

サムスカ®を処方いただく前に 常染色体優性多発性のう胞腎*

*サムスカの効能又は効果は、「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」です。

V₂-受容体拮抗剤

創薬、処方箋医薬品※ 薬価基準収載

サムスカ® OD錠7.5^{mg}
OD錠15^{mg}
OD錠30^{mg}
顆粒1%

Samsca®

トルバプタン製剤

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

監修：順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授 堀江 重郎 先生

- 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)の進行抑制とは別に、心不全/肝硬変における体液貯留、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効能もございます。
- ADPKDについては、事前に研修プログラムを受講して登録していただいた医師のみが処方できること、用法及び用量、投与前の注意点、必要な検査の頻度(血清ナトリウム値検査、肝機能検査)などが、心不全/肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症の改善と大きく異なりますのでご注意ください。

1. 警告

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

- 1.4 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にのみ投与すること。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。
- 1.5 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。
- 1.6 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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

- 2.1 本剤の成分又は類似化合物(トルバプタンリン酸エステルナトリウム等)に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者[循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]
 - 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 〈心不全及び肝硬変における体液貯留、常染色体優性多発性のう胞腎〉
- 2.6 高ナトリウム血症の患者[本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]
- 〈常染色体優性多発性のう胞腎〉
- 2.7 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者
 - 2.8 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

サムスカを処方いただく前に

CONTENTS

はじめに	1
必ずご確認ください事項	2
効能又は効果、用法及び用量	6
効能又は効果	6
用法及び用量	7
CYP3A4阻害剤との相互作用について	9
相互作用、併用注意	9
薬物動態	9
水分・ナトリウムに関する注意点	10
水分補給に関する考え方	10
血清ナトリウム濃度の測定	11
血清ナトリウムのモニタリング	12
高ナトリウム血症が発現した場合の対応	12
脱水症状の確認	12
肝機能障害に関する注意点	13
肝機能のモニタリング	13
肝機能異常が認められた場合の対応	14
その他のモニタリングが必要な項目	16
その他の重要な注意事項	16
生殖能を有する者、妊婦、授乳婦	17
特定の背景を有する患者に関する注意	17
小児等	17
特定の背景を有する患者に関する注意	17
投与開始時の適格性判定基準	18
サムスカOD錠7.5mg・15mg・30mg、サムスカ顆粒1%の概要	22

はじめに

サムスカOD錠7.5 mg・15 mg・30 mg、サムスカ顆粒1%は、大塚製薬株式会社で合成されたトルバプタンを有効成分とする非ペプチド性バソプレシンV₂-受容体拮抗剤です。

常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)では、のう胞形成の場である遠位尿細管ならびに集合管にバソプレシンV₂-受容体が局在し、cAMP産生を介してのう胞上皮細胞が増殖し、のう胞液の貯留をきたすと考えられています。本剤はバソプレシンV₂-受容体拮抗作用により、のう胞の増大を抑制し、腎機能の低下を抑制することが期待できます。

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。

また、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。

必ずご確認くださいたい事項

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にのみ**投与してください。

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さんに十分に説明し、**同意**を取得してください。(1.警告 1.4 参照)

I. 事前に研修プログラムを受講し登録が必要です。

- 本剤投与にあたりADPKDの診療に関する講習及びサムスカ適正使用に関する講習を受講し、講習修了の登録が必要になります。また、本剤は登録医制度の為、紹介される場合は連携先の医師にも事前に研修プログラムを受講し、登録が必要であることをお伝えください。
(研修プログラムの受講は、<http://otsukapkd.jp/> へアクセスしてください。)

II. サムスカの有効性及び危険性を患者さんに十分に説明し、文書で同意を得る必要があります。

- 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さんに十分にご説明いただき、同意を取得してください。

III. 投与対象の適格性を慎重に判断してください。

- 投与対象を、「効能又は効果」、「禁忌」、「投与開始時の適格性判定基準」に注意して慎重に判断してください。
(「効能又は効果」については6頁を、「禁忌」については表紙を、「投与開始時の適格性判定基準」については18頁をご覧ください。)

IV.投与開始は、入院下で行ってください。

- 投与開始時には、患者さんに対して、適切な水分補給の必要性について指導してください。
(1.警告 1.5 参照)
- 入院下において、慎重な観察を行ってください。(1.警告 1.5 参照)

V.サムスカ投与時は、血清ナトリウム濃度の測定が必要です。

- 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**などの副作用が報告されています。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**してください。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してください。(1.警告 1.5 参照)
(Na測定頻度については12頁を、水分補給の指導の詳細については10頁をご覧ください。)
- 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お願いいたします。

