

———医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。———

効能追加及び電子化された添付文書改訂のお知らせ

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7.5mg「オーツカ」

このたび、標記製品につきまして、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」の効能又は効果が追加承認（令和4年9月7日付）されましたのでご案内申し上げます。

新しい効能又は効果、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意について1~2頁にお示しいたします。あわせてその他の使用上の注意等も改訂いたしましたのでご案内申し上げます。

なお、トルバプタンOD錠15mg「オーツカ」（令和4年8月15日承認）の電子化された添付文書（以下、電子添文）とあわせました。改訂内容の詳細につきましては、改訂電子添文をご参照ください。

今後のご使用に際しましては、改訂後の電子添文及び「適正使用のお願い」カードをご参照いただき、本剤の適正使用のための安全対策に関するご理解とご協力を宜しくお願い申し上げます。

1. 改訂内容 —改訂部分のみ抜粋—

改訂後（2022年8月改訂）						改訂前					
1. 警告 (省略) [8.8、8.12、9.1.3、11.1.3、11.1.4 参照]						1. 警告 (省略) [8.10、9.1.3、11.1.3、11.1.4 参照]					
3. 組成・性状						3. 組成・性状					
3.1 組成						3.1 組成					
販売名	有効成分	添加剤				有効成分	添加剤				
トルバプタンOD錠7.5mg「オーツカ」	1錠中トルバプタン7.5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール(完全けん化物)造粒物、クロスボビドン、スクラロース、トウモロコシデンプン、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム				1錠中トルバプタン7.5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール(完全けん化物)造粒物、クロスボビドン、スクラロース、トウモロコシデンプン、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム				
トルバプタンOD錠15mg「オーツカ」	1錠中トルバプタン15mg	ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール(完全けん化物)造粒物、クロスボビドン、スクラロース、トウモロコシデンプン、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム				1錠中トルバプタン15mg	ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール(完全けん化物)造粒物、クロスボビドン、スクラロース、トウモロコシデンプン、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム				
3.2 性状						3.2 性状					
販売名	性状	外形	径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	販売名	性状	外形	径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
トルバプタンOD錠7.5mg「オーツカ」	青色の割線入りの変形長方形の素錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約85	トルバプタンOD錠7.5mg「オーツカ」	青色の割線入りの変形長方形の素錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約85
トルバプタンOD錠15mg「オーツカ」	青色の割線入りの素錠		8 (直径)	3.1	約170	トルバプタンOD錠15mg「オーツカ」	青色の割線入りの素錠		8 (直径)	3.1	約170
4. 効能又は効果 〈トルバプタンOD錠7.5mg「オーツカ」〉 ○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 〈トルバプタンOD錠15mg「オーツカ」〉 ○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						4. 効能又は効果 (新設) 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 (追加)					
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。						6. 用法及び用量 (新設) 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。					

下線部：効能追加に伴う改訂箇所、波線部：トルバプタンOD錠15mg「オーツカ」の記載追加箇所

改訂後(2022年8月改訂)	改訂前															
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1~7.4 (省略)</p> <p>〈心不全における体液貯留〉</p> <p>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]</p> <p>〈肝硬変における体液貯留〉</p> <p>7.6 (省略)</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1~7.4 (省略)</p> <p>(新設)</p> <p>7.5 (省略)</p>															
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>8.1~8.6 (省略)</p> <p>8.7 (省略) [17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>〈心不全における体液貯留〉</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>〈肝硬変における体液貯留〉</p> <p>8.10~8.13 (省略)</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1~8.6 (省略)</p> <p>8.7 (省略) [17.1.1 参照]</p> <p>(新設)</p> <p>8.8~8.11 (省略)</p>															
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者 (省略) [7.5、7.6、11.1.2 参照]</p> <p>9.1.3 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者 (省略) [1.、7.5、7.6、11.1.4 参照]</p> <p>9.8 高齢者</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>9.8.1 (省略) [7.5、7.6、11.1.2 参照]</p> <p>9.8.2 (省略)</p> <p>〈心不全における体液貯留〉</p> <p>9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。[7.5参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者 (省略) [7.5、11.1.2 参照]</p> <p>9.1.3 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者 (省略) [1.、7.5、11.1.4 参照]</p> <p>9.8 高齢者</p> <p>9.8.1 (省略) [7.5、11.1.2 参照]</p> <p>9.8.2 (省略)</p> <p>(新設)</p>															
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.3 高ナトリウム血症(1~5%未満) (省略) [1.、8.4、8.8、8.12 参照]</p> <p>11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇(1%未満) (省略) [1.、8.4、8.8、8.12、9.1.3 参照]</p>	<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.3 高ナトリウム血症(1~5%未満) (省略) [1.、8.4、8.10 参照]</p> <p>11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇(1%未満) (省略) [1.、8.4、8.10、9.1.3 参照]</p>															
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.2 反復投与</p> <p>健康成人にトルバプタン30^{注)}~120^{注)}mgを空腹時1日1回7日間反復経口投与した時のトルバプタンの血漿中濃度に累積はみられなかった⁴⁾。</p> <p>〈心不全における体液貯留〉</p> <p>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⁷⁾。</p> <p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>t_{max} (h)</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>AUC_{24h} (ng·h/mL)</th> <th>t_{1/2} (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与1日目</td> <td>4.0(1.8~5.9)</td> <td>258±95</td> <td>2,057±795</td> <td>6.6±2.1</td> </tr> <tr> <td>投与7日目</td> <td>3.9(2.0~6.0)</td> <td>256±102</td> <td>2,173±1,188</td> <td>6.8±2.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、10例)</p> <p>〈肝硬変における体液貯留〉</p> <p>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⁸⁾。</p> <p>(以下、省略)</p> <p>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。</p>		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	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.2 反復投与</p> <p>(1)健康成人にトルバプタン30^{注)}~120^{注)}mgを空腹時1日1回7日間反復経口投与した時のトルバプタンの血漿中濃度に累積はみられなかった⁴⁾。</p> <p>(新設)</p> <p>(2)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16-2に示す⁷⁾。</p> <p>(以下、省略)</p> <p>注)本剤の承認された用量は1日1回7.5mgである。</p>
	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												

