



エリア座談会 **新潟** シリーズ トルバプタンの適正使用

うっ血解除のための臨床シナリオ

—トルバプタンの適正使用—

(発言順)



司会

小田 弘隆氏
新潟市民病院
循環器内科 部長



猪又 孝元氏
北里大学医学部
循環器内科学 講師



布施 公一氏
立川総合病院
循環器内科 医長



吉田 剛氏
新潟県立新発田病院
内科 部長



柏村 健氏
新潟大学大学院
医歯学総合研究科
循環器内科学 助教



土田 圭一氏
新潟市民病院
循環器内科 副部長

バソプレシンV₂-受容体拮抗薬トルバプタン(販売名: サムスカ)が臨床使用可能になって以降、心不全の体液貯留管理に多様性が増した。ナトリウム(Na)排泄型利尿薬とは作用機序の異なるトルバプタンは、Na排泄の増加を伴わずに過剰な水分を排泄する水利尿薬である。使用経験の蓄積に伴って、昨今、適正使用のあり方に関心が寄せられている。そこで、心不全診療の最前線で活躍されている循環器内科専門の先生方にお集まりいただき、トルバプタンの効果が期待できる患者像や投与のタイミングなど適正使用を中心に討論していただいた。

体液貯留を伴う心不全におけるトルバプタンの安全性および有効性 —使用成績調査の中間解析—

試験概要

目的

トルバプタンの実臨床における有効性及び安全性を検証する。

方法

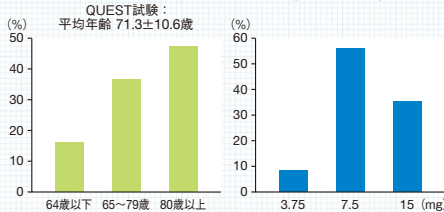
ループ利尿薬など従来の利尿薬で効果不十分な体液貯留を伴う心不全患者1,059例(安全性/有効性解析対象症例:1,057例/1,053例)を登録し、トルバプタンを追加投与した。観察期間は2週間。

結果

- 80歳以上への投与が約50%で、トルバプタンの開始用量は7.5mg/日が半数であった。
- 投与1日目から有意な体重減少と尿量の増加がみられた。
- 全てのうっ血所見は1週間で有意に改善した。
- 高ナトリウム(Na)血症^{*}は40名(3.8%)の患者で発現した。
- 最も頻度の高い副作用は水利尿作用からくる口渴であった。(n=106, 10.03%)
- 口渴および高Na血症を含む主な副作用は、トルバプタン投与から3日以内に多くが発現した。
- 高Na血症発現の予測因子は、トルバプタンの開始用量15mg/日、ベースライン時の血清Na値142mEq/L以上、血清カリウム(K)値3.8mEq/L未満であった。

^{*}血清Na値 \geq 150mEq/L

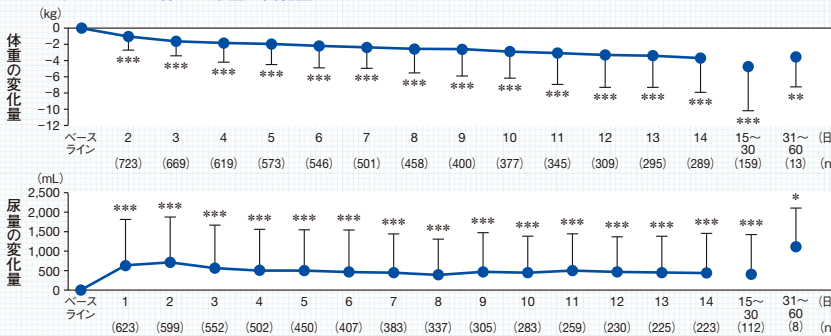
年齢およびトルバプタンの投与開始用量 (Table1より作成)
平均年齢 76歳
(65歳以上: 84%, 80歳以上: 47%)
トルバプタンの投与開始用量
(7.5mg: 56%, 15mg: 35%)



