

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^注

トルバプタン口腔内崩壊錠

トルバプタンOD錠7.5mg「DSEP」

トルバプタンOD錠15mg「DSEP」

トルバプタンOD錠30mg「DSEP」

TOLVAPTAN OD TABLETS「DSEP」

剤形	素錠（口腔内崩壊錠）（両面割線入）			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注)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（日局）7.5mg トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」：1 錠中トルバプタン（日局）15mg トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」：1 錠中トルバプタン（日局）30mg			
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		OD 錠 7.5mg 「DSEP」	OD 錠 15mg 「DSEP」	OD 錠 30mg 「DSEP」
	製造販売承認年月日	2022 年 2 月 15 日	2022 年 8 月 15 日	2026 年 8 月 17 日
	薬価基準収載年月日	2022 年 6 月 17 日	2022 年 12 月 9 日	薬価基準未収載
	販売開始年月日	2022 年 6 月 17 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：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 2026 年 8 月改訂（第 7 版）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－

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に審査・検討している。

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	50
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	51
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	51
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	51
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	52
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	52
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	52
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	53
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	53
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	53
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	54
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	57
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	58
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	60
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	60
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	60
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	61
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	61
1. 剤 形	6	2. 毒性試験	61
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	62
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	62
4. 力 価	7	2. 有効期間	62
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	62
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	62
7. 調製法及び溶解後の安定性	17	5. 患者向け資材	62
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	17	6. 同一成分・同効薬	62
9. 溶出性	17	7. 国際誕生年月日	62
10. 容器・包装	25	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	62
11. 別途提供される資材類	25	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	63
12. その他	25	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
V. 治療に関する項目	26	11. 再審査期間	64
1. 効能又は効果	26	12. 投薬期間制限に関する情報	64
2. 効能又は効果に関連する注意	26	13. 各種コード	65
3. 用法及び用量	26	14. 保険給付上の注意	65
4. 用法及び用量に関連する注意	27	XI. 文 献	66
5. 臨床成績	28	1. 引用文献	66
VI. 薬効薬理に関する項目	32	2. その他の参考文献	67
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32	XII. 参考資料	68
2. 薬理作用	32	1. 主な外国での発売状況	68
VII. 薬物動態に関する項目	33	2. 海外における臨床支援情報	68
1. 血中濃度の推移	33	XIII. 備 考	69
2. 薬物速度論的パラメータ	49	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	69
3. 母集団（ポピュレーション）解析	49	2. その他の関連資料	73
4. 吸 収	49		
5. 分 布	50		
6. 代 謝	50		
7. 排 泄	50		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルバプタン製剤は、非ペプチド性のバソプレシン V₂-受容体拮抗剤であり、本邦では 2010 年 12 月に上市されている。

トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、「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」の効能又は効果で 2022 年 2 月に承認を取得、2022 年 6 月より販売を開始した。

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」に対する効能又は効果、用法及び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。

トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、「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」の効能又は効果で 2022 年 8 月に承認を取得、2022 年 12 月より販売を開始した。

その後、トルバプタン OD 錠 7.5mg・OD 錠 15mg「DSEP」において「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」に対する効能又は効果、用法及び用量一部変更承認申請を行い、2026 年 4 月に承認を取得し、さらにトルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」が同効能又は効果、用法及び用量について 2026 年 8 月に承認を取得した。

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。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。（「**Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序**」の項を参照）
- (2) 重大な副作用として、腎不全、血栓塞栓症、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇、急性肝不全、肝機能障害、ショック、アナフィラキシー、過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍、肝性脳症、汎血球減少、血小板減少が設定されている。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤の工夫

- ・ 表面に「製品名」、裏面に「有効成分の含量」「屋号」を両面インクジェット印刷し、判別し易くしている。（「**Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状、(3)識別コード**」の項を参照）

(2) PTP シートの工夫

- ・ 先発品イメージを踏襲したデザインとし、識別性を確保している（PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲）。
- ・ 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 錠毎の GS1 データバーを表示している。
- ・ ピッチコントロール（定位置印刷）を行い、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。

(3) 個装箱の工夫

- ・ 切り離し可能な製品情報カード（製品名、GS1 データバー、使用期限、製造番号）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。
- ・ 錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

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」の項を参照
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： トルバプタン OD 錠「DSEP」を処方いただく前に（適応症：ADPKD） ・ 患者向け資材： トルバプタン OD 錠「DSEP」を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） （「Ⅻ.2.その他の関連資料」の項を参照）
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） 「X.14.保険給付上の注意」の項を参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

21. 承認条件 21.1 先発医薬品の医薬品リスク管理計画に係る承認条件が解除されるまでの間、医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 〈常染色体優性多発性のう胞腎〉 21.2 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 登録医師情報検索サイトで処方医の名前を確認できれば登録医師である。
 - ② 処方医の受講修了証の写し、又は過去に交付されたサムスカカードがあれば登録医師である。
- ①または②で確認できない場合、処方医へ登録状況を確認する。

不明又は登録状況が確認できない場合は、調剤せずに下記に問い合わせる。

トルバプタン ADPKD e-Learning 登録医師情報確認専用ダイヤル 0120-785-868

なお、心不全・肝硬変における体液貯留の場合は登録医師の確認の必要はない。

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】
・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
		【重要な不足情報】
		該当なし

↓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の概要
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
・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・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「DSEP」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「DSEP」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 7.5mg 「DSEP」

トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」

トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」

(2)洋 名

TOLVAPTAN OD TABLETS 「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）

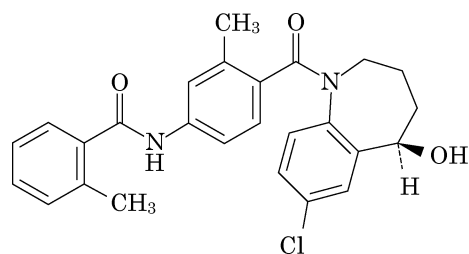
(2)洋 名（命名法）

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



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

5. 化学名（命名法）又は本質

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

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

融点：224～228℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→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

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：日本薬局方「トルバプタン」による

(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：日本薬局方「トルバプタン」による

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

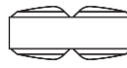
(1)剤形の区別

トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」 : 素錠（口腔内崩壊錠）（両面割線入）

トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」 : 素錠（口腔内崩壊錠）（両面割線入）

トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」 : 素錠（口腔内崩壊錠）（両面割線入）

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」	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
トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」					
			8.6	3.7	200
トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」					
			9.6	4.4	300

(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

トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」 : トルバプタン OD 15 DSEP

トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」 : トルバプタン OD 30 DSEP

(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	添加剤
トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」	1 錠中 トルバプタン（日局）7.5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、スクラロース、青色 2 号アルミニウムレーキ
トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」	1 錠中 トルバプタン（日局）15mg	
トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」	1 錠中 トルバプタン（日局）30mg	

IV. 製剤に関する項目

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(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. カ 価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

<トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」>

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後（20 錠包装） 試験開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後（100 錠包装）

2)結果

①PTP/ピロー包装（20 錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	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（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、75%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.96	101.44	101.18	101.31
	Lot2	101.78	101.66	101.04	101.35
	Lot3	101.79	101.27	100.88	101.30

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

IV. 製剤に関する項目

②PTP/ピロー包装（100錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	3ヵ月後	6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
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適		適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値15.0%以下〕		規格内		規格内
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、75%以上〕		規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.96	100.76	101.27
	Lot2	101.78	101.06	101.31
	Lot3	101.79	100.77	101.33

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後（20錠包装） 試験開始時、6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後（100錠包装）

2)結果

①PTP/ピロー包装（20錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9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	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適				適		適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値15.0%以下〕		規格内				規格内		規格内
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、75%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.96	102.14	101.57	100.58	101.18	101.49	102.43
	Lot2	101.78	102.22	101.62	100.68	101.36	101.47	101.86
	Lot3	101.79	101.94	101.33	100.57	101.11	101.25	102.20

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

②PTP/ピロー包装（100錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	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（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適		適	適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内		規格内	規格内
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、75%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.96	101.50	101.04	102.91
	Lot2	101.78	101.60	101.16	102.95
	Lot3	101.79	101.47	101.00	102.70

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

3)結論

最終包装製品を用いた(1)加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）及び(2)長期保存試験（25℃、60%RH、24ヵ月）の結果、トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」は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。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5ヵ月後	1ヵ月後	2ヵ月後	3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
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.96	101.64	100.70	102.21	101.96
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	68.0～74.0	70.0～76.0	69.0～77.0	66.0～72.0	64.0～72.0

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、プラスチックシャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5ヵ月後	1ヵ月後	2ヵ月後	3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
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.96	101.80	100.41	102.16	102.06
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	68.0～74.0	45.0～49.0	50.0～56.0	50.0～56.0	48.0～57.0

IV. 製剤に関する項目

③光に対する安定性

保存条件：4000lx 照射（D65 ランプ）、ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
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
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.96	101.46	101.71
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	68.0～74.0	71.0～76.0	72.0～76.0

(4)分割後の安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、ポリプロピレン製遠沈管、密栓、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	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。	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕	規格内				規格内
崩壊性〔2 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	102.17	101.65	100.45	102.16	102.10

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、プラスチックシャーレ、開放、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	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。	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕	規格内				規格内
崩壊性〔2 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	102.17	101.48	100.57	101.78	101.78

③光に対する安定性

保存条件：2000lx 照射（D65 ランプ）、ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	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。	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕	規格内		
崩壊性〔2 分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	102.17	101.13	101.63

<トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」>

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後（20 錠包装） 試験開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後（100 錠包装）

2)結果

①PTP/ピロー包装（20 錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	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素錠〕		適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	102.01	101.22	101.77	101.07
	Lot2	101.79	101.30	101.79	101.10
	Lot3	101.57	101.01	101.35	100.88

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

②PTP/ピロー包装（100 錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの素錠〕		適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適		適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内		規格内
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕		規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	102.01	101.88	101.29
	Lot2	101.79	101.79	101.04
	Lot3	101.57	101.43	100.92

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後 （20錠包装） 試験開始時、6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後（100錠包装）

2)結果

①PTP/ピロー包装（20錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9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素錠〕		適	適	適	適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適				適		適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内				規格内		規格内
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、70%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	102.01	101.85	101.33	100.62	101.80	100.98	102.13
	Lot2	101.79	101.75	101.28	100.38	101.72	100.88	102.06
	Lot3	101.57	101.49	101.03	99.92	101.49	100.64	101.59

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

②PTP/ピロー包装（100錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	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素錠〕		適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適		適	適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内		規格内	規格内
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、70%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	102.01	101.11	101.72	102.21
	Lot2	101.79	101.12	101.56	102.25
	Lot3	101.57	100.82	101.43	101.97

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

3)結論

最終包装製品を用いた(1)加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）及び(2)長期保存試験（25℃、60%RH、24ヵ月）の結果、トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」は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。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの素錠〕	適	適	適	適	適
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（％）〔95.0～105.0%〕	102.01	101.45	101.27	101.44	101.18
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	54.0～63.0	52.0～60.0	57.0～61.0	53.0～57.0	54.0～59.0

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、プラスチックシャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの素錠〕	適	適	適	適	適
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（％）〔95.0～105.0%〕	102.01	101.44	101.20	101.25	101.08
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	54.0～63.0	36.0～41.0	37.0～46.0	36.0～42.0	33.0～38.0

③光に対する安定性

保存条件：4000lx 照射（D65 ランプ）、ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状〔薄い青色の両面割線入りの素錠〕	適	適	適
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（％）〔95.0～105.0%〕	102.01	101.42	101.48
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	54.0～63.0	60.0～68.0	58.0～65.0

(4)分割後の安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、ポリプロピレン製遠沈管、密栓、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	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。	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕	規格内				規格内
崩壊性〔2 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.64	101.08	101.24	100.93	101.45

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、プラスチックシャーレ、開放、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	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。	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕	規格内				規格内
崩壊性〔2 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.64	101.85	101.30	101.47	101.32

③光に対する安定性

保存条件：2000lx 照射（D65 ランプ）、ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	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。	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕	規格内		規格内
崩壊性〔2 分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	101.64	101.90	101.88

<トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」>

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後（10 錠包装）

2)結果

①PTP/ピロー包装（10錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状〔薄い青色の両面割線入りの素錠〕		適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、70%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	102.17	104.45	104.12	101.58
	Lot2	102.04	104.33	104.34	101.59
	Lot3	100.73	103.44	103.23	100.60

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後、30ヵ月後、36ヵ月後（10錠包装）（2026年8月時点、24ヵ月後まで終了）

2)結果

①PTP/ピロー包装（10錠）

試験項目〔規格〕		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9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素錠〕		適	適	適	適	適	適	適
確認試験（液体クロマトグラフィー）〔※1〕		適				適		適
製剤均一性（含量均一性試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内				規格内		規格内
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120分、70%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	102.17	104.28	103.79	103.79	102.74	102.29	101.74
	Lot2	102.04	104.24	103.73	103.73	102.65	102.21	101.88
	Lot3	100.73	103.34	102.53	102.53	101.60	101.15	100.71

※1：試料溶液から得たトルバプタンに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たトルバプタンの保持時間に等しい。また、試料溶液及び標準溶液のトルバプタンのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

3)結論

最終包装製品を用いた(1)加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）及び(2)長期保存試験（25℃、60%RH、24ヵ月）の結果、トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」は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。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔薄い青色の円形の両面割線入りの素錠〕	適	適	適	適	適
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	101.93	102.01	102.11	102.00	102.27
硬度 (N) (最小値～最大値) (本製剤での規格未設定のため参考値)	77～86	76～83	68～86	71～81	59～81

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、プラスチックシャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔薄い青色の円形の両面割線入りの素錠〕	適	適	適	適	適
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	101.93	101.73	102.12	102.06	102.15
硬度 (N) (最小値～最大値) (本製剤での規格未設定のため参考値)	77～86	45～51	45～51	41～55	48～54

③光に対する安定性

保存条件：25℃、湿度成り行き、4000lx 照射(D65 ランプ)、ガラスシャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状〔薄い青色の円形の両面割線入りの素錠〕	適	適	適
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	101.93	102.27	101.70
硬度 (N) (最小値～最大値) (本製剤での規格未設定のため参考値)	77～86	75～81	75～88