VI.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、**重篤な肝機能障害が発現する**ことがあります。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してください。また、異常が認められた場合には**直ちに投与を中止**し、適切な処置を行ってください。(1.警告 1.6 参照)
(測定頻度については、13頁をご覧ください。)
- 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ます。**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してください。
- 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ります。投与にあたっては患者さん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**よう指導してください。
(詳細については、14頁をご覧ください。)

**VII.CYP3A4阻害剤との併用は避けてください。
やむを得ず併用する場合は本剤の用量調節が必要です。**

通常の 用法及び用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻害剤 との併用時の用法及び用量 (通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤との 併用時の用法及び用量 (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)

**VIII.重度の腎機能障害のある患者さんに投与する場合は
減量が必要です。**

- クレアチンクリアランス30mL/min未満の患者さんで本剤の血漿中濃度が上昇します。

効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果

サムスカOD錠7.5mg・15mg・30mg、サムスカ顆粒1%

- ・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

5.効能又は効果に関連する注意

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

5.3 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。

- ・両側総腎容積が750mL以上であること。
- ・腎容積増大速度が概ね5%/年以上であること。臨床試験には、両側腎容積750mL以上で、腎容積の増加が早いと推定される患者を組み入れた。

5.4 投与開始時のクレアチンクリアランスが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。臨床試験には、投与開始時のクレアチンクリアランスが60mL/min以上の患者を組み入れた。

解説

本剤の第Ⅲ相臨床試験(TEMPO試験*¹)は、腎機能が比較的保たれていて、かつ、両腎容積が急速に増大しており、末期腎不全を含む高度な腎機能障害に移行する可能性のある患者(クレアチンクリアランス*² \geq 60mL/minかつ両側腎容積 \geq 750mLの18歳または20歳から50歳までの男女*³)を対象としています。本剤の有効性が確認されている対象は、両側総腎容積が750mL以上であり、かつ、腎容積増大速度が概ね5%/年以上である患者であるため、治療開始前に、腎容積を測定し、適格性をご確認ください。また、病態が進行した患者及び高齢患者を対象としておらず、これらの患者層における有効性及び安全性は確立されていません。

*1：TEMPO試験：Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and its Outcomes

*2：クレアチンクリアランスはCockcroft-Gault式により算出

*3：試験の実施地域の法律で成人と認められる年齢以上、50歳まで

用法及び用量

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

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。

7.用法及び用量に関連する注意

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

7.9 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。

7.10 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。

通常の用法及び用量	弱い又は中等度のCYP3A4阻害剤との併用時の用法及び用量 (通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4阻害剤との併用時の用法及び用量 (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)

