

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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

トルバプタン製剤

Samsca®

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

サムスカ®を処方いただく前に

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

監修：名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授 有馬 寛 先生

- * 本剤は、SIADHにおける低ナトリウム血症とは別に、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(ADPKD)の進行抑制の効能がございます。
- * 効能毎に用法及び用量が異なりますのでご注意ください。
- * ADPKDについては、事前に研修プログラムを受講し、登録していただいた医師のみが処方できますのでご注意ください。

1. 警告

- 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]

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[9.5 参照]
- 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]



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。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。本剤はこの水利尿作用により、過剰な水分を除去し、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を改善します。

本剤は希少疾病用医薬品であり、治験症例数は極めて限られています。本剤の使用に際しては、安全性の確保に留意していただく必要があり、投与初日、増量日又は再開日には患者さんを入院させ、頻回に血清ナトリウム濃度を測定し、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という、血清ナトリウム濃度の管理が重要になります。

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、添付文書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。

*：「バソプレシン分泌過剰症」とも呼ばれる

「警告・禁忌」、「効能又は効果」、「用法及び用量」等は、最新の添付文書でご確認ください。

目次

| | |
|--|-----------|
| 投与にあたって | 3 |
| 1 サムスカを処方いただく前に必ず確認いただきたい事項 | 3 |
| 2 効能又は効果・用法及び用量、禁忌 | 4 |
| 2.1 効能又は効果 | 4 |
| 2.2 用法及び用量 | 4 |
| 2.3 禁忌 | 5 |
| 3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の診断 | 6 |
| 3.1 SIADHとは | 6 |
| 3.2 SIADHの診断 | 6 |
| 3.3 鑑別診断 | 6 |
| [参考] 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 | 7 |
| 投与前の注意点 | 9 |
| 4 サムスカ投与前の注意点 | 9 |
| 4.1 用量に関して | 9 |
| 4.2 水分管理に関して | 9 |
| 投与期間中の注意事項 | 10 |
| 5 サムスカ投与初期の水分・ナトリウムなどのモニタリング | 10 |
| 5.1 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への対策 | 10 |
| 5.2 血清ナトリウム濃度125 mEq/L未満の患者への投与 | 11 |
| 5.3 高カリウム血症について | 11 |
| 5.4 脱水について | 11 |
| 5.5 めまいの発現について | 11 |
| 6 重篤な肝機能障害について | 12 |
| 6.1 肝機能検査に関する考え方 | 12 |
| 6.2 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 | 13 |
| 6.3 常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)患者を対象とした試験 | 13 |
| 投与中止時の対応 | 14 |
| 7 投与中止時について | 14 |
| 外来移行時の注意点 | 15 |
| 8 外来移行時の注意点 | 15 |
| その他の適正使用に関する情報 | 16 |
| 9 CYP3A4阻害剤との相互作用について | 16 |
| 10 臨床試験結果 | 17 |
| 10.1 国内第Ⅲ相試験 | 17 |
| 10.2 低ナトリウム血症患者対象海外第Ⅲ相試験のSIADH患者を対象としたサブグループ解析 | 19 |

1 サムスカを処方いただく前に必ず確認いただきたい事項

本剤の水利尿作用から、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きたすおそれがあります。

- 入院下で投与を開始、増量又は再開してください。
- 投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、2日目以降は、血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、個々の患者さんに適した水分摂取量の管理を行ってください。
- 本剤投与開始又は増量後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してください。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、適宜測定してください。
- 本剤投与後、24時間以内に12 mEq/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(5%ブドウ糖液)を含めた水分補給等の適切な処置を行ってください。
- 血清ナトリウム濃度が125 mEq/L未満の患者さん、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要のある患者さん(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さん、CYP3A4阻害剤を服用している患者さん等は、半量(3.75 mg)からの投与開始も考慮してください。
- 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です。
- 口渇を感じない又は水分摂取困難な患者さんは禁忌です。

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ってください。また、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でください。

2 効能又は効果・用法及び用量、禁忌

2.1 効能又は効果

【効能又は効果】

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

【効能又は効果に関連する注意】

- ▶ 本剤は、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「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」等を参照すること。
- ▶ 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にのみ適用すること。

解説

「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」は、P.7～8をご参照ください。

SIADH患者は水分制限により改善する可能性があることから、水分制限による治療で効果不十分な患者さんを投与対象としました。

2.2 用法及び用量

【用法及び用量】

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。

| | 投与方法 | 投与量 |
|-----------------------|------|---|
| SIADHにおける 低ナトリウム血症 | 1日1回 | 開始用量7.5 mg (必要に応じて漸増) → 最高用量60 mg |

(注意)

効能毎に用法及び用量が異なることにご注意ください。

⇒6.用法及び用量 参照

【用法及び用量に関連する注意】

- ▶ 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]
- ▶ 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。
- ▶ 血清ナトリウム濃度が125 mEq/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のある患者（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（3.75 mg）から開始することが望ましい。[9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照]
- ▶ 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5 mEq/L以上上昇した場合、当日は増量しないことが望ましい。

解説

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されると考えられております。CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール、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おそれがありますので、併用にあたっては注意してください。やむを得ず併用する場合は、SIADHの通常用量からの減量あるいは低用量からの開始などを考慮してください。

