

サムスカ錠 7.5 mg

サムスカ錠 15 mg

サムスカ錠 30 mg

サムスカ顆粒1%

サムスカOD錠7.5mg

サムスカOD錠15mg

サムスカOD錠30mg

に係る

医薬品リスク管理計画書

大塚製薬株式会社

サムスカに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（別紙様式 2）

販売名	サムスカ錠7.5mg, 15mg, 30mg・サムスカ顆粒1% サムスカ OD 錠7.5mg, 15mg, 30mg	有効成分	トルバプタン
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	872139（効能1,2,4）87249（効能3）
提出年月日		令和5年12月22日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
口渇	過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍	薬物相互作用（CYP3A4阻害剤との併用）
高ナトリウム血症	肝性脳症	消化管出血
急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群	痛風・高尿酸血症 浮動性めまい	皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）
脱水	高カリウム血症	【重要な不足情報】 ADPKD の病態が進行（クレアチニンクリアランスが60mL/min 未満）した患者
血栓症・血栓塞栓症	糖尿病・高血糖	
腎不全・腎機能障害	緑内障	ADPKD の高齢患者
急性肝不全・肝機能障害	失神・意識消失	ADPKD に対する長期投与時の安全性
ショック・アナフィラキシー		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）
SIADH における低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成と提供 [資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）]
患者向け資材の作成と提供 [資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）]
医療従事者向け資材の作成と提供 [資材③：サムスカ®を処方する前にご確認ください（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）]
患者向け資材の作成と提供 [資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）]
企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表
専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）
投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）
投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）
特定の検査の実施の促進（ADPKD）
特定の検査の実施の促進（SIADH における低ナトリウム血症）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名： 大塚製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2010年10月27日	薬効分類	87 2139 (効能 1, 2, 4) 87 249 (効能 3)
再審査期間	効能 1 : 10 年間 (終了) 効能 2 : 効能 1 の残余期間 (終了) 効能 3 : 10 年間 効能 4 : 10 年	承認番号	① 22200AMX00956000 ② 22500AMX00010000 ③ 22600AMX00552000 ④ 22900AMX00508000 ⑤ 30100AMX00227000 ⑥ 30100AMX00226000 ⑦ 30100AMX00228000
国際誕生日	2009年5月19日		
販売名	① サムスカ錠 15mg ② サムスカ錠 7.5mg ③ サムスカ錠 30mg ④ サムスカ顆粒 1% ⑤ サムスカ OD 錠 15mg ⑥ サムスカ OD 錠 7.5mg ⑦ サムスカ OD 錠 30mg		
有効成分	トルバプタン (Tolvaptan)		
含量及び剤型	① 1 錠中トルバプタン 15mg 素錠 ② 1 錠中トルバプタン 7.5mg 素錠 ③ 1 錠中トルバプタン 30mg 素錠 ④ 1g 中トルバプタン 10mg 顆粒剤 ⑤ 1 錠中トルバプタン 15mg 口腔内崩壊錠 ⑥ 1 錠中トルバプタン 7.5mg 口腔内崩壊錠 ⑦ 1 錠中トルバプタン 30mg 口腔内崩壊錠		
用法及び用量	1) 心不全における体液貯留の場合 (①②④⑤⑥) 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。		

	<p>2) 肝硬変における体液貯留の場合 (②④⑥) 通常, 成人にはトルバプタンとして 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>3) 常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合 (①②③④⑤⑥⑦) 通常, 成人にはトルバプタンとして 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。</p> <p>4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) における低ナトリウム血症の改善の場合 (①②③④⑤⑥⑦) 通常, 成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。必要に応じて, 望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお, 患者の状態により適宜増減するが, 最高用量は 1 日 60 mg までとする。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>1) 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 (①②④⑤⑥)</p> <p>2) 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 (②④⑥)</p> <p>3) 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 (①②③④⑤⑥⑦)</p> <p>4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) における低ナトリウム血症の改善 (①②③④⑤⑥⑦)</p>
<p>承認条件</p>	<p>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 (①②④⑤⑥) <承認条件> 該当せず</p> <p>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 (②④⑥) <承認条件> 該当せず</p> <p>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 (①②③④⑤⑥⑦) <承認条件></p> <p>1. 常染色体優性多発性のう胞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ってのみ処方され, さらに, 医療機関・薬局においては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ること。</p> <p>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, 本剤が投与された全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。</p>

	<p>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) における低ナトリウム血症の改善 (①②③④⑤⑥⑦)</p> <p><承認条件></p> <p>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
備考	<p>2010年10月27日 心不全における体液貯留 初回承認 (①)</p> <p>2013年2月4日 心不全における体液貯留 剤型追加承認 (②)</p> <p>2013年9月13日 肝硬変における体液貯留 適応追加承認 (②)</p> <p>2014年3月24日 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 適応追加承認 (①②) 及び剤型追加承認 (③)</p> <p>2017年3月14日 剤型追加承認 (④)</p> <p>2017年10月5日 心不全における体液貯留 再審査期間延長</p> <p>2019年8月27日 剤型追加承認 (⑤⑥⑦)</p> <p>2020年6月29日 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) における低ナトリウム血症の改善 適応追加承認 (①②③④⑤⑥⑦)</p> <p>2022年6月24日 心不全における体液貯留及び肝硬変における体液貯留 再審査終了 (①②④⑤⑥)</p> <p>なお、サムスカ錠の薬価削除 (2021年4月1日付) に伴い、添付文書からサムスカ錠の記載を削除することによる2021年3月17日のRMP改訂では、RMPに紐づく資材に対するサムスカ錠の記載を削除する対応を、本RMPでのサムスカ錠の削除に先行して実施している。</p>

変更の履歴

前回提出日：

2022年11月24日

変更内容の概要：

- ・ 資材③：医療従事者向け資材：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症）の改訂
 1. 「SIADHの診断の手引き II. 検査所見」に「8. 甲状腺機能正常」を追加
 2. SIADHの診断の手引き引用元を変更
 3. 引用文献の記載整備
 4. 海外臨床データに関する記載整備
- ・ 資材④：患者向け資材：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症）の改訂
 5. サムスカの服用方法「お水やぬるま湯と一緒に服用してください。」の文言の削除
- ・ サムスカ一般使用成績調査（SIADHにおける低ナトリウム血症）実施計画書の改訂
 6. 「4.2. 調査の対象となる患者の症例登録基準(1)」の変更
 7. 「《特定の背景を有する患者に関する注意》5.」の「5.」削除
 8. 「6. 調査のための組織体制」の記載整備
 9. 「7. 医学専門家」の所属先修正

変更理由：

1~2, 6. 「間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023年版」の公開に伴い SIADH 診断基準が変更されたため

