

トルバプタンOD錠、顆粒「トローワ」を処方いただく前に 心不全における体液貯留

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

トルバプタンOD錠7.5mg/15mg「トローワ」 トルバプタン顆粒1%「トローワ」

トルバプタン口腔内崩壊錠

トルバプタン顆粒

TOLVAPTAN OD TABLETS 7.5mg/15mg “TOWA”

TOLVAPTAN GRANULES 1% “TOWA”

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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。]

トルバプタンOD錠、顆粒「トローワ」を処方いただく前に必ずご確認ください。

心不全における体液貯留；2頁参照

- ・効能毎に用法及び用量が異なりますのでご注意ください。
- ・トルバプタンOD錠、顆粒「トローワ」投与時は、血清ナトリウム値の測定が必要です。
- ・重大な肝機能障害の回避のためのモニタリングが必要です。



トルバプタンOD錠、顆粒「トーフ」を処方いただく前に

はじめに	1
------	---

心不全における体液貯留に対して本剤を処方いただく前に

必ずご確認ください事項	2
効能又は効果、用法及び用量	3
効能又は効果	3
用法及び用量	3
投与前の注意点	5
用量に関する考え方	5
水分補給に関する考え方	6
水分・ナトリウムに関する注意点	7
投与初期の水分・ナトリウムのモニタリングに関する考え方	8
血清ナトリウムのモニタリングに関する考え方	10
重篤な肝機能障害について	11
肝機能検査に関する考え方	11
肝機能のモニタリングに関する考え方	12
体重管理について	13
外来移行時の注意点	15

トルバプタンOD錠、顆粒「トーフ」の概要

CYP3A4阻害剤との相互作用について	17
相互作用	17
薬物相互作用	17
めまいの発現について	18
重要な基本的注意	18

はじめに

本剤は、トルバプタンを有効成分とするバソプレシンV₂-受容体拮抗剤です。腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害し、電解質排泄を伴わずに水利尿作用を示します。本剤はこの作用により心不全患者の過剰な水分を除去します。

本剤はこれまでの利尿薬とは作用機序が異なるため、投与初期には本剤の作用や患者の状態を十分に確認する必要があります。また、水分摂取においてもこれまでの利尿薬と異なる指導が必要です。

本冊子は、本剤を安全かつ適正に使用していただくために、特にご留意いただきたい内容を中心に解説したものです。本剤を使用していただく前に本冊子をご熟読いただき、安全確保にご留意いただきますようお願い申し上げます。

また、本剤の使用にあたりましては、最新の電子添文をご確認ください。

必ずご確認ください事項

効能毎に上限用量が異なることにご注意ください。

効能又は効果	用法及び用量(通常) 1日1回
心不全における体液貯留	15mg(上限用量)

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。

▶5頁「用量に関する考え方」参照

<7.用法及び用量に関連する注意 7.3> (抜粋)

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。

本剤投与時は、血清ナトリウム値の測定が必要です。

●トルバプタン製剤投与により、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。

🔗1. 警告 参照

●血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者又は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(7.5mg)からの投与も考慮してください。また、このような患者は、体液量が少ないため、投与中も一層の注意をお願いします。

●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指導してください。

●口渇を感じない又は水分摂取困難な患者は禁忌です。

重大な肝機能障害の回避のためのモニタリングが必要です。

●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。

●重大な肝機能障害の回避のため、モニタリングが必要です。

●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。

🔗8. 重要な基本的注意 8.5 参照

効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果

トルバプタンOD錠7.5mg/15mg、顆粒1%[トーフ]

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

用法及び用量

●心不全における体液貯留の場合

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。

《7. 用法及び用量に関連する注意》

〈心不全における体液貯留〉

- 7.1 CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。[10.2、16.7.1-16.7.3参照]
- 7.2 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。
- 7.3 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。
- 7.4 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。
- 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]

本剤の成人における1日通常用量（上限用量）は、心不全における体液貯留の場合15mgであり、肝硬変における体液貯留の7.5mgとは用量が異なることにご留意ください。

解説

7.1 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、フルコナゾール、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、心不全における体液貯留の通常用量(1日1回15mg)から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。

[🔗10. 相互作用、16. 薬物動態 16.7 薬物相互作用 参照](#)

7.3 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では、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います。

そのため、トルバプタン製剤の国内臨床試験は、他の利尿薬にトルバプタン製剤を追加投与して実施されました。

したがって、トルバプタン製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、トルバプタン製剤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。

投与前の注意点

用量に関する考え方

本剤は塩類排泄型利尿薬とは異なり、水分を選択的に排泄させる水利尿薬です。特徴として投与開始直後に大きな水利尿効果が発現するため、本剤投与時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により起こる浸透圧性脱髄症候群、及び急激な利尿による脱水症状に注意が必要です。

