

V₂-受容体拮抗剤

劇薬
処方箋医薬品^(注)

サムタス[®]点滴静注用 8mg・16mg

トルバプタンリン酸エステルナトリウム注射剤

Samtasu[®] for I.V. infusion

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

サムタス[®]点滴静注用を 処方いただく際に

— 心不全における体液貯留 —

監修

かわぐち心臓呼吸器病院
内科統括部長・循環器内科部長・副院長

佐藤 直樹 先生

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、意識障害に至るおそれがあり、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、増量又は再開すること。また、特に投与開始日、増量日又は投与再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.4、9.1.1、9.1.2、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(トルバプタン等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]
- 2.3 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。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]



目次

投与にあたって	3
必ずご確認ください事項	3
効能又は効果、用法及び用量	4
効能又は効果	4
用法及び用量	4
用法及び用量に関連する注意	4
薬剤調製時の注意	5
薬剤投与時の注意	5
投与前の注意点	6
用量に関する考え方	6
水分補給に関する考え方	7
投与期間中の注意事項	8
水分・電解質のモニタリングに関する考え方	8
水分・電解質のモニタリングに関する考え方	8
経口水分摂取が困難な患者さんのモニタリングに関する考え方	12
重篤な肝機能障害について	14
肝機能検査に関する考え方	14
肝機能のモニタリングに関する考え方	15
体液貯留を考慮した投与中止時期について	16
本剤とトルバプタン経口剤の切替えについて	21
患者さん・ご家族に説明・指導していただきたいこと	22
その他の適正使用に関する電子添文の情報	23
CYP3A4 阻害剤との相互作用について	23
めまいの発現について	23

はじめに

サムタス(トルバプタンリン酸エステルナトリウム)は、バソプレシンV₂-受容体拮抗薬であるトルバプタンの水酸基をリン酸エステル化し、水溶性を向上することで静脈内投与可能となったトルバプタンのプロドラッグです。生体においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され、活性本体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮します。トルバプタンは、腎臓集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害し、電解質排泄の増加を伴わず水分のみを排泄する作用(水利尿作用)を示します。本剤はこの薬理作用により、体液貯留状態にある心不全の患者さんの過剰な水分を除去します。

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。本剤投与中に注意すべき事項は、電子添文における使用上の注意に記載しておりますが、本剤を使用していただく前に本冊子をご精読いただき、安全確保にご留意くださいますようお願い申し上げます。

本剤の使用にあたりましては、**最新の電子添文**をご熟読ください。
本冊子に記載された項目番号は、電子添文の項目番号と一致しています。

投与にあたって

必ずご確認ください事項

サムタス投与時は、血清ナトリウム・カリウム値の測定が必要です。

- 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、意識障害などを引き起こすおそれがあります。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、増量又は再開して、血清ナトリウム濃度を測定**してください。

⇒1. 警告 参照

- 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時間後及び8～12時間後に血清ナトリウム濃度と、血清カリウム濃度を測定してください。投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、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。
- 本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者さんや正常域内であっても高値の患者さんでは特に注意してください。
- 経口水分摂取が困難な患者さんに投与する場合は、半量(8 mg)から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に16 mgに増量できます。ただし、本剤投与後24時間以内に血清ナトリウム濃度が10 mEq/Lを超えて上昇した翌日には増量しないでください。
- 血清ナトリウム濃度が125 mEq/L未満の患者さん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さん、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者さんに投与する場合は、半量(8 mg)からの投与開始が望ましいです。
- 最大用量は1日1回16 mgです。
- 適切な水分補給の指導を行い、また、口渇を感じにくい患者さんでは、状態を観察し、適切な水分補給を行ってください。経口水分摂取が困難な患者さんでは、状態を観察し、輸液による適切な水分補給を行ってください。

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**可能性があります。
- 重大な肝機能障害の回避のためにモニタリングが必要です。
- 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週間は投与終了翌日まで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 8.6 参照

効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果

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

⇒4. 効能又は効果 参照

用法及び用量

通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして16 mgを1日1回1時間かけて点滴静注する。

⇒6. 用法及び用量 参照

用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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(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。
- 7.2 経口水分摂取が困難な患者に投与する場合は、半量(8 mg)から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に16 mgに増量できる。ただし、本剤投与後24時間以内に血清ナトリウム濃度が10 mEq/Lを超えて上昇した翌日には増量しないこと。[9.1.1 参照]
- 7.3 血清ナトリウム濃度が125 mEq/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(8 mg)から開始することが望ましい。[9.1.2、9.1.3、9.8.1、9.8.3 参照]
- 7.4 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]
- 7.5 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。[17.1.2 参照]

⇒7. 用法及び用量に関連する注意 参照

薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖液50 mLを用いて用時溶解及び希釈して使用すること。
- 14.1.2 本剤1バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液4 mLを加え溶解し、溶解液は全量注射筒に抜き取り、直ちに点滴静注用ボトル又はバッグに戻して希釈すること。
- 14.1.3 溶解時はゆっくりと1～2回転倒混和し、泡立たないようにすること。
- 14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。
- 14.1.5 本剤を他剤と配合した時に、本剤と配合変化(混濁、浮遊物等)が認められる薬剤があるので、変色又は異物を認める場合は投与しないこと。また、配合変化試験データを参照すること。

⇒14. 適用上の注意 参照

解説

- 14.1.5 本剤と他剤を配合した時に、本剤と配合変化が認められる薬剤があるため設定しました。配合変化に対する情報は、最新の配合変化試験データ(インタビューフォーム)をご確認ください。

薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は1時間かけて点滴静注すること。急速静注(ボラス)は行わないこと。
- 14.2.2 変色又は異物を認める場合は投与しないこと。
- 14.2.3 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を投与する場合は、本剤と配合変化(混濁、浮遊物等)が認められる薬剤があるので、配合変化試験データを参照すること。

⇒14. 適用上の注意 参照

解説

- 14.2.1 本剤を急速静注した際には注入反応関連の副作用(異常感、そう痒症、紅斑など)が発現するおそれがあるため設定しました。
- 14.2.3 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を投与する場合に、本剤と配合変化が認められる薬剤があるため設定しました。配合変化に対する情報は、最新の配合変化試験データ(インタビューフォーム)をご確認ください。