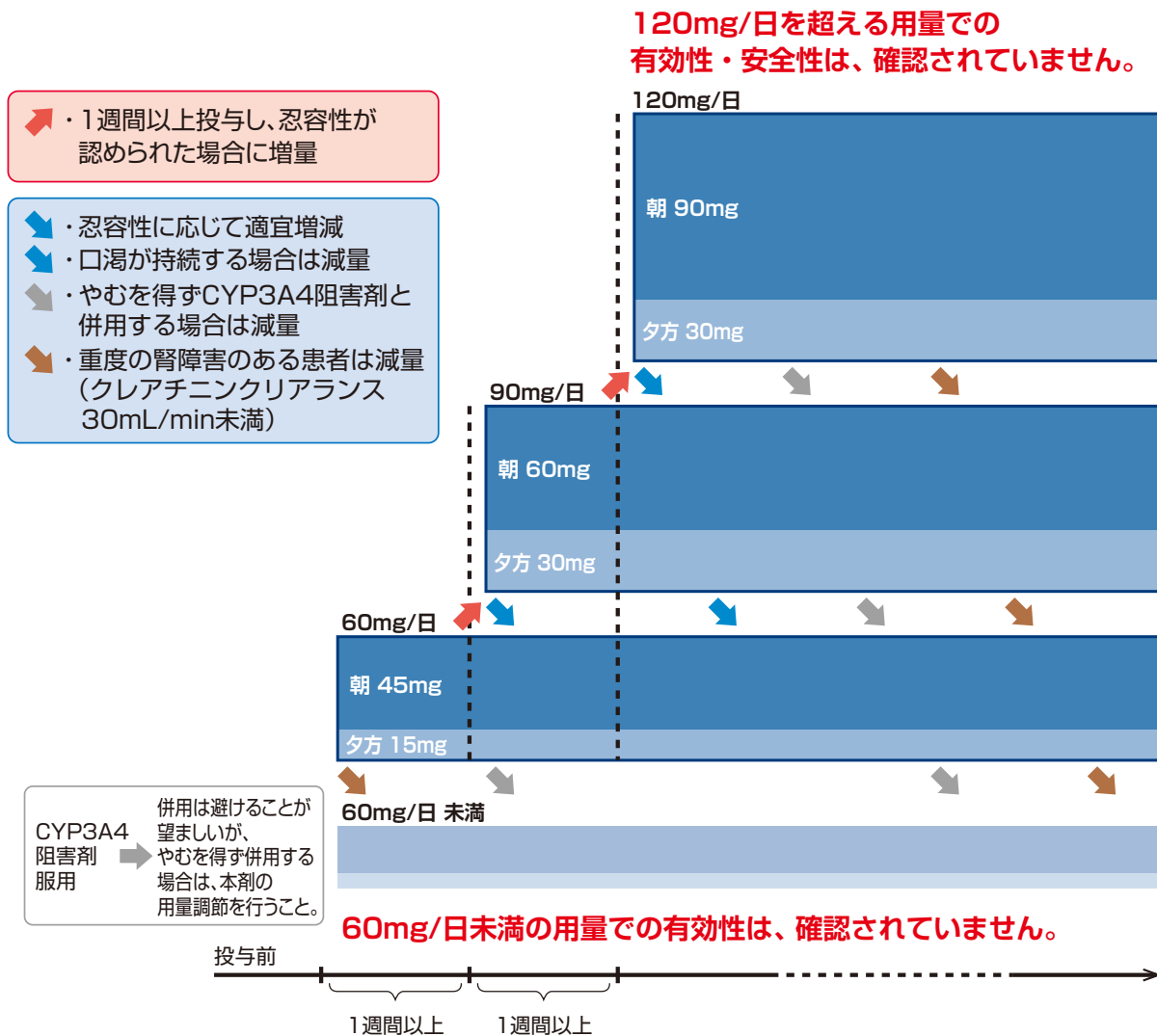
解説

(1)本剤は水利尿作用を有しており、尿量を増加させます。本剤の作用持続時間を考慮すると、就寝前4時間以上空けて投与することにより、夜間の頻尿を避けられると考えられます。

(2)本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されます。CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇するので、併用を避けることが望まれます。

やむを得ず併用する場合は、表を参照し、本剤の用量調節を行ってください。

図. 常染色体優性多発性のう胞腎におけるサムスカの用法及び用量



CYP3A4阻害剤との相互作用について

相互作用、併用注意

10.相互作用(一部抜粋)

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。また、P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白への阻害作用を有する。

10.2 併用注意(併用に注意すること) (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	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。

薬物動態

16.7 薬物相互作用(一部抜粋)

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、強力なCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹⁾(外国人データ)。

16.7.2 フルコナゾール

健康成人において、中等度のCYP3A4の阻害作用を有するフルコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3.0倍になった²⁾(外国人データ)。

16.7.3 グレープフルーツジュース

健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった³⁾(外国人データ)。

参考：CYP3A(CYP3A4及びCYP3A5)を阻害する主な薬剤(vivo)と阻害強度

阻害強度	薬効分類名	薬剤名	主な販売名
強い阻害 相互作用を受けやすい基質薬*のAUCが5倍以上に上昇(CL/Fが1/5未満に減少)	抗真菌剤	イトラコナゾール	イトリゾールカプセル/内用液/注
	抗生物質	クラリスロマイシン	クラリシッド錠/ドライシロップ・クラリス錠/ドライシロップ
中程度の阻害 相互作用を受けやすい基質薬*のAUCが2倍以上5倍未満に上昇(CL/Fが1/2未満1/5以上に減少)	循環器用剤	ベラパミル	ワソラン錠/静注
	抗真菌剤	フルコナゾール	ジフルカンカプセル/ドライシロップ/静注液
	抗生物質	エリスロマイシン	エリスロシン錠/点滴静注用

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(平成30年7月23日)(表1-5より作成)

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

2) 社内資料(フルコナゾールとの相互作用)

3) Shoaf, S. E. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2011; 68(2): 207-211.

水分・ナトリウムに関する注意点

1.警告 1.5

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。

水分補給に関する考え方

投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪するおそれがあるので、症状が改善してから投与を開始してください。

口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者さんには本剤を投与しないでください。

本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要です。次の点にご注意ください。

- 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。
- 2) 用量を増量又は減量するときは、急激な体重変化に注意すること。
- 3) 増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。

<患者さんに説明・指導していただきたいこと>

- 本剤投与中に口渇等が認められた場合には、いつもより余分に水分補給を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、大幅な体重減少)がみられた場合は、医師に連絡するよう指導してください。
- 就寝前にコップ1～2杯分の水分を余分に摂取し、また、夜間の排尿ごとに水分を摂取するよう患者さんを指導してください。

血清ナトリウム濃度の測定

高ナトリウム血症が認められた場合は、投与しないでください。

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ので、高ナトリウム血症が認められた場合は、投与しないでください。