多変量解析によるベースライン時の高Na血症の予測因子

予測因子	オッズ比	95%CI	P値
血清Na値 \geq 142.0mEq/L	6.34	3.16~13.23	<0.0001
トルバプタンの投与開始用量 (15mg/日)	3.19	1.58~6.67	0.0011
血清K値 < 3.8mEq/L	2.24	1.11~4.50	0.0256

ベースラインからの体重と尿量の変化量



^{*}: P<0.05, ^{**}: P<0.01, ^{***}: P<0.001, t検定

Kinugawa, K. et al.: Circ. J., 78(4), 844-852, 2014

記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください。

体液貯留管理における うっ血解除の意義

小田 トルバプタンは2010年12月の発売以降、新しい作用機序の水利尿薬としての有用性に期待が寄せられ、広く処方されるようになりました。本日は、実臨床における使用経験を踏まえ、トルバプタンの適正使用について議論を交わしていきたいと思います。はじめに、猪又先生から心不全治療に関する最近の話題とトルバプタンの使用成績調査について解説していただきます。

猪又 心不全の治療および管理は、この数十年の間に大きく様変わりしました。以前は、利尿薬、強心薬や血管拡張薬を用いて血行動態を改善させて、症状や兆候などに対処するという「目に見える治療」が主流でした。しかし、血行動態の改善が必ずしも予後に寄与しないことから、基本病態は神経体液性因子の亢進という議論が出て、心不全治療の主軸はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やβ遮断薬を用いる「目に見えない治療」へと移っています。しかし最近では、再びうっ血

解除(decongestion)という「目に見える治療」の重要性を示唆するデータが関心を集めています。心不全急性増悪後48時間以内の入院患者を対象に、退院時または入院7日目のうっ血の程度をCCS(composite congestion score)により層別化して予後を検討した研究¹⁾によると、累積再入院率はCCS 0とCCS 1以上との間に大きな差が認められ(図1)、うっ血残存が予後の不良因子であることが指摘されました。また、うっ血軽度のCCS 0~2群においても退院時または入院7日時点の脳性Na利尿ペプチド(BNP)の平均値は423pg/mLで、CCSに現れない水面下にうっ血が残存していることが推察されます。

一方、心不全入院患者の予後は、近年、ほとんど改善していません²⁾。院内死亡率は徐々に低下していますが、退院後死亡率と再入院率は増加し、心不全の予後全体を悪化させています。したがって、再入院回避は心不全治療における重要な課題です。再入院を防ぐには、退院後の進展速度を緩徐にする方法と、入院時に病態を十分改善させて再入院が必要となるまでの期間を延長する方法の2つがあると考えています(図2)。従来は主に前者が議論されてきましたが、今後はうっ血解除に着目した後者の議論も必要になってくるでしょう。ただし、ここで問題になるのがうっ血の指標で

(PCWP)や中心静脈圧(CVP)などがうっ血の指標とされてきましたが、いずれも一長一短で決め手に欠けるものでした。そこで今、注目されているのがヘマトクリット(Ht)値です。

Ht値の低下による貧血は心不全の予後悪化要因³⁾ですが、うっ血の評価に利用する場合は、Ht値の上昇(hemoconcentration)を血管内水分減少の指標にします。うっ血性心不全の入院患者を対象に行われた研究⁴⁾では、Ht値が入院前半期に上昇したものの、入院中から退院時にかけて大きく減少した群(Early群)と、入院後半期にもその上昇が維持された群(Late群)に分けて追跡していますが、Late群のほうが予後が良好であり(図3)、hemoconcentrationと予後との関連が明らかになっています。利尿薬によって血管内のうっ血が取れると、血管外のうっ血が血管内に回収されますが、回収された分をうまく処理できれば予後改善につながり、処理できない状態では予後が悪化します。血管内外の十分なうっ血解除が予後改善因子として重要なのです。