投与前の注意点

用量に関する考え方

本剤はこれまでの利尿薬(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する必要があります。

経口水分摂取が困難な患者さんに投与する場合は、半量(8 mg)から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に16 mgに増量できます。ただし、本剤投与後24時間以内に血清ナトリウム濃度が10 mEq/Lを超えて上昇した翌日には増量しないでください。

血清ナトリウム濃度が125 mEq/L未満の患者さん、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さん、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者さんに投与する場合は、半量(8 mg)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いです。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ご考慮ください。

⇒1. 警告、7. 用法及び用量に関連する注意 7.1-7.4 参照

患者さんに説明・指導していただきたいこと

- 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さんの治療では、塩分制限に加えて水分制限が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引き起こ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しないために、患者さんに対して下記に記載した内容を指導してください。また、口渇感が持続する場合や脱水の症状がみられた場合には、減量をご考慮ください。

なお、経口水分摂取が困難な患者さんや口渇を感じない患者さんには、水分出納バランスを適切に管理するため、患者さんの状態を観察し、輸液による適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量、輸液量等を頻回に測定してください(13頁参照)。

解説

本剤は、サムスカで禁忌であった口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者さんも投与対象となります。このような患者さんでは、循環血漿量の減少による高ナトリウム血症及び脱水のリスクがより高くなりますので、ご注意ください。

患者さんに説明・指導していただきたいこと

- 経口水分摂取が可能な患者さんには、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さんを指導してください。
- 脱水症状(口渇感の持続、皮膚乾燥等)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。

⇒ 1. 警告、8. 重要な基本的注意 8.1-8.3 参照

投与期間中の注意事項

水分・電解質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、増量又は再開すること。

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、意識障害に至るおそれがあり、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、増量又は再開すること。また、特に投与開始日、増量日又は投与再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.3、11.1.4 参照]。

■浸透圧性脱髄症候群¹⁾

浸透圧性脱髄症候群は低ナトリウム血症の急速な是正後に生じます。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、重篤な場合は死に至ります。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、痙攣等があり、昏睡を含む意識障害、せん妄や錯乱、閉じ込め症候群等精神状態の異常も出現します。浸透圧性脱髄症候群は橋で生じやすいため、橋中心髄鞘崩壊症とも呼ばれますが、橋以外の基底核や視床にも病変を認めることがあります。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ます。

水分・電解質のモニタリングに関する考え方

本剤はこれまでの利尿薬(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があらわれるおそれがありますので、入院下で投与を開始、増量又は再開する必要があります。本剤投与開始後は、血清ナトリウム濃度を規定された頻度(時期)で測定すること(10頁参照)や、口渇感等の患者さんの状態を観察し、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。

また、経口水分摂取が困難な患者さんにも、水分出納バランスを輸液で適切に管理できるよう、体重、血圧、脈拍数、尿量、輸液量などを頻回に測定するようご注意ください(13頁参照)。

1)有馬 寛:日内会誌. 2014; 103(4):849-854.

■ 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。

これらの測定結果により、必要に応じて、飲水量の増量や輸液(5%ブドウ糖液)の投与により、血清ナトリウム濃度の上昇が1日(24時間)当たり12 mEq/Lを超えないように注意してください。また、**血清ナトリウム濃度が24時間以内に12 mEq/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。**

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、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くな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実施する必要があります。

⇒8. 重要な基本的注意 8.4、11. 重大な副作用 11.1.4 参照

■ 血清ナトリウム濃度125 mEq/L未満の患者さんへの投与

血清ナトリウム濃度125 mEq/L未満の患者さんに投与した場合、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12 mEq/Lを超える上昇が見られた場合には、投与を中止してください。

⇒7. 用法及び用量に関連する注意 7.3、9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.2、11. 重大な副作用 11.1.4 参照

■ 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、少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清カリウム濃度を測定してください。投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、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。本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者さんや正常域内であっても高値の患者さんでは特に注意してください。

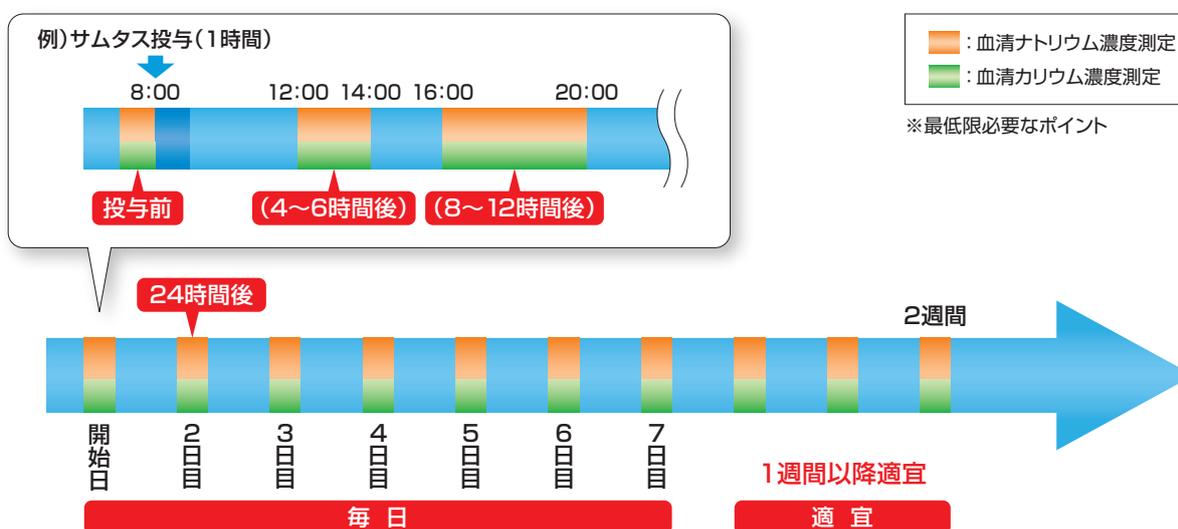
⇒8. 重要な基本的注意 8.5、9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.4、11. 重大な副作用 11.1.7、11.1.9 参照

<適切な血清電解質濃度の測定>

8. 重要な基本的注意

8.4 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時間後及び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週間程度は投与終了翌日まで毎日測定**し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。

8.5 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、**少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清カリウム濃度を測定**すること。**投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで毎日測定**し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者や正常域内であっても高値の患者では特に注意すること。



