

— 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。 —

V₂-受容体拮抗剤

トルバプタン製剤

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

トルバプタン OD錠 7.5mg/15mg・顆粒1%「サワイ」

適正使用のお願い

— 高ナトリウム血症・重篤な肝機能障害について —

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

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

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(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。]

沢井製薬株式会社

はじめに

トルバプタンOD錠7.5mg/15mg「サワイ」・トルバプタン顆粒1%「サワイ」(以下、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」、「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・効果で承認されています。

※トルバプタンOD錠15mg「サワイ」を除く

本冊子では、本剤を適正に使用していただくために高ナトリウム血症及び重篤な肝機能障害に関する注意事項を記載しています。本剤の投与にあたりましては、最新の電子添文及び本冊子の記載事項についてご留意いただき、適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

参考：本剤の効能・効果

	OD錠7.5mg 顆粒1%	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	○	○
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	○	—

○：承認効能・効果あり —：承認なし

目次

本剤を投与する前にご確認ください……………	2
ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な 心不全における体液貯留に対して本剤を投与する際に必ずご確認ください……………	3
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に対して本剤を投与する際に必ずご確認ください……………	5
外来移行時には以下の点にご注意ください……………	7



本剤を投与する前にご確認ください

1. 効能ごとに用量が異なることに注意してください。

	用法及び用量(通常)
心不全における体液貯留	15mgを1日1回
肝硬変における体液貯留	7.5mgを1日1回

- ・用量については、半量あるいは低用量から開始することが望ましい患者がいますので、最新の電子添文を必ずご確認ください。

2. 本剤投与時は、血清ナトリウム濃度の測定が必要です。

- ・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してください。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してください。
- ・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(高齢者や低体重の患者等)は、半量から開始することを考慮してください。また、このような患者は、体液量が少ないため、投与中においても一層の注意をお願いいたします。
- ・高ナトリウム血症や脱水の発現防止のために、適切な水分補給を行うよう指導してください。
- ・循環血漿量の減少により高ナトリウム血症や脱水のおそれがあるため、口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者(肝性脳症など)には禁忌です。

3. 重篤な肝機能障害の発現を避けるため、肝機能検査を行ってください。

- ・本剤の投与により肝機能障害があらわれ、急性肝不全に至ることがあります。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・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ってください。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行ってください。
- ・本剤の適応外ですが、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)¹⁾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例に認められました。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くなりました(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ました。

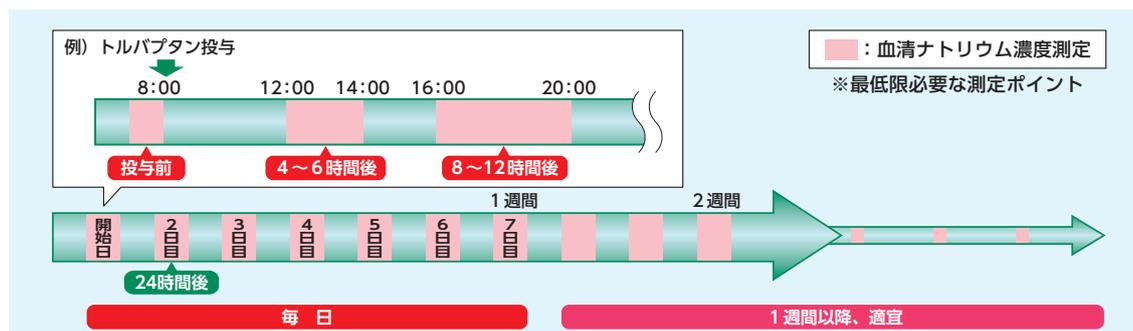
1)Torres, V. E. et al. : N. Engl. J. Med., 2012 ; 367(25) : 2407-2418

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な 心不全における体液貯留に対して本剤を投与する際に必ずご確認ください

1. 高ナトリウム血症の発現に注意してください。

血清ナトリウム濃度の測定について

- ・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してください。**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。



投与中の血清ナトリウム濃度の上昇について

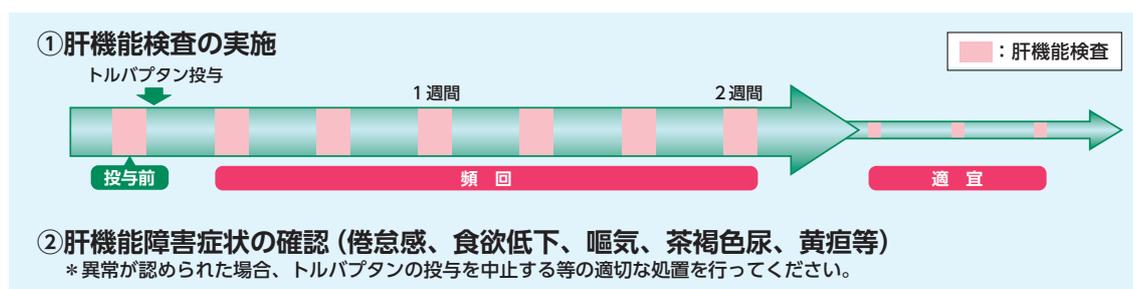
- ・本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともあります。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渴、脱水等の症状の観察を十分に行ってください。
口渴感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行ってください。
正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行ってください。
- ・本剤により過剰な自由水が排泄されて生じた高ナトリウム血症の治療には、5%糖液による補正が有用です。
- ・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ります。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ってください。
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ってください。
- ・血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者において、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止してください。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ります。