(4)分割後の安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、ポリプロピレン製遠沈管、密栓、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	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。	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
製剤均一性 (含量均一性試験) 〔判定値 15.0%以内〕	規格内				規格内
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	102.12	103.22	101.57	101.99	102.20

IV. 製剤に関する項目

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、プラスチックシャーレ、開放、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	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。	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以内〕	規格内				規格内
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	102.12	103.32	101.51	101.79	102.01

③光に対する安定性

保存条件：4000lx 照射（D65 ランプ）、ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	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。	変化なし	変化なし
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以内〕	規格内		
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔120 分、70%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	102.12	103.20	103.10

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性²⁾

(1)溶出規格

試験方法：

	試験条件			溶出規格	
	試験液	方法	回転数	規定時間	溶出率
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	日本薬局方溶出試験 第 2 液 (900mL)	パドル法	50rpm	120 分	75%以上
トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」					70%以上
トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	ポリソルベート 80 溶液（1→5000） (900mL)				70%以上

結果：

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」、トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」及びトルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

(2)溶出挙動における類似性

1) トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」

「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 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」） 標準製剤（サムスカ OD 錠 7.5mg）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	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
回転数	50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）	
判定基準	「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 薬生薬審発 0319 第 1 号）の判定基準に従う。	

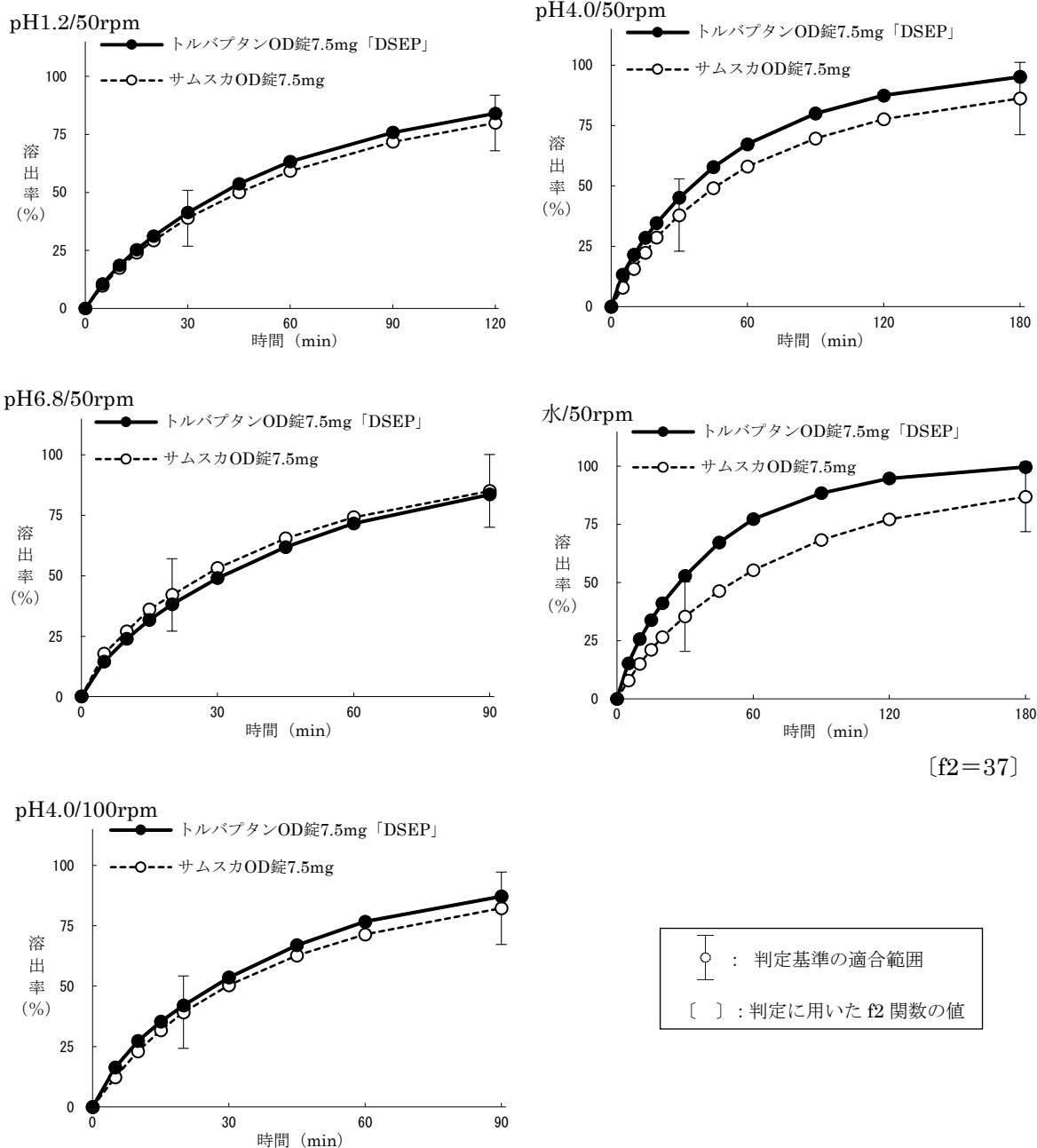
結果

すべての試験条件のうち、pH1.2、pH4.0、pH6.8 試験液（いずれも 50rpm）及び pH4.0 試験液（100rpm）では判定基準に適合したが、水（50rpm）では判定基準に適合せず、トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」と標準製剤（サムスカ OD 錠 7.5mg）の溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

平均溶出率における判定結果

試験条件		採取 時間 (分)	平均溶出率（％）			f2 関数 の値	判定基準※ ¹	判定
			トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	サムスカ OD 錠 7.5mg	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	30	41.3	38.9	2.4		平均溶出率差が±12％ 又は f2≧46	適
		120	84.0	79.9	4.1			
	pH4.0	30	45.1	37.9	7.2		平均溶出率差が±15％ 又は f2≧42	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	37		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



[f2=37]

※1 本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	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 f2 関数の値が 46 以上である。
	pH4.0	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 f2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8		
	水		
100rpm	pH4.0		

2) トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」

「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 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試 験 方 法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）		
試 験 回 数	12 ベッセル		
検 体	試験製剤（トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」） 標準製剤（サムスカ OD 錠 15mg）		
試 験 液 量	900mL		
試験液の温度	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	
回 転 数	50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）		
判 定 基 準	「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 薬生薬審発 0319 第 1 号）の判定基準に従う。		

結果

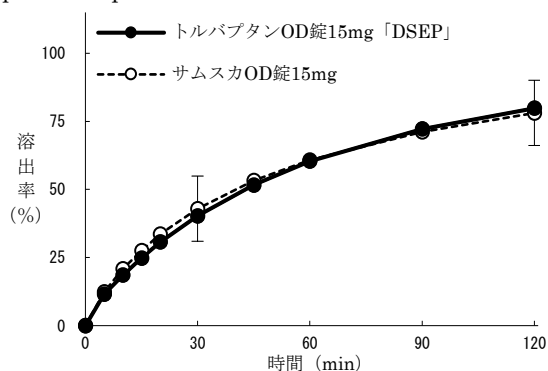
すべての試験条件において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）の判定基準に適合することが確認され、トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」と標準製剤（サムスカ OD 錠 15mg）の溶出挙動が類似していると判定された。

平均溶出率における判定結果

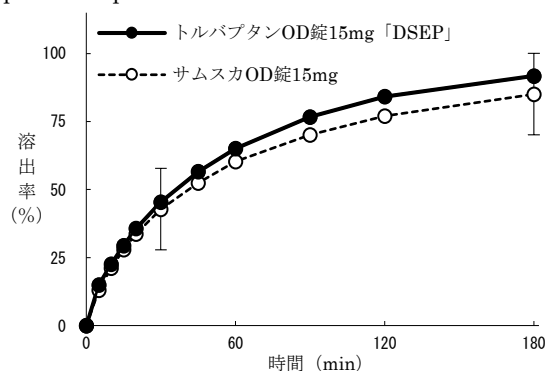
試験条件		採取 時間 (分)	平均溶出率（％）			f2 関数 の値	判定基準※ ¹	判定
			トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	サムスカ OD 錠 15mg	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	30	40.3	42.9	2.6		平均溶出率差が±12％ 又は f2≧46	適
		120	79.8	78.1	1.7			
	pH4.0	30	45.4	42.8	2.6		平均溶出率差が±15％ 又は f2≧42	適
		180	91.8	85.1	6.7			
	pH6.8	15	32.0	37.9	5.9			適
		120	87.0	85.9	1.1			
	水	20	40.9	36.7	4.2			適
		120	89.3	82.1	7.2			
100rpm	pH4.0	20	43.2	41.5	1.7			適
		120	89.9	84.9	5.0			

溶出曲線

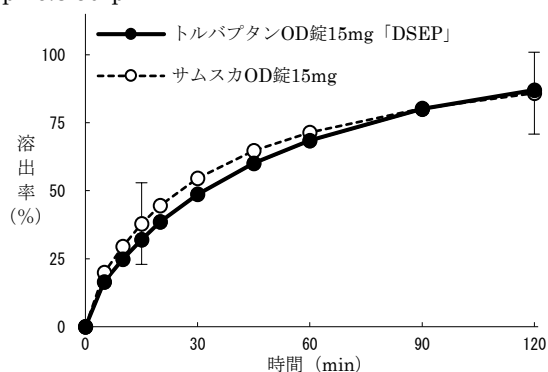
pH1.2/50rpm



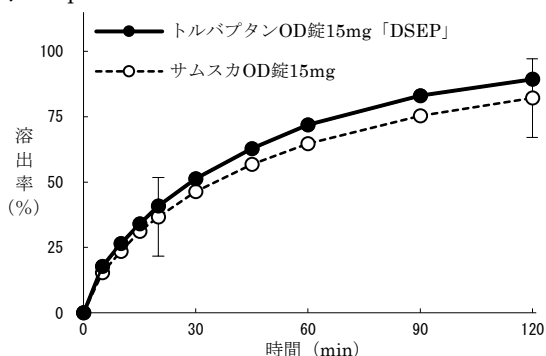
pH4.0/50rpm



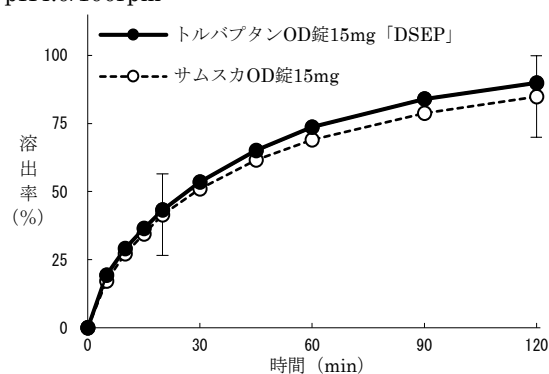
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH4.0/100rpm



○ : 判定基準の適合範囲

※1 本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」）

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	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 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。
	pH4.0	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、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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。
	pH6.8		
	水		
100rpm	pH4.0		

3) トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」

「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 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）		
試験回数	12 ベッセル		
検体	試験製剤（トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」） 標準製剤（サムスカ OD 錠 30mg）		
試験液量	900mL		
試験液の温度	37±0.5℃		
試験液及び 回転数	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	日本薬局方精製水
		pH1.2	0.040%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した日本薬局方溶出試験第 1 液
		pH4.0	0.040%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した薄めた McIlvaine の緩衝液
		pH6.8	0.040%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した日本薬局方溶出試験第 2 液
	100rpm	pH1.2	0.040%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した日本薬局方溶出試験第 1 液
判定基準	「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 薬生薬審発 0319 第 1 号）の判定基準に従う。		

結果

すべての試験条件において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）の判定基準に適合することが確認され、トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」と標準製剤（サムスカ OD 錠 30mg）の溶出挙動が類似していると判定された。

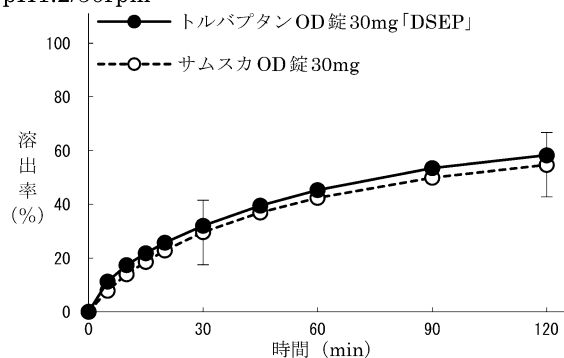
平均溶出率における判定結果

試験条件		界面 活性剤*	採取 時間 (分)	平均溶出率（％）			f2 関数 の値	判定基準※ ¹	判定
				トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	サムスカ OD 錠 30mg	差 (絶対値)			
50 rpm	pH1.2	無添加	30	29.6	32.0	2.4		平均溶出率差が±12% 又は f2≥46	適
			120	54.7	58.3	3.6			
	pH4.0		45	36.8	44.5	7.7			適
			360	68.6	73.5	4.9			
	pH6.8		20	32.7	30.4	2.3			適
			360	72.3	72.9	0.6			
	水		45	38.0	49.0	11.0			適
			360	71.8	78.1	6.3			
	pH1.2	添加	15	52.0	43.6	8.4		平均溶出率差が±15% 又は f2≥42	適
			60	84.6	79.4	5.2			
	pH4.0		20	37.5	35.4	2.1		平均溶出率差が±12% 又は f2≥46	適
			360	77.7	81.1	3.4			
	pH6.8		20	39.3	35.5	3.8			適
			360	77.8	79.7	1.9			
100 rpm	pH1.2		15	58.7	53.0	5.7		平均溶出率差が±15% 又は f2≥42	適
			45	84.4	80.9	3.5			