そこで、体液貯留管理では、血管内貯留をHt値で、全身貯留を体重で把握すれば8割くらいの状況がつかめると考え、これに加えて心拍数と血圧、症状といった簡便な指標で、どこまで病態に肉薄できるかを検討しています。**小田** 再入院回避は、心不全を管理する上で共通の課題ですが、先生方は再入院までの期間をできるだけ延長するために、何か工夫をされていますか。

布施 入院を繰り返す患者では、退院前の体液貯留をできるだけ下げようとしています。除水し過ぎると血管内脱水などで血圧が

図1 うっ血残存と累積再入院率

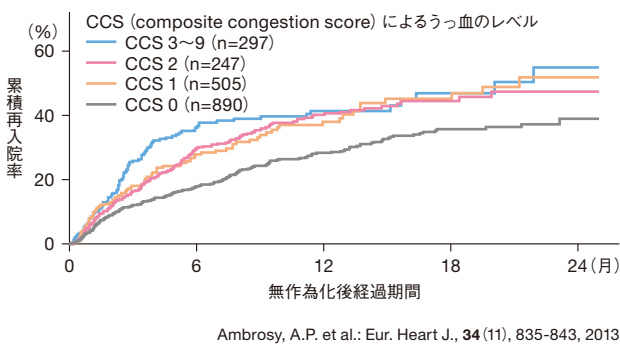


図3 hemoconcentrationの有無および時期別の生存曲線

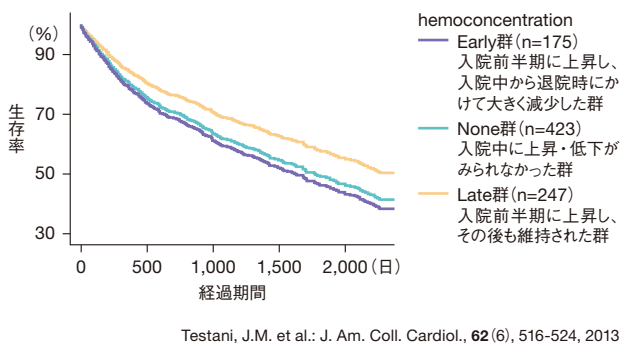
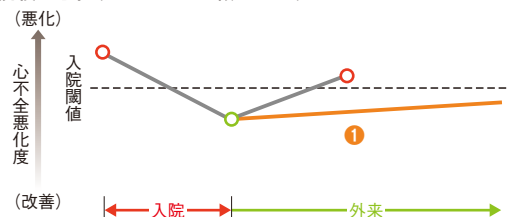
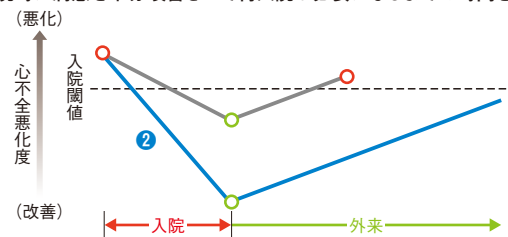