入院下で投与を開始し、血清ナトリウム濃度を投与開始前、漸増期には来院毎に測定してください。また投与中は少なくとも月1回測定してください。

本剤の水利尿作用により、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、本剤投与中は少なくとも月1回は測定してください。

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、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してください。

本剤は電解質排泄の増加を伴わず水を選択的に排泄させる作用を持ち、投与開始直後に大きな水利尿効果が発現します。

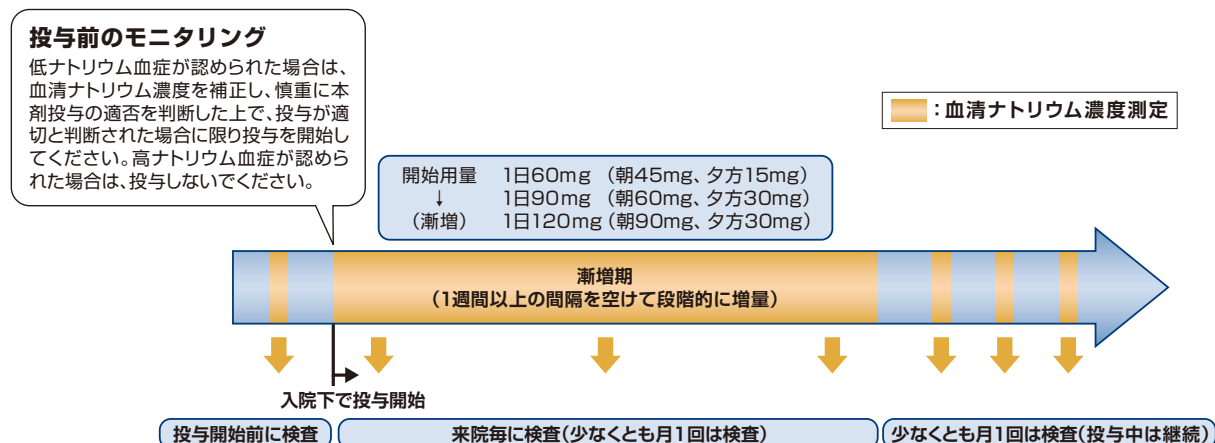
投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるので、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始してください。

■ 浸透圧性脱髄症候群⁴⁾

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、橋中心性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。

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

血清ナトリウムのモニタリング



高ナトリウム血症が発現した場合の対応

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お願いいたします。

脱水症状の確認

本剤は、水分を選択的に排泄させる水利尿薬です。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、本剤を投与開始前に脱水症状がないか確認し、症状が認められた場合は、症状が改善してから投与を開始する必要があります。

肝機能障害に関する注意点

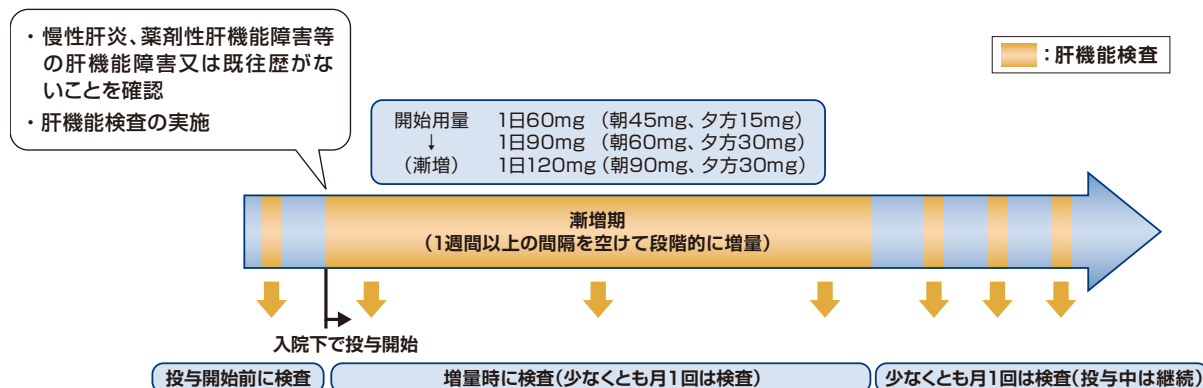
1.警告 1.6

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。

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さんには投与しないでください。

肝機能のモニタリング

入院下で投与を開始し、肝機能検査を投与開始前、増量時に実施してください。また投与中は少なくとも月1回実施してください。



肝機能異常が認められた場合の対応

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、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、適切な処置をしてください。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ってください。