3~4, 7, 8, 9. 現状の反映

5. 各剤型における使用実態を考慮した服用方法の反映

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
口渇	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none">口渇に関連する事象は、有害事象として、心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 31.9% (68/213 例) 及びプラセボ群 4.7% (4/86 例)、肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 32.3% (86/266 例) 及びプラセボ群 1.9% (2/106 例)、常染色体優性多発性のう胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease：以下、ADPKD) 患者を対象とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験 (日本人を含む国際共同治験：以下、TEMPO 試験) において、本剤群 83.9% (806/961 例) 及びプラセボ群 38.1% (184/483 例)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：以下、SIADH) における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、副作用として、口渇が 18.8% (3/16 例)、口内乾燥が 6.3% (1/16 例) で報告されており、国内市販後において、副作用として 658 例報告されている (2019 年 5 月 18 日現在)。口渇は本剤の水利尿作用による有害事象である。本剤の水利尿作用による脱水や血液濃縮による重篤な有害事象の発現を防ぐため、本剤投与時は口渇に応じた適切な水分補給が必要である。口渇は非重篤な有害事象であるが、重篤な有害事象の前駆症状であり、本剤投与において口渇に応じた適切な飲水及び口渇感が持続する場合に本剤の減量等が行われない場合、脱水 (重要な特定されたリスク：脱水 参照) や高ナトリウム血症 (重要な特定されたリスク：高ナトリウム血症 参照)、血栓症 (重要な特定されたリスク：血栓症・血栓塞栓症 参照) などの重篤な転帰を辿るリスクがあるため、重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">■ 通常の医薬品安全性監視活動■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1) ADPKD に係る使用成績調査 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、重大な副作用、及びその他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、口渇の発現時の対処法等について記載して注意喚起する。追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<p>1) 医療従事者向け資材の作成，提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症） <p>2) 患者向け資材の作成，提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） ・ 資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症） <p>3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表</p> <p>4) 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）</p> <p>5) 投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）</p> <p>6) 投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>口渇の発現時の対処法（適切な水分補給，本剤の減量，十分な水分補給ができなくなった場合の投与中断等）並びにその必要性について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，脱水，高ナトリウム血症，血栓症等の重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
高ナトリウム血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1. 高ナトリウム血症に関連する事象は，有害事象として，心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 1.4%（3/213 例）及びプラセボ群 0%（0/86 例），肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 0.8%（2/266 例，血中ナトリウム増加のみ）及びプラセボ群 0%（0/106 例），TEMPO 試験において，本剤群 4.3%（41/961 例）及びプラセボ群 1.2%（6/483 例）で報告されており，国内市販後において，副作用として 745 例報告されている。また，心不全における体液貯留の市販後に重篤な高ナトリウム血症が発現し意識障害に至った症例が報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。なお，SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，高ナトリウム血症に関連する副作用は報告されていない。</p> <p>2. 臨床試験は適切な飲水指導の下で実施されており，血清ナトリウムの上昇に伴う臨床的に重要と考えられる疾患は認められていない。しかし適切な飲水が行われない場合や本剤の水利尿作用が強く発現した場合などに，意識障害を伴う高ナトリウム血症が発現するおそれがあるため重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告、禁忌、重要な基本的注意、及び重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、高ナトリウム血症の発現を防止する方策及び発現時の注意について記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症） 2) 患者向け資材の作成、提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） ・ 資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症） 3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 4) 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD） 5) 投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD） 6) 投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD） 7) 特定の検査の実施の促進（ADPKD） 8) 特定の検査の実施の促進（SIADH における低ナトリウム血症） <p>【選択理由】</p> <p>高ナトリウム血症の発現を防止する方策（適切な水分補給，十分な水分補給ができなくなった場合の投与中断，血清ナトリウム濃度のモニタリング等），及び高ナトリウム血症発現時の対処法（本剤の投与中止，飲水や輸液の静脈内投与などの適切な水分補給）について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
<p>急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 急激な血清ナトリウム濃度上昇に関連する事象は，SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，低ナトリウム血症の急速補正が副作用として6.3%（1/16例），国内市販後（2019年5月18日現在）において29例報告されている。心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験，肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験及びTEMPO試験では認められなかった。 2. 急激な血清ナトリウム濃度上昇後の浸透圧性脱髄症候群は，副作用として，海外市販後において，SIADHと特定される3例で報告された（2018年11月18日現在）。また急激に血清ナトリウム濃度が上昇した後に浸透圧性脱髄症候群との診断に至った症例が，心不全における体液貯留での国内市販後でも4例（2019年5月18日現在）報告された。 3. 適切な飲水が行われない場合や本剤の水利尿作用が強く発現した場合などに，短時間で急激に血清ナトリウム濃度が上昇することは想定される事象であり，その結果，浸透圧性

脱髄症候群を来すおそれがあることも想定されることから、急激な血清ナトリウム濃度上昇は重要な特定されたリスクとした。

4. 浸透圧性脱髄症候群は、急激な血清ナトリウム濃度の補正により血液浸透圧が急速に上昇し神経細胞の脱髄が起こる病変であり、亜急性に進行する四肢麻痺を中心に意識障害と異常な精神症状を呈する疾患で、不可逆的な神経障害や昏睡に至ることもある重篤な有害事象である。臨床試験は適切な飲水指導の下で実施されており、急激な血清ナトリウム濃度上昇に伴う浸透圧性脱髄症候群や臨床的に重要と考えられる疾患は認められていない。しかし、急激に血清ナトリウム濃度が上昇し浸透圧性脱髄症候群との診断に至った症例が海外市販後で SIADH を対象として報告されていることも踏まえ、浸透圧性脱髄症候群は重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

■ 通常の医薬品安全性監視活動

- 急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群は、追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

- 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）
- 2) SIADH における低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、及び重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、急激な血清ナトリウム濃度上昇及び浸透圧性脱髄症候群の発現を防止する方策について記載して注意喚起する。

- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 1) 医療従事者向け資材の作成、提供
 - ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）
 - ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）
- 2) 患者向け資材の作成、提供
 - ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）
 - ・ 資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）
- 3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表
- 4) 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）
- 5) 投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）
- 6) 投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）
- 7) 特定の検査の実施の促進（ADPKD）
- 8) 特定の検査の実施の促進（SIADH における低ナトリウム血症）