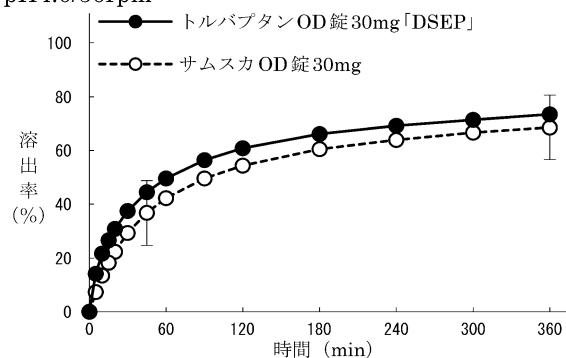
*0.040%ラウリル硫酸ナトリウム

溶出曲線

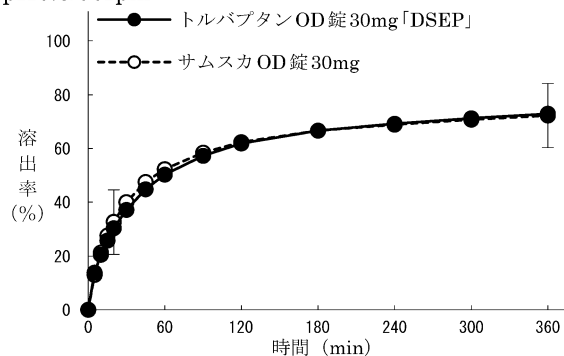
pH1.2/50rpm



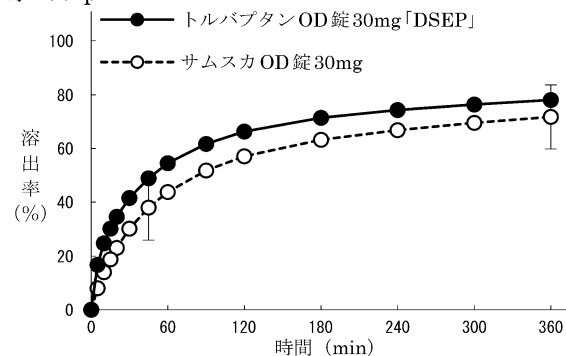
pH4.0/50rpm



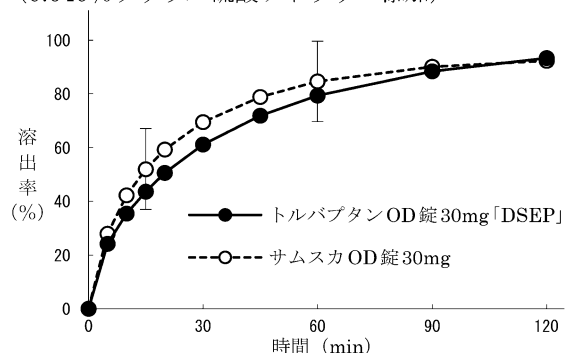
pH6.8/50rpm



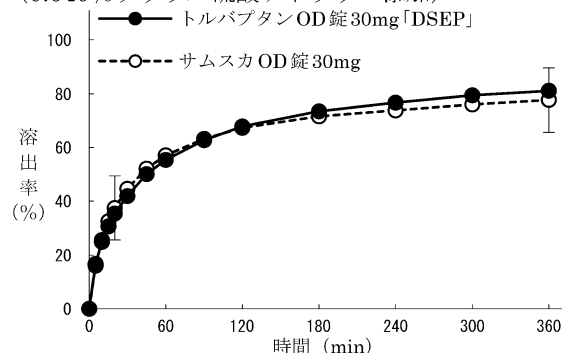
水/50rpm



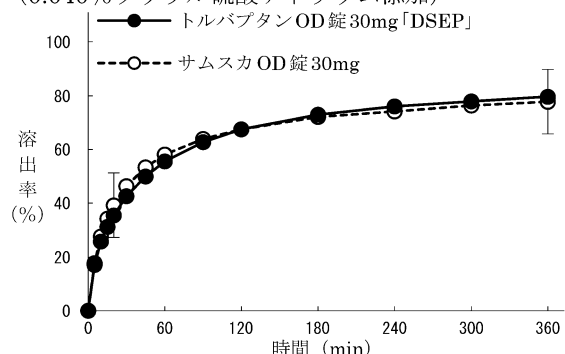
pH1.2/50rpm
(0.040%ラウリル硫酸ナトリウム添加)



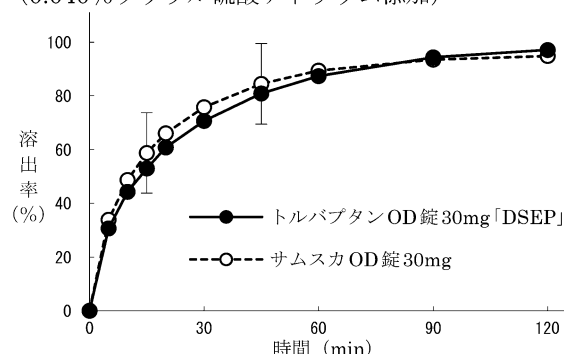
pH4.0/50rpm
(0.040%ラウリル硫酸ナトリウム添加)



pH6.8/50rpm
(0.040%ラウリル硫酸ナトリウム添加)



pH1.2/100rpm
(0.040%ラウリル硫酸ナトリウム添加)



○ : 判定基準の適合範囲

※1 本試験の平均溶出率における判定基準（試験製剤：トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」）

回転数	試験液	界面活性剤*	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50 rpm	pH1.2	無添加	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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。
	pH4.0			
	pH6.8			
	水			
	pH1.2	添加	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、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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。
	pH4.0			
	pH6.8			
100 rpm	pH1.2		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、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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

*0.040%ラウリル硫酸ナトリウム

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包 装

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」〉

(PTP) 20 錠 (10 錠×2) 100 錠 (10 錠×10)

〈トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」〉

(PTP) 20 錠 (10 錠×2) 100 錠 (10 錠×10)

〈トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」〉

(PTP) 10 錠 (10 錠×1)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

P T P : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」〉

○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 「DSEP」〉

○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

〈トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」〉

○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 7.5mg	OD 錠 15mg	OD 錠 30mg
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

5. 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ニンクリアランスが 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ニンクリアランスが 60mL/min 以上の患者を組み入れた。[17.1.3 参照]

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。

(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。

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)

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

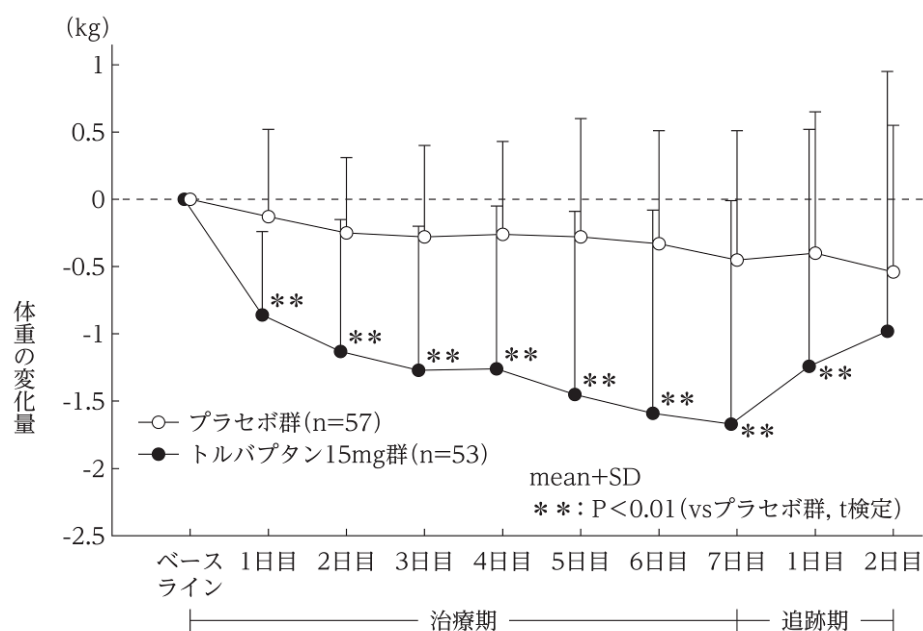
〈心不全における体液貯留〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうつ血性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、トルバプタン 15mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバプタン 15mg 群 $-1.54 \pm 1.61\text{kg}$ (ベースライン: $59.42 \pm 12.30\text{kg}$, 53 例) (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 $-0.45 \pm 0.93\text{kg}$ (ベースライン: $55.68 \pm 12.60\text{kg}$, 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 (下図)。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 (下表)。

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 $\pm$ 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^{3)・4)}。[8.7 参照]

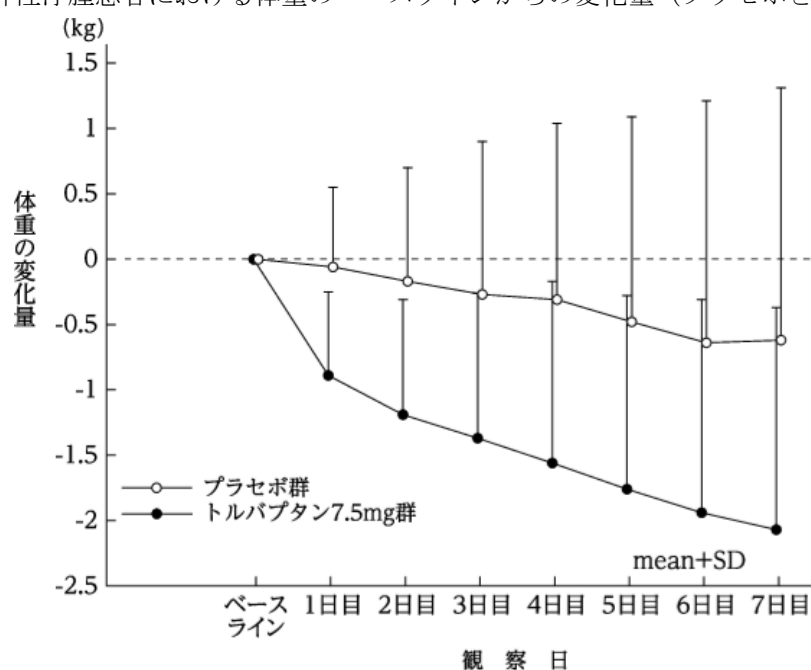
〈肝硬変における体液貯留〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者を対象とした二重盲検比較試験において、トルバプタン 7.5mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバプタン 7.5mg 群 $-1.95 \pm 1.77\text{kg}$ （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（下図）。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（下表）。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）



プラセボ群	(80)	(78)	(79)	(74)	(73)	(71)	(70)	(71)
トルバプタン7.5mg群	(82)	(82)	(81)	(81)	(78)	(76)	(75)	(75)

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]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

17.1.3 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。

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（下表）。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、下表に示す。日本人部分集団においても同様な結果であった⁶⁾。

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⁷⁾

		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 ($p=0.1281$)	

			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
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⁷⁾。[5.1、5.2 参照]

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

18.1 作用機序

トルバプタンは、バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す⁸⁾。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⁹⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用

トルバプタンは、ヒトバソプレシン V_2 -受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンの V_2 -受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシン V_2 -受容体発現細胞において、それ自身では cAMP の産生増加を示さず、バソプレシンによる cAMP の産生を抑制したことから、バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシン V_2 -受容体に対する阻害定数は、 $0.43 \pm 0.06 \text{ nmol/L}$ であった^{10)・11)} (*in vitro*)。

18.3 利尿作用

トルバプタンは、覚醒ラット及びイヌにおいて、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。このとき、ループ利尿薬とは異なり、自由水クリアランスが正の値となり、自由水の排泄を増加させた（水利尿作用）^{11)・12)}。

18.4 抗浮腫作用

トルバプタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発足浮腫及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した。また、覚醒心不全犬において水利尿作用を示し、前負荷を軽減させた^{13)・14)}。

18.5 腹水減少作用

トルバプタンは、ラット肝硬変腹水モデルにおいて、腹水の指標である体重及び腹囲を減少させた¹⁵⁾。

18.6 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^{16)・18)}。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

16.1.1 単回投与

健康成人にトルバプタン 15～120mg を空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを下表に示す¹⁹⁾。

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)	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

(mean±SD, Tmax のみ中央値 (範囲) , 6 例, 30mg 群のみ 12 例)

2) 反復投与

16.1.2 反復投与

健康成人にトルバプタン 30～120mg 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¹⁹⁾。

〈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下表に示す²⁰⁾。

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 _{24hr} (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

(mean±SD, Tmax のみ中央値 (範囲) , 10 例)

〈肝硬変における体液貯留〉

肝性浮腫患者にトルバプタン 7.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを下表に示す²¹⁾。

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 _{24hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
投与 1 日目	4.2 (3.8～11.8)	100±54	1,061± 732 ^{※1}	9.1±5.4 ^{※1}
投与 7 日目	4.0 (1.7～ 7.9) ^{※1}	112±60 ^{※1}	1,370±1,165 ^{※2}	8.5±4.1 ^{※2}

(mean±SD, Tmax のみ中央値 (範囲), 20 例, ※1: 16 例, ※2: 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下表に示す²²⁾ (外国人データ)。

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

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

(mean±SD, Tmax のみ中央値 (範囲)、12 例)

3) 生物学的同等性試験

「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 薬生薬審発 0319 第 1 号) に準じて、サムスカ OD 錠 7.5mg、15mg、30mg を標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」〉

