

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 更新版）に準拠して作成

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品

トルバプタンOD錠 7.5mg「DSEP」

TOLVAPTAN OD TABLETS「DSEP」

トルバプタン口腔内崩壊錠

剤形	錠剤（素錠：両面割線入りの口腔内崩壊錠）
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「DSEP」：1 錠中トルバプタン 7.5mg を含有
一般名	和名：トルバプタン（JAN） 洋名：Tolvaptan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 発売年月日：2022年6月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2022 年 9 月改訂（第 3 版、効能変更）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、

2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2018」は、平成 31 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2018」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	8
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	1	11. 別途提供される資材類	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	12. その他	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	11
6. RMPの概要	2	1. 効能又は効果	11
II. 名称に関する項目	3	2. 効能又は効果に関連する注意	11
1. 販売名	3	3. 用法及び用量	11
(1) 和名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋名	3	5. 臨床成績	12
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	12
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	13
(1) 和名（命名法）	3	(3) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名（命名法）	3	(4) 探索的試験	14
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	14
3. 構造式又は示性式	3	1) 無作為化並行用量反応試験	14
4. 分子式及び分子量	3	2) 比較試験	15
5. 化学名（命名法）	3	3) 安全性試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4) 患者・病態別試験	15
III. 有効成分に関する項目	4	(6) 治療的使用	15
1. 物理化学的性質	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・	15
(1) 外観・性状	4	製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	15
(2) 溶解性	4	2) 承認条件として実施予定の内容	15
(3) 吸湿性	4	又は実施した試験の概要	15
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	16
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	16
IV. 製剤に関する項目	5	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 剤形	5	1. 血中濃度の推移・測定法	17
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	17
(2) 製剤の物性	5	(2) 最高血中濃度到達時間	17
(3) 識別コード	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び	5	(4) 中毒域	24
安定なpH域等	5	(5) 食事・併用薬の影響	24
2. 製剤の組成	5	(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明	24
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5	した薬物体内動態変動要因	24
(2) 添加物	5	2. 薬物速度論的パラメータ	24
(3) その他	5	(1) 解析方法	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(2) 吸収速度定数	24
4. 力価	5	(3) 消失速度定数	24
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	(4) クリアランス	24
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(5) 分布容積	24
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(6) その他	24

3. 母集団（ポピュレーション）解析	25	10. 過量投与	37
(1) 解析方法	25	11. 適用上の注意	37
(2) パラメータ変動要因	25	12. その他の注意	37
4. 吸収	25	(1) 臨床使用に基づく情報	37
5. 分布	25	(2) 非臨床試験に基づく情報	38
(1) 血液－脳関門通過性	25	IX. 非臨床試験に関する項目	39
(2) 血液－胎盤関門通過性	25	1. 薬理試験	39
(3) 乳汁への移行性	25	(1) 薬効薬理試験	39
(4) 髄液への移行性	25	(2) 副次的薬理試験	39
(5) その他の組織への移行性	25	(3) 安全性薬理試験	39
6. 代謝	25	(4) その他の薬理試験	39
(1) 代謝部位及び代謝経路	25	2. 毒性試験	39
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種、 寄与率	25	(1) 単回投与毒性試験	39
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25	(2) 反復投与毒性試験	39
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26	(3) 生殖発生毒性試験	39
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26	(4) その他の特殊毒性	39
7. 排泄	26	X. 管理的事項に関する項目	40
(1) 排泄部位及び経路	26	1. 規制区分	40
(2) 排泄率	26	2. 有効期間又は使用期限	40
(3) 排泄速度	26	3. 包装状態での貯法	40
8. トランスポーターに関する情報	26	4. 取扱い上の注意点	40
9. 透析等による除去率	26	5. 患者向け資材	40
10. 特定の背景を有する患者	26	6. 同一成分・同効薬	40
11. その他	26	7. 国際誕生年月日	40
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	40
1. 警告内容とその理由	27	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	40
2. 禁忌内容とその理由	27	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28	11. 再審査期間	41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
5. 重要な基本的注意とその理由	28	13. 各種コード	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30	14. 保険給付上の注意	41
(1) 合併症・既往歴等のある患者	30	XI. 文 献	42
(2) 腎機能障害患者	30	1. 引用文献	42
(3) 肝機能障害患者	30	2. その他の参考文献	42
(4) 生殖能を有する者	30	XII. 参考資料	43
(5) 妊婦	30	1. 主な外国での発売状況	43
(6) 授乳婦	31	2. 海外における臨床支援情報	43
(7) 小児等	31	XIII. 備 考	44
(8) 高齢者	31	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報	44
7. 相互作用	31	2. その他の関連資料	45
(1) 併用禁忌とその理由	32		
(2) 併用注意とその理由	32		
8. 副作用	33		
(1) 重大な副作用と初期症状	33		
(2) その他の副作用	36		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
cAMP	cyclic AMP	サイクリック AMP
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ
<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>	試験管内で (の)
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PTP	press through pack	PTP 包装シート
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

— : 該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルバプタンは、非ペプチド性のバソプレシン V₂-受容体拮抗薬であり、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水利尿作用を示し、塩類排泄を増加させずに更なる利尿を得ることが期待される薬剤である。

肝硬変における体液貯留の治療の基本は、安静と塩分制限であるが効果不十分な場合、次に利尿薬が選択される（肝硬変診療ガイドライン）。

利尿薬は、心不全及び肝硬変における体液貯留を軽減するための最も有効な薬剤である。薬物治療で十分な効果が認められない場合には、腹水穿刺排液法、腹水濾過濃縮再静注法という侵襲的治療や、腹膜・頸静脈シャント、経頸静脈肝内門脈大循環シャント術などの外科的治療が選択される。

しかし、電解質の低下や腎機能の悪化の懸念により既存の利尿薬で効果不十分な場合や低アルブミン血症でも利尿効果が期待できる利尿薬が求められていた。

トルバプタンは、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用による治療中の患者を対象とし、これら利尿薬治療によっても体液貯留が認められる患者を対象として有効性が確認され、「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」の効能・効果が認められている。

トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」は、後発医薬品として、トーアエイヨー株式会社、ニプロ株式会社及び第一三共エスファ株式会社の 3 社による共同開発を企画し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2022 年 2 月に承認を取得し、2022 年 6 月より販売を開始した。

また、その後「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果が不十分な心不全における体液貯留」に対する効能・効果及び用法・用量一部変更承認申請を行い、2022 年 9 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) バソプレシン V₂-受容体拮抗作用により、水だけを選択的に排泄し、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。
- (2) 心不全及び肝硬変における体液貯留の患者において、他の利尿薬への追加投与により、すぐれた利尿効果を示す。
- (3) 肝硬変における体液貯留の患者において、他の利尿薬へ追加投与したとき、血清電解質を低下させない。
- (4) 肝硬変における体液貯留の患者において、他の利尿薬への追加投与により、低アルブミン血症の場合もすぐれた利尿効果を示す。
- (5) 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、血小板減少が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤の表面に有効成分名と有効成分の含量及び屋号を両面インクジェット印刷し、判別しやすくしている。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」

(2)洋名

TOLVAPTAN OD TABLETS 7.5mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

トルバプタン (JAN)

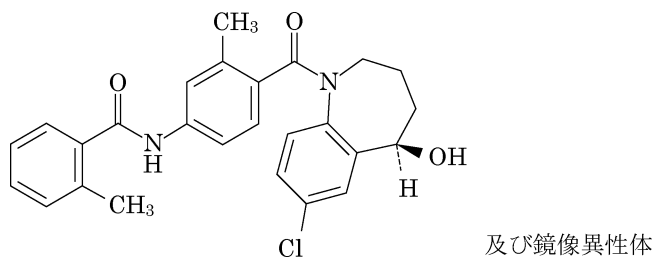
(2)洋名(命名法)

Tolvaptan (JAN)

(3)ステム

バソプレシン受容体拮抗剤：-vaptan

3. 構造式又は示性式



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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」：ODTOLV7.5mg

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

224～228℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）



定量法：

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	1 錠中 トルバプタン 7.5mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (両面割線入)	薄い青色			
				7.8 (長径) 4.4 (短径)	3.1	100