注意) 血清ナトリウム濃度の上昇が1日(24時間)当たり12 mEq/Lを超えないように注意してください。必要に応じ、飲水量の増量や輸液(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12 mEq/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。
 ・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。

■ 本剤投与中の標準的なモニタリングの内容(例)

対象: サムタス投与対象の患者さんすべて

内容: 必要に応じて随時

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

【参考】高ナトリウム血症、高カリウム血症の発現割合及び発現時期について

国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相非劣性検証試験の併合集団(心不全患者)における本剤とトルバプタン経口剤投与時の血中ナトリウム濃度上昇及び血中カリウム濃度上昇に関連する有害事象や臨床検査値異常の発現割合及び発現時期については、下記の表1~4の通りです。

表1 高ナトリウム血症関連有害事象及び急激な血清ナトリウム濃度上昇に関連する有害事象、並びに血清ナトリウム濃度上昇に関連する臨床検査値異常の時期別発現状況

	発現例数 (累積)	有害事象又は臨床検査値異常の発現割合 [% (発現例数/対象例数)]					
		Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6
本剤 8 mg投与例 (実薬対照併合集団)	3	8.3 (1/12)	16.7 (2/12)	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)
本剤 16 mg投与例 (実薬対照併合集団)	19	1.3 (2/160)	3.1 (5/160)	5.8 (9/154)	2 (3/153)	0.0 (0/152)	0.0 (0/151)
トルバプタン 15 mg投与例 (実薬対照併合集団)	12	0.0 (0/157)	3.2 (5/157)	3.9 (6/152)	0.0 (0/150)	0.7 (1/146)	0.0 (0/144)

表2 血清ナトリウム濃度上昇に関連する臨床検査値異常の経過時間別発現状況(投与開始日)

	発現例数 (累積)	臨床検査値異常の発現割合 [% (発現例数/対象例数)]	
		投与開始4-6時間後	投与開始8-12時間後
本剤 8 mg投与例 (実薬対照併合集団)	1	8.3 (1/12)	0.0 (0/12)
本剤 16 mg投与例 (実薬対照併合集団)	1	0.6 (1/160)	0.0 (0/160)
トルバプタン 15 mg投与例 (実薬対照併合集団)	0	0.0 (0/157)	0.0 (0/157)

*有害事象の発現時刻データについて収集を必須としていなかったため、投与開始後の経過時間に関する情報は発現時期データを有する集中測定の結果から抽出しています

表3 高カリウム血症に関連する有害事象及び血清カリウム濃度上昇に関連する臨床検査値異常の時期別発現状況

	発現例数 (累積)	有害事象又は臨床検査値異常の発現割合 [% (発現例数/対象例数)]					
		Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6
本剤 8 mg投与例 (実薬対照併合集団)	1	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)	8.3 (1/12)	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)
本剤 16 mg投与例 (実薬対照併合集団)	16	4.4 (7/160)	2.5 (4/160)	0.6 (1/154)	0.0 (0/153)	2 (3/152)	0.7 (1/151)
トルバプタン 15 mg投与例 (実薬対照併合集団)	10	1.3 (2/157)	1.9 (3/157)	0.7 (1/152)	0.7 (1/150)	1.4 (2/146)	0.7 (1/144)

表4 血清カリウム濃度上昇に関連する臨床検査値異常の経過時間別発現状況(投与開始日)

	発現例数 (累積)	臨床検査値異常の発現割合 [% (発現例数/対象例数)]	
		投与開始4-6時間後	投与開始8-12時間後
本剤 8 mg投与例 (実薬対照併合集団)	0	0.0 (0/12)	0.0 (0/12)
本剤 16 mg投与例 (実薬対照併合集団)	4	0.6 (1/160)	1.9 (3/160)
トルバプタン 15 mg投与例 (実薬対照併合集団)	2	0.0 (0/157)	1.3 (2/157)

*有害事象の発現時刻データについて収集を必須としていなかったため、投与開始後の経過時間に関する情報は発現時期データを有する集中測定の結果から抽出しています

■ 脱水について

体液貯留状態にある心不全の患者さんの治療では、塩分制限に加えて水分制限が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引き続き水分制限を行うと脱水を引き起こ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、口渇感など患者さんの状態を観察し、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定してください。経口水分摂取が可能な患者さんには、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。

脱水の症状がみられた場合は、減量を考慮してください。

患者さんに説明・指導していただきたいこと

- 経口水分摂取が可能な患者さんには、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さんを指導してください。
- 脱水症状(口渇感の持続、皮膚乾燥等)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。
- 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。

⇒8. 重要な基本的注意 8.1-3

経口水分摂取が困難な患者さんのモニタリングに関する考え方

経口水分摂取が困難な患者さんに投与する場合には、水分出納バランスを適切に管理するために以下の点に注意してください。本剤の**投与初期及び増量時には、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**おそれがあります。

- 輸液等により体液管理してください。
- 尿量と水分摂取量(輸液量を含む)を観察し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節してください。**投与開始2時間後までは1時間ごと、8時間後までは2時間ごと、増量時には投与開始後4時間後及び8時間後**を目安に確認し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節してください。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出納バランスを確認してください。
- 体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定し、患者さんの状態を観察してください。
- 増量時には少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を測定してください。