下線部：効能追加に伴う改訂箇所

改訂後 (2022年8月改訂)	改訂前												
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>トルバプタン錠の成績を以下に示す。</p> <p><u>〈心不全における体液貯留〉</u></p> <p>17.1.1 国内第Ⅲ相試験</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>心性浮腫に伴う所見</th> <th>トルバプタン15 mg群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]</td> <td>-2.03 ± 2.81 [27]</td> <td>-0.51 ± 1.18 [19]</td> </tr> <tr> <td>肝腫大変化量 (cm) [例数]</td> <td>-1.07 ± 0.89 [18]</td> <td>-0.35 ± 1.00 [17]</td> </tr> <tr> <td>下肢浮腫改善率 (%) [例数]</td> <td>63.9 [23/36]</td> <td>42.1 [16/38]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">(平均値±標準偏差)</p> <p>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^{26), 27)}。[8.7参照]</p> <p><u>〈肝硬変における体液貯留〉</u></p> <p>17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (以下、省略)</p>	心性浮腫に伴う所見	トルバプタン15 mg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]	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>トルバプタン錠の成績を以下に示す。 (新設)</p>
心性浮腫に伴う所見	トルバプタン15 mg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]											
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.4 抗浮腫作用</p> <p>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^{32), 33)}。</p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.4 抗浮腫作用</p> <p>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²⁹⁾。</p>												
<p>22. 包装</p> <p><u>〈トルバプタンOD錠7.5mg「オーツカ」〉</u> PTP : 20錠 (10錠×2)、100錠 (10錠×10)</p> <p><u>〈トルバプタンOD錠15mg「オーツカ」〉</u> PTP : 20錠 (10錠×2)、100錠 (10錠×10)</p>	<p>22. 包装</p> <p>PTP : 20錠 (10錠×2)、100錠 (10錠×10) (追加)</p>												

下線部：効能追加に伴う改訂箇所、波線部：トルバプタン OD 錠 15mg 「オーツカ」の記載追加箇所

改訂後(2022年8月改訂)	改訂前
23. 主要文献 1)~6) (省略) 7) 社内資料: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) 8)~25) (省略) 26) Matsuzaki, M. et al.: Cardiovasc Drugs Ther. 2011; 25 (Suppl.1): S33-S45. 27) 社内資料: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) 28)~32) (省略) 33) Onogawa, T. et al.: Cardiovasc Drugs Ther. 2011; 25(Suppl.1): S67-S76. 34) (省略)	23. 主要文献 1)~6) (省略) 7)~24) (省略) 25)~29) (省略) 30) (省略)

下線部: 効能追加に伴う改訂箇所

2. 改訂理由

- 効能追加に伴い「心不全における体液貯留」に関する使用上の注意を追加しました(7項、8項、9項)。
- 効能追加に伴い、16.1.2 反復投与に「心性浮腫患者における臨床薬理試験」、17.1 有効性及び安全性に関する試験に「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」、18.4 抗浮腫作用に覚醒心不全犬における水利尿作用の記載を追加し、引用文献を追加しました。
- 効能追加に伴う項及び文献の追加により、項番号、参照先、図表番号及び引用文献番号を変更しました。
- トルバプタン OD 錠 15mg「オーツカ」の電子添文とあわせてため、3. 組成・性状、4. 効能又は効果及び 22. 包装にトルバプタン OD 錠 15mg「オーツカ」の情報を追加しました。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) No.312 令和4年11月発行予定」に掲載されます。

最新の電子添文は、弊社ホームページ (URL: https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/dikj) 及び(独)医薬品医療機器総合機構ホームページ (以下のURL) に掲載しています。スマートフォン等のモバイル端末からは、専用アプリ「添文ナビ」を起動後、GS1データバーから読み取ってご確認いただけます。

	包装	GS1	URL
OD錠7.5mg	20錠 (10錠×2)	 (01)14987035622410	(電子添文直接閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/bookSearch/01/14987035622410 (関連文書閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/rdSearch/01/14987035622410?user=1
	100錠 (10錠×10)	 (01)14987035622311	(電子添文直接閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/bookSearch/01/14987035622311 (関連文書閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/rdSearch/01/14987035622311?user=1
OD錠15mg	20錠 (10錠×2)	 (01)14987035622618	(電子添文直接閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/bookSearch/01/14987035622618 (関連文書閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/rdSearch/01/14987035622618?user=1
	100錠 (10錠×10)	 (01)14987035622519	(電子添文直接閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/bookSearch/01/14987035622519 (関連文書閲覧) https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/rdSearch/01/14987035622519?user=1

電子添文を印刷した文書の提供を希望される場合には、弊社コールセンターまでご要望くださいますようお願い申し上げます。

コールセンター: 0120-009-074 受付時間: 9:00~17:30 (土、日、祝日、休業日を除く)



Otsuka

製造販売元

株式会社大塚製薬工場

販売提携

大塚製薬株式会社

お問い合わせ先: 株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター TEL 0120-719-814 受付時間 9:00~17:30(土・日、祝日、弊社休業日を除く)