図2 再入院を防ぐ2つの方法

① 退院後に悪化するスピードを緩やかにする



② 入院時に病態を十分改善させて再入院が必要になるまでの時間を延ばす



提供: 北里大学医学部循環器内科学 猪又孝元

図4 トルバプタン投与における高Na血症の発現頻度

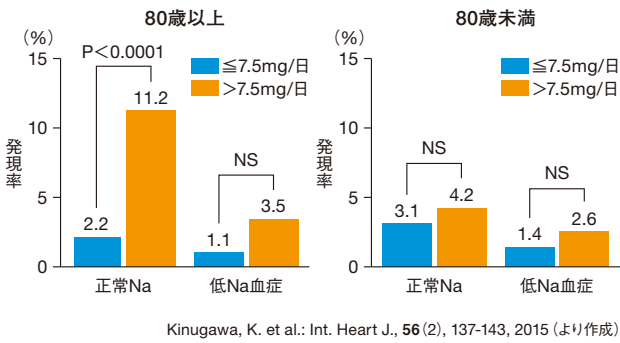


図5 トルバプタン投与における水分出納と口渇

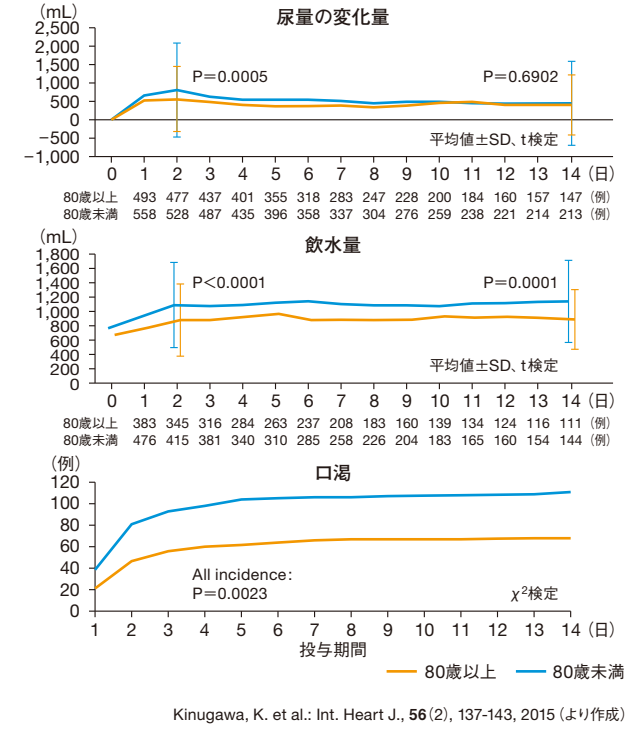
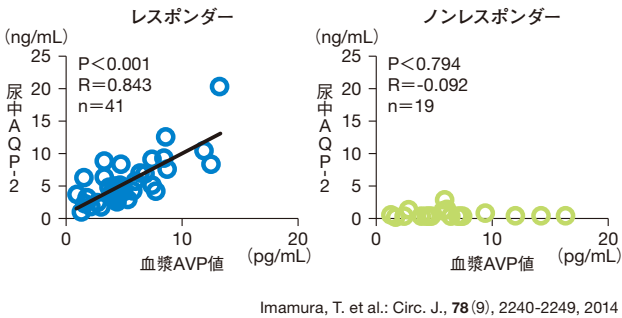


図6 尿中アクアポリン(AQP)-2と血漿アルギニンバソプレシン(AVP)の相関性



低下し腎機能が悪化するため、調整が難しいと感じています。

吉田 私は、退院時に入院時よりも内服利尿薬の用量を少し増やすように心がけます。増量の可否は、血中尿素窒素(BUN)や血清クレアチニン(Cr)値をみて判断します。

析から、ベースライン時の血清Na値が正常であっても、80歳以上患者では投与開始用量15mg/日で、高Na血症の発現が多いことが示されています(図4)⁶⁾。実臨床でも、80歳以上の患者の口渇の訴えは明らかに少ないので(図5)、飲水管理を徹底するなど、特に注意してトルバプタンを投与する必要があると思います。

また、トルバプタンに対するレスポナー、ノンレスポナーの見極めも重要です。様々な研究が進められ、直近には、腎の集合管におけるアクアポリン(AQP)-2発現がレスポナーを規定する可能性が報告されました⁷⁾。レスポナーでは血漿アルギニンバソプレシン(AVP)値が高いほど尿中AQP-2が高い(相関係数[R]=0.843)のに対して、ノンレスポナーは血漿AVP値の高低を問わずAQP-2がほとんど発現していません(図6)。つまり、集合管自体がバソプレシンへの反応性を失っているため、トルバプタンの効果が期待できないと考えられます。これまで腎機能は主として糸球体機能を反映するCrの観点から議論されてきましたが、トルバプタン投与に際しては、その作用点である集合管に着目したバイオマーカーが必要なのかもしれません。そもそも心不全の低Na血症例ではほとんどが高バソプレシン血症で、レスポナーの素地があると考えていましたが、これで一部のノンレスポ

