

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OD錠7.5mg「サワイ」
トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
トルバプタン顆粒1%「サワイ」

TOLVAPTAN OD Tablets, Granules [SAWAI]

トルバプタン製剤

剤形	OD錠7.5mg/OD錠15mg：割線入り素錠(口腔内崩壊錠) 顆粒1%：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	OD錠7.5mg：1錠中トルバプタン7.5mg含有 OD錠15mg：1錠中トルバプタン15mg含有 顆粒1%：1g中トルバプタン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 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：2022年2月15日(顆粒1%) 2022年8月15日(OD錠7.5mg/OD錠15mg) 薬価基準収載年月日：2022年12月9日 販売開始年月日：2022年12月9日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年9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—

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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	50
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	50
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	50
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	50
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	53
1. 販売名	3	8. 副作用	54
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	56
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	56
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	57
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	58
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	58
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	59
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	59
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	59
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	59
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	59
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	59
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	59
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	59
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	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	59
7. 調製法及び溶解後の安定性	18	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	60
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	60
9. 溶出性	19	11. 再審査期間	60
10. 容器・包装	27	12. 投薬期間制限に関する情報	60
11. 別途提供される資材類	27	13. 各種コード	60
12. その他	28	14. 保険給付上の注意	60
V. 治療に関する項目	30	XI. 文献	61
1. 効能又は効果	30	1. 引用文献	61
2. 効能又は効果に関連する注意	30	2. その他の参考文献	62
3. 用法及び用量	30	XII. 参考資料	63
4. 用法及び用量に関連する注意	30	1. 主な外国での発売状況	63
5. 臨床成績	31	2. 海外における臨床支援情報	63
VI. 薬効薬理に関する項目	34	XIII. 備考	64
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34	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	64
2. 薬理作用	34	2. その他の関連資料	66
VII. 薬物動態に関する項目	35		
1. 血中濃度の推移	35		
2. 薬物速度論的パラメータ	46		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	47		
4. 吸収	47		
5. 分布	47		
6. 代謝	48		
7. 排泄	48		
8. トランスポーターに関する情報	48		
9. 透析等による除去率	48		
10. 特定の背景を有する患者	49		
11. その他	49		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルバプタンOD錠7.5mg/OD錠15mg/顆粒1%「サワイ」は、トルバプタンを含有するV₂-受容体拮抗剤である。

トルバプタンはバソプレシンV₂受容体を阻害し、水チャネル(アクアポリン)の働きを抑制することにより電解質の排泄を増加することなく水の排泄を増加し水利尿を起こす。¹⁾

本剤は後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

	トルバプタンOD錠7.5mg/ OD錠15mg「サワイ」	トルバプタン顆粒1% 「サワイ」
承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号	
承認	2022年8月	2022年2月
上市	2022年12月	2022年12月

2. 製品の治療学的特性

1)本剤は、「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」あるいは「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」の効能・効果を有する(Ⅴ. -1. 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. 参照)。

3. 製品の製剤学的特性

1)含量規格ごとに錠剤形状が異なる、うすい青色のOD錠である(Ⅳ. -1. 参照)。<OD錠>

2)錠剤に成分名、含量を両面ストレート印字している(Ⅳ. -1. 参照)。<OD錠>

3)半錠でも成分名、含量が識別可能な印字である(Ⅳ. -1. 参照)。<OD錠>

4)うすい青色の顆粒剤である(Ⅳ. -1. 参照)。<顆粒>

5)甘味剤及び香料不使用の顆粒剤である(Ⅳ. -2. 参照)。<顆粒>

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

(2022年11月2日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」

トルバプタンOD錠15mg「サワイ」

トルバプタン顆粒1%「サワイ」

2) 洋名

TOLVAPTAN OD Tablets, Granules [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

トルバプタン(JAN)

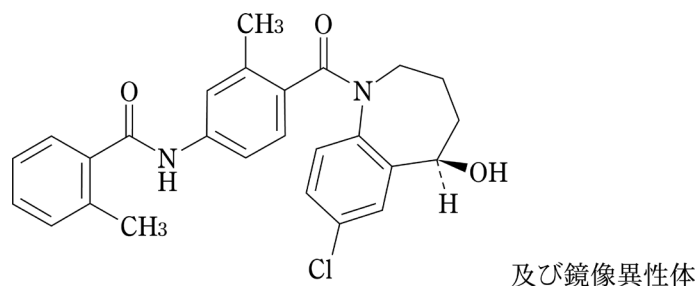
2) 洋名(命名法)

Tolvaptan(JAN、INN)

3) ステム(stem)

-vaptan : vasopressin receptor antagonist

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

II. 名称に関する項目

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*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl)-2-methylbenzamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
- 3) 吸湿性
該当資料なし
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
融点：224～228℃
- 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- 6) 分配係数
油相に分配²⁾
- 7) その他の主な示性値
メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
- <確認試験法>
- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- <定量法>
- 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形







1) 剤形の区別

トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」：割線入り素錠(口腔内崩壊錠)

トルバプタンOD錠15mg「サワイ」：割線入り素錠(口腔内崩壊錠)

トルバプタン顆粒1%「サワイ」：顆粒剤

2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
トルバプタンOD錠 7.5mg「サワイ」	 7.8×4.4	 約90	 2.7	うすい青色
トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	 8.1	 約180	 3.2	うすい青色
トルバプタン顆粒 1%「サワイ」	—————			うすい青色

3) 識別コード

- トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
表示内容：トルバプタン OD 7.5 サワイ
- トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
表示内容：トルバプタン OD 15 サワイ

4) 製剤の物性

- トルバプタンOD錠7.5mg/OD錠15mg「サワイ」
製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。
溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。
崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。
- トルバプタン顆粒1%「サワイ」
溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

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

品名	トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	トルバプタン	
	7.5mg	15mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、スクラロース、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、青色2号アルミニウムレーキ	

品名	トルバプタン顆粒1%「サワイ」
有効成分 [1g中]	トルバプタン 10mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、青色2号アルミニウムレーキ

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. 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

IV. 製剤に関する項目

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「サワイ」

1) 加速試験³⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
ロット番号	①743T4S0502、②743T4S0503、③743T4S0504

結果

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	うすい青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠			うすい青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	—	—	—
純度試験(3)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	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
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

—: 測定省略(イニシャルで未検出であり保存期間中に増加することは考えにくい)

2) 長期保存試験³⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
ロット番号	①743T4S0502、②743T4S0503、③743T4S0504

結果

ロット番号 試験項目	イニシャル			24ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	うすい青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠			うすい青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(3)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	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
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において36ヵ月間安定であることが推測された。

3) 無包装下の安定性試験⁴⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T4S0502	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回

* : 本製剤の未設定規格のため参考値、5錠の平均値
(長径及び短径に並行に荷重をかけて測定)

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度 (N)		純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験	定量試験*
			長径	短径				
イニシャル		(a)	83.2	59.4	適合	適合	適合	100.0
温度 (13週)		変化なし	変化なし 91.6	変化なし 55.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.0
湿度 (13週)		変化なし	変化なし 81.2	変化なし 52.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
室温 (13週)		変化なし	変化なし 67.4	変化なし 45.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.8
光	60万lx・hr、 100W・hr/m ²	変化なし	変化なし 65.6	変化なし 52.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.0
	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化あり (規格内) (b)	変化なし 83.0	変化なし 52.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.3
	180万lx・hr、 300W・hr/m ²	変化あり (規格内) (b)	変化なし 79.6	変化なし 51.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：うすい青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠

(b)：うすい青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠であったが、光の当たっている側が開始時よりもわずかに黄みがかっていた

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T4S0502	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値、5錠の平均値
(長径及び短径に並行に荷重をかけて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)		純度試験 (類縁物質)	定量試験※
		長径	短径		
イニシャル	(a)	83.2	59.4	適合	100.0
室温(26週)	変化なし	変化なし 75.8	変化なし 53.6	変化なし	変化なし 98.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：うすい青色の割線入りの変形長方形の口腔内崩壊錠

5) 分割後の安定性試験⁶⁾

目的

本製剤の分割後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を割線に沿って二分割*し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

*：分割操作は「錠剤ハサミお薬チョッキン(室温条件)」、「CHOPPER(光条件)」を使用

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T4S0503	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状†・純度試験(類縁物質)・定量試験・含量均一性試験	1回

†：分割面は未設定規格のため参考として記載

結果

試験項目 保存条件・期間	性状		純度試験 (類縁物質)	定量試験※	含量均一性 試験
	表面	分割面			
イニシャル	うすい青色	うすい青色	適合	100.0	適合
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.0	—
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化あり (規格内) (a)	(a)	変化なし	変化なし 99.8	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：わずかに黄みがかかったうすい青色

—：実施無し

IV. 製剤に関する項目

●トルバプタンOD錠15mg「サワイ」

1) 加速試験⁷⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
ロット番号	①743T5S7910、②743T5S7911、③743T5S7912

結果

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	うすい青色の割線入りの口腔内崩壊錠			うすい青色の割線入りの口腔内崩壊錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	—	—	—
純度試験(3)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	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
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

—：測定省略(イニシャルで未検出であり保存期間中に増加することは考えにくいため)

2) 長期保存試験⁷⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
ロット番号	①743T5S7910、②743T5S7911、③743T5S7912

結果

ロット番号 試験項目	イニシャル			24ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	うすい青色の割線入りの口腔内崩壊錠			うすい青色の割線入りの口腔内崩壊錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(3)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	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
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において36ヵ月間安定であることが推測された。

3) 無包装下の安定性試験⁸⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。
試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T5S7910	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回

* : 本製剤の未設定規格のため参考値、5錠の平均値

(割線が錠剤硬度計の加圧板と平行方向及び垂直方向になるように錠剤を置いて測定)

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度(N)		純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験	定量試験*
			平行	垂直				
イニシャル		(a)	69.8	66.6	適合	適合	適合	100.0
温度(13週)		変化なし	変化なし 69.6	変化なし 68.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
湿度	5週	変化なし	変化なし 53.4	変化なし 48.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 101.9
	13週	変化なし	変化なし 49.2	変化あり (規格内) 46.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.0
室温(13週)		変化なし	変化なし 60.6	変化なし 57.0	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.5
光	60万lx・hr、 100W・hr/m ²	変化なし	変化なし 62.8	変化なし 60.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 102.8
	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化あり (規格内) (b)	変化なし 65.2	変化なし 58.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 102.2
	180万lx・hr、 300W・hr/m ²	変化あり (規格内) (b)	変化なし 61.2	変化なし 52.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：うすい青色の割線入りの口腔内崩壊錠

(b)：うすい青色の割線入りの口腔内崩壊錠であったが、光の当たっている側が開始時よりもわずかに黄みがかっていた

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁹⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T5S7910	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値、5錠の平均値

(割線が錠剤硬度計の加圧板と平行方向及び垂直方向になるように錠剤を置いて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)		純度試験 (類縁物質)	定量試験※
		平行	垂直		
イニシャル	(a)	69.8	66.6	適合	100.0
室温(26週)	変化なし	変化なし 71.2	変化なし 59.2	変化なし	変化なし 100.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：うすい青色の割線入りの口腔内崩壊錠

5) 分割後の安定性試験¹⁰⁾

目的

本製剤の分割後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を割線に沿って二分割*し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

*：分割操作は「錠剤ハサミお薬チョッキン(室温条件)」、「CHOPPER(光条件)」を使用

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T5S7911	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状 [†] ・純度試験(類縁物質)・定量試験・含量均一性試験	1回

†：分割面は未設定規格のため参考として記載

結果

試験項目 保存条件・期間	性状		純度試験 (類縁物質)	定量試験※	含量均一性 試験
	表面	分割面			
イニシャル	うすい青色	うすい青色	適合	100.0	適合
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.8	—
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化あり (規格内) (a)	(a)	変化なし	変化なし 100.2	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：わずかに黄みがかかったうすい青色

—：実施無し

IV. 製剤に関する項目

●トルバプタン顆粒1%「サワイ」

1) 加速試験¹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	①743G6S1902、②743G6S1903、③743G6S1904

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	うすい青色の顆粒剤			うすい青色の顆粒剤		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	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
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験¹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	①743G6S1902、②743G6S1903、③743G6S1904

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			24ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	うすい青色の顆粒剤			うすい青色の顆粒剤		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	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
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤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) 無包装下の安定性試験¹²⁾**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

保存条件

温度	40℃、遮光気密容器
湿度	25℃/75%RH、遮光開放
室温	25℃/60%RH、遮光開放
光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放シャーレ*

* : 通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験検体、試験項目及び試験回数

試験検体	試験項目	試験回数
743G6S1902	性状・純度試験(類縁物質)	1回
743G6S1903	溶出試験・定量試験	1回

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目		性状	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
保存条件・期間					
イニシャル		(a)	適合	適合	100.0
温度(13週)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.9
湿度(13週)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.6
室温(13週)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.8
光	60万lx・hr、 100W・hr/m ²	変化なし [†]	変化なし	変化なし	変化なし 99.8
	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	変化なし [†]	変化なし	変化あり (規格外)	変化なし 99.6

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：うすい青色の顆粒剤

†：シャーレ上の試験検体は光の当たっている側の色がやや薄く見えた

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
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
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	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(物理化学的变化).....