	<p>【選択理由】</p> <p>急激な血清ナトリウム濃度上昇の発現を防止する方策（適切な水分補給，十分な水分補給ができなくなった場合の投与中断，血清ナトリウム濃度のモニタリング等），及び急激な血清ナトリウム濃度上昇発現時の対処法（本剤の投与中止，飲水や輸液を含めた水分補給等の適切な処置）について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行うとともに，浸透圧性脱髄症候群が発現するおそれがあること，本剤投与時に浸透圧性脱髄症候群の発現を防止する方策について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，浸透圧性脱髄症候群を含めた急激な血清ナトリウム濃度上昇による重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
<p>脱水</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脱水は，有害事象として，心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 4.7%（10/213 例）及びプラセボ群 3.5%（3/86 例），肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 1.9%（5/266 例）及びプラセボ群 0.9%（1/106 例），TEMPO 試験において，本剤群 1.9%（18/961 例）及びプラセボ群 2.3%（11/483 例），SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，副作用として 6.3%（1/16 例）で報告されており，国内市販後において，副作用として 252 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。 2. 脱水は，本剤の水利尿作用による有害事象であるが，脱水自体，重篤化するおそれがある。また，発現時に水分補給等の適切な対応が行われない場合，高ナトリウム血症（重要な特定されたリスク：高ナトリウム血症 参照），血栓症（重要な特定されたリスク：血栓症・血栓塞栓症 参照）などの重篤な転帰を辿るリスクが高いため，重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） 2) SIADH における低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「警告，禁忌，重要な基本的注意，重大な副作用，及びその他の副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに，脱水の発現を防止する方策及び発現時の注意について記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症） <p>2) 患者向け資材の作成，提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） ・ 資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症） <p>3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 4) 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD） 5) 投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD） 6) 投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>脱水が発現するおそれがあること，発現及び重篤化を防止する方策（脱水症状がある場合の投与禁忌），適切な水分補給と関連する注意事項（十分な水分補給ができなくなった場合の投与中断等，口渇感持続の場合の減量，体重測定等），及び当該事象発現時の対処法について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
<p>血栓症・血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血栓・血栓塞栓症に関連する事象は，有害事象として，心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 1.4%（3/213 例）及びプラセボ群 1.2%（1/86 例），肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 1.1%（3/266 例）及びプラセボ群 0.9%（1/106 例），TEMPO 試験において，本剤群 1.4%（13/961 例）及びプラセボ群 1.4%（7/483 例）で報告されており，国内市販後において，副作用として 65 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。なお，SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，血栓症・血栓塞栓症に関連する副作用は報告されていない。 2. バソプレシンは，V1a-受容体を活性化することにより細胞内カルシウムを増加させ，血小板凝集を促進する生理的な血小板アゴニストである。バソプレシン受容体拮抗薬の投与により，血中バソプレシン濃度がわずかに上昇する。したがって，内因性バソプレシン上昇による臨床的意義として，血小板活性化作用の増強が考えられ，血栓症に関連した有害事象発現の増加につながる可能性があるが，現時点では，AVP の上昇や V1a-受容体経路の活性化を介した作用が安全性に及ぼす影響は不明である。しかし，本剤の水利尿作用の側面からも，脳梗塞，全身の血栓症，血栓塞栓症等の発現リスクであることから，重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）

	<p>【選択理由】 製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、血栓症・血栓塞栓症の発現を防止する方策及び発現時の注意について記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 <p>【選択理由】 血栓症・血栓塞栓症が発現するおそれがあること、発現を防止する方策（適切な水分補給、心不全及び肝硬変患者での急激な循環血漿量の減少が好ましくない患者に対する半量投与等）、本剤投与中の十分な観察及び発現時の適切な対処法について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
腎不全・腎機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腎不全・腎機能障害に関連する事象は、有害事象として、心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 27.7% (59/213 例) 及びプラセボ群 26.7% (23/86 例)、肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 15.8% (42/266 例) 及びプラセボ群 21.7% (23/106 例)、TEMPO 試験において、有害事象として、本剤群 17.6% (169/961 例) 及びプラセボ群 21.7% (105/483 例)、SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、腎不全・腎機能障害に関連する事象は副作用として血中クレアチニン増加が 12.5% (2/16 例) で報告されており、国内市販後において、副作用として 564 例報告されている (2019 年 5 月 18 日現在)。 2. 重篤な有害事象として心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において慢性腎不全が 2 例認められていることから、腎不全を重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ■ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) ADPKD に係る使用成績調査 (全例調査) <p>【選択理由】 製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用、及びその他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、腎不全・腎機能障害発現時の注意について記載して注意喚起する。

