2026年8月改訂（第9版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号：
872139(OD錠 7.5mg/15mg・顆粒 1%)
87249(OD錠 7.5mg/15mg/30mg・顆粒 1%)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

V_2-受容体拮抗剤
トルバプタン口腔内崩壊錠

トルバプタンOD錠7.5mg「トーワ」
トルバプタンOD錠15mg「トーワ」
トルバプタンOD錠30mg「トーワ」

トルバプタン顆粒

トルバプタン顆粒1%「トーワ」

TOLVAPTAN OD TABLETS 7.5mg “TOWA”/OD TABLETS 15mg “TOWA”/ OD TABLETS 30mg “TOWA”/
GRANULES 1% “TOWA”

販売名	トルバプタンOD錠7.5mg「トーワ」	トルバプタンOD錠15mg「トーワ」	トルバプタンOD錠30mg「トーワ」	トルバプタン顆粒1%「トーワ」
剤形	素錠（口腔内崩壊錠）			顆粒剤
製剤の規制区分	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			
規格・含量	1錠中 日局 トルバプタン 7.5mg含有	1錠中 日局 トルバプタン 15mg含有	1錠中 日局 トルバプタン 30mg含有	1g中 日局 トルバプタン 10mg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	2022年8月15日		2026年8月17日	2022年2月15日
薬価基準収載年月日	2022年12月9日		薬価基準未収載	2022年6月17日
販売開始年月日	2022年12月9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： 東和薬品株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部DIセンター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/			

本IFは2026年8月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ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か審査・検討している。

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

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

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

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

４．利用に際しての留意点

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

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……2
6．RMP の概要 ……3

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……5
1．物理化学的性質 ……5
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……5
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……5

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……6
1．剤形 ……6
2．製剤の組成 ……7
3．添付溶解液の組成及び容量 ……7
4．力価 ……7
5．混入する可能性のある夾雑物 ……7
6．製剤の各種条件下における安定性 ……7
7．調製法及び溶解後の安定性 ……13
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……14
9．溶出性 ……15
10. 容器・包装 ……24
11. 別途提供される資材類 ……25
12. その他 ……25

Ⅴ. 治療に関する項目 ……26
1．効能又は効果 ……26
2．効能又は効果に関連する注意 ……26
3．用法及び用量 ……26
4．用法及び用量に関連する注意 ……27
5．臨床成績 ……28

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……32
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……32
2．薬理作用 ……32

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……33
1．血中濃度の推移 ……33
2．薬物速度論的パラメータ ……39
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……40
4．吸収 ……40
5．分布 ……40
6．代謝 ……40
7．排泄 ……41
8．トランスポーターに関する情報 ……41
9．透析等による除去率 ……41
10. 特定の背景を有する患者 ……41
11. その他 ……41

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……42
1．警告内容とその理由 ……42
2．禁忌内容とその理由 ……42
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……42
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……42
5．重要な基本的注意とその理由 ……43
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……44
7．相互作用 ……45
8．副作用 ……47
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……48
10. 過量投与 ……49
11. 適用上の注意 ……49
12. その他の注意 ……49

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……50
1．薬理試験 ……50
2．毒性試験 ……50

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……51
1．規制区分 ……51
2．有効期間 ……51
3．包装状態での貯法 ……51
4．取扱い上の注意 ……51
5．患者向け資材 ……51
6．同一成分・同効薬 ……51
7．国際誕生年月日 ……51
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……51
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 ……52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……52
11. 再審査期間 ……52
12. 投薬期間制限に関する情報 ……52
13. 各種コード ……52
14. 保険給付上の注意 ……52

ⅩⅠ. 文献 ……54
1．引用文献 ……54
2．その他の参考文献 ……55

ⅩⅡ. 参考資料 ……55
1．主な外国での発売状況 ……55
2．海外における臨床支援情報 ……55

ⅩⅢ. 備考 ……56
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 ……56
2．その他の関連資料 ……56

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

トルバプタンは V_2-受容体拮抗薬であり、本邦では 2010 年（錠 15mg）、2017 年（顆粒）及び 2019 年（口腔内崩壊錠）に製造販売承認された。

東和薬品株式会社が後発医薬品として、トルバプタン顆粒 1%「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2022 年 2 月に承認を取得、2022 年 6 月に発売した。

また、トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2022 年 8 月に承認を取得、2022 年 12 月に発売した。

「腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」の適応追加に伴いトルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2026 年 8 月に承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤はトルバプタンを有効成分とする V_2-受容体拮抗剤であり、「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（OD 錠 7.5mg/15mg・顆粒 1%）、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留（OD 錠 7.5mg・顆粒 1%）及び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（OD 錠 7.5mg/15mg/30mg・顆粒 1%）」の効能又は効果を有する。

（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として腎不全、血栓塞栓症、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇、急性肝不全、肝機能障害、ショック、アナフィラキシー、過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍、肝性脳症、汎血球減少、血小板減少が報告されている。

（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg/30mg「トーワ」

・RACTAB 技術（東和独自の OD 錠製造技術）を採用した、水なしでも服用できるペパーミント風味の OD 錠

・錠剤両面に製品名と含量を印刷

・割線を付与。分割後の錠剤にそれぞれ「7.5 トルバプ」、「15 トルバプタン」、「30 トルバプタン」の表示が残る　（Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状の項参照）

トルバプタン顆粒 1%「トーワ」

・患者の症状・状態に応じた用量調節が可能な顆粒剤

（Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意の項参照）

・風味なしで開発　（Ⅳ．2．(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ．6．RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	･医療従事者向け資材：「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照 ･患者向け資材：「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照 （「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 4 年 6 月 16 日：保医発 0616 第 1 号、令和 4 年 12 月 8 日：保医発 1208 第 1 号） （「X．14．保険給付上の注意」の項参照）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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（1 日 2 回投与）と考えられる場合は、承認条件に基づき、ADPKD e-Learning 受講修了医師の処方であることを確認した上で調剤すること。

詳細はこちら

６．RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
口渇、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群、脱水、血栓症・血栓塞栓症、腎不全・腎機能障害、急性肝不全・肝機能障害、ショック・アナフィラキシー、過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍、肝性脳症、痛風・高尿酸血症、浮動性めまい、高カリウム血症、糖尿病・高血糖、緑内障、失神・意識消失	薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）、消化管出血	該当なし
有効性に関する検討事項		
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 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
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 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
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、顆粒「トーワ」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、顆粒「トーワ」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「トーワ」
トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」
トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」

(2) 洋　　名

TOLVAPTAN OD TABLETS 7.5mg　“TOWA”
TOLVAPTAN OD TABLETS 15mg　“TOWA”
TOLVAPTAN OD TABLETS 30mg　“TOWA”
TOLVAPTAN GRANULES 1%　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「屋号」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

トルバプタン（JAN）

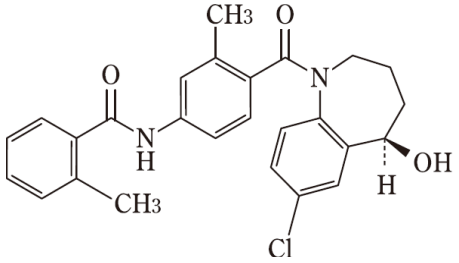
(2) 洋　　名（命名法）

Tolvaptan（JAN）

(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：$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$
分子量：448.94

５．化学名（命名法）又は本質

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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。

２．有効成分の各種条件下における安定性

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

日局「トルバプタン」の確認試験による

定量法

日局「トルバプタン」の定量法による

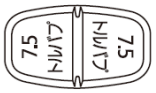
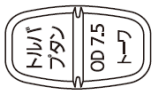
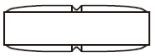
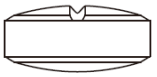
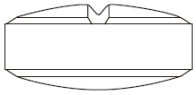
Ⅳ. 製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg/30mg「トーワ」：素錠（口腔内崩壊錠）
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」：顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」	トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」	トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」
性状		青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠	青色の割線入りの口腔内崩壊錠	
本体表示	表	7.5 トルバプ	15 トルバプタン	30 トルバプタン
	裏	トルバプタン OD 7.5 トーワ	トルバプタン 15 OD トーワ	トルバプタン 30 OD トーワ
外形	表			
	裏			
	側面			
直径（mm）		長径：9.5、短径：5.4	9.5	12.0
厚さ（mm）		3.0	4.3	5.5
質量（mg）		157	314	628

OD 錠：ペパーミント風味の製剤

販売名	トルバプタン顆粒 1%「トーワ」
性状・剤形	薄い青色の顆粒剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」	トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」	トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」
摩損度	0.19%～0.23%	0.10%～0.13%	0.33%～0.49%

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」	トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」	トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」
1 錠中の有効成分	日局 トルバプタン…7.5mg	日局 トルバプタン…15mg	日局 トルバプタン…30mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、青色 2 号アルミニウムレーキ、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、ステアリン酸マグネシウム、その他 3 成分		

販売名	トルバプタン顆粒 1%「トーワ」
1g 中の有効成分	日局 トルバプタン…10mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、青色 2 号アルミニウムレーキ、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6．製剤の各種条件下における安定性

トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」

(1) 加速試験 [44)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目			開始時	6 箇月
性状			青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠	同左
確認試験			規格内	同左
純度試験			規格内	同左
製剤均一性			規格内	同左
崩壊時間(秒)			12～19	13～20
溶出率(%)	50 回転	60 分	69.9～74.4	68.7～73.8
	200 回転	90 分*	97.7～103.3	98.5～102.9
含量(%)			99.1～99.6	98.9～99.8

＊：毎分 50 回転で 60 分間試験を行い、その後、毎分 200 回転で 90 分間試験を行った。

(2) 長期保存試験 [45)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目			開始時	2 年
性状			青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠	同左
確認試験			規格内	同左
純度試験			規格内	同左
製剤均一性			規格内	同左
崩壊時間(秒)			12～19	13～19
溶出率(%)	50 回転	60 分	69.9～74.4	69.8～73.8
	200 回転	90 分*	97.7～103.3	99.5～103.7
含量(%)			99.1～99.6	99.8～100.4

＊：毎分 50 回転で 60 分間試験を行い、その後、毎分 200 回転で 90 分間試験を行った。

最終包装製品を用いた長期保存試験及び加速試験の結果、トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」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) 無包装状態における安定性 [46)]

《試験条件》
温度：40℃、遮光、気密容器
湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）
光　：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	180 万 lx・hr
外観	青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化あり*1（規格内）
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	100.3%	99.3%	99.0%	100.9%
硬度	規格内	変化なし	変化あり*2（規格内）	変化なし
規格（参考値）：20N 以上	74N	77N	47N	71N
崩壊性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