●トルバプタン顆粒1%「サワイ」

XIII. - 2. 「配合変化試験成績」参照¹³⁾

9. 溶出性.....

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」¹⁴⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、「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)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH3.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、100rpm : pH3.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」(ロット番号: 743T4S0503)
	標準製剤	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」(ロット番号: 743T5S7912)
結果	<p>●トルバプタンS体</p> <p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><50rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(180分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(180分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(90分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(90分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p>	

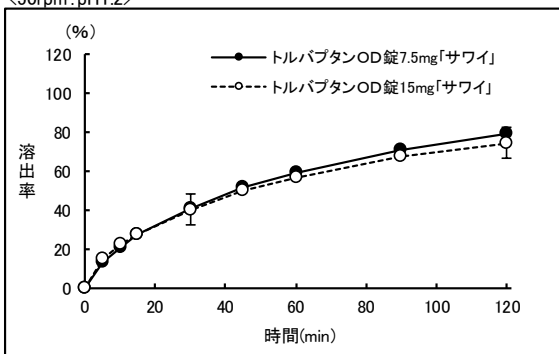
IV. 製剤に関する項目

<p>結果</p>	<p><100rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (120分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点 (120分) における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>●トルバプタンR体</p> <p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間 (120分) における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点 (30分) 及び規定された試験時間 (120分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。 最終比較時点 (120分) における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><50rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点 (180分) における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (90分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点 (90分) における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (120分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点 (120分) における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><100rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (120分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点 (120分) における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p>
<p>結論</p>	<p>以上の結果より、両製剤のトルバプタンS体及びR体の溶出挙動は同等であると判断した。 両製剤の溶出挙動は同等であり、処方変更水準はA水準であることから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>

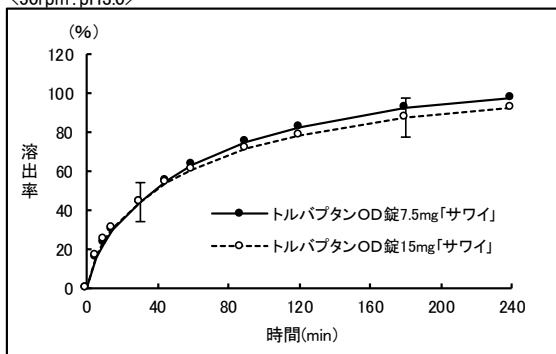
IV. 製剤に関する項目

●トルバプタンS体

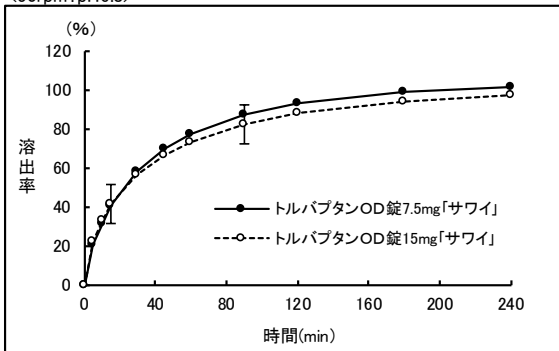
<50rpm: pH1.2>



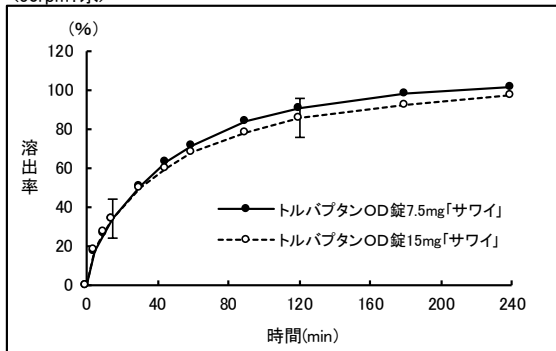
<50rpm: pH3.0>



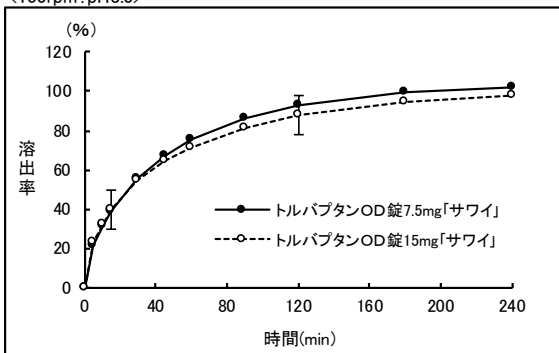
<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



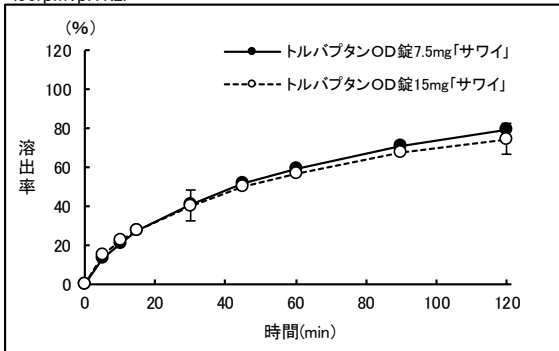
<100rpm: pH3.0>



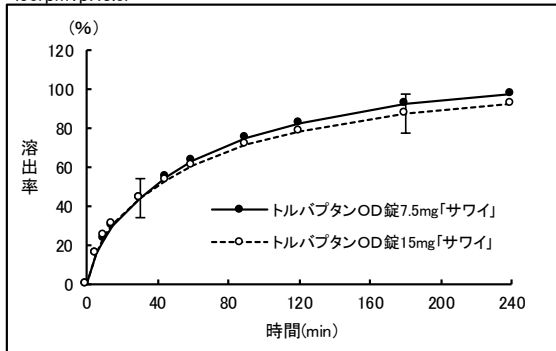
([] : 判定基準の適合範囲)

●トルバプタンR体

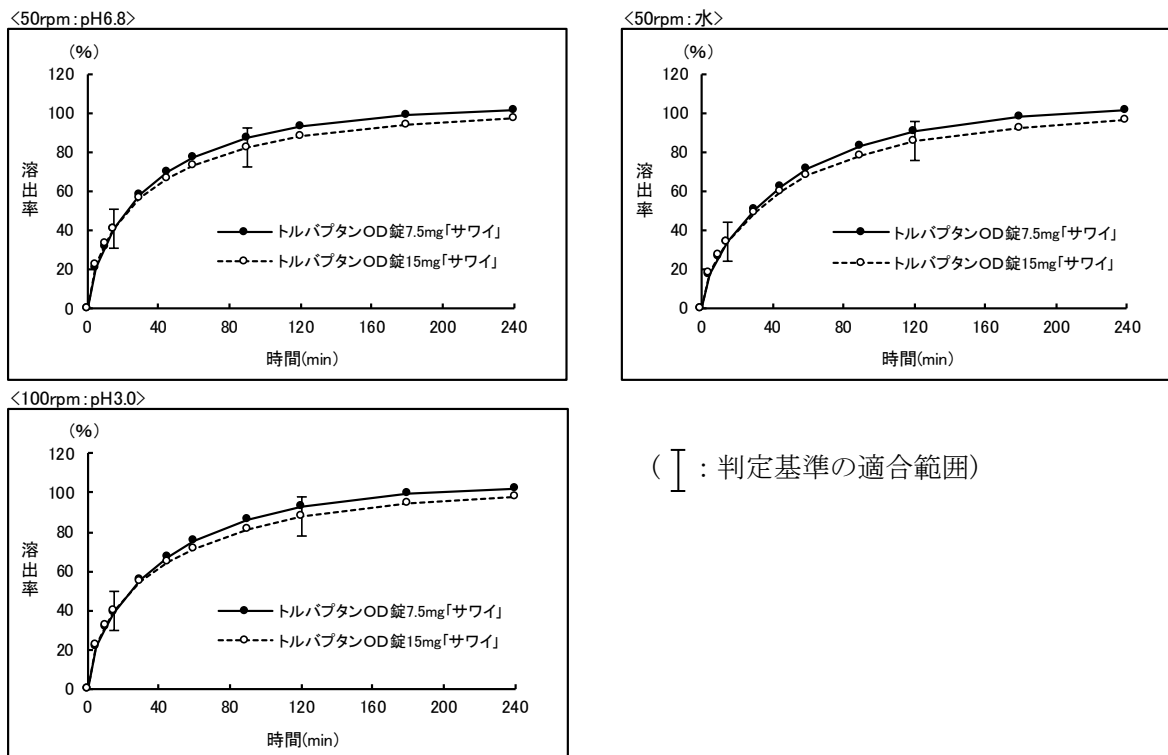
<50rpm: pH1.2>



<50rpm: pH3.0>



IV. 製剤に関する項目



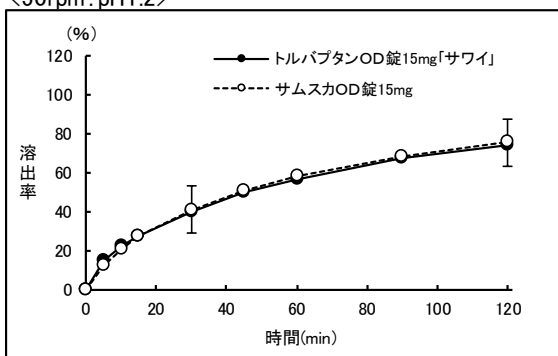
●トルバプタンOD錠15mg「サワイ」¹⁵⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「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)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1. 2、50rpm : pH4. 0、50rpm : pH6. 8、50rpm : 水、100rpm : pH4. 0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0. 5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」(ロット番号 : 743T5S7912)
	標準製剤	サムスカOD錠15mg(ロット番号 : 8L79SDB1)
結果	<p>●トルバプタンS体</p> <p><50rpm : pH1. 2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH4. 0> 標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(180分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6. 8> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(180分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH4. 0> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>	

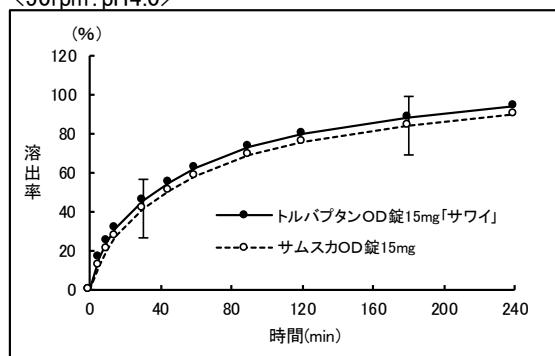
<p>結果</p>	<p>●トルバプタンR体</p> <p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(180分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(180分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>
<p>結論</p>	<p>以上の結果より、両製剤のトルバプタンS体及びR体の溶出挙動は類似していると判断した。</p>

●トルバプタンS体

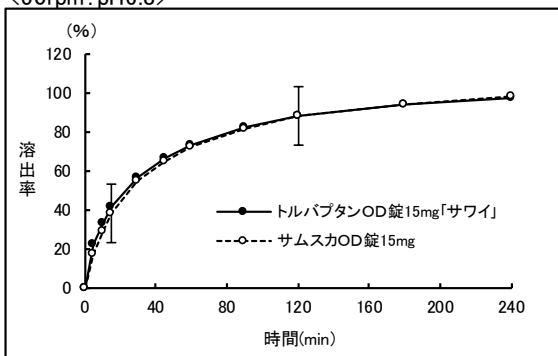
<50rpm : pH1.2>



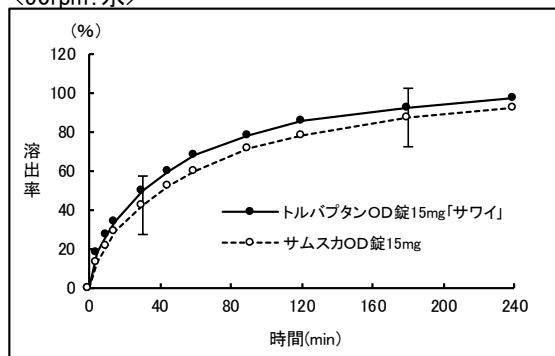
<50rpm : pH4.0>



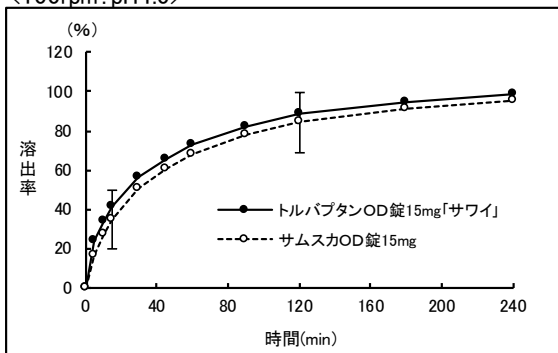
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH4.0>