	<p>■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表</p> <p>【選択理由】</p> <p>腎不全・腎機能障害が発現するおそれがあること、本剤投与中の十分な観察について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
急性肝不全・肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 肝機能障害に関連する事象は、有害事象として、心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 11.3% (24/213 例) 及びプラセボ群 7.0% (6/86 例)、肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 22.2% (59/266 例) 及びプラセボ群 30.2% (32/106 例)、TEMPO 試験において、本剤群 22.0% (211/961 例) 及びプラセボ群 16.4% (79/483 例)、また、重大な薬物性肝障害のシグナルと考えられる臨床検査値基準（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 (GPT) 上昇又は血清 AST (GOT) 上昇) に該当する 2 例が報告されている。SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、肝機能障害に関連した副作用として、ALT 増加が 6.3% (1/16 例) で報告されている。国内市販後において、副作用として 865 例報告されており、重篤例も報告されている (2019 年 5 月 18 日現在)。 心不全における体液貯留を対象とした臨床試験の結果からは、本剤投与による肝機能への影響は認められなかったが、心不全における体液貯留での製造販売後の副作用症例の集積及び、TEMPO 試験において、重症例を含む肝機能障害が認められた。一方、肝硬変における体液貯留における臨床試験の結果からは、本剤投与による肝機能への影響は認められなかったが、肝硬変患者で肝機能障害があらわれた場合、肝硬変をより悪化させるおそれがあることから、本剤の投与による重篤な肝機能障害が発現した場合のリスクについては、十分に注意喚起する必要がある。これらのことから重要な特定されたリスクとした。 国内市販後において、急性肝不全関連（急性肝不全・急性肝炎・劇症肝炎を含む）の重篤副作用症例が 16 例集積された (2017 年 11 月 30 日時点)。本剤の投与による重篤な肝機能障害が発現する場合のリスクについてはこれまでも注意喚起してきたが、急性肝不全関連の重篤な副作用に至るリスクも十分に注意喚起する必要があることから、重要な特定されたリスクとして追加した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>■ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） SIADH における低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「ADPKD に係る警告，ADPKD に係る禁忌，重要な基本的注意，重大な副作用，及びその他の注意」の項，及び患者向医薬品ガイドに発現時の注意を記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症） 2) 患者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） ・ 資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症） 3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 4) 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD） 5) 投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD） 6) 投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD） 7) 特定の検査の実施の促進（ADPKD） 8) 特定の検査の実施の促進（SIADH における低ナトリウム血症） <p>【選択理由】</p> <p>重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること，肝機能障害を早期に発見し重症化を防止する方策（血液検査の定期的実施，肝機能障害発現時の症状の周知等），肝機能障害発現時の対処法（投与中止，回復時までの頻回な血液検査実施等），及び肝機能障害の発現防止のための方策（ADPKD での慢性肝炎等の肝機能障害合併・既往例に対する禁忌）について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。特に ADPKD においては，臨床試験において重篤な肝機能障害のリスクが特定されていることから，より慎重な使用を確保できる体制とした。</p>
ショック・アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ショック・アナフィラキシーに関連する事象は，TEMPO 試験において，有害事象として，本剤群 0.2%（2/961 例）及びプラセボ群 0.2%（1/483 例），国内市販後において，副作用として 12 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。心不全及び肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験，及び SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では認められなかった。 2. 国内市販後において重篤な副作用として報告を集積したこと，及びショック・アナフィラキシーは，速やかに適切な管理が行なわれない場合，死亡に至るおそれがあることから，重要な特定されたリスクとした。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) ADPKDに係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌及び重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに発現時の注意を記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 <p>【選択理由】</p> <p>ショック・アナフィラキシーが発現するおそれがあること、早期に発見し重症化を防止する方策（初期症状の周知等）、発現を防止する方策（禁忌患者の周知等）、発現時の対処法（投与中止等）について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
	<p>過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血圧低下に関連する事象は、有害事象として、心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 2.8%（6/213 例）及びプラセボ群 0%（0/86 例）、肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 5.3%（14/266 例）及びプラセボ群 1.9%（2/106 例）、TEMPO 試験において、本剤群 3.7%（36/961 例）及びプラセボ群 4.3%（21/483 例）、SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、血圧低下に関連する事象は副作用として、低血圧が 6.3%（1/16 例）で報告されている。 2. 心室細動は、心不全及び肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験、TEMPO 試験、並びに SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では認められなかった。 3. 心室頻拍（心室性頻脈）は、有害事象として、心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 4.2%（9/213 例）及びプラセボ群 2.3%（2/86 例）で報告されている。肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験、TEMPO 試験、並びに SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では認められなかった。 4. 心室細動及び心室頻拍（心室性頻脈）の発現には至っていないものの、SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、副作用として、上室性期外収縮が 6.3%（1/16 例）、心室性期外収縮が 6.3%（1/16 例）同一例として報告されている。

	<p>5. 国内市販後において、血圧低下・心室細動・心室頻拍に関連する事象は、副作用として重篤な症例を含め 86 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。</p> <p>6. 国内市販後に、重篤な副作用として過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意及び重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに発現時の注意を記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 <p>【選択理由】</p> <p>過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍が発現するおそれがあること、早期に発見し重症化を防止する方策（血清カリウムの測定）、発現時の対処法（投与中止等）について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
肝性脳症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肝性脳症に関連する事象は、有害事象として、肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 6.0%（16/266 例）及びプラセボ群 5.7%（6/106 例）で報告されている。有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であったが、プラセボ群が投与終了後に発現しているのに対し、本剤群では投与期間中にも発現していた。国内市販後においては、副作用として 64 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験、TEMPO 試験、並びに SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では認められなかった。 2. 肝性脳症は、病態の進展により重篤化するおそれがあること、意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意、及び重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに発現時の注意を記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 <p>【選択理由】</p> <p>肝性脳症が発現するおそれがあること、肝性脳症を早期に発見し重症化を防止する方策（肝硬変患者における肝性脳症発現時の症状の周知等）、肝性脳症発現時の対処法（投与中止等）、及び肝性脳症による水分補給困難を防止するための方策（水分補給が困難な肝性脳症に対する禁忌、既往歴を含めた肝性脳症に対する特定の背景を有する患者に関する注意）について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
<p>痛風・高尿酸血症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 痛風・高尿酸血症に関連する事象は、有害事象として、心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 12.7% (27/213 例) 及びプラセボ群 3.5% (3/86 例)、肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤群 6.4% (17/266 例) 及びプラセボ群 0.9% (1/106 例)、TEMPO 試験において、本剤群 5.5% (53/961 例) 及びプラセボ群 2.7% (13/483 例) で報告されており、国内市販後において、副作用として 212 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。なお、SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、痛風・高尿酸血症に関連する事象は報告されていない。 2. 高尿酸血症は、本剤投与による腎臓での尿酸クリアランス減少によるものと推察される。痛風の発症は QOL を著しく低下させるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「ADPKD に係る重要な基本的注意、及びその他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、発現時の注意について記載して注意喚起する。

	<p>■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） 2) 患者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） 3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 <p>【選択理由】</p> <p>痛風，高尿酸血症が発現するおそれがあること，さらにADPKDにおいては本剤投与時に当該事象の悪化を防止する方策（尿酸値のモニタリングに対する注意等）について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
浮動性めまい	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 浮動性めまいに関連する事象は，有害事象として，心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 6.1%（13/213 例）及びプラセボ群 0%（0/86 例），肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 4.5%（12/266 例）及びプラセボ群 1.9%（2/106 例），TEMPO 試験において，本剤群 12.8%（123/961 例）及びプラセボ群 9.7%（47/483 例）で報告されており，国内市販後において，副作用として 54 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。なお，SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，浮動性めまいに関連する事象は報告されていない。 2. 浮動性めまいは，転倒や危険を伴う機械操作時の重大な事故につながるおそれがあると考えられ，それらを防止する観点から，重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>■ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>■ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>■ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意，及びその他の副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに，浮動性めまいの発現リスクを踏まえた注意喚起をする。</p> <p>■ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）

	<p>2) 患者向け資材の作成，提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） ・ 資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症） <p>3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表</p> <p>【選択理由】</p> <p>浮動性めまいの発現リスクを踏まえた注意喚起（転倒に関する注意，危険を伴う機械操作の従事回避等）について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，重大な事故発生のリスクを最小化させるため。</p>
<p>高カリウム血症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 高カリウム血症に関連する事象は，有害事象として，心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 8.5%（18/213 例）及びプラセボ群 8.1%（7/86 例），肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 4.1%（11/266 例）及びプラセボ群 1.9%（2/106 例），TEMPO 試験において，本剤群 1.4%（13/961 例）及びプラセボ群 1.2%（6/483 例）で報告されており，国内市販後において，副作用として 146 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。なお，SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，高カリウム血症に関連する事象は報告されていない。 2. 高カリウム血症は細胞膜電位の異常を通じて，脱力，心電図変化などの神経・筋細胞の機能異常を引き起こし，ときに不整脈，伝導障害，心停止などが起こることがある。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るおそれがあることから，高カリウム血症を重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意，重要な基本的注意，相互作用（併用注意），及びその他の副作用」の項に，高カリウム血症の発現とその防止するための方策について記載して注意喚起する。更に，患者向医薬品ガイドに，高カリウム血症患者は医師又は薬剤師にその旨を告げる注意を記載する。