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」 : トルバプタン OD 7.5 DSEP

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」 : 1 錠中に トルバプタン 7.5mg を含有

(2) 添加物

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

(3) その他

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

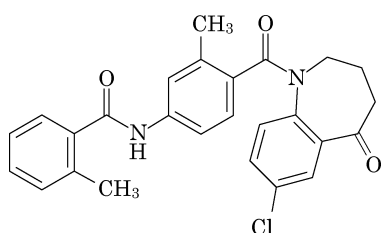
該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質 D (酸化体) : *N*-[4-(7-クロロ-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*b*]アゼピン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル]-2-メチルベンズアミド



6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速条件下での安定性試験

トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」の最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、外観及び含量等はいずれも規格の範囲内であり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

PTP20 錠包装

試験項目〔規格値〕	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠〕	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕	適			適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適			適
崩壊試験〔2 分以内〕	適	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、120 分間、75%以上〕	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※2（平均含有率(%)±C.V.）	101.8±0.2	101.5±0.3	101.0±0.2	101.3±0.2
純度試験（液体クロマトグラフィー）〔※3〕	適	適	適	適
水分(%)〔※3〕	4.24	4.12	4.02	4.16

※1：試料溶液から得たピークの保持時間は標準溶液の保持時間に等しく、同一波長に同様の強度の吸収を認める。

※2：3Lot の平均値

※3：設定されていない。

PTP100 錠包装

試験項目〔規格値〕	開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠〕	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※2〕	適		適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適		適
崩壊試験〔2 分以内〕	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、120 分間、75%以上〕	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3（平均含有率(%)±C.V.）	101.8±0.2	100.9±0.3	101.3±0.2
純度試験（液体クロマトグラフィー）〔※4〕	適	適	適
水分(%)〔※4〕	4.24	4.08	4.07

※1：試料溶液から得たピークの保持時間は標準溶液の保持時間に等しく、同一波長に同様の強度の吸収を認める。

※2：3Lot の平均値

※3：設定されていない。

(2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、12 ヶ月間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」は通常の市場流通下において 2 年間安定であることが推察された。

PTP20 錠包装

試験項目〔規格値〕	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠〕	適	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕	適		適		適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適		適		適
崩壊試験〔2分以内〕	適	適	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、120分間、75%以上〕	適	適	適	適	適
定量〔95.0~105.0%〕※2 平均含有率(%)±C.V.)	101.84	101.51	101.22	101.40	102.16
純度試験〔※3〕	適	適	適	適	適
水分(%)〔※3〕	4.24	4.08	4.33	4.38	4.26

※1： 試料溶液から得たピークの保持時間は標準溶液の保持時間に等しく、同一波長に同様の強度の吸収を認める。

※2： 3Lot の平均値

※3： 設定されていない。

PTP100 錠包装

試験項目〔規格値〕	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠〕	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕	適		適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適		適	適
崩壊試験〔2分以内〕	適	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、120分間、75%以上〕	適	適	適	適
定量〔95.0~105.0%〕※2（平均含有率(%)±C.V.)	101.84	101.52	101.06	102.85
純度試験〔※3〕	適	適	適	適
水分(%)〔※3〕	4.24	4.02	4.40	4.43

※1： 試料溶液から得たピークの保持時間は標準溶液の保持時間に等しく、同一波長に同様の強度の吸収を認める。

※2： 3Lot の平均値

※3： 設定されていない。

(3)無包装状態での安定性

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験、溶出試験、崩壊試験、定量、硬度〕を行った。

	試験条件	結果
温度	40±2℃、3ヵ月、褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
湿度	25±2℃、75±5%RH、3ヵ月、シャーレ（開放）	変化なし
光	4000Lux、シャーレ（開放）、総照射量 120 万 Lux・hr	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和2年3月19日 薬生薬審第0319第1号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL	温度：37±0.5℃
試験液：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	日本薬局方精製水
標準製剤：サムスカ OD錠 7.5mg	
回転数：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)	
100rpm (pH4.0)	

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された時点において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が46以上である。

【pH4.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】、【pH4.0、100rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が42以上である。

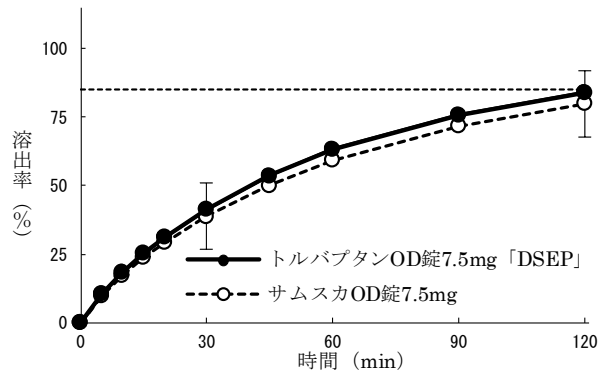
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、【水、50rpm】において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

溶出挙動における類似性（トルバプタン OD錠 7.5mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

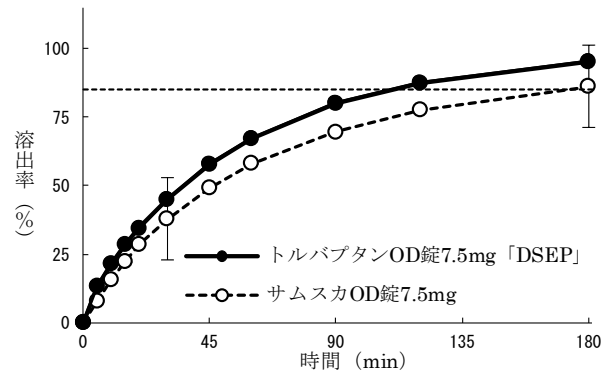
試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)				判定	判定基準 (トルバプタン OD錠 7.5mg「DSEP」の溶出条件)
		トルバプタン OD錠 7.5mg「DSEP」	サムスカ OD錠 7.5mg	差(絶対値)	f_2 関数		
50rpm	pH1.2	30	41.3	38.9	2.4	適	±12%又は f_2 関数≥46
		120	84.0	79.9	4.1		
	pH4.0	30	45.1	37.9	7.2	適	
		180	95.2	86.2	9.0		
	pH6.8	20	38.2	42.1	3.9	適	
		90	83.6	85.1	1.5		
水	30	52.9	35.4	17.5	不適		
	180	99.7	86.9	12.8			
100rpm	pH4.0	20	42.0	39.2	2.8	適	
		90	87.2	82.3	4.9		

(溶出曲線)

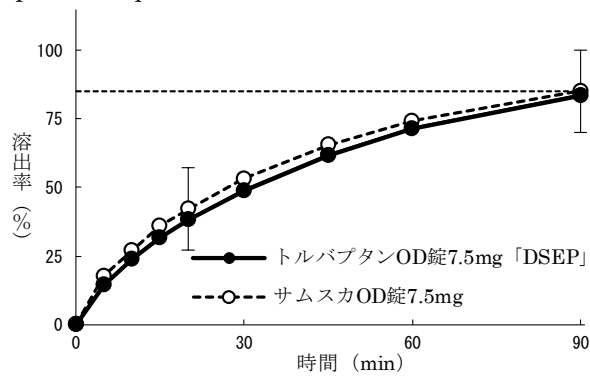
pH1.2/50rpm



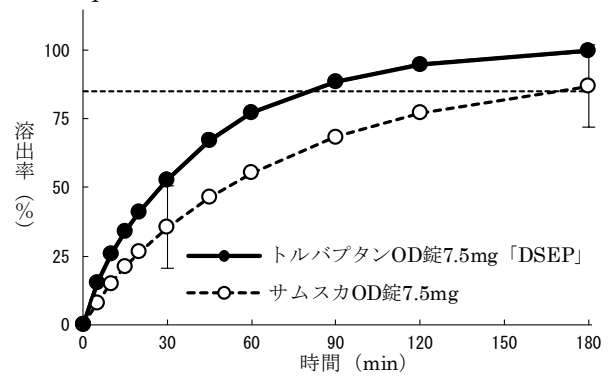
pH4.0/50rpm



pH6.8/50rpm

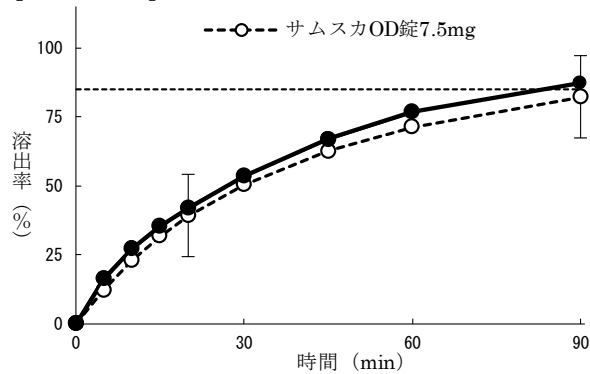


水/50rpm



f2 関数 < 42

pH4.0/100rpm



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

該当資料なし

(2)包装

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」 : (PTP) 20 錠 (10 錠×2)
 (PTP) 100 錠 (10 錠×10)