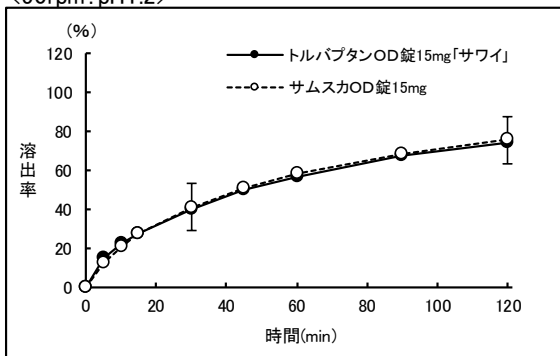


(I : 判定基準の適合範囲)

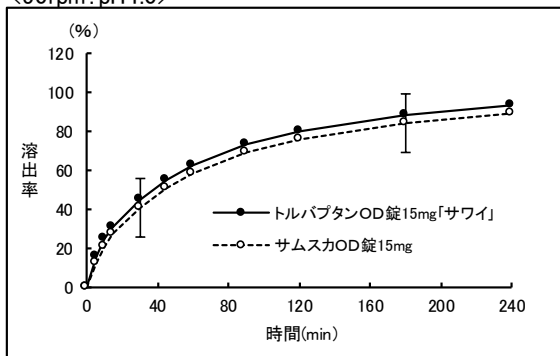
IV. 製剤に関する項目

●トルバプタンR体

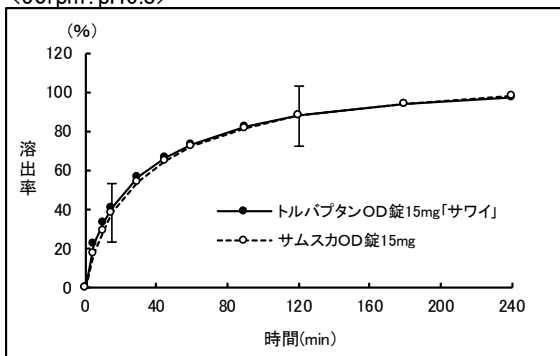
<50rpm: pH1.2>



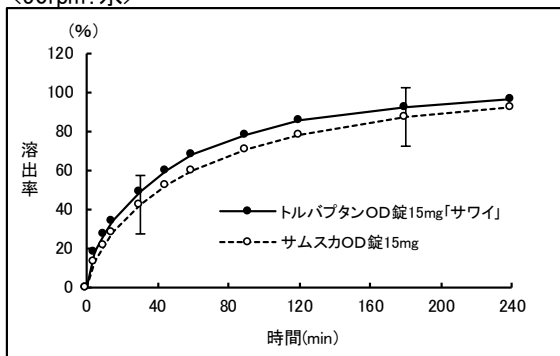
<50rpm: pH4.0>



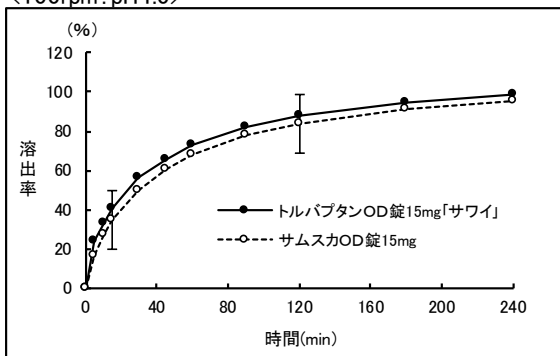
<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH4.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

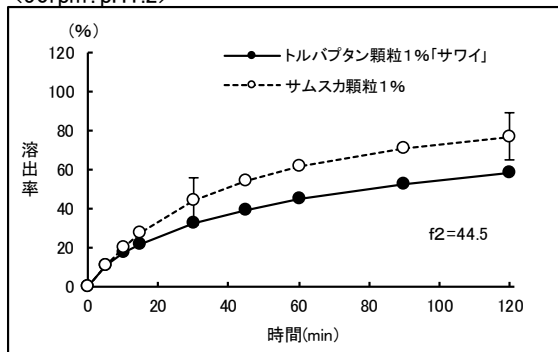
●トルバプタン顆粒1%「サワイ」¹⁶⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「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)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm: pH1.2、50rpm: pH5.0、50rpm: pH6.8、50rpm: 水、100rpm: pH5.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	トルバプタン顆粒1%「サワイ」(ロット番号: 743G6S1904)
	標準製剤	サムスカ顆粒1%(ロット番号: 8B91SG2)
結果	<p>●トルバプタンS体</p> <p><50rpm: pH1.2></p> <p>標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。また、f2関数の値が46以上でなかった。</p>	

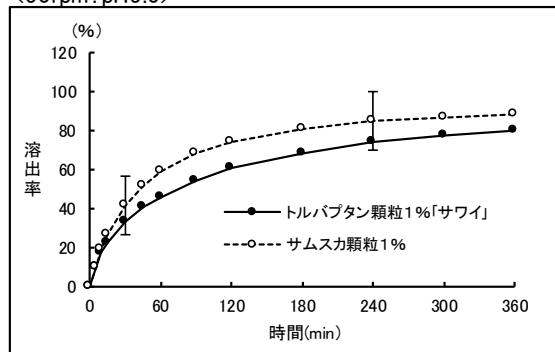
<p>結果</p>	<p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (240分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>●トルバプタンR体</p> <p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。また、f2関数の値が46以上でなかった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (240分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>
<p>結論</p>	<p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。 しかしながら、生物学的同等性試験で同等性が確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。</p>

●トルバプタンS体

<50rpm : pH1.2>

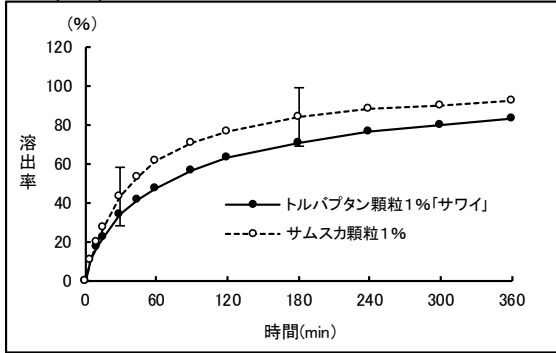


<50rpm : pH5.0>

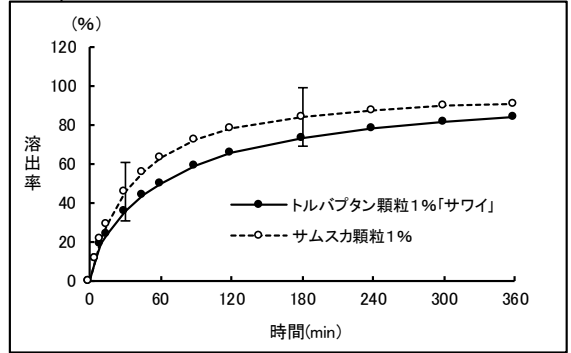


IV. 製剤に関する項目

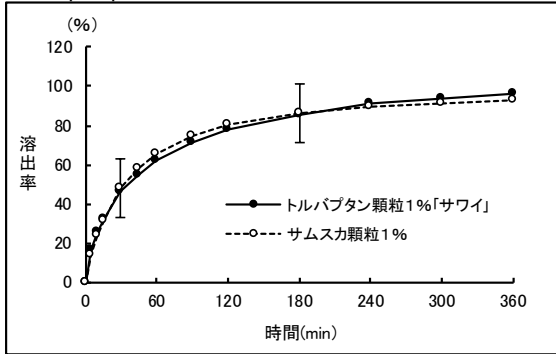
<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>



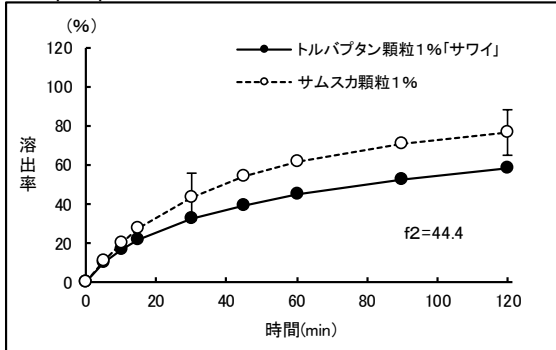
<100rpm: pH5.0>



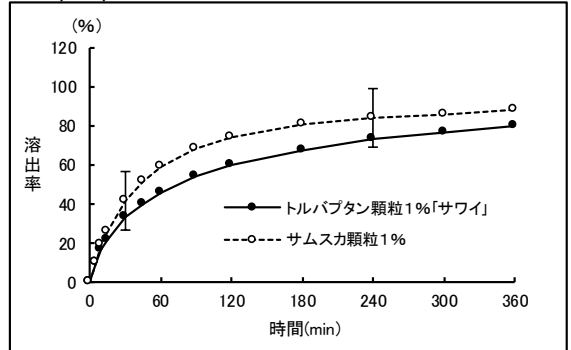
([] : 判定基準の適合範囲)

●トルバブタンR体

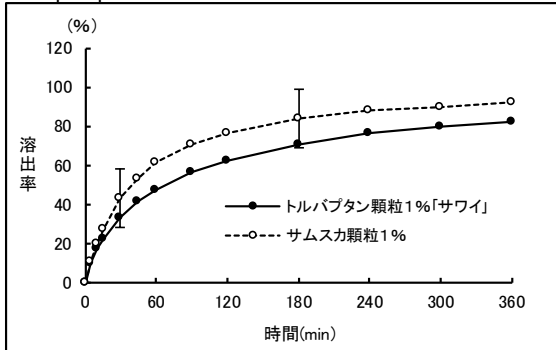
<50rpm: pH1.2>



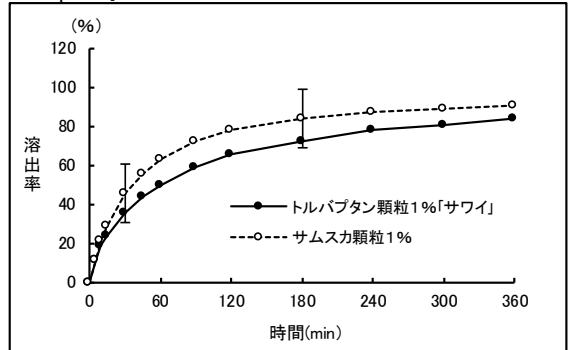
<50rpm: pH5.0>

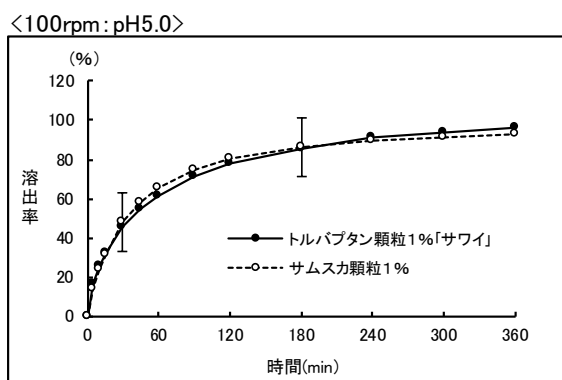


<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>





(I : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

<p>22. 包装</p> <p><トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」> PTP : 20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)</p> <p><トルバプタンOD錠15mg「サワイ」> PTP : 20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)</p> <p><トルバプタン顆粒1%「サワイ」> バラ : 30g</p>

3) 予備容量

該当資料なし

4) 容器の材質

- トルバプタンOD錠7.5mg/OD錠15mg「サワイ」
 PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
 [ピロー]アルミラミネートフィルム
- トルバプタン顆粒1%「サワイ」
 バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. その他

<自動分包機錠剤落下試験>

●トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」¹⁷⁾

目的

本製剤について、自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段及び最下段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤のサイズ、重量および硬度を測定する。

検 体：トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」(Lot:398T21801PQ)

保存条件：・イニシャル(保存開始直後)

・無包装25°C/75%RH、14日間

試験機器：PROUD YS-TR-260FDS II (株式会社湯山製作所)