＊1：錠剤及び印字の退色がみられた。（60 万 lx･hr、120 万 lx･hr、180 万 lx･hr）
＊2：74N（開始時）→44N（1 箇月）→47N（3 箇月）
注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり（規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で､硬度が 2.0kgf(20N)以上の場合	
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で､硬度が 2.0kgf(20N)未満の場合	規格値外の場合

トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」

(1) 加速試験 [47)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目			開始時	6 箇月
性状			青色の割線入りの口腔内崩壊錠	同左
確認試験			規格内	同左
純度試験			規格内	同左
製剤均一性			規格内	同左
崩壊時間(秒)			20～28	22～26
溶出率(%)	50 回転	60 分	62.2～67.1	62.7～66.8
	200 回転	120 分*	94.9～98.7	96.0～99.7
含量(%)			99.3～99.5	99.0～99.2

＊：毎分 50 回転で 60 分間試験を行い、その後、毎分 200 回転で 120 分間試験を行った。

(2) 長期保存試験 [48)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目			開始時	2 年
性状			青色の割線入りの口腔内崩壊錠	同左
確認試験			規格内	同左
純度試験			規格内	同左
製剤均一性			規格内	同左
崩壊時間(秒)			20～28	22～25
溶出率(%)	50 回転	60 分	62.2～67.1	62.5～66.6
	200 回転	120 分*	94.9～98.7	94.2～97.7
含量(%)			99.3～99.5	99.5～99.7

＊：毎分 50 回転で 60 分間試験を行い、その後、毎分 200 回転で 120 分間試験を行った。

最終包装製品を用いた長期保存試験及び加速試験の結果、トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」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) 無包装状態における安定性 [49)]

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光　：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	180 万 lx・hr
外観	青色の割線入りの口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化あり*1（規格内）
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	101.4%	99.2%	99.6%	100.5%
硬度	規格内	変化なし	変化あり*2（規格内）	変化なし
規格（参考値）：20N 以上	84N	89N	50N	76N
崩壊性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

＊1：錠剤及び印字の退色がみられた。（60 万 lx･hr、120 万 lx･hr、180 万 lx･hr）

＊2：84N（開始時）→46N（1 箇月）→50N（3 箇月）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり（規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」

(1) 加速試験 [50]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	青色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	26～29	23～27
溶出率(%)	88.8～98.9	94.4～100.0
含量(%)	99.0～99.9	98.8～100.2

最終包装製品を用いた加速試験の結果、トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」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。

(2) 無包装状態における安定性 [51]

《試験条件》
温度：40℃、遮光、気密容器
湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（ラップで覆う）
光　：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	180 万 lx・hr
外観	青色の割線入りの 口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし*1
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	100.2%	98.7%	98.8%	99.8%
硬度	規格内	変化なし	変化あり*2 （規格内）	変化なし
規格（参考値）： 20N 以上	79N	79N	49N	71N
崩壊性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

＊1：印字の退色がみられた。（120 万 lx･hr、180 万 lx･hr）
＊2：79N（開始時）→48N（1 箇月）→49N（3 箇月）
注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり（規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

トルバプタン顆粒 1%「トーワ」

(1) 加速試験 [52)]

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目			開始時	6 箇月
性状			薄い青色の顆粒剤	同左
確認試験			規格内	同左
純度試験			規格内	同左
溶出率(%)	50 回転	60 分	58.3～66.6	58.2～65.6
	200 回転	120 分*	95.9～104.7	92.9～101.1
含量(%)			97.8～102.6	98.8～102.5

＊：毎分 50 回転で 60 分間試験を行い、その後、毎分 200 回転で 120 分間試験を行った。

(2) 長期保存試験 [53)]

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目			開始時	2 年
性状			薄い青色の顆粒剤	同左
確認試験			規格内	同左
純度試験			規格内	同左
溶出率(%)	50 回転	60 分	58.3～66.6	61.0～65.9
	200 回転	120 分*	95.9～104.7	94.6～102.8
含量(%)			97.8～102.6	99.3～102.1

＊：毎分 50 回転で 60 分間試験を行い、その後、毎分 200 回転で 120 分間試験を行った。

最終包装製品を用いた長期保存試験及び加速試験の結果、トルバプタン顆粒 1%「トーワ」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) 無包装状態における安定性 [54)]

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光　：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	180 万 lx・hr
外観	薄い青色の顆粒剤	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	102.6%	102.9%	100.7%	102.0%
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり（規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

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）

服薬補助ゼリーとの配合変化 [55)]

トルバプタン OD 錠 7.5mg・顆粒 1%「トーワ」

■方法

(1)配合方法

トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」（1 錠）及びトルバプタン顆粒 1%「トーワ」（1.5g）と服薬補助ゼリー（大さじ 1（約 15mL））を配合した。

(2)保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光

保存形態：無色ガラス製容器（密栓）

■結果

販売名	服薬補助ゼリー（メーカー名）	測定項目	配合前（試験製剤）	配合直後	3 時間後
トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」	らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観	青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠	微黄白色のゼリーに錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに一部崩壊した錠剤が包まれていた
		におい	－	レモン様のにおい	同左
		含量（%）	99.3	98.9	97.5
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観	薄い青色の顆粒剤	白濁した青色のゼリー	同左
		におい	無臭	レモン様のにおい	同左
		pH	－	3.77	3.85
		含量（%）	103.5	103.5	104.0
	おくすり飲めたねいちご味（龍角散）	外観	薄い青色の顆粒剤	白濁した紫色のゼリー	同左
		におい	無臭	イチゴ様のにおい	同左
		pH	－	3.76	3.85
		含量（%）	103.5	103.2	102.6
	おくすり飲めたねチョコ風味（龍角散）	外観	薄い青色の顆粒剤	白濁した濃褐色のゼリー	同左
		におい	無臭	チョコレート様のにおい	同左
		pH	－	6.72	6.73
		含量（%）	103.5	103.5	103.2

トルバプタン顆粒 1%「トーワ」

薬剤・飲食物との配合変化試験成績は「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法

トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg・顆粒 1%「トーワ」

トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg・顆粒 1%「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方　法：日局溶出試験法（パドル法）
試験液：水　900mL
回転数：50rpm、200rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：50rpm で 60 分間試験を行い、その後、200rpm で 90 分間試験を行うときの溶出率を最終溶出率とする。60 分間の溶出率が 60%以上、最終溶出率が 92%以上のときは適合とする。（OD 錠 7.5mg）
50rpm で 60 分間試験を行い、その後、200rpm で 120 分間試験を行うときの溶出率を最終溶出率とする。60 分間の溶出率が 55%以上、最終溶出率が 90%以上のときは適合とする。（OD 錠 15mg）
50rpm で 60 分間試験を行い、その後、200rpm で 120 分間試験を行うときの溶出率を最終溶出率とする。60 分間の溶出率が 50%以上、最終溶出率が 90%以上のときは適合とする。（顆粒 1%）

トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」

トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」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。

方　法：日局溶出試験法（パドル法）
試験液：ポリソルベート 80 0.8g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液　900mL
回転数：50rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：50rpm で 90 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

(2) 溶出挙動における同等性

16.8 その他

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」、トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」〉

トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」及びトルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。[27),28)]

トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」[27)]

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

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

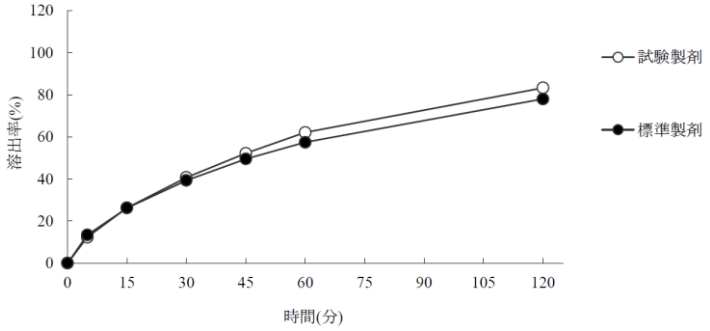
試験製剤：トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」

検体数： n=12

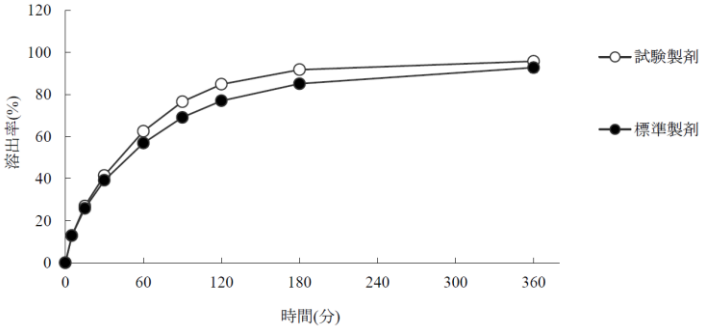
試験法：パドル法

標準製剤：トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」

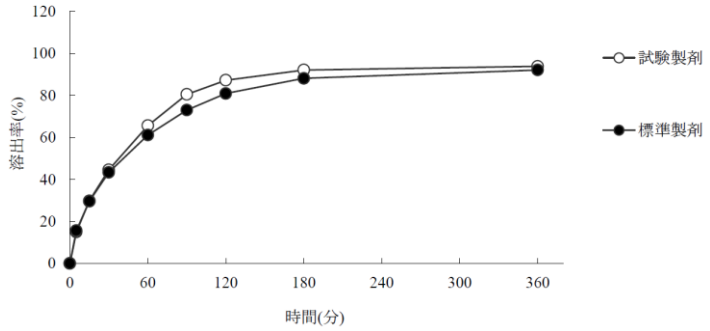
pH1.2，50rpm，パドル法



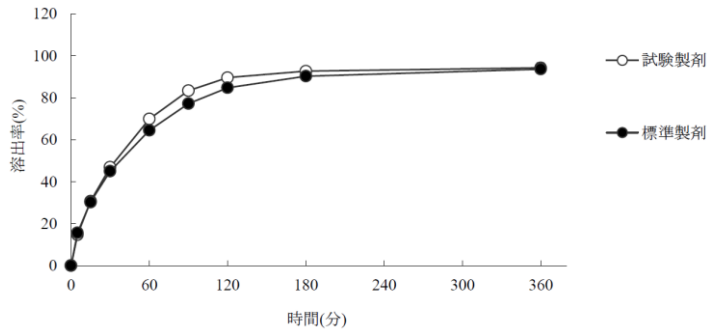
pH4.0，50rpm，パドル法



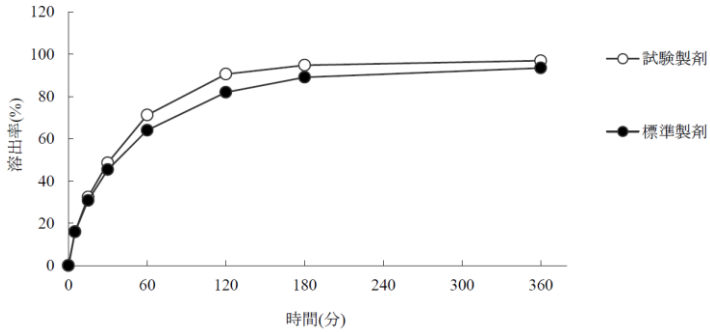
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH4.0，100rpm，パドル法