患者への適切な水分補給の指導について

- ・ 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してください。
- ・ 脱水症状(口渇感の持続、皮膚乾燥、目標体重より大幅な体重減少)がみられた場合は、医師に連絡するよう指導してください。
- ・ 浸透圧性脱髄症候群(手足のまひ、発音が不明瞭になる等)の症状がみられた場合は、医師に連絡するよう指導してください。

2. 重篤な肝機能障害の発現に注意してください。

- ・ 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ります**。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**に肝機能検査を行ってください。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、**適宜**検査を行ってください。



3. 漫然と投与を継続しないでください。

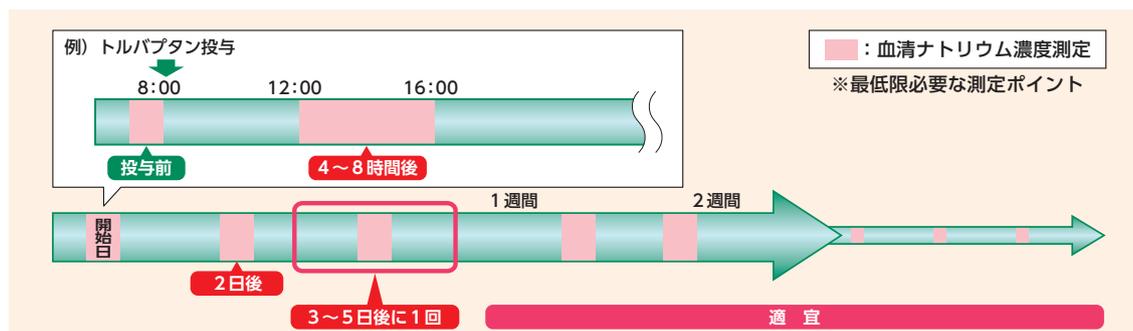
- ・ 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないでください。
- ・ 目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないでください。国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。

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に対して本剤を投与する際に必ずご確認ください

1. 高ナトリウム血症の発現に注意してください。

血清ナトリウム濃度の測定について

- ・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してください。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**測定してください。



投与中の血清ナトリウム濃度の上昇について

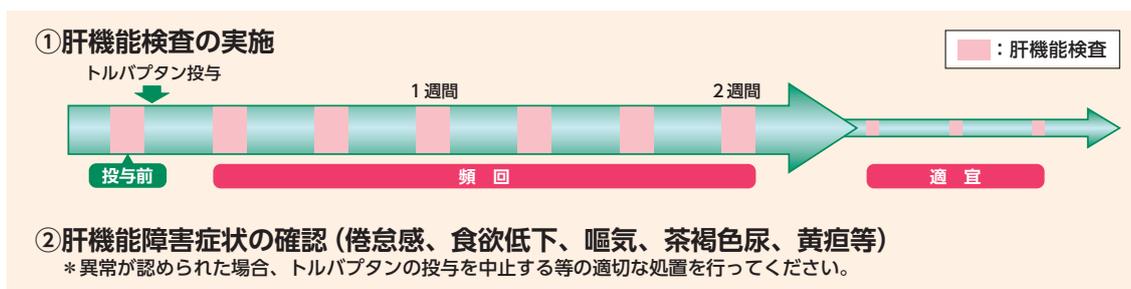
- ・本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともあります。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渴、脱水等の症状の観察を十分に行ってください。
口渴感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行ってください。
正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行ってください。
- ・本剤により過剰な自由水が排泄されて生じた高ナトリウム血症の治療には、5%糖液による補正が有用です。
- ・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ります。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ってください。
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ってください。
- ・血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者において、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止してください。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ります。

患者への適切な水分補給の指導について

- ・ 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してください。
- ・ 脱水症状(口渇感の持続、皮膚乾燥、急激な体重減少)がみられた場合は、医師に連絡するよう指導してください。
- ・ 浸透圧性脱髄症候群(手足のまひ、発音が不明瞭になる等)の症状がみられた場合は、医師に連絡するよう指導してください。

2. 重篤な肝機能障害の発現に注意してください。

- ・ 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ります。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**に肝機能検査を行ってください。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、**適宜**検査を行ってください。



- ・ 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**してください。
- ・ 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ります。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してください。

3. 漫然と投与を継続しないでください。

- ・ 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でください。
- ・ 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**にとどめてください。

外来移行時には以下の点にご注意ください

- ・ 外来移行を考慮される場合、少なくとも血行動態の安定、臨床症状の安定、過度の水利尿や高ナトリウム血症・高カリウム血症・肝機能障害等の有害事象が生じる危険性が低い状態であることを確認してください。
- ・ 外来に移行する際には、本剤投与中の注意点と同様に、適切な水分補給と毎日の体重測定にて、脱水を予防し、体液貯留の状態を把握することが重要です。
- ・ 外来移行時には、念のため患者が口渇を感じ飲水が可能な状態であることを今一度ご確認ください。
- ・ 外来へ移行する際は以下の事項について、患者へ説明を行ってください。
 - ◆ 医師の指示通りに服用し、患者自身の判断で服用する量を変えたり、中止したりしないようにすること。
 - ◆ 本剤服用中に口渇等が認められた場合には、適切に水分補給すること。
 - ◆ 病気の状態を確認するために、医師の指示に従い、毎日決められた時間に体重を測定し、記録すること。(体重の増減は体液貯留の悪化/改善の指標となることや、過度の体重減少は脱水を示唆することから、体重測定の重要性を説明してください。)
 - ◆ 体に異常を感じた場合や気になることがある場合は、すぐに医師の診察を受けること。