⇒ 10.相互作用及び 16.薬物動態 参照

2.3 禁忌

【禁忌】

- ▶ 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
- ▶ 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。〕
- ▶ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- ▶ 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]
- ▶ 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者 [9.3.1 参照]

3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の診断

3.1 SIADHとは¹⁾

SIADHは、低ナトリウム血症にもかかわらずバソプレシンによる抗利尿作用が持続している病態です。過剰に不適切に分泌されたバソプレシンが、 V_2 -受容体を介し腎集合管での水再吸収を促進することにより、腎臓からの自由水排泄が低下して循環血液量が一旦増加し、血清ナトリウム濃度が低下します。しかし、血漿中バソプレシン濃度の高値や血清ナトリウム濃度の低値が長期持続することにより、 V_2 -受容体や水チャネルであるアクアポリン2のダウンレギュレーションが生じて水利尿が部分的に回復し、さらにSIADHでは、心房性ナトリウム利尿ホルモンの分泌亢進、レニン・アルドステロン系の抑制などが生じてナトリウム利尿を呈するため、SIADHでの循環血液量(体液量)は正常に近い状態となります。したがって、SIADHの臨床像は、身体診察で浮腫や脱水を認めない低ナトリウム血症です。また、腎機能・副腎機能は正常に保持されています。

3.2 SIADHの診断¹⁾

診断に当たり、「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」(P.7~8)をご参照ください。低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿中バソプレシン濃度が抑制されていないこと、尿中ナトリウム濃度の比較的高値(20 mEq/L以上)などをもってSIADHと診断されます。診断においては、脱水や細胞外液量増加を呈する疾患を鑑別する必要があります。

3.3 鑑別診断¹⁾

SIADHの診断には体液量が減少、あるいは増加した低ナトリウム血症との鑑別が必要となります。体液量の増加は浮腫や腹水などから比較的明らかですが、体液量の減少を伴う低ナトリウム血症とSIADHとの鑑別に苦慮することは少なくありません。SIADHと鑑別すべき疾患としてcerebral salt wasting syndrome (CSWS:中枢性塩喪失症候群)や続発性副腎不全があります。CSWSは頭部外傷や脳手術などに伴い発症し、ナトリウム利尿効果のあるBNP(brain natriuretic peptide)やANP(atrial natriuretic peptide)が放出されるため腎臓からのナトリウム喪失が生じ、低ナトリウム血症及び体液量の低下をきたします。また、続発性副腎不全はSIADHと同様に循環血液量が正常範囲を示す低ナトリウム血症であり、鑑別診断のためには血漿ACTH濃度及び血漿コルチゾール濃度の評価が必要です。

1) 有馬 寛: 日内会誌, 2014; 103(4): 849-854. (より作成)

【参考】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²⁾

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) は、低ナトリウム血症にも関わらずバソプレシンによる抗利尿作用が持続している病態である。体液量はほぼ正常であり、診断においては脱水や細胞外液量増加を呈する疾患を鑑別する必要がある。低ナトリウム血症が緩徐に進行した場合は症状を自覚しないことが多いが、低ナトリウム血症が重度か、急速に進行した場合には、倦怠感、食欲低下、意識障害などの症状を呈する。意識障害を伴う低ナトリウム血症においては、3%食塩水投与によって血清ナトリウムを補正するが、急速な血清ナトリウム濃度の上昇は浸透圧性脱髄症候群をきたす危険性があるため、慎重な管理を必要とする。また、慢性低ナトリウム血症と骨密度低下や転倒との関連が指摘されている。

●バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き²⁾

I. 主症候

脱水の所見を認めない。

II. 検査所見

1. 血清ナトリウム濃度は135 mEq/Lを下回る。
2. 血漿浸透圧は280 mOsm/kgを下回る。
3. 低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バソプレシン濃度が抑制されていない。
4. 尿浸透圧は100 mOsm/kgを上回る。
5. 尿中ナトリウム濃度は20 mEq/L以上である。
6. 腎機能正常
7. 副腎皮質機能正常
8. 甲状腺機能正常

III. 参考所見

1. 倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。
2. 原疾患(表)の診断が確定していることが診断上の参考となる。
3. 血漿レニン活性は5 ng/mL/h以下であることが多い。
4. 血清尿酸値は5 mg/dL以下であることが多い。
5. 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

IV. 鑑別診断

低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する。

1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症：原発性副腎皮質機能低下症、塩類喪失性腎症、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤の使用
3. 細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症：続発性副腎皮質機能低下症（下垂体前葉機能低下症）

（附記）下垂体手術後の遅発性低ナトリウム血症は約20%に発症する比較的頻度の高い病態である。SIADHや中枢性塩類喪失症候群が原因となるが、病態が経時的に変化することがあり注意を要する。

【診断基準】

確実例：I及びIIのすべてを満たすもの。

表. バンプレシン分泌過剰症 (SIADH) の原疾患

| | |
|---------------|---|
| 中枢神経系疾患 | 髄膜炎、脳炎、頭部外傷、くも膜下出血、 脳梗塞・脳出血、脳腫瘍、ギラン・バレー症候群 |
| 肺疾患 | 肺腫瘍、肺炎、肺結核、肺アスペルギルス症、 気管支喘息、陽圧呼吸 |
| 異所性バンプレシン産生腫瘍 | 肺小細胞癌、睪癌 |
| 薬剤 | ビクリスチン、クロフィブレート、カルバマゼピン、 アミトリプチン、イミプラミン、 SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬） |