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です。

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く、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等を考慮してください。

なお、本剤の成人における1日通常用量(上限用量)は、心不全における体液貯留の場合が15mg、肝硬変における体液貯留の場合が7.5mgと異なりますのでご留意ください。

[🔗 1. 警告、7. 用法及び用量に関連する注意 7.1、7.5 参照](#)

患者に説明・指導していただきたいこと

- ・ グレープフルーツジュースと一緒に飲まないよう患者を指導してください。
- ・ 他の薬を使用している場合や、新たに使用する場合は医師又は薬剤師に相談するよう指導してください。

水分補給に関する考え方

体液貯留状態にある心不全の患者の治療では、塩分制限に加えて水分制限も、実施される場合もあります。本剤投与により水利尿作用が強く発現した場合にも、引き続き水分制限を行うと脱水及び高ナトリウム血症を来すおそれがあります。本剤の利尿作用が過剰に発現し血清浸透圧が上昇すると口渇が持続しますので、脱水及び高ナトリウム血症の発現防止や脱水症状を放置させないために、患者に対して以下の内容をご指導ください。また、口渇感が持続する場合には、減量を考慮してください。

患者に説明・指導していただきたいこと

- ・ 本剤投与中に口渇等が認められた場合には、適切に水分補給するよう患者を指導してください。
- ・ 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。

🔗 8. 重要な基本的注意 8.2、8.3、8.4 参照

水分・ナトリウムに関する注意点

本剤は入院下で投与を開始又は再開すること。

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ります。

[🔗 1. 警告 参照](#)

■ 浸透圧性脱髄症候群¹⁾

浸透圧性脱髄症候群は低Na血症の急速な是正後に生じる。症状は四肢麻痺や仮性球麻痺などを認め、重篤な場合は死に至る。

浸透圧性脱髄症候群は橋で生じやすいため、橋中心性髄鞘崩壊症とも呼ばれるが、橋以外の基底核や視床にも病変を認めることがある。病変部位は頭部MRI(magnetic resonance imaging)のT1強調画像で低信号、T2強調画像、FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)像では高信号として認められる。

1) 有馬寛:日内会誌, 103(4), 849-854, 2014一部抜粋

投与初期の水分・ナトリウムのモニタリングに関する考え方

本剤は塩類排泄型利尿薬とは異なり、水分を選択的に排泄させる水利尿薬です。特徴として投与開始直後に大きな水利尿効果が発現するため、本剤投与初期には、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあります。また、急激な利尿により脱水症状を来すおそれがありますので、入院下で投与開始又は再開する必要があります。本剤投与開始又は再開後は、血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること(10頁参照)や、口渇感等の患者の状態を観察し、体重、血圧、脈拍数、尿量などを頻回に測定し、脱水症状に注意する必要があります。

👉 1. 警告、8. 重要な基本的注意 8.3 参照

■ 急激な血清ナトリウム濃度の上昇により起こるおそれのある

浸透圧性脱髄症候群及び高ナトリウム血症への対策

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ことから投与初日の血清ナトリウム濃度の測定が重要です。また、急激な水利尿による高ナトリウム血症を来すおそれがあることから、投与初日以降も血清ナトリウム濃度の測定が必要です。

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。

これらの測定結果により、必要に応じて、飲水量を増量させたり、輸液(5%ブドウ糖液)により、血清ナトリウム濃度の上昇が1日(24時間)当たり12mEq/Lを超えないように注意してください。また、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てください。

👉 8. 重要な基本的注意 8.8、11. 副作用 重大な副作用 11.1.4 参照

■ 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者への投与

血清ナトリウム濃度が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、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあります。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。

👉 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.3、11. 副作用 重大な副作用 11.1.4 参照

心不全における体液貯留に対して本剤を処方いただく前に

■ 高カリウム血症について

本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。

🔗 8. 重要な基本的注意 8.1、9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.2 参照

■ 脱水について

急激な水利尿により、意識障害に至った脱水症状が報告されております。

体液貯留状態にある心不全の患者の治療では、塩分制限に加えて水分制限も実施される場合もあります。本剤投与により水利尿作用が強く発現した場合にも引き続き水分制限を行うと脱水を来すおそれがあります。

そのため、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、口渇感など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してください。口渇、脱水等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。

🔗 1. 警告、8. 重要な基本的注意 8.3、8.4 参照

患者に説明・指導していただきたいこと

- ・ 本剤投与中に口渇、脱水等が認められた場合には、適切に水分補給するよう患者を指導してください。
- ・ 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、発声が不明瞭になる等）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。