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	30	40.7	39.3	1.4	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		120	83.3	78.0	5.3		
	pH4.0	30	41.5	39.2	2.3	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		180	91.8	85.1	6.7		
	pH6.8	30	44.6	43.4	1.2		適
		180	92.1	88.1	4.0		
	水	30	46.9	45.0	1.9		適
		120	89.6	84.8	4.8		
パドル法 100rpm	pH4.0	30	48.6	45.4	3.2		適
		120	90.6	82.0	8.6		

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	120	81.9～84.4	71.3～95.3	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH4.0	180	90.0～92.9	76.8～106.8	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH6.8	180	91.3～93.5	77.1～107.1	0		適
	水	120	87.8～90.9	74.6～104.6	0		適
パドル法 100rpm	pH4.0	120	89.2～92.3	75.6～105.6	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。
従って、トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」と、標準製剤（トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」[56)]

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

なお、ヒト BE 試験での評価方法を考慮し、S－トルバプタン（S 体）にて評価を実施した。

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

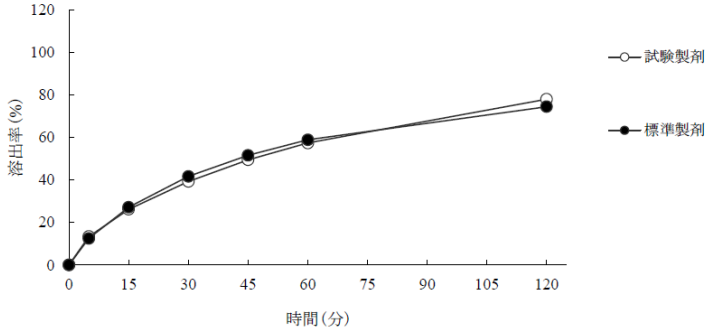
試験製剤：トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」

検体数： n=12

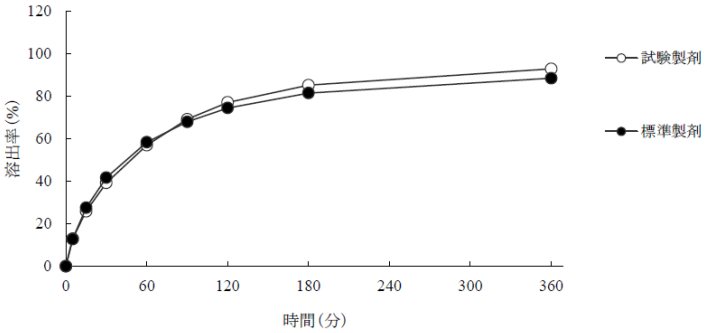
試験法：パドル法

標準製剤：サムスカ OD 錠 15mg

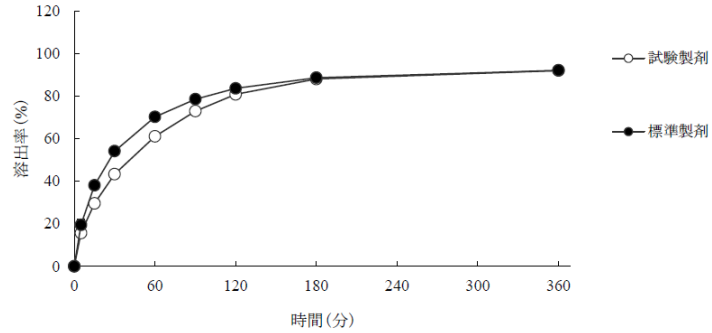
pH1.2，50rpm，パドル法



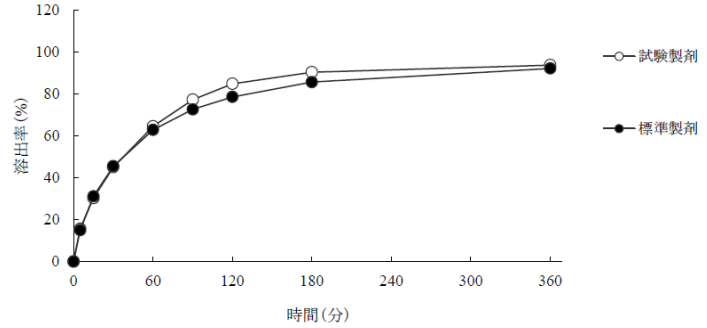
pH4.0，50rpm，パドル法



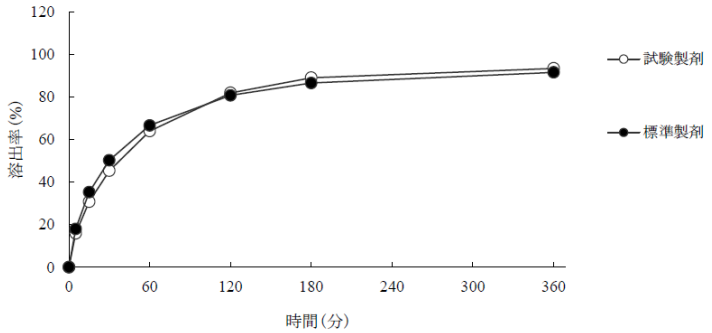
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH4.0，100rpm，パドル法



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	30	39.3	41.7	−2.4	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	適
		120	78.0	74.5	3.5		
	pH4.0	30	39.2	41.7	−2.5	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		360	92.8	88.4	4.4		
	pH6.8	15	29.6	38.1	−8.5		適
		120	80.9	83.7	−2.8		
	水	30	45.0	45.5	−0.5		適
		180	90.3	85.6	4.7		
パドル法 100rpm	pH4.0	15	30.8	35.3	−4.5		適
		180	89.1	86.6	2.5		

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」[28)]

トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたトルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、ヒト BE 試験での評価方法を考慮し、S－トルバプタン（S 体）にて評価を実施した。試験製剤の処方変更水準は、A 水準と判断した。

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
pH1.2、pH4.0、pH6.8（0.1%ポリソルベート 80 添加）

回転数： 50rpm、100rpm

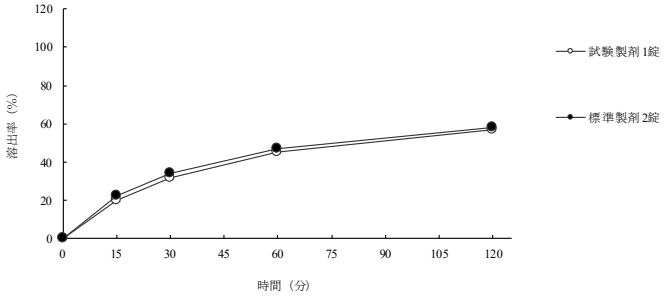
試験製剤：トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」