⇒9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1 参照

<経口水分摂取が困難な患者さんの投与開始時の水分・電解質の測定>

8. 重要な基本的注意

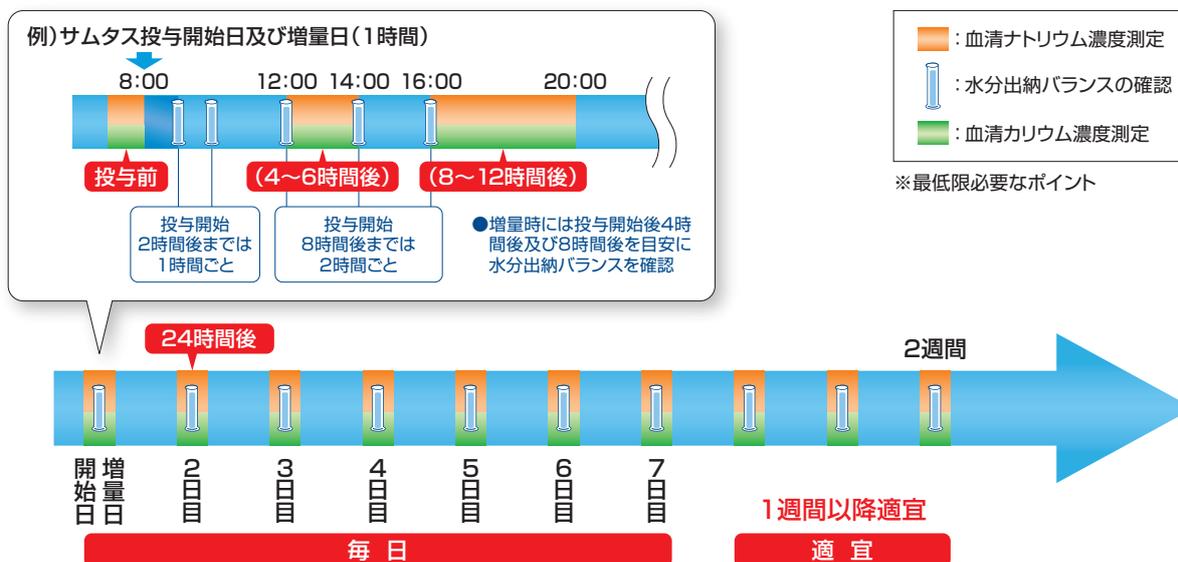
8.4 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、**少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定**すること。投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで**毎日測定**し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。

8.5 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、**少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清カリウム濃度を測定**すること。投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで**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。本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者や正常域内であっても高値の患者では特に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1.1 経口水分摂取が困難な患者（一部抜粋）

- ・尿量と水分摂取量（輸液量を含む）を**投与開始2時間後までは1時間ごと、8時間後までは2時間ごと、増量時には投与開始後4時間後及び8時間後を目安**に確認し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節すること。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出納バランスを確認すること。
- ・増量時には**少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を測定**すること。



注意) 本剤の**投与初期及び増量時**には、**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**おそれがあります。
 ・経口水分摂取が困難な患者さんに投与する場合は、半量(8 mg)から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に16 mgに増量できます。ただし、本剤投与後24時間以内に血清ナトリウム濃度が10 mEq/Lを超えて上昇した翌日には増量しないでください。
 ・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。

■ 本剤投与中の標準的なモニタリングの内容(例)

対象：サムタス投与対象の患者さんすべて

内容：必要に応じて随時

- 尿量
- 他覚所見(診察:皮膚乾燥、粘膜乾燥等)
- 飲水量または輸液量
- 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、倦怠感等)
- 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

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週間は投与終了翌日まで頻回に肝機能検査を実施してください。体液貯留所見が消失した際には投与を中止してください。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていません。

患者さんに説明・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(倦怠感、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。

⇒8. 重要な基本的注意 8.6 参照

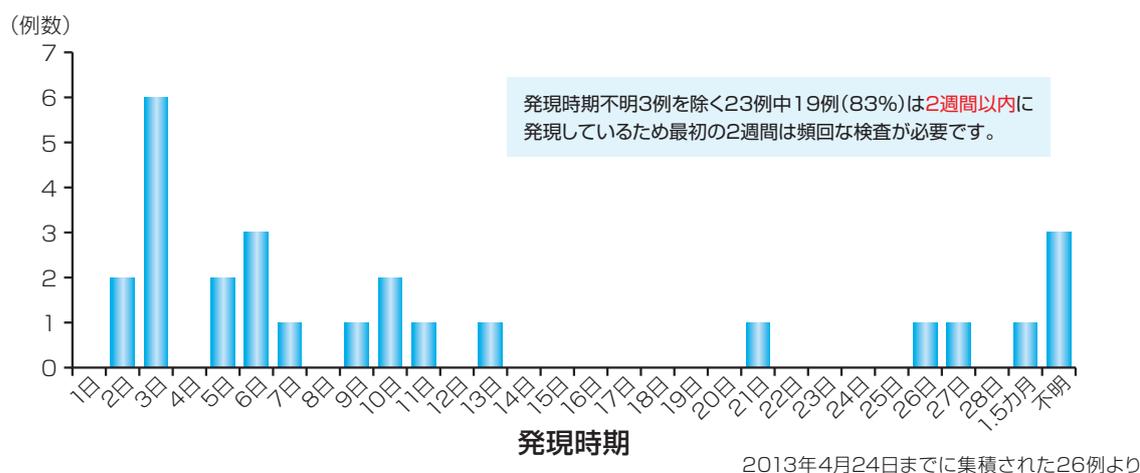
肝機能検査に関する考え方

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。

肝機能障害に伴う症状の観察を十分に行い、**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。**本剤の活性本体であるトルバプタンにおいて、肝機能障害は国内市販後に心不全における体液貯留患者で投与初期からの発現が認められています。またADPKD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)では、基準値の2倍を超えるビリルビンの上昇かつ基準値の3倍を超えるALT又はASTの上昇という重篤な肝機能障害が本剤投与群の2例に認められています。

■トルバプタンの国内市販後(心不全)における重篤な肝機能障害の発現時期

トルバプタンは、国内市販後において、心不全患者を対象に、重篤な肝機能障害が26例(2013年4月24日現在)発現しております。その多くは、2週間以内に発現しています。



8. 重要な基本的注意

- 8.6 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週間は投与終了翌日まで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。[11.1.5、15.1.1 参照]

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、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低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実施する必要があります。

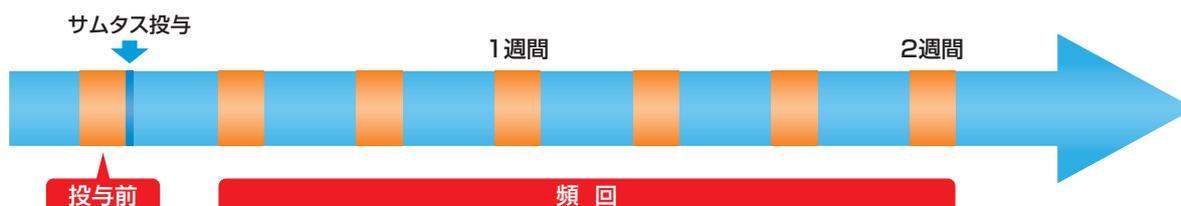
■ 重大な肝機能障害の回避のためのモニタリングと対処

8. 重要な基本的注意

8.6 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週間は投与終了翌日まで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(倦怠感、食欲低下、嘔気、茶褐色尿、黄疸等)