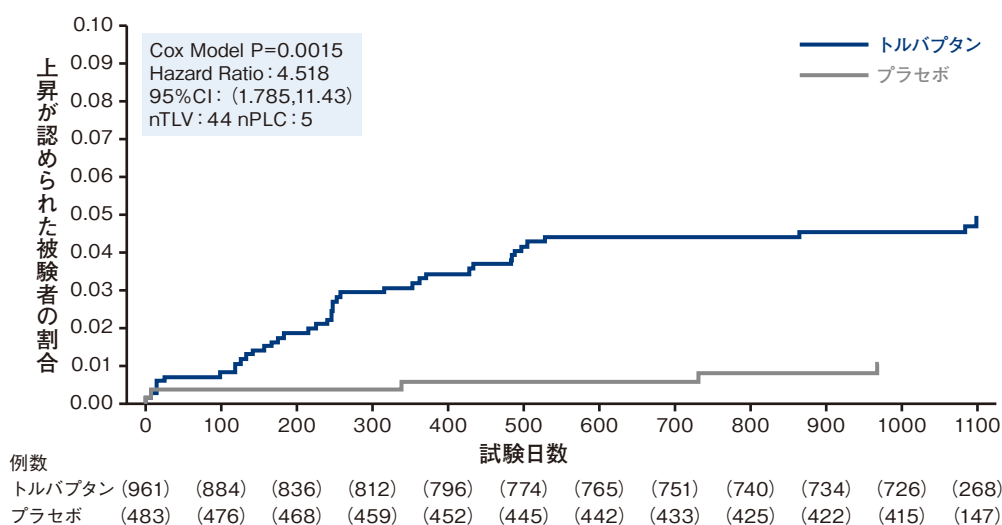
<患者さん及びご家族の方に説明・指導していただきたいこと>

- 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さんに十分に説明し同意を得てください。
- 肝障害を示す可能性のある症状(疲労、食欲不振、右上腹部不快感、褐色尿、黄疸など)がみられた場合は、直ちに医師に連絡するよう指導してください。

■ 常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)患者を対象とした試験における肝機能障害の発生状況

ADPKD患者を対象として本剤60~120mg/日又はプラセボを3年間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験⁵⁾において、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)上昇が、本剤投与群の2例に認められた。また、基準値上限の2.5倍を超えるALT(GPT)上昇の発現頻度が、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった(本剤投与群960例中47例(4.9%)、プラセボ群483例中6例(1.2%)。)

本剤投与群における基準値上限の3倍を超えるALT(GPT)上昇の多くは、投与開始3~14カ月の間に認められました。



目的: 総腎容積の変化率を主要評価項目とし、トルバプタンのADPKD患者に対する長期(3年)投与の有効性および安全性をプラセボと比較し評価する。

対象: 18歳以上(日本人では20歳以上)50歳未満、クレアチンクリアランス(Cockcroft-Gault式)60mL/分以上、総腎容積750mL以上の条件を満たすADPKD患者1,445例

投与方法: トルバプタンおよびプラセボを朝、夕の1日2回、3年間経口投与した。投与量は60mg/日(朝45mg、夕15mg)より開始し、忍容性が認められれば90mg/日(朝60mg、夕30mg)、120mg/日(朝90mg、夕30mg)と1週間ごとに漸増し、被験者が長期服用可能な最大用量を3年間投与した。

評価項目: (主要評価項目)総腎容積の変化率、(副次評価項目)ADPKDの進行を示す臨床症状の発現(高血圧の発現・悪化、腎機能の悪化、腎臓痛、アルブミン尿の発現・悪化)、腎機能(血清クレアチニンの逆数)および安全性(有害事象)

社内資料: 常染色体優性多発性嚢胞腎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験(承認時評価資料)

5) Torres, V. E. et al.: N. Engl. J. Med. 2012; 367(25): 2407-2418.

その他のモニタリングが必要な項目

検査項目	注意事項
■ 血清カリウム濃度	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。
■ 血中尿酸値	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ので、本剤投与中は血中尿酸値に注意し、痛風発現時には医師に連絡するよう指導してください。 <患者さんに説明・指導していただきたいこと> ● 本剤投与中は血中尿酸値をモニタリングする必要があることを説明してください。 ● 痛風の発現(痛風関節炎、痛風結節)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。
■ 緑内障、眼圧上昇	本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的な検査が推奨されます。

その他の重要な注意事項

■ 失神、意識消失、めまい

本剤の水利尿作用により失神、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の操作に従事させないよう注意してください。

生殖能を有する者、妊婦、授乳婦

特定の背景を有する患者に関する注意

2.禁忌(次の患者には投与しないこと) 2.3

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないでください。

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 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。動物実験(ウサギ)で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている⁶⁾。また、動物実験(ウサギ⁶⁾、ラット⁷⁾)で胚あるいは胎児移行が報告されている。

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⁷⁾。

小児等

特定の背景を有する患者に関する注意

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。

参考情報

既承認効能の市販後に発生した高ナトリウム血症や重篤な肝機能障害について

本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)の進行抑制とは別に、心不全/肝硬変における体液貯留、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効能があり、その国内市販後に発生した高ナトリウム血症や重篤な肝機能障害について紹介します。

高ナトリウム血症:「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います。」

肝機能障害:「本剤投与により、重篤な肝機能障害が26例(2013年4月)発現しております。その多くは、投与開始2週間以内に発現しています。」

6) Oi, A. et al.: Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25(Suppl. 1): S91-S99.

