

日本標準商品分類番号

87 2139

薬価基準収載

2011年3月作成(第3版)

市販直後調査

平成22年12月～平成23年6月

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

●V₂-受容体拮抗剤●

劇薬、処方せん医薬品*

サムスカ[®]錠15^{mg}

トルバプタン錠

*：注意－医師等の処方せんにより使用すること

Samsca[®] tablets 15^{mg}

【警告】

本剤投与により、急激な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橋中心髄鞘崩壊症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。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は類似化合物（モザパプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
3. 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。〕
4. 高ナトリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

製造販売元



Otsuka 大塚製薬株式会社

目次

はじめに	1
効能・効果	2
用法・用量	2
警告	3
禁忌	4
効能・効果に関連する使用上の注意	5
用法・用量に関連する使用上の注意	6
使用上の注意	8
1. 慎重投与	8
2. 重要な基本的注意	10
3. 相互作用	13
4. 副作用	18
5. 高齢者への投与	27
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
7. 小児等への投与	29
8. 過量投与	30
9. 適用上の注意	31
引用文献	32

はじめに

心不全における体液貯留の治療の基本は水・ナトリウム貯留を防ぐことであり、利尿薬が適応されます。利尿薬は、心不全患者の体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血等）を軽減するための最も有効な薬剤であります。

心不全における体液貯留に対して使用される利尿薬は、主に塩類排泄型であります。その作用から低ナトリウム血症、低カリウム血症等の血清電解質低下や、降圧作用によるめまい、ふらつきが発現することがあるため、塩類排泄型利尿薬を増量・追加できないような心不全患者に対しては、塩類排泄を増加させない新しい作用機序の利尿薬が求められていました。一方、電解質の低下や低血圧等の副作用の懸念がない場合でも、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化等により、既存の利尿薬の効果が減弱し、効果不十分な場合もあります。そのような心不全患者に対しては、併用効果が期待できる作用機序の異なる利尿薬が求められていました。

大塚製薬株式会社は、電解質排泄の増加を伴わず過剰な水のみを排泄する「水利尿薬」の開発を目指し、抗利尿ホルモンであるバソプレシンに拮抗作用を示す化合物の合成を開始しました。その結果、腎集合管に存在するバソプレシン V_2 -受容体への結合を選択的かつ競合的に阻害する薬剤として、サムスカ錠15mgの有効成分である非ペプチド性 V_2 -受容体拮抗剤トルバプタンを合成しました。国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、ループ利尿薬（単独、サイアザイド系利尿薬の併用、抗アルドステロン薬の併用）による治療中の患者を対象とし、これら利尿薬治療によっても体液貯留が認められる患者を対象として有効性が確認され、2010年10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」を効能・効果として、製造販売承認を取得しました。

海外では、承認されている効能・効果は異なるが、米国、EU等で承認されています（2010年10月現在）。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助としてご活用願えれば幸甚に存じます。

本剤は、「市販直後調査」の対象となっておりますので、販売を開始してから6カ月間、先生方には新医薬品である本剤の安全使用にご留意の上、慎重にご使用いただくとともに、製薬企業においては副作用等の安全性情報のより一層迅速な把握及び提供を行い安全性確保に努めることが求められています。この制度の趣旨をご理解いただくとともにご協力を賜りたくお願い申し上げます。

お願い

弊社医薬品で副作用等を経験されました場合には弊社医薬情報担当者（MR）までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

効能・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

用法・用量

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。

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橋中心髄鞘崩壊症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。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照）

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、外来患者に対する使用経験はありません。

本剤投与時、特に本剤の効果が強く出る投与初期は、急激な水利尿により高ナトリウム血症や脱水症状を引き起こすおそれがあり、国内市販後において、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います。また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症^{*}を来すおそれがあります。本剤の投与を開始又は再開する際は、入院下で血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状などを注意深く観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、投与開始又は再開日には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し、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

「2. 重要な基本的注意(4)」の項、「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項の解説もご参照ください。

※橋中心髄鞘崩壊症 (Central pontine myelinolysis : CPM) とは^{1~3)}

CPM は、急性に出現する橋中心部の対称性の脱髄病変であり、脳橋部を中心とした周辺の髄鞘が変性を来し、意識障害と異常な精神症状を呈する疾患として報告されている。

CPM は、慢性アルコール中毒患者に多くみられるほか、低栄養状態、嘔吐、下痢、熱傷、利尿薬投与、水中毒、腎不全、肝不全、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) など、種々の病態に伴う低 Na 血症の急激な補正が重要な発症要因とされる。

神経・精神症状の重症度は、無症状から昏睡に至るまで様々である。神経症候には、痙性四肢麻痺、仮性球麻痺による構音障害や嚥下障害、外眼筋麻痺、痙攣などがあり、昏睡を含む意識障害、せん妄や錯乱、閉じ込め症候群など精神状態の異常も出現する。

禁 忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分又は類似化合物（ベンゾアゼピン環を有する化合物）に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けてください。ベンゾアゼピン環を有する化合物には、モザバプタン塩酸塩以外に、ベナゼプリル塩酸塩、ミルタザピン等があります。

なお、本剤は有効成分としてトルバプタン、添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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を含有しております。

2. 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]

（解説）

本剤は、腎集合管のバソプレシン V_2 -受容体に拮抗し、自由水の再吸収を抑制する水利尿薬であるため、無尿の患者に投与しても本剤の利尿効果が期待できません。

3. 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。]

（解説）

口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者は適切な水分補給ができないため、本剤を投与した場合、循環血漿量の過度の減少が起こり、高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。

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。]

（解説）

高ナトリウム血症の患者に本剤を投与した場合、本剤の水利尿作用により血清ナトリウム濃度が上昇し、高ナトリウム血症が増悪するおそれがあります。

5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

本剤は妊婦に対する使用経験はありません。

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ます。

また、動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児移行が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けてください。

「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の解説もご参照ください。

効能・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

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は他の利尿薬（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。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）

（解説）

本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させません。心不全における体液貯留の治療においては、ナトリウム及び水分を排泄する必要があると考えられております。