試験条件：1錠/包を50包、繰り返し1回

結果

落下試験

保存条件	イニシャル		無包装25°C/75%RH 14日間	
	最上段	最下段	最上段	最下段
割れ欠け有り	0包	0包	1包	0包
変化なし	50包	50包	49包	50包

<参考>錠剤サイズ、重量および硬度変化(5錠の平均値)

保存条件	イニシャル	無包装25°C/75%RH 14日間
長径(mm)	7.76	7.83
短径(mm)	4.40	4.44
厚さ(mm)	2.72	2.80
重量(mg)	90.7	91.4
硬度(N)*	66	42

*：割線が錠剤硬度計の加圧板と平行方向になるように錠剤を置いて測定

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル品について、割れ欠けは認められなかった。無包装25°C/75%RH、14日間保存品について、全自動錠剤分包機の最下段から落下させた錠剤に割れ欠けは認められなかったが、最上段から落下させた錠剤のうち、50包中1包で約1mmの欠けが認められた。

●トルバプタンOD錠15mg「サワイ」¹⁸⁾

目的

本製剤について、自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段及び最下段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤のサイズ、重量および硬度を測定する。

検 体： トルバプタンOD錠15mg「サワイ」(Lot:399T21801PQ)

保存条件： ・イニシャル(保存開始直後)

・無包装25℃/75%RH、14日間

試験機器： PROUD YS-TR-260FDS II (株式会社湯山製作所)

試験条件： 1錠/包を50包、繰り返し1回

結果**落下試験**

保存条件	イニシャル		無包装25℃/75%RH 14日間	
	最上段	最下段	最上段	最下段
割れ欠け有り	0包	0包	3包	0包
変化なし	50包	50包	47包	50包

<参考>錠剤サイズ、重量および硬度変化(5錠の平均値)

保存条件	イニシャル	無包装25℃/75%RH 14日間
直径(mm)	8.06	8.12
厚さ(mm)	3.17	3.26
重量(mg)	179.3	183.1
硬度(N)*	51	37

*： 割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向になるように錠剤を置いて測定

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル品について、割れ欠けは認められなかった。無包装25℃/75%RH、14日間保存品について、全自動錠剤分包機の最下段から落下させた錠剤に割れ欠けは認められなかったが、最上段から落下させた錠剤のうち、50包中3包で約1mmの欠けが認められた。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈OD錠7.5mg、顆粒1%〉

○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

〈OD錠15mg〉

○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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

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。

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

〈効能共通〉

7.1 CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。[10.2、16.7.1-16.7.3参照]

7.2 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

7.3 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等)と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。

7.4 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。

〈心不全における体液貯留〉

7.5 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に投与する場合は、半量(7.5mg)から開始することが望ましい。[9.1.1、9.1.3、9.8.1、9.8.3参照]

〈肝硬変における体液貯留〉

7.6 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(3.75mg)から開始することが望ましい。
[9.1.1、9.1.3、9.8.1参照]

5. 臨床成績

トルバプタン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

試験名	対象	投与量	投与期間
国内第Ⅲ相試験	うっ血性心不全患者	トルバプタン15mg 又はプラセボ	1日1回7日間 経口投与
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	トルバプタン7.5mg 又はプラセボ	1日1回7日間 経口投与

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

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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 ± 1.61 kg(ベースライン： 59.42 ± 12.30 kg、53例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群 -0.45 ± 0.93 kg(ベースライン： 55.68 ± 12.60 kg、57例)であり、トルバプタン群では、プラセボ群と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)。

V. 治療に関する項目

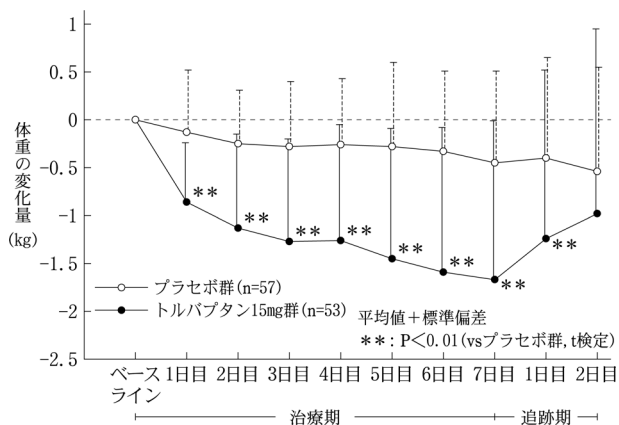


図17-1 心性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

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^{19,20}。[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、プラセボ群と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。

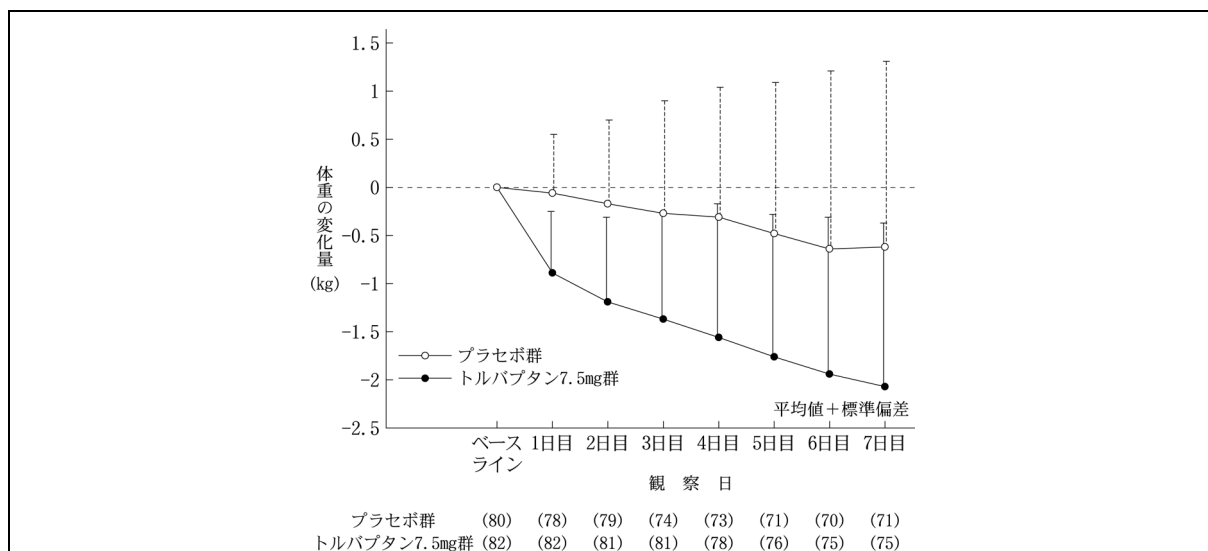


図17-2 肝性浮腫患者における体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

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²¹⁾。[8.7参照]

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 患者・病態別試験

該当しない

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

バソプレシンV₂-受容体拮薬：モザバプタン塩酸塩²²⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

トルバプタンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

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V₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す²³⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 バソプレシンV₂-受容体拮抗作用

トルバプタンは、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンのV₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞において、それ自身ではcAMPの産生増加を示さず、バソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、 $0.43 \pm 0.06 \text{ nmol/L}$ であった^{24, 25)} (*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)^{25, 26)}。

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^{27, 28)}。

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²⁹⁾。

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

トルバプタン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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³⁰⁾。

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³⁰⁾。

〈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³¹⁾。

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³²⁾。

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 ^{*1}	9.1±5.4 ^{*1}
投与7日目	4.0(1.7～7.9) ^{*1}	112±60 ^{*1}	1,370±1,165 ^{*2}	8.5±4.1 ^{*2}

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、20例(※1:16例、※2:15例))

注)本剤の承認された1日用量は、心不全における体液貯留15mg及び肝硬変における体液貯留7.5mgである。

VII. 薬物動態に関する項目

<生物学的同等性試験>

●トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」

16.8 その他

<トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」>

トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、トルバプタンOD錠15mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた¹⁴⁾。

IV. -9. 参照

●トルバプタンOD錠15mg「サワイ」^{33, 34)}

目的

トルバプタンOD錠15mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、トルバプタンOD錠15mg「サワイ」と標準製剤をそれぞれ1錠(トルバプタンとして15mg)健康成人男性に単回経口投与する。絶食下(水なし、水あり)および食後(水なし)投与におけるS-トルバプタン(S体)、R-トルバプタン(R体)および総トルバプタン(S+R体)*の血漿中濃度を測定する。

*参考値

採血時点	絶食下	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24hr
	食後	0、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、12、24hr
休薬期間	7日間	
測定方法	LC/MS法	
試験製剤	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」(ロット番号:743T5S7912)	
標準製剤	サムスカOD錠15mg(ロット番号:8L79SDB1)	

評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
水なし・絶食下投与	S体	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」	109.8±34.5	1.9±0.9	2.9±0.9	475.9±185.9
		サムスカOD錠15mg	93.3±29.1	1.9±0.5	3.2±1.0	466.7±191.2
	R体	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」	35.7±14.4	1.8±0.9	2.8±0.9	137.3±63.2
		サムスカOD錠15mg	30.2±12.2	1.8±0.5	2.9±1.1	135.3±66.2
	S+R体	トルバプタンOD錠15mg「サワイ」	145.5±48.3	1.9±0.9	2.8±0.9	613.3±248.0
		サムスカOD錠15mg	123.4±40.8	1.9±0.5	3.0±1.0	602.0±256.4

(Mean±S.D., n=54)

VII. 薬物動態に関する項目

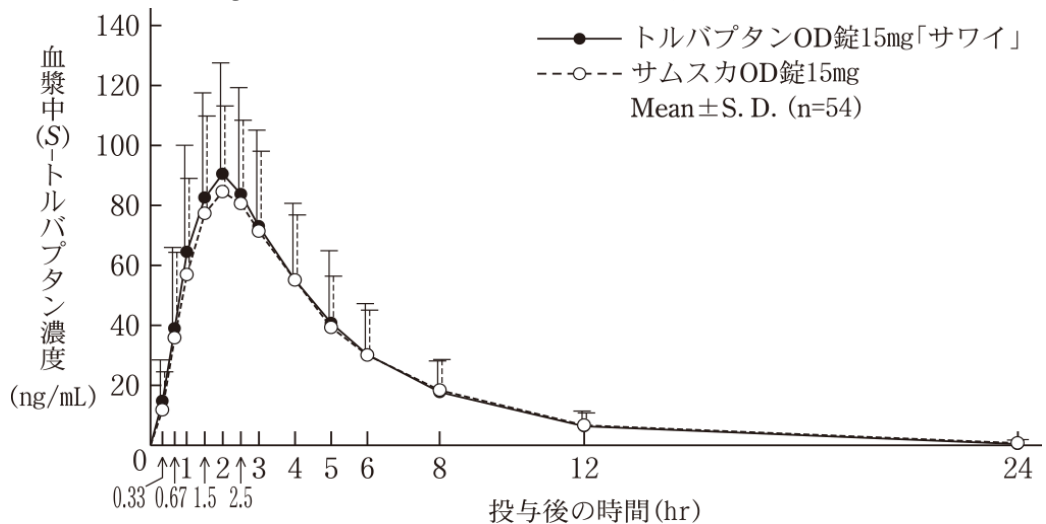
			Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
水なし・食後投与	S体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	88.6±39.1	4.6±1.2	3.7±1.1	567.5±219.7
		サムスカOD錠15mg	87.8±38.8	4.8±1.5	3.8±1.0 [†]	555.6±215.8
	R体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	32.1±16.2	4.5±1.1	3.8±1.6 [‡]	174.5± 68.0
		サムスカOD錠15mg	32.4±16.0	4.6±1.4	4.7±4.1 [†]	169.3± 67.3
	S+R体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	120.6±55.1	4.6±1.2	3.7±1.1	742.0±287.3
		サムスカOD錠15mg	119.9±54.6	4.8±1.5	3.7±1.1 [†]	724.9±282.5

(Mean±S.D., n=66, † : n=64, ‡ : n=63)