(3)予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4)容器の材質

P T P包装：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

化粧箱：紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
- 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

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

6. 用法及び用量

<心不全における体液貯留>

通常、成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。

<肝硬変における体液貯留>

通常、成人にはトルバプタンとして 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

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

<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〕

解説：

7.1 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられています。CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本

剤の血漿中濃度が上昇するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。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してください。

「VII.1.(5).2)併用薬の影響」の項を参照。

- 7.2 本剤は水利尿作用を有しており、尿量を増加させます。本剤の作用持続時間を考慮すると、午前中に投与することにより、夜間の排尿を避けられると考えられます。
- 7.3 本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させません。心不全及び肝硬変における体液貯留に対して先発品が国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、他の利尿薬に本剤の追加投与で実施しています。したがって、本剤単独での使用経験はなく、その有効性及び安全性は確立していません。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）治療において効果が十分でなく、体液貯留状態が存在する場合に、本剤を使用してください。
- 7.4 本剤は、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の体液貯留所見（下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大）及び肝硬変患者の体液貯留所見（腹水量、腹囲、下肢浮腫）を改善したが、症状消失後の維持に関する有効性は確認していないことから、体液貯留所見が消失した場合は、本剤の投与を中止してください。
- 7.5 高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満）の患者では、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発現するおそれがあります。また、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。また、先発品の心不全における体液貯留に係る使用成績調査の最終結果より、高齢者または血清ナトリウム濃度が 140mEq/L 以上のような正常域内で高値の患者に 15mg で投与を開始した場合、低用量での投与開始に比べて高ナトリウム血症の発現率が高いことが確認されました。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。
- 7.6 高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満）の患者では、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発現するおそれがあります。また、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量（3.75mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

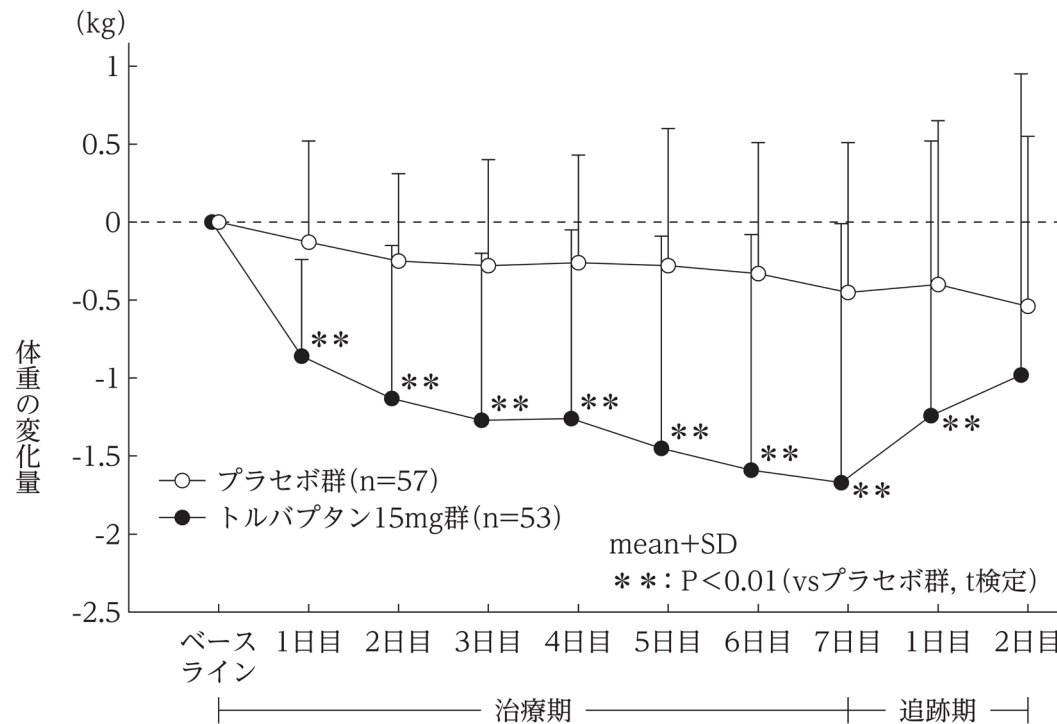
1) 心不全における体液貯留

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 ± 1.61 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 ± 0.93 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。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。

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）



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]

(mean ± SD)

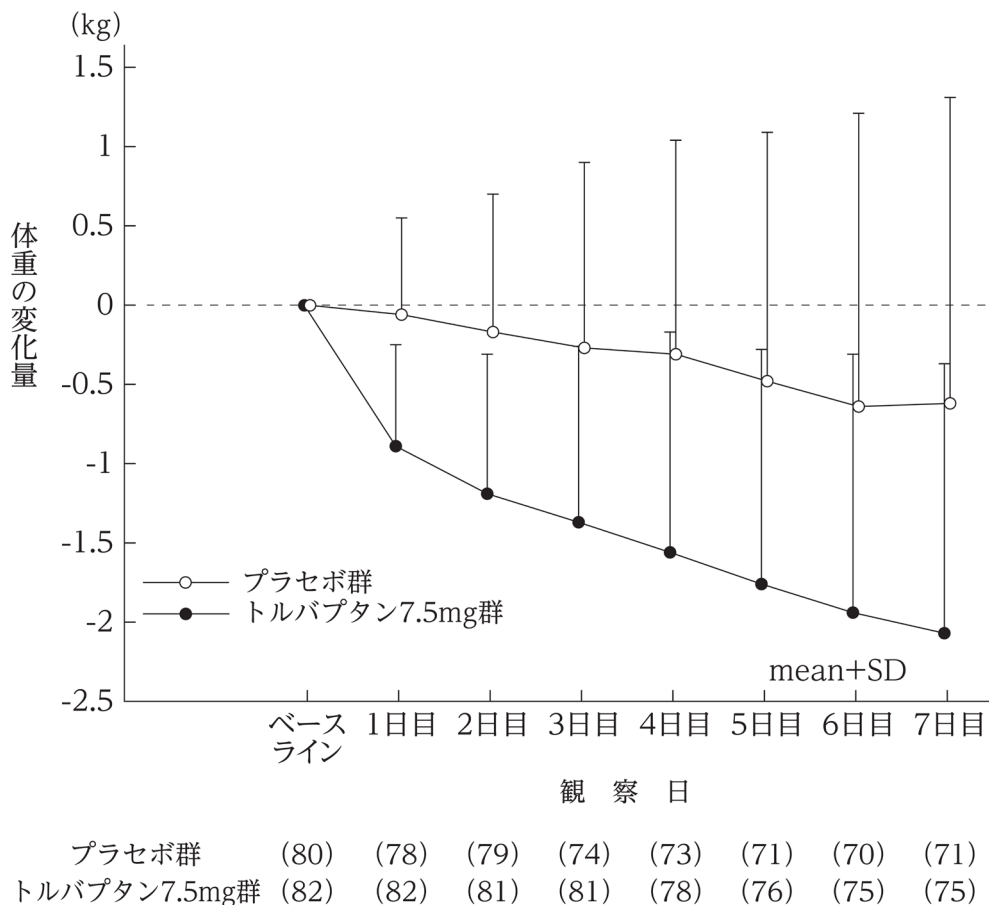
副作用発現頻度は、53例中 29例 (54.7%) であった。主な副作用は、口渴 9例 (17.0%)、便秘 6例 (11.3%)、頻尿 5例 (9.4%) 及び倦怠感 3例 (5.7%) であった。^{3,4)} [8.7 参照]

2) 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 ± 1.77 kg (ベースライン: 59.35 ± 12.69 kg, 82例) (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 -0.44 ± 1.93 kg (ベースライン: 59.15 ± 13.15 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。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。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。