	<p>■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1) 医療従事者向け資材の作成，提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症） <p>2) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表</p> <p>【選択理由】</p> <p>高カリウム血症が発現するおそれがあること，本剤投与時に高カリウム血症の発現を防止する方策（高カリウム血症患者への特定の背景を有する患者に関する注意，血清カリウム濃度の測定等）について，医療関係者に対し確実に情報提供を行い，重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>
糖尿病・高血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1. 糖尿病・高血糖に関連する事象は，有害事象として，心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 5.6%（12/213 例）及びプラセボ群 1.2%（1/86 例），肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において，本剤群 2.3%（6/266 例）及びプラセボ群 3.8%（4/106 例），TEMPO 試験において，本剤群 2.5%（24/961 例）及びプラセボ群 2.7%（13/483 例）で報告され，特に糖尿病は本剤群のみで認められていることから，糖尿病・高血糖を重要な特定されたリスクとした。国内市販後においては，副作用として 29 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。なお，SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において，糖尿病・高血糖に関連する事象は報告されていない。</p> <p>2. 本剤投与により生じる血中バソプレシン濃度の増加が糖新生・グリコーゲン分解経路による肝臓でのグルコース産生を促進する可能性が示唆されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>■ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>■ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</p> <p>1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>■ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の副作用」の項に，糖尿病，高血糖について記載して注意喚起する。</p> <p>■ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。</p> <p>企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表</p> <p>【選択理由】</p> <p>高血糖，糖尿病が発現するおそれがあることについて，医療関係者に対し確実に情報提供を行い，重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。</p>

緑内障

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 緑内障に関連する事象は、TEMPO 試験において、有害事象として、本剤群 0.5% (5/961 例) 及びプラセボ群 0.4% (2/483 例) と発現頻度は本剤群でプラセボ群より高かった。国内市販後においては、副作用として 9 例報告されている (2019 年 5 月 18 日現在)。心不全及び肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験並びに SIADH における低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では認められなかった。
2. 緑内障の発現により失明に至る可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1) ADPKD に係る使用成績調査 (全例調査)

【選択理由】

製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意 (ADPKD に係る)、及びその他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、緑内障の発現リスクを踏まえた注意喚起をする。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 1) 医療従事者向け資材の作成、提供
 - ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に (適応症：ADPKD)
 - 2) 患者向け資材の作成、提供
 - ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ (適応症：ADPKD)
 - 3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表

【選択理由】

緑内障が発現するおそれがあること、本剤投与時に緑内障の悪化を防止する方策 (緑内障に関する定期的検査の推奨) について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。

失神・意識消失

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 失神・意識消失に関連する事象は、肝硬変における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、有害事象として、本剤群 0.4% (1/266 例) 及びプラセボ群 0% (0/106 例)、TEMPO 試験において、有害事象として、本剤群 2.4% (23/961 例) 及びプラセボ群 0.6% (3/483 例) で報告されており、国内市販後において、副作用として 77 例報告されている (2019 年 5 月 18 日現在)。心不全における体液貯留患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験及び SIADH における低ナトリウム血症患者を対

<p>象とした国内第Ⅲ相臨床試験では認められなかった。</p> <p>2. 失神及び意識消失は転倒や危険を伴う機械操作時の重大な事故につながるおそれがあると考えられ、それらを防止する必要があるため、重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) ADPKDに係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意（ADPKDに係る）、及びその他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、失神、意識消失の発現リスクを踏まえた注意喚起をする。 ■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） 2) 患者向け資材の作成，提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD） 3) 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 <p>【選択理由】</p> <p>失神・意識消失が発現するおそれがあることを踏まえた注意喚起（転倒に関する注意，危険を伴う機械操作の従事回避等）について，医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，重大な事故発生のリスクを最小化させるため。</p>

重要な潜在的リスク

薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用した場合、本剤の血漿中濃度は有意に上昇する。CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用においては、本剤の血漿中濃度の上昇により作用が増強するおそれがあることから、重要な潜在的リスクとした。国内市販後においては、副作用として薬物相互作用が 15 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1) ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

製造販売後の、本剤と CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用に関する安全性情報を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意、及び相互作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに併用注意の医薬品があること及びグレープフルーツジュースによる服用を避けることを記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 1) 医療従事者向け資材の作成、提供
 - ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）
 - ・ 資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）
 - 2) 患者向け資材の作成、提供
 - ・ 資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）
 - ・ 資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）

【選択理由】

グレープフルーツジュースや CYP3A4 阻害剤との相互作用が発現するおそれがあることから、併用を避けることが望ましいこと、及び併用時の減量等の留意事項について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、薬物相互作用によるリスクを最小化させる。

消化管出血

重要な潜在的リスクとした理由：

肝硬変における体液貯留に対する臨床試験において、消化管出血の発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかったが、低ナトリウム血症に対する海外臨床試験（SALT-1, SALT-2）に組み入れられた肝硬変患者では、消化管出血は本剤群 6/63 例（10%）、プラセボ群 1/57 例（2%）と本剤群で多く認められていた。したがって、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り、消化管出血は出血部位により生命を脅かすこともあることから、十分に注意する必要があるため、重要な潜在的リスクとした。国内市販後においては、副作用として 22 例報告されている（2019 年 5 月 18 日現在）。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

■ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

■ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の肝硬変における体液貯留に係る「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに、消化管出血の発現リスク及び発現時の注意について記載して注意喚起する。

【選択理由】

消化管出血が発現するおそれがあること、本剤投与中の十分な観察について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、重篤な転帰を辿るリスクを最小化させるため。

皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）

重要な潜在的リスクとした理由：

これまでに公表されている文献や本剤の非臨床試験データ（遺伝毒性試験，がん原性試験）で本剤投与と悪性腫瘍の関連性を示すものはない。ADPKD 以外の患者を対象とした臨床試験データ（米国で心不全及び低ナトリウム血症に対する効能・効果を申請した際に使用したデータ）でも、悪性腫瘍の有害事象発現割合は本剤群（1.4%、47/3294 例）とプラセボ群（1.6%、44/2738 例）で同程度であった。一方、TEMPO 試験においては、本剤投与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（本剤投与群 0.8%（8/961 例）、プラセボ群 0.2%（1/483 例））、悪性黒色腫（本剤投与群 0.2%（2/961 例）、プラセボ群 0%（0/483 例））〕。本剤との関連性は全ての症例で否定され、本剤投与群の発現例の多くは皮膚癌のリスクファクターを有するなど、本剤投与と皮膚の新生物の関連性は明らかではないが、TEMPO 試験におけるプラセボ群との発現率の違いを考慮し、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