検体数： n=12

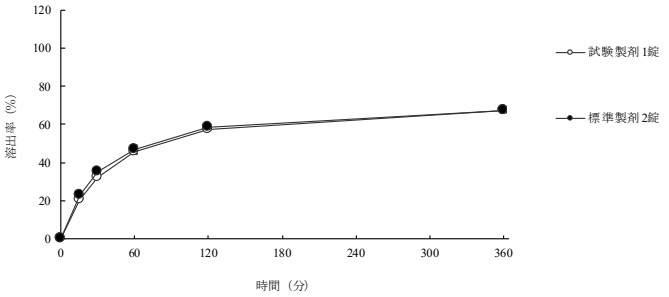
試験法：パドル法

標準製剤：トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」

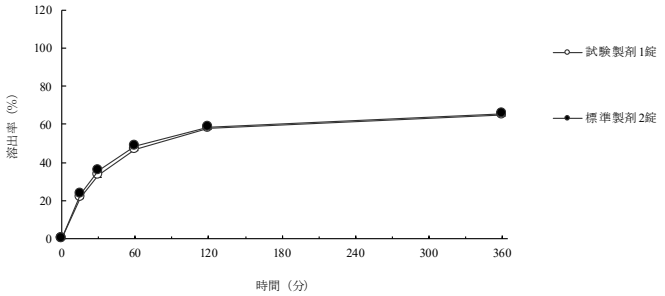
pH1.2，50rpm，パドル法



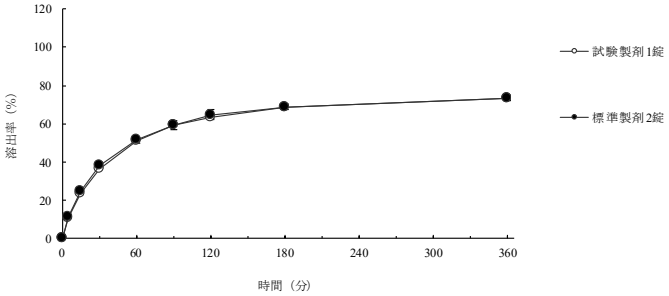
pH4.0，50rpm，パドル法



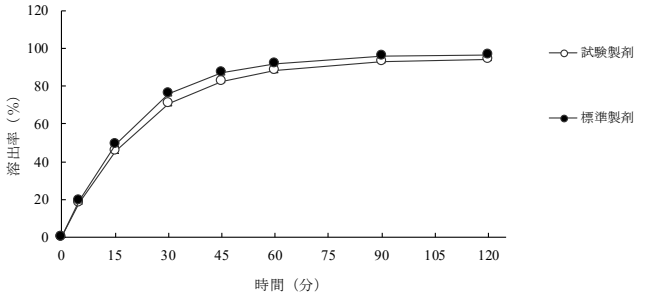
pH6.8，50rpm，パドル法



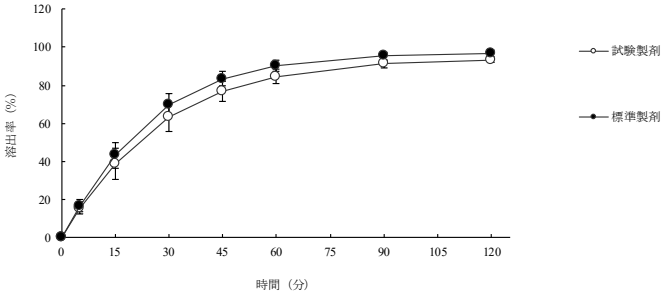
水，50rpm，パドル法



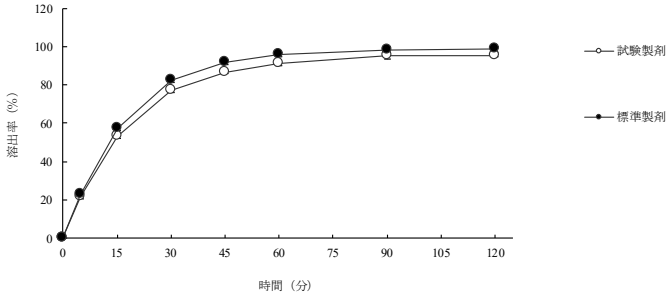
pH1.2（0.1%ポリソルベート 80 添加），50rpm，パドル法



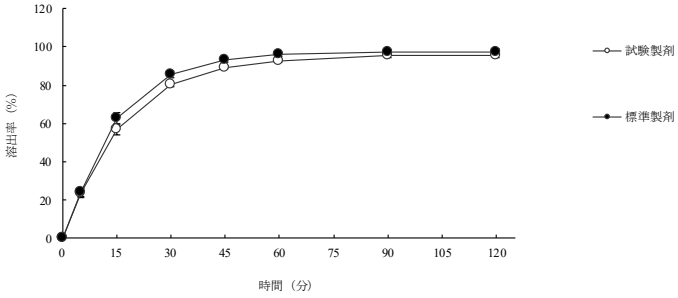
pH4.0（0.1%ポリソルベート 80 添加），50rpm，パドル法



pH6.8（0.1%ポリソルベート 80 添加），50rpm，パドル法



pH4.0（0.1%ポリソルベート 80 添加），100rpm，パドル法



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2*1	30	31.8	34.0	−2.2	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		120	57.2	58.0	−0.8		
	pH4.0*1	30	32.3	34.9	−2.6		適
		360	67.2	67.5	−0.3		
	pH6.8*1	30	33.5	35.6	−2.1		適
		360	65.1	65.5	−0.4		
	水*1	30	36.6	38.5	−1.9		適
		360	73.1	73.4	−0.3		
	pH1.2 ＋0.1%PS*2	15	45.6	49.2	−3.6	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		45	82.5	87.3	−4.8		
	pH4.0 ＋0.1%PS*2	15	39.0	43.4	−4.4		適
		45	76.9	83.5	−6.6		
	pH6.8 ＋0.1%PS*2	15	53.0	57.4	−4.4		適
		30	77.3	82.3	−5.0		
パドル法 100rpm	pH4.0 ＋0.1%PS*2	15	57.1	62.6	−5.5		適
		30	80.1	85.8	−5.7		

＊1　試験製剤 1 錠と標準製剤 2 錠の比較

＊2　PS：ポリソルベート 80、試験製剤 1 錠と標準製剤 1 錠の比較

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±12%の範囲 (%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	120	56.1～58.3	45.2～69.2	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，±20%の範囲を超えるものがない	適
	pH4.0	360	66.5～67.8	55.2～79.2	0		適
	pH6.8	360	64.4～65.9	53.1～77.1	0		適
	水	360	71.6～74.3	61.1～85.1	0		適

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲 (%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2 ＋0.1%PS*	45	80.9～83.2	67.5～97.5	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH4.0 ＋0.1%PS*	45	69.6～82.3	61.9～91.9	0		適
	pH6.8 ＋0.1%PS*	30	75.7～79.3	62.3～92.3	0		適
パドル法 100rpm	pH4.0 ＋0.1%PS*	30	78.8～82.2	65.1～95.1	0		適

＊PS：ポリソルベート 80

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。
従って、トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」と、標準製剤（トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

トルバプタン顆粒 1%「トーワ」[57)]

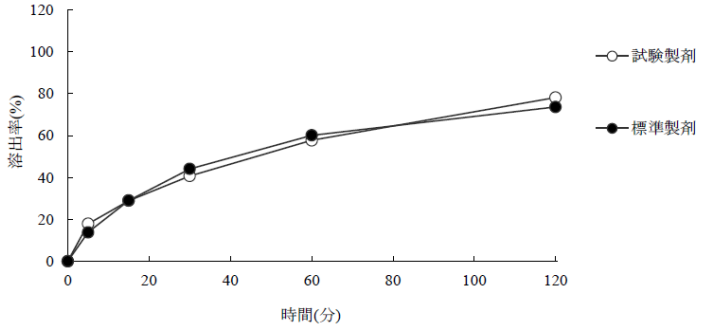
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。なお、ヒト BE 試験での評価方法を考慮し、S－トルバプタン（S 体）にて評価を実施した。

＜測定条件＞

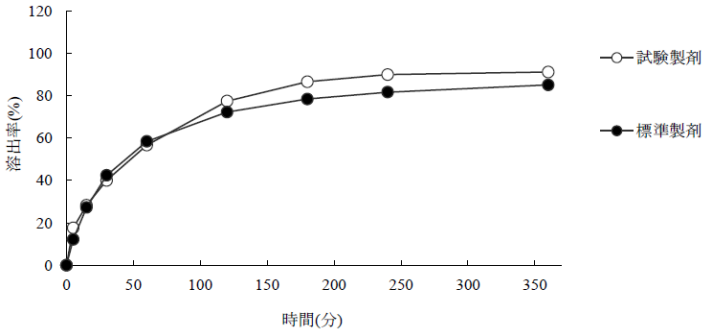
試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
回転数： 50rpm、100rpm
試験製剤：トルバプタン顆粒 1%「トーワ」

検体数： n=12
試験法：パドル法
標準製剤：サムスカ顆粒 1%

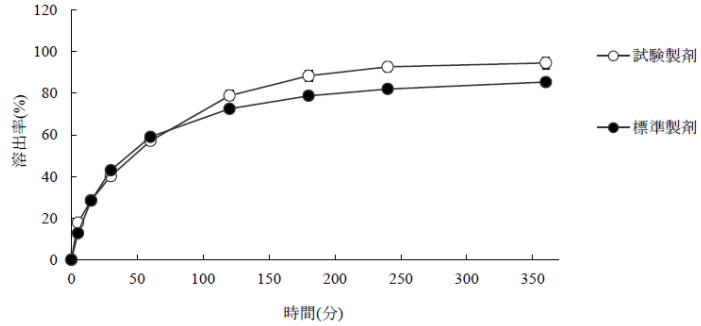
pH1.2，50rpm，パドル法



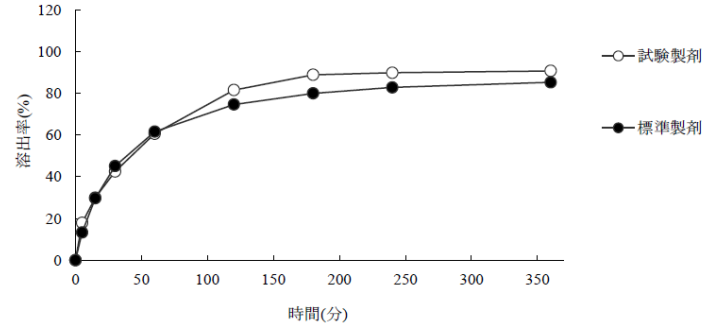
pH5.0，50rpm，パドル法



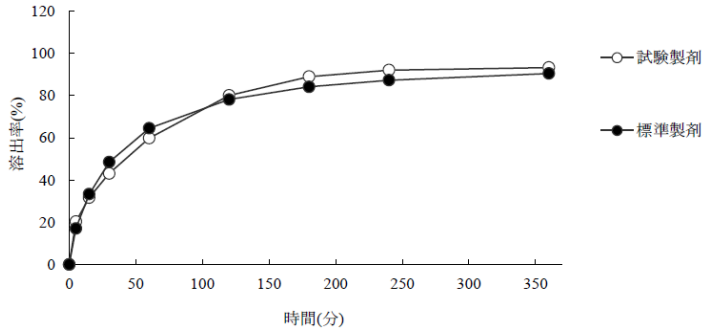
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH5.0，100rpm，パドル法



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	30	40.7	44.1	−3.4	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	適
		120	78.1	73.6	4.5		
	pH5.0	30	40.0	42.4	−2.4	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		360	91.1	85.0	6.1		
	pH6.8	30	40.2	43.0	−2.8		適
		360	94.5	85.3	9.2		
	水	30	42.5	45.1	−2.6		適
		360	90.7	85.2	5.5		
パドル法 100rpm	pH5.0	15	31.7	33.3	−1.6		適
		180	88.9	84.1	4.8		

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、トルバプタン顆粒 1%「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、トルバプタン顆粒 1%「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

個装箱への記載

トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」	
適正使用のお願い **常染色体優性多発性のう胞腎** **(1日2回投与)**の場合 適正使用が可能な医師 (ADPKD e-Learning 受講済 等)の 処方かご確認ください。 詳細はこちら 電子添文の警告・禁忌など、使用上の注意をご確認ください。	フラップ部裏面に表示している。

(2) 包装

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」〉
20 錠［10 錠×2：PTP］
60 錠［10 錠×6：PTP］
〈トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」〉
20 錠［10 錠×2：PTP］
60 錠［10 錠×6：PTP］
〈トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」〉
10 錠［10 錠×1：PTP］
〈トルバプタン顆粒 1%「トーワ」〉
30g［バラ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP　：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
バラ包装	瓶・蓋：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

１. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」、トルバプタン顆粒 1%「トーワ」〉

○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「トーワ」〉

○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「トーワ」〉

○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 顆粒 1%	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

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。

〈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

「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

トルバプタン錠の成績を以下に示す。

〈心不全における体液貯留〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバプタン 15mg 群-1.54±1.61kg(ベースライン：59.42±12.30kg、53 例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.45±0.93kg(ベースライン：55.68±12.60kg、57 例)であり、トルバプタン群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた(p＜0.0001、t 検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した(図 17-1)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頚静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表 17-1)。

