

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

V₂-受容体拮抗剤

トルバプタン口腔内崩壊錠

トルバプタンOD錠3.75mg「ニプロ」**トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」****トルバプタンOD錠15mg「ニプロ」**

Tolvaptan OD Tablets

剤形	錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	トルバプタンOD錠3.75mg「ニプロ」 1錠中 日本薬局方 トルバプタン 3.75mg トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」 1錠中 日本薬局方 トルバプタン 7.5mg トルバプタンOD錠15mg「ニプロ」 1錠中 日本薬局方 トルバプタン 15mg
一般名	和名：トルバプタン（JAN） 洋名：Tolvaptan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：3.75mg「ニプロ」：2025年8月15日 7.5mg「ニプロ」：2022年2月15日 15mg「ニプロ」：2022年8月15日 薬価基準収載年月日：3.75mg「ニプロ」：2025年12月5日 7.5mg「ニプロ」：2022年6月17日 15mg「ニプロ」：2022年12月9日 販売開始年月日：3.75mg「ニプロ」：2025年12月5日 7.5mg「ニプロ」：2022年6月17日 15mg「ニプロ」：2022年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ： https://www.nipro.co.jp/

本IFは2026年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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て、「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。

目 次

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績	27
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	2	
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	3	
6. RMPの概要	4	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 一般名	2. 薬理作用	33
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	35
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	46
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	47
III. 有効成分に関する項目	4. 吸収	48
1. 物理化学的性質	5. 分布	48
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	48
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	49
IV. 製剤に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	49
1. 剤形	9. 透析等による除去率	49
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	49
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	49
4. 力価	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	50
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	50
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	51
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	53
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	55
12. その他	8. 副作用	57
V. 治療に関する項目	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
1. 効能又は効果	10. 過量投与	60
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	60
3. 用法及び用量	12. その他の注意	60
4. 用法及び用量に関連する注意	IX. 非臨床試験に関する項目	
	1. 薬理試験	62
	2. 毒性試験	62
	X. 管理的事項に関する項目	
	1. 規制区分	63
	2. 有効期間	63

3. 包装状態での貯法	63	14. 保険給付上の注意	65
4. 取扱い上の注意	63		
5. 患者向け資材	63	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	63	1. 引用文献	66
7. 国際誕生年月日	63	2. その他の参考文献	68
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	64	X II . 参考資料	
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	64	1. 主な外国での発売状況	69
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	64	2. 海外における臨床支援情報	69
11. 再審査期間	65	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	65	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	70
13. 各種コード	65	2. その他の関連資料	73

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 血中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
cAMP	cyclic AMP (adenosine monophosphate) : サイクリック AMP (アデノシンーリン酸)
CK (CPK)	creatine kinase : クレアチンキナーゼ (creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ)
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
eGFR	estimated glomerular filtration rate : 概算糸球体濾過値
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ グルタミルトランスぺプチダーゼ
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸デヒドロゲナーゼ、乳酸脱水素酵素
MRI	magnetic resonance imaging : 磁気共鳴映像法
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
S. D.	standard deviation : 標準偏差
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルバプタン製剤は、 V_2 -受容体拮抗剤であり、本邦では2010年に上市されている。

トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」は、1錠中にトルバプタンを7.5mg含有する口腔内崩壊錠であり、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、加速試験、長期保存試験、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月に販売を開始した。また、2022年9月に、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。

また、トルバプタンOD錠15mg「ニプロ」は、1錠中にトルバプタンを15mg含有する口腔内崩壊錠であり、2022年8月に承認を取得、2022年12月に販売を開始した。

更に、トルバプタンOD錠3.75mg「ニプロ」は、1錠中にトルバプタンを3.75mg含有する口腔内崩壊錠であり、2025年8月に承認を取得、2025年12月に販売を開始した。

2026年4月に、「腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。

なお、トルバプタンOD錠3.75mg「ニプロ」は後発医薬品として、ニプロ株式会社、トーアエイヨー株式会社の2社による共同開発を実施、またトルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」及び同OD錠15mg「ニプロ」は後発医薬品として、ニプロ株式会社、第一三共エスファ株式会社、トーアエイヨー株式会社の3社による共同開発を実施し、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

○トルバプタンは、非ペプチド性のバソプレシン V_2 -受容体拮抗薬であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより水利尿作用を示し、塩類排泄を増加させずに更なる利尿を得ることができる薬剤である¹⁾。

○臨床的には、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全及び肝硬変（3.75mg・7.5mgのみ）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に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、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

- 用量調整・薬局における対物業務の効率化を考慮し、半量規格（3.75mg）を開発した。
- 味は僅かに甘い（スクラロース含有）。
- 錠剤には、「一般名」・「OD」・「含量」・「屋号」の両面インクジェット印字を施した。
- PTPシートには、表面の1錠ごとに「一般名」・「OD」・「含量」を表示し、裏面の1錠ごとに、「一般名」・「OD」・「含量」・「屋号」・「GS1コード」を表示した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	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料	有	<p>医療従事者向け資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トルバプタン OD 錠「ニプロ」を処方いただく前に（適応症：ADPKD） ・医師の方へ トルバプタン OD 錠「ニプロ」を処方いただくための必要事項（適応症：ADPKD） ・薬剤師の先生方へ トルバプタン OD 錠「ニプロ」を調剤する前にご確認ください（適応症：ADPKD） <p>(「X III. 備考」の項参照)</p> <p>患者向け資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トルバプタン OD 錠「ニプロ」を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） <p>(「X III. 備考」の項参照)</p>
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	<p>トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」：使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和7年12月4日：保医発1204第5号）</p> <p>トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」：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）</p> <p>トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」：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）</p> <p>(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)</p>

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 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 (<https://www.otsuka-elibrary.jp/var/pkdel/doctor/search>) 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。
- ③①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。
- ④受講修了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。

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	過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍	薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）
高ナトリウム血症	肝性脳症	消化管出血
急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群	痛風・高尿酸血症 浮動性めまい	【重要な不足情報】 なし
脱水	高カリウム血症	
血栓症・血栓塞栓症	糖尿病・高血糖	
腎不全・腎機能障害	緑内障	
急性肝不全・肝機能障害	失神・意識消失	
ショック・アナフィラキシー		
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
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
なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
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「ニプロ」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「ニプロ」を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）]
企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表
専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）
投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）
投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）
特定の検査の実施の促進（ADPKD）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和 名 : トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」
トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」

(2) 洋 名 : Tolvaptan OD Tablets

(3) 名称の由来 : 有効成分であるトルバプタンに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

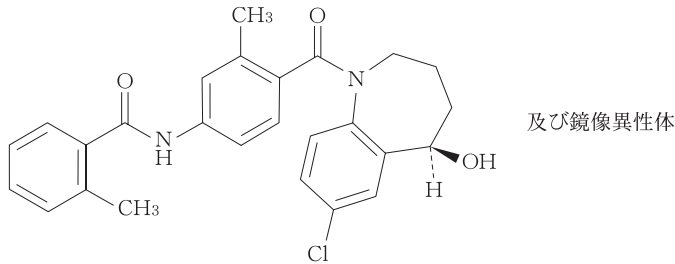
2. 一般名

(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 (stem) : vasopressin receptor antagonists : -vaptan

3. 構造式又は示性式



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。

乾燥減量: 1.0%以下 (1g、105℃、2時間)¹⁾。

強熱残分: 0.1%以下 (1g)¹⁾。

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¹⁾

確認試験法

日本薬局方の医薬品各条の「トルバプタン」確認試験法による。

定量法

日本薬局方の医薬品各条の「トルバプタン」定量法による。










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形・大きさ		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」	薄い青色の円形の素錠 (口腔内崩壊錠)			
		5.6	2.3	50
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」	薄い青色の割線入りの変形 長方形の素錠 (口腔内崩壊錠)			
		(長径) 7.8 (短径) 4.4	3.1	100
トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	薄い青色の割線入りの素錠 (口腔内崩壊錠)			
		8.6	3.7	200

味は僅かに甘い（スクラロース含有）。

(3) 識別コード

該当しない

(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 3.75mg 「ニプロ」	1 錠中 日本薬局方 トルバプタン 3.75mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、スクラロース、青色 2 号アルミニウムレーキ
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」	1 錠中 日本薬局方 トルバプタン 7.5mg	
トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	1 錠中 日本薬局方 トルバプタン 15mg	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

①トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」²⁾

試験条件：40±1℃、75±5%RH

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリプロピレン・アルミ箔（アルミピロー）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状 (薄い青色の円形の素錠)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	97.49	97.29	97.16	97.82
	99.29	99.39	99.21	99.60
	99.08	99.09	98.61	99.36

1 ロット (n=3)、3 ロット

②トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」³⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

PTP 包装 (20 錠)：包装形態 (ポリプロピレン・アルミ箔 (アルミピロー))

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状 (薄い青色の両面割線入りの変形 長方形の素錠)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	102.0	101.4	101.2	101.3
	101.8	101.7	101.0	101.3
	101.8	101.3	100.9	101.3

1 ロット (n=3)、3 ロット

PTP 包装 (100 錠)：包装形態 (ポリプロピレン・アルミ箔 (アルミピロー))

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状 (薄い青色の両面割線入りの変形 長方形の素錠)	適合	—	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	—	適合	適合
溶出試験	適合	—	適合	適合

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
含量 (95.0~105.0%)	102.0	—	100.8	101.3
	101.8		101.1	101.3
	101.8		100.8	101.3

1 ロット (n=3)、3 ロット

③トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」⁴⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミピロー））

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状 (薄い青色の両面割線入りの素錠)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	102.0	101.2	101.8	101.1
	101.8	101.3	101.8	101.1
	101.6	101.0	101.3	100.9

1 ロット (n=3)、3 ロット

長期保存試験

試験条件：25±2℃、60±5%RH

①トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」²⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリプロピレン・アルミ箔（アルミピロー）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月
性状 (薄い青色の円形の素錠)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	97.49	97.11	97.87	97.60	97.54	97.46
	99.29	99.09	99.83	99.56	99.60	99.45
	99.08	99.04	99.36	99.43	99.38	99.40

1 ロット (n=3)、3 ロット

②トルバプタン OD錠 7.5mg「ニプロ」³⁾

PTP包装 (20錠) : 包装形態 (ポリプロピレン・アルミ箔 (アルミピロー))

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月
性状 (薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	102.0	102.1	101.6	100.6	101.2	101.5	102.4
	101.8	102.2	101.6	100.7	101.4	101.5	101.9
	101.8	101.9	101.3	100.6	101.1	101.3	102.2

1ロット (n=3)、3ロット

PTP包装 (100錠) : 包装形態 (ポリプロピレン・アルミ箔 (アルミピロー))

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月
性状 (薄い青色の両面割線入りの変形長方形の素錠)	適合	—	適合	—	適合	—	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
崩壊試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合
溶出試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合
含量 (95.0~105.0%)	102.0	—	101.5	—	101.0	—	102.9
	101.8	—	101.6	—	101.2	—	102.9
	101.8	—	101.5	—	101.0	—	102.7

1ロット (n=3)、3ロット

③トルバプタン OD錠 15mg「ニプロ」⁴⁾

PTP包装 : 包装形態 (ポリプロピレン・アルミ箔 (アルミピロー))

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月
性状 (薄い青色の両面割線入りの素錠)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合	—	適合

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月
製剤均一性試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	102.0	101.9	101.3	100.6	101.8	101.0	102.1
	101.8	101.7	101.3	100.4	101.7	100.9	102.1
	101.6	101.5	101.0	99.9	101.5	100.6	101.6

1 ロット (n=3)、3 ロット

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」

加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 カ月) 及び長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、18 カ月) の結果、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。

トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」、同 OD 錠 15mg 「ニプロ」

加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 カ月) 及び長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、2 年) の結果、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。

苛酷試験⁵⁾

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」

試験条件：50±2℃、75±5%RH

包装形態：：無包装 (ガラスシャーレ (開放))

項目及び規格	開始時	2 カ月
性状 (外観) (薄い青色の円形の素錠)	適合	適合
確認試験	適合	適合
製剤均一性試験	適合	適合
崩壊試験	適合	適合
溶出試験	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	99.08	99.13

1 ロット (n=3)、1 ロット

その他の安定性

『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)』における試験法を参考にし、同評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

(1) 無包装状態での安定性

試験条件：温度 40±2℃、3 カ月 (保存形態：遮光・気密容器)

湿度 75±5%RH/25±2℃、3 カ月 (保存形態：遮光・開放)

光 120 万 lx・hr (保存形態：透明・気密容器)

試験結果：

①トルバプタン OD錠 3.75mg 「ニプロ」⁶⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	崩壊性	溶出性	参考
						純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	薄い青色の 円形の素錠	99.08% (適合)	42N (適合)	適合	適合	0.00%
温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
湿度	変化なし	変化なし	[1 カ月] 28N(規格内) [3 カ月] 27N(規格内)	変化なし	変化なし	0.08%
光	[60 万 lx・hr] 変化なし [120 万 lx・hr] 変化あり(規格内)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%

試験回数（外観・含量・崩壊性・溶出性：3回、硬度：10回、純度試験（類縁物質）：規格なし・3回）

②トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」⁷⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	崩壊性	溶出性	参考
						純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	薄い青色の 両面割線入りの 変形長方形の素錠	101.96% (適合)	71.2N (適合)	適合	適合	0.07%
温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
湿度	変化なし	変化なし	[0.5 カ月] 46.7N (規格内) [1 カ月] 変化なし [2 カ月] 変化なし [3 カ月] 変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%

試験回数（崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、硬度：6回、純度試験（類縁物質）：規格なし・3回）

③トルバプタン OD錠 15mg 「ニプロ」⁸⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	崩壊性	溶出性	参考
						純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	薄い青色の両面 割線入りの素錠	102.01% (適合)	56.8N (適合)	適合	適合	0.07%
温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
湿度	変化なし	変化なし	[0.5 カ月] 38.2N (規格内) [1 カ月] 変化なし [3 カ月] 39.0N (規格内) [3 カ月] 35.3N (規格内)	変化なし	変化なし	0.08%
光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%

試験回数（崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、硬度：6回、純度試験（類縁物質）：規格なし・3回）

(2)無包装状態での安定性（苛酷試験）

試験条件：50℃/75%RH以上、2カ月（保存形態：試験庫内（照明無し）・プラスチックシャーレ（開放））

試験結果：

①トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」⁹⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	崩壊性	溶出性	参考
						純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	薄い青色の両面 割線入りの変形 長方形の素錠	101.96% (適合)	71.2N (適合)	適合	適合	0.07%
苛酷	[2 カ月] わずかに表面が 黄変（規格内）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.10%

試験回数（崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、硬度：6回、純度試験（類縁物質）：規格なし・3回）

②トルバプタン OD錠 15mg 「ニプロ」¹⁰⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	崩壊性	溶出性	参考
						純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	薄い青色の両面 割線入りの素錠	102.01% (適合)	56.8N (適合)	適合	適合	0.07%
苛酷	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.10%

試験回数 (崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、硬度：6回、純度試験 (類縁物質)：規格なし・3回)

(3)分割後の安定性

試験条件：温度 40±2℃、3カ月 (保存形態：遮光・気密容器)

湿度 75±5%RH/25±2℃、3カ月 (保存形態：遮光・開放)

光 120万 lx・hr (保存形態：透明・気密容器)

試験結果：

①トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」¹¹⁾

保存条件	外観	含量	崩壊性	溶出性	参考
					純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	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る。	102.17% (適合)	適合	適合	0.07%
温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.09%

試験回数 (崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、純度試験 (類縁物質)：規格なし・3回)

②トルバプタン OD錠 15mg 「ニプロ」¹²⁾

保存条件	外観	含量	崩壊性	溶出性	参考
					純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	薄い青色の素錠の半錠であり、分割面は薄い青色である。	101.64% (適合)	適合	適合	0.07%
温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%

保存条件	外観	含量	崩壊性	溶出性	参考
					純度試験 (類縁物質)
湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%

試験回数（崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、純度試験（類縁物質）：規格なし・3回）

(4) アルミピロー開封後の安定性

試験条件：湿度 75±5%RH/25±2°C、3カ月（保存形態：PTP包装）

光 120万lx・hr（保存形態：PTP包装）

試験結果：

① トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」¹³⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	崩壊性	溶出性	参考
						純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	薄い青色の両面 割線入りの変形 長方形の素錠	101.96% (適合)	71.2N (適合)	適合	適合	0.07%
湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%
光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.08%

試験回数（崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、硬度：6回、純度試験（類縁物質）：規格なし・3回）