そのため、承認時までの国内臨床試験は、他の利尿薬に本剤の追加投与で実施しております。

したがって、本剤単独での使用経験はなく、その有効性及び安全性は確立しておりません。

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）治療において効果が十分でなく、体液貯留状態（下肢浮腫、頸静脈怒張又は肺うっ血等）が存在する場合に、本剤を使用してください。

なお、承認時までの国内臨床試験において、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はありません。

「2. 重要な基本的注意(1)」の項の解説もご参照ください。

用法・用量

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

(1) 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。〕

(解説)

本剤は、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の体液貯留所見（下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大）を改善したが、症状消失後の維持に関する有効性は確認していないことから、体液貯留所見が消失した場合は、本剤の投与を中止してください。

(2) 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。〕

(解説)

本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。したがって、心不全における体液貯留に伴う所見の全てが消失していなくても目標体重（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）まで回復した場合は、漫然と投与を継続しないでください。

(3) 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。（〔臨床成績〕の項参照）

(解説)

本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。したがって、体液貯留状態が改善しない場合には、更に投与を継続しても効果が期待できないことから、漫然と本剤の投与を継続しないでください。

(4) 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（7.5mg）から開始することが望ましい。（「1. 慎重投与(1)、(2)」の項参照）

(解説)

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度125mEq/L未満）の患者では、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を発現するおそれがあります。また、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

「1. 慎重投与(1)、(2)」の項の解説もご参照ください。

(5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照）

(解説)

口渇感が持続する場合には、本剤の投与で利尿作用が過剰に発現したことが考えられますので、患者の状態を観察しながら減量を考慮するなど注意して投与してください。

「2. 重要な基本的注意(3)」の項の解説もご参照ください。

(6) CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、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。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕（「3. 相互作用」の項及び〔薬物動態〕の項参照）

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されると考えられています。CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。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してください。

「3. 相互作用」の項の解説もご参照ください。

(7) 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。

(解説)

本剤は水利尿作用を有しており、尿量を増加させます。本剤の作用持続時間を考慮すると、午前中に投与することにより、夜間の排尿を避けられると考えられます。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）

（解説）

低ナトリウム血症の患者では、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により橋中心髄鞘崩壊症を発現するおそれがあります^{4,5)}。投与初期の急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、入院下で投与を開始し、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とともに、尿量及び臨床症状等を注意深く観察してください。

「2. 重要な基本的注意(5)」の項の解説もご参照ください。

(2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔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。〕（「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照）

（解説）

重篤な冠動脈疾患、脳血管疾患を有する患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。また、高齢者では、口渴感を訴えず、過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。

「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項の解説もご参照ください。

(3) 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。〕（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照）

（解説）

承認時までの国内臨床試験において、血清カリウム濃度が5.5mEq/Lを超える患者での使用経験はありませんが、本剤の水利尿作用により、循環血漿量が減少した際には、血清カリウム濃度が更に上昇し、高カリウム血症が増悪するおそれがあります。

「2. 重要な基本的注意(6)」の項の解説もご参照ください。

<参考>

高カリウム血症及び血清カリウム濃度を上げる薬剤

トルバプタンの投与に伴い細胞外液量が急激に減少し、血清カリウム濃度が上昇する可能性がある。血清カリウム濃度を上昇させることが知られている薬剤を投与中の患者及び血清カリウム濃度が5mEq/Lを超える患者では、投与開始後、血清カリウム濃度をモニターすること。

<米国添付文書 WARNINGS AND PRECAUTIONS>

(4) 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。] (「4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全」の項参照)

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、重篤な腎障害のある患者での使用経験はありませんが、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ります。

「4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全」の項の解説もご参照ください。

2. 重要な基本的注意

(1) 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、他の利尿薬と併用して使用すること。

(解説)

本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させません。心不全における体液貯留の治療においては、ナトリウム及び水分を排泄する必要があると考えられておりますので、ナトリウム排泄を増加させる他の利尿薬と併用してください。

(2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う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、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。

(解説)

本剤は、選択的に水を排泄する水利尿薬です。本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う副作用があらわれるおそれがあります。本剤投与中は、口渇感等の患者の状態を十分に観察し、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定してください。

(3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような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。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照）

(解説)

本剤の利尿作用が急激にあらわれた場合、循環血漿量の減少により血液濃縮を来すおそれがあります。観察を十分に行い、口渇、脱水などの症状が認められた場合には、適切な水分補給を行うようご指導ください。

「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項の解説もご参照ください。

(4) 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。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照）

(解説)

急激な血清ナトリウムの上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。本剤投与開始後24時間以内は、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してください。また、投与開始から1週間程度の期間に血清ナトリウム濃度の上昇が認められた重篤な高ナトリウム血症の副作用症例が報告されているため、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、適宜測定してください。

「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項の解説もご参照ください。

(5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、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。（「1. 慎重投与(1)」の項参照）

(解説)

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度125mEq/L未満）の患者に本剤を投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を発現するおそれがあります。橋中心髄鞘崩壊症の発現を防ぐため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

「1. 慎重投与(1)」の項の解説もご参照ください。

(6) 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。（「1. 慎重投与(3)」の項参照）

(解説)

急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により相対的に血清カリウム濃度を上昇させるおそれがありますので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。

「1. 慎重投与(3)」の項の解説もご参照ください。

(7)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。

(解説)

本剤投与により、めまい等が発現することがありますので、転倒に注意してください。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するよう指導してください。承認時までの国内臨床試験において、副作用として浮動性めまい4件/213例（1.9%）、体位性めまい2件/213例（0.9%）が報告されています。

3. 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。（〔薬物動態〕の項参照）

(解説)

薬物相互作用に関する注意喚起の一環として、代謝酵素の分子種等相互作用に関連する事項を記載しています。本剤の代謝に関与する肝薬物代謝酵素の分子種は主としてCYP3A4であると考えられています。また、本剤は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しています。

