋₂₄、C_{max}）について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された¹⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

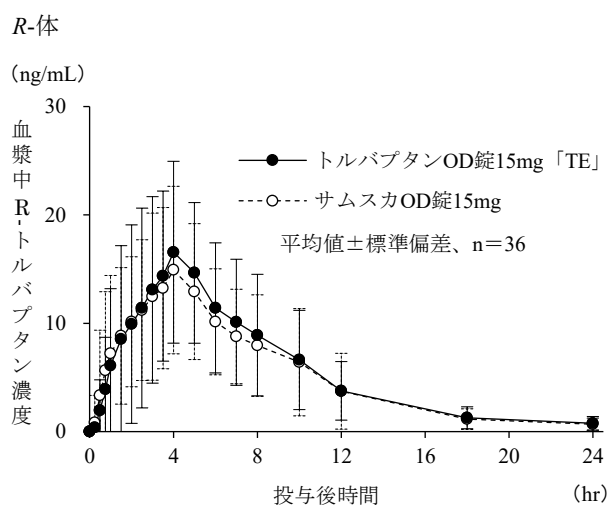
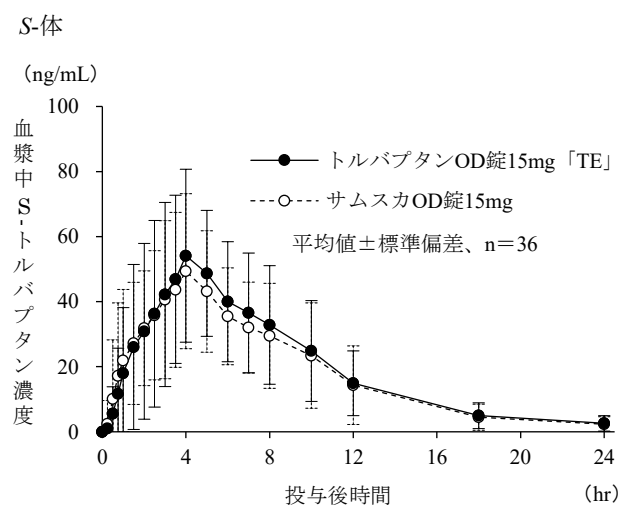
絶食時・水あり投与



絶食時・水なし投与



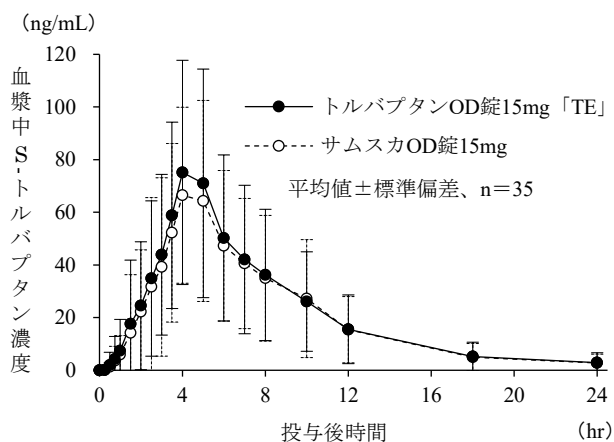
食後・水あり投与



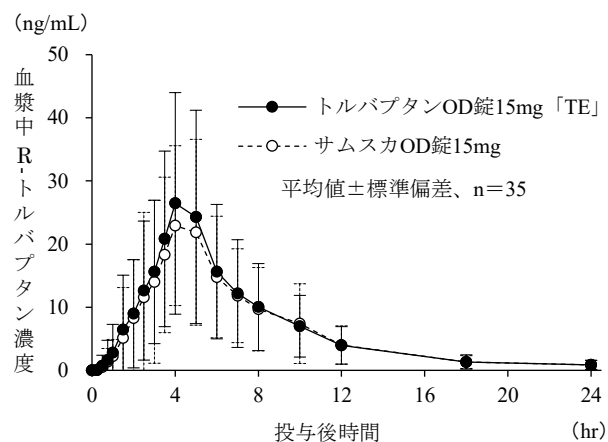
VII. 薬物動態に関する項目

食後・水なし投与

S-体



R-体



表VII-6. 健康成人男子にトルバプタン 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	トルバプタン 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	トルバプタン 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	トルバプタン 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	トルバプタン 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	トルバプタン 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	トルバプタン 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	トルバプタン 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	トルバプタン 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トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」は、「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」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」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁵⁾。「IV. 9. 溶出性」の項参照)

(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³⁴⁾。

健康成人にトルバプタン 60mg³⁸⁾ 又は 90mg³⁹⁾ を単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} はそれぞれ 1.4 倍及び 2.0 倍、AUC はそれぞれ 1.1 倍及び 1.0 倍であった (外国人データ)。