② トルバプタンOD錠15mg「ニプロ」¹⁴⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	崩壊性	溶出性	純度試験 (類縁物質)
						参考
〈開始時〉	薄い青色の両面 割線入りの素錠	102.01% (適合)	56.8N (適合)	適合	適合	0.07%
湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.07%
光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	0.07%

試験回数（崩壊性・溶出性：1回、外観・含量：3回、硬度：6回、純度試験（類縁物質）：規格なし・3回）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における同等性

トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」¹⁵⁾

〔後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号〕及び「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12年2月14日 医薬審第64号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号〕

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液	900mL	37±0.5℃	1錠/ 1ベッセル
		pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液			
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液			
		水			
	100rpm	pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液			

判定基準：溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1) 平均溶出率

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±10%の範囲にある。

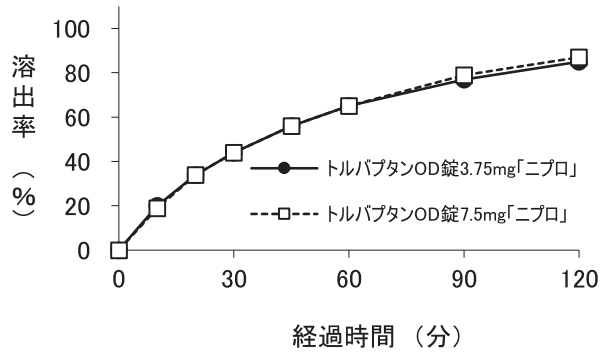
(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

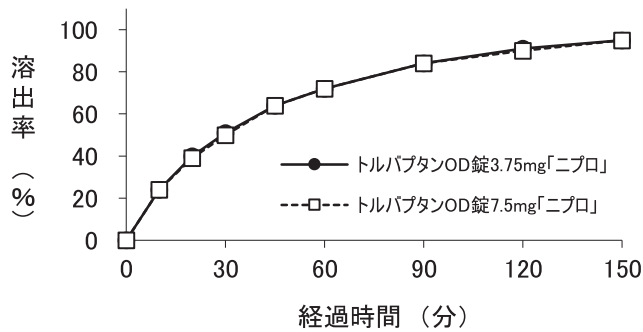
標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってトルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」と標準製剤（トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は同等であると判定した。

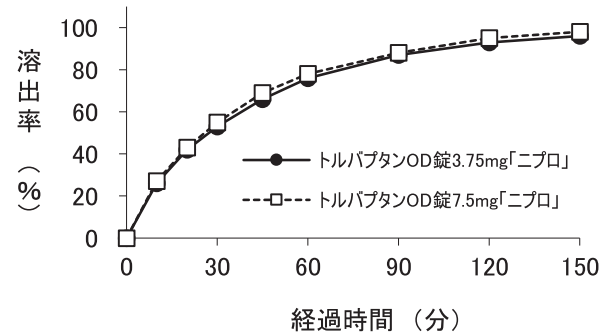
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



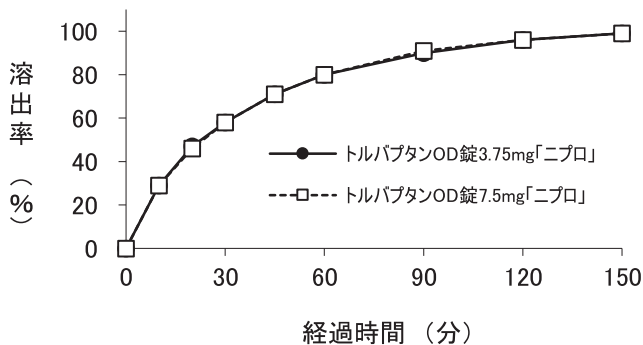
試験液 pH4.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



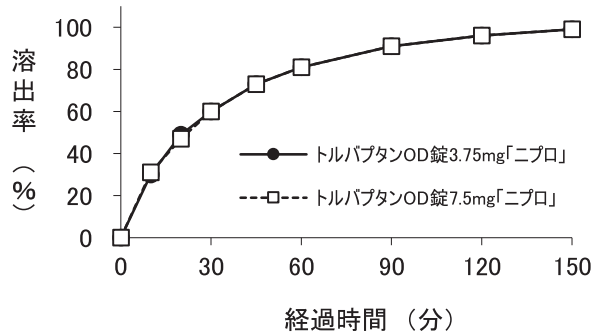
試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH4.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



溶出挙動における類似性

- ①トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」¹⁶⁾
- ②トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」¹⁷⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液	900mL	37±0.5℃	1錠/ 1ベッセル
		pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液			
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液			
		水			
	100rpm	pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液			

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。

すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合：

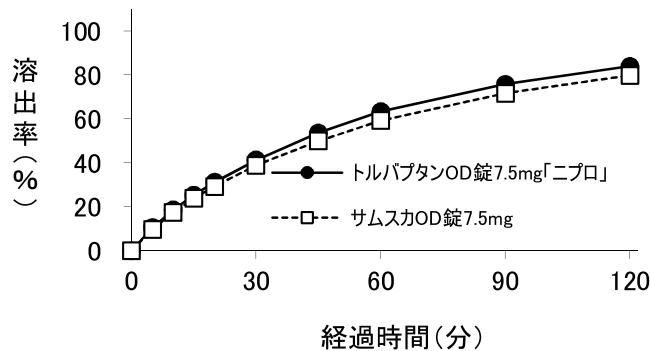
- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。
- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率

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。

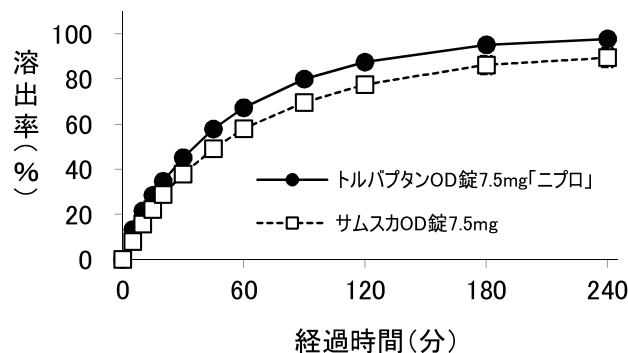
①トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってトルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」と標準剤（サムスカ OD錠 7.5mg）の溶出挙動を比較した。その結果、試験液 pH1.2、pH4.0、pH6.8（50rpm）及び pH4.0（100rpm）では溶出挙動における類似性の判定基準を満たしていたが、水（50rpm）では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両剤は生物学的に同等であることが確認されている。

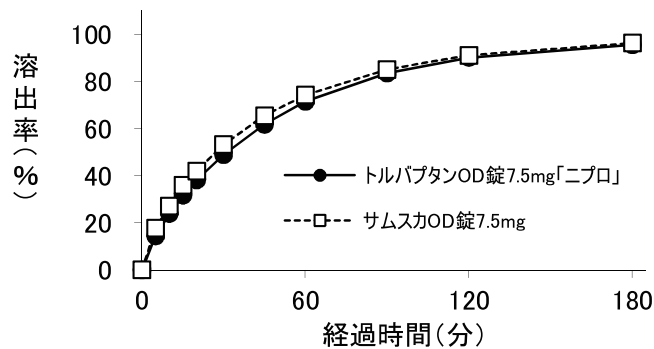
試験液 pH1.2（50rpm）における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



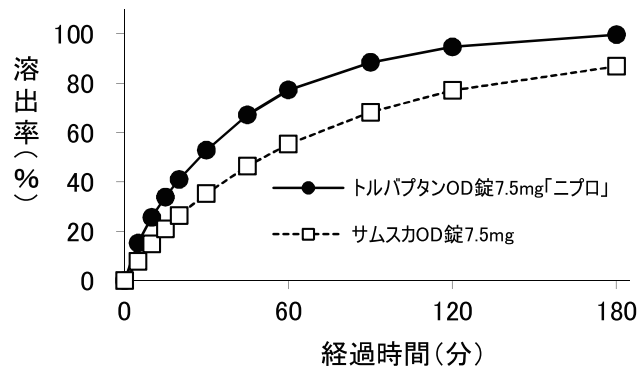
試験液 pH4.0（50rpm）における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