ナーの説明がつくように思います。

一方、使用成績調査の解析では、ACE阻害薬/アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)やβ遮断薬の使用がともに全体の4割にとどまっているなど、ガイドラインに基づいた薬物治療が徹底されていない実態が浮き彫りになっています⁵⁾。心不全治療は、あくまでも心不全の病態に作用するACE阻害薬やβ遮断薬を基盤に、そこにサポーターとなる利尿薬をうまく組み合わせることが重要です。

LECTURE 2

使用成績調査からみえてくる適正使用のヒント

猪又 水利尿薬トルバプタンはうっ血解除の有効な武器になると考えていますが、使用成績調査の解析^{5, 6)}から副作用発現における留意点のヒントがみえてきます。まず、副作用⁵⁾として最も多いのは口渇で、重要な事象は高Na血症ですが、その大半が投与開始3日以内に発現していますので、入院中での併用開始が妥当であることが裏づけられたといえます。高Na血症発症については、血清Na値142.0mEq/L以上、トルバプタン投与開始用量15mg/日、血清カリウム(K)値3.8mEq/L未満が、独立した予測因子として同定されました⁵⁾。また、高齢者について検討したサブ解

DISCUSSION 1

急性心不全における入院早期の併用

小田 続いてディスカッションを進めていきます。猪又先生は、急性心不全の入院早期にトルバプタンを併用する際の判断をどうされていますか。

猪又 全例ではありませんが、入退院を繰り返す慢性腎臓病(CKD)を伴う心不全患者で、前回の入院歴がわかっている場合、再入院初日からトルバプタンを併用します。Cr値の動きは注視しますが、経験的に上昇傾向は少ないと思います。また、血圧が低下傾向にない、あるいは胸水など血管外貯留の存在が疑われる場

合は入院早期からトルバプタン併用を試みる価値があると考えています。また、外来でフロセミドを増量しても体液貯留が進行し、急性増悪をきたす懸念がある場合は、入院初日から併用を開始することもあります。いずれの場合も開始用量は7.5mg/日が基本ですが、前回入院時に利尿薬でうまくコントロールできなかった患者には15mg/日から始めることもあります。

小田 クリニカルシナリオ (CS)2への併用はいかがでしょうか。

吉田 私は、フロセミドの反応が悪い場合の次の一手としてトルバプタン追加を考えます。

布施 初回入院であれば、フロセミドやカルベリチドの反応をみることを優先します。入退院を繰り返して、前回入院の経過がわかっているならば、入院早期にトルバプタンの併用を検討すると思います。

柏村 私は、まずフロセミド静注で反応を探るようにしています。

土田 外来でループ利尿薬を高用量で服用中、あるいはCS3やステージDなどの重篤例、血管外の過剰な体液貯留が多いと疑われる症例、低Na血症や低アルブミン血症がある場合は、トルバプタンを併用します。

DISCUSSION 2

休薬できる症例と継続投与せざるを得ない症例の特徴

小田 退院時までにはトルバプタンを休薬できる症例、あるいは併用を継続せざるを得ない症例の特徴についてはいかがでしょうか。

土田 当院のトルバプタン使用例数は、2013年1月～2014年12月の2年間に43例ですが、このうち7例が体液貯留管理のためにやむを得ず外来継続投与となっています。休薬可能を規定する因子を検討したところ、初発の心不全あるいはCrクリアランス (CL) 40mL/分未満で休薬が可能という傾向が考えられました。

猪又 初発の心不全でトルバプタンを併用するのはどのような患者ですか。

土田 入院時にはCS1だったのに、治療過程で血圧が100以下になった症例や腎不全例です。

猪又 高度心不全ではうっ血解除の過程で低心拍出が露呈する可能性があります。この場合、うっ血を取りきるのではなく、個々の症例で適正な体液貯留を常に意識する必要があります。

あります。トルバプタン併用後にいったん中止し、尿量あるいは血行動態が保持できない場合は、トルバプタンを継続せざるを得ません。つまり、やむを得ず継続投与となる症例の特徴は、うっ血解除の過程で低心拍出になる症例、および入退院を繰り返すうっ血症例だと考えています。