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、クラリスロマイシン 等 グレープフルーツジュース	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。	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。（〔薬物動態〕の項参照）
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	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。（〔薬物動態〕の項参照）
ジゴキシン	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。（〔薬物動態〕の項参照）
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。

(解説)

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、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	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。	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。（〔薬物動態〕の項参照）

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されると考えられています。CYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

<参考> (海外データ)

外国における健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった⁶⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン30mg	トルバプタン30mg + ケトコナゾール
	n=17	n=17
C_{max} (ng/mL)	174±65	606±141
t_{max} (h)	2.71±1.35	3.34±1.04
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1,460±653	7,877±3,145
$t_{1/2,z}$ (h) ^a	6.9±3.3	10.5±2.7

平均値±標準偏差

a：最終相の血漿（血清）中消失半減期

外国における健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュース（240mL）により服用した時、本剤の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった⁷⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg + 水	トルバプタン60mg + グレープフルーツジュース
	n=20	n=20
C_{max} (ng/mL)	320±77.5	602±175
t_{max} (h) ^a	3.00 (2.00_4.00)	3.00 (1.00_3.03)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	2,540±849 ^b	4,402±1,780 ^b
$t_{1/2,z}$ (h) ^c	5.1±1.1 ^b	5.7±2.3 ^b

平均値±標準偏差

a：中央値（最小値_最大値）

b：n=15

c：最終相の血漿（血清）中消失半減期

注) 本剤の用法・用量は「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。」です。

(社内資料)

(解説)

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	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。(〔薬 物動態〕の項参照)

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されると考えられています。肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有するリファンピシン、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) 含有食品等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下する可能性が考えられますので、併用にあたりは注意してください。

<参考> (海外データ)

外国における健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤の C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ1/6及び1/8になった⁸⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン240mg	トルバプタン240mg + リファンピシン
	n=15	n=15
C_{max} (ng/mL)	1,000 ± 436	168 ± 73.5
t_{max} (h) ^a	2.52 (1.00_12.00)	3.00 (1.50_6.02)
AUC_t (ng·h/mL)	11,600 ± 4,060	1,470 ± 686
$t_{1/2,z}$ (h) ^c	7.7 ± 3.9 ^b	ND

平均値±標準偏差

ND : 算出できなかった

a : 中央値 (最小値_最大値)

b : n=12

c : 最終相の血漿 (血清) 中消失半減期

注) 本剤の用法・用量は「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。」です。

(社内資料)

(解説)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン	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。（〔薬物動態〕の項参照）

本剤はP糖蛋白の阻害作用を有すると考えられています。ジゴキシシンと本剤を併用した場合、ジゴキシシンの血漿中濃度を上昇させる可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

<参考> (海外データ)

外国における健康成人において、ジゴキシシン0.25mgと本剤60mgの併用により、ジゴキシシンの $C_{ss, max}$ 及び AUC_{τ} は、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤の C_{max} と AUC_{24h} は、いずれも1.1倍になった⁹⁾。

ジゴキシシン 薬物動態パラメータ	ジゴキシシン (試験11日目) n=14	ジゴキシシン + トルバプタン60mg (試験16日目) n=14
$C_{ss, max}$ (ng/mL)	1.80±0.35	2.34±0.68
t_{max} (h) ^a	1.00 (0.50_3.00)	1.25 (1.00_3.00)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	19.9±2.87	23.4±3.21

平均値±標準偏差

a : 中央値 (最小値_最大値)

トルバプタン 薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg (試験1日目) n=14	トルバプタン60mg + ジゴキシシン (試験12日目) n=14
C_{max} (ng/mL)	401±155	441±163
t_{max} (h) ^a	2.00 (1.00_4.00)	2.00 (1.00_4.00)
AUC_{24h} (µg·h/mL)	3.71±1.93	3.80±1.21
$t_{1/2, z}$ (h) ^d	7.9±2.0 ^b	6.7±1.4 ^c

平均値±標準偏差

a : 中央値 (最小値_最大値)

b : n=12

c : n=8

d : 最終相の血漿 (血清) 中消失半減期

注) 本剤の用法・用量は「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。」です。

(社内資料)

(解説)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

本剤はP糖蛋白の基質であることから、シクロスポリン等のP糖蛋白阻害作用を有する薬剤と本剤を併用した場合、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りますので、併用にあたっては注意してください。

(解説)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

カリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、抗アルドステロン薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬及びレニン阻害薬と本剤を併用した場合、本剤の急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがありますので、併用にあたっては注意してください。

4. 副作用

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例 213 例中 143 例（67.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇 65 件（30.5%）、BUN 上昇 28 件（13.1%）、血中尿酸上昇 20 件（9.4%）等であった。

（解説）

承認時までの国内臨床試験の副作用報告に基づき記載しております。

国内臨床試験において認められた副作用については『副作用の種類別発現頻度一覧表』をご参照ください（26頁参照）。

(1) 重大な副作用

1) 腎不全 (0.1~5%未満) : 腎不全等の重度の腎障害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し、適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、重篤な副作用として腎不全(慢性腎不全)が2件/213例(0.9%)報告されています。

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が悪化し、腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能(BUN、Cr等)に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【腎不全症例(国内)】