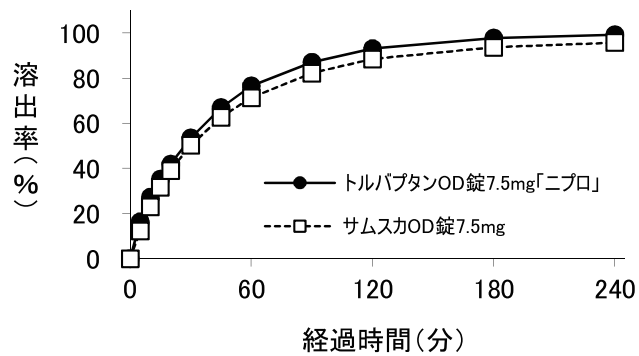
試験液 pH6.8（50rpm）における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



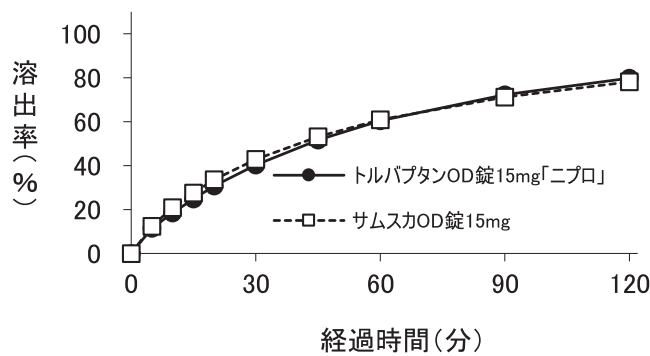
試験液 pH4.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



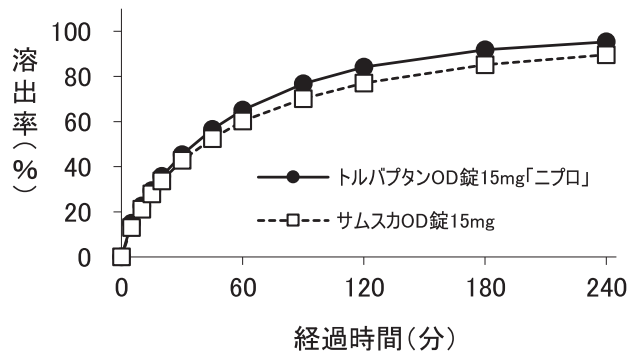
②トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってトルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」と標準製剤（サムスカ OD 錠 15mg）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

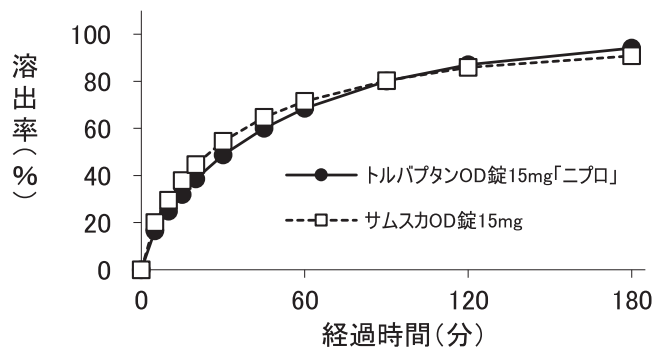
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



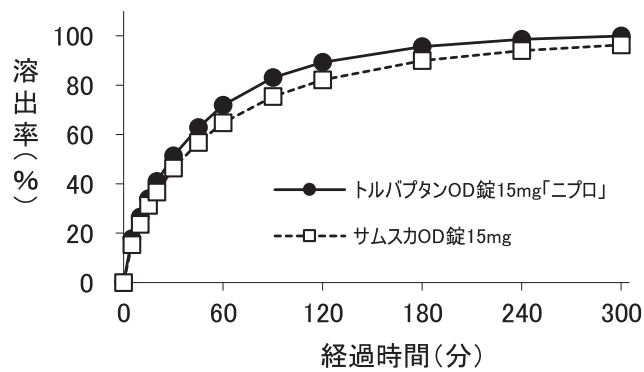
試験液 pH4.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



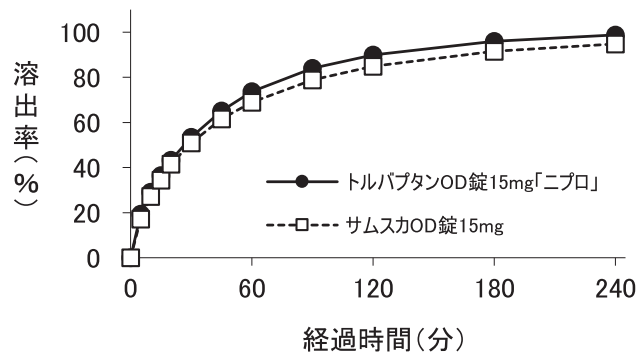
試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH4.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



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

22. 包装

〈トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」〉

20 錠 [10 錠 (PTP) ×2]

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

〈トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」〉

20 錠 [10 錠 (PTP) ×2]

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

〈トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」〉

20 錠 [10 錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

アルミピロー : アルミニウム、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

自動分包機への適合性確認試験

①トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」¹⁸⁾

全ての試験条件において分包した錠剤に割れ欠けは認められなかった。

②トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」¹⁹⁾

最上段のカセット装着で一部の錠剤に割れが確認された。

③トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」²⁰⁾

全ての試験条件において分包した錠剤に割れ欠けは認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

〈トルバプタン OD錠 3.75mg「ニプロ」、トルバプタン OD錠 7.5mg「ニプロ」〉

- 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「ニプロ」〉

- ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

(参考)

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

○：効能あり、—：効能なし

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

5.1 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。

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

5.2 投与開始時のクレアチンクリアランスが 60mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験には、投与開始時のクレアチンクリアランスが 60mL/min 以上の患者を組み入れた。[17.1.3 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・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・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・用量	弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤との併用時の用法・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・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っ血性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験において、トルバプタン 15mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバプタン 15mg 群 $-1.54 \pm 1.61\text{kg}$ (ベースライン: $59.42 \pm 12.30\text{kg}$ 、53 例) (平均値±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 (図 17-1)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見 (頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫) が改善した (表 17-1)。

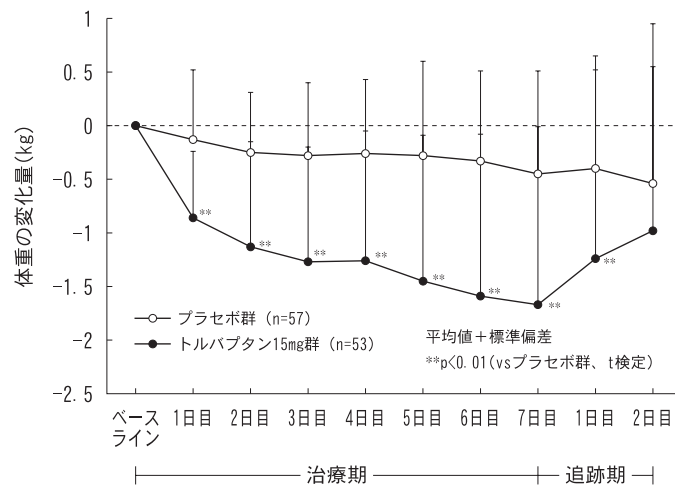


図 17-1 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量 (プラセボとの二重盲検比較試験)

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
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-2.03 ± 2.81 [27]	-0.51 ± 1.18 [19]
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.07 ± 0.89 [18]	-0.35 ± 1.00 [17]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	63.9 [23/36]	42.1 [16/38]

(平均値±標準偏差)

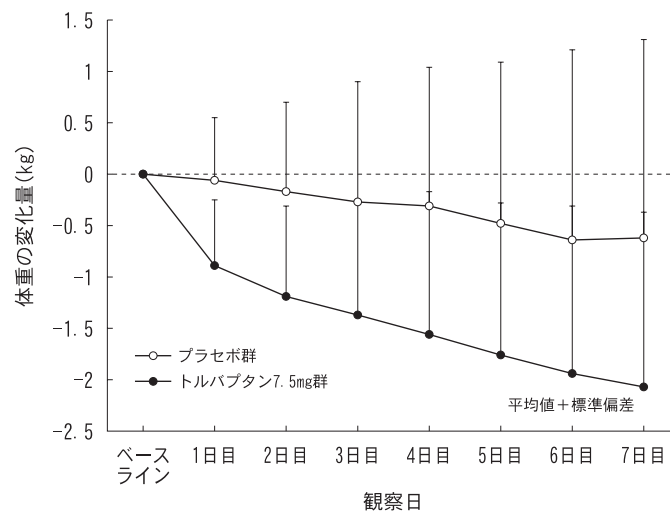
副作用発現頻度は、53 例中 29 例 (54.7%) であった。主な副作用は、口渇 9 例 (17.0%)、便秘 6 例 (11.3%)、頻尿 5 例 (9.4%) 及び倦怠感 3 例 (5.7%) であった^{21)、22)}。[8.7 参照]