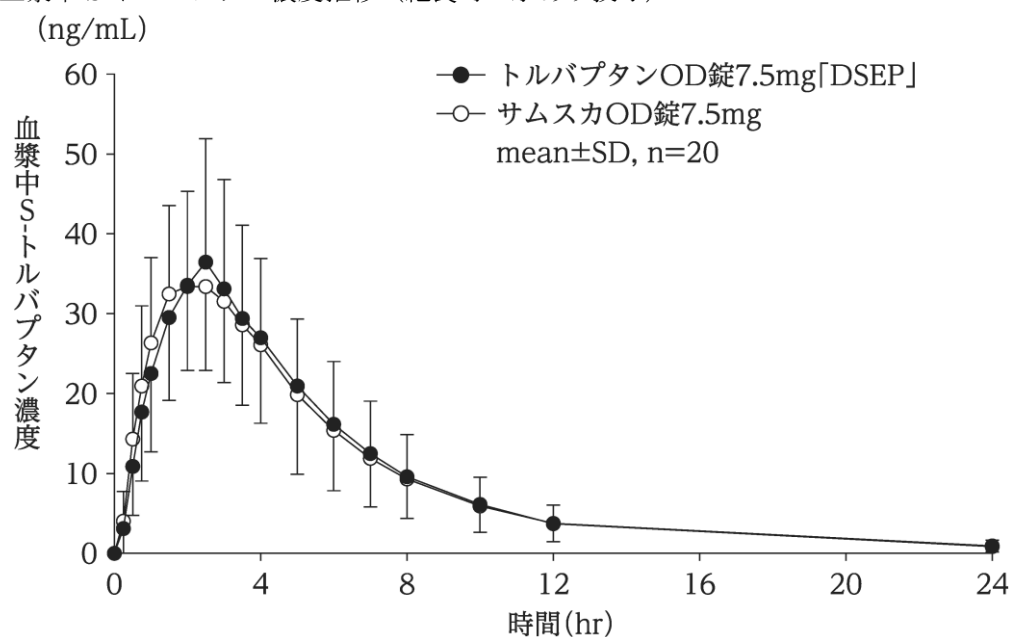
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」とサムスカ OD 錠 7.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (トルバプタンとして 7.5mg) 健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与して血漿中 S・トルバプタン及び R・トルバプタン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0-24hr}、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された²³⁾。

薬物動態 パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間			
	i)絶食時・水あり投与		ii)絶食時・水なし投与	
	S・トルバプタン	R・トルバプタン	S・トルバプタン	R・トルバプタン
AUC _{0-24hr}	log(0.928)～ log(1.100)	log(0.923)～ log(1.098)	log(1.026)～ log(1.162)	log(1.023)～ log(1.177)
Cmax	log(0.905)～ log(1.076)	log(0.889)～ log(1.084)	log(0.911)～ log(1.073)	log(0.898)～ log(1.095)

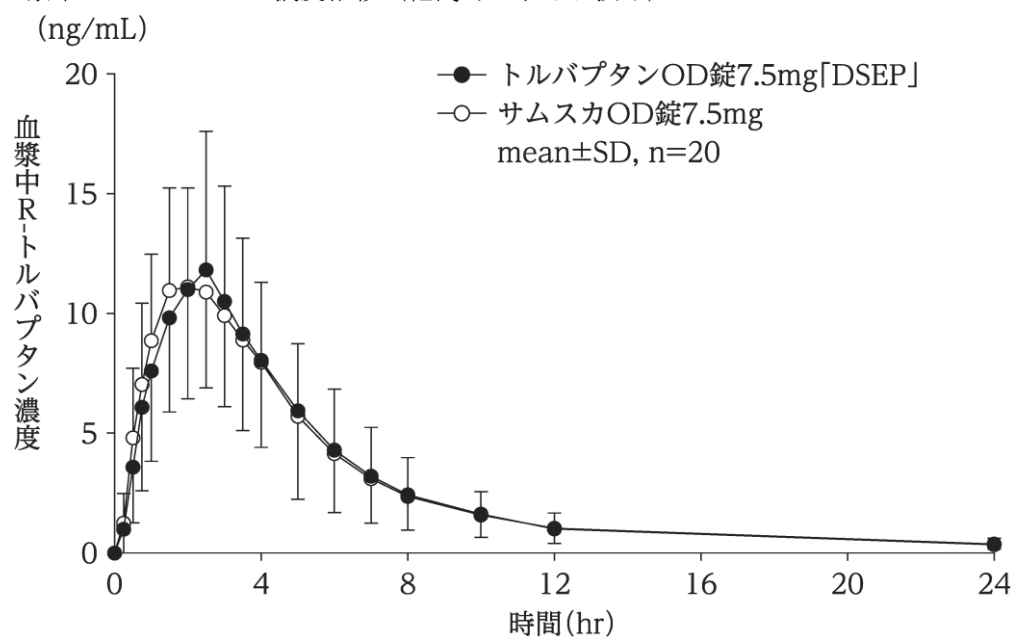
薬物動態 パラメータ	iii)食後・水あり投与		iv)食後・水なし投与	
	S・トルバプタン	R・トルバプタン	S・トルバプタン	R・トルバプタン
	S・トルバプタン	R・トルバプタン	S・トルバプタン	R・トルバプタン
AUC _{0-24hr}	log(0.904)～ log(1.023)	log(0.912)～ log(1.025)	log(0.918)～ log(1.033)	log(0.923)～ log(1.041)
Cmax	log(0.908)～ log(1.053)	log(0.894)～ log(1.053)	log(0.943)～ log(1.159)	log(0.949)～ log(1.191)

i) 絶食時・水あり投与

血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)



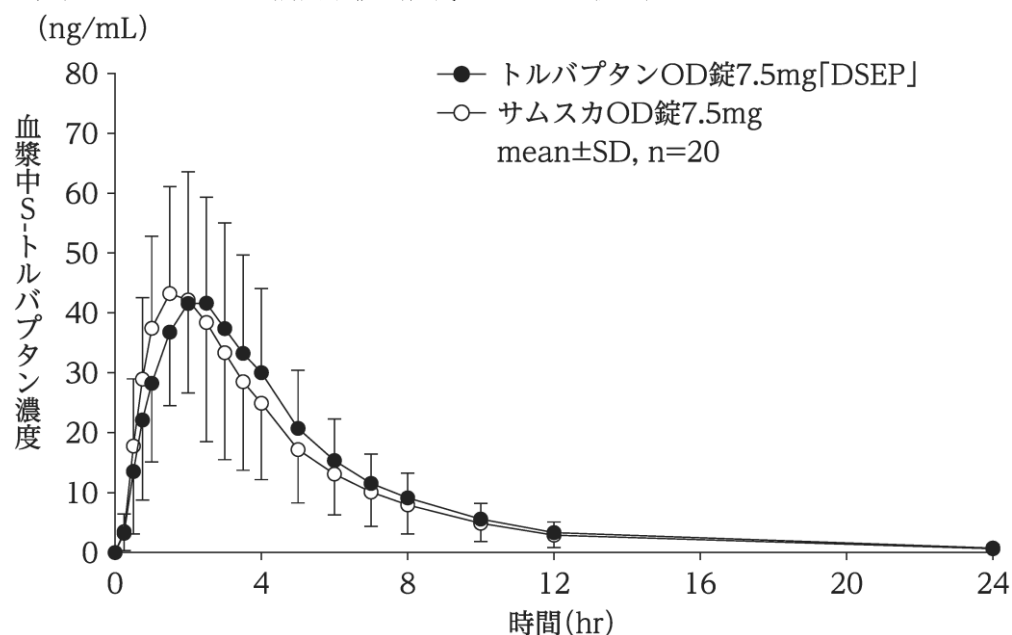
薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 絶食時・水あり投与)

		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
S	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
R	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

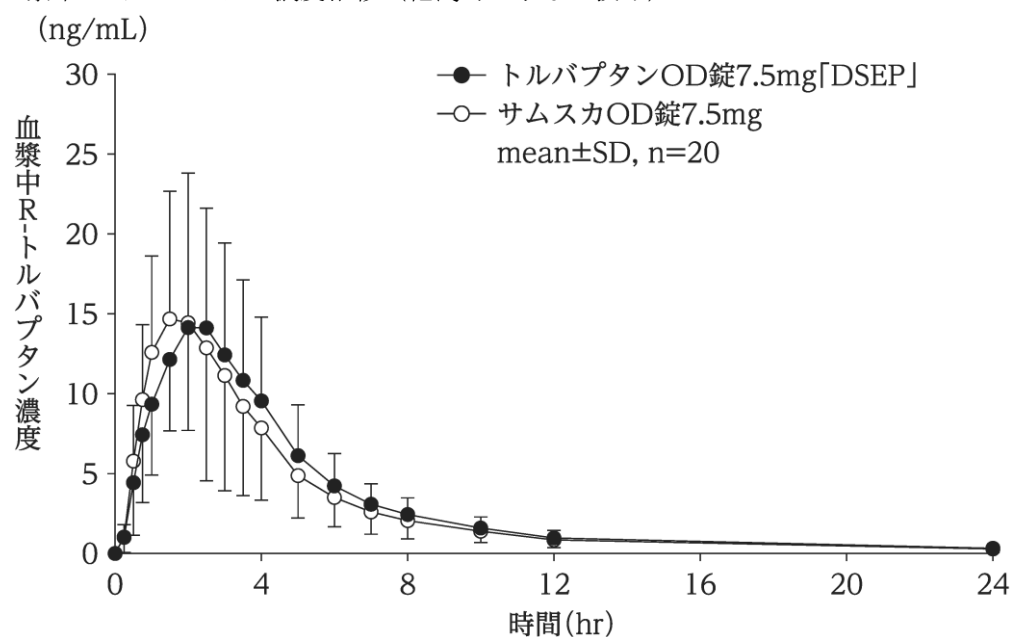
(mean±SD, n=20)

ii) 絶食時・水なし投与

血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)



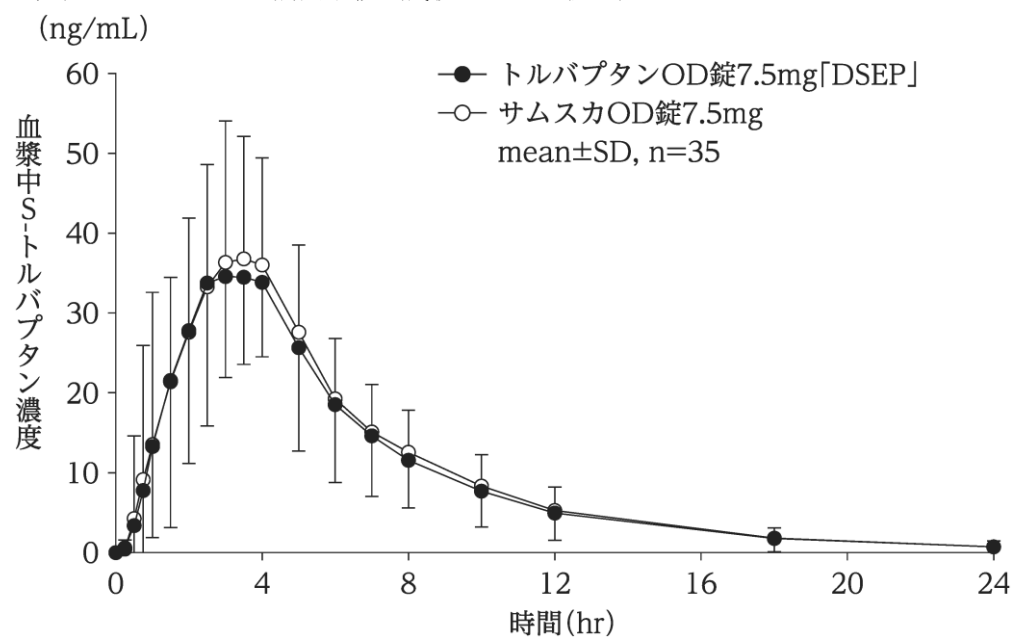
薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 絶食時・水なし投与)

		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
S	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
R	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

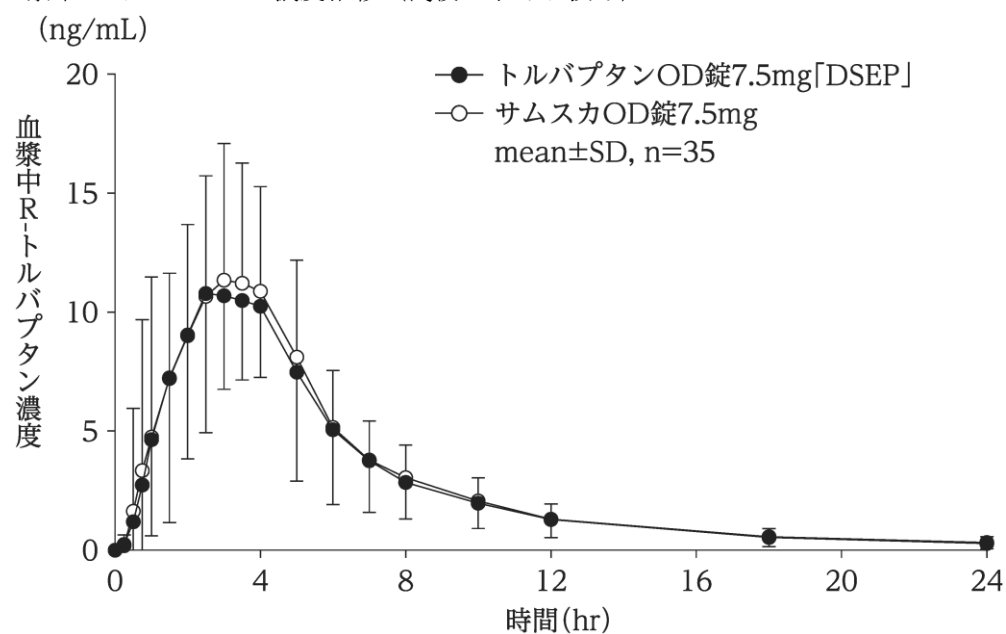
(mean±SD, n=20)

iii)食後・水あり投与

血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)



薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 食後・水あり投与)