血清ナトリウムのモニタリングに関する考え方

高ナトリウム血症が発現する場合があります。

正常域を超える血清ナトリウム濃度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。

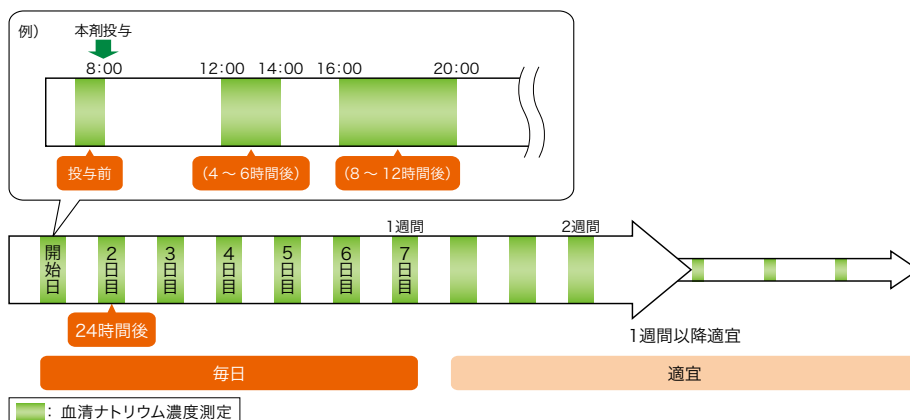
本剤により過剰な自由水が排泄されて生じた高ナトリウム血症の治療には、5%ブドウ糖液による補正が有用です。

本剤は入院下で投与を開始し、少なくとも血行動態や臨床症状等の安定、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高いことが確認されるまでの期間は入院を継続して、適切なモニタリングを行うことが必要です。

適切な血清ナトリウム濃度の測定

8. 重要な基本的注意

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。



注意・血清ナトリウム濃度の上昇が1日(24時間)当たり12mEq/Lを超えないように注意してください。必要に応じ、飲水量を増量させたり、輸液(5%ブドウ糖液)の投与をご検討ください。また、血清ナトリウム濃度が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。なお、可能な限り投与前、24時間後の血清ナトリウム濃度の測定をお願いします。

・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。[トルバプタン製剤の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。]

本剤投与中の標準的なモニタリングの内容(例)

- 尿量
- 他覚所見(診察;皮膚乾燥、粘膜乾燥等)
- 飲水量
- 腹部膨満感など腹水に伴う主訴
- 体重
- バイタルサイン(血圧、脈拍数等)
- 自覚症状(口渇、けん怠感等)
- 臨床検査値(Na、K、Cr、BUN、Hb、Hct、AST、ALT、T-Bil等)

重篤な肝機能障害について

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。

本剤投与中に肝機能障害が認められた場合の、本剤との関連性を判断する情報とするため、本剤投与開始前にも必ず肝機能検査を実施してください。

肝機能検査に関する考え方

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。

肝機能障害に対し観察を十分に行い、**異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

8. 重要な基本的注意

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。

本剤を投与する際は、肝機能検査の適切なモニタリングが不可欠です。次頁をご参照ください。

患者に説明・指導していただきたいこと

- ・ 肝機能障害を示す可能性のある症状（けん怠感、食欲低下、嘔気、茶褐色尿、黄疸等）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。

肝機能のモニタリングに関する考え方

本剤は入院下で投与を開始し、少なくとも血行動態や臨床症状等の安定、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高いことが確認されるまでの期間は入院を継続して、適切なモニタリングを行うことが必要です。

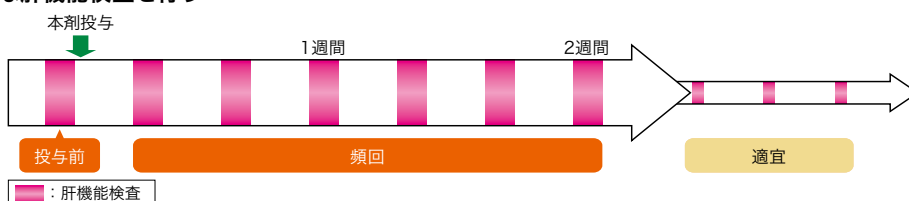
■ 重大な肝機能障害の回避のためのモニタリングと対処

8. 重要な基本的注意

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。

推奨されるモニタリングと対処

①適切な肝機能検査を行う



②肝障害症状の確認(けん怠感、食欲低下、嘔気、茶褐色尿、黄疸等)

異常が認められた場合、本剤の投与を中止する等の適切な処置をお願いします。

注意 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。
[トルバブタン製剤の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。]