*異常が認められた場合、サムタスの投与を中止する等の適切な処置をお願いします。

注意)・症状消失後の維持に関する有効性は確認されていないため、体液貯留所見が消失した際には投与を中止してください。
・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。

■ 本剤投与中の標準的なモニタリングの内容(例)

対象：サムタス投与対象の患者さんすべて

内容：必要に応じて随時

- 尿量
- 他覚所見(診察;皮膚乾燥、粘膜乾燥等)
- 飲水量または輸液量
- 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(口渴、倦怠感等)
- 臨床検査値(Na、K、Cr、BUN、Hb、Hct、AST、ALT、T-Bil等)

体液貯留を考慮した投与中止時期について

本剤の投与に際しては、患者さんごとの体液貯留の状態を評価した上で、投与継続・中止の目安としてください。

- 患者さんの体液貯留所見が消失した場合や、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、本剤の投与がこれ以上必要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(18頁参照)。本剤を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、漫然と投与を継続しないでください。

図. 体重のベースラインからの変化量(心不全患者/国内第Ⅲ相非劣性検証試験)

【試験概要】

目的: 既存の利尿薬*を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者を対象に、本剤16 mgの5日間静脈内投与、又はトルバプタン錠15 mgの5日間経口投与後の体重変化量を主要評価項目として、本剤16 mgのトルバプタン錠15 mgに対する非劣性を検証する。

対象: 既存の利尿薬*を投与していても過剰な体液貯留(下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張)が認められるうっ血性心不全患者294例(本剤群149例、トルバプタン群144例)

方法: 他の利尿薬は継続したまま、本剤16 mgを5日間静脈内投与、又はトルバプタン錠15 mgの5日間経口投与した。

評価項目: 最終投与時の体重のベースラインからの変化量(主要評価項目: 検証的な解析項目)

解析計画: 治験薬を1回以上投与され治験薬投与後の体重データが得られた患者集団を最大の解析対象集団(FAS)と定義し、有効性の解析対象とした。主要評価項目について、投与群を固定効果、体重のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。本剤群とトルバプタン群の群間の最小二乗平均(LS Mean)の差と両側95%信頼区間(95% CI)を求め、信頼区間の上限が非劣性マージン0.48を上回らないとき、トルバプタン錠15 mgに対する本剤の非劣性が検証されることとした。

※既存の利尿薬: フロセミド40 mg/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又はカリウム保持利尿薬

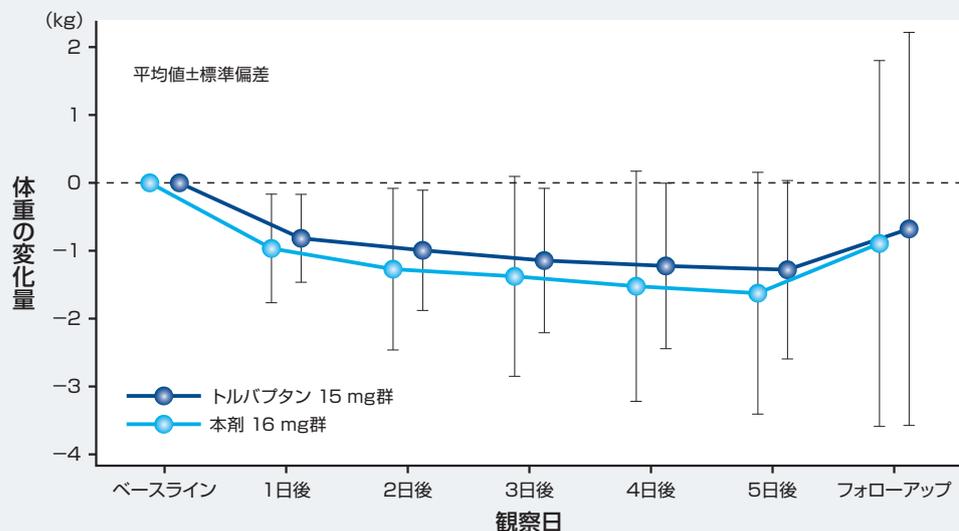
表1. 最終投与時の体重のベースラインからの変化量(検証的な解析結果)

投与群	例数	ベースラインからの変化量 ^{a)}	トルバプタン群に対する差 (95%信頼区間)
本剤群	149	-1.67 (-1.93, -1.41)	-0.31 (-0.68, 0.06) ^{b)}
トルバプタン群	144	-1.36 (-1.62, -1.10)	

a): ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値(95%信頼区間)

b): 非劣性マージン0.48

図1. 体重のベースラインからの変化量



トルバプタン 15 mg群	145例	142例	140例	136例	135例	135例	144例
本剤 16 mg群	149例	145例	142例	141例	140例	135例	148例

表2. 心性浮腫に伴う所見の変化

心性浮腫に伴う所見	本剤群 [例数]	トルバプタン群 [例数]	トルバプタン群に対する差 (95%信頼区間)
頸静脈怒張変化量 (cm) ^{c,d}	-2.89 (-3.45, -2.33) [52]	-3.15 (-3.68, -2.62) [59]	0.26 (-0.52, 1.03)
下肢浮腫改善率 (%) ^e	68.9 [84/122]	75.7 [84/111]	-6.8 (-18.4, 5.1)

c) : ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計

d) : ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値(95%信頼区間)

e) : ベースラインで所見を有する患者を対象に集計

有効性: 主要評価項目(検証的な解析項目)である最終投与時の体重のベースラインからの変化量において、本剤群のトルバプタン群に対する非劣性が検証された(非劣性マージン: 0.48)(検証的な解析結果)。体重減少は投与開始翌日より認められ、投与期間を通して継続した。また、頸静脈怒張変化量は、本剤群で、-2.89 cm、トルバプタン群で-3.15 cmと両群とも低下した。下肢浮腫改善率は、本剤群で、68.9%、トルバプタン群で75.7%であった。

