

日本標準商品分類番号

錠7.5 mg	87 2139, 87 249	錠30 mg	87 249
15 mg	薬価基準収載		薬価基準収載

サムスカ® 錠の作用機序と臨床成績 常染色体優性多発性のう胞腎*

※サムスカ錠の効能・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。



Ve-受容体拮抗剤 創薬、処方箋医薬品* 薬価基準収載

サムスカ® 錠 7.5mg
15mg
30mg

Samsca tablets トルバブタン錠

* 注意—医師等の処方箋により使用すること

- 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)とは別に、心不全/肝硬変における体液貯留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戴いた医師のみが処方できること**、用法・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と大きく異なりますのでご注意ください。心不全/肝硬変における体液貯留の「警告」「禁忌」はD1頁をご参照ください。

【警告】

II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

- II-1. 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。
- II-2. 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれおそれがあるので、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。(「2. 重要な基本的注意 III-(5)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 (3) 高ナトリウム血症」の項参照)
- II-3. 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「【禁忌】 II-5.」の項、「2. 重要な基本的注意 III-(2)、III-(3)」の項、「4. 副作用 (1) 重大な副作用 (4) 肝機能障害」の項及び「10. その他の注意 (1)」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

- II-1. 本剤の成分又は類似化合物(モザバブタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- II-2. 口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。]
- II-3. 高ナトリウム血症の患者[本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]
- II-4. 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者[本剤の効果が期待できない。]
- II-5. 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く)又はその既往歴のある患者[肝障害を増悪させるおそれがある。]
- II-6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

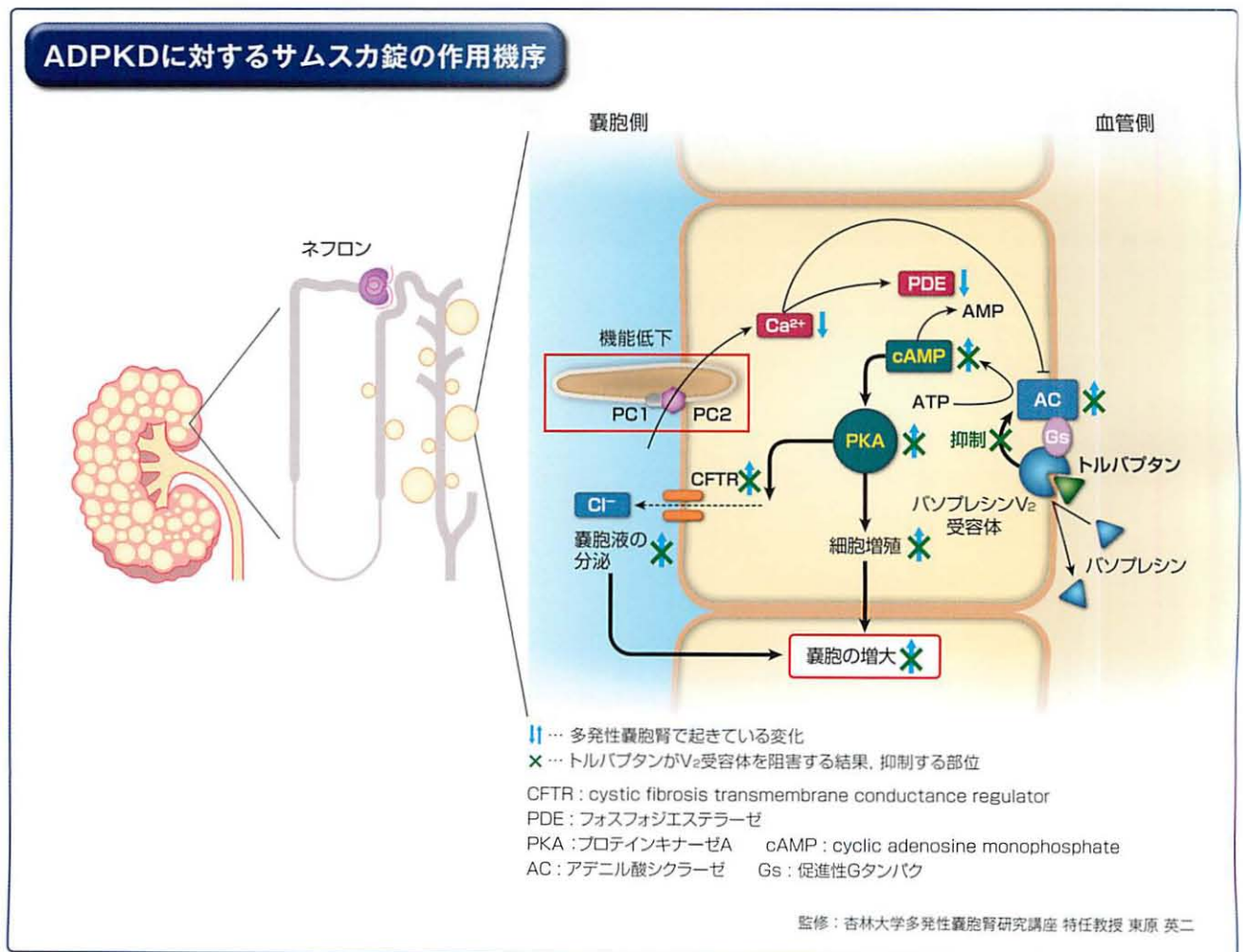
サムスカ[®]錠の作用機序

ADPKDに対するサムスカ[®]錠の作用機序

サムスカ錠は、バソプレシンによる細胞内cAMPの上昇を抑制することで、嚢胞の増大を抑制します。

ADPKDはPKD1あるいはPKD2の遺伝子変異により両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大する遺伝性疾患であり、遺伝子産物であるポリシスチン1(PC1)とポリシスチン2(PC2)の機能異常により細胞内Ca濃度の低下を引き起こします。このような環境でV₂-受容体にバソプレシンが結合するとGs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA経路が活性化し、尿細管細胞においては細胞増殖の亢進と嚢胞内への嚢胞液の分泌が亢進するなどして、腎嚢胞の増大を促進します。

サムスカ錠はバソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有し、バソプレシンによる細胞内cAMPの上昇を抑制することで、嚢胞の増大を抑制します。

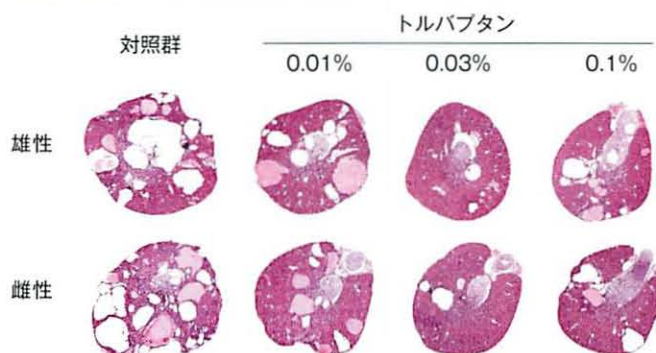


腎容積の増加／腎嚢胞の増大に対する作用

トルバプタンは、PKDモデル動物において腎重量の増加を抑制しました。

PKDモデル動物として知られるPkd2^{WS25/-}マウス3に、トルバプタンの混餌投与を行ったところ、トルバプタン投与により腎重量の増加が抑制されました。また、腎嚢胞容積は低下傾向にあり、トルバプタンは腎嚢胞の増大を抑制して腎重量を低下させたと考えられました。

Pkd2^{WS25/-}マウスにおけるトルバプタンの腎のう胞増大に対する作用



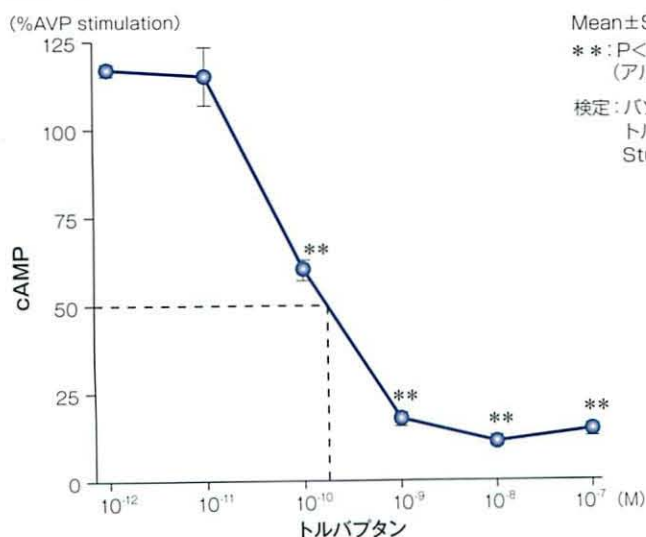
社内資料(Pkd2^{WS25/-}マウスにおける作用):
承認時評価資料

cAMP産生抑制作用 (*in vitro*)