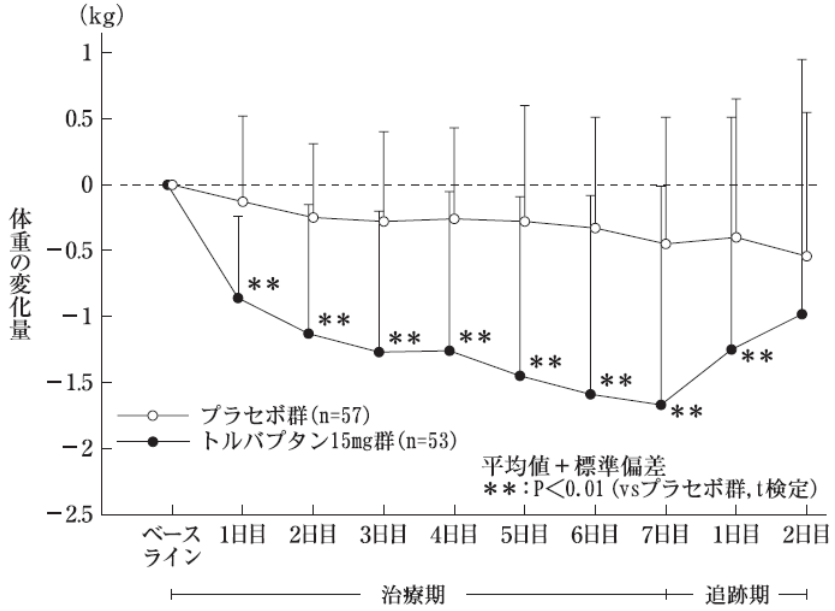


図 17-1　心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量
(プラセボとの二重盲検比較試験)

表 17-1　心性浮腫に伴う所見の変化（プラセボとの二重盲検比較試験）

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

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は、53 例中 29 例（54.7%）であった。主な副作用は、口渇 9 例（17.0%）、便秘 6 例（11.3%）、頻尿 5 例（9.4%）及び倦怠感 3 例（5.7%）であった。[29),30)]［8.7 参照］

〈肝硬変における体液貯留〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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

主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバプタン 7.5mg 群-1.95±1.77kg（ベースライン：59.35±12.69kg、82 例）（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群-0.44±1.93kg（ベースライン：59.15±13.15kg、80 例）であり、トルバプタン群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた（p＜0.0001、t 検定）。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した（図 17-2）。最終投与時における肝性浮腫に伴う所見（腹水量、腹囲、下肢浮腫）が改善した（表 17-2）。また、臨床症状（腹部膨満感、倦怠感、臥位での圧迫感、呼吸困難感、全身状態）も改善した。

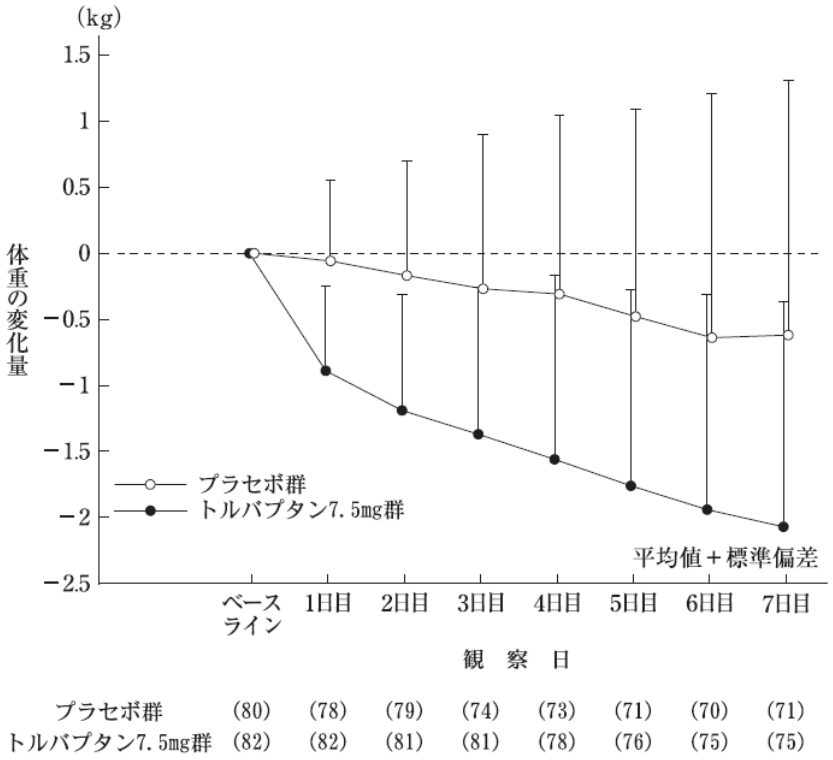


図 17-2　肝性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量
（プラセボとの二重盲検比較試験）

表 17-2　肝性浮腫に伴う所見の変化（プラセボとの二重盲検比較試験）

肝性浮腫に伴う所見	トルバプタン 7.5mg 群	プラセボ群
腹水変化量（mL） ［例数］	-492.4±760.3 ［82］	-191.8±690.8 ［80］
腹囲変化量（cm） ［例数］	-3.38±3.56 ［81］	-1.11±3.67 ［79］
下肢浮腫改善率（%） ［例数］	54.8 ［23/42］	28.3 ［13/46］

（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は、82 例中 37 例（45.1%）であった。主な副作用は、口渇 11 例（13.4%）、頻尿 6 例（7.3%）、便秘 3 例（3.7%）及び不眠症 3 例（3.7%）であった。[31)]［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、プラセボ群に比べトルバプタン群で変化率を有意に減少させた（p＜0.001）。また、常染色体優性多発性のう胞腎の臨床症状に関する複合評価項目（腎機能悪化、腎臓痛、高血圧悪化、アルブミン尿悪化）においても、複合イベントの発現リスクを有意に減少させた(表 17-3)。複合評価項目の各項目及び腎機能の変化の結果については、表 17-3 に示す。日本人部分集団においても同様な結果であった。[3)]

表 17-3　常染色体優性多発性のう胞腎における各評価項目の結果 [32)]

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

a）%/年
b）イベント/100 観察人年
c）血清クレアチニンの逆数
d）$(mg/mL)^{-1}$/年
e）線形混合モデルによる投与群と時間の交互作用項の検定により算出
f）イベント発生までの時間（再発を含む）について、投与群を因子とした proportional rates/means model を用いて算出

副作用発現頻度は、961 例（日本人 118 例を含む）中 851 例（88.6%）であった。主な副作用は、口渇 525 例（54.6%）、多尿 366 例（38.1%）、夜間頻尿 280 例（29.1%）、頻尿 223 例（23.2%）、口内乾燥 152 例（15.8%）、頭痛 129 例（13.4%）及び多飲症 100 例（10.4%）であった。[32)]［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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

モザバプタン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・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。[33]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。[34]

(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±0.06nmol/L であった（*in vitro*）。[35),36)]

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）。[36),37)]

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。[38),39)]

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。[40)]

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。[41),42),43)]

(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

16.1.1 単回投与

健康成人にトルバプタン 15～120mg 注)を空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表 16-1 に示す。[4)]

表 16-1　トルバプタン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
15mg	2.0（1.0～4.0）	135±53	645±367	3.3±1.2
30mg	2.0（1.5～6.0）	213±76	1,302±553	3.9±1.7
45mg	2.5（1.0～3.0）	363±318	2,098±1,950	2.9±0.8
60mg	3.0（1.5～4.0）	315±105	2,321±634	4.6±0.8
90mg	2.0（1.0～3.0）	429±146	3,600±922	5.8±1.4
120mg	2.0（2.0～3.0）	661±276	5,908±2,091	9.3±3.2

（平均値±標準偏差、t_{max} のみ中央値(範囲)、6 例、30mg 群のみ 12 例）

16.1.2 反復投与

健康成人にトルバプタン 30～120mg 注)を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの血漿中濃度に累積はみられなかった。[4)]

〈心不全における体液貯留〉

心性浮腫患者にトルバプタン 15mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを表 16-2 に示す。[5)]

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

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

（平均値±標準偏差、t_{max} のみ中央値(範囲)、10 例）

〈肝硬変における体液貯留〉

肝性浮腫患者にトルバプタン 7.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを表 16-3 に示す。[6)]

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

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

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

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

常染色体優性多発性のう胞腎患者に 1 日 120mg を 2 回（90mg、30mg）に分けて 7 日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを表 16-4 に示す（外国人データ）。[7)]

表 16-4 常染色体優性多発性のう胞腎患者にトルバプタン 1 日 120mg を
7 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng・h/mL)
投与 7 日目	2.0（1.0～9.0）	716±344	6,570±3,230

（平均値±標準偏差、t_{max} のみ中央値(範囲)、12 例）

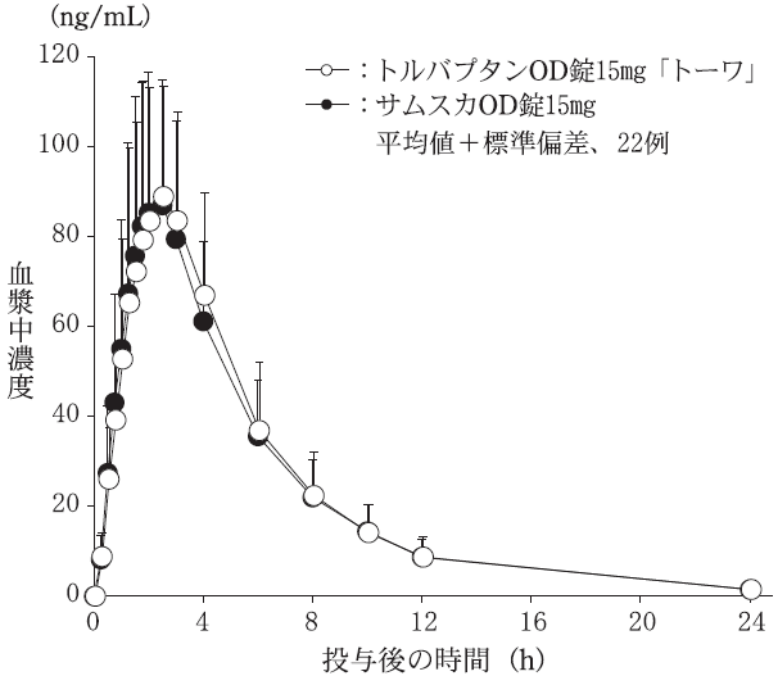
注）本剤の承認された 1 日用量は、心不全における体液貯留 15mg、肝硬変における体液貯留 7.5mg 及び常染色体優性多発性のう胞腎 60～120mg である。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」〉

トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」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単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）及び食後単回経口投与（水なしで服用）して血漿中 S-トルバプタン（S 体）濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも 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。[8)]

(1) 絶食投与（水なしで服用）



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{24h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」	541±149	106.9±27.3	2.170±0.750	4.215±0.700
サムスカ OD 錠 15mg	530±142	105.8±25.7	2.159±0.808	4.254±0.723