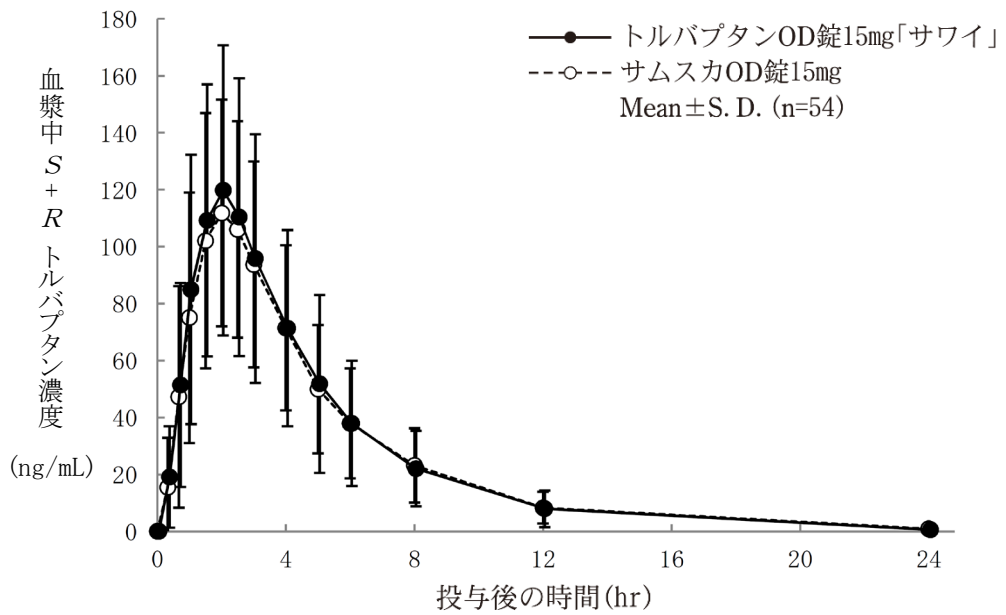
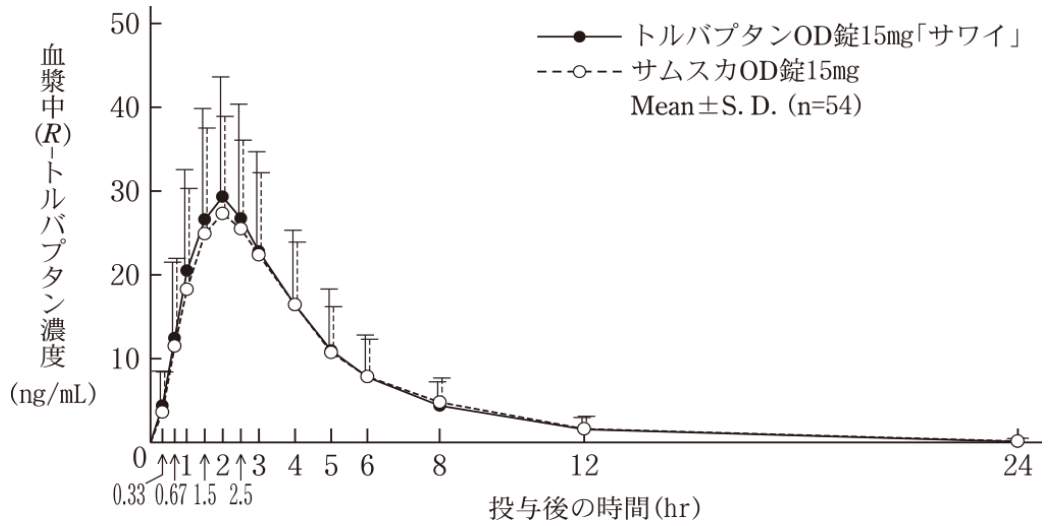
			Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
水あり・絶食下投与	S体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	106.4±38.5	1.8±1.0	3.4±1.1	515.5±206.3
		サムスカOD錠15mg	92.7±30.7	1.6±0.8	3.5±1.2	480.3±183.6
	R体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	36.6±15.8	1.6±0.9	3.2±1.4	146.3± 63.3
		サムスカOD錠15mg	31.1±11.4	1.4±0.8	3.2±1.5	134.6± 55.0
	S+R体	トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	142.5±53.8	1.7±1.0	3.3±1.1	661.8±268.8
		サムスカOD錠15mg	123.4±41.9	1.5±0.8	3.4±1.2	614.9±237.7

(Mean±S.D., n=54)

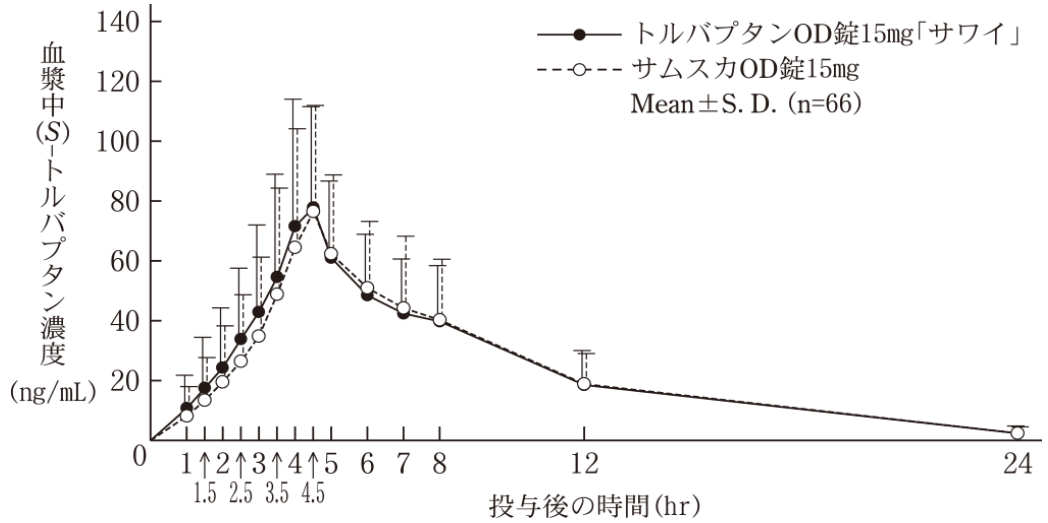
トルバプタンとして15mg投与時の血漿中濃度(水なし・絶食下投与)



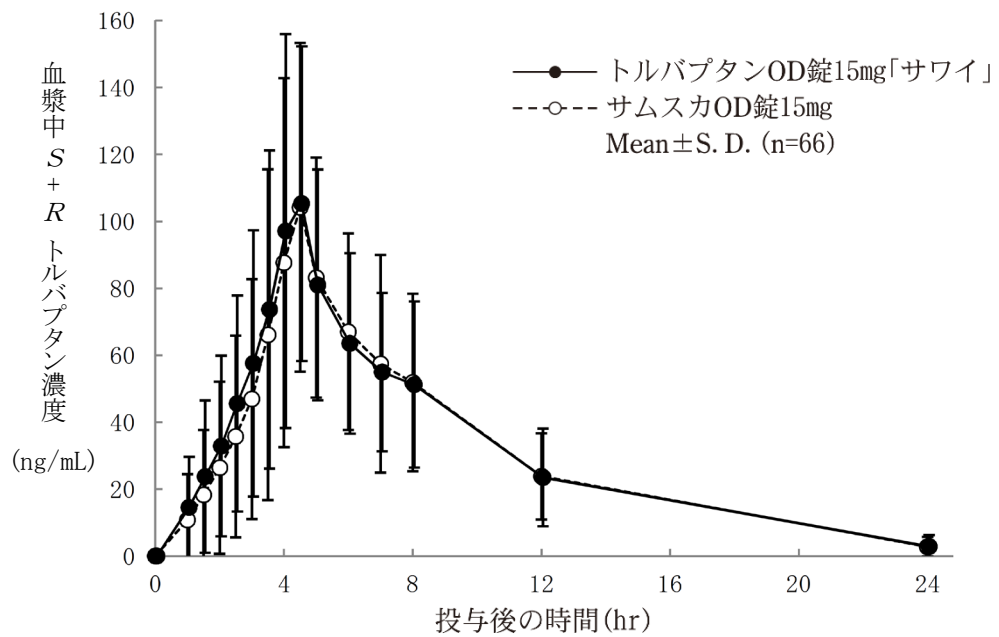
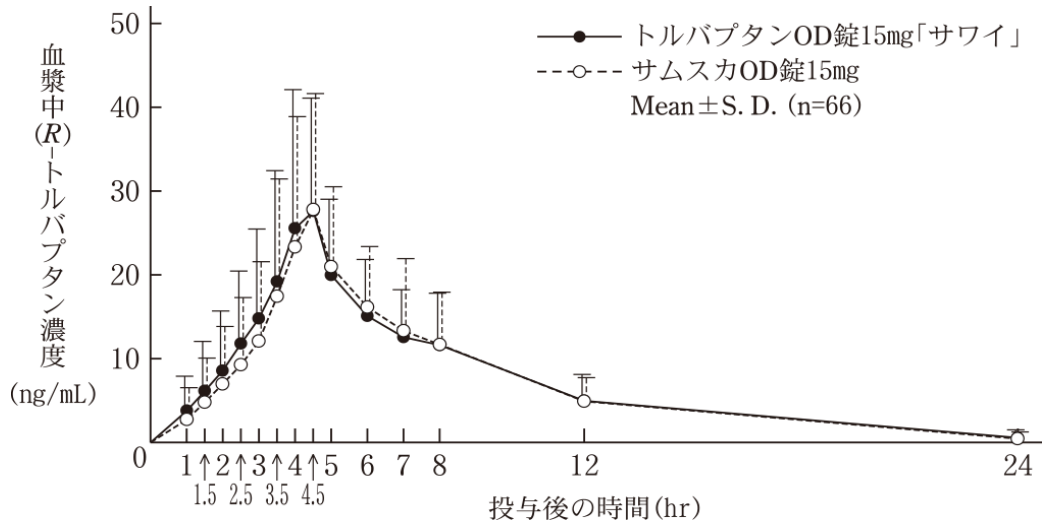
VII. 薬物動態に関する項目



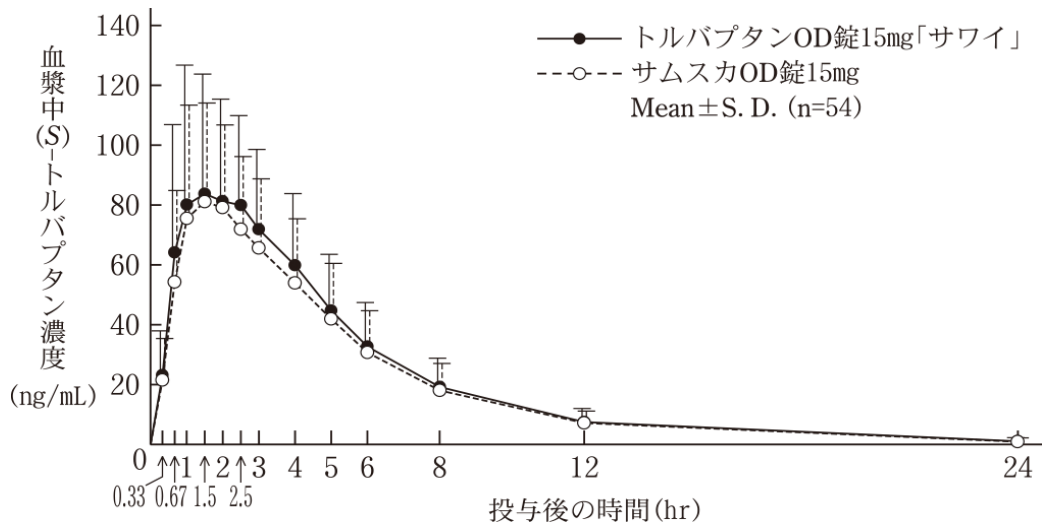
トルバプタンとして15mg投与時の血漿中濃度(水なし・食後投与)