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）



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]

(mean±SD)

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。⁵⁾ [8.7 参照]

3) 長期投与試験

該当資料なし

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

市販後臨床試験

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試験の概要

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

トルバプタンリン酸エステルナトリウム 等

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⁶⁾

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。

(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^{7,8)}

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 (*in vitro*)。

2) 利尿作用（ラット及びイヌ）^{8,9)}

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）。

3) 抗浮腫作用（ラット）^{10,11)}

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。

4) 腹水減少作用（ラット）¹²⁾

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。

(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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間¹³⁾

健康成人男性を対象に実施した生物学的同等性試験における各種条件下での最高血中濃度到達時間は下記の通りであった。

投与時期	投与方法	測定対象物	最高血中濃度到達時間
絶食時投与	水で服用	S-トルバプタン	2.43 時間
		R-トルバプタン	2.35 時間
	水なしで服用	S-トルバプタン	2.00 時間
		R-トルバプタン	1.96 時間
食後投与	水で服用	S-トルバプタン	3.16 時間
		R-トルバプタン	3.03 時間
	水なしで服用	S-トルバプタン	4.67 時間
		R-トルバプタン	4.63 時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁴⁾

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次表に示す。

トルバプタン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	AUCt(ng·h/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	1302± 553	3.9±1.7
45mg	2.5(1.0~3.0)	363±318	2098±1950	2.9±0.8
60mg	3.0(1.5~4.0)	315±105	2321± 634	4.6±0.8
90mg	2.0(1.0~3.0)	429±146	3600± 922	5.8±1.4
120mg	2.0(2.0~3.0)	661±276	5908±2091	9.3±3.2

(Mean±SD、Tmax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及び肝不全における体液貯留7.5mgである。

2) 反復投与¹⁴⁾

健康成人にトルバプタン 30~120mg を空腹時1日1回7日間反復経口投与した時のトルバプタンの血漿中濃度に累積はみられなかった。

<心不全における体液貯留>¹⁵⁾

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下表に示す。

表：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

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
投与 1 日目	4.0 (1.8~5.9)	258± 95	2057± 795	6.6±2.1
投与 7 日目	3.9 (2.0~6.0)	256±102	2173±1188	6.8±2.2

(Mean±SD、Tmax のみ中央値 (範囲)、10 例)

<肝硬変における体液貯留>¹⁶⁾

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下表に示す。

表：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

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
投与 1 日目	4.2 (3.8~11.8)	100±54	1061± 732	9.1±5.4* ¹
投与 7 日目	4.0 (1.7~ 7.9) * ¹	112±60* ¹	1370±1165	8.5±4.1* ²

(Mean±SD、Tmax のみ中央値 (範囲)、20 例、※1 : 16 例、※2 : 15 例)

3) 肝障害の影響¹⁷⁾

肝性浮腫患者にトルバプタン 15mg を投与した時の AUC は、中等度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 A 又は B) で 1,618ng·h/mL、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 C) で 2,172ng·h/mLであった (母集団解析)。

4) 生物学的同等性¹³⁾

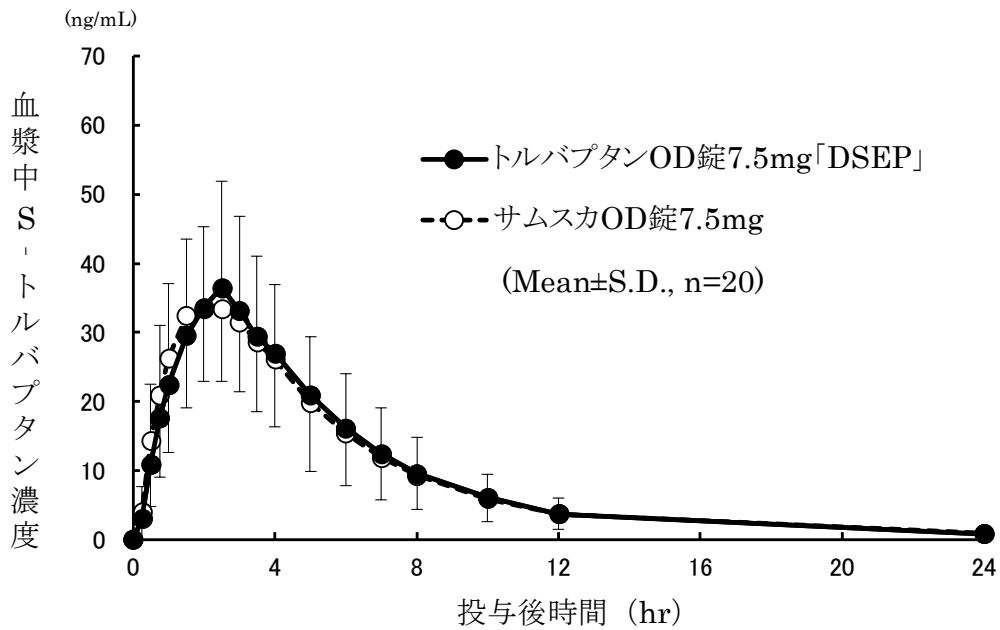
トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」とサムスカ OD 錠 7.5mg のそれぞれ 1 錠 (トルバプタンとして 7.5mg) を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与して血漿中 S-トルバプタン及び R-トルバプタン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC₀₋₂₄、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

<絶食時、水で服用 血漿中 S-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」	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

(Mean±S.D., n=20)



血漿中 S-トルバプタン濃度推移

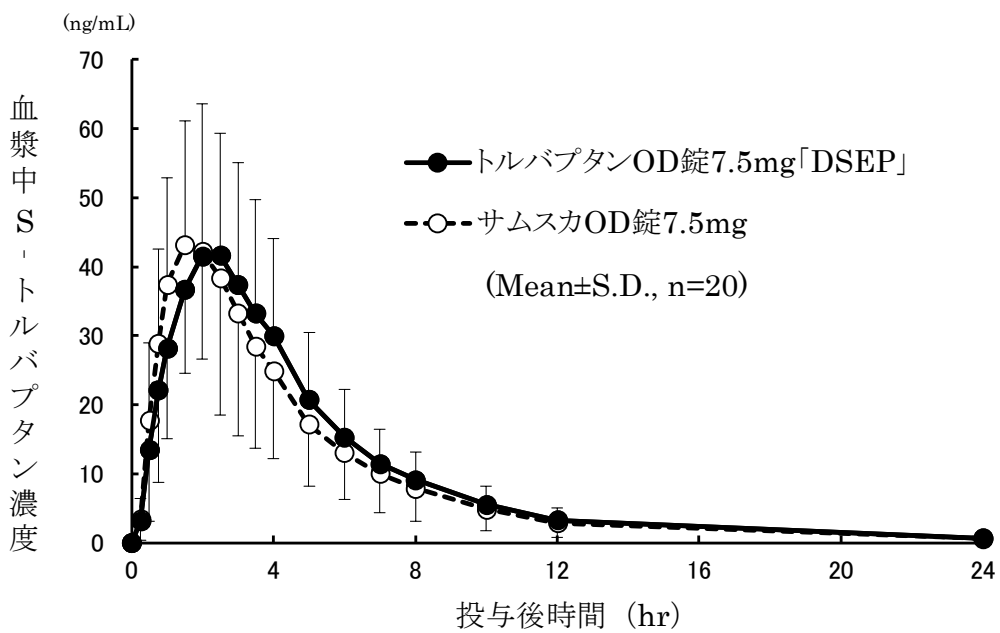
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<絶食時、水なしで服用 血漿中 S-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	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

(Mean±S.D., n=20)