トルバプタンは濃度依存的に細胞内cAMP量の増加を抑制しました。

ヒト常染色体優性多発性のう胞腎患者の腎のう胞由来の初代培養細胞を用いた試験において、トルバプタンは濃度依存的にバソプレシンによる細胞内cAMP量の増加を抑制しました。

ヒト常染色体優性多発性のう胞腎患者由来の初代培養細胞におけるバソプレシンによる細胞内cAMP産生に対するトルバプタンの抑制作用



Mean±S.E.
** : P<0.01
(アルギニン・バソプレシン 10⁻⁹mol/L 刺激時との比較)
検定: バソプレシン 10⁻⁹mol/L 刺激時と
トルバプタン群の比較は一元配置分散分析後
Student-Newman-Keuls post-test

Reif, GA, et al.: Am J Physiol Renal Physiol.,
301(5), F1005-F1013, 2011

サムスカ[®]錠の臨床成績 (国際共同第Ⅲ相臨床試験)

ADPKD患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

試験概要

目的

プラセボ群に対するサムスカ群の両側腎容積の変化率(%)を指標とし、常染色体優性多発性のう胞腎(ADPKD)患者でのサムスカ錠の長期有効性を評価する。

対象

- ・18~50歳(日本は20~50歳)
- ・CCr \geq 60mL/min(Cockcroft-Gault式による)
- ・両側腎容積 \geq 750mL
の常染色体優性多発性のう胞腎患者1,444例
(サムスカ群961例、プラセボ群483例)

方法

サムスカ45mg/15mg、60mg/30mg、90mg/30mg又はプラセボを朝、夕1日2回3年間経口投与し有効性を検討した。
投与は、1日60mg(朝45mg、夕15mg)より開始し、忍容性が認められれば、1日90mg(朝60mg、夕30mg)、1日120mg(朝90mg、夕30mg)と1週ごとに漸増し、各被験者が長期間服用可能な最大用量を3年間投与した。

試験デザイン

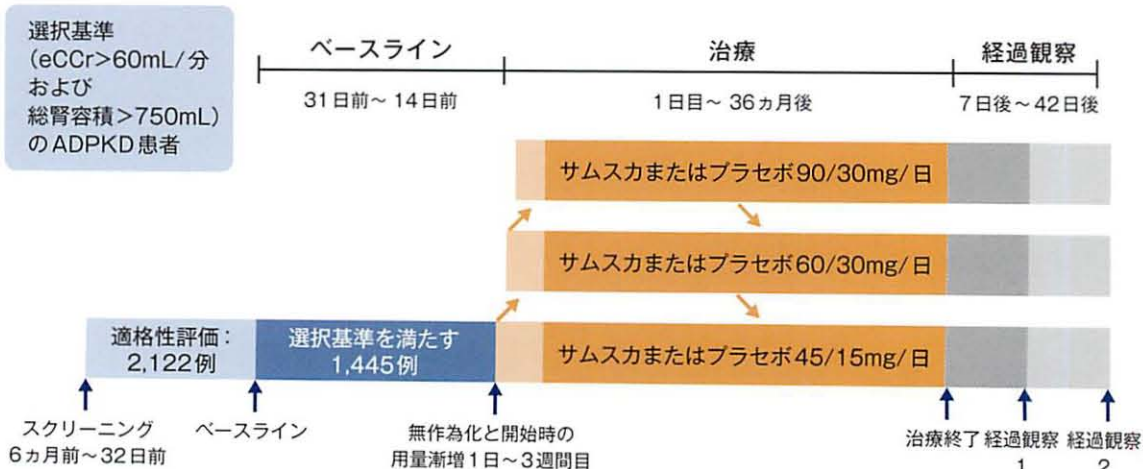
多施設、二重盲検、プラセボ対照、並行群間

主要評価項目

両側腎容積の変化率(%)

複合副次評価項目

- ・ADPKDの進行を示す臨床症状の発現
【高血圧の発現、悪化、または治療開始、臨床的に問題となる腎臓痛(医学的介入を要する)、アルブミン尿の発現、悪化(カテゴリー別)、腎機能の悪化(血清クレアチニン25%増加)】



患者背景

	サムスカ (961 例)	プラセボ (484 例)
特性		
男性 - 患者数 (%)	495 (51.5)	251 (51.9)
年齢 - 歳	39 ± 7	39 ± 7
人種 - 患者数 (%) [†]		
白人	810 (84.3)	408 (84.3)
アジア系	121 (12.6)	62 (12.8)
その他	30 (3.1)	14 (2.9)
層別因子 - 患者数 (%)		
高血圧	765 (79.6)	382 (78.9)
推定クレアチンクリアランス < 80 mL/分	242 (25.2)	130 (26.9)
総腎容積 < 1000 mL	197 (20.5)	101 (20.9)
既往症 - 患者数 (%)		
血尿	338 (35.2)	164 (33.9)
腎臓痛	496 (51.6)	239 (49.4)
腎結石症	187 (19.5)	109 (22.5)
尿路感染	290 (30.2)	164 (33.9)
貧血	105 (10.9)	48 (9.9)
蛋白尿	233 (24.2)	116 (24.0)
現在使用している薬剤 - 患者数 (%)		
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	419 (43.6)	199 (41.4)
アンジオテンシン受容体拮抗薬	307 (31.9)	165 (34.1)
アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 アンジオテンシン受容体拮抗薬、又は両者	683 (71.1)	350 (72.3)
β遮断薬	171 (17.8)	94 (19.4)
カルシウム拮抗薬	180 (18.7)	104 (21.5)
利尿薬	32 (3.3)	14 (2.9)
身長 - cm	173.5 ± 10.4	173.6 ± 7.8
体重 - kg	79 ± 18	79 ± 18
血圧 - mmHg		
収縮期	128.6 ± 13.5	128.3 ± 13.5
拡張期	82.5 ± 9.9	82.5 ± 9.3
総腎容積 - mL	1,705 ± 921	1,668 ± 873
身長補正総腎容積 - mL/m	979 ± 515	958 ± 483
血清クレアチニン - mg/dL [‡]	1.05 ± 0.30	1.04 ± 0.32
血清クレアチニン逆数 - (mg/mL) ⁻¹	102.27 ± 27.21	104.30 ± 35.60
推定クレアチンクリアランス - mL/分 [§]	104.08 ± 32.76	103.80 ± 35.60
推定GFR - mL/分/1.73 m ² [¶]	81.35 ± 21.02	82.14 ± 22.73
尿アルブミン/クレアチニン比	7.2 ± 14.3	8.6 ± 21.7



* プラスマイナスの値は平均±SDである。いずれのベースライン特性にも、有意な群間差は認められなかった。GFRは糸球体濾過値を意味する。

† 人種は自己報告であった。

‡ クレアチニンの値を $\mu\text{mol/L}$ に変換するためには、88.4 をかける。

§ 推定クレアチンクリアランスはCockcroft-Gaultの式を利用して測定した。

¶ 推定GFRは、人種について補正したChronic Kidney Disease Epidemiology Collaborationの式を利用して測定された。