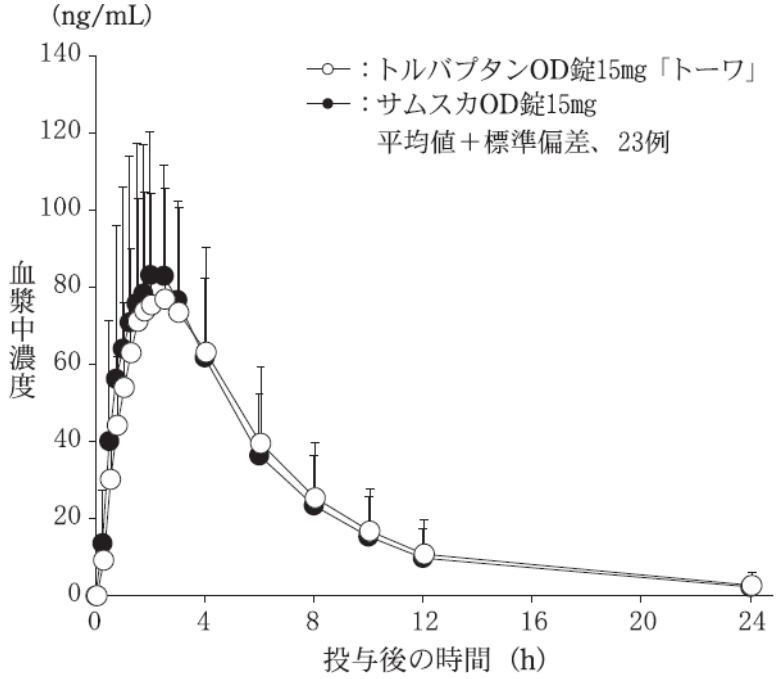
（平均値±標準偏差、22 例）

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC_{24h}	C_{max}
平均値の差	log(1.0114)	log(1.0096)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9346)～log(1.0946)	log(0.9689)～log(1.0520)

(2) 絶食投与（水で服用）



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{24h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」	558±256	88.6±28.1	2.370±0.768	5.125±1.454
サムスカ OD 錠 15mg	555±261	98.4±32.6	1.978±0.801	4.778±1.088

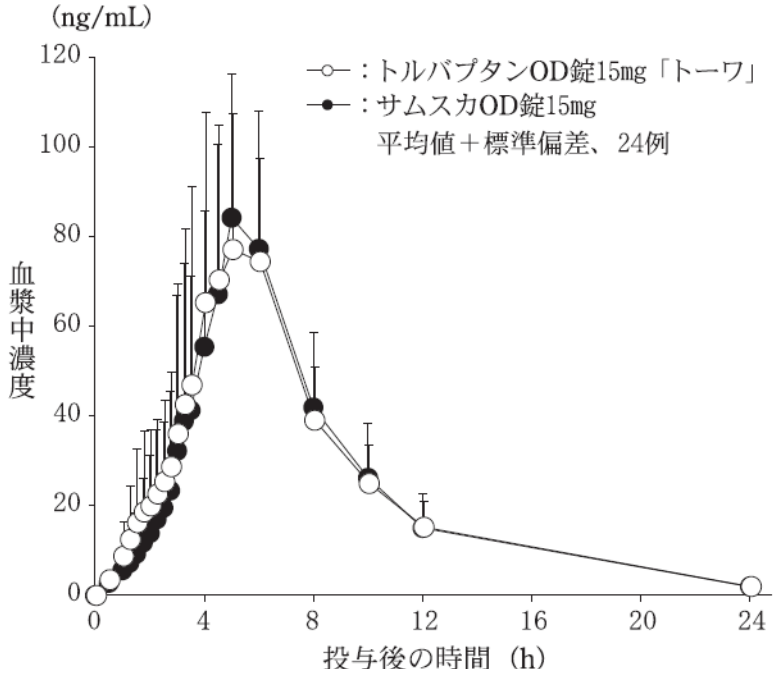
（平均値±標準偏差、23 例）

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC_{24h}	C_{max}
平均値の差	log(1.0091)	log(0.9053)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9622)～log(1.0582)	log(0.8482)～log(0.9661)

(3) 食後投与（水なしで服用）



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{24h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」	561±136	106.5±34.0	4.948±0.903	3.801±0.605
サムスカ OD 錠 15mg	556±154	106.2±29.0	5.083±0.803	3.706±0.552

（平均値±標準偏差、24 例）

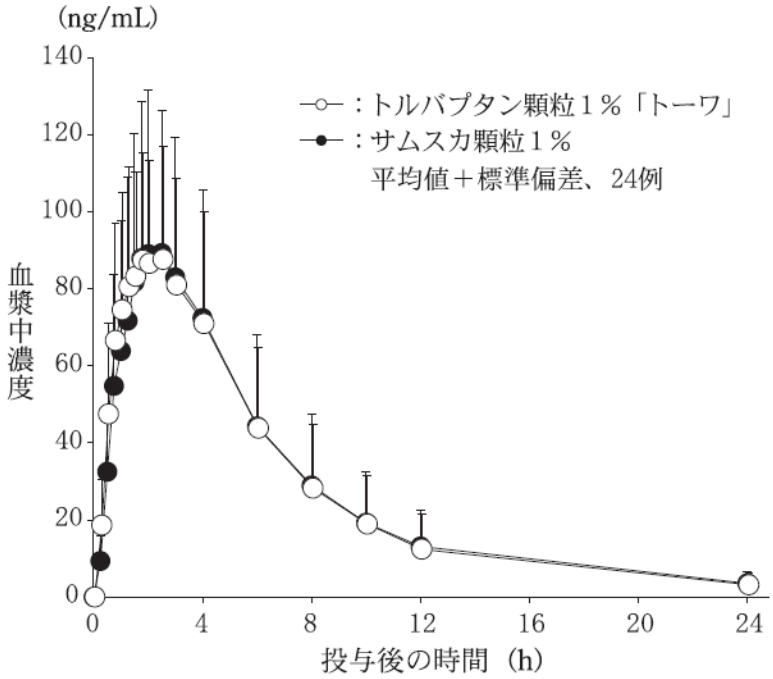
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC_{24h}	C_{max}
平均値の差	log(1.0137)	log(0.9961)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9507)～log(1.0809)	log(0.9259)～log(1.0715)

〈トルバプタン顆粒 1%「トーワ」〉
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」とサムスカ顆粒 1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1.5g（トルバプタンとして 15mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中 S-トルバプタン（S 体）濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも 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。[9)]

(1) 絶食投与



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{24h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	646±271	103.1±28.6	1.969±0.838	5.37±1.56
サムスカ顆粒 1%	648±329	99.3±38.8	2.021±0.847	5.49±1.57

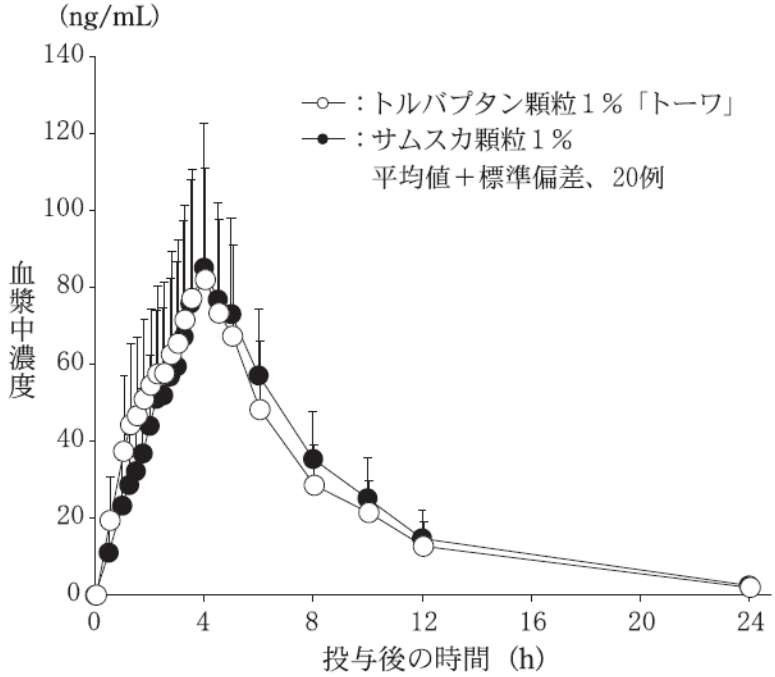
（平均値±標準偏差、24 例）

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC_{24h}	C_{max}
平均値の差	log(1.0012)	log(1.0510)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9402)～log(1.0662)	log(0.9545)～log(1.1571)

(2) 食後投与



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{24h} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	582±201	87.4±31.8	4.038±0.722	3.960±0.885
サムスカ顆粒 1%	611±198	92.4±34.5	4.175±0.778	4.016±0.925

（平均値±標準偏差、20 例）

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC_{24h}	C_{max}
平均値の差	log(0.9422)	log(0.9435)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8796)～log(1.0094)	log(0.8708)～log(1.0223)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.1 倍であった。[4)]

健康成人にトルバプタン 60mg[10)]又は 90mg[11)]を単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} はそれぞれ 1.4 倍及び 2.0 倍、AUC はそれぞれ 1.1 倍及び 1.0 倍であった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、強力な CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200mg とトルバプタン 30mg [注)]の併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になった（外国人データ）。[18)]［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 注)の併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった（外国人データ）。[19]［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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった(外国人データ)。[20]［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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1/6 及び 1/8 になった(外国人データ)。[18]［10.2 参照］

16.7.5 ジゴキシン

健康成人において、P 糖蛋白の基質であるジゴキシン 0.25mg とトルバプタン 60mg の併用により、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍になった。トルバプタンの C_{max} と AUC は、いずれも 1.1 倍になった（外国人データ)。[21]［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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍になった。[22]ロバスタチン 80mg とトルバプタン 60mg の併用によりトルバプタンの C_{max} と AUC はいずれも 1.2 倍になった（外国人データ)。[23]

・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（外国人データ)。[24]

・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（外国人データ)。[25]

・健康成人において、トルバプタン 30mg 注)とフロセミド 80mg との併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC はいずれも 1.2 倍になった。ヒドロクロロチアジド 100mg との併用により、トルバプタンの C_{max} 及び AUC は変化しなかった。トルバプタンはフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった(外国人データ)。[26]

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

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」[8]

1) 絶食単回経口投与

kel（S 体）：0.1686±0.0270hr^{-1}（健康成人男子、水なしで服用）

kel（S 体）：0.1446±0.0357hr^{-1}（健康成人男子、水ありで服用）

2) 食後単回経口投与

kel（S 体）：0.1866±0.0281hr^{-1}（健康成人男子、水なしで服用）

トルバプタン顆粒 1%「トーワ」[9]

kel（S 体）：0.1379±0.0337hr^{-1}（健康成人男子、絶食単回経口投与）

kel（S 体）：0.1824±0.0354hr^{-1}（健康成人男子、食後単回経口投与）

(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

1) 食事の影響
「Ⅶ．1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照

2) 絶対的バイオアベイラビリティ

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（外国人データ）。[12)]