副作用名・被疑薬	慢性腎不全の悪化・トルバプタン
患者(性・年齢)	女・80代
使用理由〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全〔連合弁膜症・慢性腎不全、陳旧性心筋梗塞、狭心症、心房細動、不眠症、便秘症、糖尿病、高尿酸血症、胃潰瘍、緑内障、アレルギー性鼻炎、肺うっ血、下肢閉塞性動脈硬化症、高脂血症、非持続性心室頻拍〕
投与量・投与期間	15mg/日・2日間
経過及び処置	
投与開始日 8:20	治験薬投与。
16:30	下肢浮腫なし。
22:30	咳嗽強く嘔吐。 尿量 1,100mL/日。
<u>投与2日目</u> 8:00 (最終投与日)	治験薬投与。
<u>18:00</u>	下肢浮腫なし。 尿量 1,370mL/日、BUN、クレアチニン値上昇認める。
中止1日目 8:00	嘔気あり。BUN、クレアチニン値更に悪化。 治験薬の服用できず、点滴加療へ変更。心不全悪化。 治療を優先させる為、治験中止。下肢浮腫なし。 尿量 1,250mL/日。
中止2日目 11:30	下肢浮腫なし。 尿量 980mL/日。
中止3日目 11:00	下肢浮腫なし。 尿量 950mL/日。
中止4日目 0:00	点滴チューブに引っかかり転倒。
中止5日目 16:00	心不全悪化、呼吸苦あり。 モルヒネ塩酸塩水和物 5mg 静脈注射。
中止6日目 6:00	腹部膨満あり。
中止7日目 17:00	下肢浮腫高度、顔面浮腫中等度。 BUN、クレアチニン悪化。 尿量 2,600mL/日。
中止11日目	BUN、クレアチニン値、過去データ推移内まで改善。

転 帰 : 中止11日目、回復

処置薬 : なし

併用薬 : スピロラクトン、フロセミド、ブロムヘキシシン塩酸塩、アスピリン、トリクロルメチアジド、酸化マグネシウム、シロスタゾール、ファモチジン、アトルバスタチンカルシウム水和物、アロプリノール、エプラジノン塩酸塩、アンプロキシソール塩酸塩、プロチゾラム、ジメモルファンリン酸塩

<臨床検査値>

	投与 5日前	投与 3日前	投与 2日前	投与 1日前	投与 開始日	投与2日目 (最終投与日) (発現日)	中止 1日目	中止 2日目	中止 3日目	中止 6日目	中止 7日目	中止 11日目	中止 13日目
収縮期血圧(mmHg)	99	111	132	108	95	117	117	106	92	—	106	—	—
拡張期血圧(mmHg)	52	75	84	72	62	70	73	85	56	—	62	—	—
脈拍数(/min)	90	72	80	92	70	121	75	119	98	—	92	—	—
赤血球(万/ μ L)	323	—	—	—	332	—	325	—	324	—	282	—	—
ヘモグロビン(g/dL)	10.5	—	—	—	10.9	—	10.5	—	10.7	—	9.4	—	—
ヘマトクリット(%)	30.6	—	—	—	31.6	—	30.6	—	30.8	—	26.7	—	—
白血球(/ μ L)	6,000	—	—	—	6,900	—	7,200	—	7,400	—	8,300	—	—
桿状核球(%)	1.0	—	—	—	0.0	—	0.0	—	1.0	—	0.0	—	—
分葉核球(%)	63.0	—	—	—	69.0	—	77.0	—	75.0	—	67.0	—	—
好酸球(%)	4.0	—	—	—	6.0	—	1.0	—	3.0	—	0.0	—	—
好塩基球(%)	1.0	—	—	—	0.0	—	0.0	—	1.0	—	0.0	—	—
単球(%)	5.0	—	—	—	5.0	—	6.0	—	9.0	—	8.0	—	—
リンパ球(%)	26.0	—	—	—	19.0	—	16.0	—	11.0	—	25.0	—	—
血小板(万/ μ L)	23.8	—	—	—	20.6	—	19.8	—	16.5	—	12.1	—	—
総蛋白(g/dL)	7.7	—	—	—	7.7	—	7.5	—	7.1	—	6.6	—	—
アルブミン(g/dL)	4.3	—	—	—	4.3	—	4.2	—	4.1	—	3.9	—	—
CK(CPK)(IU/L)	41	—	—	—	43	—	54	—	44	—	200	—	—
血糖(mg/dL)	182	—	—	—	119	—	129	—	151	—	105	—	—
総コレステロール(mg/dL)	180	—	—	—	168	—	159	—	141	—	128	—	—
トリグリセリド(mg/dL)	96	—	—	—	68	—	54	—	56	—	40	—	—
BUN(mg/dL)	51.8	—	—	—	63.1	67.3	68.9	—	65.0	76.7	82.5	61.3	59.6
クレアチニン(mg/dL)	2.48	—	—	—	3.08	3.24	3.30	—	3.08	4.11	4.26	2.64	2.50
尿酸(mg/dL)	10.1	—	—	—	10.5	—	10.8	—	10.0	—	10.0	—	—
Na(mEq/L)	133	—	—	—	131	130	129	—	132	129	126	134	132
K(mEq/L)	4.2	—	—	—	4.5	4.4	4.0	—	4.1	—	3.9	—	—
Cl(mEq/L)	92	—	—	—	90	—	88	—	92	—	86	—	—
Ca(mg/dL)	9.4	—	—	—	9.7	—	9.3	—	9.0	—	9.0	—	—
尿pH	6.5	—	—	—	7.0	—	5.5	—	6.5	—	6.0	—	—
尿蛋白(定性)	(-)	—	—	—	(+)	—	(+)	—	(+)	—	(-)	—	—
尿糖(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	—
尿潜血(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(3+)	—	(+)	—	—
尿カト体(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	—
尿ヒトリルビン(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	—
ウロビリノーゲン(定性)	(+)	—	—	—	(+)	—	(+)	—	(+)	—	(+)	—	—
尿量(mL/day)	—	—	1,300	950	850	1,100	1,370	1,250	980	—	—	—	—

2) 血栓塞栓症 (0.1~5%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ため、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し、適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、重篤な副作用として血栓塞栓症 (大脳動脈塞栓症、心臓内血栓 : 各1例) が2件/213例 (0.9%) 報告されています。

急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。本剤投与中は、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し、適切な処置を行ってください。