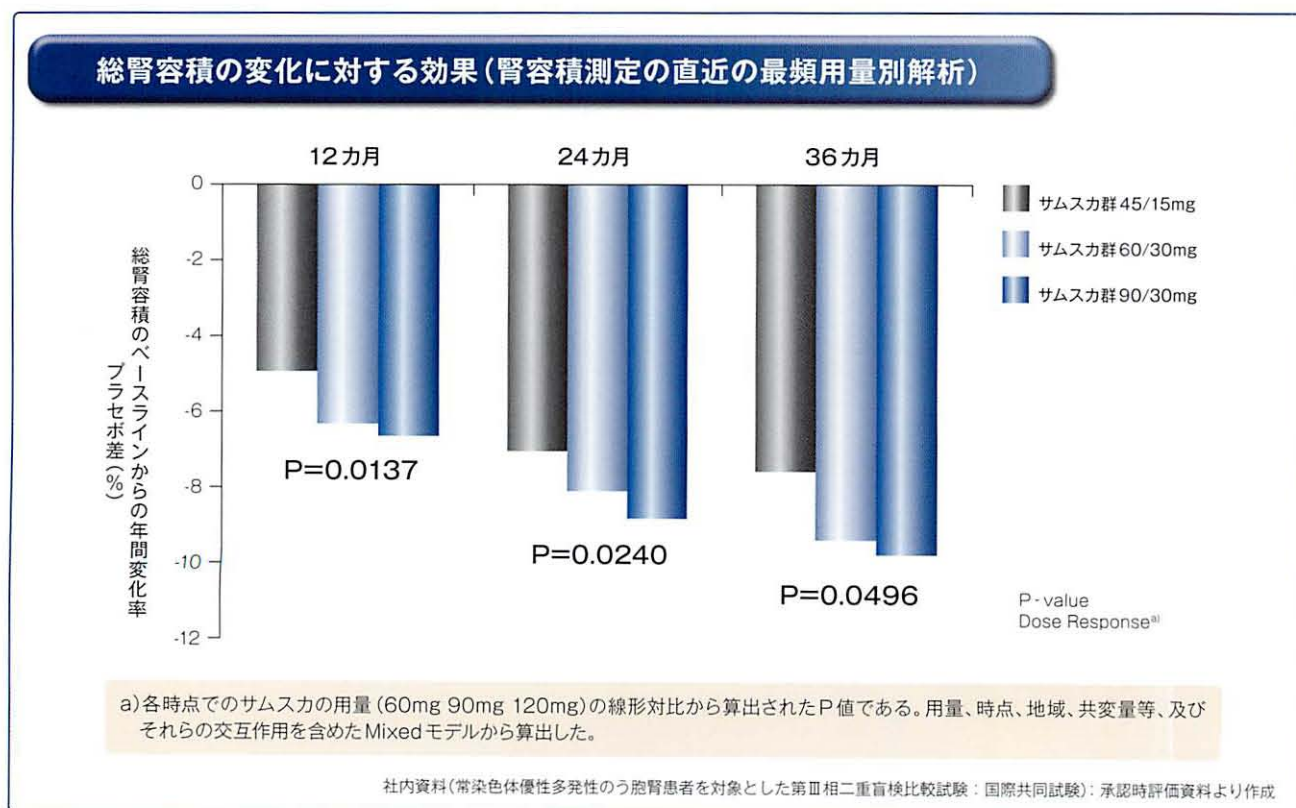
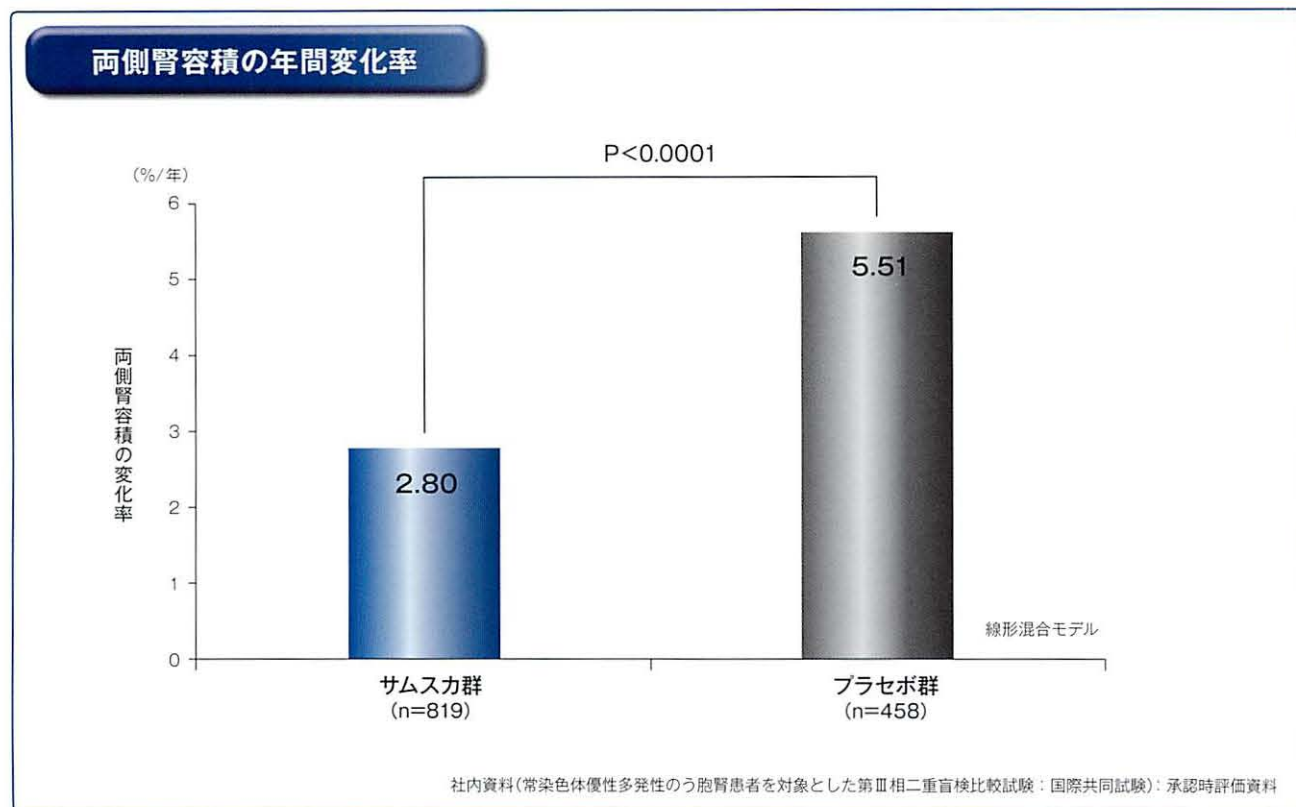
| 尿アルブミン/クレアチニン比のために、アルブミンをmg/dLで、クレアチニンをmmol/dLで測定した。

社内資料(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)：承認時評価資料

サムスカ[®]錠の臨床成績 (国際共同第Ⅲ相臨床試験)

ADPKD患者における両側腎容積の変化率(主要評価項目)

サムスカ群は、プラセボ群に比べ、1年あたりの両側腎容積の変化率を2.7%減少させました。この傾向は追跡期間が長くなるほど、また高用量になるほど強く認められました。



ADPKDと関連した臨床症状の発現 (複合副次評価項目)

サムスカ群は、プラセボ群に比べ、腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現/悪化、及びアルブミン尿の発現/悪化の複合イベントの発生リスクを13.5%低下させました。

ADPKDに関連した複数事象までの時間

評価項目	ハザード比 (95% CI)	被験者数	事象総数	事象/100人・年	P値
ADPKD関連複合評価項目 サムスカ群 プラセボ群	0.865 (0.75, 0.99)	961 483	1049 665	44 50	0.01
高血圧悪化 サムスカ群 プラセボ群	0.95 (0.78, 1.15)	961 483	734 426	31 32	0.42
アルブミン尿悪化 サムスカ群 プラセボ群	0.95 (0.78, 1.15)	961 483	195 103	8 8	0.74
臨床的に重要な腎臓痛 サムスカ群 プラセボ群	0.865 (0.75, 0.99)	961 483	113 97	5 7	0.007
腎機能悪化 サムスカ群 プラセボ群	0.865 (0.75, 0.99)	918 476	44 64	2 5	<0.001