〈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 ± 1.77 kg (ベースライン: 59.35 ± 12.69 kg、82 例) (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群 -0.44 ± 1.93 kg (ベースライン: 59.15 ± 13.15 kg、80 例) であり、トルバプタン群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた ($p < 0.0001$, t 検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した (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。



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)

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²³⁾。[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、プラセボ群に比べて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²⁴⁾。

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²⁵⁾

		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²⁵⁾。[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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トルバプタンリン酸エステルナトリウム 等

注意：関連のある化合物の効能・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²⁶⁾。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²⁷⁾。

(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²⁸⁾、²⁹⁾ (*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）²⁹⁾、³⁰⁾。

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³¹⁾、³²⁾。

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³³⁾。

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³⁴⁾-³⁶⁾。

(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 血中濃度

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表 16-1 に示す³⁷⁾。

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 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³⁷⁾。

〈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³⁸⁾。

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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾(外国人データ)。

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日間反復経口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)

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：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号」)

①トルバプタンOD錠3.75mg「ニプロ」¹⁵⁾

(「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日一部改正 薬生薬審発0319第1号」)

トルバプタンOD錠3.75mg「ニプロ」は、トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

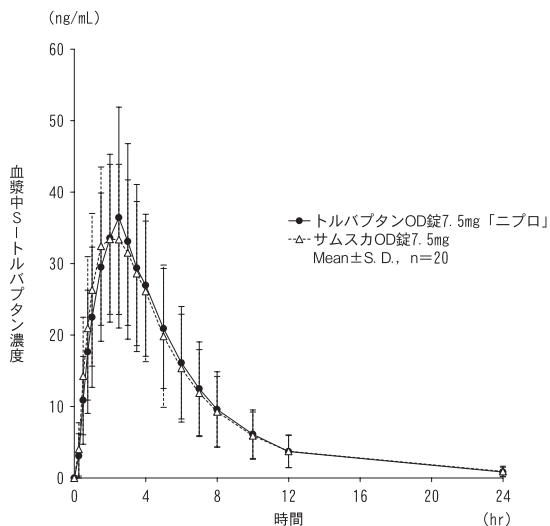
「IV.9.溶出性」の項参照。

②トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」¹⁶⁾

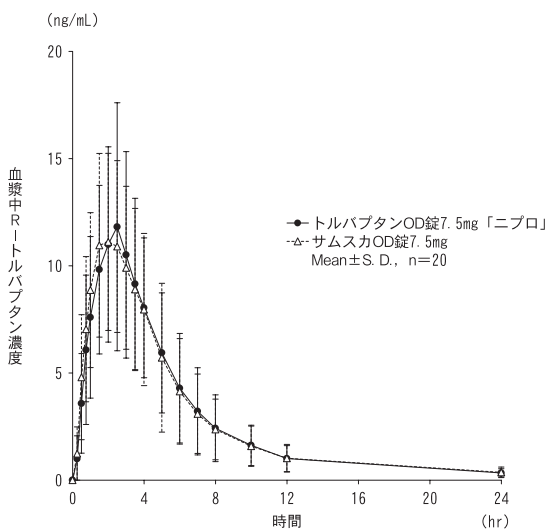
トルバプタンOD錠7.5mg「ニプロ」とサムスカOD錠7.5mgのそれぞれ1錠(トルバプタンとして7.5mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時

及び食後に単回経口投与してLC/MS/MS法にて血漿中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 ($AUC_{0 \rightarrow 24hr}$ 、 C_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