■ 通常の医薬品安全性監視活動

■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>ADPKDに係る使用成績調査（全例調査）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における発現状況を詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に ADPKD における皮膚の新生物の発現状況を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 現時点においては、皮膚の新生物に関連する情報を総合的に勘案した結果、追加のリスク最小化活動の必要性は無いと判断した。医薬品安全性監視活動による集積情報により、リスク最小化活動の見直しを行う。</p>
--	---

重要な不足情報	
ADPKD の病態が進行（クレアチンクリアランスが 60mL/min 未満）した患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>TEMPO 試験では、腎機能が比較的保持されている患者（クレアチンクリアランス ≥ 60 mL/min, かつ両側腎容積 ≥ 750 mL）を組み入れた。したがってクレアチンクリアランスが 60mL/min 未満の病態が進行した患者に対する安全性は確認されていないが、実地医療においては病態が進行した患者に対する使用も想定されるため、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後にデータを収集し、安全性を評価する必要があるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常のリスク最小化活動である添付文書において、ADPKD に係る「禁忌」「効能又は効果に関連する注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、病態が進行した患者における留意事項を記載して注意喚起する。 ■ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材の作成、提供 <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験での被験者の組み入れ基準に関する情報を医療従事者に提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
ADPKD の高齢患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>TEMPO 試験では、法律上の成人年齢以上で 50 歳未満の患者を試験対象としており、50 歳以上の高齢者に対する影響は確認されていないが、一般的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ことから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用例について詳細な情報を得るため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動である添付文書において、「高齢者」の項に、一般的注意として慎重に投与することを注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点においては追加のリスク最小化活動の必要性はないと判断した。医薬品安全性監視活動において高齢患者におけるリスク情報が蓄積された場合に、追加のリスク最小化活動の必要性を検討するため。</p>
<p>ADPKD に対する長期投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>ADPKD に対し、本剤は長期投与されることが想定されるが、TEMPO 試験では3年を超えて継続して投与された症例はなく、国内における長期投与時の安全性に関する情報が得られていないため、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ■ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用例について詳細な情報を得るため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動は現在行っていない。節目の時期に集積した情報を評価し、新たな安全性に係る懸念が見出された場合には、安全確保措置を立案、実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点においては追加のリスク最小化活動の必要性はないと判断した。医薬品安全性監視活動において長期投与時におけるリスク情報が蓄積された場合に、追加のリスク最小化活動の必要性を検討するため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

ADPKD 患者での長期投与時における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： ADPKD に対し、本剤は長期投与されることが想定されるが、開発段階においては 3 年を超えて継続して投与された症例はなく、国内における長期投与時の有効性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>【調査の目的】 「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 ADPKD の進行抑制」に本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性、有効性を確認することを目的とする。</p> <p>【調査の内容及び手法の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施方法：全例調査方式とする。登録期間は承認条件解除迄とする。実施診療科は主として内科、腎臓内科、泌尿器科等。 ・ 観察期間：投与開始から 2021 年 10 月 31 日まで（最長 7 年） ・ 調査項目：患者背景、本剤や他の治療薬の投与状況、有害事象や臨床検査値等の安全性情報、腎容積、腎機能や腎臓痛などの ADPKD による症状や所見の推移等 <p>【調査の選択理由】 長期投与時の有効性を検討する目的で使用成績調査（全例調査方式）を選択した。</p>
ADPKD の病態が進行（クレアチンクリアランス 60mL /min 未満）した患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： ADPKD に対し、開発段階においては、投与開始時にクレアチンクリアランス 60mL/min 未満であった症例はなく、クレアチンクリアランス 60mL /min 未満の患者に対する有効性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>【調査の目的】 「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 ADPKD の進行抑制」に本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性、有効性を確認することを目的とする。</p> <p>【調査の内容及び手法の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施方法：全例調査方式とする。登録期間は承認条件解除迄とする。実施診療科は主として内科、腎臓内科、泌尿器科等。 ・ 観察期間：投与開始から 2021 年 10 月 31 日まで（最長 7 年）

<p>・ 調査項目：患者背景，本剤や他の治療薬の投与状況，有害事象や臨床検査値等の安全性情報，腎容積，腎機能や腎臓痛などの ADPKD による症状や所見の推移等</p> <p>【調査の選択理由】</p> <p>ADPKD の病態が進行した患者での有効性を検討する目的で使用成績調査（全例調査方式）を選択した。</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告。	
追加の医薬品安全性監視活動	
ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク：口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，血栓症・血栓塞栓症，腎不全・腎機能障害，急性肝不全・肝機能障害，ショック・アナフィラキシー，過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍，痛風・高尿酸血症，浮動性めまい，高カリウム血症，糖尿病・高血糖，緑内障，失神・意識消失 重要な潜在的リスク：薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用），皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫） 重要な不足情報：ADPKD の病態が進行（クレアチニンクリアランスが 60mL/min 未満）した患者，長期投与時の安全性，高齢者 <p>【目的】</p> <p>「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 ADPKD の進行抑制」に本剤を使用した症例について，使用実態下における安全性，有効性を確認することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：2014 年 3 月～2022 年 3 月（8 年） ・ 実施方法：全例調査方式とする。登録期間は承認条件解除迄とする。実施診療科は主として内科，腎臓内科，泌尿器科等。 ・ 観察期間：投与開始から 2021 年 10 月 31 日まで（最長 7 年） ・ 目標症例数：1,600 例（ただし，重大な薬物性肝障害の発現状況や，長期投与例の集積状況に応じ，随時目標症例数の見直しを実施する。4 年以上の長期投与の症例を 800 例程度確保できるように，症例数を見直す。） ・ 調査項目：患者背景，本剤や他の治療薬の投与状況，有害事象や臨床検査値等の安全性情報，腎容積，腎機能や腎臓痛などの ADPKD による症状や所見の推移等 ・ 解析項目：安全性に関する事項では患者背景別副作用・感染症発現状況，重篤な副作用等のリスク要因，注目すべき有害事象等であり，有効性に関する事項では患者背景別有効性，観察項目の推移等である。 ・ 重点調査項目：急性肝不全・肝機能障害，高ナトリウム血症 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：登録期間を承認解除迄としたため，調査票回収及び症例固定までの期間を考 	