7) Furukawa, M. et al.: Cardiovasc. Drugs Ther. 2011; 25(Suppl. 1): S83-S89.

投与開始時の適格性判定基準

常染色体優性多発性のう胞腎の場合




● 以下、すべてを満たす必要があります。

チェック

- 使用目的は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である。
- 腎容積は750mL以上である。
- 腎容積増大速度が概ね5%/年以上である。
- 本剤の成分又は類似化合物(トルバプタンリン酸エステルナトリウム等)に対して過敏症の既往歴はない。
- 適切な水分補給が可能な患者である。
- eGFR 15mL/min/1.73m²以上である。
- 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害又はその既往歴はない。
- 妊婦、又は妊娠している可能性のある婦人ではない。
- 高ナトリウム血症ではない。

サムスカ投与にあたり必ず必要な検査項目

チェック

- | | |
|---|--|
|  | <input type="checkbox"/> 血清ナトリウム濃度の確認
<input type="checkbox"/> 肝機能異常の確認 |
|  | <input type="checkbox"/> 血清ナトリウム濃度の確認
<input type="checkbox"/> 肝機能異常の確認 |
|  | <input type="checkbox"/> 血清ナトリウム濃度の確認
<input type="checkbox"/> 肝機能異常の確認 |

サムスカ投与中は、上記以外にも定期的な検査が必要になりますので最新の電子添文をご覧ください。

サムスカ® OD錠7.5mg・15mg・30mg / 顆粒1%の概要

販売名	日本標準品分類番号	承認番号	薬価収載	販売開始	貯法	有効期間
サムスカ OD錠 7.5mg	872139、87249	30100AMX00226	2019年11月	2019年11月	室温保存	36箇月
サムスカ OD錠 15mg		30100AMX00227				
サムスカ OD錠 30mg	87249	30100AMX00228				
サムスカ顆粒 1%	872139、87249	22900AMX00508	2017年5月	2017年6月		30箇月

1. 警告

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

1.1 本剤投与により、急激な利尿尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.8、8.12、9.1.3、11.1.3、11.1.4 参照]

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

1.2 本剤投与により、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、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には適切な処置を行うこと。特に投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。[8.14、9.1.3、11.1.4 参照]

1.3 本剤投与中は血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、患者毎に飲水量を調節し、適切な水分制限を指導すること。[8.14、9.1.3、11.1.4 参照]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

1.4 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にのみ投与すること。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。

1.5 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な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。[8.21、11.1.3 参照]

1.6 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。[2.8、8.18、8.19、11.1.5、15.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又は類似化合物(トルバプタンリン酸エステルナトリウム等)に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者(循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。)

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

2.4 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]

2.5 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者[9.3.1 参照]

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、常染色体優性多発性のう胞腎〉

2.6 高ナトリウム血症の患者[本剤の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。]

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

2.7 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者[9.2.2 参照]




2.8 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[1.6、9.3.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
サムスカ OD錠 7.5mg	1錠中 トルバプタン 7.5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール(完全けん化物)造粒物、クロスガビドン、スクラロース、トウモロコシデンプン、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
サムスカ OD錠 15mg	1錠中 トルバプタン 15mg	
サムスカ OD錠 30mg	1錠中 トルバプタン 30mg	
サムスカ顆粒 1%	1g中 トルバプタン 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、青色2号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
サムスカ OD錠 7.5mg	青色の割線入りの変形長方形の素錠		7.7 (長径) 4.4 (短径)	2.6	約85
サムスカ OD錠 15mg	青色の割線入りの変形長方形の素錠		8 (直径)	3.1	約170
サムスカ OD錠 30mg	青色の割線入りの変形長方形の素錠		7.4 (一辺)	3.1	約160
サムスカ顆粒 1%	うすい青色の顆粒剤				

4. 効能又は効果

〈サムスカ OD錠 7.5mg、サムスカ顆粒 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
- 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
- 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
- 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

〈サムスカ OD錠 15mg〉

- 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
- 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
- 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

〈サムスカ OD錠 30mg〉

- 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
- 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

(参考)