血漿中 S-トルバプタン濃度推移

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

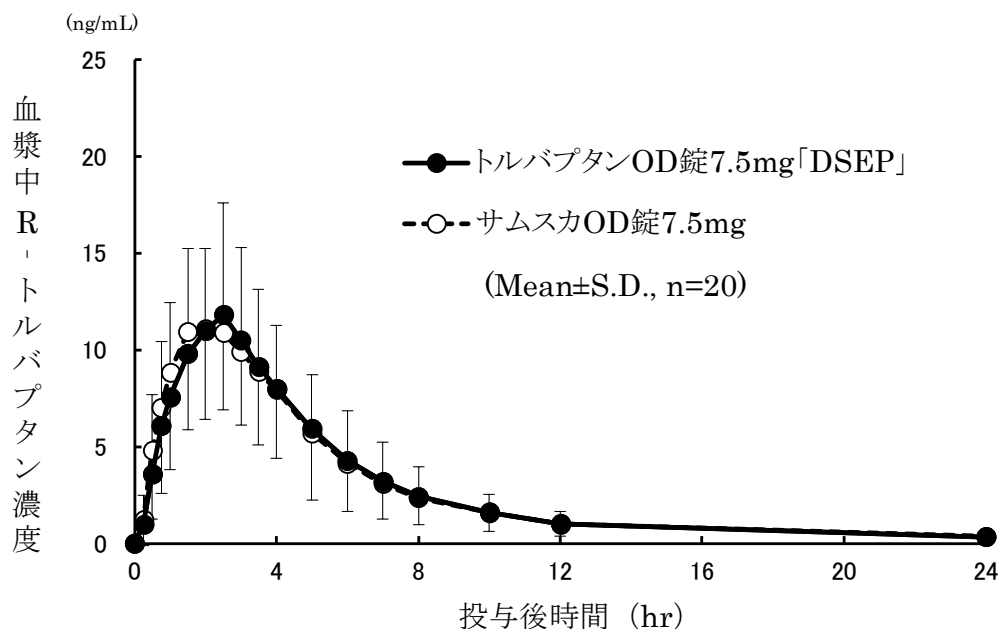
VII. 薬物動態に関する項目

<絶食時、水で服用 血漿中 R-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD錠 7.5mg 「DSEP」	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

(Mean±S.D., n=20)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移

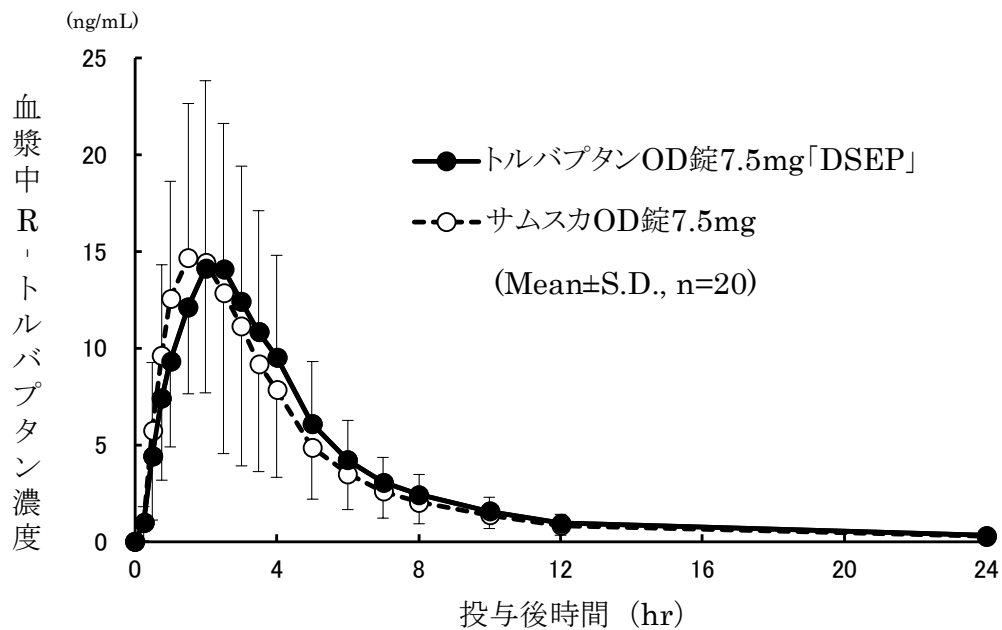
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<絶食時、水なしで服用 血漿中 R-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD錠 7.5mg 「DSEP」	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

(Mean±S.D., n=20)



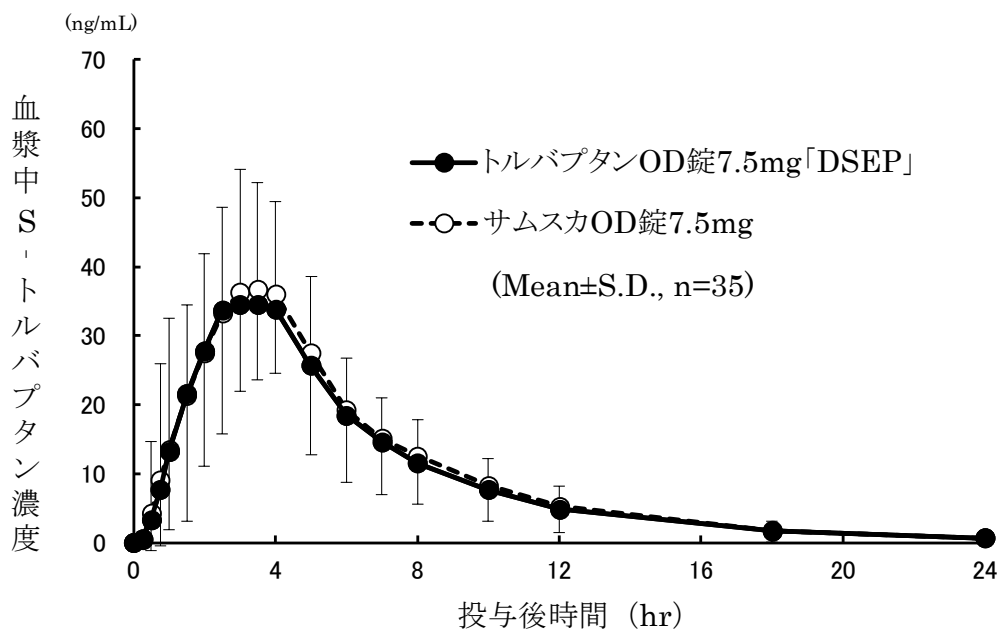
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<食後、水で服用 血漿中 S-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	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

(Mean ± S.D., n=35)



血漿中 S-トルバプタン濃度推移

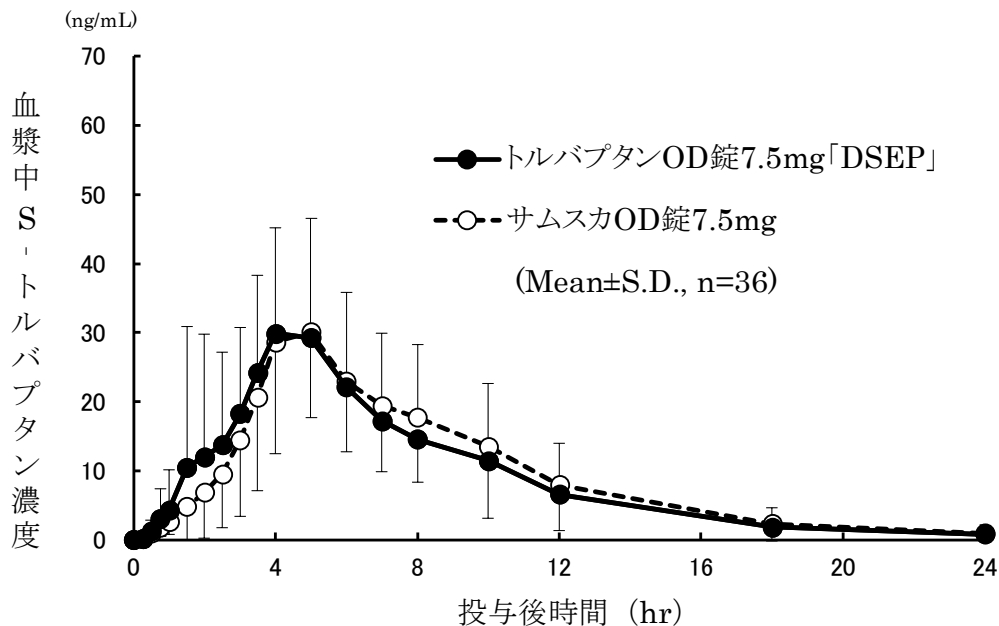
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<食後、水なしで服用 血漿中 S-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	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

(Mean ± S.D., n=36)