慮し、調査期間は8年間と想定した。

- ・ 実施方法：通常診療の使用実態下における安全性及び有効性を早期に収集し評価する目的で使用成績調査（全例調査方式）を実施することとした。
- ・ 観察期間：TEMPO試験における投与期間を超えて（4年以上）継続した場合における、本剤の有効性及び安全性を検討するため。
- ・ 目標症例数：0.3%の頻度で発現すると推定される重大な薬物性肝障害を99%以上の信頼度で収集するため。また、TEMPO試験において3年以上継続できた症例率77.0%（740/961例）を参考に、製造販売後の3年を超える継続率を60%と想定した場合に960例の集積が見込まれる。さらに、50%（約800例）の症例が4年以上投与継続されるものと推定した。このことから、当該全例調査において、TEMPO試験の投与例数とほぼ同数の症例において、4年以上投与継続された患者における肝毒性、腎機能あるいはその他治験時には予期できなかった副作用の検出が可能になるとともに、TEMPO試験の肝毒性発現プロファイル（トルバプタン投与開始後14ヵ月をピークに以降一定となる）と比較検討することが可能となる。さらに当該全例調査において想定する投与期間4年未満の脱落症例（約800例）について、投与中止後のフォローアップデータを調査実施期間終了まで収集することにより、4年以上投与継続された症例とのリスク・ベネフィットバランス（透析移行、腎容積、腎機能等）について検討することが可能となる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行い、規制当局に報告する。また、安全性定期報告時に中間的な評価を実施し、規制当局に報告及び臨床現場にフィードバックする。
- ・ 収集した全症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 新たなリスクが特定された段階、並びに、安全性定期報告提出のためのデータロック毎に、検討する。
- ・ 次の場合には添付文書や資材の改訂要否を検討する。
 - 1) 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報等について、好発時期やリスク要因が明確になった場合
 - 2) 本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合

SIADHにおける低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査

【安全性検討事項】

急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群、脱水、急性肝不全・肝機能障害

【目的】

SIADHにおける低ナトリウム血症患者に本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性を確認することを目的とする。

【安全性検討項目】

医薬品リスク管理計画書に定義された重要な特定されたリスクのうち、急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，急性肝不全・肝機能障害の副作用発現状況を確認する。また，本剤用量別，血清ナトリウム濃度別に上記特定されたリスクの副作用発現状況を確認する。

【実施計画】

- ・ 実施期間：調査期間 2021年3月～2028年8月（7年6カ月）
登録期間 2021年3月～2028年2月（7年間）
- ・ 実施方法：中央登録方式で実施する。
- ・ 観察期間：本剤投与開始から90日。投与終了・中止の場合は本剤の最終投与翌日から7日後まで。
- ・ 目標症例数：300例
- ・ 調査項目：患者背景情報，本剤や他の治療薬の投与状況，臨床検査値及び有害事象等
- ・ 解析項目：副作用発現状況，患者因子別（本剤最高用量30mg以上/30mg未満，本剤開始用量7.5mg/7.5mg未満，投与前血清ナトリウム濃度125mEq/L未満/125mEq/L以上等）の副作用発現状況等

【実施計画の根拠】

- ・ 実施期間：本疾患は希少疾患であり，本剤の再審査期間終了までできるだけ長い期間となるように，調査期間は市販直後調査終了後から7年6カ月までを想定した。登録期間は，本調査の観察期間及び調査票固定期間を考慮し，市販直後調査終了後から7年間までを想定した。
- ・ 実施方法：本剤治療へのバイアスを除くために，本調査への契約が締結可能な施設における本剤投与開始までの事前登録における中央登録方式で実施することとした。
- ・ 観察期間：SIADHにおける低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験での観察期間は30日で設定されたものの，使用実態下ではそれ以上の期間で本剤が投与される状況も想定されることから，90日までとした。
- ・ 目標症例数の設定根拠：実施可能性を踏まえ，症例数は300例とした。300例は1%の頻度で発現する事象を95%以上の信頼度で少なくとも1例検出できる症例数である。SIADHにおける低ナトリウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における副作用としての急激な血清ナトリウム濃度上昇，脱水，急性肝不全・肝機能障害関連の発現割合はそれぞれ6.3%（1/16例）であり，本調査で検討する各安全性項目を十分に確認できる例数である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・ 最終報告書：収集した全症例のデータ固定が終わった段階で作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 新たなリスクが特定された段階，並びに，安全性定期報告提出のためのデータロック毎に，新たなリスクについて検討する。

<ul style="list-style-type: none">• 次の場合には添付文書や資材の改訂要否を検討する。<ol style="list-style-type: none">1) 急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候等について、好発時期やリスク要因が明確になった場合2) 本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

ADPKDに係る使用成績調査（全例調査）	
	「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の使用成績調査に同じ。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供 [資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）]	
<p>【安全性検討事項】 口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，急性肝不全・肝機能障害，痛風・高尿酸血症，浮動性めまい，高カリウム血症，緑内障，失神・意識消失，薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用），ADPKD の病態が進行（クレアチニンクリアランスが 60mL/min 未満）した患者</p> <p>【目的】 安全性の包括的な情報，安全性検討事項の回避，早期検出，及び適切な治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 毎月及び安全性定期報告の提出時に，安全性検討事項の副作用の発現状況，処方例数等の推移等を確認する。検討の結果，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，添付文書の使用上の注意の改訂を含め，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時</p>	
患者向け資材の作成と提供 [資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）]	
<p>【安全性検討事項】 口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，急性肝不全・肝機能障害，痛風・高尿酸血症，浮動性めまい，緑内障，失神・意識消失，薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）</p> <p>【目的】 患者，介護者等が疾患及び本剤の特性を正しく理解し，脱水や高ナトリウム血症などの発現を防止する方策や，急性肝不全・肝機能障害などの重篤な有害事象の早期発見のための自覚症状などについて理解を促すために作成し提供する。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p>	

	<p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 添付文書改訂時に，必要に応じて患者向け資材も改訂し，改訂版を MR が提供，説明し，改訂資材の活用を依頼する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時</p>
<p>医療従事者向け資材の作成と提供 [資材③：サムスカ®を処方する前にご確認ください（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）]</p>	
	<p>【安全性検討事項】 口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，急性肝不全・肝機能障害，浮動性めまい，高カリウム血症，薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）</p> <p>【目的】 安全性検討事項の回避，早期検出，及び適切な治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の提出時に，安全性検討事項の副作用の発現状況，処方例数等の推移等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，添付文書の使用上の注意の改訂を含め，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時</p>
<p>患者向け資材の作成と提供 [資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）]</p>	
	<p>【安全性検討事項】 口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，急性肝不全・肝機能障害，浮動性めまい，薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）</p> <p>【目的】 患者，介護者等が疾患及び本剤の特性を正しく理解し，脱水，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇などの発現を防止する方策や，急性肝不全・肝機能障害などの重篤な有害事象の早期発見のための自覚症状などについて理解を促すために作成し提供する。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 添付文書改訂時に，必要に応じて患者向け資材も改訂し，改訂版を MR が提供，説明し，改訂資材の活用を依頼する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時</p>