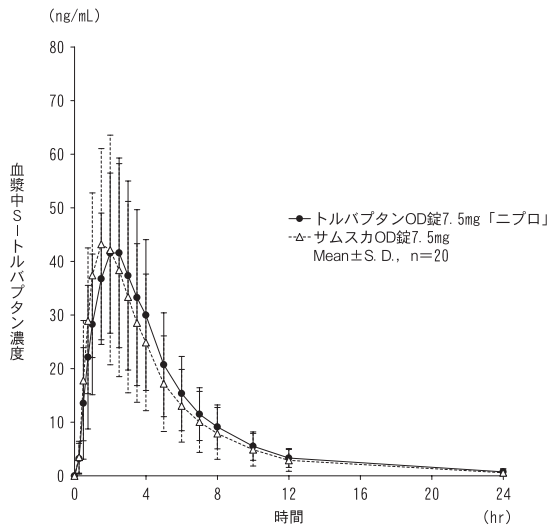
(1) S-トルバプタン 絶食時・水あり投与



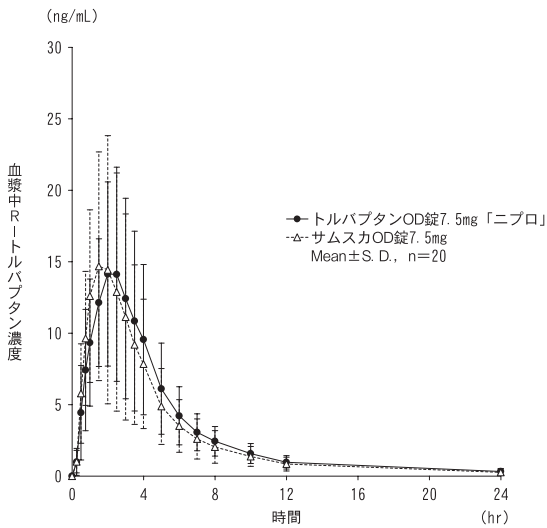
(2) R-トルバプタン 絶食時・水あり投与



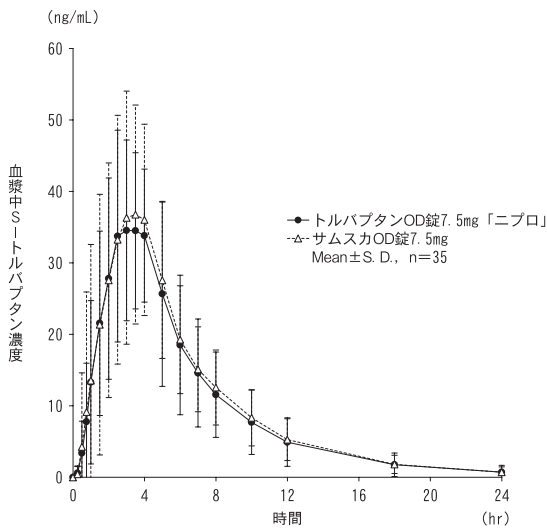
(3) S-トルバプタン 絶食時・水なし投与



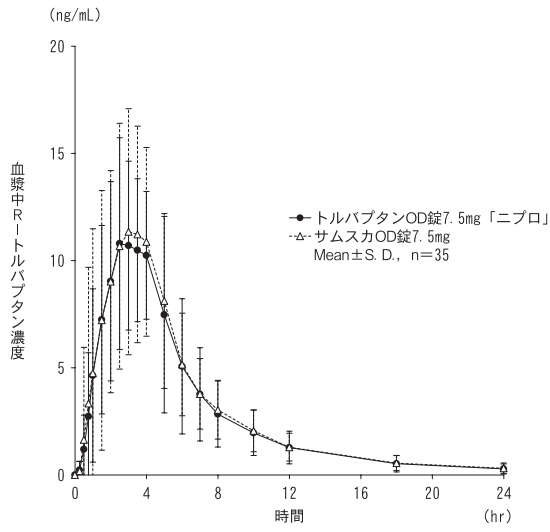
(4) R-トルバプタン 絶食時・水なし投与



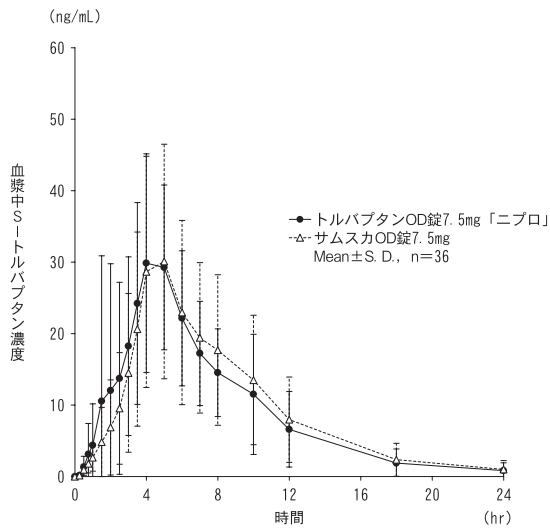
(5) S-トルバプタン 食後・水あり投与



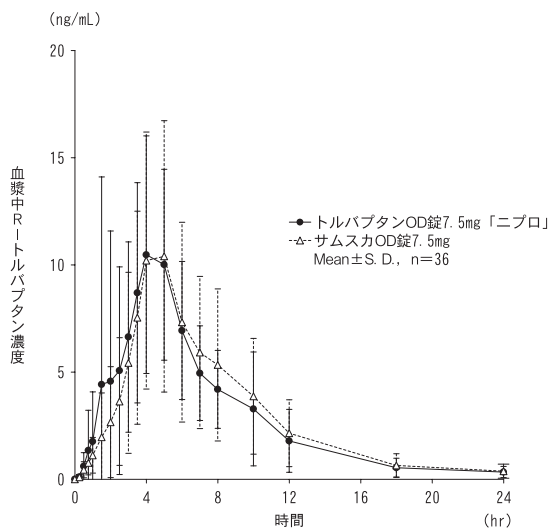
(6) R-トルバプタン 食後・水あり投与



(7) S-トルバプタン 食後・水なし投与



(8) R-トルバプタン 食後・水なし投与



				判定パラメータ		参考パラメータ	
				AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食時	水あり投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	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
	水なし投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	74.645± 30.714	16.1690± 7.5447	1.96± 0.75	5.67± 1.65
			サムスカ OD錠 7.5mg	70.231± 37.053	16.5828± 9.2182	1.50± 0.46	5.46± 1.70
食後	水あり投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	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
	水なし投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD錠 7.5mg 「ニプロ」	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± 6.437	4.97± 1.72	4.01± 0.86

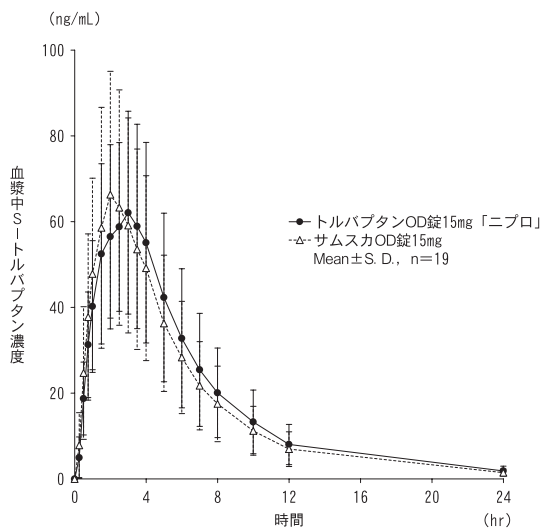
(Mean±S.D.、絶食時・水あり投与 n=20、絶食時・水なし投与 n=20
食後・水あり投与 n=35、食後・水なし投与 n=36)

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

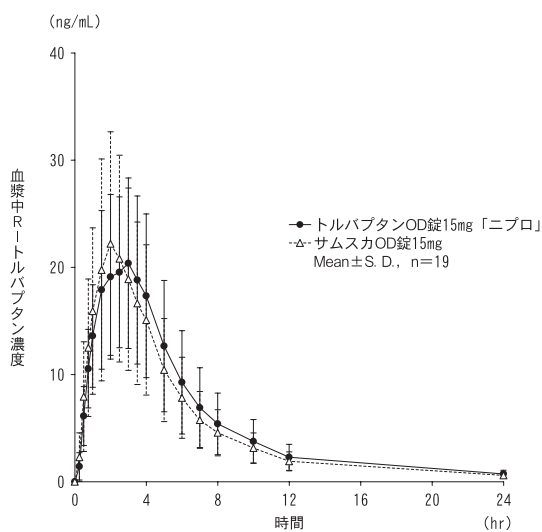
③トルバプタン OD錠 15mg 「ニプロ」¹⁷⁾

トルバプタン OD錠 15mg 「ニプロ」とサムスカ OD錠 15mg のそれぞれ 1錠（トルバプタンとして 15mg）を、2剤 2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