4 サムス力投与前の注意点

- 本剤の投与は、SIADHの治療に十分な知識を有する医師のもと、SIADHと診断された患者さんに処方してください。
- サムス力は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にのみ処方してください。
- 低ナトリウム血症発現の原因が薬剤性の場合は、発現に寄与していると考えられる薬剤の中止を検討してください。

4.1 用量に関して

本剤は、他の利尿薬（ナトリウム排泄型利尿薬）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、**急激な利尿による脱水、及び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**に注意する必要があります。

血清ナトリウム濃度が125 mEq/L未満の患者さん、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要のある患者さん（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さんに投与する場合は、半量（3.75 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）との併用はできるだけ避けるようにしてください。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等をご考慮ください。

⇒警告1.2、用法及び用量に関連する注意7.1及び7.7 参照

患者さんに説明・指導していただきたいこと

- グレープフルーツジュースと一緒に飲まないよう患者さんを指導してください。
- 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。

4.2 水分管理に関して

本剤による治療が必要となるSIADH患者は、緊急の血清ナトリウム濃度の補正を必要としないものの、水分制限を実施しても低ナトリウム血症が改善しない患者さんです。本剤投与開始では、水利尿作用に伴う急激な血清ナトリウム濃度の上昇や脱水が起こる可能性があるため、**投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、2日目以降は、血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、個々の患者さんに適した水分摂取量の管理を行うようご考慮ください。**

患者さんに説明・指導していただきたいこと

- 医師の指示通りに適切な水分管理を行うように指導してください。

⇒警告1.2及び1.3 参照

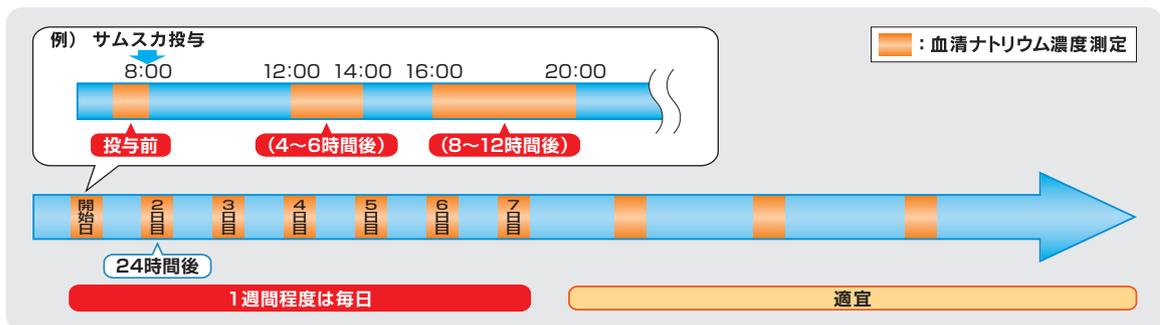
5 サムスカ投与初期の水分・ナトリウムなどのモニタリング

5.1 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への対策

本剤の水利尿作用により、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ります。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きたすおそれがあるため、投与中は血清ナトリウム濃度の測定を頻回に行ってください。本剤投与後24時間以内に12 mEq/Lを超える等の血清ナトリウム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(5%ブドウ糖液)を含めた水分補給等の適切な処置を行ってください。

浸透圧性脱髄症候群への対策として、以下の点に注意してください。

- 本剤投与開始又は増量後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**してください。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、適宜測定してください。



- 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です。
- 必要に応じ、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投与後24時間以内に10 mEq/Lを超えないようにしてください。
⇒重要な基本的注意8.14及び重大な副作用11.1.4 参照

■浸透圧性脱髄症候群³⁾

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。

³⁾有馬 寛:日内会誌. 2014; 103(4): 849-854. (より一部抜粋)

5.2 血清ナトリウム濃度125 mEq/L未満の患者への投与

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きたすおそれがあります。24時間以内に12 mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止してください。

⇒特定の背景を有する患者に関する注意9.1.3 参照

5.3 高カリウム血症について

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ります。また、循環血漿量の減少をきたし、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。

⇒重要な基本的注意8.1及び特定の背景を有する患者に関する注意9.1.2 参照

5.4 脱水について

本剤によるSIADH患者さんの治療では、「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にのみ適用すること」とあるため、投与開始前の患者さんの水分摂取量は制限された状態にあります。本剤投与により水利尿作用が強く発現した場合に脱水を引き起こすおそれがあるため、投与開始日、増量日又は再開日には水分摂取制限を解除し、2日目以降は、血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら水分補給を行うことが重要です。口渇、脱水等の症状があらわれた場合には、適切な水分補給を行うよう指導してください。

⇒重要な基本的注意8.4 参照

患者さんに説明・指導していただきたいこと

- 浸透圧性脱髄症候群の症状(手足の麻痺、発声が不明瞭になる、飲み込みにくい、痙攣、意識がなくなる、意識が乱れる等)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。
- 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、大幅な体重減少)が持続する場合は、医師に連絡するよう指導してください。