0.1 0.5 1.0
サムスカ錠の方が良好 プラセボの方が良好

Extended Cox model

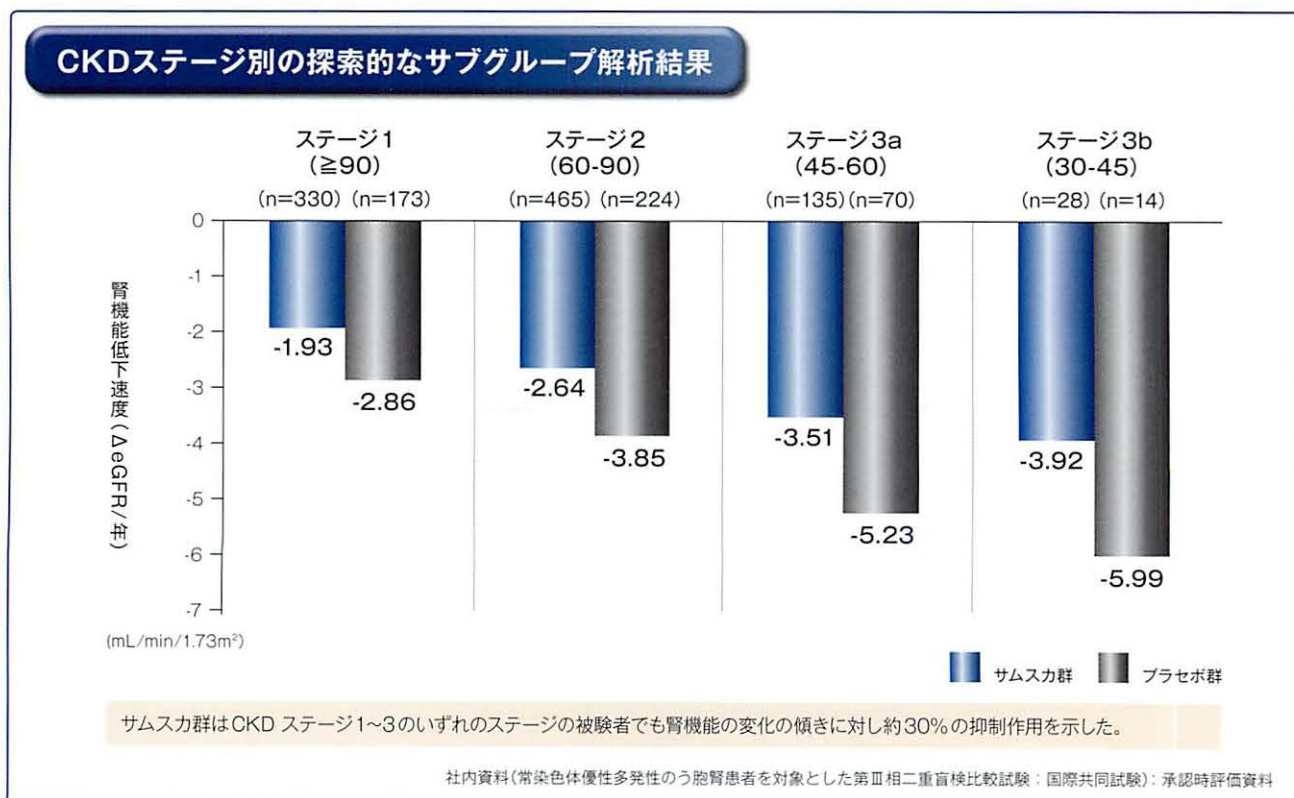
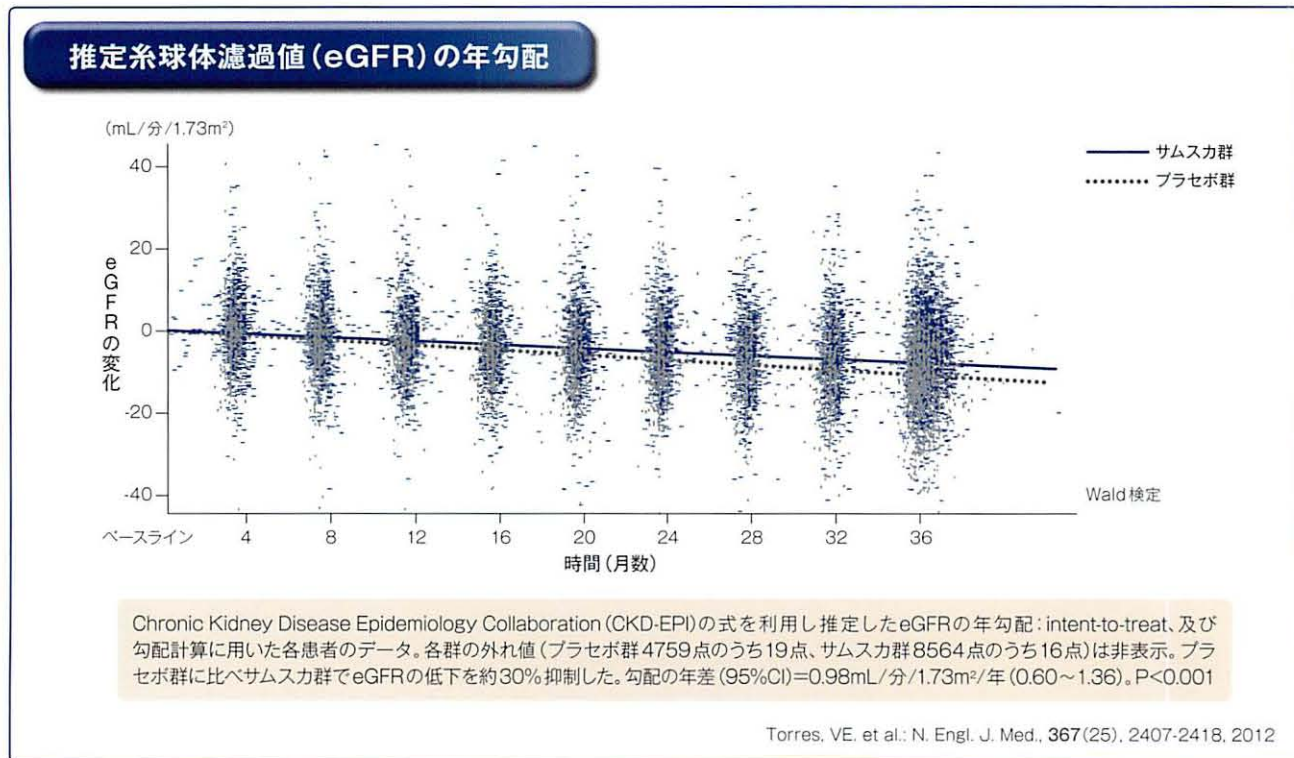
腎嚢胞の増大に影響されると考えられるADPKDの臨床症状として、腎機能の悪化(指標として血清クレアチニン値の逆数を用い、Week 3/漸増期終了時から25%の低下により判定)、臨床的に問題となる腎臓痛の発現(医学的介入を必要とする)、高血圧の発現/悪化(血圧測定、高血圧の治療の開始)、及びアルブミン尿の発現/悪化(カテゴリー別)を副次的複合評価項目の複合イベントとした。この複合イベントが治験期間中に発生するまでの時間(再発を含む)を、サムスカ群とプラセボ群で比較した。

Torres, VE. et al.: N. Engl. J. Med., 367(25), 2407-2418, 2012

サムスカ[®] 錠の臨床成績 (国際共同第Ⅲ相臨床試験)