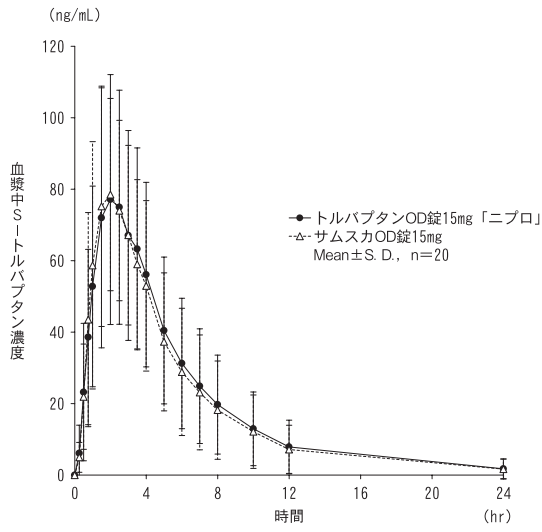
(1) S-トルバプタン 絶食時・水あり投与



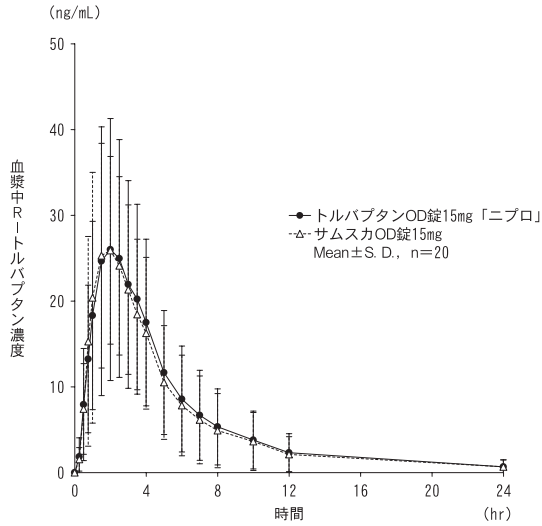
(2) R-トルバプタン 絶食時・水あり投与



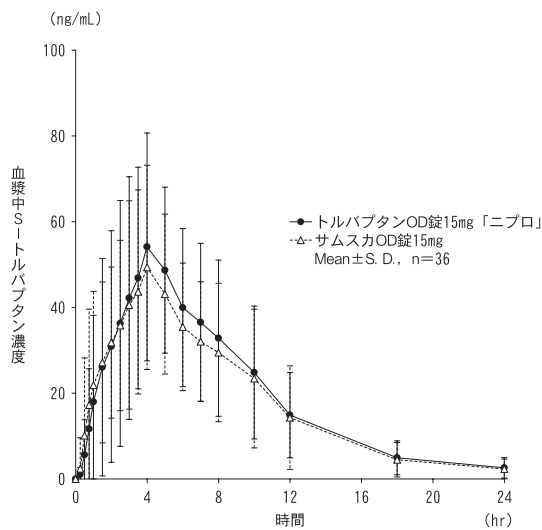
(3) S-トルバプタン 絶食時・水なし投与



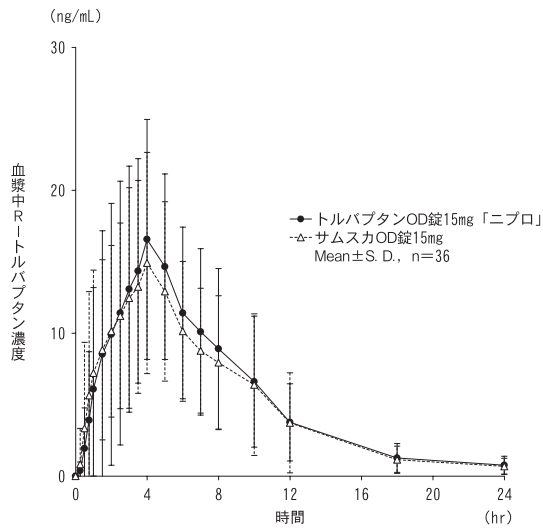
(4) R-トルバプタン 絶食時・水なし投与



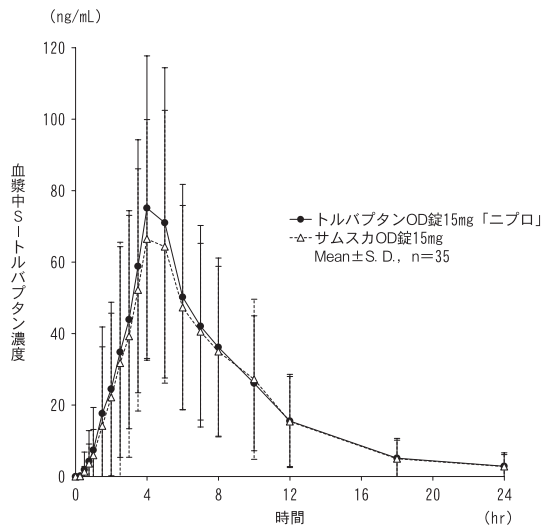
(5) S-トルバプタン 食後・水あり投与



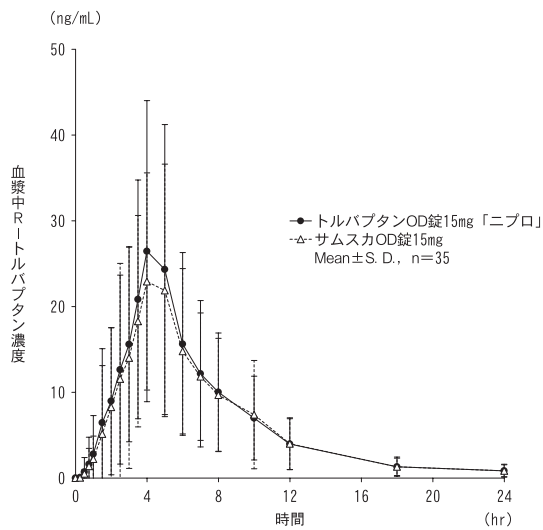
(6) R-トルバプタン 食後・水あり投与



(7) S-トルバプタン 食後・水なし投与



(8) R-トルバプタン 食後・水なし投与



				判定パラメータ		参考パラメータ	
				AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食時	水あり投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	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
	水なし投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	147.574± 93.403	29.4882± 14.4398	1.83± 0.65	5.62± 2.06
			サムスカ OD 錠 15mg	141.347± 86.336	29.2815± 11.9470	1.76± 0.61	5.23± 0.72
食後	水あり投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	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
	水なし投与	S-トルバ プタン	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	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	トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」	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±S.D.、絶食時・水あり投与 n=19、絶食時・水なし投与 n=20
食後・水あり投与 n=36、食後・水なし投与 n=35)

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

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³⁷⁾。

健康成人にトルバプタン 60mg⁴¹⁾ 又は 90mg⁴²⁾ 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 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⁴³⁾ (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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった⁴⁴⁾ (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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった⁴⁵⁾ (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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1/6 及び 1/8 になった⁴³⁾ (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 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⁴⁶⁾ (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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍になった⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾ (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⁴⁹⁾ (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⁵⁰⁾ (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 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⁵¹⁾ (外国人データ)。

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

①トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」

投与量	7.5mg (7.5mg×1錠)							
	絶食時投与				食後投与			
	水あり (n=20)		水なし (n=20)		水あり (n=35)		水なし (n=36)	
	トルバプタン							
	S	R	S	R	S	R	S	R
kel (/hr)	0.163260	0.116474	0.170111	0.132367	0.197416	0.148214	0.220503	0.181845
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.063767	0.030417	0.065940	0.039787	0.054324	0.031144	0.059690	0.042159

(Mean±S. D.)

②トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」

投与量	15mg (15mg×1錠)							
	絶食時投与				食後投与			
	水あり (n=19)		水なし (n=20)		水あり (n=36)		水なし (n=35)	
	トルバプタン							
	S	R	S	R	S	R	S	R
kel (/hr)	0.150592	0.123375	0.171428	0.133661	0.186404	0.169523	0.189508	0.171142
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.024455	0.027957	0.045540	0.033138	0.050349	0.033772	0.046026	0.039900

(Mean±S. D.)

(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 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⁵²⁾ (外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

「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⁵³⁾ (*in vitro*、限外ろ過法)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓

(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⁵⁴⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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⁵⁵⁾ (外国人データ)。

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 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⁵⁶⁾ (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・h/mL、重度肝障害患者 (Child-Pugh 分類 C) で 2,172ng・h/mL であった⁵⁷⁾ (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⁵⁸⁾。

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/1.73m² 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ため、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に注意すること。
- 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⁵⁹⁾。また、動物実験（ウサギ⁵⁹⁾、ラット⁵³⁾）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⁵³⁾。

(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ため、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液			貧血、ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球増多、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 本剤は舌の上の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）²⁴⁾において、本剤 60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した結果、基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇、かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT上昇又は血清AST上昇が、本剤投与群の2例に認められた。また、基準値上限の2.5倍を超えるALT上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった（本剤投与群960例中47例（4.9%）、プラセボ群483例中6例（1.2%））。なお、本剤投与群における基準値上限の3倍を超えるALT上昇の多くは、投与開始3～14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）²⁴⁾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

該当資料なし

〈参考〉

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
有効成分：日本薬局方 トルバプタン 劇薬
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

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

その他患者向け資材：トルバプタン OD 錠「ニプロ」を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）
入院でトルバプタン OD 錠「ニプロ」を服用される患者さんへ
〈心不全編〉、〈肝硬変編〉
入院から開始し外来でトルバプタン OD 錠「ニプロ」を継続服用される患者さんへ
〈心不全編〉、〈肝硬変編〉
「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サムスカ OD 錠 7.5mg、同 OD 錠 15mg、同 OD 錠 30mg、同顆粒 1%（大塚製薬） 他
同 効 薬：トルバプタンリン酸エステルナトリウム 等

7. 国際誕生年月日

2009年5月19日

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

製造販売承認年月日：トルバプタン OD錠 3.75mg「ニプロ」：2025年8月15日
トルバプタン OD錠 7.5mg「ニプロ」：2022年2月15日
トルバプタン OD錠 15mg「ニプロ」：2022年8月15日
承認番号：トルバプタン OD錠 3.75mg「ニプロ」：30700AMX00193000
トルバプタン OD錠 7.5mg「ニプロ」：30400AMX00155000
トルバプタン OD錠 15mg「ニプロ」：30400AMX00335000
薬価基準収載年月日：トルバプタン OD錠 3.75mg「ニプロ」：2025年12月5日
トルバプタン OD錠 7.5mg「ニプロ」：2022年6月17日
トルバプタン OD錠 15mg「ニプロ」：2022年12月9日
販売開始年月日：トルバプタン OD錠 3.75mg「ニプロ」：2025年12月5日
トルバプタン OD錠 7.5mg「ニプロ」：2022年6月17日
トルバプタン OD錠 15mg「ニプロ」：2022年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

トルバプタン OD錠 7.5mg「ニプロ」

一部変更承認年月日：2022年9月7日

〈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」を追記する。

〈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。」を追記する。

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

トルバプタン OD錠 3.75mg「ニプロ」、同 OD錠 7.5mg「ニプロ」、同 OD錠 15mg「ニプロ」

一部変更承認年月日：2026年4月20日

〈効能又は効果〉「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」を追記する。

〈用法及び用量〉「〈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。」を追記する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
トルバプタン OD 錠 3.75 mg 「ニプロ」	2139011F5037	2139011F5037	130010901	623001001
トルバプタン OD 錠 7.5 mg 「ニプロ」	2139011F3069	2139011F3069	129183401	622918301
トルバプタン OD 錠 15 mg 「ニプロ」	2139011F4090	2139011F4090	129302901	622930201

14. 保険給付上の注意

○本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

○使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について

①トルバプタン OD 錠 3.75mg 「ニプロ」：令和7年12月4日 保医発 1204 第5号

2 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (3)

②トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」：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

③トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」：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