5.5 めまいの発現について

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。

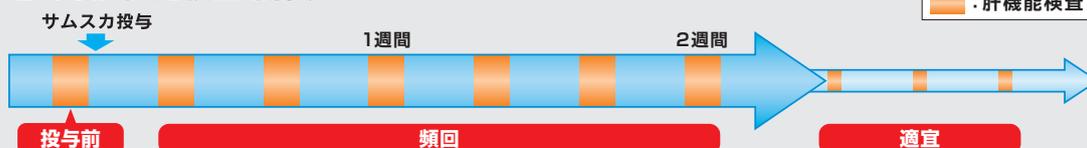
⇒重要な基本的注意8.6 参照

6 重篤な肝機能障害について

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ってください。また、定期的に本剤投与と継続の要否について検討し、漫然と投与を継続しないでください。

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、サムスカの投与を中止する等の適切な処置をお願いします。

⇒重要な基本的注意8.5 参照

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。

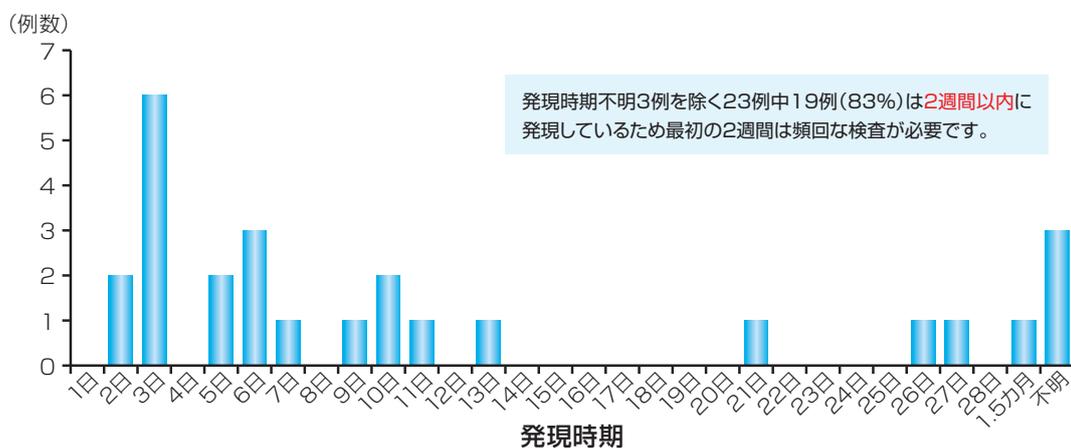
6.1 肝機能検査に関する考え方

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。本剤による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、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。

6.2 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

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。

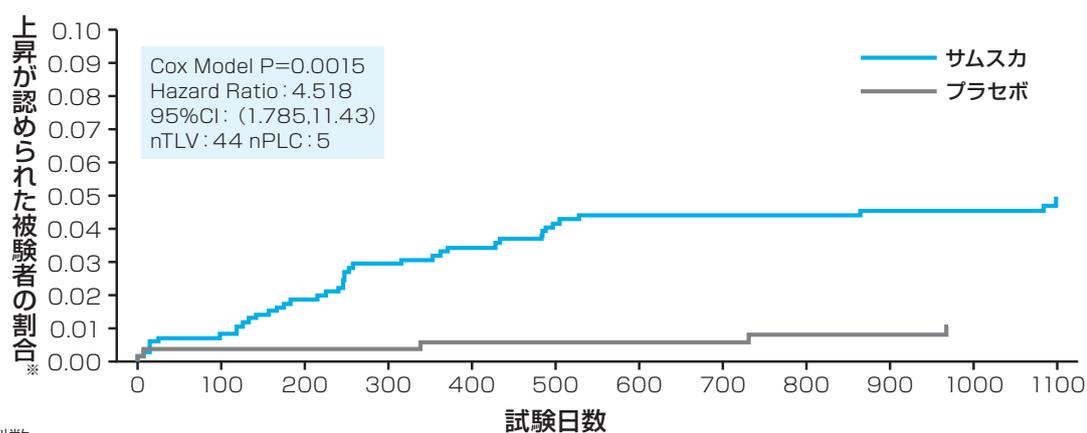


2013年4月24日までに集積された26例より

⇒重要な基本的注意8.5 参照

6.3 常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)患者を対象とした試験

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)⁴⁾では、基準値上限の2倍を超えるビリルビンの上昇、かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT又は血清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。なお、基準値上限の3倍を超える血清ALTの上昇の多くは、投与開始3~14カ月の間に認められています。



| 例数 | サムスカ | プラセボ |
|------|-------|-------|
| 0 | (961) | (483) |
| 100 | (884) | (476) |
| 200 | (836) | (468) |
| 300 | (812) | (459) |
| 400 | (796) | (452) |
| 500 | (774) | (445) |
| 600 | (765) | (442) |
| 700 | (751) | (433) |
| 800 | (740) | (425) |
| 900 | (734) | (422) |
| 1000 | (726) | (415) |
| 1100 | (268) | (147) |