血漿中 S-トルバプタン濃度推移

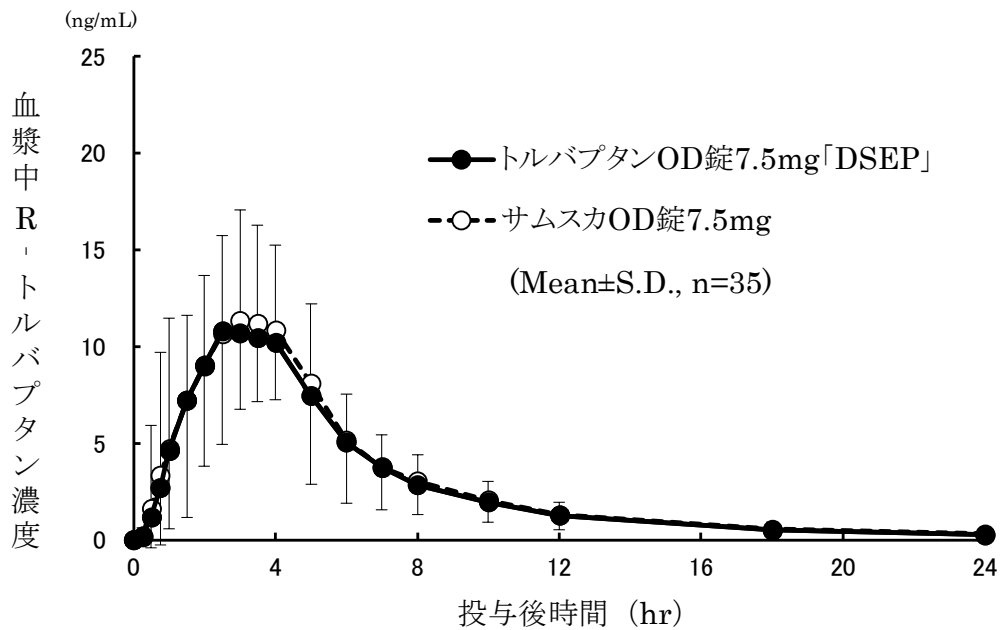
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<食後、水で服用 血漿中 R-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	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

(Mean ± S.D., n=35)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移

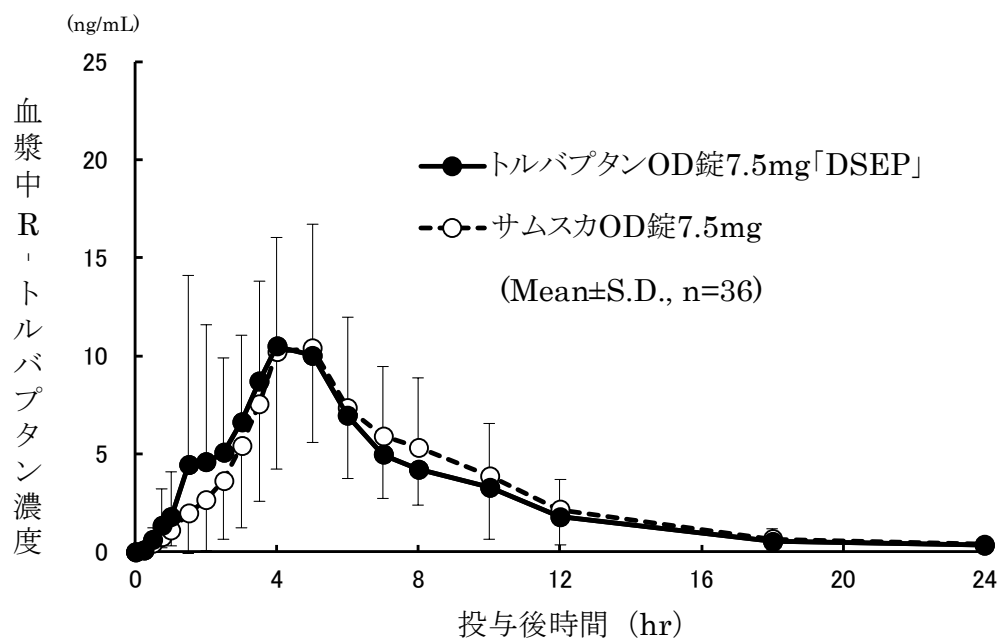
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<食後、水なしで服用 血漿中 R-トルバプタン濃度推移>

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	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

(Mean ± S.D., n=36)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移

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

5) 高齢者への投与¹⁸⁾

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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁴⁾

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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.1 倍であった。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

健康成人男子単回投与（1錠）

			Kel (hr ⁻¹)
S-トルバプタン	絶食時	水で服用	0.163260±0.063767 (n=20)
S-トルバプタン	絶食時	水なしで服用	0.170111±0.065940 (n=20)
R-トルバプタン	絶食時	水で服用	0.116474±0.030417 (n=20)
R-トルバプタン	絶食時	水なしで服用	0.132367±0.039787 (n=20)
S-トルバプタン	食後	水で服用	0.197416±0.054324 (n=35)
S-トルバプタン	食後	水なしで服用	0.220503±0.059690 (n=36)
R-トルバプタン	食後	水で服用	0.148214±0.031144 (n=35)
R-トルバプタン	食後	水なしで服用	0.181845±0.042159 (n=36)

(Mean±S.D.)

(4)クリアランス（外国人データ）¹⁹⁾

腎機能の程度の異なる被験者（クレアチニンクリアランス<30mL/min、クレアチニンクリアランス=30～60mL/min 及びクレアチニンクリアランス>60mL/min）にトルバプタン 60mg^{注)}を投与した時の AUC は、それぞれ 7,360ng・h/mL、6,980ng・h/mL 及び 3,890ng・h/mL であった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ 1.2%、0.6%及び 1.0%であった。血漿中遊離型分率を用いて算出した血漿中遊離型濃度の AUC は、クレアチニンクリアランス<30mL/min、クレアチニンクリアランス=30～60mL/min 及びクレアチニンクリアランス>60mL/min でそれぞれ 71.8ng・h/mL、36.4ng・h/mL 及び 37.5ng・h/mL であった。

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 及び肝不全における体液貯留 7.5mg である。

(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

(1)吸収部位

該当資料なし

<参考（外国人データ）>¹⁴⁾

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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.1 倍であった。

(2)吸収率（外国人データ）

該当資料なし

(3)腸管循環

該当資料なし

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

該当資料なし

<参考：動物（ラット、ウサギ）>

「VIII. 6. (5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>

「VIII. 6. (6)授乳婦」の項を参照

(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. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路（外国人データ）²⁰⁾

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 (*in vitro*)。 [10. 参照]

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「VIII. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路（外国人データ）²¹⁾

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。

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 及び肝不全における体液貯留 7.5mg である。

(2)排泄率

「VII. 7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「VII. 7.(1)排泄部位及び経路」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

血液透析は有効ではないと考えられる。

(3)直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「VII. 1.(3).3)肝障害の影響」及び「VII. 1.(3).5)高齢者への投与」の項を参照

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.8、8.12、9.1.3、11.1.3、11.1.4 参照]

解説：先発品の承認時までの国内臨床試験において、外来患者に対する使用経験はありません。

本剤投与時、特に本剤の効果が強く出る投与初期は、急激な水利尿により高ナトリウム血症や脱水症状を引き起こすおそれがあり、国内市販後（心不全における体液貯留）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います。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ります。本剤の投与を開始又は再開する際は、入院下で血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状などを注意深く観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、投与開始又は再開日には頻回に血清ナトリウム濃度を測定し（心不全における体液貯留の場合は、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後、肝硬変における体液貯留の場合は、少なくとも投与開始4～8時間後）、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

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。]

解説：

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がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分又は類似化合物（ベンゾアゼピン環を有する化合物）に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けてください。ベンゾアゼピン環を有する化合物には、モザパプタン塩酸塩以外に、ベナゼプリル塩酸塩、ミルタザピン等があります。

なお、本剤は有効成分としてトルバプタン、添加物として乳糖水和物、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を含有しております。

- 2.2 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者は適切な水分補給ができないため、本剤を投与した場合、循環血漿量の過度の減少が起こり、高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。
- 2.3 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ます。また、動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児移行が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けてください。
- 2.4 本剤は、腎集合管のバソプレシン V₂-受容体に拮抗し、自由水の再吸収を抑制する水利尿薬であるため、無尿の患者に投与しても本剤の利尿効果が期待できません。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 2.5 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者に本剤を投与した場合、適切な水分補給がされないため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。
- 2.6 正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた高ナトリウム血症の患者に本剤を投与した場合、本剤の利尿作用により血清ナトリウム濃度が上昇し、高ナトリウム血症が増悪するおそれがあります。