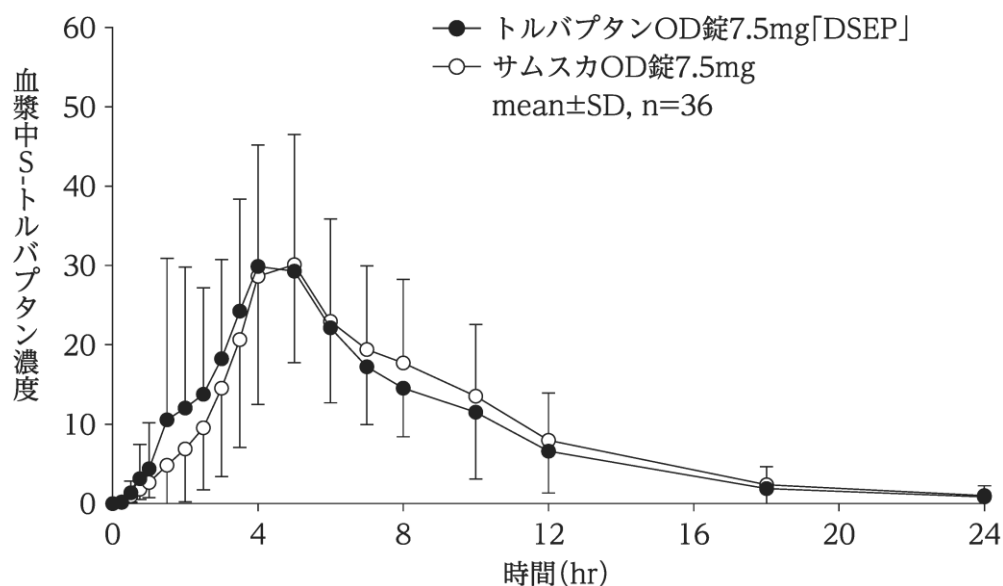
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	233.215±73.584	44.6032±13.0711	3.16±1.19	3.75±0.96
	サムスカ OD 錠 7.5mg	244.673±89.597	46.8480±18.0232	3.26±1.04	3.76±0.84
R	トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	68.217±20.729	14.3254± 4.4840	3.03±1.08	4.85±0.91
	サムスカ OD 錠 7.5mg	71.146±25.014	15.2159± 6.4171	3.08±1.08	5.28±1.45

(mean±SD, n=35)

iv)食後・水なし投与

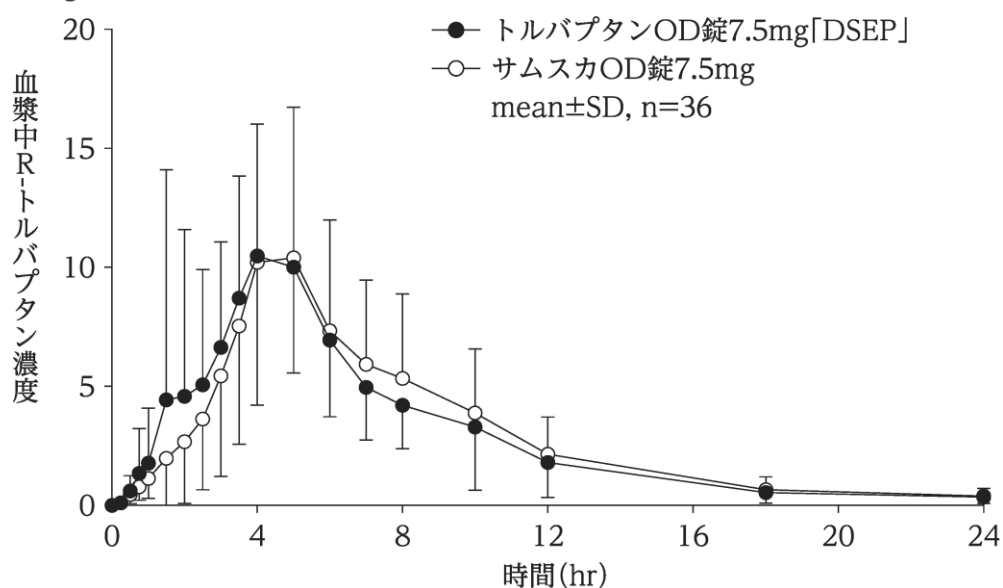
血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

(ng/mL)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

(ng/mL)



薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 食後・水なし投与)

		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
S	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
R	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±SD, n=36)

〈トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」〉

トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」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（ AUC_{0-24hr} 、 C_{max} ）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された²³⁾。

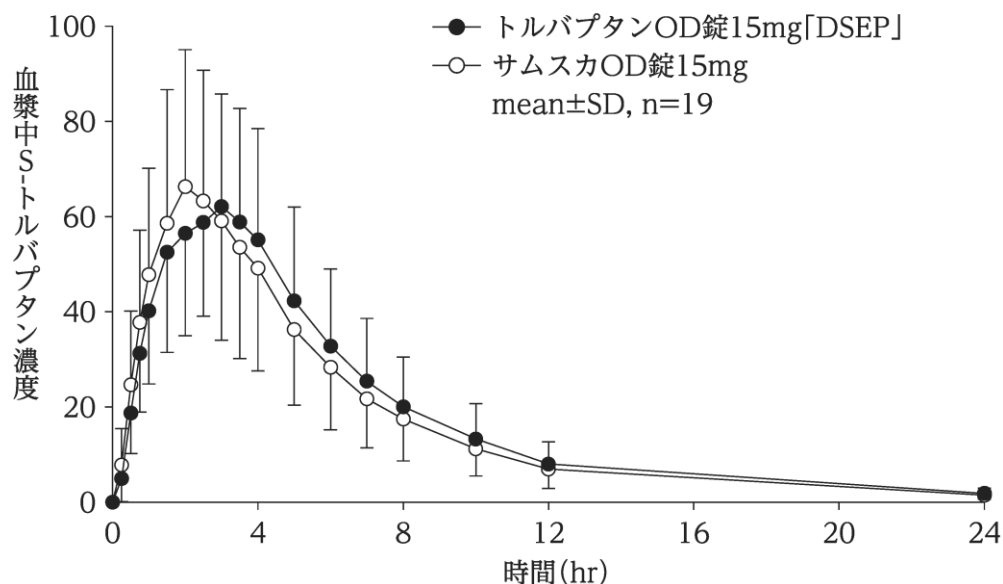
薬物動態 パラメータ	対数値の平均値の差の 90% 信頼区間			
	i) 絶食時・水あり投与		ii) 絶食時・水なし投与	
	S-トルバプタン	R-トルバプタン	S-トルバプタン	R-トルバプタン
AUC_{0-24hr}	$\log(0.997) \sim \log(1.125)$	$\log(1.001) \sim \log(1.155)$	$\log(0.956) \sim \log(1.099)$	$\log(0.962) \sim \log(1.104)$
C_{max}	$\log(0.901) \sim \log(1.030)$	$\log(0.896) \sim \log(1.060)$	$\log(0.897) \sim \log(1.061)$	$\log(0.903) \sim \log(1.067)$

薬物動態 パラメータ	iii) 食後・水あり投与		iv) 食後・水なし投与	
	S-トルバプタン	R-トルバプタン	S-トルバプタン	R-トルバプタン
AUC_{0-24hr}	$\log(0.997) \sim \log(1.135)$	$\log(0.996) \sim \log(1.124)$	$\log(1.000) \sim \log(1.112)$	$\log(0.996) \sim \log(1.116)$
C_{max}	$\log(0.989) \sim \log(1.210)$	$\log(0.990) \sim \log(1.229)$	$\log(0.965) \sim \log(1.177)$	$\log(0.972) \sim \log(1.203)$

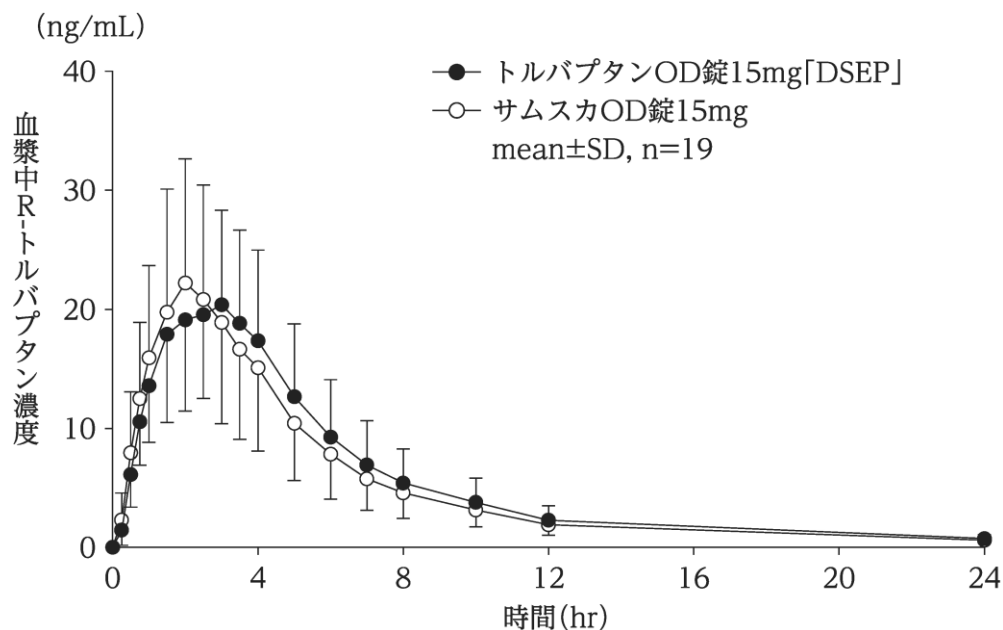
i) 絶食時・水あり投与

血漿中 S-トルバプタン濃度推移（絶食時・水あり投与）

(ng/mL)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)



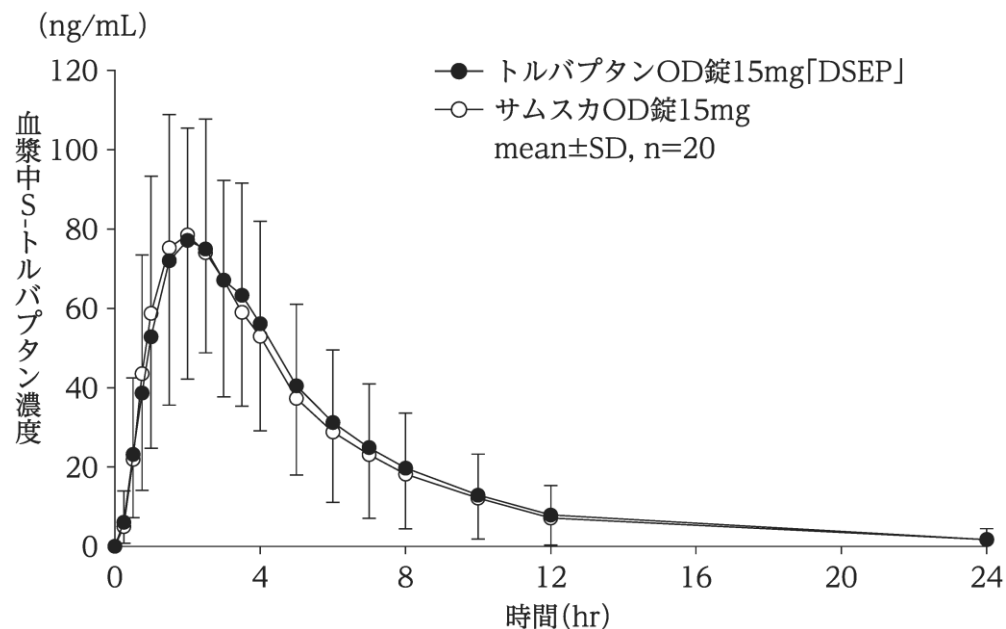
薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 絶食時・水あり投与)

		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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

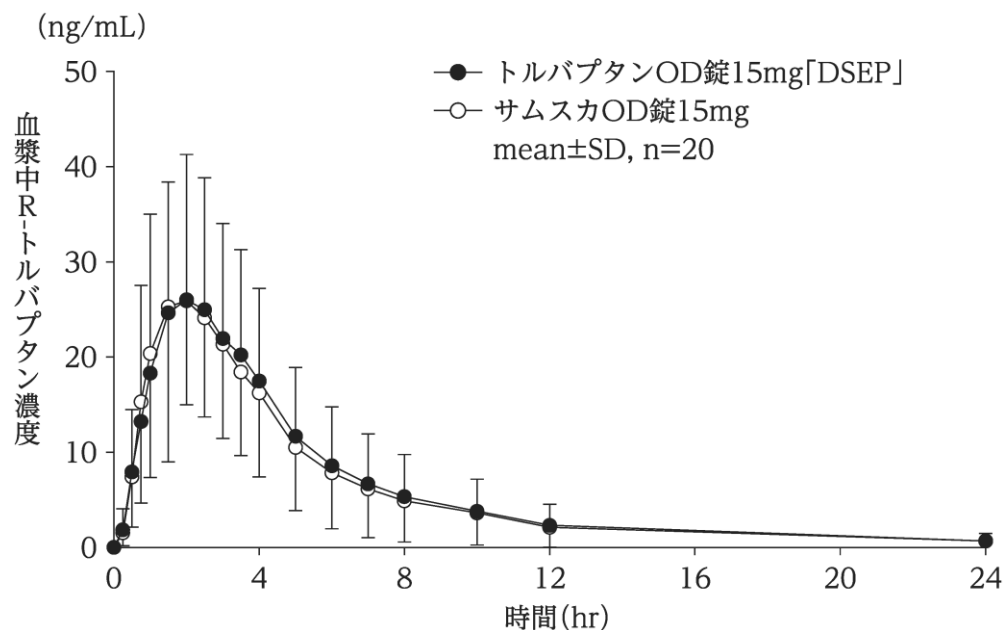
(mean±SD, n=19)

ii) 絶食時・水なし投与

血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)



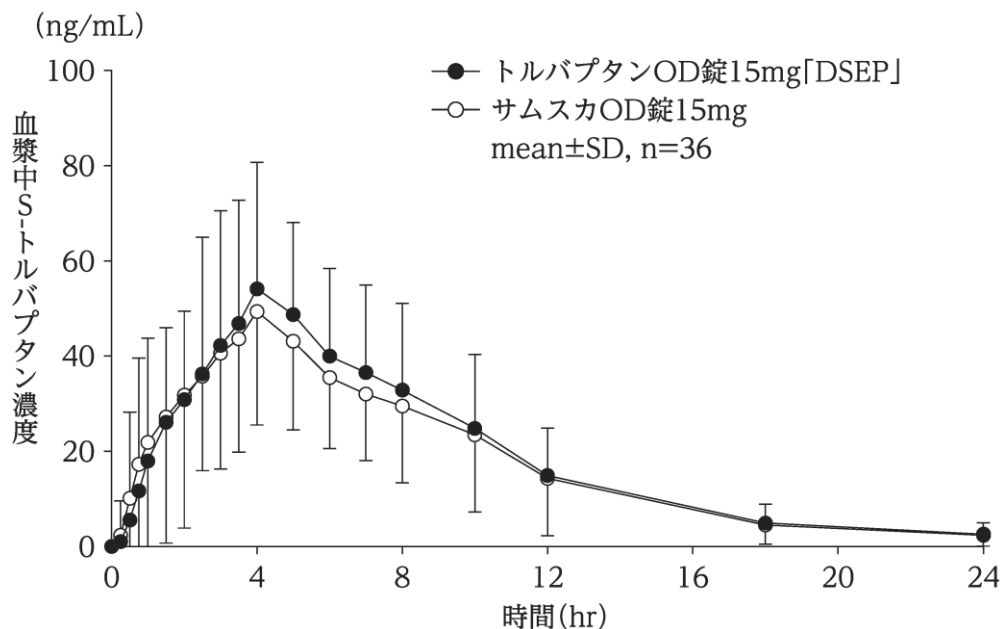
薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 絶食時・水なし投与)