※初めてALTが基準値上限の3倍を超えた被験者の割合

⇒その他の注意 15.1.1 参照

4) Torres, VE, et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (25) : 2407-2418.
(COI : 本試験は大塚製薬株式会社の治験である。)

7 投与中止時について

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してください。本剤投与中に低ナトリウム血症の原疾患が改善していない場合には、本剤投与の中止・中断により、投与開始前のレベルまで血清ナトリウム濃度が低下する可能性があります。このような場合には、速やかに水分摂取制限を再考するとともに、低ナトリウム血症の再発の可能性が除外されるまで血清ナトリウム濃度を頻回に測定してください。

外来移行時の注意点

8 外来移行時の注意点

外来移行を考慮される場合、原疾患の治療状況を鑑みながら、少なくとも血行動態の安定、臨床症状の安定、過度の水利尿や血清ナトリウムの急激な上昇・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状態であることを確認してください。

外来に移行する際には、本剤投与中の注意点と同様に、適切な水分補給を行うように患者さんに指導してください。

患者さんに説明・指導していただきたいこと

- 医師の指示通りに服薬し、患者さん自身の判断で服薬量を変更したり中止したりしないよう指導してください。
- 下記のような場合等、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。

浸透圧性脱髄症候群の可能性

手足の麻痺/発声が不明瞭になる/飲み込みにくい/痙攣/意識がなくなる、意識が乱れる 等

脱水の可能性

口渇があり飲水しても改善しない/体重の減少 等

SIADHによる低ナトリウム血症の症状悪化の可能性

倦怠感/食欲低下/意識障害

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

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

外来時に確認・検査いただきたい項目

- 飲水量
- 自覚症状(口渇、倦怠感、食欲低下等)
- 他覚所見(診察;皮膚乾燥、粘膜乾燥等)
- 原疾患の治療状況
- 臨床検査値(Na、K、Cr、BUN、Hb、Hct、AST、ALT、T-bil等)

その他の適正使用に関する情報

9 CYP3A4阻害剤との相互作用について

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝されます。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します。

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。 |

(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と本剤30 mg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倍でした⁵⁾。
- 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と本剤30 mg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倍でした⁶⁾。
- 健康成人において、本剤60 mg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倍でした⁷⁾。

5) Shoaf, SE. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 73 (4) : 579-587.
(COI : 本試験は大塚製薬株式会社の治験である。)

6) 社内資料 : フルコナゾールとの相互作用

7) Shoaf, SE. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68 (2) : 207-211.
(COI : 本試験は大塚製薬株式会社の治験である。)

10 臨床試験結果

10.1 国内第Ⅲ相試験⁸⁾

8) 社内資料：SIADH患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験（承認時評価資料）

試験概要

- 目的**：SIADHにおける低ナトリウム血症を有する日本人患者を対象に、トルバプタン7.5～60 mg/日を最大30日間投与したときの有効性及び安全性を検討する。
- 対象**：水分摂取制限を実施しても血清ナトリウム濃度が正常化しないSIADH患者（血清ナトリウム濃度135 mEq/L未満）16例。
- 方法**：トルバプタン7.5 mg、15 mg、30 mg、60 mgを1日1回最大30日間経口投与した。投与は、1日7.5 mgより開始し、効果が不十分で安全性に問題がない場合は段階的に漸増した。
- 評価項目**：[主要評価項目] 最終投与日翌日（欠測の場合は、最終投与日翌日までの最終の値で補完）における血清ナトリウム濃度が正常値となった被験者の割合
[副次評価項目] 血清ナトリウム濃度の変化量、血清ナトリウム濃度の推移など

有効性

トルバプタンの維持用量は7.5 mgが11例、15 mgが4例であり、1例は中止により維持用量が決定されなかった。また、維持用量決定後に5例で用量が変更され、最終投与時の用量は7.5 mgが8例、15 mgが6例、60 mgが1例であった。投与期間の分布は30日間が6例、22～29日間で5例、15～21日間で1例、8～14日間で2例、1～7日間で2例であった。主要評価項目である最終投与日翌日（欠測の場合は、最終投与日翌日までの最終の値で補完）の血清ナトリウム濃度の正常化割合（治験薬投与前に135 mEq/L未満であった被験者が、治験薬投与後に135 mEq/L以上になった割合）は81.3%（13/16例）であった。血清ナトリウム濃度の上昇は投与開始後よりみられ、投与期間を通じて継続した。