【血栓塞栓症症例 (国内)】

副作用名・被疑薬	脳塞栓症・トルバプタン
患者 (性・年齢)	女・70代
使用理由〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全〔拡張型心筋症・高血圧症、心房細動、2型糖尿病、心室性期外収縮、不眠症、変形性膝関節症、高尿酸血症、腰痛症、眼瞼浮腫、肺うっ血〕
投与量・投与期間	15mg/日・5日間
経過及び処置 投与開始日 <u>投与5日目 17:00</u> (最終投与日) 中止2日目 3:15 中止3日目 4:15 5:56 8:53	治験薬投与開始。 17時過ぎ入浴後、突然意識レベルが低下し、左上下肢の片麻痺、構音障害、左口角下垂が出現した。治験薬の投与は中止。CT上、明らかな出血・梗塞巣は認められなかったが、脳梗塞初期と判断。心房細動からの脳塞栓症を考え、梗塞治療 (エダラボン、濃グリセリン・果糖点滴) を開始した。 中枢性の無呼吸が出現し、頭部CTを実施。 広範囲の右中大脳動脈領域の梗塞が認められた。 呼吸状態悪化にてICU入室。人工呼吸管理となった。 突然心停止状態となった。 救命治療を施すも死亡を確認。

転 帰 : 中止3日目、死亡

処置薬 : エダラボン、濃グリセリン・果糖、乳酸リンゲル液、生理食塩液、維持液 (3)、チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤、フラビンアデニンジヌクレオチド、ジルチアゼム塩酸塩、アスコルビン酸、アトロピン硫酸塩水和物、ノルアドレナリン、アドレナリン

併用薬 : フロセミド、スピロノラクトン、カンデサルタンシレキセチル、カルベジロール、硝酸イソソルビド、インドメタシン、ワルファリンカリウム、アロプリノール

<臨床検査値>

	投与 5日前	投与 3日前	投与 2日前	投与 1日前	投与 開始日	投与 2日目	投与 3日目	投与 4日目	投与 5日目 (最終投与日) (発現日)	中止 1日目	中止 2日目	中止 3日目
収縮期血圧 (mmHg)	113	143	121	144	147	129	112	122	125	154	147	100
拡張期血圧 (mmHg)	79	98	99	94	78	90	84	78	98	115	78	60
脈拍数 (/min)	102	90	97	114	71	68	58	73	58	85	80	—
赤血球 (万/ μ L)	411	—	—	—	404	—	425	—	463	444	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	12.6	—	—	—	12.6	—	13.3	—	14.1	13.9	—	—
ヘマトクリット (%)	38.1	—	—	—	36.7	—	38.7	—	42.3	40.3	—	—
白血球 (/ μ L)	9,200	—	—	—	7,400	—	6,900	—	6,800	9,000	—	—
好中球 (%)	63.9	—	—	—	65.4	—	68.0	—	—	77.3	—	—
好酸球 (%)	1.5	—	—	—	1.6	—	2.3	—	—	0.8	—	—
好塩基球 (%)	2.4	—	—	—	0.4	—	0.4	—	—	0.4	—	—
単球 (%)	4.7	—	—	—	6.5	—	6.2	—	—	5.8	—	—
リンパ球 (%)	27.5	—	—	—	26.1	—	23.1	—	—	15.7	—	—
血小板 (万/ μ L)	25.9	—	—	—	23.4	—	25.0	—	27.5	25.9	—	—
プロトロンビン時間 (INR)	—	—	—	—	2.23	—	—	—	3.02	3.25	—	—
尿量 (mL/day)	—	—	1,800	1,800	2,200	2,800	3,050	2,800	3,200	—	—	—

3) **高ナトリウム血症** (頻度不明*) : 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。(「2. 重要な基本的注意(3)、(4)」の項参照)

* : 自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

(解説)

国内市販後において、重篤な副作用として高ナトリウム血症が報告されています。

急激な水利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少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ります。

本剤投与中は、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必要があります。

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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

なお、承認時までの国内臨床試験において、非重篤な副作用として高ナトリウム血症1例、血中ナトリウム増加2例が報告されています(26頁参照)。

「2. 重要な基本的注意(3)、(4)」の項の解説もご参照ください。

【高ナトリウム血症症例（国内）】

副作用名・被疑薬	高ナトリウム血症・トルバプタン、カルペリチド（遺伝子組換え）
患者（性・年齢）	女・90代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	心不全 〔慢性心不全の増悪、高血圧、虚血性心疾患、ペースメーカー植込み後、僧帽弁閉鎖不全症・慢性腎不全、急性冠症候群〕
投与量・投与期間	15mg/日・5日間 （中止1日間） 15mg/日・1日間 （中止2日間） 7.5mg/日・1日間、15mg/日・7日間
経過及び処置 投与2日前 投与開始日 投与2日目 <u>投与3日目</u> 投与4日目 投与5日目 （最終投与日） 再投与開始日 （中止2日目） （再投与最終投与日） 再投与中止1日目 再投与中止2日目 再々投与開始日 （再投与中止3日目） 再々投与2日目 再々投与3日目 再々投与4日目 再々投与7日目 （再々投与最終投与日）	血清Na値：143mEq/L。 フロセミド注 20mg 1 アンプル、カルペリチド（遺伝子組換え）0.025γ + 硝酸イソソルビド 2mg、トルバプタン 15mg/日を投与開始。 血清Na値：143mEq/L。 血清Na値：151mEq/L。口渇あり。 高ナトリウム血症が発現。口渇あり。血清Na値：154mEq/L。 カルペリチド（遺伝子組換え）中止、5%ブドウ糖輸液 1,000mL/日投与。 血清Na値：161mEq/L。興奮状態。 トルバプタン投与中止。5%ブドウ糖輸液 500mL/日投与。うっ血改善あり。 心不全の増悪あり。トルバプタン 15mg/日投与。フロセミド 20mg 1 アンプル静注。 不穏状態。抗精神病薬の投与。 血清Na値：153mEq/L。 トルバプタン 7.5mg/日で再開。肺高血圧増悪（TRPG：35mmHg）のため。 トルバプタン 15mg/日に増量。 血清Na値：148mEq/L。高ナトリウム血症は回復。 トリクロルメチアジド 2mg 追加。心不全は代償されている状態。 血清Na値：143mEq/L。元のレベルに戻る。

転 帰：再々投与3日目、回復

処置・処置薬：飲水制限の緩和・ブドウ糖輸液

併用薬：アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、硝酸イソソルビド、カンレノ酸カリウム、乳酸リンゲル液