		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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

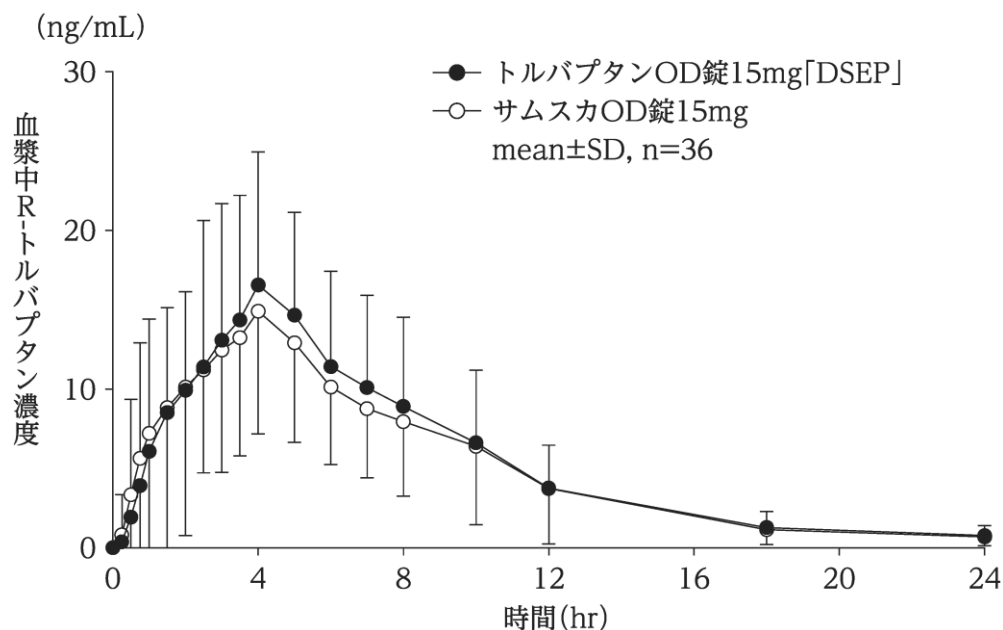
(mean±SD, n=20)

iii)食後・水あり投与

血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)



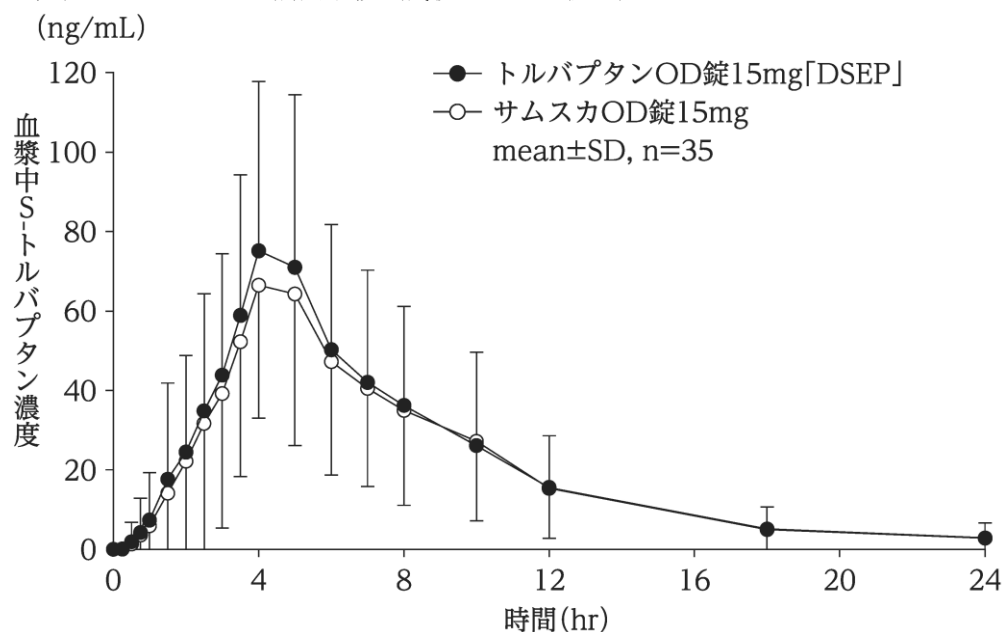
薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 食後・水あり投与)

		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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

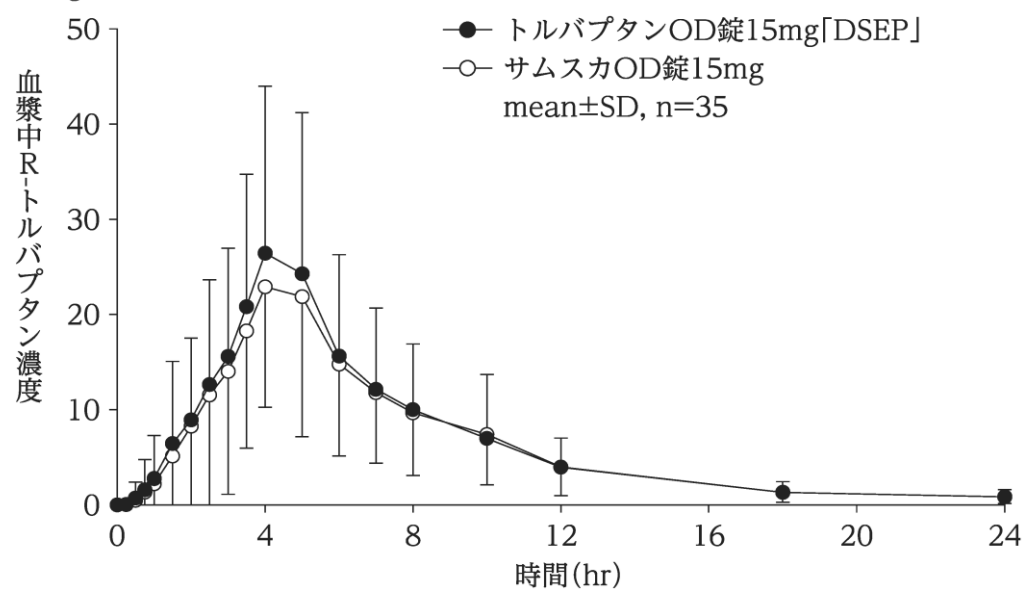
(mean±SD, n=36)

iv)食後・水なし投与

血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移（食後・水なし投与）
（ng/mL）



薬物動態パラメータ（S・R-トルバプタン 食後・水なし投与）

		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	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

(mean±SD, n=35)

〈トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」〉

トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」とサムスカ OD 錠 30mg 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 30mg）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（AUC_{0-24hr}、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)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された²³⁾。

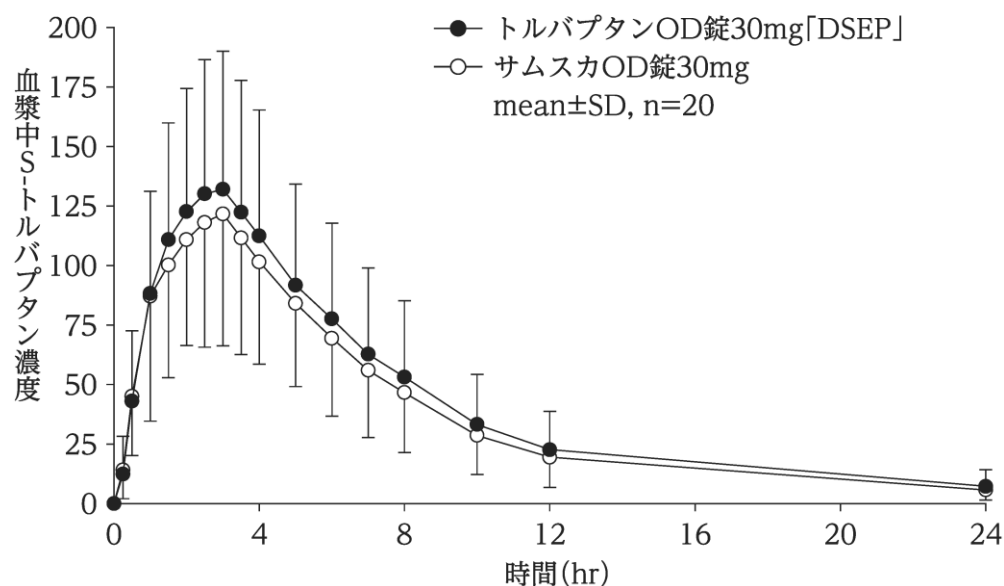
薬物動態 パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間			
	i)絶食時・水あり投与		ii)絶食時・水なし投与	
	S-トルバプタン	R-トルバプタン	S-トルバプタン	R-トルバプタン
AUC _{0-24hr}	log(1.0430)～ log(1.1815)	log(1.0472)～ log(1.2065)	log(0.9288)～ log(1.1342)	log(0.9484)～ log(1.1482)
Cmax	log(0.9366)～ log(1.1717)	log(0.9346)～ log(1.2117)	log(0.8900)～ log(1.1567)	log(0.9100)～ log(1.2250)

薬物動態 パラメータ	iii)食後・水あり投与		iv)食後・水なし投与	
	S-トルバプタン	R-トルバプタン	S-トルバプタン	R-トルバプタン
AUC _{0-24hr}	log(0.8401)～ log(1.0824)	log(0.8531)～ log(1.0921)	log(0.9679)～ log(1.0518)	log(0.9622)～ log(1.0540)
Cmax	log(0.9040)～ log(1.1743)	log(0.9006)～ log(1.1931)	log(0.9384)～ log(1.0578)	log(0.9418)～ log(1.0835)

i) 絶食時・水あり投与

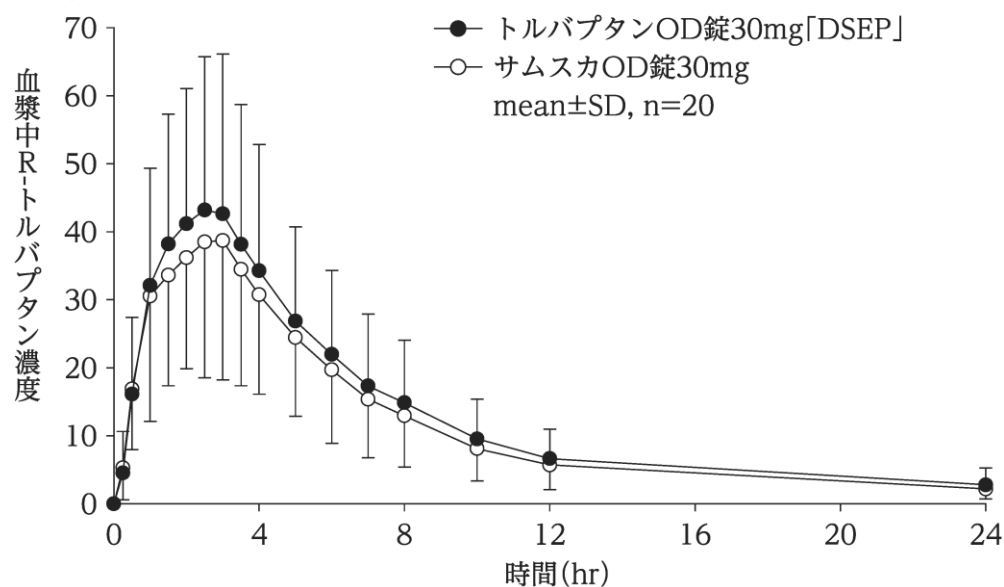
血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

(ng/mL)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水あり投与)

(ng/mL)



薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 絶食時・水あり投与)

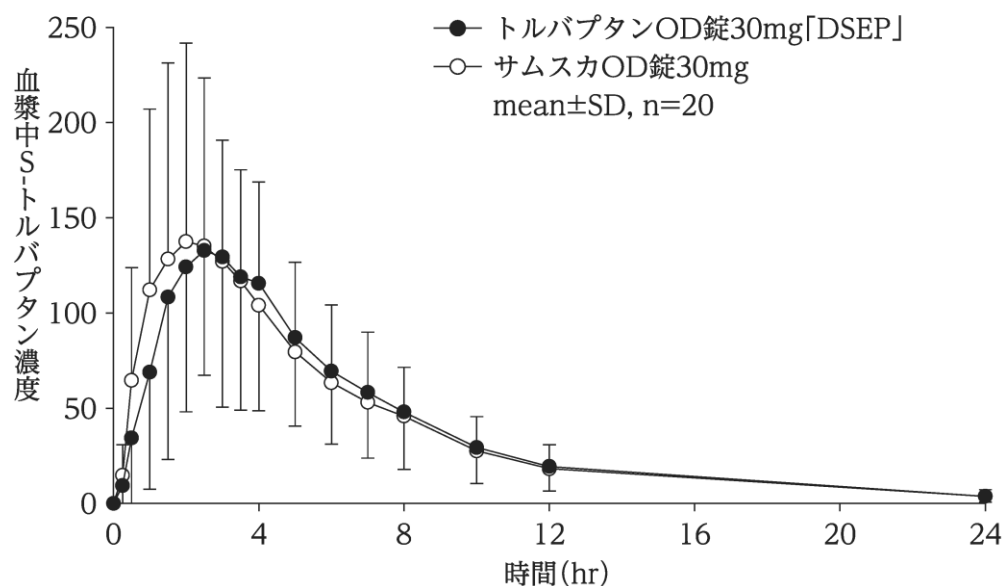
		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	1037.184±484.887	148.6213±55.3837	2.20±0.70	6.50±2.45
	サムスカ OD 錠 30mg	928.776±396.282	142.1966±51.8631	2.18±0.89	6.26±1.89
R	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	321.349±157.516	50.9501±22.9409	2.00±0.74	8.20±3.05
	サムスカ OD 錠 30mg	284.826±129.633	47.7834±19.9028	2.05±0.83	7.99±3.00