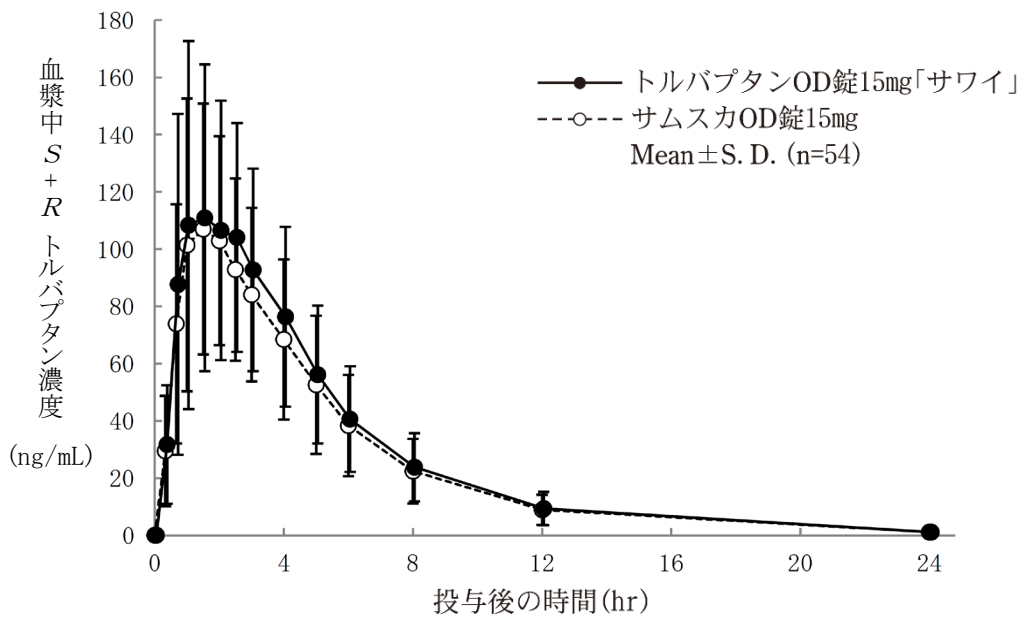
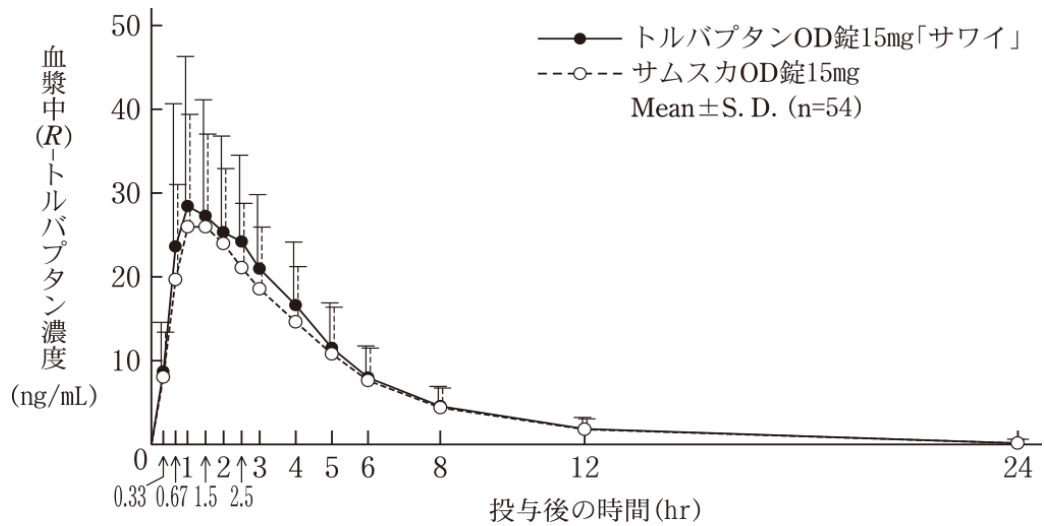
VII. 薬物動態に関する項目



トルバプタンとして15mg投与時の血漿中濃度(水あり・絶食下投与)



VII. 薬物動態に関する項目



両製剤の生物学的同等性解析(水なし・絶食下投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log (1.02)	log (0.97) ~ log (1.07)
	Cmax	log (1.18)	log (1.13) ~ log (1.23)
R 体	AUC _{0-24hr}	log (1.02)	log (0.96) ~ log (1.07)
	Cmax	log (1.18)	log (1.13) ~ log (1.23)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log (1.02)	log (0.97) ~ log (1.07)
	Cmax	log (1.18)	log (1.13) ~ log (1.23)

両製剤の生物学的同等性解析(水なし・食後投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log(1.02)	log(0.99)～log(1.06)
	C _{max}	log(1.02)	log(0.96)～log(1.09)
R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.03)	log(1.00)～log(1.07)
	C _{max}	log(1.00)	log(0.94)～log(1.07)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.03)	log(0.99)～log(1.06)
	C _{max}	log(1.02)	log(0.95)～log(1.09)

両製剤の生物学的同等性解析(水あり・絶食下投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log(1.06)	log(1.02)～log(1.11)
	C _{max}	log(1.14)	log(1.08)～log(1.19)
R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.07)	log(1.01)～log(1.13)
	C _{max}	log(1.15)	log(1.09)～log(1.22)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.06)	log(1.02)～log(1.11)
	C _{max}	log(1.14)	log(1.09)～log(1.20)

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

また、参考として算出した総トルバプタンについても得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

以上のことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

●トルバプタン顆粒1%「サワイ」^{35,36)}**目的**

トルバプタン顆粒1%「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「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、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、トルバプタン顆粒1%「サワイ」と標準製剤をそれぞれ1.5g(トルバプタンとして15mg)健康成人男性に絶食下および食後単回経口投与し、S-トルバプタン(S体)、R-トルバプタン(R体)および総トルバプタン(S+R体)*の血漿中濃度を測定する。

*参考値

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

採血時点	絶食下	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24hr
	食後	0、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、24hr
休薬期間	7日間	
測定方法	LC/MS法	
試験製剤	トルバブタン顆粒1%「サワイ」(ロット番号:743G6S1904)	
標準製剤	サムスカ顆粒1%(ロット番号:8B91SG2)	

評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

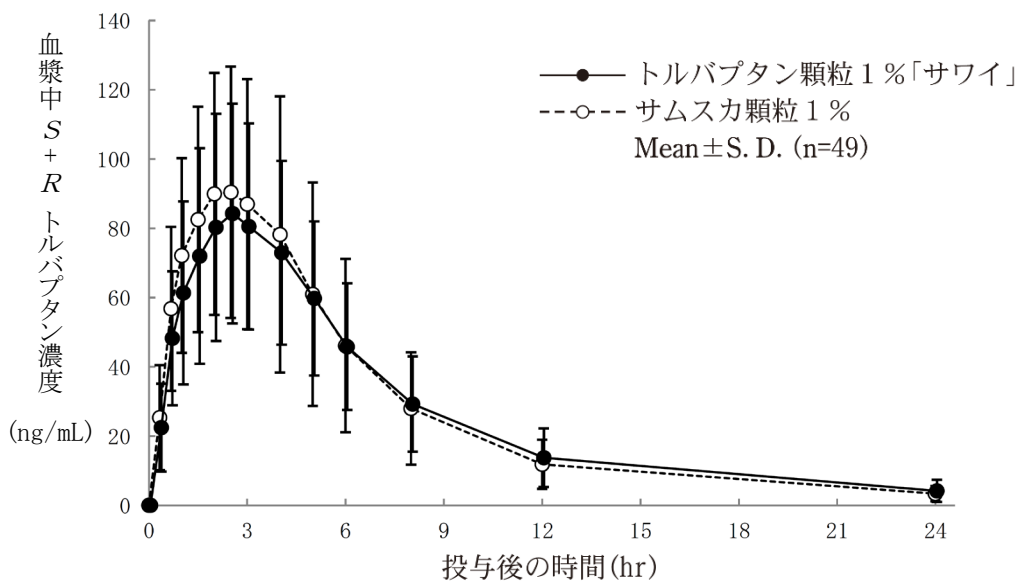
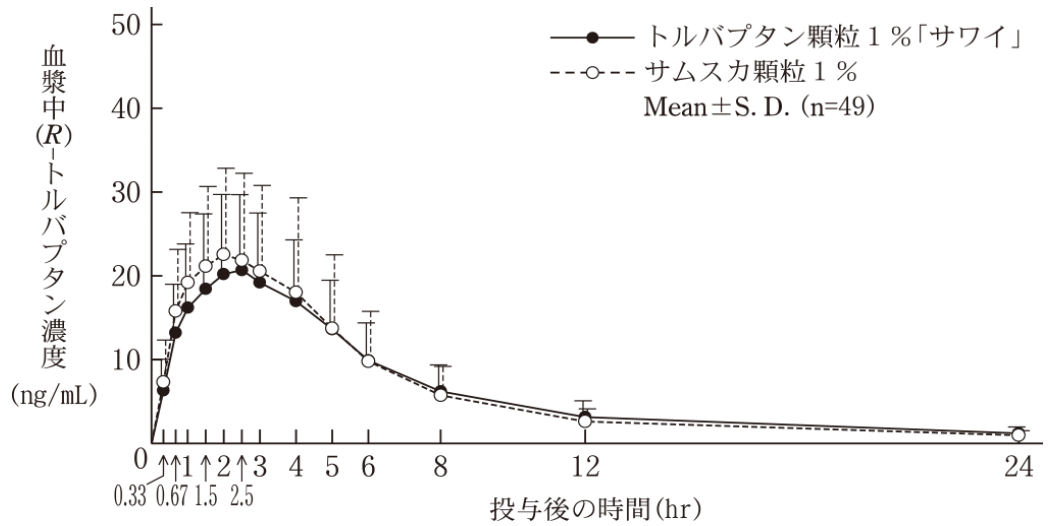
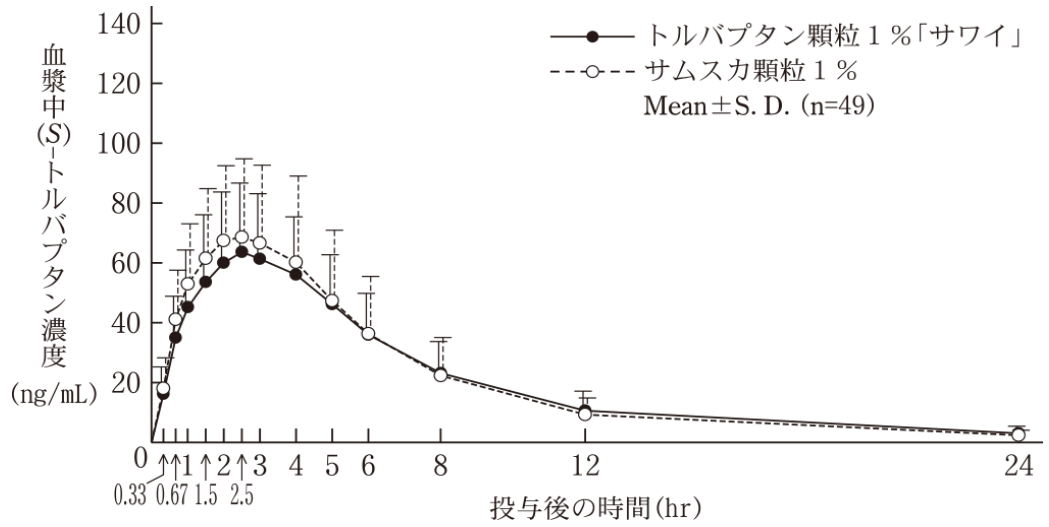
結果

各製剤1.5g投与時の薬物動態パラメータ

			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
絶食下投与 (n=49)	S 体	トルバブタン顆粒 1%「サワイ」	73.1±20.1	2.3±1.0	5.6±2.6	498.9±182.6
		サムスカ顆粒1%	80.8±28.6	2.3±1.0	5.0±1.2	507.4±214.3
	R 体	トルバブタン顆粒 1%「サワイ」	24.6± 8.6	2.3±1.0	6.7±2.4	153.6± 63.5
		サムスカ顆粒1%	27.5±11.7	2.1±1.1	6.3±1.6	154.4± 73.1
	S + R 体	トルバブタン顆粒 1%「サワイ」	97.6±28.3	2.3±1.0	6.0±3.1	652.4±245.2
		サムスカ顆粒1%	108.0±39.9	2.2±1.0	5.3±1.2	661.8±286.5
食後投与 (n=26)	S 体	トルバブタン顆粒 1%「サワイ」	114.3±36.1	3.9±0.6	5.0±1.4	759.5±228.3
		サムスカ顆粒1%	113.0±36.9	4.3±0.9	5.0±1.2	749.6±202.4
	R 体	トルバブタン顆粒 1%「サワイ」	32.3±10.9	3.9±0.7	5.6±1.2	192.9± 57.6
		サムスカ顆粒1%	32.3±11.5	4.2±0.7	5.5±1.1	190.1± 50.5
	S + R 体	トルバブタン顆粒 1%「サワイ」	146.5±46.8	3.9±0.7	5.1±1.3	952.5±285.2
		サムスカ顆粒1%	145.1±48.2	4.2±0.8	5.1±1.2	939.7±252.2