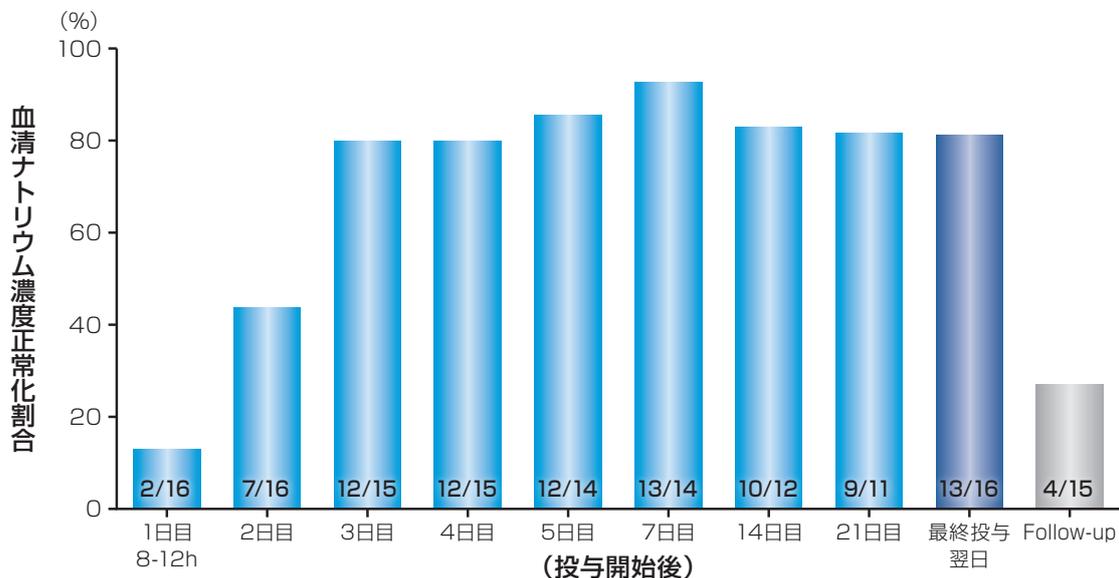
安全性

本試験における副作用は16例中10例（62.5%）であった。口渇3例、血中クレアチニン増加2例、体重減少2例、低ナトリウム血症の急速補正1例、口内乾燥1例、便秘1例、発熱1例、低血圧1例、上室性期外収縮1例、心室性期外収縮1例、頭痛1例、頻尿1例、脱水1例、アラントランスフェラーゼ増加1例が認められた。重篤な副作用は、1例（上室性期外収縮、心室性期外収縮）であった。

投与中止に至った有害事象は5例に認められた。本試験では2例の死亡（肺腺癌の進行）が認められたが、本剤との関連性は否定されている。

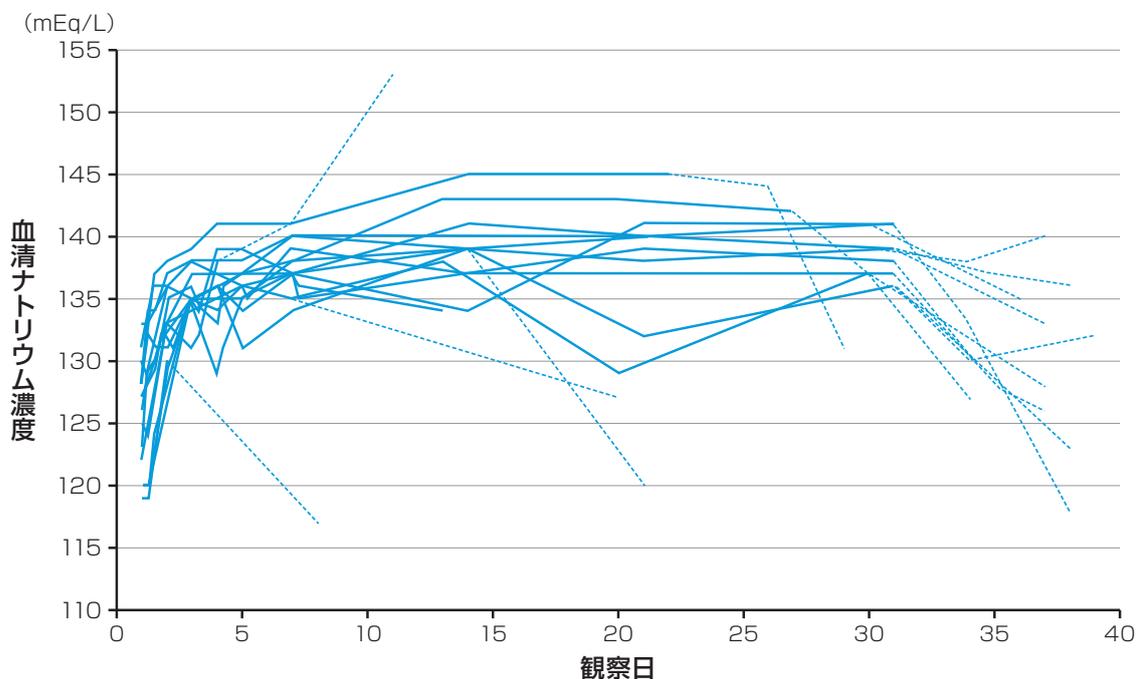
図. 血清ナトリウム濃度が正常値となった被験者の割合

(主要評価項目：最終投与翌日の血清ナトリウム濃度が正常値となった被験者の割合)



血清ナトリウム濃度正常化 \geq 135 mEq/L

図. SIADH患者における血清ナトリウム濃度の個別推移 (副次評価項目)



血清ナトリウム濃度の投与1日目 (投与前) の平均値：126.9 mEq/L
 実線は投与中、点線は最終投与翌日以降の血清ナトリウム濃度の推移

国内第Ⅲ相試験において、炭酸リチウム又はデメクロサイクリンとの併用投与を行ったデータはありません。併用される場合は、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きたすおそれがありますのでご注意ください。