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
＜参考＞ウサギ、ラット
「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性
＜参考＞ラット
「Ⅷ．6.（6） 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布
ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった（*in vitro*、限外ろ過法）。[2)]

6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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（*in vitro*）。[13)]［10.参照］

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄
16.5 排泄

健康成人に、^{14}C-トルバプタン 60mg 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（外国人データ）。[14)]

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
「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照

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・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（外国人データ）。[15)] [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・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）。[16)]

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。[17)]

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［本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。］
〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉
2.5 無尿の患者［本剤の効果が期待できない。］
2.6 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者［9.3.1 参照］
〈常染色体優性多発性のう胞腎〉
2.7 重篤な腎機能障害（eGFR 15mL/min/1.73m^2 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/1.73m^{2}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。[1)]また、動物実験（ウサギ[1)]、ラット[2)]）で胚あるいは胎児移行が報告されている。［2.3、9.4 参照］

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。[2)]

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
〈効能共通〉
9.8.1 急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。［7.5、7.6、11.1.2 参照］
9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされている。
〈心不全における体液貯留〉
9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。［7.5 参照］

7．相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール(経口剤:国内未発売)、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース ［7.1、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。
ジゴキシン ［16.7.5 参照］	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤は P 糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
バソプレシン誘導体 デスモプレシン酢酸塩水和物等	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、臍ヘルニア、食欲亢進、呼気臭、痔核	過敏性腸症候群
循環器		血圧上昇、血圧低下、動悸	頻脈、期外収縮、不整脈、起立性低血圧、不安定血圧	
血液			貧血、ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球増多、好酸球増多	
代謝	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風	血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK 上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿(38.8%)、多尿(26.2%)、血中クレアチニン上昇	腎臓痛、BUN 上昇、腎機能障害、血尿	尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチン C 上昇	
過敏症		発疹、そう痒	蕁麻疹	
皮膚		皮膚乾燥	脱毛、ざ瘡、皮膚炎、色素沈着障害、爪の障害、多汗、乏汗、寝汗	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻咽頭炎、上気道感染、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、鼻乾燥、鼻出血、発声障害	
眼			眼乾燥、緑内障、霧視、結膜出血	
その他	疲労、多飲症	体重変動（増加、減少）、無力症、倦怠感、浮腫、筋骨格痛、筋痙縮、胸痛	背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房嚢胞、易刺激性、LDH 上昇、耳鳴	不正子宮出血

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与
13.1 処置
血液透析は有効ではないと考えられる。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
〈OD 錠〉
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)[3]において、本剤 60～120mg/日又はプラセボを 3 年間投与した結果、基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン上昇､かつ基準値上限の 3 倍を超える血清 ALT 上昇又は血清 AST 上昇が、本剤投与群の 2 例に認められた。また、基準値上限の 2.5 倍を超える ALT 上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった（本剤投与群 960 例中 47 例（4.9%)、プラセボ群 483 例中 6 例（1.2%))。なお、本剤投与群における基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇の多くは、投与開始 3～14 ヵ月の間に認められた。[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)[3]において、本剤投与群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった（基底細胞癌（本剤投与群 0.8%（8/961 例)、プラセボ群 0.2%（1/483 例))、悪性黒色腫（本剤投与群 0.2%（2/961 例)、プラセボ群 0%（0/483 例))。本剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

・入院でトルバプタン OD 錠/顆粒「トーワ」を服用される方へ～心不全～

・入院でトルバプタン OD 錠/顆粒「トーワ」を開始し、外来で継続服用される方へ～心不全～

・入院でトルバプタン OD 錠/顆粒「トーワ」を服用される方へ～肝硬変～

・入院でトルバプタン OD 錠/顆粒「トーワ」を開始し、外来で継続服用される方へ～肝硬変～

・トルバプタン OD 錠/顆粒「トーワ」を服用される患者さんへ（多発性のう胞腎の治療用）

・多発性のう胞腎の治療でトルバプタン OD 錠/顆粒「トーワ」を服用中の患者さんへ（自己管理手帳）

（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サムスカ OD 錠 7.5mg/15mg/30mg・顆粒 1%

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「トーワ」	2022 年 8 月 15 日	30400AMX00331000	2022 年 12 月 9 日	2022 年 12 月 9 日
トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」	2022 年 8 月 15 日	30400AMX00332000	2022 年 12 月 9 日	2022 年 12 月 9 日
トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」	2026 年 8 月 17 日	30800AMX00241000	薬価基準未収載	
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00152000	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

販売名	項目	内容	変更追加年月日
トルバプタン顆粒1%「トーワ」	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」の追加	2022年9月7日
トルバプタンOD錠7.5mg/15mg・顆粒1%「トーワ」	効能又は効果 用法及び用量	「腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」の追加	2026年4月20日

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

トルバプタンOD錠7.5mg/15mg・顆粒1%「トーワ」

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
トルバプタンOD錠7.5mg「トーワ」	2139011F3093	2139011F3093	129236701	622923601
トルバプタンOD錠15mg「トーワ」	2139011F4081	2139011F4081	129237401	622923701
トルバプタンOD錠30mg「トーワ」	薬価基準未収載	薬価基準未収載		薬価基準未収載
トルバプタン顆粒1%「トーワ」	2139011D1030	2139011D1030	129132201	622913201

14. 保険給付上の注意

トルバプタンOD錠7.5mg/15mg・顆粒1%「トーワ」

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

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：保医発0616第1号）
3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について
（2）トルバプタン顆粒1%「トーワ」
本製剤の警告において、「本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

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12月8日：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
（1）トルバプタンOD錠7.5mg「トーワ」、同OD錠15mg「トーワ」
本製剤の警告において、「本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。

また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

ＸＩ．文献

１．引用文献

電子添文の主要文献

1) Oi,A.et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S91-S99.
2) Furukawa,M.et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S83-S89.
3) Torres,V.E.et al.：N Engl J Med. 2012；367(25)：2407-2418.
4) Kim,S.R.et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S5-S17.
5) 心性浮腫患者における臨床薬理試験（サムスカ錠：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
6) 肝性浮腫患者における臨床薬理試験(サムスカ錠:2013 年 9 月 13 日承認､申請資料概要 2.7.6.4)
7) 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）
8) 高沢謙二 他：医学と薬学. 2022；79(10)：1299-1324
9) 大國 壽 他：診療と新薬. 2022；59(3)：113-127
10) 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）
11) 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）
12) Shoaf,S.E.et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2012；50(2)：150-156.
13) 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）
14) 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）
15) Shoaf,S.E.et al.：Kidney Int. 2014；85(4)：953-961.
16) 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）
17) 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）
18) Shoaf,S.E.et al.：Br J Clin Pharmacol. 2011；73(4)：579-587.
19) FDA Center for Drug Evaluation and Research：Application No.204441Orig1s000：Clinical Pharmacology Review
20) Shoaf,S.E.et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2012；68(2)：207-211.
21) Shoaf,S.E.et al.：J Clin Pharmacol. 2011；51(5)：761-769.
22) 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）
23) 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）
24) Shoaf,S.E.et al.：J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005；10(3)：165-171.
25) Shoaf,S.E.et al.：Clinical Pharmacology in DrugDevelopment. 2012；1(2)：67-75.
26) Shoaf,S.E.et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 2007；50(2)：213-222.
27) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 7.5mg）
28) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 30mg）
29) Matsuzaki,M.et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S33-S45.
30) 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）
31) 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）
32) 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）
33) トルバプタンの薬理作用（サムスカ錠：2010 年 10 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.1.2）
34) トルバプタンの薬理作用（サムスカ錠：2014 年 3 月 24 日承認、申請資料概要 2.6.1.2）
35) Yamamura,Y.et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；287(3)：860-867.
36) Miyazaki,T.et al.：Cardiovasc Drug Rev. 2007；25(1)：1-13.
37) Hirano,T.et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2000；292(1)：288-294.
38) Miyazaki,T.et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S77-S82.
39) Onogawa,T.et al.：Cardiovasc Drugs Ther. 2011；25(Suppl.1)：S67-S76.
40) Miyazaki,T.et al.:Hepatol Res. 2013；43(11)：1224-1230.

41) Aihara,M.et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 349(2) : 258-267.
42) Pkd2WS25/-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）
43) Wang,X.et al. : J Am Soc Nephrol. 2005 ; 16(4) : 846-851.

その他の引用文献

44) 社内資料：加速試験（OD 錠 7.5mg）
45) 社内資料：長期保存試験（OD 錠 7.5mg）
46) 社内資料：無包装状態における安定性試験（OD 錠 7.5mg）
47) 社内資料：加速試験（OD 錠 15mg）
48) 社内資料：長期保存試験（OD 錠 15mg）
49) 社内資料：無包装状態における安定性試験（OD 錠 15mg）
50) 社内資料：加速試験（OD 錠 30mg）
51) 社内資料：無包装状態における安定性試験（OD 錠 30mg）
52) 社内資料：加速試験（顆粒 1%）
53) 社内資料：長期保存試験（顆粒 1%）
54) 社内資料：無包装状態における安定性試験（顆粒 1%）
55) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）（OD 錠 7.5mg、顆粒 1%）
56) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（OD 錠 15mg）
57) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（顆粒 1%）
58) 社内資料：粉砕後の安定性試験（OD 錠 7.5mg/15mg）
59) 社内資料：配合変化試験（顆粒 1%）
60) 社内資料：自動分包機落下試験（タカゾノ製）（OD 錠 7.5mg/15mg/30mg）

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。

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

(1) 粉砕 [58]

トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・散光

条件：25℃、60%RH、1000lx
（累計照度は 1 箇月時点で 40 万 lx・hr 以上、3 箇月時点で 120 万 lx・hr 以上）

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）
（累計照度に到達以降は、遮光状態で保存した）

■ 結果

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
散光	外観	青色の粉末	同左	同左
	含量(%)	99.2	99.6	99.5

トルバプタン OD 錠 15mg/30mg「トーワ」

有効成分及び添加剤の組成比が同一であるトルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」の結果を参照。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤は「口渇を感じないまたは水分摂取が困難な患者」への投与は禁忌のため、経管投与することは避けること。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