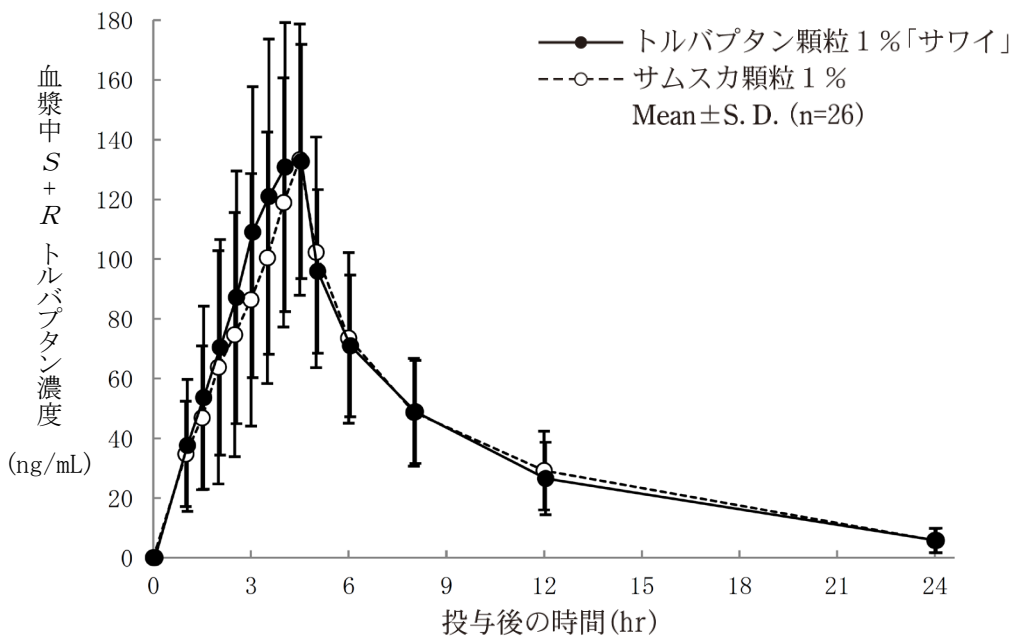
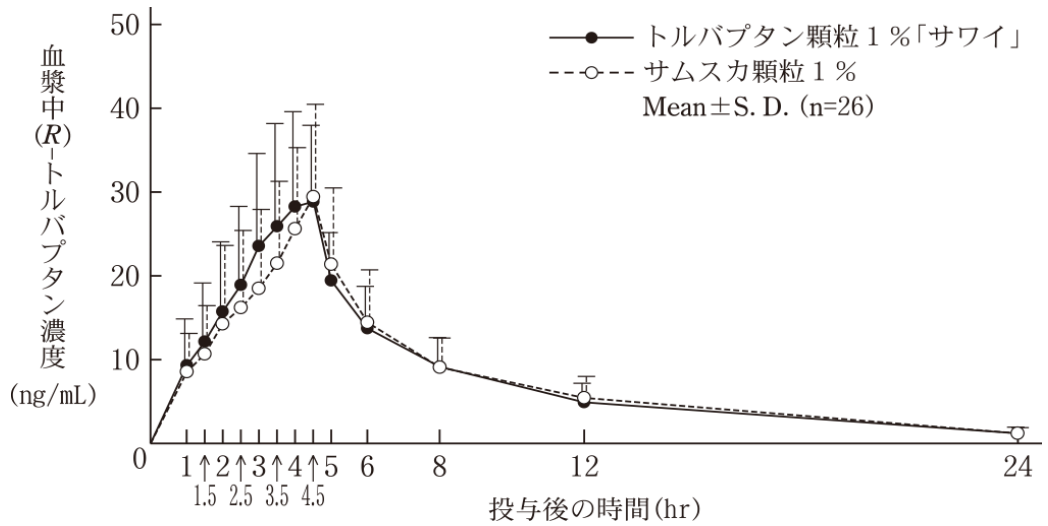
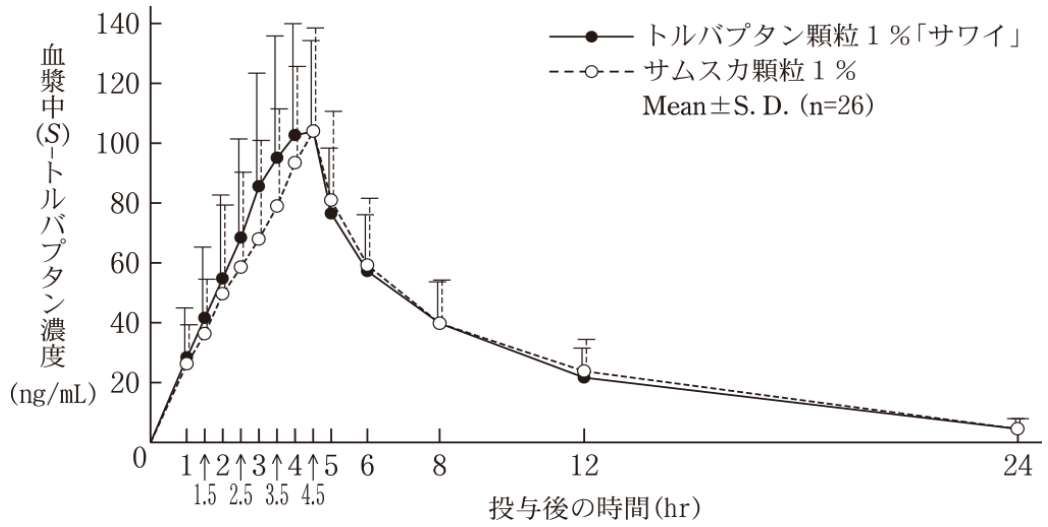
(Mean±S.D.)

トルバプタンとして15mg投与時の血漿中濃度(絶食下投与)



VII. 薬物動態に関する項目

トルバプタンとして15mg投与時の血漿中濃度(食後投与)



両製剤の生物学的同等性解析(絶食下投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log(1.00)	log(0.96) ~ log(1.05)
	C _{max}	log(0.93)	log(0.88) ~ log(0.97)
R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.01)	log(0.97) ~ log(1.07)
	C _{max}	log(0.92)	log(0.87) ~ log(0.98)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.01)	log(0.96) ~ log(1.05)
	C _{max}	log(0.93)	log(0.88) ~ log(0.98)

両製剤の生物学的同等性解析(食後投与)

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
S 体	AUC _{0-24hr}	log(1.01)	log(0.97) ~ log(1.06)
	C _{max}	log(1.02)	log(0.93) ~ log(1.12)
R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.02)	log(0.96) ~ log(1.07)
	C _{max}	log(1.01)	log(0.93) ~ log(1.11)
S + R 体	AUC _{0-24hr}	log(1.01)	log(0.97) ~ log(1.06)
	C _{max}	log(1.02)	log(0.93) ~ log(1.11)

両製剤血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

また、参考として算出した総トルバプタンについても得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

以上のことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、強力なCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとトルバプタン30mg^{註)}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³⁷⁾(外国人データ)。^[7.1、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^{註)}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³⁸⁾(外国人データ)。^[7.1、10.2参照]

VII. 薬物動態に関する項目

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^注)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³⁹⁾(外国人データ)。^[7.1、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³⁷⁾(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^注)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⁴⁰⁾(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^注)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⁴¹⁾。ロバスタチン80mgとトルバプタン60mg^注)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⁴²⁾(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^注)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⁴³⁾(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^注)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⁴⁴⁾(外国人データ)。
- 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⁴⁵⁾(外国人データ)。

注)本剤の承認された1日用量は、心不全における体液貯留15mg及び肝硬変における体液貯留7.5mgである。

VIII. -7. 参照

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「サイ」を健康成人男子に1錠(トルバプタンとして15mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{33,34)}

S-トルバプタン : $0.261 \pm 0.066 \text{hr}^{-1}$

R-トルバプタン : $0.269 \pm 0.078 \text{hr}^{-1}$

- トルバプタン顆粒1%「サイ」を健康成人男子に1.5g(トルバプタンとして15mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{35,36)}
 - S-トルバプタン：0.137±0.038hr⁻¹
 - R-トルバプタン：0.113±0.032hr⁻¹

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

16.2.1 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³⁰⁾。

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⁴⁶⁾(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

<参考>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⁴⁷⁾。また、動物実験(ウサギ⁴⁷⁾、ラット⁴⁸⁾)で胚あるいは胎児移行が報告されている。[2.3、9.4参照]

3) 乳汁への移行性

<参考>動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている⁴⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

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⁴⁸⁾ (*in vitro*、限外ろ過法)。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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⁴⁹⁾ (*in vitro*)。[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

CYP3A4により酸化的に代謝される。薬理活性への代謝物の寄与は小さい²⁾

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人に、¹⁴C-トルバプタン60mg^{注)}を空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった⁵⁰⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された1日用量は、心不全における体液貯留15mg及び肝硬変における体液貯留7.5mgである。

8. トランスポーターに関する情報

P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白への阻害作用を有する。

9. 透析等による除去率

VIII. -10. 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(クレアチンクリアランス $<30\text{mL}/\text{min}$ 、クレアチンクリアランス $=30\sim60\text{mL}/\text{min}$ 及びクレアチンクリアランス $>60\text{mL}/\text{min}$)にトルバプタン 60mg ^{注)}を投与した時のAUCは、それぞれ $7,360\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $6,980\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び $3,890\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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、クレアチンクリアランス $<30\text{mL}/\text{min}$ 、クレアチンクリアランス $=30\sim60\text{mL}/\text{min}$ 及びクレアチンクリアランス $>60\text{mL}/\text{min}$ でそれぞれ $71.8\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $36.4\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び $37.5\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった⁵¹⁾(外国人データ)。

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 $1,618\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、重度肝障害患者(Child-Pugh分類C)で $2,172\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった⁵²⁾(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⁵³⁾。

注)本剤の承認された1日用量は、心不全における体液貯留 15mg 及び肝硬変における体液貯留 7.5mg である。

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

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]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又は類似化合物(トルバプタンリン酸エステルナトリウム等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者[循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9. 5参照]
- 2.4 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]
- 2.5 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者[9. 3. 1参照]
- 2.6 高ナトリウム血症の患者[本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の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ため、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。[9. 1. 2参照]
- 8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。
- 8.3 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるため、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- 8.4 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。[11. 1. 3、11. 1. 4参照]

- 8.5 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。[11.1.5、15.1参照]
- 8.6 めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.7 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2参照]
- 〈心不全における体液貯留〉**
- 8.8 本剤投与開始後24時間以内に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.、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.、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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者**
- 9.1.1 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者**
急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。[7.5、7.6、11.1.2参照]
- 9.1.2 高カリウム血症の患者**
本剤の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]
- 9.1.3 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者**
24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがある。[1.、7.5、7.6、11.1.4参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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]

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。
[2.5参照]

9.3.2 肝性脳症を現有するかその既往のある患者

意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。

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⁴⁷⁾。また、動物実験(ウサギ⁴⁷⁾、ラット⁴⁸⁾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⁴⁸⁾。

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

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、16.7.1-16.7.3参照]	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セントジョーンズワート)含有食品 [16.7.4参照]	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。
ジゴキシン [16.7.5参照]	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。[9.2.1参照]

11.1.2 血栓塞栓症(1%未満)

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

11.1.3 高ナトリウム血症(1～5%未満)

本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。[1、8.4、8.8、8.12参照]

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇(1%未満)

本剤の水利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれることがある。これにより麻痺、発作、昏睡等に至るような浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるため、投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行うこと。本剤投与後24時間以内に12mEq/Lを超える等の血清ナトリウム濃度の急激な上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。[1、8.4、8.8、8.12、9.1.3参照]

11.1.5 急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(5%以上)

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

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(全身発赤、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがある。

11.1.7 過度の血圧低下(頻度不明)、心室細動(頻度不明)、心室頻拍(1%未満)

11.1.8 肝性脳症(1%未満)

肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがある。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。

11.1.9 汎血球減少、血小板減少(頻度不明)

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	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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 本剤は舌の上に乗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 本剤は寝たまの状態で、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

適応外であるが、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(国際共同試験)⁵⁴⁾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。[8.5参照]

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

トルバプタンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：なし

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：サムスカOD錠7.5mg/OD錠15mg/OD錠30mg／顆粒1%

同効薬：バソプレシンV₂-受容体拮抗薬

モザバプタン塩酸塩²²⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

●トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年8月15日、承認番号：30400AMX00323000

薬価基準収載年月日：2022年12月9日

販売開始年月日：2022年12月9日

X. 管理的事項に関する項目

●トルバプタンOD錠15mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年8月15日、承認番号：30400AMX00324000

薬価基準収載年月日：2022年12月9日

販売開始年月日：2022年12月9日

●トルバプタン顆粒1%「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年2月15日、承認番号：30400AMX00156000