本剤投与中の標準的なモニタリングの内容(例)

- 尿量
- 飲水量
- 体重
- 自覚症状(口渇、けん怠感等)
- 他覚所見(診察;皮膚乾燥、粘膜乾燥等)
- 腹部膨満感など腹水に伴う主訴
- バイタルサイン(血圧、脈拍数等)
- 臨床検査値(Na、K、Cr、BUN、Hb、Hct、AST、ALT、T-Bil等)

体重管理について

心不全の患者の体液貯留状態を把握するためには、日々の体重測定は最も簡便で確実な方法です。本剤の投与に際しては、患者ごとに体液貯留状態が良好にコントロールされている時の体重(目標体重)を定め、日々の体重測定を行うことにより体液貯留状態の悪化/改善、脱水等の目安としてください。

- 目標体重に戻った場合には、患者の体液貯留所見を観察し、本剤の投与はこれ以上必要でないと判断した場合には、投与を中止してください。
- 本剤の効果は投与1日目より発現します(14頁参照)。本剤を1週間投与しても、体重の減少が認められない、又は体液貯留所見が改善しないときは、本剤の投与を中止してください。

📌 8. 重要な基本的注意 8.7、8.9 参照

患者に説明・指導していただきたいこと

- ・ 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。
- ・ 特に医師からの指示がなければ、毎日同じ時刻に体重を測定するよう指導してください。
- ・ 体重が短期間で急激に増加した場合や、浮腫や呼吸困難の増悪があれば、医師に連絡するよう指導してください。

注意 1) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定してください。

2) 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してください。

3) 抗アルドステロン薬と本剤との併用により血清カリウム濃度が上昇するおそれがありますのでご注意ください。

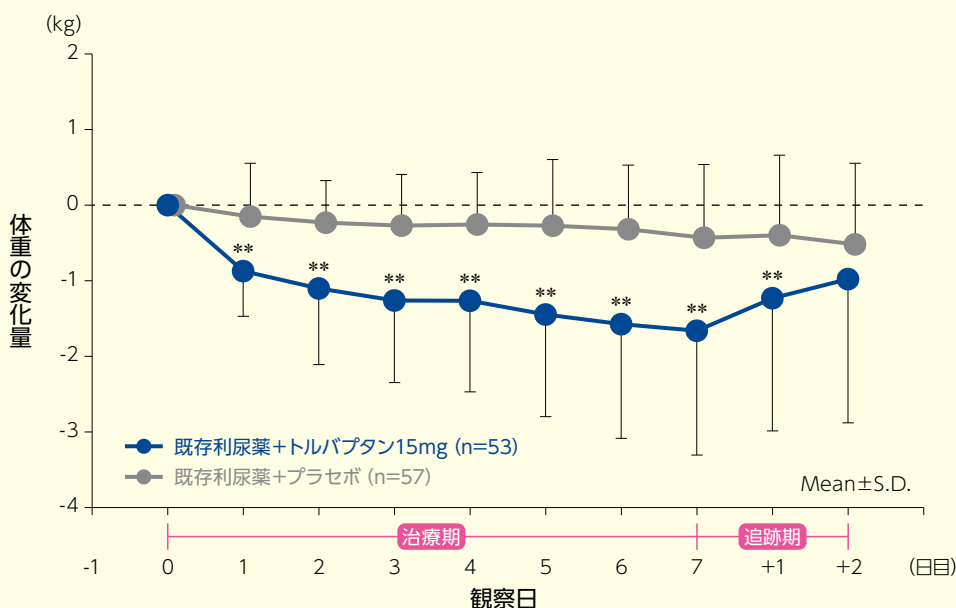
図. 体重のベースラインからの変化量

心不全患者 / プラセボとの二重盲検比較試験
トルバプタン製剤の国内第Ⅲ相臨床試験:QUEST試験

試験概要

目的：既存の利尿薬治療を実施しても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、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、有効性及び安全性を検証した。
対象：既存の利尿薬*を投与しても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者110例(トルバプタン15mg群53例、プラセボ群57例)
方法：既存利尿薬は継続したまま、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(多施設無作為化二重盲検プラセボ対照2群並行群間試験)。なお、本試験中においては飲水制限を実施していない。
評価項目：最終投与時における、体重のベースラインからの変化量(主要評価項目)

※既存の利尿薬：フロセミド40mg/日相当量以上のループ利尿薬
ループ利尿薬+サイアザイド系利尿薬
ループ利尿薬+抗アルドステロン薬(前頁「注意3」参照)