<臨床検査値>

	正常 (下)	正常 (上)	投与 2日前	投与開始日			投与 2日目	投与 3日目	投与 4日目	投与 5日目	中止 1日目	
				15:37	17:29	23:30						
Na (mEq/L)	138	146	143	143	140	141	144	151	154	161	—	—
K (mEq/L)	3.6	4.9	4.4	4.2	3.9	3.8	3.9	4.0	—	3.9	—	—
Cl (mEq/L)	99	109	109	110	111	110	112	113	—	127	—	—
飲水量 (mL/day)	—	—	—	96 (16:00 以降のデータ)			730	—	—	—	—	—
尿量 (mL/day)	—	—	—	1,235 (16:00 以降のデータ)			3,150	3,715	2,530	1,570	810	—

	再投与 開始日	再投与中 止1日目	再投与中 止2日目	再々投与 開始日	再々投与 2日目	再々投与 3日目	再々投与 4日目	再々投与 5日目	再々投与 6日目	再々投与 7日目	再々投与 8日目
Na (mEq/L)	—	—	153	—	—	148	—	—	—	143	140
K (mEq/L)	—	—	3.9	—	—	4.1	—	—	—	3.5	3.4
Cl (mEq/L)	—	—	117	—	—	116	—	—	—	111	110
飲水量 (mL/day)	—	—	—	540	300	—	300	120	650	250	—
尿量 (mL/day)	1,390	1,270	620	580	780	940	980	900	970	1,060	270

副作用名・被疑薬	高ナトリウム血症、意識障害・トルバプタン
患者（性・年齢）	男・70代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全 〔心不全（うっ血性）・心筋梗塞、心房細動、糖尿病、脂質代謝異常、 難治性消化性潰瘍〕
投与量・投与期間	15mg/日・8日間
経過及び処置 投与開始日	血清Na値：140mEq/L、輸液量：1,320mL。 カルペリチド（遺伝子組換え）をトルバプタン投与13日前に終了し、 急性増悪を脱したところに、呼吸困難感、下肢浮腫の改善にトルバプタン （15mg/日）投与開始。
投与3日目 9:00	血清Na値：148mEq/Lと上昇した。輸液量：680mL。
投与4日目 23:00	食欲低下。
<u>投与5日目</u> 9:00	高ナトリウム血症が発現。 血清Na値：154mEq/L。 体重が減少し、心不全症状が軽減。呼吸困難感、下肢浮腫の改善が見ら れる。
投与8日目 9:00 （最終投与日）	キシリトール輸液（1,000mL/日）点滴開始。輸液量：510mL。 血清Na値：167mEq/L。意識障害が発現。トルバプタンを中止した。 輸液量：405mL。
中止1日目 10:00	つじつまがあわないことを言うなどの意識障害が出現した。 血清Na値：169mEq/Lと上昇した。
中止2日目	血糖上昇、BUN上昇が発現。輸液量：360mL。血糖：506mg/dL。BUN：38mg/dL。
中止3日目	キシリトール輸液投与中止。輸液量：870mL。
中止7日目	血清Na値：153mEq/L。輸液量：720mL。血糖：443mg/dL。BUN：51mg/dL。 高ナトリウム血症、意識障害は軽快。 血清Na値：138mEq/Lと徐々に血清Na値は低下傾向を示した。 反応性も改善傾向である。血糖：276mg/dL。BUN：45mg/dL。BUN上昇は 未回復。
中止8日目	血糖上昇は軽快。血糖：184mg/dL。

転 帰：中止7日目、軽快

処置薬：キシリトール輸液

併用薬：フロセミド、テルミサルタン、アスピリン、ワルファリンカリウム、ラベプラゾールナトリウム、オルプリノン塩酸塩水和物、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）

<臨床検査値>

	正常 (下)	正常 (上)	投与 7日前	投与 4日前	投与 直前	投与 2日目	投与 3日目	投与 4日目	投与 5日目	投与 6日目
Na (mEq/L)	135	146	143	145	140	—	148	—	154	—
K (mEq/L)	3.5	4.8	2.3	2.5	2.8	—	3.1	—	3.5	—
Cl (mEq/L)	98	108	—	—	—	—	—	—	—	—
尿量 (mL/day)	—	—	1,070	1,290	2,635	1,640	2,010	2,160	2,430	2,620

	投与 7日目	投与 8日目	中止 1日目	中止 2日目	中止 3日目	中止 4日目	中止 5日目	中止 6日目	中止 7日目	中止 8日目
Na (mEq/L)	—	167	169	—	153	—	—	—	138	—
K (mEq/L)	—	4.3	4.0	—	5.2	—	—	—	4.4	—
Cl (mEq/L)	—	—	116	—	109	—	—	—	—	—
尿量 (mL/day)	3,600	3,000	1,530	1,120	1,600	1,400	1,240	930	—	1,320

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明*
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器	口渇、便秘	悪心、下痢	食欲不振
循環器		血圧低下	
代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血	
その他		倦怠感、発熱	無力症

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

副作用の種類別発現頻度一覧表

調査症例 213 例中 143 例 (67.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

	承認時
調査症例数	213
副作用発現症例数	143
副作用発現件数	313
副作用発現症例率 (%)	67.1

副作用名	副作用発現件数 (%)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (0.5)
血液濃縮	1 (0.5)
代謝および栄養障害	
脱水	8 (3.8)
高カリウム血症	1 (0.5)
高ナトリウム血症	1 (0.5)
低血糖症	1 (0.5)
低ナトリウム血症	3 (1.4)
精神障害	
不眠症	3 (1.4)
神経系障害	
大脳動脈塞栓症	1 (0.5)
浮動性めまい	4 (1.9)
体位性めまい	2 (0.9)
頭痛	1 (0.5)
傾眠	1 (0.5)**
心臓障害	
心房細動	1 (0.5)
心房粗動	1 (0.5)
徐脈	1 (0.5)
心不全	3 (1.4)
頻脈	2 (0.9)
心室性期外収縮	2 (0.9)
心室性頻脈	4 (1.9)
心臓内血栓	1 (0.5)
血管障害	
起立性低血圧	1 (0.5)
ほてり	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1 (0.5)
発声障害	1 (0.5)
労作性呼吸困難	1 (0.5)
鼻出血	1 (0.5)
胃腸障害	
口唇炎	1 (0.5)
便秘	12 (5.6)**
下痢	2 (0.9)
消化不良	1 (0.5)
口唇乾燥	1 (0.5)
悪心	1 (0.5)
口腔内不快感	1 (0.5)
胃不快感	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)
嘔吐	2 (0.9)
肝胆道系障害	
肝機能異常	3 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	1 (0.5)
紅斑	1 (0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)**
そう痒症	1 (0.5)
発疹	2 (0.9)