一部承認外の成績（初回投与量15mg）が含まれるデータですが、承認時の評価資料であり、効能又は効果の承認の根拠となった重要なデータであるため掲載します。

10.2 低ナトリウム血症患者対象海外第Ⅲ相試験のSIADH患者を対象としたサブグループ解析⁹⁾

9) Verbalis, JG. et al.: Eur J Endocrinol. 2011; 164 (5): 725-732. (承認時評価資料)
(COI: 本試験は大塚製薬株式会社の資金により行われた。)

試験概要

- 目的:** トルバプタンは海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (SALT-1 試験、SALT-2 試験) により、病因の異なる低ナトリウム血症を改善した。本研究では、サブグループ解析により、SIADH患者におけるトルバプタンの安全性と有効性について検討した。
- 対象:** 海外の第Ⅲ相プラセボ対照試験 (SALT-1 試験、SALT-2 試験) における低ナトリウム血症患者で、各施設の治験担当医師により主要な原疾患がSIADHと診断された被験者110例 (トルバプタン群: 52例、プラセボ群58例)
- 方法:** トルバプタンは、15 mg/日で投与し、血清ナトリウム値の反応性により必要に応じて、30 mg/日、60 mg/日まで漸増可能とした。
- 評価項目:** [主要評価項目] ベースラインから投与4日目及び30日目までの血清ナトリウム濃度の1日当たりの平均AUCの変化量、来院時の血清ナトリウム濃度の推移
- 解析計画:** ベースラインから投与4日目及び30日目までの血清ナトリウム濃度の1日平均AUCの変化量については、被験者ごとにAUCを観察期間 (4日又は30日) で割った値とベースライン値との差とした。血清ナトリウム濃度の変化量については、投与群及びベースラインの層別因子を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) により群間比較を行った。

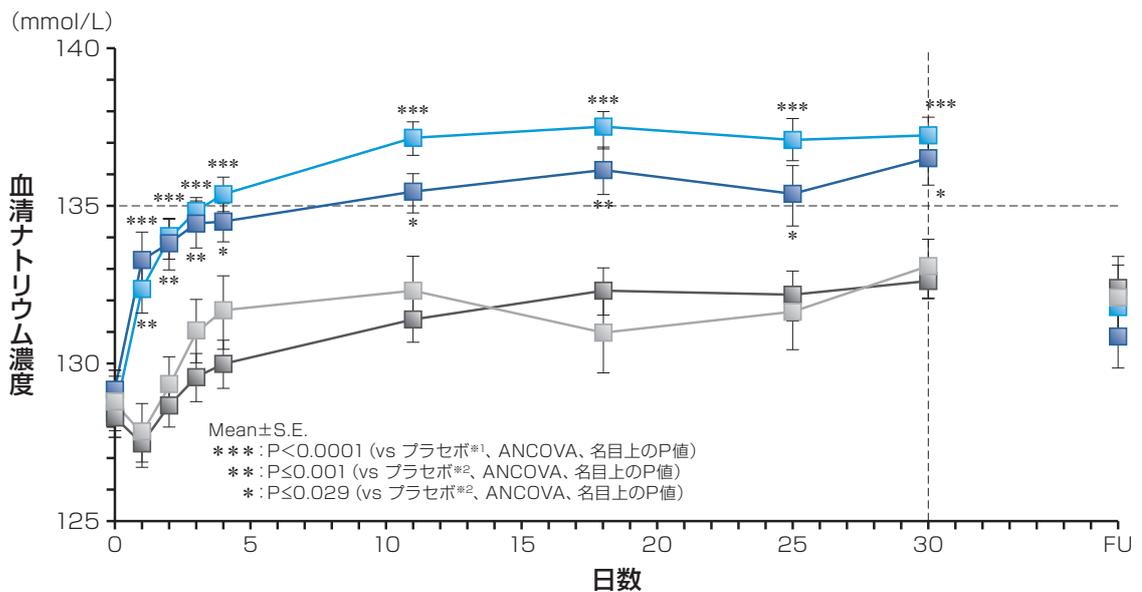
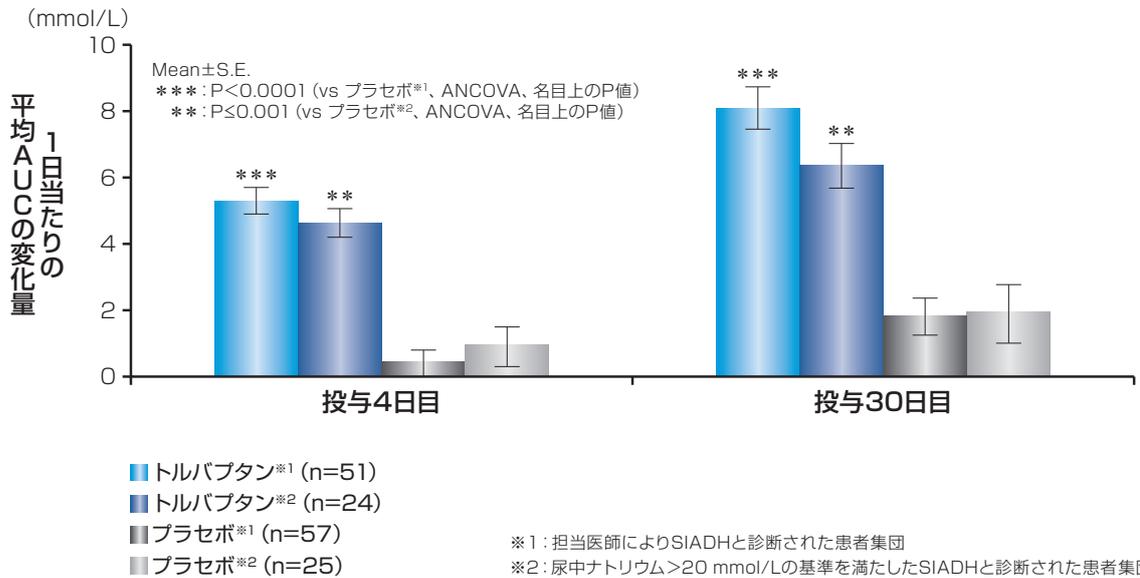
有効性