	OD錠 7.5mg 顆粒 1%	OD錠 15mg	OD錠 30mg
心不全における体液貯留	○	○	—
肝硬変における体液貯留	○	—	—
SIADHにおける低ナトリウム血症	○	○	○
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

5.1 本剤は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)について十分な知識をもつ医師のもとで、SIADHと診断された患者に投与すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業脳下垂体機能障害に関する調査研究班パノレンシン分泌過剰症(SIADH)の診断の手引き」等を参照すること。

5.2 水分制限を実施しても低ナトリウム血症が改善していない場合のみ適用すること。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

5.3 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。

- ・両側総腎容積が750mL以上であること。
- ・腎容積増大速度が概ね5%/年以上であること。臨床試験には、両側腎容積750mL以上で、腎容積の増加が速いと推定される患者を組み入れた。[17.1.4⁵ 参照]

5.4 投与開始時のクレ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。臨床試験には、投与開始時のクレアチニンクリアランスが60mL/min以上の患者を組み入れた。[17.1.4⁵ 参照]

6. 用法及び用量

〈心不全における体液貯留〉

通常、成人にはトルバパタンとして15mgを1日1回経口投与する。

〈肝硬変における体液貯留〉

通常、成人にはトルバパタンとして7.5mgを1日1回経口投与する。

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

通常、成人にはトルバパタンとして7.5mg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60mgまでとする。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

通常、成人にはトルバパタンとして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。

(参考)

	投与方法	投与量
心不全における体液貯留	1日1回	15mg
肝硬変における体液貯留	1日1回	7.5mg
SIADHにおける低ナトリウム血症	1日1回	開始用量7.5mg (必要に応じて増量)→最高用量60mg
常染色体優性多発性のう胞腎	1日2回	開始用量1日60mg(朝45mg、夕方15mg) ↓ 1日90mg(朝60mg、夕方30mg) (増量) 1日120mg(朝90mg、夕方30mg)

7. 用法及び用量に関連する注意

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

7.1 CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。[10.2、16.7.1-16.7.3[§]参照]

7.2 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

7.3 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等)と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用試験はない。

7.4 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。

〈心不全における体液貯留〉

7.5 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に投与する場合は、半量(7.5mg)から開始することが望ましい。[9.1.1、9.1.3、9.8.1、9.8.3参照]

〈肝硬変における体液貯留〉

7.6 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。[9.1.1、9.1.3、9.8.1参照]

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

7.7 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要がある患者(低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害等)、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。[9.1.1、9.1.3、9.8.1参照]

7.8 前日の本剤投与前から当日の投与前までに血清ナトリウム濃度が5mEq/L以上上昇した場合、当日は増量しないことが望ましい。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

7.9 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。

7.10 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。[10.2、16.7.1-16.7.3[§]参照]

通常の用法及び用量	弱い又は中等度のCYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量(通常用量の1/2量)	強力なCYP3A4 阻害剤との併用時の用法及び用量(通常用量の1/4量)
1日60mg (朝45mg、夕方15mg)	1日20mg (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)

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[9.1.2参照]

8.2 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADHにおける低ナトリウム血症〉

8.3 本剤の利尿作用に併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。[9.1.2参照]

8.4 本剤の利尿作用に併発す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。

8.5 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。[11.1.5、15.1.1参照]

8.6 めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。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。

〈心不全及び肝硬変における体液貯留〉

8.7 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、17.1.2[§]参照]

〈心不全における体液貯留〉

8.8 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。[1.1、11.1.3、11.1.4参照]

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。国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。

〈肝硬変における体液貯留〉

8.10 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。

8.11 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、必要最小限の期間の使用にとどめること。

8.12 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。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。[1.1、11.1.3、11.1.4参照]

8.13 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、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。

〈SIADHにおける低ナトリウム血症〉

8.14 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ので、以下の点に注意すること。[1.2、1.3、9.1.3、11.1.4参照]

- ・本剤投与開始又は増量後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又は増量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。投与開始又は増量翌日から血清ナトリウム濃度が安定するまでの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。
- ・本剤投与開始にあたり、急激に血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある治療(高張食塩水等)がなされている場合は、その治療を中止することが望ましい。
- ・必要に応じて、飲水量の増量あるいは輸液(5%ブドウ糖液)により、血清ナトリウム濃度の上昇が24時間以内に10mEq/Lを超えないようにすること。

8.15 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、また、低ナトリウム血症の程度は原疾患の進行や治療の状況により変化することから、定期的に本剤投与継続の要否について検討し、漫然と投与を継続しないこと。[11.1.5、15.1.1参照]

8.16 本剤の投与中止後、急激に血清ナトリウム濃度が低下するおそれがあるため、適切な水分制限の実施を考慮すること。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