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 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⁴⁰⁾ (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 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⁴¹⁾ (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 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⁴²⁾ (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⁴⁰⁾ (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

⑤ジゴキシン

健康成人において、P 糖蛋白の基質であるジゴキシン 0.25mg とトルバプタン 60mg の併用により、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍になった。トルバプタンの C_{max} と AUC は、いずれも 1.1 倍になった⁴³⁾ (外国人データ)。(「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

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 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⁴⁴⁾。ロバスタチン 80mg とトルバプタン 60mg の併用によりトルバプタンの C_{max} と AUC はいずれも 1.2 倍になった⁴⁵⁾ (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 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⁴⁶⁾ (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 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⁴⁷⁾ (外国人データ)。

⑨フロセミド、ヒドロクロロチアジド

健康成人において、トルバプタン 30mg とフロセミド 80mg との併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はいずれも 1.2 倍になった。ヒドロクロロチアジド 100mg との併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC は変化しなかった。トルバプタンはフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった⁴⁸⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された 1 日用量は、心不全における体液貯留 15mg、肝硬変における体液貯留 7.5mg 及び常染色体優性多発性のう胞腎 60~120mg 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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

表VII-7. 健康成人男子に単回経口投与した時の消失速度定数^{13)、14)}

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		0.116474±0.030417	
	S-体	水なし	0.170111±0.065940	0.220503±0.059690
	R-体		0.132367±0.039787	
15mg	S-体	水あり	0.150592±0.024455	0.186404±0.050349
	R-体		0.123375±0.027957	
	S-体	水なし	0.171428±0.045540	0.189508±0.046026
	R-体		0.133661±0.033138	

(平均値±標準偏差)

(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⁴⁹⁾ (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⁵⁰⁾、ラット⁵¹⁾）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）

VII. 薬物動態に関する項目

(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⁵¹⁾。（「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⁵¹⁾（*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

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⁵²⁾（*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 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⁵³⁾（外国人データ）。

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。

VII. 薬物動態に関する項目

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 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⁵⁴⁾（外国人データ）。

(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⁵⁵⁾（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⁵⁶⁾。

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

1. 警告

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

1.1 本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。

[8.8、8.12、9.1.3、11.1.3、11.1.4 参照]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

1.2 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。

1.3 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれおそれがあるので、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。[8.18、11.1.3 参照]

1.4 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[2.8、8.15、8.16、11.1.5、15.1.1 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）

〈効能共通〉

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 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。]

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

2.5 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]

2.6 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者 [9.3.1 参照]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

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

2.8 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者 [1.4、9.3.3 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。[9.1.2 参照]

8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

8.3 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。

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

8.5 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。[11.1.5、15.1.1 参照]

8.6 めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

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時間以内に利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。[1.1、11.1.3、11.1.4 参照]

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

〈肝硬変における体液貯留〉

8.10 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることに留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。

8.11 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。

8.12 本剤投与開始後24時間以内に利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。[1.1、11.1.3、11.1.4 参照]

8.13 肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(次ページへつづく)

(解説)

8.7 「V. 5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

- 8.14 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、以下の点に注意すること。
- ・ 飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。
 - ・ 用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。
 - ・ 増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。
- 8.15 本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日 120mg 投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。[1.4 参照]
- 8.16 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。[1.4、11.1.5、15.1.1 参照]
- 8.17 投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始すること。
- 8.18 高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月1回は測定すること。[1.3、11.1.3 参照]
- 8.19 投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるので、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。[11.1.4 参照]
- 8.20 本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。
- 8.21 失神、意識消失、めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.22 本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。

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

〈効能共通〉

9.1.1 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者

急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
[7.5、7.6、11.1.2 参照]

9.1.2 高カリウム血症の患者

本剤の利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。[8.1 参照]

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

9.1.3 血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満の患者

24 時間以内に 12mEq/L を超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがある。[1.1、7.5、7.6、11.1.4 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

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

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[2.7 参照]

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

減量すること。本剤の血漿中濃度が上昇する。[16.6.1 参照]

9.2.4 腎機能が低下している患者

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

（解説）

9.2.3 「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

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。[2.6 参照]

9.3.2 肝性脳症を現有するかその既往のある患者

意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

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

投与しないこと。肝障害を増悪させるおそれがある。[2.8 参照]

(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⁵⁰⁾。また、動物実験（ウサギ⁵⁰⁾、ラット⁵¹⁾）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⁵¹⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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]

(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、7.8、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。

(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
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