主要評価項目である投与4日目及び30日目までの血清ナトリウム濃度の変化量は、トルバプタン群においてプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。血清ナトリウム濃度の上昇は投与開始後よりみられ、投与期間を通じて継続した。

安全性

本試験における副作用は、トルバプタン群51例中、口渇9例、口内乾燥8例、頭痛7例、末梢性浮腫6例、頻尿5例、倦怠感5例、疲労感5例、悪心4例、便秘4例、めまい3例、下痢3例、低K血症3例、胸痛3例、不眠2例、嘔吐1例、低血圧1例、咽頭炎2例、低ナトリウム血症の急速補正3例であった。プラセボ群では、58例中、口渇5例、口内乾燥6例、頭痛5例、末梢性浮腫7例、頻尿4例、倦怠感3例、疲労感2例、悪心3例、便秘2例、めまい7例、下痢4例、低カリウム血症3例、胸痛1例、不眠3例、嘔吐5例、低血圧4例、咽頭炎4例が認められた。重篤な副作用は、トルバプタン群では認められず、プラセボ群で4例に認められた。

投与中止に至った有害事象としてトルバプタン群で5例、プラセボ群で7例が認められた。本試験ではトルバプタン群にて1例、プラセボ群で3例の死亡が認められたが、本剤との関連性は否定されている。



| | | | | | | |
|------------|----------------------|------|------|------|------|------|
| ■ トルバプタン#1 | (51)(48)(51)(51)(50) | (47) | (45) | (44) | (42) | (44) |
| ■ トルバプタン#2 | (24)(22)(24)(24)(24) | (21) | (21) | (20) | (19) | (20) |
| ■ プラセボ#1 | (58)(54)(57)(52)(52) | (48) | (47) | (42) | (41) | (38) |
| ■ プラセボ#2 | (25)(23)(25)(23)(22) | (22) | (21) | (18) | (18) | (18) |

※1: 担当医師によりSIADHと診断された患者集団
 ※2: 尿中ナトリウム>20 mmol/Lの基準を満たしたSIADHと診断された患者集団

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量 (抜粋)

<SIADHにおける低ナトリウム血症>

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。

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〉

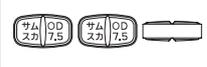
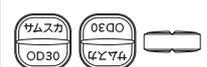
- * 2.1 本剤の成分又は類似化合物(トルバプタンリン酸エステルナトリウム等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者(循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。)
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 〈心不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症〉
- 2.4 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]
- 2.5 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者[9.3.1 参照]
- 〈心不全及び肝硬変における体液貯留、常染色体優性多発性のう胞腎〉
- 2.6 高ナトリウム血症の患者[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、クロスポビドン、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 | 青色の割線入りの素錠 |  | 8 (直径) | 3.1 | 約170 |
| サムスカ OD錠 30mg | 青色の割線入りの四角形の素錠 |  | 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ソブレイン分泌過剰症(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、成人にはトルパブタンとして15mgを1日1回経口投与する。

〈肝硬変における体液貯留〉

通常、成人にはトルパブタンとして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、成人にはトルパブタンとして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、成人にはトルパブタンとして1日60mgを2回(朝45mg、夕方15mg)に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg(朝60mg、夕方30mg)、1日120mg(朝90mg、夕方30mg)と1週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は1日120mgまでとする。

(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経験はない。

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) |

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.4 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]

8.5 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時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。[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、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。

8.12 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。[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時間以内に水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、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適否について検討し、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、1日120mg投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。[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、脱水症状が悪化するおそれがあるため、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ため、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]

- 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。[16.6.1⁵ 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) で畸形性及び胚・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。[16.4⁵ 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 ⁵ 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 ⁵ 参照] | 代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。 | 本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。 |
| ジゴキシシン [16.7.5 ⁵ 参照] | 本剤によりジゴキシ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、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等 | 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減弱するおそれがある。 | 本剤のバソプレシン 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 (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渴、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渴感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。[1.1、1.5、8.4、8.8、8.12、8.21 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)

Samsca® OD tablets/Samsca® granules

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、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低血糖、低リオン酸血症、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、乳房嚢胞、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。

21.3 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。

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

◇本剤の詳細については、添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご注意ください。