薬価基準収載年月日：2022年12月9日

販売開始年月日：2022年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

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

該当資料なし

13. 各種コード

製品名	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「サワイ」	2139011 F 3085	2139011 F 3085	129257201	622925701
トルバプタンOD錠 15mg「サワイ」	2139011 F 4073	2139011 F 4073	129258901	622925801
トルバプタン顆粒 1%「サワイ」	2139011 D 1049	2139011 D 1049	129259601	622925901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2018, p. 437.
 - 2) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 464-465.
 - 3) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
 - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
 - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
 - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
 - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
 - 10) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
 - 11) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] トルバプタン顆粒1%「サワイ」
 - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] トルバプタン顆粒1%「サワイ」
 - 13) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績] トルバプタン顆粒1%「サワイ」
 - 14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
 - 15) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
 - 16) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] トルバプタン顆粒1%「サワイ」
 - 17) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
 - 18) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
 - 19) Matsuzaki, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 2011 ; 25(Suppl. 1) : S33-S45
 - 20) 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)
 - 21) 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)
 - 22) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 907-908.
 - 23) 作用機序(サムスカ錠 : 2010年10月27日承認、申請資料概要2.6.1.2)
 - 24) Yamamura, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998 ; 287(3) : 860-867
 - 25) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drug Rev., 2007 ; 25(1) : 1-13
 - 26) Hirano, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2000 ; 292(1) : 288-294
 - 27) Miyazaki, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 2011 ; 25(Suppl. 1) : S77-S82
 - 28) Onogawa, T. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 2011 ; 25(Suppl. 1) : S67-S76
 - 29) Miyazaki, T. et al. : Hepatol. Res., 2013 ; 43(11) : 1224-1230
 - 30) Kim, S. R. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 2011 ; 25(Suppl. 1) : S5-S17
 - 31) 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)
 - 32) 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)
 - 33) 田中孝典他, 診療と新薬, 59(10), 562(2022).
 - 34) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」

X I. 文献

- 35) 田中孝典他, 診療と新薬, 59(10), 601(2022).
- 36) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] トルバプタン顆粒1%「サワイ」
- 37) Shoaf, S. E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2011 ; 73(4) : 579-587
- 38) FDA Center for Drug Evaluation and Research : Application No. 204441Orig 1 s000 :
Clinical Pharmacology Review
- 39) Shoaf, S. E. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2012 ; 68(2) : 207-211
- 40) Shoaf, S. E. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2011 ; 51(5) : 761-769
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 2005 ; 10(3) : 165-171
- 44) Shoaf, S. E. et al. : Clinical Pharmacology in Drug Development, 2012 ; 1(2) : 67-75
- 45) Shoaf, S. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 2007 ; 50(2) : 213-222
- 46) Shoaf, S. E. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2012 ; 50(2) : 150-156
- 47) Oi, A. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 2011 ; 25(Suppl. 1) : S91-S99
- 48) Furukawa, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., 2011 ; 25(Suppl. 1) : S83-S89
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) Shoaf, S. E. et al. : Kidney Int., 2014 ; 85(4) : 953-961
- 52) 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)
- 53) 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)
- 54) Torres, V. E. et al. : N. Engl. J. Med., 2012 ; 367(25) : 2407-2418
- 55) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
- 56) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
- 57) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」
- 58) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] トルバプタンOD錠15mg「サワイ」
- 59) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] トルバプタン顆粒1%「サワイ」

2. その他の参考文献

(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”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009,p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

●トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」⁵⁵⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T4S0502	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験(類縁物質)	定量試験※
保存条件・期間			
イニシャル	うすい青色の粉末	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 102.8
光(60万lx・hr、 100W・hr/m ²)	変化なし	変化なし	変化なし 99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●トルバプタンOD錠15mg「サワイ」⁵⁶⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
743T5S7910	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験※
保存条件・期間			
イニシャル	うすい青色の粉末	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 101.2
光(60万lx・hr、 100W・hr/m ²)	変化なし	変化なし	変化なし 100.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

●トルバプタンOD錠7.5mg「サワイ」⁵⁷⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55°C)20mLを吸い取る。
2. 錠剤崩壊時間を確認した後、シリンジを15回転倒混和し、懸濁状態を観察する。
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号	743T4S0502
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	20秒	懸濁液となったが、試料の一部が混在していた。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約6.8	

●トルバプタンOD錠15mg「サワイ」⁵⁸⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 錠剤崩壊時間を確認した後、シリンジを15回転倒混和し、懸濁状態を観察する。
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号	743T5S7910
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	17秒	懸濁液となったが、試料の一部が混在していた。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約6.9	

●トルバプタン顆粒1%「サワイ」⁵⁹⁾

目的

本製剤の懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤約1.5gをビーカーに移した後、お湯(約55℃)20mLを注ぎ、分散するように攪拌して懸濁状態を観察する。
2. 懸濁液をシリンジで吸い取った後、チューブに注入し、通過液を別のビーカーに採取する。
3. 同じシリンジに水20mLを吸い取り、チューブをフラッシュした後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号	743G6S1903
試験回数	1回

結果

懸濁状態	ほぼ均一に懸濁したが、試料の沈殿が見られた。
チューブ通過性	通過したがわずかにシリンジ及びチューブに付着が認められた。 フラッシュ後の水にはシリンジ及びチューブに残存していた試料が沈殿していた。 注)懸濁後すぐに試料が沈殿する。
チューブ通過液のpH	約5.4

2. その他の関連資料

患者向け資料

トルバプタン「サワイ」を服用されている肝硬変の患者さんへ

トルバプタン「サワイ」を服用されている心不全の患者さんへ

医療関係者向け資料

トルバプタンOD錠7.5mg/OD錠15mg・顆粒1%「サワイ」適正使用のお願い

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

●トルバプタン顆粒1%「サワイ」

配合変化試験成績¹⁾

目的

本製剤を他剤と配合した際の物理化学的变化を確認するために試験を実施する。

方法

本製剤と他剤を下記条件で配合及び保存した後、下記試験項目について確認する。

保存条件及び配合方法

保存条件	成り行き温度・湿度、成り行き散光下(LED電灯)
配合方法	本製剤1.5gと他剤を混合し、透明ガラス瓶(密栓)にて保存した。

試験検体、試験項目及び試験回数

ロット番号	743G6S1903
試験項目	性状(外観・におい・湿潤性)、質量変動率 ^{※1} 、含量 ^{※2}
試験回数	1回

※1：質量変動率(%)=(混合・保存後の質量/混合前の本製剤と配合薬剤の合計質量)×100

※2：配合直後のトルバプタン量を100とし、[]に表示量に対する含有率を示す(%)

結果

試験実施：2022年4月

分類	配合薬剤名(成分名又は分類名) ①配合前の外観 ②配合前におい ③配合前の湿潤性 ④配合量	試験項目	配合結果			
			配合直後	7日後	14日後	30日後
強	タナドーパー顆粒75% (ドカルパミン) ①白色 ②特異なおい ③なし ④1g	外観	うすい青色と白色の混合物	うすい青色と白色の混合物	うすい青色と白色の混合物	うすい青色と白色の混合物
		におい	特異なおい	特異なおい	特異なおい	特異なおい
		湿潤性	なし	なし	なし	なし
		質量変動率(%)	—	100.0	100.2	100.0
		含量(%)	100.0 [91.2]	99.6	95.4	103.3
心 剤	ユビデカレノン顆粒1%「ツルハラ」 (ユビデカレノン) ①黄白色 ②なし ③なし ④1g	外観	うすい青色と黄白色の混合物	うすい青色と黄白色の混合物	うすい青色と黄白色の混合物	うすい青色と黄白色の混合物
		におい	なし	なし	なし	なし
		湿潤性	なし	なし	なし	なし
		質量変動率(%)	—	100.9	100.6	100.2
		含量(%)	100.0 [99.3]	97.3	98.5	103.2

—：実施なし

分類	配合薬剤名(成分名又は分類名) ①配合前の外観 ②配合前において ③配合前の湿潤性 ④配合量	試験項目	配合結果						
			配合直後	7日後	14日後	30日後			
利尿剤	フロセミド細粒4%「EMEC」 (フロセミド) ①白色 ②なし ③なし ④1g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色			
		におい	なし	なし	なし	なし			
		湿潤性	なし	なし	なし	なし			
		質量変動率(%)	—	100.1	100.1	100.0			
	利尿剤	ダイアモックス末 (アセタゾラミド) ①白色 ②なし ③なし ④0.255g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色		
			におい	なし	なし	なし	なし		
			湿潤性	なし	なし	なし	なし		
			質量変動率(%)	—	100.0	99.9	99.8		
血圧降下剤	ペルジピン散10% (ニカルジピン塩酸塩) ①淡黄色 ②なし ③なし ④0.105g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色			
		におい	なし	なし	なし	なし			
		湿潤性	なし	なし	なし	なし			
		質量変動率(%)	—	100.2	100.8	100.0			
	血圧降下剤	ペルジピン散10% (ニカルジピン塩酸塩) ①淡黄色 ②なし ③なし ④0.105g	含量(%)	100.0 [98.2]	102.3	102.0	103.3		
			止血剤	ミヤBM細粒 (酪酸菌製剤) ①白色 ②なし ③なし ④0.5g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色
					におい	なし	なし	なし	なし
					湿潤性	なし	なし	なし	なし
質量変動率(%)	—	100.0			100.5	100.3			
止血剤	ミヤBM細粒 (酪酸菌製剤) ①白色 ②なし ③なし ④0.5g	含量(%)	100.0 [96.1]	102.8	102.0	103.7			
		腸整剤	ビオフェルミン配合散 (ラクトミン) ①白色 ②なし ③なし ④1g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色	
				におい	なし	なし	なし	なし	
				湿潤性	なし	なし	なし	なし	
質量変動率(%)	—			100.0	100.0	100.0			
腸整剤	ビオフェルミン配合散 (ラクトミン) ①白色 ②なし ③なし ④1g	含量(%)	100.0 [94.4]	101.0	106.5	104.9			
		制酸剤	酸化マグネシウム細粒83%「ヨシダ」 (酸化マグネシウム) ①白色 ②なし ③なし ④0.8g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色	
				におい	なし	なし	なし	なし	
				湿潤性	なし	なし	なし	なし	
質量変動率(%)	—			100.6	101.1	100.0			
制酸剤	酸化マグネシウム細粒83%「ヨシダ」 (酸化マグネシウム) ①白色 ②なし ③なし ④0.8g	含量(%)	100.0 [98.8]	99.8	99.9	100.8			

—：実施なし

分類	配合薬剤名(成分名又は分類名) ①配合前の外観 ②配合前において ③配合前の湿潤性 ④配合量	試験項目	配合結果			
			配合直後	7日後	14日後	30日後
利胆剤	ウルソノ顆粒5% (ウルソデオキシコール酸) ①白色 ②なし ③なし ④2g	外観	うすい青色と白色の混合物	うすい青色と白色の混合物	うすい青色と白色の混合物	うすい青色と白色の混合物
		におい	なし	なし	なし	なし
		湿潤性	なし	なし	なし	なし
		質量変動率(%)	—	100.3	100.2	100.1
		含量(%)	100.0 [96.8]	101.6	104.5	102.1
無機質製剤	アスパラカリウム散50% (L-アスパラギン酸カリウム) ①白色 ②なし ③なし ④1.2g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色
		におい	なし	なし	なし	なし
		湿潤性	なし	なし	なし	なし
		質量変動率(%)	—	100.2	100.0	100.3
		含量(%)	100.0 [100.4]	97.9	99.4	98.3
	グルコンサンK細粒4mEq/g (グルコン酸カリウム) ①白色 ②なし ③なし ④2.5g	外観	うすい青色	うすい青色	うすい青色	うすい青色
		におい	なし	なし	なし	なし
		湿潤性	なし	なし	なし	なし
		質量変動率(%)	—	100.0	100.1	100.0
		含量(%)	100.0 [97.0]	98.8	103.5	98.5
フェロミア顆粒8.3% (クエン酸第一鉄ナトリウム) ①緑白色 ②甘いにおい ③なし ④1.2g	外観	うすい青色と緑白色の混合物	うすい青色と緑白色の混合物	うすい青色と緑白色の混合物	うすい青色と緑白色の混合物	
	におい	甘いにおい	甘いにおい	甘いにおい	甘いにおい	
	湿潤性	なし	なし	なし	なし	
	質量変動率(%)	—	100.0	100.7	100.0	
	含量(%)	100.0 [100.7]	99.1	99.0	102.7	
血液凝固阻止剤	ワーファリン顆粒0.2% (ワルファリンカリウム) ①暗赤色 ②なし ③なし ④0.5g	外観	うすい青色と暗赤色の混合物	うすい青色と暗赤色の混合物	うすい青色と暗赤色の混合物	うすい青色と暗赤色の混合物
		におい	なし	なし	なし	なし
		湿潤性	なし	なし	なし	なし
		質量変動率(%)	—	100.0	100.0	100.2
		含量(%)	100.0 [101.1]	96.2	99.3	94.7

—：実施なし