安全性: 副作用発現頻度は、本剤群で149例中45例(30.2%)、トルバプタン群で145例中44例(30.3%)であった。主な副作用は、本剤群では口渇13例(8.7%)、脱水10例(6.7%)、高ナトリウム血症及び口内乾燥が各4例(2.7%)、トルバプタン群で口渇15例(10.3%)、口内乾燥8例(5.5%)、脱水6例(4.1%)、高ナトリウム血症及び便秘が各3例(2.1%)であった。重篤な副作用は、本剤群で高カリウム血症1例に認められ、トルバプタン群で認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤群で5例6事象、血中ナトリウム増加2例、脱水1例、高ナトリウム血症1例、低ナトリウム血症の急速補正1例、腎機能障害1例(脱水と高ナトリウム血症が同一症例)、トルバプタン群で3例4事象、高ナトリウム血症1例、口内乾燥1例、慢性腎臓病1例、血圧低下1例に認められた。試験期間中、死亡例は無かった。

社内資料: サムタスの国内第Ⅲ相非劣性検証試験(承認時評価資料)

Sato, N. et al.: ESC Heart Fail. 2022; 9(5): 3275-3286.

利益相反: 著者には大塚製薬株式会社より講演料を受領している者が含まれる。著者には大塚製薬の社員が含まれる。

図. 体重のベースラインからの変化量(心不全患者/国内第Ⅲ相非盲検試験)

【試験概要】

目的: 既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有し、経口摂取が困難又は不可能なうっ血性心不全患者を対象に、本剤8 mg又は16 mgを1日1回最長5日間、静脈内投与したときの忍容性を確認する。

対象: バンプレシンV₂受容体拮抗薬以外の利尿薬(注射剤)を投与していても過剰な体液貯留(下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張)を有するうっ血性心不全患者45例

方法: 開始用量として本剤8 mgを1日1回静脈内投与し、効果不十分な場合には16 mgに増量し、最長5日間投与した。16 mg増量後に水利尿作用に基づく有害事象により減量が必要な場合、8 mgへ減量した。減量後の16 mgへの再増量は許容しなかった。なお、うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ない場合や経口摂取のみで体液管理が可能となった場合には投与終了とした。

評価項目: 安全性、薬力学的作用、有効性

解析計画: 安全性は治験薬を1回以上投与された患者を安全性解析対象集団とし、有効性は治験薬を1回以上投与され治験薬投与後の有効性データが得られた患者を有効性解析対象集団として解析した。

表1. 最終投与時の体重のベースラインからの変化量及び心性浮腫に伴う所見の変化

心性浮腫に伴う所見の変化	本剤群 [例数]
体重変化量(kg)	-3.01 ± 2.57 ^{a)} [44]
頸静脈怒張変化量(cm) ^{b)}	-4.06 ± 2.36 ^{a)} [19]
下肢浮腫改善率(%) ^{c)}	73.7[28/38]

最終投与時の用量:8 mg(38例)、16 mg(7例)。増量後の減量例なし。

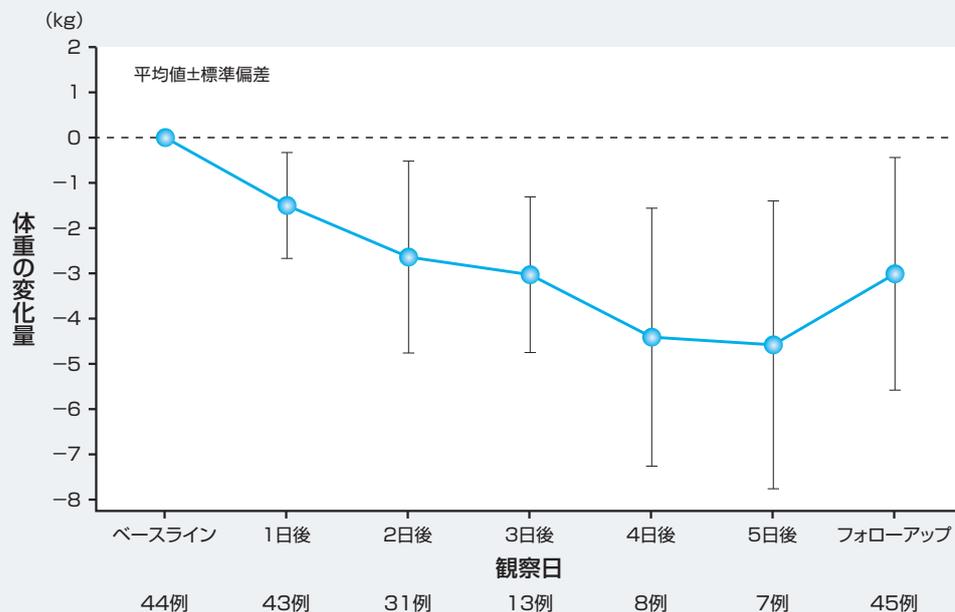
投与期間:1日間13例、2日間18例、3日間6例、4日間1例、5日間7例

a): 平均値 ± 標準偏差

b): ベースラインで測定値ありの患者を対象に集計

c): ベースラインで所見を有する患者を対象に集計

図1. 体重のベースラインからの変化量



有効性: 最終投与時にベースラインと比較して体重が減少し、心性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、下肢浮腫)が改善した(表1)

安全性: 副作用発現頻度は、45例中6例(13.3%)であった。副作用は、口内乾燥2例(4.4%)、心室性頻脈、悪心、高カルシウム血症、高ナトリウム血症及び腎機能障害が各1例(2.2%)であった。重篤な副作用は、心室性頻拍1例に認められた。投与中止に至った副作用は心室性頻拍1例に認められた。試験期間中、死亡例は無かった。

社内資料: サムタスの国内第Ⅲ相忍容性試験(承認時評価資料)

Kinugawa, K. et al.: Circ J. 2022; 86(7): 1068-1078.