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」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。[9.1.2 参照]
- 8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。
- 8.3 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- 8.4 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。[11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.5 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始 2 週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。[11.1.5、15.1 参照]
- 8.6 めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.7 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

<心不全における体液貯留>

- 8.8 本剤投与開始後 24 時間以内に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。

解説：

- 8.1 急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により相対的に血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあり、

それにより、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあります。本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。

- 8.2 口渇感が持続する場合には、本剤の投与で利尿作用が過剰に発現したことが考えられますので、患者の状態を観察しながら減量を考慮するなど注意して投与してください。
- 8.3 本剤は、選択的に水を排泄する水利尿薬です。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ります。本剤投与中は、口渇感等の患者の状態を十分に観察し、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してください。
- 8.4 本剤の利尿作用が急激にあらわれた場合、循環血漿量の減少により血液濃縮を来すおそれがあります。観察を十分にいき、口渇、脱水などの症状が認められた場合には、適切な水分補給を行うようご指導ください。
- 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ってください。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行ってください。
- 8.6 本剤投与により、めまい等が発現することがありますので、転倒に注意してください。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するよう指導してください。
- 8.7 本剤は、国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はありません。したがって、体液貯留状態が改善しない場合には、更に投与を継続しても効果が期待できないことから、漫然と本剤の投与を継続しないでください。
- 8.8 急激な血清ナトリウムの上昇は、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。本剤投与開始後 24 時間以内は、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してください。また、投与開始から 1 週間程度の期間に血清ナトリウム濃度の上昇が認められた重篤な高ナトリウム血症の副作用症例が報告されているため、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、適宜測定してください。
- 8.9 本剤は、国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はありません。したがって、心不全における体液貯留に伴う所見の全てが消失していなくても目標体重（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）まで回復した場合は、漫然と投与を継続しないでください。
- 8.10 肝硬変という既に重篤な肝機能障害を有する患者においては、本剤の投与による重篤な肝機能障害が発現した場合のリスクを十分に注意する必要があります。先発品の国内市販後（心不全における体液貯留）において、本剤による重篤な肝機能障害が報告されており、また、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とする臨床試験で重大な薬物性肝障害のシグナルと考えられる検査値異常を呈した症例が認められています。このことから、肝硬変患者でも、肝機能をより悪化させるおそれがあります。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も十分にご注意いただき、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してください。
- 8.11 本剤の投与による重篤な肝機能障害が、国内市販後（心不全における体液貯留）及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とする臨床試験で報告されています。また、本剤は、国内臨床試験において 2 週間を超える使用の有効性及び安全性は確認されておりません。したがって、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が良好にコントロールされている状態まで回復した場合は、漫然と投与を継続せず、本剤の必要最小限の期間の使用にとどめてください。
- 8.12 急激な血清ナトリウムの上昇は、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。本剤投与開始後 24 時間以内は、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してください。また、投与開始から 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、適宜測定してください。
- 8.13 一般に肝硬変患者では、消化管出血を引き起こしやすいことが知られています。さらに低ナトリウム血症に対する海外臨床試験（SALT-1、SALT-2）に組み入れられた肝硬変患者で、消化管出血がプラセボ 2%（1/57 例）に対し、本剤 10%（6/63 例）と本剤で発現頻度が高く、本剤投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中

止し、適切な処置を行ってください。

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

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〕

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〕

解説：

9.1.1 重篤な冠動脈疾患、脳血管疾患を有する患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。また、高齢者では、口渇感等を訴える事が少なく過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。

9.1.2 高カリウム血症の患者では、本剤の利尿作用により、循環血漿量が減少した際には、血清カリウム濃度が更に上昇し、高カリウム血症が増悪するおそれがあります。

(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〕

解説：重篤な腎障害のある患者では、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ります。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 適切な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、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。

解説：

9.3.1 「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項を参照。

9.3.2 肝性脳症を現有もしくはその既往のある患者においては、本剤投与後の患者の状態の変化により、意識レベルの低下や、肝性脳症が再発するおそれがあります。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ので、慎重に投与してください。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

解説：下記「(5) 妊婦」の項を参照。

(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²²⁾。また、動物実験（ウサギ²²⁾、ラット²³⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。〔2.3、9.4 参照〕

解説：動物実験（妊娠 6 日～18 日のウサギ 1,000mg/kg/日）で催奇形性（小眼球症、眼瞼開存、口蓋裂、短肢、四肢の骨格奇形）及び胚・胎児死亡が報告されています。また、動物実験（妊娠 9 日～11 日のウサギ、妊娠 18 日のラット）で胚あるいは胎児移行が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のあ

る婦人には投与しないでください。

また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤服用中は妊娠しないように、適切な避妊を行うように指導してください。

(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²²⁾。

解説：本剤は授乳中の女性患者に対する使用経験はありません。

動物実験（ラット）で乳汁中にトルバプタンが移行することが報告されています。

分娩後 14 日のラットに ¹⁴C-トルバプタン（30mg/kg）を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間に Cmax33.249 μ geq/mL を示しました。乳汁中の放射能濃度は血液中濃度の 1.5～15.8 倍であり、高い乳汁移行性が認められました。

(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。

解説：本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておりませんので、小児等に対する安全性は確立していません。

(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]

解説：一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性が考えられます。更に、高齢者では脱水症状を起こしやすいとされており、本剤による急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、高ナトリウム血症があらわれることがあります。また、先発品の心不全における体液貯留に係る使用成績調査の最終結果より、高齢者に 15mg で投与を開始した場合、低用量での投与開始に比べて高ナトリウム血症の発現率が高いことが確認されました。さらに、口渇感等を訴える事が少なく過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。また、P 糖蛋白の基質であるとともに、P 糖蛋白への阻害作用を有する。[16.4 参照]

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン 等 グレープフルーツジュース [7.1、16.7.1-16.7.3 参照]	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セントジョーンズワート）含有食品 [16.7.4 参照]	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。
ジゴキシン [16.7.5 参照]	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤は P 糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン 等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、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。
バソプレシン誘導體 デスモプレシン酢酸塩水和物 等	本剤によりバソプレシン誘導體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：

- 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

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられています。CYP3A4 阻害作用を有するケトコ

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、グレープフルーツジュース等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられますので、これらの薬剤との併用は避けることが望まれます。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してください。

「V.4.(4)用法及び用量に関連する注意」の項の解説もご参照ください。

■ P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン 等

本剤はP糖蛋白の基質であることから、シクロスポリン等のP糖蛋白阻害作用を有する薬剤と本剤を併用した場合、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りますので、併用にあたっては注意してください。

■ 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

カリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、抗アルドステロン薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬及びレニン阻害薬と本剤を併用した場合、本剤の急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。

■ バソプレシン誘導体 デスマプレシン酢酸塩水和物 等

バソプレシン誘導体と本剤を併用した場合、本剤のバソプレシン V₂-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、バソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 腎不全（1%未満）：重度の腎障害があらわれることがある。 [9.2.1 参照]
- 11.1.2 血栓塞栓症（1%未満）：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 [9.1.1、9.8.1 参照]
- 11.1.3 高ナトリウム血症（1～5%未満）：本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。 [1、8.4、8.8、8.12、8.21 参照]
- 11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇（1%未満）：本剤の水利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれることがある。これにより麻痺、発作、昏睡等に至るような浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるため、投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行うこと。本剤投与後 24 時間以内に 12mEq/L を超える等の血清ナトリウム濃度の急激な上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。 [1、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）

解説：

11.1.1 腎不全

先発品の心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、腎不全（急性腎不全 2 例、慢性腎不全 3 例）が 5 件/1,440 例（0.3%）〔心不全における体液貯留承認時 2 件/213 例、肝硬変における体液貯留承認時 1 件/266 例、常染色体優性多発性のう胞腎承認時 2 件/961 例〕報告されています。

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が悪化し、腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能（BUN、Cr 等）に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.2 血栓塞栓症

