

Otsuka Information

——— 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。 ———

適正使用のお願い

—高ナトリウム血症の回避及び処置に関するお願い—

2011年2月

(11-011)

大塚製薬株式会社

V₂-受容体拮抗剤

サムスカ錠15^{mg}

(一般名：トルバプタン)

『サムスカ錠 15mg (一般名：トルバプタン)』の「市販直後調査」にご協力を賜り、誠にありがとうございます。

本剤の使用にあたっては、入院下で投与開始又は再開し、適切に血清ナトリウム濃度の測定を行い、十分に観察しながらご使用いただくように使用上の注意に記載していますが、2010年12月14日の販売開始から2011年2月4日までの市販直後調査において、高ナトリウム血症に関連する副作用として重篤4例、非重篤3例が集積されています(2頁目【症例一覧】参照)。

このため、高ナトリウム血症の回避及び処置に関するお願いをさせていただきますので、何卒よろしくお願ひ申しあげます。

<高ナトリウム血症の回避>

◎適切な血清ナトリウム濃度の測定

- ・投与前値を確認の上、投与を開始してください。
- ・少なくとも投与初日の投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に測定すること。
- ・投与開始翌日から1週間程度は週に数回測定すること。
- ・その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。

◎本剤投与期間中に限り必要に応じて飲水制限を緩和

- ・本剤は、電解質排泄の増加を伴わず体液の過剰な水分のみを排泄する水利尿剤であるため、血清ナトリウム濃度を上昇させることがあります。このことから、飲水制限を行っておられる患者への投与に際しては、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度を十分に観察しながら、本剤投与期間中に限り必要に応じて飲水制限を緩和して体液管理を行う必要があります。

<高ナトリウム血症又は血清ナトリウム濃度上昇の処置>

◎減量又は中止、輸液を含めた水分補給など適正な体液・電解質補正処置

- ・高ナトリウム血症を呈した患者は本剤投与を中止し、適正な体液・電解質補正処置を行ってください。
- ・本剤投与中には、臨床症状、血清ナトリウム濃度、飲水量、尿量等の観察を十分に行い、口渴感の持続、脱水等の症状や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、症状に応じて、本剤の投与を減量又は中止し、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、「高ナトリウム血症又は血清ナトリウム濃度上昇」及び「水分補給」に関しては、3頁目のとおり添付文書に記載しています。

医療従事者の皆様には、患者に本剤を使用する前に、必ず3頁目の内容にご注意いただき、本剤をご使用いただきますようお願い申しあげます。

【症例一覧】

注意：下記症例については、現在調査中であり、最終的に内容が変更になる場合があります。

また、先生方より非重篤で報告いただいておりますが、弊社にて重篤と判断させていただいている場合があります。

<重篤症例>

性別 年齢	サムスカ 1日投与量 (投与日数)	併用薬剤名 (下線：被疑薬)	原)原疾患 合)合併症 既)既往歴	報告副作用名 (発現までの日数)	血中Na濃度(mEq/L)の推移			転帰	処置
					投与前	最高値	転帰時		
男 60歳代	7.5mg(1日) 15mg(6日)	ミルリノン ドブタミン塩酸塩 スピロノラクトン フロセミド	原)心不全 合)糖尿病 合)心室細動 合)陳旧性心筋梗塞 合)前立腺腫瘍	意識障害 (8日:中止1日目) 高ナトリウム血症 (9日:中止2日目)	(投与直前) 124	(中止2日目) 174	(中止6日目) 140	軽快*	ブドウ糖 輸液
女 90歳代	15mg(5日) 中止(1日) 15mg(1日) 中止(2日) 7.5mg(1日) 15mg(7日)	カルペリチド(遺 伝子組換え) フロセミド	原)慢性心不全の増悪 合)慢性腎不全 合)急性冠症候群 既)完全房室ブロック	高ナトリウム血症 (3日)	(投与2日前) 143	(投与4日目) 161	(再開8日目) 140	回復	ブドウ糖 輸液 飲水制限 の緩和
女 80歳代	15mg(4日)	フロセミド トラゾドン塩酸塩 クロビドグレル硫 酸塩 ワルファリンカリ ウム	原)心不全 合)認知症 既)脳梗塞	高ナトリウム血症 (2日)	(不明) 不明	(投与2日目) 160	(中止6日目) 142	回復	ブドウ糖 輸液
女 70歳代	15mg(6日)	フロセミド スピロノラクトン アラセプリル アスピリン レボチロキシナ トリウム水和物 ファモチジン アロプリノール ワルファリンカリ ウム	原)慢性心不全の急性 増悪 合)慢性腎不全 既)狭心症 既)高血圧 既)糖尿病 既)甲状腺機能低下症	高Na血症に伴う意 識障害 (7日)	(投与1日前) 130	(中止3日目) 161	(中止8日目) 152	軽快	大量輸液

*: 中止22日目に、心不全の悪化により死亡したが、死因については本剤との関連はなし。

<非重篤症例>

性別 年齢	サムスカ 1日投与量 (投与日数)	併用薬剤名	原)原疾患 合)合併症 既)既往歴	報告副作用名 (発現までの日数)	血中Na濃度(mEq/L)の推移			転帰	処置
					投与前	最高値	転帰時		
女 80歳代	15mg (継続中)	カルペリチド(遺伝 子組換え) ワルファリンカリウ ム フロセミド スピロノラクトン ジルチアゼム塩酸塩 一硝酸イソソルビド アトルバスタチンカ ルシウム水和物	原)狭心症 原)発作性心房細動 合)糖尿病	高ナトリウム血症 (2日)	(投与開始日) 145	(投与3日目) 154	(投与4日目) 147	回復	ブドウ糖 輸液 飲水制限 の緩和

注) 残り2例の非重篤症例については、2011年2月4日現在で十分な情報が得られていないため掲載しておりません。

<患者への指導について>

患者指導を行うにあたり、本剤の特徴を十分説明した上で、

「サムスカを服用すると尿量が増えることにより、のどが渇くことがよくあります。そのような場合には、
我慢しないで水を飲んでください。」

とご説明ください。

<「高ナトリウム血症又は血清ナトリウム濃度上昇」及び「水分補給」等に関する記載内容>

【警告】

本剤投与時は、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来すおそれがあること及び急激な利尿により脱水症状があらわれる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)」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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脱水のおそれがある。]
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。]

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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）

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。
- (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) 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 週間程度は週に数回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。
- (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）

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。

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。

サムスガ錠15^{mg}〔使用上の注意〕全文

【警告】

本剤投与時は、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来すおそれがあること及び急激な利尿により脱水症状があらわれる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（モザバブタン塩酸塩等）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脱水のおそれがある。〕
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。〕
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）

＜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）
- (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) 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週間程度は週に数回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。
- (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。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリウムテレン等 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 アリスキレンマレイン酸塩等	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。

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

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。

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。

(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

* : 海外でのみ認められている副作用は頻度不明とした。

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。

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。〕