配合変化試験 [59]
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」

■方法
(1) 配合方法
本剤約 1.5g に薬剤または飲食物を加えて混合し、検体とした。

(2) 保存条件
1) 薬剤との配合
30℃、75%RH、1000lx
2) 飲食物との配合
条件①：25℃、60%RH、1000lx（白色）
条件②：遮光、冷蔵（5℃）

■結果
(1)薬剤との配合試験結果
試験日：2022 年 7 月

試験製剤	試験項目	試験結果
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	外観	うすい青色の粒状の粉末
	含量（%）	101.4

分類	配合薬剤	配合薬量	試験項目	配合直後	3 日後	7 日後	14 日後	30 日後
循環器官用薬	ジゴシン散 0.1%	0.25g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	102.1	102.3	102.4	101.1	102.3
			質量変動率 (%)	－	1.2	1.3	1.3	1.3
	アルダクトン A 細粒 10%	0.5g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	102.2	100.1	105.3	100.7	104.0
			質量変動率 (%)	－	1.3	1.5	1.6	1.5
	ダイアモックス末	0.25g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	98.1	99.7	100.2	102.4	99.7
			質量変動率 (%)	－	1.1	1.2	1.2	1.3
	フロセミド細粒 4%「EMEC」	1g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	うすい青色とうすい黄色の粒状の混合物	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	102.1	104.1	99.6	102.7	104.3
			質量変動率 (%)	－	1.1	1.3	1.3	1.3

分類	配合薬剤	配合薬量	試験項目	配合直後	3 日後	7 日後	14 日後	30 日後
呼吸器官用薬	カルボシステイン DS50%「トーワ」	1g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	100.4	101.2	100.0	102.1	100.6
			質量変動率 (%)	－	1.5	1.9	2.0	2.0
	ムコサールドライシロップ 1.5%	2g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	一部固化	同左
			含量（%）	99.6	100.1	102.6	103.1	103.8
			質量変動率 (%)	－	0.9	1.1	1.2	1.2
消化器官用薬	ミヤ BM 細粒	0.5g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	102.5	104.5	102.1	102.5	99.6
			質量変動率 (%)	－	1.3	1.7	1.8	1.8
	ウルソ顆粒 5%	2g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	106.0	101.7	99.7	102.5	101.6
			質量変動率 (%)	－	0.9	1.0	1.0	1.0
滋養強壮薬	フェロミア顆粒 8.3%	1.2g	外観	うすい青色とうすい緑色の粒状の混合物	同左	うすい青色とうすい緑色とうすい茶色の粒状の混合物	同左	うすい青色とうすい緑色と茶色の粒状の混合物
			流動性	良好	同左	同左	同左	一部固化
			含量（%）	105.5	102.6	107.0	104.9	104.0
			質量変動率 (%)	－	0.9	1.0	1.1	1.2
	アスパラカリウム散 50%	1.2g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	一部固化
			含量（%）	101.9	102.0	101.2	100.5	100.4
			質量変動率 (%)	－	2.0	4.1	6.6	9.1
	グルコンサン K 細粒 4mEq/g	2.5g	外観	うすい青色と白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	100.7	101.7	98.3	102.3	102.3
			質量変動率 (%)	－	0.8	1.5	2.8	4.9
血液・体液用薬	ワーファリン顆粒 0.2%	0.5g	外観	うすい青色と赤褐色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			含量（%）	103.9	104.4	104.6	100.1	101.1
			質量変動率 (%)	－	1.3	1.4	1.4	1.4

(2) 飲食物との配合試験結果

試験日：2023 年 3 月

試験製剤	試験項目	試験結果
トルバプタン顆粒 1%「トーワ」	外観	薄い青色の顆粒剤
	におい	無臭
	含量（%）	102.4

液体の飲食物

配合食品		試験項目	配合前	配合直後	25℃、60%RH、1000lx（白色）		遮光、冷蔵（5℃）	
品名	配合量				1 時間後	24 時間後	1 時間後	24 時間後
Suntory 天然水 奥大山	本剤：1.5g 配合飲食物：10mL	外観	無色澄明の液	薄い青白色の懸濁液	薄い青色の懸濁液 上層：白色、下層：薄い青色の沈殿物	同左	同左	同左
		におい	無臭	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性*	－	－	良（4 回）	同左	良（5 回）	良（7 回）
		pH	－	6.65	6.47	6.39	6.25	6.53
		含量（%）	－	103.0	103.8	103.9	102.6	102.9
New ヤクルト		外観	橙白色の懸濁液	緑白色の懸濁液	緑白色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	同左	同左	同左
		におい	ヤクルトのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性*	－	－	良（6 回）	良（7 回）	良（8 回）	不良
		pH	－	3.68	3.70	3.65	3.68	3.75
		含量（%）	－	103.8	103.2	103.1	104.3	103.5
アクエリアス		外観	淡白色の懸濁液	薄い青白色の懸濁液	薄い青色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	白色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	薄い青色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	同左
		におい	アクエリアスのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性*	－	－	良（4 回）	同左	良（5 回）	良（7 回）
		pH	－	3.52	3.51	3.54	3.50	3.50
		含量（%）	－	102.5	103.1	104.0	104.2	102.8
バンホーテン ココア		外観	茶白色の懸濁液	同左	茶白色の懸濁液 薄い青色のわずかな沈殿物	同左	同左	同左
		におい	ココアのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性*	－	－	良（5 回）	同左	同左	良（7 回）
		pH	－	6.50	6.47	6.41	6.52	6.45
		含量（%）	－	103.2	102.9	102.1	104.2	102.8
健康ミネラル むぎ茶		外観	淡褐色の澄明な液	緑白色の懸濁液	緑がかった褐色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	濃い緑色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	緑がかった褐色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	同左
		におい	麦茶のにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性*	－	－	良（4 回）	同左	良（5 回）	良（6 回）
		pH	－	7.13	7.06	7.24	7.12	7.45
		含量（%）	－	101.8	103.4	104.7	104.1	103.5

＊:配合検体を 5 秒間倒立し、次いで 5 秒間正立する操作を 1 回として懸濁液が均質に分散するまでの回数を測定し、測定回数が 9 回までを良、10 回以上は不良とした。

配合食品		試験項目	配合前	配合直後	25℃、60%RH、1000lx（白色）		遮光、冷蔵（5℃）	
品名	配合量				1 時間後	24 時間後	1 時間後	24 時間後
なっちゃん オレンジ	本剤：1.5g 配合飲食物：10mL	外観	橙色の懸濁液	緑白色の懸濁液	黄緑色の懸濁液 上層 白色、下層 薄い青色の沈殿物	同左	同左	同左
		におい	オレンジのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性*	－	－	良（3 回）	同左	良（4 回）	良（7 回）
		pH	－	3.63	3.63	3.63	3.61	3.63
		含量（%）	－	103.8	104.1	101.8	103.7	103.7
明治 おいしい牛乳		外観	白色の懸濁液	白みがかった青白色の懸濁液	白みがかった青白色の懸濁液 薄い青色の沈殿物	同左	同左	同左
		におい	牛乳のにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性*	－	－	良（7 回）	同左	良（8 回）	不良
		pH	－	6.65	6.66	6.62	6.67	6.66
		含量（%）	－	103.9	103.7	103.7	103.5	105.7

＊:配合検体を 5 秒間倒立し、次いで 5 秒間正立する操作を 1 回として懸濁液が均質に分散するまでの回数を測定し、測定回数が 9 回までを良、10 回以上は不良とした。

固形の飲食物

配合食品		試験項目	配合前	配合直後	25℃、60%RH、1000lx（白色）		遮光、冷蔵（5℃）	
品名	配合量				1 時間後	24 時間後	1 時間後	24 時間後
ハーゲン ダッツ バニラ	本剤：1.5g 配合飲食物：小さじ 1	外観	微黄白色の粘性のある懸濁液	青白色の粘性のある懸濁液	同左	同左	同左	同左
		におい	バニラのにおい	わずかにバニラのにおい	同左	同左	同左	同左
		含量（%）	－	104.6	103.7	105.3	106.9	104.8
北海道 十勝ミルク きわだつ ヨーグルト		外観	白色の半固形物	青白色の半固形物	同左	同左	同左	同左
		におい	ヨーグルトのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		含量（%）	－	102.8	103.1	101.8	103.4	104.2
プッチン プリン		外観	黄白色と褐色が混ざった半固形物	青みがかった、黄白色と褐色が混ざった半固形物	同左	同左	同左	同左
		におい	プリンのにおい	わずかにプリンのにおい	同左	同左	同左	同左
		含量（%）	－	104.3	103.3	105.0	106.0	102.2

この配合変化試験は、限られた条件下で試験を実施し、トルバプタン顆粒 1%「トーワ」の安定性を確認したものであり、配合した他剤の安定性は確認していません。
また、配合後の有効性、安全性の評価も行っていないため、配合した他剤との併用を推奨するものではありません。
他剤と配合する際には、各製品の電子添文をご参照ください。

自動分包機落下試験 [60)]

検　　体：トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg/30mg「トーワ」
　　開封直後及び湿度条件（25℃75%RH）で 7 日間保存したもの
試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段に装着し、
　　1 包あたり 5 錠を分包した。
試験項目：分包後、1 包あたりの錠数が正確であるか確認した。
　　分包後、目視により割れ・欠けの有無を確認した。
結　　果：

販売名	機器	検体	錠数が正確であった分包数／試験分包数	割れ･欠けが認められた錠数／試験分包数
トルバプタン OD 錠 7.5mg「トーワ」	タカゾノ製 全自動錠剤分包機（HP-j128HS・GP）	開封直後	50／50	0／50
		湿度・7 日間	50／50	0／50
トルバプタン OD 錠 15mg「トーワ」		開封直後	50／50	0／50
		湿度・7 日間	50／50	0／50
トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」	タカゾノ製 全自動錠剤分包機（Eser ES-144J4）	開封直後	50／50	0／50
		湿度・7 日間	49／50*	0／50

＊カセットからの錠剤の排出に問題はなかったが、自動分包機のホッパー部分に 1 錠挟まり 1 包は 4 錠包装となった。

トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で正常に排出及び分包でき、割れ・欠けを認める検体はなかった。
トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」は、開封直後では正常に排出及び分包できた。湿度条件ではカセットからの錠剤の排出に問題はなかったが、自動分包機のホッパー部分に 1 錠挟まり 1 包は 4 錠包装となった。なお、加湿の有無に関わらず、いずれの条件でも、割れ・欠けを認める検体はなかった。
以上の結果から、トルバプタン OD 錠 30mg「トーワ」は自動分包機のホッパー部分に錠剤が挟まる可能性はあるものの、トルバプタン OD 錠 7.5mg/15mg/30mg「トーワ」のいずれも分包が可能と示唆された。

自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられないため、定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられる。落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

9版－1