小田 低心拍出を改善するという意味で、バランスをみる指標は何でしょうか。

猪又 結果論としての血行動態だと思います。どのくらい除水すれば血圧が低下するのか。その時の血管内貯留、血管外貯留を感覚的に意識することが大事です。

柏村 血管外の貯留は胸水や浮腫があればわかりますが、目に見えない場合もありますね。

猪又 見えなければ血管外体液貯留がないかということ、それは判断しきれないと思います。胸水や腹水、浮腫があればわかりやすいというだけですので、注意が必要です。

DISCUSSION 3

慢性心不全の体液貯留管理

小田 では、慢性心不全でトルバプタン併用を外来継続せざるを得ない患者像にはどのような特徴があり、慢性期に休薬できる状況はあるのでしょうか。

布施 立川総合病院のトルバプタン使用例のうち、2014年12月末時点で、やむを得ず外来継続したのは31例で、平均年齢79±13歳と高齢者が多くなっています。投与量は3.75～15mg/日で平均9.3±4.8mg/日、投与期間は2～35カ月で平均15.8±9.3カ月でした。このうち、フォローアップ中にトルバプタンを休薬できた経験がありますが、その1つは収縮性心膜炎合併心不全例で、心膜剥離術による病態基盤の変化が休薬を可能にしたと推察しています。ただ、外来で減量および中止する場合の判断指標や方法、あるいはトルバプタンと従来の利尿薬のどちらから減量するべきかはケースバイケースで、判断は難しいと思います。

柏村 やむを得ずトルバプタンを外来継続している患者は、入院中の休薬が難しい場合が多く、心不全に合併した収縮性心膜炎の自然経過で病態基盤が改善する、あるいは生活背景が変化するなど、何かプラスアルファの要因が加わらない限り、慢性期の休薬は難しいでしょう。

土田 当院で外来継続中の7例も入院中の

休薬が難しく、両室ベising機能付き植込み型除細動器 (CRTD) などデバイスが入っていたり、トルバプタンが最後の砦になっている症例です。

吉田 当院では、入院中の一時使用という形でトルバプタンを追加投与しているため、外来で継続していることはほとんどありません。入退院を繰り返す症例などに対しては、病態をよく見極めて継続投与の是非を判断していきたいと考えています。

猪又 トルバプタンは心不全の病態そのものを改善する薬剤ではありませんが、うっ血解除というサポーターの役割で外来継続されている間に、病態基盤が改善する要素が加われば、減量あるいは休薬していくことが可能と考えます。

小田 心不全の病態は一律に語れませんが、トルバプタンはうっ血解除に有用なサポーターであることを実感しました。これからも実臨床での使用経験が蓄積されるなかで、日本人の心不全におけるトルバプタンの適正な使用方法が、さらに明らかにされることを期待しています。本日はどうもありがとうございました。

- 1) Ambrosy, A.P. et al.: Eur. Heart J., **34**(11), 835-843, 2013
- 2) Bueno, H. et al.: JAMA., **303**(21), 2141-2147, 2010
- 3) van der Meer, P. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., **61**(19), 1973-1981, 2013
- 4) Testani, J.M. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., **62**(6), 516-524, 2013
- 5) Kinugawa, K. et al.: Circ. J., **78**(4), 844-852, 2014
- 6) Kinugawa, K. et al.: Int. Heart J., **56**(2), 137-143, 2015
- 7) Imamura, T. et al.: Circ. J., **78**(9), 2240-2249, 2014

注意

- 1) 心不全における体液貯留に対してサムスカの承認されている用法・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。
- 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ない。】
- 3) 抗アルドステロン薬とサムスカ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。
- 4) 高齢者では急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがありますので、慎重に投与してください。また、一般に高齢者では生理機能が低下しており、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してください。
- 5) 重篤な腎障害のある患者では、利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能がさらに悪化するおそれがありますので、サムスカの使用にあたっては慎重に投与してください。
- 6) サムスカ投与開始後24時間以内に利尿効果が強く発現するため、心不全における体液貯留に対してサムスカを使用する場合は、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。
- 7) サムスカ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、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。