副作用名	副作用発現件数 (%)
腎および尿路障害	
夜間頻尿	2 (0.9)**
頻尿	14 (6.6)
多尿	1 (0.5)
慢性腎不全	2 (0.9)
腎機能障害	3 (1.4)
全身障害および投与局所様態	
胸痛	2 (0.9)
倦怠感	7 (3.3)
発熱	1 (0.5)**
口渇	65 (30.5)
臨床検査	
アフェン・アミトランスフェラーゼ ^α 増加	1 (0.5)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ ^α 増加	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)
血中クロール増加	1 (0.5)
血中コレステロール増加	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ ^{CK-MB} 増加	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	19 (8.9)
血中ブドウ糖増加	6 (2.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.9)
血液浸透圧上昇	3 (1.4)
血中カリウム減少	1 (0.5)
血中カリウム増加	13 (6.1)
血圧低下	3 (1.4)**
血圧上昇	1 (0.5)
血中ナトリウム増加	2 (0.9)
血中トリグリセリド増加	2 (0.9)
血中尿素増加	28 (13.1)
血中尿酸増加	20 (9.4)
心電図 QT 延長	1 (0.5)
心電図 ST 部分下降	1 (0.5)
好酸球数増加	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ ^{γ-GT} 増加	3 (1.4)
尿中血陽性	1 (0.5)
心拍数増加	1 (0.5)
心音異常	1 (0.5)
肝機能検査異常	2 (0.9)
リンパ球数減少	1 (0.5)
血小板数減少	3 (1.4)
白血球数減少	1 (0.5)
尿中ウロビリリン陽性	1 (0.5)
神経学的検査異常	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ ^{ALP} 増加	3 (1.4)
腎機能検査異常	1 (0.5)
リンパ球形態異常	1 (0.5)

副作用発現件数 (%) は、(副作用発現件数/調査症例数) × 100

MedDRA 基本語による集計 (MedDRA Ver 11.0)

※うち 1 例は 2 回同じ事象を発現したが、1 例 (1 件) として集計した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性が考えられます。更に、高齢者では脱水症状を起こしやすいとされており、本剤による急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少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ます。また、口渇感等を訴えず、過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。したがって、高齢者ではより利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

<参考>【薬物動態】6. その他

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¹⁰⁾。

(添付文書)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔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¹¹⁾。また、動物実験（ウサギ¹²⁾、ラット¹³⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕

（解説）

本剤は妊婦に対する使用経験はありません。

動物実験（妊娠6日～18日のウサギ1,000mg/kg/日）で催奇形性（小眼球症、眼瞼開存、口蓋裂、短肢、四肢の骨格奇形）及び胚・胎児死亡が報告されています。また、動物実験（妊娠9日～11日のウサギ1,000mg/kg/日、妊娠18日のラット30mg/kg）で胚あるいは胎児移行が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないでください。

また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤服用中は妊娠しないように、適切な避妊を行うように指導してください。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている¹³⁾。〕

（解説）

本剤は授乳中の女性患者に対する使用経験はありません。

動物実験（ラット）で乳汁中にトルバプタンが移行することが報告されています。

分娩後14日のラットに¹⁴C-トルバプタン（30mg/kg）を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後8時間に C_{max} 33.249 μ g eq/mLを示しました。乳汁中の放射能濃度は血液中濃度の1.5～15.8倍であり、高い乳汁移行性が認められました。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

（解説）

本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておりませんので、小児等に対する安全性は確立していません。

8. 過量投与

徴候、症状：

多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置：

呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

(解説)

本剤の利尿作用は用量依存的であり、過量投与の場合、過度の利尿による症状（脱水、血液濃縮、体液量の減少、血漿中電解質濃度の変化等）があらわれることが考えられます。このような症状があらわれた場合は、電解質及び体液のバランスを注意深く観察しながら、必要に応じて水分及び電解質の補給を行なってください。水分の経口摂取で対応できない場合には低張液を静脈内投与してください。

なお、健康成人を対象とした国内臨床試験では、単回投与で120mg/日、反復投与で120mg/日まで使用された報告があります。

また、トルバプタンは、ヒト血漿蛋白との結合率が高い (>98%) ため、血液透析はトルバプタンの除去には有効ではないと考えられます。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(解説)

本剤の包装には一部PTP(Press Through Package)を使用しているものがあるため、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)に基づき、PTP誤飲対策の一環として記載しました。

引用文献

- 1) 松井真：今日の診断指針第6版（総編集/金澤一郎ほか），P669-P671，医学書院，2010
- 2) 葛原茂樹：新臨床内科学第9版（監修/高久史磨ほか），P1167，医学書院，2009
- 3) 野本達也ほか：内科，**97**(5)，812-815，2006
- 4) Verbalis, J. G. : Diseases of the Kidney and urinary tract. 7th ed., P2511-P2548, Philadelphia, 2001
- 5) Adroge, H. J. et al. : N. Engl. J. Med., **342**, 1493-1499, 2000
- 6) Leese, P. T. : 社内資料（ケトコナゾールとの相互作用），2000
- 7) Goldwater, D. R. : 社内資料（グレープフルーツジュースとの相互作用），2005
- 8) Morrison, R. A. : 社内資料（リファンピシンとの相互作用），2006
- 9) Shoaf, S. E. et al. : J Clin Pharmacol. , Aug2, 2010（掲載予定）
- 10) Carlson, J. D. : 社内資料（年齢、性別による影響），2001
- 11) 宮武昌也：社内資料（ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験Ⅱ），1999
- 12) 上杉透：社内資料（妊娠ウサギにおけるトキシコキネティクス：胚への移行），2005
- 13) 白仁田明生：社内資料（ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行），2005