腎機能低下に対する作用

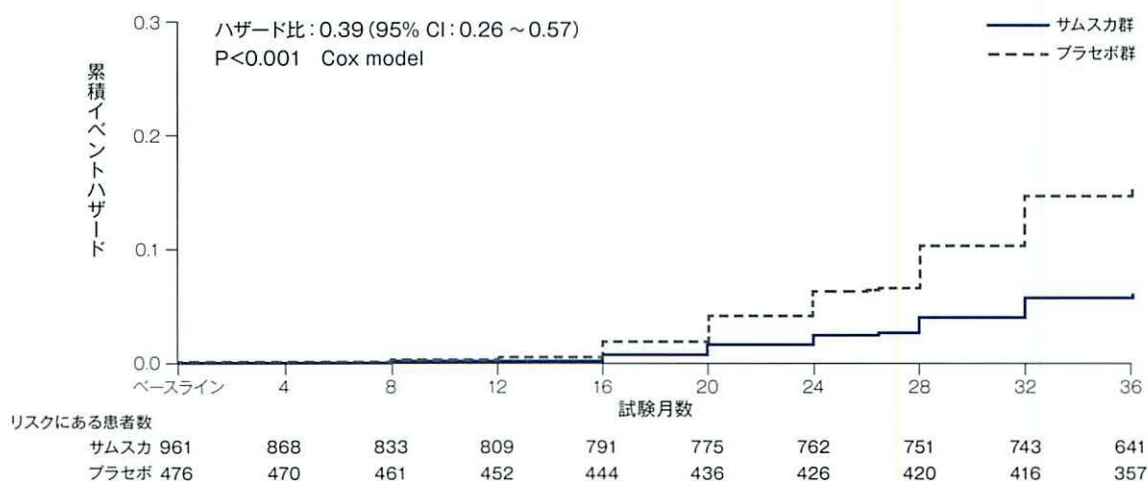
サムスカ群は、プラセボ群に比べ、eGFRの低下を約30%抑制しました。



副次的複合評価項目の個別項目に対する作用

サムスカ群は、プラセボ群に比べ、腎機能の悪化のイベントリスクを3年間で61%低下させました。

腎機能悪化の累積イベント発生率

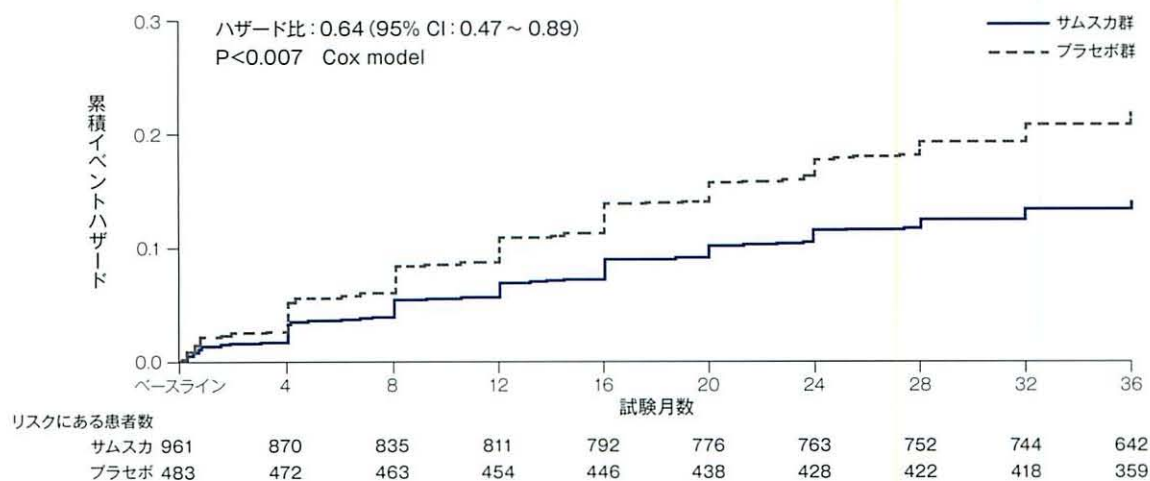


腎機能悪化(指標として血清クレアチニン値の逆数を用い、Week 3/漸増期終了時から25%の低下により判定)のイベント発生までの時間(再発を含む)を、サムスカ群とプラセボ群で比較した。

Torres, VE, et al.: N. Engl. J. Med., 367(25), 2407-2418, 2012

サムスカ群はプラセボ群に比べ腎臓痛のイベント(医学的介入を必要とする)を35.8%抑制しました。

腎臓痛の累積イベント発生率



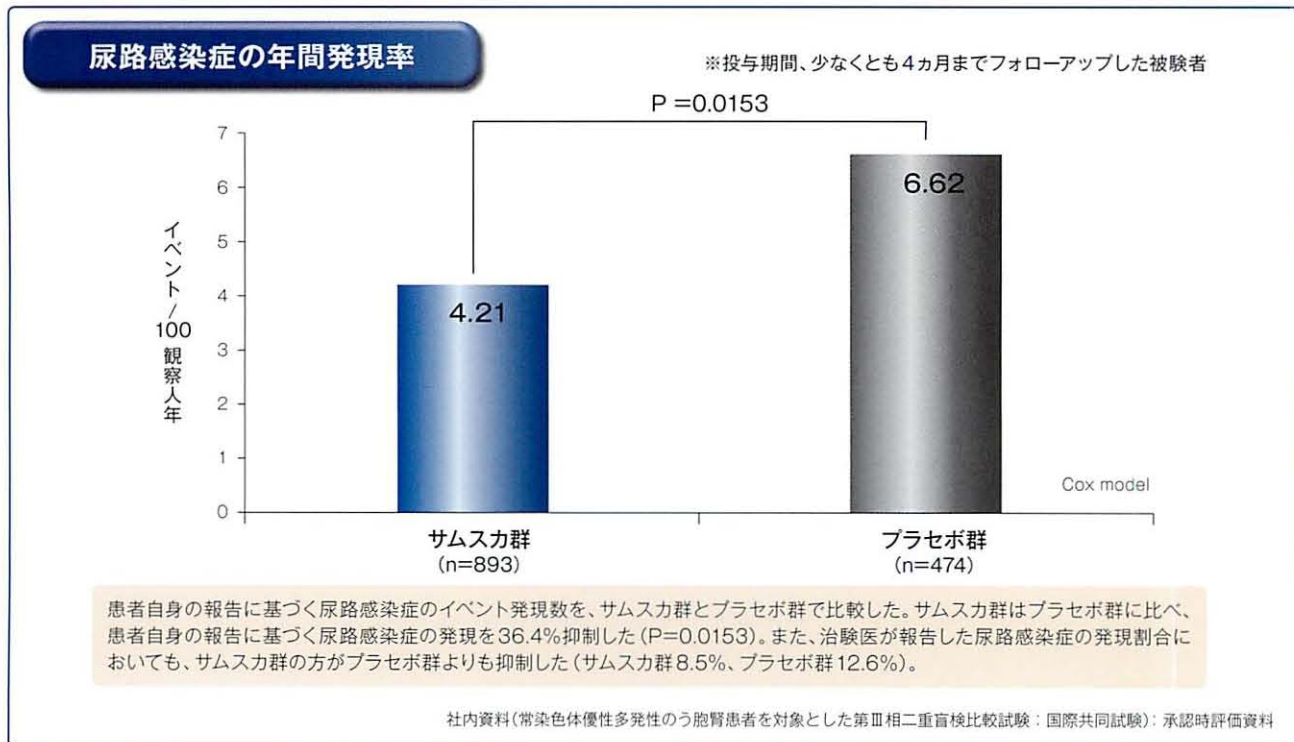
臨床的に問題となる腎臓痛(医学的介入が必要となる)のイベント発生までの時間(再発を含む)を、サムスカ群とプラセボ群で比較した。サムスカ群は4.73イベント/100観察年、プラセボ群は7.30イベント/100観察年。

Torres, VE, et al.: N. Engl. J. Med., 367(25), 2407-2418, 2012

サムスカ[®]錠の臨床成績 (国際共同第Ⅲ相臨床試験)