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全（1%未満）

重度の腎障害があらわれることがある。[9.2.1、9.2.4 参照]

11.1.2 血栓塞栓症（1%未満）

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

(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

11.1.3 高ナトリウム血症（1～5%未満）

本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。[1.1、1.3、8.4、8.8、8.12、8.18 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。[1.1、8.4、8.8、8.12、8.19、9.1.3 参照]

11.1.5 急性肝不全（頻度不明）、肝機能障害（5%以上）

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれ、急性肝不全に至ることがある。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[1.4、8.5、8.16 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	

(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
血液			貧血、ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球增多、好酸球增多	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風	血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿（38.8%）、多尿（26.2%）、血中クレアチニン上昇	腎臓痛、BUN 上昇、腎機能障害、血尿	尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチンC上昇	
過敏症		発疹、そう痒	蕁麻疹	
皮膚		皮膚乾燥	脱毛、ざ瘡、皮膚炎、色素沈着障害、爪の障害、多汗、乏汗、寝汗	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻咽頭炎、上気道感染、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、鼻乾燥、鼻出血、発声障害	
眼			眼乾燥、緑内障、霧視、結膜出血	
その他	疲労、多飲症	体重変動（増加、減少）、無力症、倦怠感、浮腫、筋骨格痛、筋痙縮、胸痛	背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房嚢胞、易刺激性、LDH 上昇、耳鳴	不正子宮出血

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

<常染色体優性多発性のう胞腎>

15.1.1 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（国際共同試験）²¹⁾において、本剤60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した結果、基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT上昇又は血清AST上昇が、本剤投与群の2例に認められた。また、基準値上限の2.5倍を超えるALT上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった（本剤投与群960例中47例（4.9%）、プラセボ群483例中6例（1.2%））。なお、本剤投与群における基準値上限の3倍を超えるALT上昇の多くは、投与開始3～14ヵ月の間に認められた。[1.4、8.5、8.16参照]

15.1.2 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（国際共同試験）²¹⁾において、本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった（基底細胞癌（本剤投与群0.8%（8/961例）、プラセボ群0.2%（1/483例））、悪性黒色腫（本剤投与群0.2%（2/961例）、プラセボ群0%（0/483例））。本剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。

(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：トルバプタン OD錠 3.75mg「TE」、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：トルバプタン 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：

○心不全及び肝硬変における体液貯留の患者に関する資材

トルバプタン OD錠 3.75mg「TE」・7.5mg「TE」・15mg「TE」を服用される方へ

（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

○常染色体優性多発性のう胞腎の患者に関する資材

トルバプタン OD錠「TE」を服用される患者さんへ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X III. 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：トルバプタンリン酸エステルナトリウム他

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

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
トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」	2025 年 8 月 15 日	30700AMX00187000	2025 年 12 月 5 日	2025 年 12 月 5 日
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00153000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日
トルバプタン 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

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」〉

追加年月日：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。

〈トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」、トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」、トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」〉

追加年月日：2026 年 4 月 20 日

「腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」の効能又は効果、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

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 3.75mg 「TE」	2139011F5029	2139011F5029	129966301	622996601
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

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

〈トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」、トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」、トルバプタン OD 錠 15mg 「TE」〉

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

薬価基準記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、令和7年12月4日付保医発1204第5号）

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 (3.75mg) [TVA0027]
- 4) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (7.5mg) [TVA0005]
- 5) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (15mg) [TVA0006]
- 6) トーアエイヨー社内資料: 苛酷試験 (3.75mg) [TVA0029]
- 7) トーアエイヨー社内資料: 苛酷試験 (7.5mg) [TVA0007]
- 8) トーアエイヨー社内資料: 苛酷試験 (15mg) [TVA0008]
- 9) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (3.75mg) [TVA0030]
- 10) 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]
- 11) 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]
- 12) トーアエイヨー社内資料: 分割による影響 [TVA0011]
- 13) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 (7.5mg) [TVA0001]
- 14) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 (15mg) [TVA0002]
- 15) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 (3.75mg) [TVA0023]
- 16) トーアエイヨー社内資料: 分包機による分包試験 (3.75mg) [TVA0032]
- 17) トーアエイヨー社内資料: 分包機による分包試験 (7.5mg・15mg) [TVA0016]
- 18) Matsuzaki M, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S33-S45 (PMID: 22120092)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) Torres V E, et al.: *N Engl J Med.* 2012; 367(25): 2407-2418 (PMID: 23121377)
- 22) 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(サムスカ錠: 2014年3月24日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.6)
- 23) 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)
- 24) 作用機序 (サムスカ錠: 2014年3月24日承認、申請資料概要 2.6.1.2)
- 25) Yamamura Y, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287(3): 860-867 (PMID: 9864265)
- 26) Miyazaki T, et al.: *Cardiovasc Drug Rev.* 2007; 25(1): 1-13 (PMID: 17445084)
- 27) Hirano T, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292(1): 288-294 (PMID: 10604960)
- 28) Miyazaki T, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S77-S82 (PMID: 22120096)
- 29) Onogawa T, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S67-S76 (PMID: 22120095)
- 30) Miyazaki T, et al.: *Hepatology Res.* 2013; 43(11): 1224-1230 (PMID: 23413814)
- 31) Aihara M, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 349(2): 258-267 (PMID: 24570071)
- 32) *Pkd2^{WS25/-}*マウスにおける作用 (サムスカ錠: 2014年3月24日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 33) Wang X, et al.: *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(4): 846-851 (PMID: 15728778)
- 34) Kim S R, et al.: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(Suppl.1): S5-S17 (PMID: 22120090)
- 35) 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)
- 36) 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)