V₂-受容体拮抗剤(トルバプタン錠)

劇薬、処方せん医薬品 **サムスカ錠[®]15mgの概要** 注意－医師等の処方せんにより使用すること

規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	日本標準商品分類番号	87 2139
		承認番号	22200AMX00956
貯法	室温保存	薬価収載	2010年12月
使用期限	製造後3年(外箱等に表示)	販売開始	2010年12月

【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橋中心髄鞘崩壊症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。〔2. 重要な基本的注意(4)〕の項及び〔4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
 1. 本剤の成分又は類似化合物(モザパタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者
 2. 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]
 3. 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。]
 4. 高ナトリウム血症の患者[本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]
 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

組成・性状等

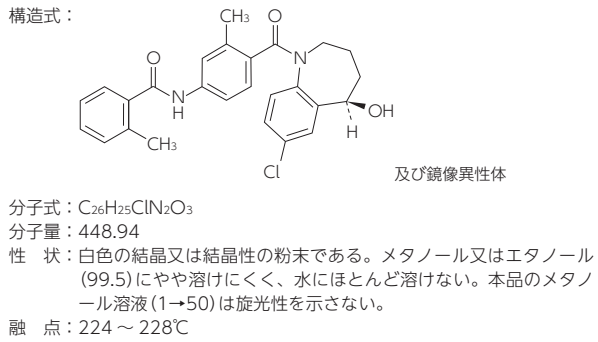
1. 組成

販売名	有効成分	添加物
サムスカ錠15mg	1錠中 トルバプタン15mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
サムスカ錠15mg	青色の割線入りの素錠		8	3.1	約180

3. 有効成分に関する理化学的知見
 一般名：トルバプタン〔Tolvaptan (JAN)〕
 化学名：N-[4-[(5R)-7-Chloro-5-hydroxy-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl]-2-methylbenzamide



効能・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〔効能・効果に関連する使用上の注意〕
 本剤は他の利尿薬(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。〔2. 重要な基本的注意(1)〕の項参照)

用法・用量
 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。
《用法・用量に関連する使用上の注意》
 (1) 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。〕
 (2) 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。〕
 (3) 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。〔臨床成績〕の項参照)
 (4) 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(7.5mg)から開始することが望ましい。〔1. 慎重投与(1)、(2)〕の項参照)
 (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔2. 重要な基本的注意(3)〕の項参照)
 (6) CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、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。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕〔3. 相互作用〕の項及び〔薬物動態〕の項参照)
 (7) 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。

※使用上の注意
 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 (1) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者[急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。]〔2. 重要な基本的注意(5)〕の項参照)
 (2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者[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。]〔4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症〕の項及び〔5. 高齢者への投与〕の項参照)
 (3) 高カリウム血症の患者[本剤の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。]〔2. 重要な基本的注意(6)〕の項参照)
 (4) 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。]〔4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全〕の項参照)
 2. 重要な基本的注意
 (1) 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、他の利尿薬と併用して使用すること。
 (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う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、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
 (3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような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。〔4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照)
 (4) 本剤投与開始後24時間以内に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。〔4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照)
 (5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、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。〔1. 慎重投与(1)〕の項参照)

(6) 本剤の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。〔1. 慎重投与(3)〕の項参照)
 (7) 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。
 3. 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。〔薬物動態〕の項参照)
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、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	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。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度が上昇させる。〔薬物動態〕の項参照)
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウトチリソウ(St. John's Wort)、セントジョーンズワート)含有食品	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が减弱するおそれがあるため、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。〔薬物動態〕の項参照)
ジゴキシン	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。〔薬物動態〕の項参照)
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。

Samsca® tablets 15^{mg}

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 アリスクリンフマル酸塩等	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。

※使用上の注意

4. 副作用

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例213例中143例(67.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇65件(30.5%)、BUN上昇28件(13.1%)、血中尿酸上昇20件(9.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 腎不全**(0.1~5%未満)：腎不全等の重度の腎障害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し、適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症**(0.1~5%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ため、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し、適切な処置を行うこと。
- 高ナトリウム血症**(頻度不明*)：本剤の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。〔**2. 重要な基本的注意**(3)、(4)〕の項参照

臨床成績

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるような心性不全患者を対象に、本剤15mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、本剤15mg群-1.54±1.61kg(ベースライン：59.42±12.30kg、53例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.45±0.93kg(ベースライン：55.68±12.60kg、57例)であり、本剤投与群では、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)。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)。

表 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	トルバパタン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)

薬効薬理

1. 薬理作用

(1) パソプレシンV₂-受容体拮抗作用

トルバパタンは、ヒトパソプレシンV₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識パソプレシンのV₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトパソプレシン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、パソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、パソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトパソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、0.43±0.06nmol/Lであった。

(2) 利尿作用

トルバパタンは、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)。

(3) 抗浮腫作用

トルバパタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発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。

2. 作用機序

トルバパタンは、パソプレシンV₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのパ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。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明*
神経系		めまい、頭痛	
消化器	口渇、便秘	悪心、下痢	食欲不振
循環器		血圧低下	
代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血	
その他		倦怠感、発熱	無力症

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔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。また、動物実験(ウサギ、ラット)で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、症状：
多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置：
呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

包装

サムスカ錠15mg：20錠・100錠(PTP)、100錠(プラスチックボトル入)

(投薬期間制限医薬品に関する情報)

本剤は新医薬品であるため、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号(改正：平成22年3月5日付 厚生労働省告示第76号)に基づき、平成23年12月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

◇本剤の詳細については、添付文書をご参照ください。また、「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