本製剤の警告において、「本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方 第二追補解説書(廣川書店) C-51 (2024)
- 2) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験・長期保存試験 (3.75mg)
- 3) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験・長期保存試験 (7.5mg)
- 4) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験・長期保存試験 (15mg)
- 5) ニプロ(株)社内資料：苛酷試験 (3.75mg)
- 6) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (3.75mg)
- 7) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (7.5mg)
- 8) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (15mg)
- 9) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (苛酷試験) (7.5mg)
- 10) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (苛酷試験) (15mg)
- 11) ニプロ(株)社内資料：分割後の安定性試験 (7.5mg)
- 12) ニプロ(株)社内資料：分割後の安定性試験 (15mg)
- 13) ニプロ(株)社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験 (7.5mg)
- 14) ニプロ(株)社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験 (15mg)
- 15) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験 (溶出) (3.75mg)
- 16) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験 (溶出、血漿中濃度測定) (7.5mg)
- 17) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験 (溶出、血漿中濃度測定) (15mg)
- 18) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験 (3.75mg)
- 19) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験 (7.5mg)
- 20) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験 (15mg)
- 21) Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25 (Suppl. 1) :S33-S45 (L20200587)
- 22) うっ血性心不全患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験 (サムスカ錠：2010年10月27日承認、CTD2.7.6.5) (L20200575)
- 23) 肝性浮腫患者におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験 (サムスカ錠：2013年9月13日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.4) (L20231015)
- 24) Torres, V. E. et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (25) : 2407-2418 (L20200572)
- 25) 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、CTD2.7.3.3、2.7.6.6) (L20231013)
- 26) トルバプタンの薬理作用 (サムスカ錠：2010年10月27日承認、CTD2.6.1.2) (L20210568)
- 27) トルバプタンの薬理作用 (サムスカ錠：2014年3月24日承認、CTD2.6.1.2) (L20231014)
- 28) Yamamura, Y. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 287 (3) : 860-867 (L20200588)
- 29) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc Drug Rev. 2007 ; 25 (1) : 1-13 (L20200589)
- 30) Hirano, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2000 ; 292 (1) : 288-294 (L20200590)
- 31) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25 (Suppl. 1) :S77-S82 (L20200591)
- 32) Onogawa, T. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl. 1) : S67-S76 (L20200592)

- 33)Miyazaki, T. et al. :Hepatol Res. 2013 ; 43 (11) : 1224-1230 (L20200593)
- 34)Aihara, M. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 349 (2) : 258-267 (L20200595)
- 35)Pkd2^{WS25/-}-マウスにおける作用(サムスカ錠:2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2) (L20200596)
- 36)Wang, X. et al. : J Am Soc Nephrol. 2005 ; 16 (4) : 846-851 (L20200597)
- 37)Kim, S. R. et al. :Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S5-S17 (L20200573)
- 38)心性浮腫患者における臨床薬理試験 (サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.7.6.5) (L20200575)
- 39)肝性浮腫患者における臨床薬理試験 (サムスカ錠 : 2013年9月13日承認、CTD2.7.6.4) (L20200576)
- 40)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、CTD2.7.6.5) (L20200577)
- 41)食事の影響試験 60mg (サムスカ錠 : 2014年3月24日承認、CTD2.7.6.2) (L20201737)
- 42)食事の影響試験 90mg (サムスカ錠 : 2014年3月24日承認、CTD2.7.6.3) (L20201738)
- 43)Shoaf, S. E. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 73 (4) : 579-587 (L20200581)
- 44)FDA Center for Drug Evaluation and Research : Application No.204441Orig1s000 : Clinical Pharmacology Review (L20210566)
- 45)Shoaf, S. E. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68 (2) : 207-211 (L20200582)
- 46)Shoaf, S. E. et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 (5) : 761-769 (L20200583)
- 47)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、CTD2.7.6.3) (L20201735)
- 48)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、CTD2.7.6.2) (L20201736)
- 49)Shoaf, S. E. et al. : J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005 ; 10 (3) : 165-171 (L20200584)
- 50)Shoaf, S. E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development. 2012 ; 1 (2) : 67-75 (L20200585)
- 51)Shoaf, S. E. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 2007 ; 50 (2) : 213-222 (L20200586)
- 52)Shoaf, S. E. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2012 ; 50 (2) : 150-156 (L20200578)
- 53)Furukawa, M. et al. :Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S83-S89 (L20200571)
- 54)ヒトにおける推定代謝経路(サムスカ錠:2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2) (L20200579)
- 55)吸収、分布、代謝、排泄試験(サムスカ錠:2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3) (L20201735)
- 56)Shoaf, S. E. et al. : Kidney Int. 2014 ; 85 (4) : 953-961 (L20200580)
- 57)肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析 (サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3) (L20201740)
- 58)年齢、性別による影響 (サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、CTD2.7.6.3) (L20201735)
- 59)Oi, A. et al. : Cardiovasc Drugs Ther. 2011 ; 25 (Suppl.1) : S91-S99 (L20200570)
- 60)ニプロ(株)社内資料 : 粉碎後の安定性試験 (7.5mg)
- 61)ニプロ(株)社内資料 : 粉碎後の安定性試験 (15mg)
- 62)ニプロ(株)社内資料 : 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (7.5mg)

63)ニプロ(株)社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性（15mg）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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⁵⁹⁾。また、動物実験（ウサギ⁵⁹⁾、ラット⁵³⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。[2.3、9.4 参照]

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⁵³⁾。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D*

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)

<<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2026年4月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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

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) 粉碎

粉碎後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)、純度試験 類縁物質

①トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」⁶⁰⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	0.5 カ月	1 カ月	2 カ月	3 カ月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	薄い青色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.2	100.0	99.1	99.8
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH/ 25±2℃ 遮光・開放	外観	薄い青色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.7	99.7	99.3	99.8
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万lx・hr 透明・ 気密容器	外観	薄い青色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.0	99.9
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

②トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」⁶¹⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	0.5 カ月	1 カ月	2 カ月	3 カ月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	薄い青色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.8	100.2	99.7	99.9
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH/ 25±2℃ 遮光・開放	外観	薄い青色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.6	100.1	99.6	100.1
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万lx・hr 透明・ 気密容器	外観	薄い青色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.8	99.6
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法

(1) 崩壊懸濁試験

注入器（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し、約 55℃のお湯 20mL を吸い取った後、（シリンジ先端にキャップをして）5 分間自然放置した。

5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。試験回数は 1 回とした。

(2) 通過性試験

得られた懸濁液の入ったシリンジを 8Fr. 経管チューブ（経管栄養用カテーテル）に接続し、懸濁液を約 2～3mL/sec の速度で注入して、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットした。注入後に適量の水を同じシリンジで吸い取り、注入してチューブ内を洗うとき、シリンジ内、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。試験回数は 1 回とした。

試験結果

試験製剤	試験条件	試験回数	放置時間	崩壊懸濁試験	通過性試験	
				観察結果	チューブサイズ	通過性及び残存
トルバプタン OD 錠 7.5mg 「ニプロ」 ⁶²⁾	水 (約 55℃)	1	5 分	横転後、 崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし
トルバプタン OD 錠 15mg 「ニプロ」 ⁶³⁾	水 (約 55℃)	1	5 分	横転後、 崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第 3 版(株)じほう」、「内服薬 経管投与ハンドブック 第 4 版(株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

- ・RMP のリスク最小化活動のために作成された資料

医療従事者向け資料

○トルバプタン OD 錠「ニプロ」を処方いただく前に（適応症：ADPKD）

○医師の方へ トルバプタン OD 錠「ニプロ」を処方いただくための必要事項（適応症：ADPKD）

○薬剤師の先生方へ トルバプタン OD 錠「ニプロ」を調剤する前にご確認ください（適応症：ADPKD）

患者向け資料

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



・その他の患者向け資材

○入院でトルバプタン OD錠「ニプロ」を服用される患者さんへ

〈心不全編〉

〈肝硬変編〉



**入院で
トルバプタン
OD錠「ニプロ」を
服用される
患者さんへ**
トルバプタンOD錠「ニプロ」
服用時の注意点です。

**心不全
編**

ニプロ株式会社



**入院で
トルバプタン
OD錠「ニプロ」を
服用される
患者さんへ**
トルバプタンOD錠「ニプロ」
服用時の注意点です。

**肝硬変
編**

ニプロ株式会社

○入院から開始し外来でトルバプタン OD錠「ニプロ」を継続服用される患者さんへ

〈心不全編〉

〈肝硬変編〉



**入院から開始し外来で
トルバプタンOD錠「ニプロ」を
継続服用される患者さんへ**
毎日体重を測りましょう。その結果を本冊子の体重記録表に記入し、
来院時にお持ちください。

**心不全
編**

ニプロ株式会社



**入院から開始し外来で
トルバプタンOD錠「ニプロ」を
継続服用される患者さんへ**
毎日体重を測りましょう。その結果を本冊子の体重記録表に記入し、
来院時にお持ちください。

**肝硬変
編**

ニプロ株式会社

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.オ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号