日本発世界初！

心不全^{*}治療にさらなる提案

バソプレシシン拮抗薬



※ サムスカ錠の効能・効果は「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」です。

〔警告〕

- I . 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合**
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。
- II . 常染色体優性多発性のう胞腎の場合**
II-1 . 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得ること。
II-2 . 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、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、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。
II-3 . 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- I . 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合**
I-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
I-2 . 無尿の患者
I-3 . 口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者
I-4 . 高ナトリウム血症の患者
I-5 . 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者
I-6 . 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- II . 常染色体優性多発性のう胞腎の場合**
II-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
II-2 . 口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者
II-3 . 高ナトリウム血症の患者
II-4 . 重篤な腎機能障害 (eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者
II-5 . 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く)又はその既往歴のある患者
II-6 . 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

V2-受容体拮抗剤 劇薬、処方箋医薬品^{*} 薬価基準収載



〔効能・効果〕 * 注意—医師等の処方箋により使用すること

- サムスカ錠 7.5mg**
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
- サムスカ錠 15mg**
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
- サムスカ錠 30mg**
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
- 腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- I . 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合**
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。
- II . 常染色体優性多発性のう胞腎の場合**
II-1 . 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。
II-1-① 両側腎容積が750mL以上であること。
II-1-② 腎容積増大速度が概ね5%/年以上であること。
II-2 . 投与開始時のクリアチニンクリアランスが60mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

〔用法・用量〕

- **心不全における体液貯留の場合**
通常、成人にはトルバブタンとして15mgを1日1回経口投与する。
- **肝硬変における体液貯留の場合**
通常、成人にはトルバブタンとして7.5mgを1日1回経口投与する。
- **常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合**
通常、成人にはトルバブタンとして1日60mgを2回(朝45mg、夕方15mg)に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg(朝60mg、夕方30mg)、1日120mg(朝90mg、夕方30mg)と1週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は1日120mgまでとする。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- I . 心不全における体液貯留の場合**
I-(1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。
I-(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。
I-(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。
I-(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。
I-(5) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。
I-(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。
I-(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。
- II . 肝硬変における体液貯留の場合**
II-(1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。
II-(2) 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、必要最小限の期間にとどめること。
II-(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。
II-(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(3.75mg)から開始することが望ましい。
II-(5) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。
II-(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。
II-(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。

Ⅲ. 常染色体優性多発性のうろ腎の場合

- Ⅲ-(1)夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前4時間以上空けることが望ましい。
- Ⅲ-(2)口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。
- Ⅲ-(3)CYP3A4阻害剤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、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。

通常の用法・用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻害剤との併用時の用法・用量(通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤との併用時の用法・用量(通常用量の1/4量)
1日60mg (朝45mg、夕方15mg)	1日30mg (朝22.5mg、夕方7.5mg)	1日15mg (朝11.25mg、夕方3.75mg)
1日90mg (朝60mg、夕方30mg)	1日45mg (朝30mg、夕方15mg)	1日22.5mg (朝15mg、夕方7.5mg)
1日120mg (朝90mg、夕方30mg)	1日60mg (朝45mg、夕方15mg)	1日30mg (朝22.5mg、夕方7.5mg)

Ⅲ-(4)重度の腎機能障害のある患者では減量すること。

(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)

- Ⅰ. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合
 - Ⅰ-(1)血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者
 - Ⅰ-(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
 - Ⅰ-(3)高カリウム血症の患者
 - Ⅰ-(4)重篤な腎障害のある患者
 - Ⅰ-(5)肝性脳症を有するかその既往のある患者
- Ⅱ. 常染色体優性多発性のうろ腎の場合
 - Ⅱ-(1)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
 - Ⅱ-(2)高カリウム血症の患者
 - Ⅱ-(3)腎機能が低下している患者