利益相反: 著者には大塚製薬株式会社より講演料を受領している者が含まれる。著者には大塚製薬の社員が含まれる。

本剤とトルバプタン経口剤の切替えについて

- トルバプタン経口剤から本剤への切替えは、トルバプタン経口剤を投与中に心不全の病態が悪化し、経口摂取が困難又は不可能になった場合や、腸管浮腫等の影響により経口吸収性が低下し、トルバプタン経口剤の有効性が減弱、又は得られなくなったと判断された場合に考慮されます。
- 本剤からトルバプタン経口剤への切替えは、本剤を投与中に経口摂取が可能となり、トルバプタン経口剤による体液貯留の管理が適当と判断された場合に考慮されます。
- 本剤16 mg投与時のトルバプタン曝露量は、トルバプタン経口剤15 mgに相当し、本剤8 mg投与時のトルバプタン曝露量は、トルバプタン経口剤7.5 mgに相当すると考えられます。
- 切替え時の用量について、本剤からトルバプタン経口剤へ切替える場合は、本剤投与終了時の患者さんの状態に合わせてトルバプタン経口剤の電子添文の内容等を確認して、適切な用量を選択してください。経口摂取が困難又は不可能な状態により、トルバプタン経口剤から本剤へ切替える場合は、本剤8 mgから投与開始することが推奨されます。また、経口摂取が困難又は不可能な状態以外であっても、切替え時の患者さんの状態と本剤の電子添文の内容等を確認して、適切な用量を選択してください。

患者さん・ご家族に説明・指導していただきたいこと

下記のような場合、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。
また、本剤の患者向け資材もございますのでご活用ください。

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

高ナトリウム血症の可能性

口渇/水分を多く摂取する/けいれん/頭痛/嘔吐/体がだるい/意識がなくなる、意識が乱れる

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

*不整脈が発現するまで自覚症状が乏しい場合も多い

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

心不全症状悪化の可能性

むくみ/呼吸困難(息切れ)/めまい、立ちくらみ

その他の適正使用に関する電子添文の情報

CYP3A4阻害剤との相互作用について

10. 相互作用(一部抜粋)

本剤は、トルバプタンのプロドラッグです。トルバプタンは、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、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ます。(16.4 代謝の項参照)

10.2 併用注意(併用に注意すること)(一部抜粋)

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 [7.4、16.7.1-16.7.3 参照]	代謝酵素の阻害により、トルバプタン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。	トルバプタンの代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、トルバプタンの血漿中濃度を上昇させる。

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200 mgとトルバプタン30 mgを経口併用投与時、トルバプタンの C_{max} 及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ3.5倍及び5.4倍でした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200 mgとトルバプタン30 mgを経口併用投与時、トルバプタンの C_{max} 及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1.8倍及び3.0倍でした³⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースとトルバプタン60 mgを経口併用投与時、トルバプタンの C_{max} 及びAUCは単独投与と比較してそれぞれ1.9倍及び1.6倍でした⁴⁾。

めまいの発現について

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.7 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。

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

3) 社内資料:フルコナゾールとの相互作用

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

サムタス®点滴静注用 8mg・16mg の概要

販売名	日本標準商品分類番号	承認番号	薬価収載	販売開始	貯法	有効期間
サムタス点滴静注用 8mg	872139	30400AMX00181	薬価基準収載	2022年5月	室温保存	30箇月
サムタス点滴静注用 16mg		30400AMX00180				

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、意識障害に至るおそれがあり、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、増量又は再開すること。また、特に投与開始日、増量日又は投与再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。
[8.4、9.1.1、9.1.2、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(トルバプタン等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]
- 2.3 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。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は1バイアル中に下記成分を含む凍結乾燥剤で、用時溶解して用いる注射剤である。

販売名	サムタス点滴静注用 8mg	サムタス点滴静注用 16mg
有効成分 ³⁾	トルバプタンリン酸エステルナトリウム 8.56mg	トルバプタンリン酸エステルナトリウム 17.12mg
添加剤 ³⁾	精製白糖 (42.8mg)、リン酸水素ナトリウム水和物 (19.26mg)、リン酸二水素ナトリウム水和物 (0.321mg)、水酸化ナトリウム (適量)、リン酸 (適量)	

注) 調整及び投与時の損失を考慮し、1バイアルからトルバプタンリン酸エステルナトリウムを 8mg 又は 16mg 注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	サムタス点滴静注用 8mg	サムタス点滴静注用 16mg
性状	白色の塊(凍結乾燥剤)で、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で溶解する時、無色澄明な液となる。	
pH ³⁾	7～9	
浸透圧比 ³⁾	約 1.0 (生理食塩液に対する比)	

注) 生理食塩液又は5%ブドウ糖液 50mL で溶解時

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして16mgを1日1回1時間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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(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。
- 7.2 経口水分摂取が困難な患者に投与する場合は、半量(8mg)から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に16mgに増量できる。ただし、本剤投与後24時間以内に血清ナトリウム濃度が10mEq/Lを超えて上昇した翌日には増量しないこと。[9.1.1 参照]
- 7.3 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(8mg)から開始することが望ましい。[9.1.2、9.1.3、9.8.1、9.8.3 参照]
- 7.4 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]
- 7.5 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。[17.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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すること。[11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.2 経口水分摂取が可能な患者に対しては、本剤の利尿作用に伴い、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すること。[11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.3 口渇感が持続する場合や脱水の症状がみられた場合には、減量を考慮すること。
- 8.4 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時間後及び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週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。[11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.5 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、少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清カリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は投与終了翌日まで毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定す

ること。本剤投与開始前の血清カリウム濃度が正常域を超える患者や正常域内であっても高値の患者では特に注意すること。[9.1.4、11.1.7、11.1.9 参照]

- 8.6 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週間は投与終了翌日まで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。[11.1.5、15.1.1 参照]
- 8.7 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。
- 8.8 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。[17.1.1 参照]
- 8.9 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 経口水分摂取が困難な患者

水分出入バランスを適切に管理するため、以下の点に注意すること。本剤の投与初期及び増量時には、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。[11.1.2-11.1.4、11.1.9 参照]

- ・輸液等により体液管理すること。
- ・尿量と水分摂取量(輸液量を含む)を投与開始2時間後までは1時間ごと、8時間後までは2時間ごと、増量時には投与開始後4時間後及び8時間後を目安に確認し、水分出入バランスに応じて輸液量を調節すること。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出入バランスを確認すること。
- ・体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定し、患者の状態を観察すること。
- ・増量時には少なくとも投与開始4～6時間後及び8～12時間後に血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を測定すること。

9.1.2 血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満の患者

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。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る。[11.1.3、11.1.4 参照]

9.1.3 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者

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。[7.3、11.1.2 参照]

9.1.4 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。[8.5、11.1.9 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[11.1.1 参照]