X I . 文 献

- 37) 常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした臨床薬理試験 (サムスカ錠: 2014 年 3 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.5)
- 38) 食事の影響試験 60mg (サムスカ錠: 2014 年 3 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 39) 食事の影響試験 90mg (サムスカ錠: 2014 年 3 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 40) Shoaf S E, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2011; 73(4): 579-587 (PMID: 21988334)
- 41) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Application No.204441Orig1s000: Clinical Pharmacology Review
- 42) Shoaf S E, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(2): 207-211 (PMID: 21853290)
- 43) Shoaf S E, et al.: J Clin Pharmacol. 2011; 51(5): 761-769 (PMID: 20679500)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) Shoaf S E, et al.: J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005; 10(3): 165-171 (PMID: 16211205)
- 47) Shoaf S E, et al.: Clinical Pharmacology in Drug Development. 2012; 1(2): 67-75 (PMID: 27121221)
- 48) Shoaf S E, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 2007; 50(2): 213-222 (PMID: 17703139)
- 49) Shoaf S E, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2012; 50(2): 150-156 (PMID: 22257581)
- 50) Oi A, et al.: Cardiovasc Drugs Ther. 2011; 25(Suppl.1): S91-S99 (PMID: 22120097)
- 51) Furukawa M, et al.: Cardiovasc Drugs Ther. 2011; 25(Suppl.1): S83-S89 (PMID: 22120098)
- 52) 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)
- 53) 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)
- 54) Shoaf S E, et al.: Kidney Int. 2014; 85(4): 953-961 (PMID: 24048380)
- 55) 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)
- 56) 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)
- 57) トーアエイヨー社内資料: 粉碎後の安定性試験 [TVA0012]
- 58) 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。(2026年4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	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)

日本の電子添文の「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⁵⁰⁾。また、動物実験 (ウサギ⁵⁰⁾、ラット⁵¹⁾) 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⁵¹⁾。

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

<<https://www.tga.gov.au/resources/health-professional-information-and-resources/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2026/04/09 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

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」及びトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」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⁵⁷⁾。

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 錠	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 錠	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

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「TE」・7.5mg 「TE」・15mg 「TE」は口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者に対して禁忌である。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

〈効能共通〉

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。]

<試験方法>

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内にトルバプタン OD 錠 7.5mg 「TE」又はトルバプタン OD 錠 15mg 「TE」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。

XIII. 備考

<結果>

表XIII-2. 崩壊・懸濁性及び通過性⁵⁸⁾

	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。

2. その他の関連資料

○心不全及び肝硬変における体液貯留の患者に関する資料

患者向け資料

トルバプタン OD錠 3.75mg 「TE」・7.5mg 「TE」・15mg 「TE」を服用される方へ（A5判）

心不全・肝硬変

**トルバプタンOD錠 3.75mg「TE」
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す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、高カリウム血症、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

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。
- 硬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

- この薬の使用で、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、多寝などがあります。

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。

○常染色体優性多発性のう胞腎の患者に関する資料

医師向け資料

トルバプタン OD錠 「TE」を処方いただく前に（冊子）

トルバプタン OD錠 「TE」を処方いただくための必要事項（リーフレット）

薬剤師向け資料

トルバプタン OD錠 「TE」を調剤する前にご確認ください（リーフレット）

患者向け資料

トルバプタン OD錠 「TE」を服用される患者さんへ（冊子）

トーアエイヨー株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://med.toaeiyo.co.jp/>

**トルバプタンOD錠「TE」を
服用される患者さんへ**

多発性のう胞腎の治療時を守ってほしいこと

製薬会社（株式） 多発性腎臓病 (PKD)