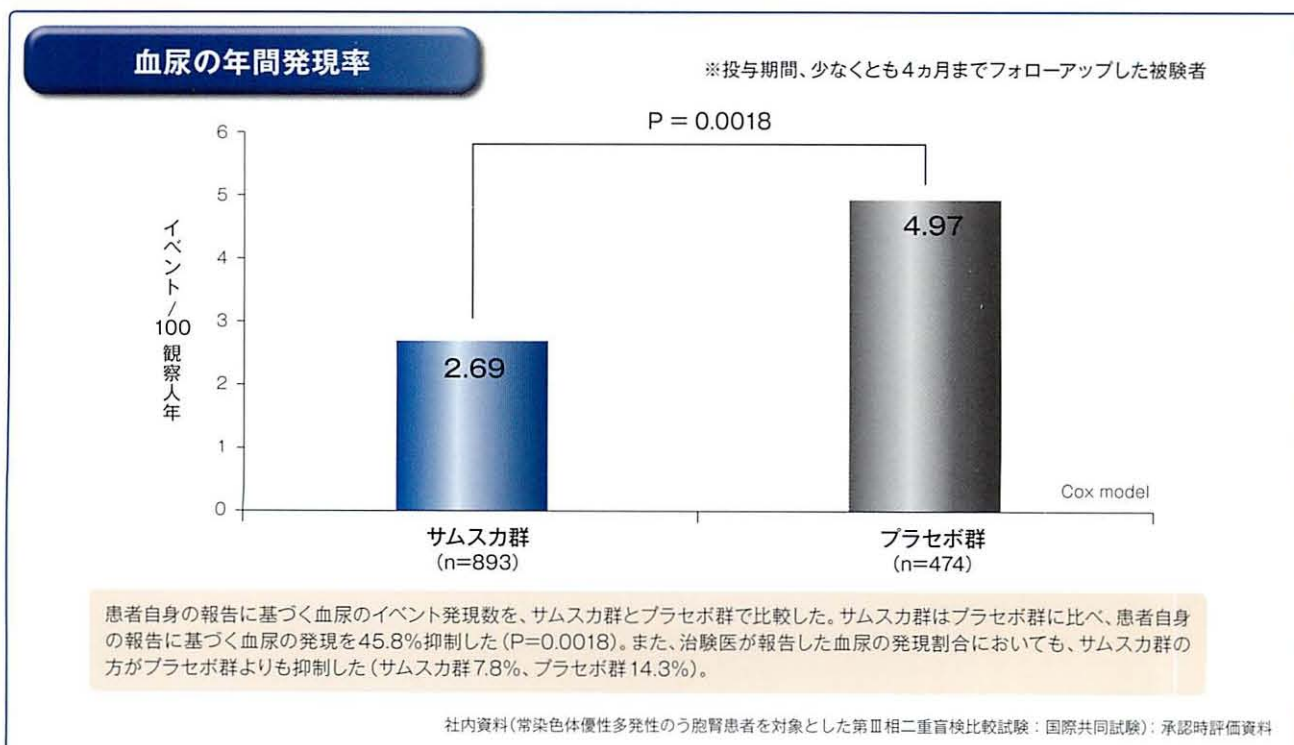
尿路感染症

サムスカ群は、プラセボ群に比べ、尿路感染症の発現を抑制しました。



血尿の発現率

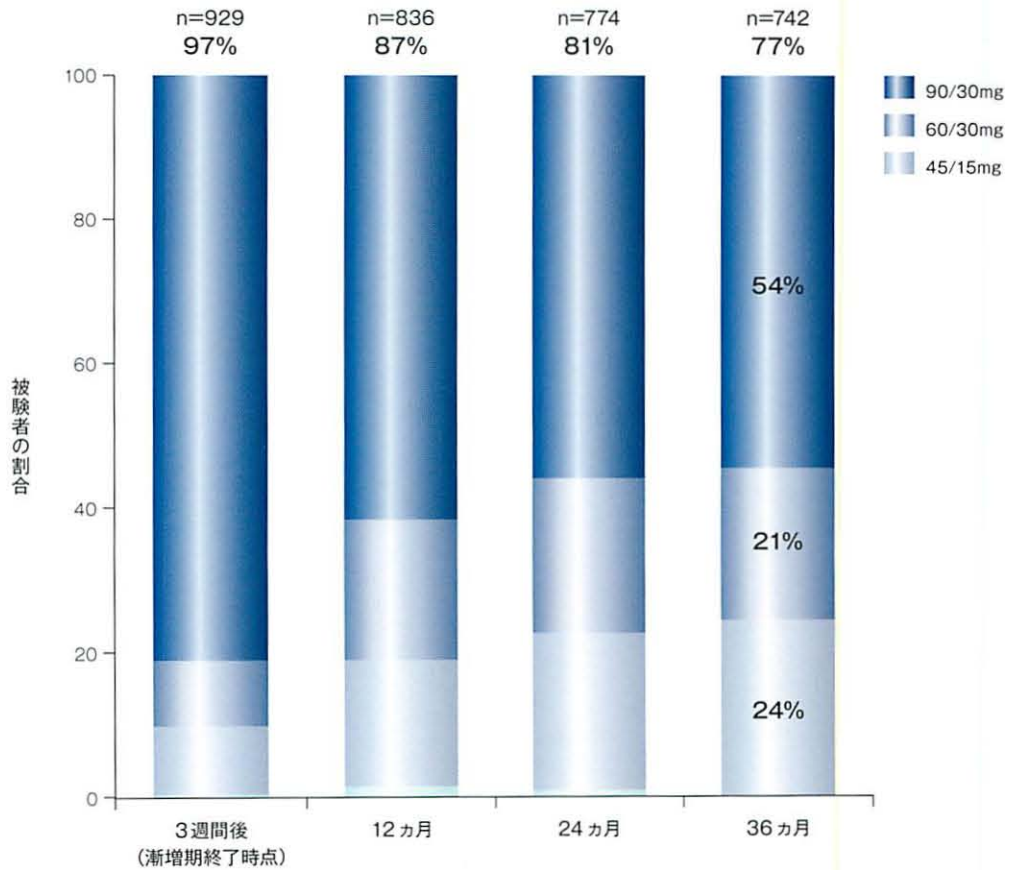
サムスカ群は、プラセボ群に比べ、血尿の発現を抑制しました。



投与量の推移

サムスカ群では36ヵ月後に54%の被験者が最高用量120mgを服用していました。

サムスカ群における投与量(最頻用量)の推移



社内資料(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)：承認時評価資料

サムスカ[®]錠の臨床成績

多かった有害事象および重篤な有害事象*

サムスカ群では97.9%の患者さんに臨床検査値の異常を含む副作用が認められました。主な副作用は、口渴、頻尿、多尿でした。

事象	サムスカ (961例)	プラセボ (483例)
	事象を発現した患者数 (%)	
有害事象		
口渴	531 (55.3)	99 (20.5)
高血圧	309 (32.2)	174 (36.0)
多尿	368 (38.3)	83 (17.2)
腎臓痛	259 (27.0)	169 (35.0)
頭痛	240 (25.0)	120 (24.8)
夜間尿	280 (29.1)	63 (13.0)
鼻咽頭炎	210 (21.9)	111 (23.0)
頻尿	223 (23.2)	26 (5.4)
背部痛	132 (13.7)	88 (18.2)
口内乾燥	154 (16.0)	59 (12.2)
クレアチニンレベル上昇	135 (14.0)	71 (14.7)
下痢	128 (13.3)	53 (11.0)
疲労	131 (13.6)	47 (9.7)
悪心	98 (10.2)	57 (11.8)
浮動性めまい	109 (11.3)	42 (8.7)
血尿	75 (7.8)	68 (14.1)
尿路感染	80 (8.3)	61 (12.6)
多飲症	100 (10.4)	17 (3.5)
重篤な有害事象		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.9)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.9)	2 (0.4)
胸痛	8 (0.8)	2 (0.4)
腎盂腎炎	5 (0.5)	5 (1.0)
腎嚢胞感染	6 (0.6)	4 (0.8)
腎嚢胞出血	3 (0.3)	4 (0.8)
頭痛	5 (0.5)	0
腎臓痛	1 (0.1)	4 (0.8)
虫垂炎	1 (0.1)	4 (0.8)
腎結石症	2 (0.2)	3 (0.6)
尿路感染	1 (0.1)	3 (0.6)
高血圧	1 (0.1)	3 (0.6)

*有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)に準じて分類された。

Torres, VE. et al.: N. Engl. J. Med., 367(25), 2407-2418, 2012より作成

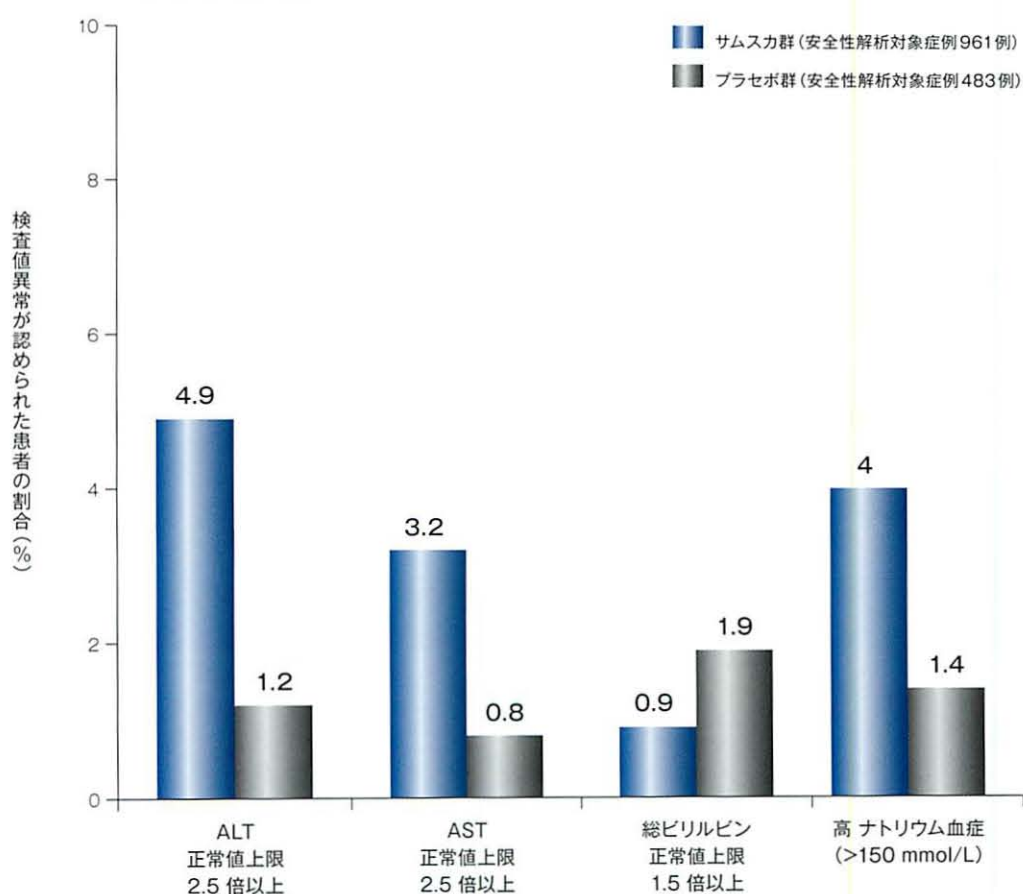
肝機能検査値の上昇、および高ナトリウム血症の頻度

サムスカ群ではプラセボ群と比較し、肝機能検査ALT、ASTにおいて、臨床的に重要と考えられる上昇(正常値上限の2.5倍以上の上昇)を示した患者の割合が高くなっていました。