先発品の心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、血栓塞栓症（大脳動脈塞栓症、心臓内血栓：各 1 例）が 2 件/1,440 例（0.1%）〔心不全における体液貯留承認時 2 件/213 例のみ〕報告されています。

急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.3 高ナトリウム血症

先発品の心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、高ナトリウム血症（高ナトリウム血症 27 件、血中ナトリウム増加 15 件）が 42 件/1,440 例（2.9%）〔心不全における体液貯留承認時 3 件/213 例、肝硬変における体液貯留承認時 2 件/266 例、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時 37 件/961 例のみ〕報告されています。急激な水利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮をきたし、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ります。

本剤投与中は、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必要があります。口の持続、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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇

先発品の SIADH における低ナトリウム血症の承認時までの国内臨床試験において、心不全における体液貯留の承認時、または肝硬変における体液貯留及び常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの臨床試験では発現しなかった「低ナトリウム血症の急速補正」が、非重篤ではあるものの 1 例報告されています。

急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれた場合、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ります。本剤投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行う必要があります。

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の急激な上昇がみられた場合には、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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.4」の項を参照）

11.1.5 急性肝不全、肝機能障害

先発品の心不全における体液貯留、肝不全における体液貯留、常染色体優性多発性のう胞腎の国内市販後において、急性肝不全、劇症肝炎、急性肝炎が報告されています。肝機能障害については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、肝機能障害（肝機能異常 15 件、肝障害 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 36 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31 件、血中アルカリホスファターゼ増加 15 件、血中ビリルビン増加 5 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 19 件、肝酵素異常 1 件、肝酵素上昇 10 件、肝機能検査異常 7 件、トランスアミナーゼ上昇 9 件）が 152 件/1,440 例（10.6%）報告されています [心不全における体液貯留承認時 14 件/266 例、肝硬変における体液貯留承認時 12 件/266 例、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時 126 件/961 例]。本剤投与開始前及び投与開始後に適応症に応じた頻度で肝機能検査を実施するなど観察を十分に行ってください。異常が認められた場合には、本剤の使用を直ちに中止して適切な治療を行ってください。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ってください。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー

先発品の心不全における体液貯留の国内市販後において、ショック、アナフィラキシーが報告されています。本剤の投与後は観察を十分に行い、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等のショック、アナフィラキシーを疑う異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.7 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍

先発品の心不全における体液貯留の国内市販後において、重篤な血圧低下、心室細動、心室頻拍が報告されています。心室頻拍については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、心室性頻脈 4 件/1,440 例（0.3%） [心不全における体液貯留承認時のみ] が報告されています。

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

11.1.8 肝性脳症

先発品の心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、副作用として肝性脳症 10 件/1,440 例（0.7%） [肝硬変における体液貯留承認時 10 件/266 例のみ] 報告されています。

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ります。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

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してください。

11.1.9 汎血球減少、血小板減少

先発品の心不全における体液貯留及び肝硬変における体液貯留の国内市販後において、汎血球減少及び重篤な血小板減少が報告されています。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、適切な処置を行ってください。

汎血球減少については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、報告がありません。

血小板減少については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、血小板減少症が 1 件/1,440 例（0.1%） [常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時 1 件/961 例（0.1%）のみ] 及び血小板数減少が 5 件/1,440 例（0.3%） [心不全における体液貯留承認時 3 件/213 例（1.4%）、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時 2 件/266 例（0.8%）のみ] 報告されており、いずれも非重篤でした。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、めまい	不眠症	失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯感覚、不安、うつ病、リビドー減退、神経過敏、パニック発作	
消化器	口渇(56.9%)、便秘	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、味覚異常、消化不良、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、食道炎、裂孔ヘルニア、腹部不快感、心窩部不快感、口唇乾燥、鼓腸、胃腸炎、胃炎、胃腸障害、憩室炎、結腸ポリープ、嚥下障害、消化管運動障害、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、膈ヘルニア、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。

解説：本剤の利尿作用は用量依存的であり、過量投与の場合、過度の利尿による症状（脱水、血液濃縮、体液量の減少、血漿中電解質濃度の変化等）が現われることが考えられます。このような症状が現われた場合は、電解質及び体液のバランスを注意深く観察しながら、必要に応じて水分及び電解質の補給を行なってください。水分の経口摂取で対応できない場合には低張液を静脈内投与してください。

なお、健康成人を対象とした国内臨床試験では、単回投与 120mg/日、反復投与 120mg/日まで使用された報告があります。

また、トルバプタンは、ヒト血漿蛋白との結合率が高い（>98%）ため、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ます。

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、更には穿孔を起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。

14.2.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、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。

14.2.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

解説：

14.1.1 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

14.1.2 本剤は、口腔粘膜からの吸収により効果の発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲みこむよう指導してください。

14.1.3 本剤を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こす可能性があるため、寝たままの状態では、水なしで服用しないよう指導してください。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1 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）²⁴⁾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]

解説：

15.1 常染色体優性多発性のう胞腎を対象とした臨床試験（TEMPO 試験）において、重大な薬物性肝障害のシグナルと考えられる臨床検査値基準である総ビリルビン（基準値上限の 2 倍超）と AST 又は ALT（基

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

準値上限の 3 倍超）の同時上昇が本剤投与群の 2 例に認められ、また、ALT 上昇（基準値上限の 2.5 倍超）の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤投与群で高いという結果でした。

(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」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

該当資料なし

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

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。

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：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サムスカ OD錠 7.5 mg・OD錠 15 mg・OD錠 30mg、サムスカ顆粒 1%（大塚製薬株式会社）
同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

不明

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 7.5mg「DSEP」	2022年2月15日	30400AMX00154000	2022年6月17日	2022年6月17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

追加年月日：2022年9月7日

追加内容

効能・効果	用法・用量
〇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	<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。
〇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	<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。

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」	1291476010101 PTP20 錠（10錠×2）	2139011F3034	622914701
	1291476010102 PTP100 錠（10錠×10）		

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 3) Matsuzaki M, et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 ; 25 (Suppl.1) : S33-S45
- 4) 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、CTD2.7.6.5)
- 5) 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、CTD2.7.6.4)
- 6) 作用機序 (サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.6.1.2)
- 7) Yamamura Y, et al. : *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 ; 287 (3) : 860-867
- 8) Miyazaki T, et al. : *Cardiovasc Drug Rev.* 2007 ; 25 (1) : 1-13
- 9) Hirano T, et al. : *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 ; 292 (1) : 288-294
- 10) Miyazaki T, et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 ; 25 (Suppl.1) : S77-S82
- 11) Onogawa T, et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 ; 25 (Suppl.1) : S67-S76
- 12) Miyazaki T, et al. : *Hepatol Res.* 2013 ; 43 (11) : 1224-1230
- 13) 社内資料 (生物学的同等性)
- 14) Kim S R, et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 ; 25 (Suppl.1) : S5-S17
- 15) 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、CTD2.7.6.5)
- 16) 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、CTD2.7.6.4)
- 17) 肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析
(サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3)
- 18) 年齢、性別による影響 (サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 19) Shoaf S E, et al. : *Kidney Int.* 2014 ; 85 (4) : 953-961
- 20) ヒトにおける推定代謝経路 (サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) 吸収、分布、代謝、排泄試験 (サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 22) Oi A, et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 ; 25 (Suppl.1) : S91-S99
- 23) Furukawa M, et al. : *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011 ; 25 (Suppl.1) : S83-S89
- 24) Torres V E, et al. : *N Engl J Med.* 2012 ; 367 (25) : 2407-2418

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」の粉碎した錠剤について、①40℃、②25℃、75%RH、③光照射（4000Lux）の条件下で、3 ヶ月又は 120 万 Lux・hr の期間保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、定量、純度試験

3. 試験結果

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」の粉碎した錠剤は、いずれの条件下においても規格内であった。

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを押し込む。シリンジに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして、シリンジを手で 90 度 15 往復横転し、その後 5 分間放置し、崩壊・懸濁の状況を観察した。なお、5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名：トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」

使用器具：ディスペンサー（50mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）

4. 試験結果

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5分以内に崩壊・懸濁した。
また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水 (約 55°C)		粉碎・破壊→水		通過サイズ
5分	10分	5分	10分	経管栄養チューブ (8Fr.)
○				

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為はPL法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- ・ トルバプタン OD 錠 「DSEP」 を服用される患者さんとご家族の方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601