9.2.2 腎機能障害(eGFR 60mL/min/1.73m²未満)のある患者

高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[11.1.9 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚・胎児死亡(ラット、ウサギ)並びに胚あるいは胎児移行(ラット)が報告されている。また、活性の主体であるトルバプタンを投与した動物実験(ウサギ)で催奇形性が報告されている。[2.4、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 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。[7.3、11.1.2 参照]

9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に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。

9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。[7.3、11.1.3 参照]

10. 相互作用

本剤はトルバプタンのプロドラッグである。トルバプタンは、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、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。[16.4 参照]

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 [7.4、16.7.1-16.7.3 参照]	代謝酵素の阻害により、トルバプタンの作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	トルバプタンの代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、トルバプタンの血漿中濃度を上昇させる。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウトビゴソウ(St. John's Wort)、セントジョーンズワート含有食品 [16.7.4 参照]	代謝酵素の誘導により、トルバプタン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。	トルバプタンの代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、トルバプタンの血漿中濃度を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン [16.7.5 ⁹ 参照]	トルバパタンによりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	トルバパタンは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。
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	トルバパタンの作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、トルバパタン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 アリスケレンフマル酸塩等	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。
バソプレシン誘導体 デスマプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	トルバパタンのバソプレシンV ₂ 受容体拮抗作用により、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子の放出が抑制されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全(頻度不明)

重度の腎障害があらわれることがある。[9.2.1 参照]

11.1.2 血栓塞栓症(頻度不明)

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。[9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照]

11.1.3 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、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。[1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.1、9.8.3 参照]

11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇(1%未満)

本剤の利尿作用により、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る。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うこと。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うこと。[1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.5 急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(1～5%未満)

AST、ALT、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、急性肝不全に至ることがある。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。[8.6 参照]

11.1.6 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。

11.1.7 過度の血圧低下(頻度不明)、心室細動(頻度不明)、心室頻拍(1～5%未満)

[8.5 参照]

11.1.8 汎血球減少、血小板減少(頻度不明)

11.1.9 高カリウム血症(1～5%未満)

[8.5、9.1.1、9.1.4、9.2.2 参照]

11.1.10 肝性脳症(頻度不明)

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系				頭痛、めまい、不眠症、失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯覚、不安、うつ病、リビドー減退、神経過敏、パニック発作
消化器	口渇	便秘、悪心		食欲不振、嘔吐、下痢、味覚異常、消化不良、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、食道炎、裂孔ヘルニア、腹部不快感、心窩部不快感、口唇乾燥、鼓腸、胃腸炎、胃炎、胃腸障害、憩室炎、結腸ポリープ、嚥下障害、消化管運動障害、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、膈ヘルニア、食欲亢進、呼吸臭、痔核、過敏性腸症候群
循環器	頻脈、血圧低下	起立性低血圧		血圧上昇、動悸、期外収縮、不整脈、不安定血圧

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液			貧血	ヘモグロビン低下、平均赤血球容積増加、血小板減少、白血球増多、好酸球増多
代謝	脱水		高カルシウム血症、血中尿酸上昇	糖尿病、高血糖、脂質異常症、痛風、血液浸透圧上昇、血液量減少症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リン酸血症、CK 上昇、血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器		腎機能障害		頻尿、多尿、血中クレアチニン上昇、腎臓痛、BUN 上昇、尿尿、尿浸透圧低下、尿失禁、尿意切迫、排尿困難、尿閉、乏尿、尿路感染、膀胱痛、腎結石、シスタチンC 上昇
過敏症				発疹、そう痒、蕁麻疹
皮膚				皮膚乾燥、脱毛、ご瘡、皮膚炎、色素沈着障害、爪の障害、多汗、乏汗、寝汗
呼吸器				咳嗽、呼吸困難、鼻咽頭炎、上気道感染、扁桃炎、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、鼻乾燥、鼻出血、発声障害
眼				眼乾燥、緑内障、霧視、結膜出血
その他			筋痙攣、倦怠感	疲労、多飲症、体重変動(増加、減少)、無力症、浮腫、筋骨格痛、胸痛、背部痛、関節痛、四肢痛、疼痛、側腹部痛、冷感、発熱、ほてり、熱感、粘膜乾燥、ウイルス感染、カンジダ症、真菌感染、膀胱直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房腫脹、易刺激性、LDH 上昇、耳鳴、不正子宮出血

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖液50mLを用いて用時溶解及び希釈して使用すること。

14.1.2 本剤1バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液4mLを加え溶解し、溶解液は全量注射筒に抜き取り、直ちに点滴静注用ボトル又はバッグに戻して希釈すること。

14.1.3 溶解時はゆっくりと1～2回転倒混和し、泡立たないようにすること。

14.1.4 希釈後は速やかに使用すること。

14.1.5 本剤を他剤と配合した時に、本剤と配合変化(混濁、浮遊物等)が認められる薬剤があるので、変色又は異物を認める場合は投与しないこと。また、配合変化試験データを参照すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は1時間かけて点滴静注すること。急速静注(ボラス)は行わないこと。

14.2.2 変色又は異物を認める場合は投与しないこと。

14.2.3 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を投与する場合は、本剤と配合変化(混濁、浮遊物等)が認められる薬剤があるので、配合変化試験データを参照すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の適応外であるが、トルバパタン経口剤において、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)で、トルバパタン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、トルバパタン群の2例に認められた。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トルバパタン群が高かった(トルバパタン群960例中47例(4.9%)、プラセボ群483例中6例(1.2%))。なお、トルバパタン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カ月の間に認められた。[8.6 参照]

15.1.2 本剤の適応外であるが、トルバパタン経口剤において、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)で、トルバパタン群はプラセボ群と比較して皮膚の新生物の発現率が高かった(基底細胞癌(トルバパタン群0.8%(8/961例)、プラセボ群0.2%(1/483例))、悪性黒色腫(トルバパタン群0.2%(2/961例)、プラセボ群0%(0/483例))。トルバパタン経口剤との関連性は全ての症例で否定され、日本人での発現はなかった。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈サムタス点滴静注用8mg〉

1バイアル×10本

〈サムタス点滴静注用16mg〉

1バイアル×10本

◇本剤の詳細については、電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご留意ください。

§：電子添文の16. 薬物動態の項をご参照ください。