(mean ± SD, n=20)

ii) 絶食時・水なし投与

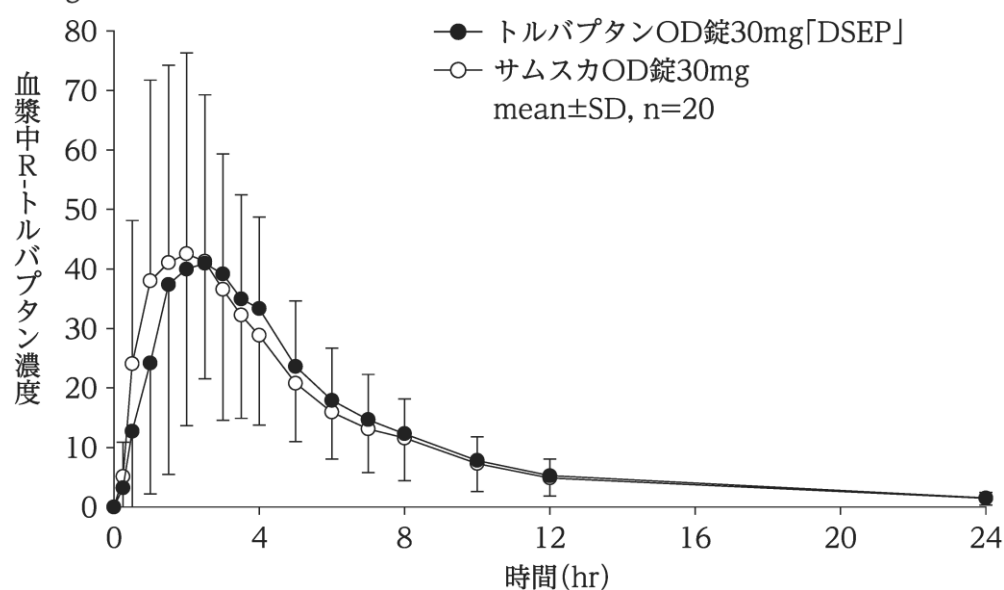
血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

(ng/mL)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (絶食時・水なし投与)

(ng/mL)



薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 絶食時・水なし投与)

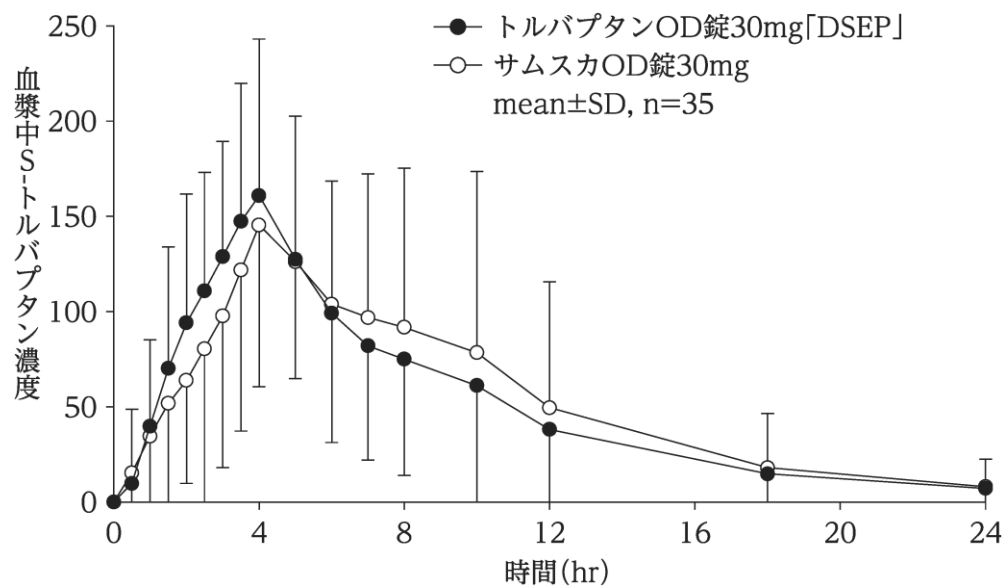
		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	946.703 ± 440.692	162.4055 ± 71.3708	2.15 ± 1.10	4.69 ± 0.79
	サムスカ OD 錠 30mg	954.581 ± 515.176	170.6691 ± 98.7066	2.25 ± 1.59	4.89 ± 1.33
R	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	275.187 ± 124.990	54.6892 ± 27.3565	1.95 ± 0.97	6.60 ± 2.10
	サムスカ OD 錠 30mg	272.744 ± 144.926	55.7328 ± 34.5491	2.08 ± 1.66	6.39 ± 1.54

(mean ± SD, n=20)

iii)食後・水あり投与

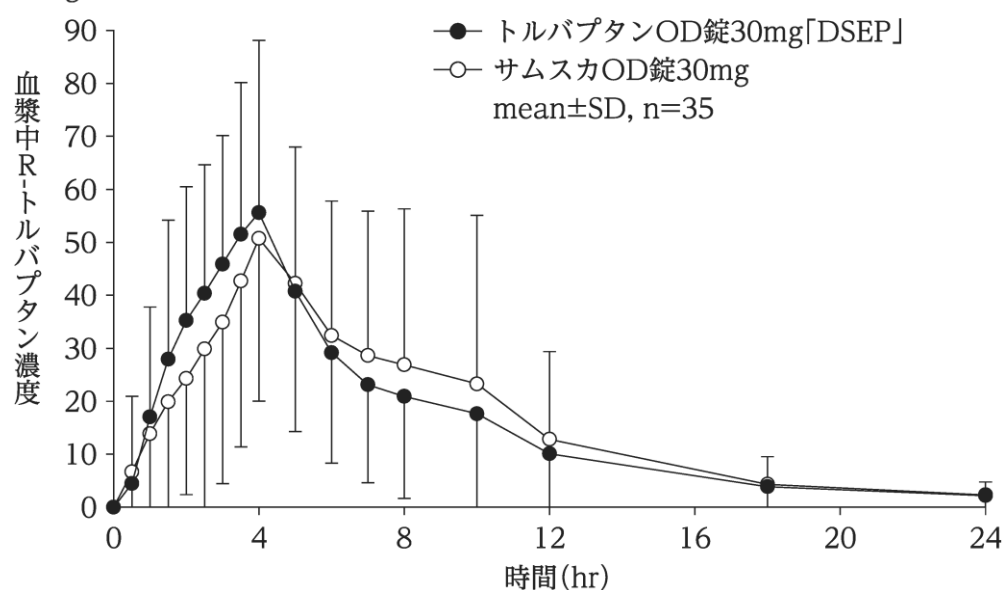
血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)

(ng/mL)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水あり投与)

(ng/mL)



薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 食後・水あり投与)

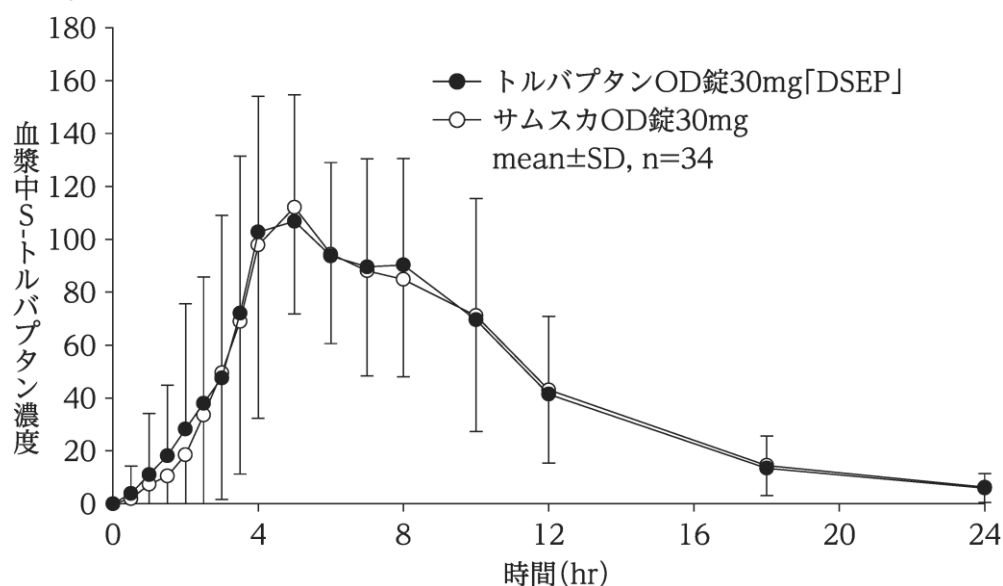
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	1227.797±957.591	187.7432±86.9851	3.73±1.57	4.16±1.08
	サムスカ OD 錠 30mg	1293.553±981.026	187.3461±98.8032	4.61±2.33	4.20±0.99
R	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	382.794±294.499	66.9842±32.8520	3.70±1.61	4.96±1.27
	サムスカ OD 錠 30mg	398.575±293.317	67.2685±39.5247	4.30±2.30	4.83±1.30

(mean±SD, n=35)

iv)食後・水なし投与

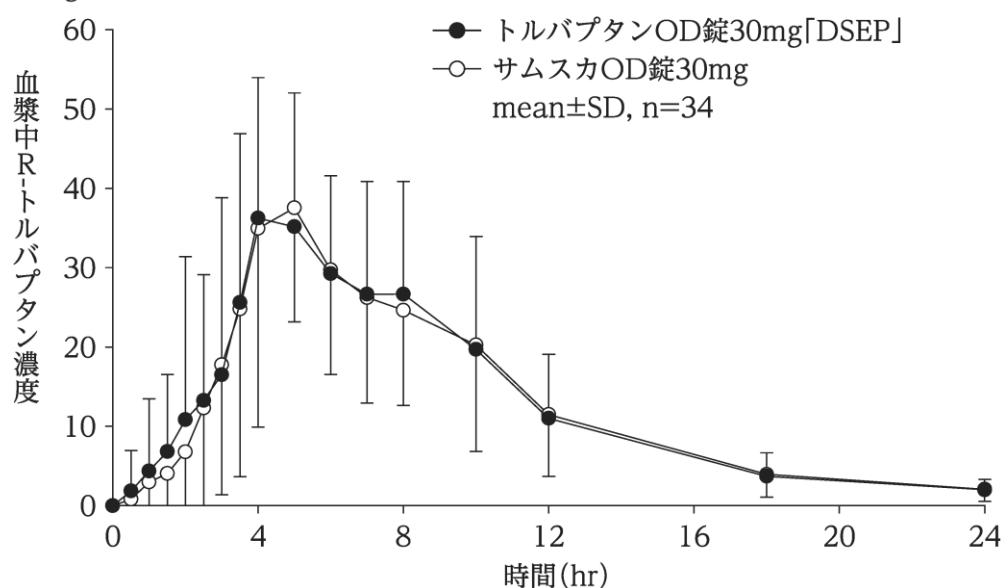
血漿中 S-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

(ng/mL)



血漿中 R-トルバプタン濃度推移 (食後・水なし投与)

(ng/mL)



薬物動態パラメータ (S・R-トルバプタン 食後・水なし投与)

		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
S	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	1015.658±314.548	153.4126±40.8187	5.56±2.15	4.04±0.91
	サムスカ OD 錠 30mg	1010.630±334.543	155.9475±48.0128	5.65±2.10	4.04±0.80
R	トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	309.393± 98.116	53.0751±17.2704	5.10±1.92	4.57±1.01
	サムスカ OD 錠 30mg	307.665±101.111	53.3464±18.9941	5.46±2.02	4.49±0.97

(mean±SD, n=34)

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。

(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

16.2.1 食事の影響

健康成人にトルバプタン 15mg を単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.1 倍であった¹⁹⁾。

健康成人にトルバプタン 60mg²⁴⁾又は 90mg²⁵⁾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 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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、強力な CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg の併用により、トルバプタンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になった²⁶⁾（外国人データ）。〔7.1、7.8、10.2 参照〕

16.7.2 フルコナゾール

健康成人において、中等度の CYP3A4 の阻害作用を有するフルコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg の併用により、トルバプタンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった²⁷⁾（外国人データ）。〔7.1、7.8、10.2 参照〕

16.7.3 グレープフルーツジュース

健康成人において、トルバプタン 60mg 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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった²⁸⁾（外国人データ）。〔7.1、7.8、10.2 参照〕

16.7.4 リファンピシン

健康成人において、CYP3A4 の誘導作用を有するリファンピシン 600mg とトルバプタン 240mg^{注)}の併用により、トルバプタンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1/6 及び 1/8 になった²⁶⁾（外国人データ）。〔10.2 参照〕

16.7.5 ジゴキシシン

健康成人において、P 糖蛋白の基質であるジゴキシシン 0.25mg とトルバプタン 60mg の併用により、ジゴキシシンの Cmax 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 Cmax と AUC は、いずれも 1.1 倍になった²⁹⁾（外国人データ）。〔10.2 参照〕

16.7.6 その他の薬剤

- 健康成人において、CYP3A4 の基質であるロバスタチン 80mg とトルバプタン 90mg の併用により、ロバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍になった³⁰⁾。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 Cmax と AUC はいずれも 1.2 倍になった³¹⁾（外国人データ）。
- 不整脈患者において、CYP3A4 の基質であるアミオダロン 200mg とトルバプタン 90mg 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³²⁾（外国人データ）。
- 健康成人において、CYP2C9 の基質であるワルファリン 25mg とトルバプタン 60mg 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³³⁾（外国人データ）。
- 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 Cmax 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 Cmax 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³⁴⁾（外国人データ）。