また、血清ナトリウムについては、150mmol/Lを超える検査値異常を呈する患者さんの割合が、サムスカ群で4.0%、プラセボ群で1.4%認められました。

サムスカ錠は、肝酵素、及び血清ナトリウムに影響を与える可能性があるため、服用にあたっては、適切なモニタリングが必要であると考えられます。

肝機能検査値および血清ナトリウム値に異常が認められた患者の割合



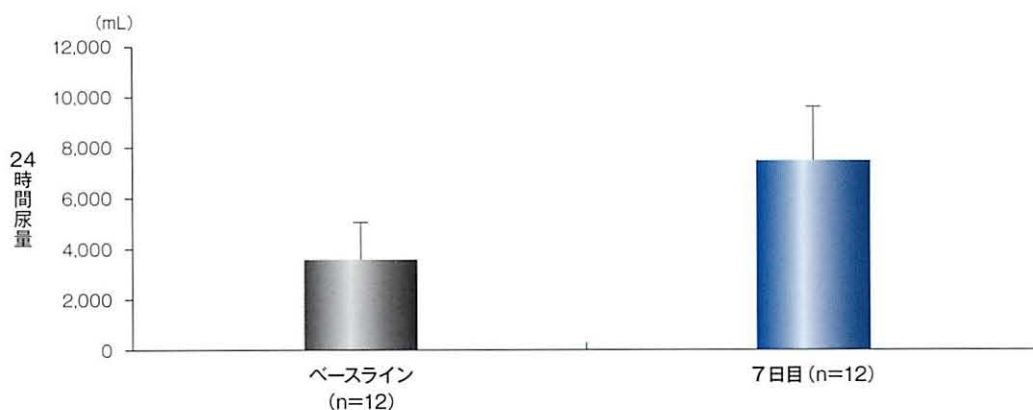
社内資料(最大用量の腎機能への影響): 承認時評価資料

サムスカ[®]錠の臨床成績

尿量に対する影響

サムスカ120mg(90mg+30mg)1日2回投与時の7日目における平均24時間尿量は約7,500mLでした。

最大用量における24時間尿量への影響 (海外データ)



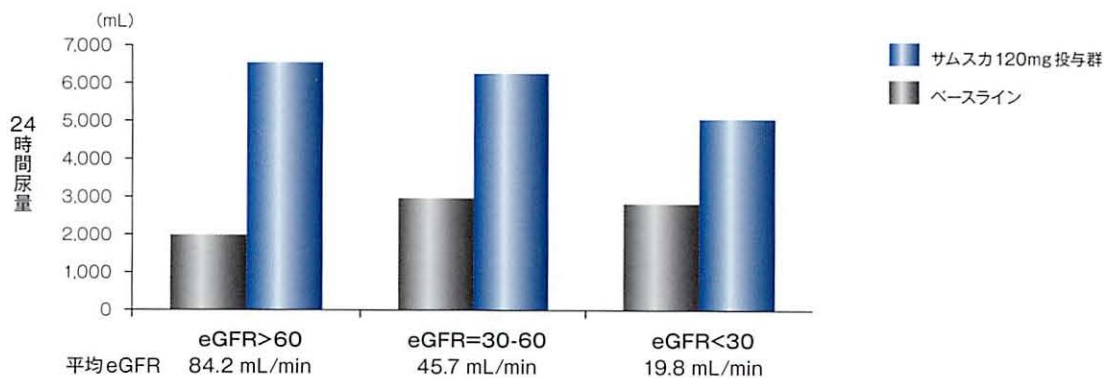
Mean±S.D.

対象：18～50歳で、推定糸球体ろ過率が60mL/min/1.73m²を超える (MDRD法による) 常染色体優性多発性のう胞腎患者25例
 方法：サムスカ90+30mg1日2回 (朝及び8時間後) を7日間投与し、ベースライン及び7日目の24時間尿量を測定した。

社内資料 (常染色体優性多発性のう胞腎を対象とした臨床薬理試験)：承認時評価資料

eGFR_{MDRD}<30mL/min/1.73m²群 (ステージ4の慢性腎臓病群) においても、尿量はベースラインと比較して増加しました (P<0.05)。

120mg投与の最終日 (投与21日目) における24時間尿量 (海外データ)



eGFR _{MDRD}	>60 mL/min/1.73 m ² (n=9)	30-60 mL/min/1.73 m ² (n=9)	<30 mL/min/1.73 m ² (n=9)
24時間尿量 (mL)	6,532.8±2,036.9	6,233.9±1,307.1	5,024.4±1,767.5

対象：常染色体優性多発性のう胞腎患者27例

方法：サムスカ45+15mg1日2回 (朝及び8時間後) を1週間投与し、忍容性が得られた場合は60+30mgを1週間、更に忍容性が得られた場合は90+30mgを1週間と用量を漸増し、24時間累積尿量を測定した。

社内資料 (最大用量の腎機能への影響)：承認時評価資料

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(モザバプタン塩酸塩等)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

投与前

- 血清ナトリウム濃度の確認
- 肝機能異常の確認

漸増時

- 血清ナトリウム濃度の確認
- 肝機能異常の確認

毎月

- 血清ナトリウム濃度の確認
- 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添付文書をご覧ください。

サムスカ錠 7.5mg・15mg・30mgの概要

販売名	サムスカ錠7.5mg	サムスカ錠15mg	サムスカ錠30mg
日本標準商品分類番号	87 2139、87 249		87 249
承認番号	22500AMX00010	22200AMX00956	22600AMX00552
薬価収載	2013年5月	2010年12月	2014年5月
販売開始	2013年6月	2010年12月	2014年5月
貯法	室温保存		
使用期限	製造後2年(外箱に表示)	製造後3年(外箱に表示)	製造後3年(外箱に表示)

【警告】

- I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合**
- 本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。
〔2. 重要な基本的注意 I-(4)、II-(6)〕の項及び〔4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照)
- II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合**
- II-1. 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。
- II-2. 特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。
〔2. 重要な基本的注意 III-(5)〕の項及び〔4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照)
- II-3. 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
〔〔禁忌〕II-5.〕の項、〔2. 重要な基本的注意 III-(2)、III-(3)〕の項、〔4. 副作用(1) 重大な副作用 4) 肝機能障害〕の項及び〔10. その他の注意(1)〕の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合**
- I-1. 本剤の成分又は類似化合物(モザパブタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- I-2. 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]
- I-3. 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。]
- I-4. 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。]
- I-5. 適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者[適切な水分補給が困難なため、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。]
- I-6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
- II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合**
- II-1. 本剤の成分又は類似化合物(モザパブタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- II-2. 口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者[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。]
- II-3. 高ナトリウム血症の患者[本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]
- II-4. 重篤な腎機能障害(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)のある患者[本剤の効果が期待できない。]
- II-5. 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞腎を除く)又はその既往歴のある患者[肝障害を増悪させるおそれがある。]
- II-6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

■組成・性状等

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
サムスカ錠 7.5mg	1錠中 トルバプタン 7.5mg	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、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
サムスカ錠 15mg	1錠中 トルバプタン 15mg	
サムスカ錠 30mg	1錠中 トルバプタン 30mg	

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 90
サムスカ錠 15mg	青色の割線入りの素錠		8 (直径)	3.1	約 180
サムスカ錠 30mg	青色の割線入りの四角形の素錠		7.4 (一辺)	3.1	約 174

■効能・効果

サムスカ錠 7.5mg

- ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
- 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
- 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
- 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

サムスカ錠 30mg

- 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)

効能・効果	錠 7.5mg	錠 15mg	錠 30mg
心不全における体液貯留	○	○	—
肝硬変における体液貯留	○	—	—
常染色体優性多発性のう胞腎	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

(効能・効果に関連する使用上の注意)

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合	本剤は他の利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等)と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。(〔2. 重要な基本的注意 I-(1)、II-(3)〕の項参照)
II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	II-1. 以下のいずれにも該当する場合に適用すること。 II-①両側総腎容積が750mL以上であること。 II-②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。](〔臨床成績〕の項参照) II-2. 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。](〔臨床成績〕の項参照)

■用法・用量

- 心不全における体液貯留の場合
通常、成人にはトルバプタンとして15mgを1日1回経口投与する。
- 肝硬変における体液貯留の場合
通常、成人にはトルバプタンとして7.5mgを1日1回経口投与する。