企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表

	<p>【安全性検討事項】 口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，血栓症・血栓塞栓症，腎不全・腎機能障害，急性肝不全・肝機能障害，ショック・アナフィラキシー，過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍，肝性脳症，痛風・高尿酸血症，浮動性めまい，高カリウム血症，糖尿病・高血糖，緑内障，失神・意識消失</p> <p>【目的】 即時性のある情報提供のため</p> <p>【具体的な方法】 企業ホームページにおいて，収集された副作用件数，本剤の情報や適正使用に係る注意喚起，副作用発現状況を踏まえた注意喚起等を公表する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期を迎えた後，速やかに公表する。 報告の予定時期：安全性定期報告時，重要な情報が得られた場合，適正使用上の新たな情報が得られた場合</p>
--	---

専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）

	<p>【安全性検討事項】 口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，急性肝不全・肝機能障害</p> <p>【目的】 ADPKD の病態に精通し，本剤の安全性及び有効性プロファイルを熟知した医師により，適切な患者へのみ本剤の投与が行われること。</p> <p>【具体的な方法】 ADPKD に本剤を処方する可能性があると考えられる対象医師へ適正使用情報の伝達を行うとともに，教育コースの受講，医師登録，患者からの書面でのインフォームドコンセント取得，及び全例調査への協力依頼を行い，教育受講状況を含めた医師登録状況を管理する。本剤納入先の薬剤師へ，ADPKD の用法・用量と考えられる場合には，調剤時に登録医師からの処方であることを確認することを依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 医師教育，登録について毎月実施状況を確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 報告の予定時期：1年</p>
--	--

投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）

	<p>【安全性検討事項】 口渇，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，脱水，急性肝不全・肝機能障害</p>
--	--

	<p>【目的】 本剤の投与が適切かつリスクを上回るベネフィットが得られると判断される患者へのみ、本剤の投与が行われること。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者向け資材 [資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）] を用いて、投与開始時の適格性判定基準を情報提供する。ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）の症例登録票において、適格性を確認する。本剤による治療を行っている医師に対し、投与対象の適格性の確認について毎月状況を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 投与対象の適格性の確認について毎月状況を確認し、規制当局へ報告する。必要に応じて、報告の頻度を再考する。 報告の予定時期：1年</p>
<p>投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 口渇、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群、脱水、急性肝不全・肝機能障害</p> <p>【目的】 長期間にわたる本剤服用により生じ得る重篤な急性肝不全・肝機能障害のリスク、適切な水分摂取の必要性、定期的な血液検査等によるモニタリングの必要性、副作用等につき、患者に十分な説明を行い、患者の理解と同意のもとで治療が行われること。</p> <p>【具体的な方法】 本剤による治療の開始前に患者より書面でのインフォームドコンセントを取得するよう医師へ要請する。本剤による治療を行っている医師に対し毎月実施状況を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 インフォームドコンセント取得確認について毎月実施状況を確認し、規制当局へ報告する。必要に応じて、報告の頻度を再考する。 報告の予定時期：1年</p>
<p>特定の検査の実施の促進（ADPKD）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群、急性肝不全・肝機能障害</p> <p>【目的】 重篤な急性肝不全・肝機能障害、高ナトリウム血症、及び急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群の発現を防止すること</p> <p>【具体的な方法】 適切な頻度での肝機能検査及び血清ナトリウム濃度測定の必要性につき、医療従事者向け</p>

	<p>資材〔資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）〕及び医師教育において伝達する。本剤による治療を行っている医師に対し毎月実施状況を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>肝機能検査及び血清ナトリウム濃度測定につき毎月実施状況を確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。</p> <p>報告の予定時期：1年</p>
<p>特定の検査の実施の促進（SIADHにおける低ナトリウム血症）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，急性肝不全・肝機能障害</p> <p>【目的】</p> <p>高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，及び重篤な急性肝不全・肝機能障害の発現を防止すること</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>適切な頻度での血清ナトリウム濃度及び肝機能検査測定の必要性につき，医療従事者向け資材〔資材②：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症）〕及び医師教育において伝達する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告の提出時に，安全性検討事項である急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群，高ナトリウム血症及び急性肝不全・肝機能障害の発現状況を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，添付文書の使用上の注意の改訂を含め，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
ADPKDに係る市販直後調査	該当せず	承認から6ヵ月後	終了	作成済(2014年11月提出)
SIADHにおける低ナトリウム血症に係る市販直後調査	該当せず	承認から6ヵ月後	終了	作成済(2021年2月提出)
ADPKDに係る使用成績調査(全例調査)	・当該調査単位期間終了までに収集された例数 ／全例 ・1,600例／全例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	ADPKD承認時より実施中(全例調査)	・中間報告書(安全性定期報告時) ・最終報告書(2023年3月予定)
SIADHにおける低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査	・当該調査単位期間終了までに収集された例数 ／300例 ・300例／300例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	・中間報告書(安全性定期報告時) ・最終報告作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
ADPKDに係る使用成績調査(全例調査)	・当該調査単位期間終了までに収集された例数／全例 ・1,600例／全例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	ADPKD承認時より実施中(全例調査)	・中間報告書(安全性定期報告時) ・最終報告書(2023年3月予定)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
ADPKD に係る市販直後調査による情報提供	実施期間：2014年3月～2014年9月 評価の時期：2014年10月 報告の時期：2014年11月	終了
SIADHにおける低ナトリウム血症に係る市販直後調査による情報提供	実施期間：2020年6月～2020年12月 評価，報告の時期：2021年2月	終了
医療従事者向け資材の作成と提供 [資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）]	安全性定期報告時 添付文書改訂時	実施中
患者向け資材の作成と提供 [資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）]	安全性定期報告時 添付文書改訂時	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供 [資材③：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症）]	安全性定期報告時 添付文書改訂時	実施中
患者向け資材の作成と提供 [資材④：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：SIADHにおける低ナトリウム血症）]	安全性定期報告時 添付文書改訂時	実施中
企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表	安全性定期報告時，及び重要な情報や適正使用上の新たな情報が得られ次第すみやかに	実施中
専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の予定時期：1年	実施中
投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の予定時期：1年	実施中
投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の予定時期：1年	実施中
特定の検査の実施の促進（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の予定時期：1年	実施中

特定の検査の実施の促進 (SIADHにおける低ナトリウム血症)	安全性定期報告時 添付文書改訂時	実施中
------------------------------------	---------------------	-----