2. 重要な基本的注意

Ⅰ. 心不全における体液貯留の場合

- Ⅰ-(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。
- Ⅰ-(2)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、口渴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すること。
- Ⅰ-(3)本剤の利尿作用に伴い、口渴、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。
- Ⅰ-(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。
- Ⅰ-(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。
- Ⅰ-(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、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すること。
- Ⅰ-(7)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。
- Ⅰ-(8)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。

Ⅱ. 肝硬変における体液貯留の場合

- Ⅱ-(1)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。肝硬変患者では、肝機能をも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すること。
- Ⅱ-(2)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。
- Ⅱ-(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、他の利尿薬と併用して使用すること。
- Ⅱ-(4)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、口渴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すること。
- Ⅱ-(5)本剤の利尿作用に伴い、口渴、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。
- Ⅱ-(6)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すること。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、適宜測定すること。
- Ⅱ-(7)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。
- Ⅱ-(8)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、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すること。
- Ⅱ-(9)肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- Ⅱ-(10)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。

Ⅲ. 常染色体優性多発性のうろ腎の場合

- Ⅲ-(1)本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、次の点に注意すること。
 - Ⅲ-①飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。
 - Ⅲ-②用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。
 - Ⅲ-③増量直後には特に口渴、脱水などの症状に注意すること。
- Ⅲ-(2)本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日120mg投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。
- Ⅲ-(3)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ので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。
- Ⅲ-(4)投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が悪化するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始すること。
- Ⅲ-(5)高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、

来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月1回は測定すること。異常が認められた場合は、減量又は中止すること。

- Ⅲ-(6)投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、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ので、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。
- Ⅲ-(7)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、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すること。
- Ⅲ-(8)本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるため、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。
- Ⅲ-(9)失神、意識消失、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の操作に従事させないよう注意すること。
- Ⅲ-(10)本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。

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。

併用注意(併用に注意すること)

●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●CYP3A4誘導作用を有する薬剤：リファンピリン、シロスタチン、セイントジョンズワート(St.John's Wort)、セントジョーンズワート)含有食品●シコキシム●P糖蛋白阻害作用を有する薬剤：シクロスポリン等●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：アリスクリンフマル酸塩等●バソプレシリン誘導体：デスマプレシリン酢酸塩水和物等

4. 副作用

心不全における体液貯留の場合

国内臨床試験において、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、口渴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。(承認時)

肝硬変における体液貯留の場合

国内臨床試験において、安全性解析対象症例266例中162例(60.9%)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、口渴83件(31.2%)、頻尿45件(16.9%)等であった。(効能追加時)

常染色体優性多発性のうろ腎の場合

国際共同試験において、安全性解析対象症例961例中(日本人118例を含む)851例(日本人117例を含む)(88.6%)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、口渴677件(70.4%)、頻尿503件(52.3%)、多尿366件(38.1%)、頭痛135件(14.0%)、多飲症100件(10.4%)等であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

- 1)腎不全(1%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)血検査血栓症(1%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。
- 3)高ナトリウム血症(1~5%未満)：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、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うこと。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。
- 4)肝機能障害(5%以上)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 5)ショック、アナフィラキシー(頻度不明)*：ショック、アナフィラキシー(全身発赤、血圧低下、呼吸困難等)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。
- 6)過度の血圧低下(頻度不明)*、心室細動(頻度不明)*、心室頻拍(1%未満)：過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍があらわれることがあるので、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。
- 7)肝性脳症(1%未満)：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。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すること。
- 8)汎血球減少、血小板減少(頻度不明)*：汎血球減少、血小板減少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するなど、適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

(承認条件)

腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のうろ腎の進行抑制

1. 常染色体優性多発性のうろ腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によるのみ処方され、さらに、医療機関・薬局において調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じたこと。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。

◇禁忌、慎重投与の設定理由、その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

Ve-受容体拮抗剤 劇薬、処方箋医薬品* 薬価基準収載

Samsca® サムスカ® 錠 7.5mg / 15mg

Samsca® tablets トルバフタン錠

*注意一医師等の処方箋により使用すること