8.17 本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、以下の点に注意すること。

- ・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。
- ・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。
- ・増量直後には特に口渇、脱水などの症状に注意すること。

8.18 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。[1.6参照]

8.19 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。[1.6、11.1.5、15.1.1参照]

8.20 投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が増悪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。

8.21 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。[1.5、11.1.3参照]

8.22 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、浸透圧性脱髄症候群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。[11.1.4参照]

§：電子添文の16. 薬物動態の項又は17. 臨床成績の項をご参照ください。

- 8.23 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ので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。
- 8.24 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。
- 8.25 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。

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

(効能共通)

9.1.1 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。[7.5-7.7、11.1.2 参照]

9.1.2 高カリウム血症の患者

本剤の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。[8.1 参照]

(心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症)

9.1.3 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。

[1.1-1.3、7.5-7.7、8.14、11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

(心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症)

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]

(常染色体優性多発性のう胞腎)

9.2.2 重篤な腎機能障害 (eGFR 15mL/min/1.73m² 未満) のある患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[2.7 参照]

9.2.3 重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満) のある患者

減量すること。本剤の血漿中濃度が上昇する。[16.6.1[§] 参照]

9.2.4 腎機能が低下している患者

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]

9.3 肝機能障害患者

(心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症)

9.3.1 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者

投与しないこと。循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。[2.5 参照]

9.3.2 肝性脳症を現有するかその既往のある患者

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。

(常染色体優性多発性のう胞腎)

9.3.3 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

投与しないこと。肝障害を増悪させるおそれがある。[2.8 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 (ウサギ) で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている。また、動物実験 (ウサギ、ラット) で胚あるいは胎児移行が報告されている。[2.3、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

(効能共通)

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。[7.5-7.7、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。

(心不全における体液貯留)

9.8.3 高ナトリウム血症発現のおそれがある。[7.5 参照]

10. 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。[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 [7.1、7.10、16.7.1-16.7.3 [§] 参照]	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)、セントジョーンズワート) 含有食品 [16.7.4 [§] 参照]	代謝酵素の誘導により、本剤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。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。
ジゴキシン [16.7.5 [§] 参照]	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤は P 糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤が P 糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアメテン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンマル酸塩等	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。
パソプレシン誘導体 デスマプレシン酢酸塩水和物等	本剤によりパソプレシンの誘導作用が减弱するおそれがある。	本剤のパソプレシン 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 (1% 未満)

重度の腎障害があらわれることがある。[9.2.1、9.2.4 参照]

11.1.2 血栓塞栓症 (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。[9.1.1、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。[1.1、1.5、8.4、8.8、8.12、8.21、8.22 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。[1.1-1.3、8.4、8.8、8.12、8.14、8.22、9.1.3 参照]

11.1.5 急性肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (5% 以上)

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。[1.6、8.5、8.15、8.19 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% 未満)

11.1.8 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。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。

11.1.9 汎血球減少、血小板減少 (頻度不明)

§：電子添文の 16. 薬物動態の項をご参照ください。

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(56.9%)、便秘	食欲不振、悪心、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、呼気臭、痔核	過敏性腸症候群
循環器		血圧上昇、血圧低下、動悸	頻脈、期外収縮、不整脈、起立性低血圧、不安定血圧	
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	血中尿酸上昇	脱水、高カリウム血症、糖尿、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、高カルシウム血症、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	頻尿(38.8%)、多尿(26.2%)、血中クレアチニン上昇	腎臓痛、BUN上昇、腎機能障害、血尿	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、ざ瘡、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	疲労、多飲症	体重変動(増加、減少)、無力症、倦怠感、浮腫、筋骨格痛、筋痙縮、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、筋硬直、関節腫脹、勃起不全、月経過多、不規則月経、乳房囊胞、易刺激性、LDH上昇、耳鳴	不正子宮出血

◇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注意ください。

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 薬剤交付時の注意
(OD錠)

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

15.1.1 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)において、本剤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、本剤投与群の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本剤投与群で高かった(本剤投与群960例中47例(4.9%)、プラセボ群483例中6例(1.2%))。なお、本剤投与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。[1.6、8.5、8.15、8.19参照]

15.1.2 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)において、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、日本人での発現はなかった。

20. 取扱い上の注意

(OD錠)

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈常染色体優性多発性のう胞腎〉

21.2 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。

22. 包装

〈サムスカ OD錠 7.5mg〉

PTP：20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〈サムスカ OD錠 15mg〉

PTP：20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)

〈サムスカ OD錠 30mg〉

PTP：10錠(10錠×1)

〈サムスカ顆粒 1%〉

プラスチックボトル：30g



最新の安全性情報については、下記URLよりホームページをご参照ください。

<https://www.otsuka.co.jp/medical/>