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

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照

2. 薬物速度論のパラメータ

(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）²³⁾

			Kel (/hr)		
			OD 錠 7.5mg 「DSEP」	OD 錠 15mg 「DSEP」	OD 錠 30mg 「DSEP」
絶食時	水あり 投与	S-トルバプタン	0.163260±0.063767 (n=20)	0.150592±0.024455 (n=19)	0.120707±0.041608 (n=20)
		R-トルバプタン	0.116474±0.030417 (n=20)	0.123375±0.027957 (n=19)	0.095264±0.031766 (n=20)
	水なし 投与	S-トルバプタン	0.170111±0.065940 (n=20)	0.171428±0.045540 (n=20)	0.151684±0.024816 (n=20)
		R-トルバプタン	0.132367±0.039787 (n=20)	0.133661±0.033138 (n=20)	0.113273±0.029447 (n=20)
食後	水あり 投与	S-トルバプタン	0.197416±0.054324 (n=35)	0.186404±0.050349 (n=36)	0.178219±0.048641 (n=35)
		R-トルバプタン	0.148214±0.031144 (n=35)	0.169523±0.033772 (n=36)	0.147923±0.033371 (n=35)
	水なし 投与	S-トルバプタン	0.220503±0.059690 (n=36)	0.189508±0.046026 (n=35)	0.180105±0.040257 (n=34)
		R-トルバプタン	0.181845±0.042159 (n=36)	0.171142±0.039900 (n=35)	0.159192±0.035564 (n=34)

(mean±SD)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 56%であった³⁵⁾（外国人データ）。

「VII.1.(4)食事・併用薬の影響」の項を参照

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)血漿蛋白結合率

16.3 分布

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

6. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

トルバプタンは、ヒト肝ミクロゾームチトクローム P450 の分子種のうち、主として CYP3A4 により代謝される³⁷⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「VII.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

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

16.5 排泄

健康成人に、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³⁸⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

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]

「VIII.7.相互作用」の項を参照

9. 透析等による除去率

該当資料なし

＜参考＞「VIII.10.過量投与」の項を参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる被験者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min、クレアチニンクリアランス=30～60mL/min 及びクレアチニンクリアランス＞60mL/min）にトルバプタン 60mg を投与した時の AUC は、それぞれ 7,360ng・hr/mL、6,980ng・hr/mL 及び 3,890ng・hr/mL であった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ 1.2%、0.6% 及び 1.0% であった。血漿中遊離型分率を用いて算出した血漿中遊離型濃度の AUC は、クレアチニンクリアランス＜30mL/min、クレアチニンクリアランス=30～60mL/min 及びクレアチニンクリアランス＞60mL/min でそれぞれ 71.8ng・hr/mL、36.4ng・hr/mL 及び 37.5ng・hr/mL であった³⁹⁾（外国人データ）。[9.2.3 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝性浮腫患者にトルバプタン 15mg を投与した時の AUC は、中等度肝障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）で 1,618ng・hr/mL、重度肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）で 2,172ng・hr/mL であった⁴⁰⁾（母集団解析）。

16.6.3 高齢者（65 歳以上）、性別

トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった⁴¹⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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にのみ投与すること。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るおそれがあるので、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。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。

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

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

〈肝硬変における体液貯留〉

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

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

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

〈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

本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〔8.1 参照〕

〈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〕

(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]

(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

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

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている⁴²⁾。また、動物実験（ウサギ⁴²⁾、ラット³⁶⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。 [2.3、9.4 参照]

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている³⁶⁾。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

〈効能共通〉

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

9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされている。

〈心不全における体液貯留〉

9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。〔7.5 参照〕

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース [7.1、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。
ジゴキシシン [16.7.5 参照]	本剤によりジゴキシ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、ジゴキシシンの血漿中濃度を上昇させる。
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
バソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物等	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。

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〕

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。〔1.1、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。〔1.1、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、白血球増多、好酸球増多	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風	血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK 上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿(38.8%)、多尿(26.2%)、血中クレアチニン上昇	腎臓痛、BUN 上昇、腎機能障害、血尿	尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチン C 上昇	
過敏症		発疹、そう痒	蕁麻疹	
皮膚		皮膚乾燥	脱毛、ざ瘡、皮膚炎、色素沈着障害、爪の障害、多汗、乏汗、寝汗	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻咽頭炎、上気道感染、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、鼻乾燥、鼻出血、発声障害	
眼			眼乾燥、緑内障、霧視、結膜出血	
その他	疲労、多飲症	体重変動（増加、減少）、無力症、倦怠感、浮腫、筋骨格痛、筋痙縮、胸痛	背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房嚢胞、易刺激性、LDH 上昇、耳鳴	不正子宮出血

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではないと考えられる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈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）⁶⁾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 カ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）⁶⁾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」の項を参照

(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」の項を参照

(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：劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.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：トルバプタンリン酸エステルナトリウム

（承認効能又は効果：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）

7. 国際誕生年月日

2009年5月19日（米国）

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
トルバプタン OD錠 15mg「DSEP」	2022年8月15日	30400AMX00334000	2022年12月9日	2022年12月9日
トルバプタン OD錠 30mg「DSEP」	2026年8月17日	30800AMX00281000	薬価基準未収載	

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「DSEP」〉

追加年月日：2022 年 9 月 7 日

追加内容：下線部追記箇所

効能又は効果	用法及び用量
○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。
○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。

(_____ : 追加部分)

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg・OD 錠 15mg「DSEP」〉

追加年月日：2026 年 4 月 20 日

追加内容：下線部追記箇所

効能又は効果	用法及び用量
〈トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」〉 ○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。
○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。
○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〉 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。
〈トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」〉 ○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	

(_____ : 追加部分)

〈トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」〉

追加年月日：2026 年 8 月 17 日

追加内容：下線部追記箇所

効能又は効果	用法及び用量
〈トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」〉 ○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「DSEP」〉 ○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 <u>〈トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」〉</u> <u>○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</u>	〈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。

(_____ : 追加部分)

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	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 (13 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	2139011F3034	2139011F3034	1291476010101 (PTP)20 錠(10 錠×2) 1291476010102 (PTP)100 錠(10 錠×10)	622914701
トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	2139011F4030	2139011F4030	1292121010101 (PTP)20 錠(10 錠×2) 1292121010102 (PTP)100 錠(10 錠×10)	622921201
トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」				

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「DSEP」	(PTP) 20 錠	04987081789382	14987081189516	24987081189513
	(PTP) 100 錠	04987081789382	14987081189523	24987081189520
トルバプタン OD 錠 15mg 「DSEP」	(PTP) 20 錠	04987081789399	14987081189530	24987081189537
	(PTP) 100 錠	04987081789399	14987081189547	24987081189544
トルバプタン OD 錠 30mg 「DSEP」	(PTP) 10 錠	04987081789504	14987081189646	24987081189643

14. 保険給付上の注意

①本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

②薬価基準収載時に以下の通知が発出されている。

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について

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

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

本製剤の警告において、心不全及び肝硬変における体液貯留については、「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。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 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、申請資料概要 2.7.6.5）
- 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、申請資料概要 2.7.6.4）
- 6) Torres V E, et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (25) : 2407-2418
- 7) 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）
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) Yamamura Y, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 287 (3) : 860-867
- 11) Miyazaki T, et al. : Cardiovasc Drug Rev. 2007 ; 25 (1) : 1-13
- 12) Hirano T, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2000 ; 292 (1) : 288-294
- 13) Miyazaki T, et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S77-S82
- 14) Onogawa T, et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S67-S76
- 15) Miyazaki T, et al. : Hepatol Res. 2013 ; 43 (11) : 1224-1230
- 16) Aihara M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 349 (2) : 258-267
- 17) *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）
- 18) Wang X, et al. : J Am Soc Nephrol. 2005 ; 16 (4) : 846-851
- 19) Kim S R, et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S5-S17
- 20) 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）
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 24) 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）
- 25) 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）
- 26) Shoaf S E, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 73 (4) : 579-587
- 27) FDA Center for Drug Evaluation and Research : Application No. 204441Orig1s000 : Clinical Pharmacology Review
- 28) Shoaf S E, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68 (2) : 207-211
- 29) Shoaf S E, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 (5) : 761-769
- 30) 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）
- 31) 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）
- 32) Shoaf S E, et al. : J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005 ; 10 (3) : 165-171
- 33) Shoaf S E, et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development 2012 ; 1 (2) : 67-75

- 34) Shoaf S E, et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2007 ; 50 (2) : 213-222
- 35) Shoaf S E, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2012 ; 50 (2) : 150-156
- 36) Furukawa M, et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S83-S89
- 37) ヒトにおける推定代謝経路 (サムスカ錠 : 2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 38) 吸収、分布、代謝、排泄試験 (サムスカ錠 : 2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 39) Shoaf S E, et al. : Kidney Int. 2014 ; 85 (4) : 953-961
- 40) 肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析 (サムスカ錠 : 2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 41) 年齢、性別による影響 (サムスカ錠 : 2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 42) Oi A, et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S91-S99

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)粉砕

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg・OD 錠 15mg「DSEP」〉

① 温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶（密栓）

試験項目〔規格〕		試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観		薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	OD 錠 7.5mg「DSEP」	101.02	101.21	100.99	100.12	100.79
	OD 錠 15mg「DSEP」	101.51	101.26	101.73	101.21	101.37

② 湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、ポリプロピレン製遠沈管（開栓）

試験項目〔規格〕		試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観		薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	OD 錠 7.5mg「DSEP」	101.02	100.74	100.75	100.35	100.77
	OD 錠 15mg「DSEP」	101.51	101.08	101.61	101.12	101.58

③ 光に対する安定性

保存条件：4000lx 照射（D65 ランプ）、シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）

試験項目〔規格〕		試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観		薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	OD 錠 7.5mg「DSEP」	101.02	100.99	100.93
	OD 錠 15mg「DSEP」	101.51	102.31	101.14

〈トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」〉

① 温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	101.79	101.95	103.99	101.87	101.62

② 湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、ポリプロピレン製遠沈管、開栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	0.5 ヶ月後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
外観	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	101.79	101.91	104.00	101.90	101.67

③ 光に対する安定性

保存条件：25℃、湿度成り行き、4000lx 照射（D65 ランプ）、ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）

試験項目〔規格〕	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末	薄い青色の粉末
定量法 (%) 〔95.0～105.0%〕	101.79	100.53	100.98

注)

- ・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・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)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 7.5mg・OD 錠 15mg「DSEP」〉

1. 試験内容

トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」及びトルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁状態と、通過性試験における懸濁液のチューブの通過性を確認した。

2. 試験方法

- (1) 崩壊懸濁試験… シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤 1 錠を入れてプランジャーを戻し、シリンジに約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置する。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- (2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル（8Fr.チューブ）の注入端より、約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。チューブは体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブを洗う時、チューブ内に残留物がみられなければ通過性に問題はなしとする。

3. 試験材料

製 品 名：トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」及び OD 錠 15mg「DSEP」
 シリンジ：カテーテル用シリンジ（50mL）
 チューブ：経管栄養用カテーテル（サイズ 8Fr.）

4. 試験結果

トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」及びトルバプタン OD 錠 15mg「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.チューブを通過した。

試験名	製 品 名	試験結果	備考
(1)崩壊懸濁試験	トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	—
	トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」		
(2)通過性試験	トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」	通過性は問題なかった。	8Fr.チューブ
	トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」		

（参考）内服薬 経管投与ハンドブック第 3 版（藤島一郎 監修、倉田なおみ 編集、株式会社、2015）

〈トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」〉

1. 試験内容

トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁状態と、通過性試験における懸濁液のチューブ通過性、懸濁液の安定性（定量値）を確認した。

2. 試験方法

- (1) 崩 壊 懸 濁 試 験… シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤 1 個を入れてプランジャーを戻す。シリンジに約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置する。
5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- (2) 通 過 性 試 験… 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル（8Fr.チューブ）の注入端より、約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。チューブは体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗う時、チューブ内に残留物がみられなければ通過性に問題はなしとする。
- (3) 懸濁液安定性試験… メスフラスコに 1 錠入れ、約 55℃の温湯 20mL を加えて 5 分放置後、振り混ぜて懸濁させ、懸濁直後、2 時間後の定量値を求める。

3. 試験材料

製 品 名 : トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」
チューブ : 経管栄養用カテーテル（サイズ 8Fr.）

4. 試験結果

トルバプタン OD 錠 30mg「DSEP」は、崩壊懸濁試験において 5 分以内に崩壊・懸濁して 8Fr.チューブを通過した。

また、懸濁液（約 55℃、懸濁後 2 時間）の安定性（定量値）についても変化がないことを確認した。

試験名	試験結果	備考
(1) 崩壊懸濁試験	5 分以内に崩壊・懸濁した。	懸濁液の pH : 6.90
(2) 通過性試験	通過性は問題なかった。	8Fr.チューブ
(3) 懸濁液の安定性	約 55℃の温湯で懸濁させた液は 2 時間まで安定性（定量値）に変化は認められなかった。	定量値 懸濁直後 : 99.4%、2 時間後 : 99.8%

（参考）内服薬 経管投与ハンドブック第 4 版（藤島一郎 監修、倉田なおみ 編集、株式会社、2020）

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

〈追加のリスク最小化活動に関連する資料〉

医療従事者向け資料

- ・トルバプタン OD 錠「DSEP」を処方いただく前に（適応症：ADPKD）

患者向け資料

- ・トルバプタン OD 錠「DSEP」を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）

〈その他の医療従事者向け資料（適応症：ADPKD）〉

- ・医師の先生方へ トルバプタン OD 錠「DSEP」を処方いただくための必要事項・薬剤師の先生方へ トルバプタン OD 錠「DSEP」を調剤する前にご確認ください
- ・ポケットリーフ トルバプタン OD 錠「DSEP」を適正に使用していただくために
- ・同意書（見本）
- ・インフォームドコンセントボード トルバプタン OD 錠「DSEP」で治療を行う患者さんに

〈その他の患者向け資料〉

- ・トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」を服用される患者さんにご家族の方へ（肝硬変）
- ・トルバプタン OD 錠 7.5mg「DSEP」を服用される患者さんにご家族の方へ（心不全）
- ・トルバプタン OD 錠 15mg「DSEP」を服用される患者さんにご家族の方へ（心不全版）

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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601