●常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合

通常、成人にはトルパブタンとして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)

用法・用量	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
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) (漸増) 1日120mg(朝90mg、夕方30mg)

《用法・用量に関連する使用上の注意》

I. 心不全における体液貯留の場合	<p>I-(1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕</p> <p>I-(2) 目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕</p> <p>I-(3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔臨床成績〕の項参照</p> <p>I-(4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(7.5mg)から開始することが望ましい。〔1. 慎重投与 I-(1)、I-(2)〕の項参照</p> <p>I-(5) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔2. 重要な基本的注意 I-(3)〕の項参照</p> <p>I-(6) CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕〔3. 相互作用〕の項及び〔薬物動態〕の項参照</p> <p>I-(7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。</p>
II. 肝硬変における体液貯留の場合	<p>II-(1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕</p> <p>II-(2) 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。</p> <p>II-(3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔臨床成績〕の項参照</p> <p>II-(4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(3.75mg)から開始することが望ましい。〔1. 慎重投与 I-(1)、I-(2)〕の項参照</p> <p>II-(5) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔2. 重要な基本的注意 II-(5)〕の項参照</p> <p>II-(6) CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕〔3. 相互作用〕の項及び〔薬物動態〕の項参照</p> <p>II-(7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。</p>
III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	<p>III-(1) 夜間頻尿を避けるため、夕方の投与は就寝前4時間以上空けることが望ましい。</p> <p>III-(2) 口渴感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔2. 重要な基本的注意 III-(1)〕の項参照</p> <p>III-(3) CYP3A4 阻害剤との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕〔3. 相互作用〕</p>

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

III-(4) 重度の腎機能障害のある患者では減量すること。〔クレアチニンクリアランス30mL/min未満の患者で本剤の血漿中濃度が増加する。〕〔薬物動態〕の項参照

■ ※使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

I. 心不全及び肝硬変における体液貯留の場合	<p>I-(1) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕〔2. 重要な基本的注意 I-(5)、II-(7)〕の項参照</p> <p>I-(2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔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。〕〔4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症〕の項及び〔5. 高齢者への投与〕の項参照</p> <p>I-(3) 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。〕〔2. 重要な基本的注意 I-(6)、II-(8)〕の項参照</p> <p>I-(4) 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。〕〔4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全〕の項参照</p> <p>I-(5) 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。〕</p>
II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	<p>II-(1) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔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。〕〔4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症〕の項及び〔5. 高齢者への投与〕の項参照</p> <p>II-(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。〕〔2. 重要な基本的注意 III-(7)〕の項参照</p> <p>II-(3) 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。〕〔4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全〕の項参照</p>

2. 重要な基本的注意

I. 心不全における体液貯留の場合	<p>I-(1) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。</p> <p>I-(2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるため、口渴感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。</p> <p>I-(3) 本剤の利尿作用に伴い、口渴、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。〔4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照</p> <p>I-(4) 本剤投与開始後24時間以内に利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに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。〔4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症〕の項参照</p> <p>I-(5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。〔1. 慎重投与 I-(1)〕の項参照</p> <p>I-(6) 本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。〔1. 慎重投与 I-(3)〕の項参照</p> <p>I-(7) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。〔4. 副作用(1) 重大な副作用 4) 肝機能障害〕の項及び〔10. その他の注意(1)〕の項参照</p> <p>I-(8) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p>
II. 肝硬変における体液貯留の場合	<p>II-(1) 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能を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。</p> <p>II-(2) 本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うこと。〔4. 副作用(1) 重大な副作用 4) 肝機能障害〕の項及び〔10. その他の注意(1)〕の項参照</p>

- II-(3)本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- II-(4)本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、口渴感等の患者の状態を観察し、適切な水分補給を行い、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- II-(5)本剤の利尿作用に伴い、口渴、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照)
- II-(6)本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～8時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始2日後並びに3～5日後に1回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照)
- II-(7)血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。(「1. 慎重投与 I-(1)」の項参照)
- II-(8)本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。(「1. 慎重投与 I-(3)」の項参照)
- II-(9)肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- II-(10)めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

- III-(1)本剤の使用にあたっては、適切な水分補給が必要なため、次の点に注意すること。
 - III-①飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合は、本剤を減量あるいは休薬すること。
 - III-②用量を増量又は減量する時は、急激な体重変化に注意すること。
 - III-③増量直後には特に口渴、脱水などの症状に注意すること。
- III-(2)本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1日120mg投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。
- III-(3)本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用 4)肝機能障害」の項及び「10. その他の注意(1)」の項参照)
- III-(4)投与開始前に脱水症状が認められた場合は、脱水症状が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。
- III-(5)高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月1回は測定すること。異常が認められた場合は、減量又は中止すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照)
- III-(6)投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるので、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。
- III-(7)本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。(「1. 慎重投与 II-(2)」の項参照)
- III-(8)本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。
- III-(9)失神、意識消失、めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- III-(10)本剤の投与により緑内障があらわれることがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。また、P 糖蛋白の基質であるとともに、P 糖蛋白への阻害作用を有する。(「薬物動態」の項参照)
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、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。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開始すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)	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」の項参照)
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	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ので、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。(「薬物動態」の項参照)
ジゴキシン	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。(「薬物動態」の項参照)
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 スピロラクトン、トリアムテレン 等 抗アルドステロン薬 エプレレノン 等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩 等 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム 等 レニン阻害薬 アリスケレンフマル酸塩 等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。
バソプレシン誘導体 デスマレシン酢酸塩水和物 等	本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が减弱するおそれがある。	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。

4. 副作用

心不全における体液貯留の場合

国内臨床試験において、安全性解析対象症例 213 例中 143 例(67.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渴 65 件(30.5%)、BUN 上昇 28 件(13.1%)、血中尿酸上昇 20 件(9.4%)等であった。(承認時)

肝硬変における体液貯留の場合

国内臨床試験において、安全性解析対象症例 266 例中 162 例(60.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渴 83 件(31.2%)、頻尿 45 件(16.9%)等であった。(効能追加時)

常染色体優性多発性のう胞腎の場合

国際共同試験において、安全性解析対象症例 961 例中(日本人 118 例を含む) 851 例(日本人 117 例を含む) (88.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渴 677 件(70.4%)、頻尿 503 件(52.3%)、多尿 366 件(38.1%)、頭痛 135 件(14.0%)、多飲症 100 件(10.4%)等であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

- 1) 腎不全(1%未満)：腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 血栓塞栓症(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ため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 高ナトリウム血症(1～5%未満)：本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、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。(「2.

重要な基本的注意 I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)、III-(5)の項参照

- 4) 肝機能障害(5%以上): AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
 (2. 重要な基本的注意 I-(7)、II-(2)、III-(3)の項参照)
- 5) ショック、アナフィラキシー(頻度不明*): ショック、アナフィラキシー(全身発赤、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 過度の血圧低下(頻度不明*)、心室細動(頻度不明*)、心室頻拍(1%未満): 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 肝性脳症(1%未満): 肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。
- 8) 汎血球減少、血小板減少(頻度不明*): 汎血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明**
精神神経系	頭痛、めまい	不眠症	失神、意識消失、睡眠障害、嗜眠、傾眠、ナルコレプシー、注意力障害、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、錯覚、不安、うつ病、リビドー減退、神経過敏、パニック発作	
消化器	口渇、便秘	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、舌苔、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、臍ヘルニア、食欲亢進、呼吸臭、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、低リン酸血症、CK(CPK)上昇	血中抗利尿ホルモン増加
腎臓・泌尿器	頻尿、多尿、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、痒疹	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、発汗	
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、口腔咽喉痛、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	

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明**
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、乳房囊腫、易刺激性、LDH上昇、耳鳴	不正子宮出血

*: 自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。
 **: 常染色体優性多発性のう胞腎の国内臨床試験のみで認められた副作用を頻度不明とした。

5. 高齢者への投与
 一般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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 (1) 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。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。[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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]
7. 小児等への投与
 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
8. 過量投与
 徴候、症状: 多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渴が予想される。
 処置: 呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。
9. 適用上の注意
 薬剤交付時: 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
10. その他の注意
 (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(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%))。なお、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ヵ月の間に認められた。
 (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。

■承認条件

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

- 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。
- 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。

■包装

サムスカ錠 7.5mg : [PTP] 20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)
 サムスカ錠 15mg : [PTP] 20錠(10錠×2)、100錠(10錠×10)
 サムスカ錠 30mg : [PTP] 10錠(10錠×1)

◇本剤の詳細については、添付文書をご参照ください。また、「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。



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。
<http://www.otsuka.co.jp/medical/>