** : P<0.01 (vs プラセボ群, t検定)

安全性：本試験による副作用(臨床検査値異常を含む)は、トルバプタン15mg群では53例中29例(54.7%)、プラセボ群で57例中22例(38.6%)に認められ、主な副作用は、トルバプタン15mg群では口渇9例(17.0%)、便秘6例(11.3%)、血中尿素増加5例(9.4%)、頻尿5例(9.4%)、血中クレアチニン増加4例(7.5%)、倦怠感3例(5.7%)、血中カリウム増加3例(5.7%)、血中尿酸増加3例(5.7%)で、プラセボ群で血中尿素増加9例(15.8%)、血中クレアチニン増加5例(8.8%)、便秘2例(3.5%)、顔面浮腫2例(3.5%)、血中カリウム増加2例(3.5%)、血中尿酸増加2例(3.5%)、口渇1例(1.8%)であった。重篤な副作用として、トルバプタン15mg群で2例〔慢性腎不全・心不全の悪化1例(死亡)、心房細動1例〕に認められた。投与中止に至った有害事象はトルバプタン15mg群で4例(胸痛・うつ病1例、血中カリウム増加2例、慢性腎不全1例)、プラセボ群で4例(貧血1例、心不全1例、血中クレアチニン増加・血中尿素増加1例、胸水1例)に認められた。また、死亡例はトルバプタン15mg群で1例(心不全の悪化)、プラセボ群で1例(心不全の悪化)に認められた。

Matsuzaki, M. et al.: Cardiovasc. Drugs Ther., 25(Suppl. 1), S33-S45, 2011

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)

外来移行時の注意点

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高くない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、適切な水分補給及び日々の体重測定にて、脱水を予防し体液貯留状態を把握することが重要となります。

外来移行時には、念のため患者が口渴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。

患者に説明・指導していただきたいこと

- ・ 医師の指示通りに服薬し、患者自身の判断で服薬量を変更したり中止したりしないよう指導してください。
- ・ 本剤投与中に口渴等が認められた場合には、適切に水分補給するよう患者を指導してください。
- ・ 体重測定について
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。
特に医師からの指示がなければ、毎日同じ時刻に体重を測定するよう指導してください。
- ・ 次頁のような場合など、体に異常を感じたら速やかに医師の診断を受けるよう指導してください。

脱水の可能性

- ・ 口渇があり飲水しても改善しない
- ・ 皮膚の乾燥
- ・ 目標体重より大幅な体重減少

症状悪化の可能性

- ・ 体重の急激な増加
- ・ むくみ
- ・ 呼吸困難
- ・ めまい、立ちくらみ

肝機能障害の可能性

- ・ 皮膚や白目が黄色くなった
- ・ 強い疲労感を感じた
- ・ 食欲が低下した

浸透圧性脱髄症候群の可能性

- ・ 手足のまひ
- ・ 発声が不明瞭になる
- ・ 飲み込みにくい
- ・ けいれん
- ・ 意識がなくなる、意識が乱れるなど

高カリウム血症の可能性

- ・ 口のまわりがしびれる
- ・ 胸が苦しい
- ・ 体がだるい

外来時に確認・検査いただきたい項目

- | | |
|-------------------|---|
| ● 尿量 | ● 他覚所見 (診察;皮膚乾燥、粘膜乾燥等) |
| ● 飲水量 | ● 腹部膨満感など腹水に伴う主訴 |
| ● 体重 | ● バイタルサイン (血圧、脈拍数等) |
| ● 自覚症状 (口渇、けん怠感等) | ● 臨床検査値 (Na、K、Cr、BUN、Hb、Hct、AST、ALT、T-Bil等) |

CYP3A4 阻害剤との相互作用について

相互作用

10. 相互作用 (一部抜粋)

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。

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	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。

薬物相互作用

16.7 薬物相互作用 (外国人による成績) (一部抜粋)

- 健康成人において、強力なCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとトルバプタン30mgの併用により、トルバプタンのCmax及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった (外国人データ)。²⁾
- 健康成人において、中等度のCYP3A4の阻害作用を有するフルコナゾール200mgとトルバプタン30mgの併用により、トルバプタンのCmax及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3.0倍になった (外国人データ)。³⁾
- 健康成人において、トルバプタン60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、トルバプタンのCmax及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった (外国人データ)。⁴⁾

2) Shoaf, S. E. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 73(4), 579-587, 2011

3) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Application No.204441Orig1s000: Clinical Pharmacology Review

4) Shoaf, S. E. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 68(2), 207-211, 2012


めまいの発現について

重要な基本的注意

- 8.6 めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意するよう指導してください。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。

<製品情報お問い合わせ先>
東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

 0120-108-932