

日本標準商品分類番号	
錠7.5mg、15mg	錠30mg
87 2139、87 249	87 249
薬価基準収載	薬価基準未収載

2014年3月(改訂第6版)

市販直後調査

平成 26 年 3 月～平成 26 年 9 月

対象：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

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

●V₂-受容体拮抗剤●

劇薬、処方せん医薬品*

サムスカ®錠7.5^{mg}
サムスカ®錠15^{mg}
サムスカ®錠30^{mg}

トルバプタン錠

Samsca® tablets

*：注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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）」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。〕
- Ⅰ-4. 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。〕
- 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）

製造販売元



Otsuka 大塚製薬株式会社

目 次

はじめに	- 1 -
効能・効果	- 4 -
用法・用量	- 5 -
警 告	- 6 -
禁 忌（次の患者には投与しないこと）	- 9 -
効能・効果	- 12 -
《効能・効果に関連する使用上の注意》	- 13 -
用法・用量	- 14 -
《用法・用量に関連する使用上の注意》	- 14 -
使用上の注意	- 20 -
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	- 20 -
2. 重要な基本的注意	- 23 -
3. 相互作用	- 32 -
4. 副作用	- 38 -
(1) 重大な副作用	- 39 -
(2) その他の副作用	- 52 -
副作用の種類別発現頻度一覧表	- 53 -
5. 高齢者への投与	- 63 -
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	- 64 -
7. 小児等への投与	- 65 -
8. 過量投与	- 65 -
9. 適用上の注意	- 65 -
10. その他の注意	- 66 -
引用文献	- 67 -

はじめに

サムスカ錠の有効成分であるトルバプタンは、大塚製薬株式会社において電解質排泄の増加を伴わず過剰な水のみを排泄する「水利尿薬」を目指して開発された、合成された非ペプチド性のバソプレシン V_2 -受容体拮抗薬です。トルバプタンは、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより水利尿作用を示し、塩類排泄を増加させずに更なる利尿を得ることが期待され、心不全及び肝硬変における体液貯留の患者に対して臨床開発が行われました。また、水利尿作用とは異なる腎のう胞細胞でのcAMP産制抑制に伴う腎容積増大抑制作用が期待され、多発性のう胞腎患者に対して臨床開発が行われました。

＜心不全における体液貯留の開発の経緯＞

心不全における体液貯留の治療の基本は水・ナトリウム貯留を防ぐことであり、利尿薬が適応されます。利尿薬は、心不全患者の体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血等）を軽減するための最も有効な薬剤です。心不全における体液貯留に対して使用される利尿薬は、主に塩類排泄型ですが、その作用から低ナトリウム血症、低カリウム血症等の血清電解質低下や、降圧作用によるめまい、ふらつきが発現することがあるため、塩類排泄型利尿薬を増量・追加できないような心不全患者に対しては、塩類排泄を増加させない新しい作用機序の利尿薬が求められていました。一方、電解質の低下や低血圧等の副作用の懸念がない場合でも、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化等により、既存の利尿薬の効果が減弱し、効果不十分な場合もあります。そのような心不全患者に対しては、併用効果が期待できる作用機序の異なる利尿薬が求められていました。

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、ループ利尿薬（単独、サイアザイド系利尿薬の併用、抗アルドステロン薬の併用）による治療中の患者を対象とし、これら利尿薬治療によっても体液貯留が認められる患者を対象として有効性が確認され、2010年10月に「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」を効能・効果として、製造販売承認を取得しました。

＜肝硬変における体液貯留の開発の経緯＞

肝硬変における体液貯留の治療の基本は、安静と塩分制限ですが効果不十分な場合、次に利尿薬が選択されます（肝硬変診療ガイドライン）。利尿薬は、肝硬変における体液貯留を軽減するための最も有効な薬剤です。薬物治療で十分な効果が認められない場合には、腹水穿刺排液法、腹水濾過濃縮再静注法という侵襲的治療や、腹膜・頸静脈シャント、経頸静脈肝内門脈大循環シャント術などの外科的治療が選択されます。

肝硬変における体液貯留には上記のとおり利尿薬が繁用されていますが、種々の問題点があり、電解質の低下や腎機能の悪化の懸念により既存の利尿薬で効果不十分な場合や低アルブミン血症でも利尿効果が期待できる利尿薬が求められていました。

トルバプタンの薬理作用から、既存の利尿薬の副作用である電解質異常（低ナトリウム血症）やその懸念から既存の利尿薬が増量できない場合でも、既存の利尿薬に追加投与することにより、電解質排泄を増加させることなく、体液貯留状態を改善することが期待されます。腎機能

への影響も少なく、腎機能の悪化を引き起こす懸念から既存の利尿薬の増量ができない場合においても、追加投与により同様に体液貯留状態を改善することが期待されます。また、既存の利尿薬と作用機序が異なることから、低アルブミン血症などにより、高用量の利尿薬を投与しても体液貯留状態に対する効果が不十分な場合にも、同様に改善効果が期待されます。

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用による治療中の患者を対象とし、これら利尿薬治療によっても体液貯留が認められる患者を対象として有効性が確認され、2013年9月には、「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」の効能・効果が追加されました。

<常染色体優性多発性のう胞腎の開発の経緯>

常染色体優性多発性のう胞腎（Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease以下、ADPKD）は、PKD遺伝子変異により、両側腎臓に多数ののう胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる遺伝性のう胞性腎疾患です。ADPKD患者では、のう胞は胎生期からすでに形成されているといわれており、のう胞は加齢とともに増大し、腎機能は進行性に低下します。糸球体濾過量（以下、GFR）は40歳頃から低下し始め、70歳までに約半数の患者が末期腎不全に至ります。

国内及び海外共にADPKDの腎臓ののう胞増大の原因を直接治療する方法はなく、高血圧や腹痛又は側腹痛（腎臓痛）等の合併症に対する対症療法が中心となっています（2014年2月現在）。ADPKD患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（以下、TEMPO 試験）において、トルバプタンの3年間の長期投与による有効性及び安全性が確認されたことから、2014年3月に「腎容積が増大しており、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」の効能・効果が追加されました。なお、トルバプタンは2006年8月11日に希少疾病用医薬品に指定されています。

サムスカ錠15mgは2010年10月に、同錠7.5mgは2013年2月に、同錠30mgは2014年3月に製造販売承認を取得しました。

海外では、承認されている効能・効果は異なりますが、欧米を含め40ヵ国以上で承認されています（2014年2月現在）。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助としてご活用願えれば幸甚に存じます。

本剤の【**効能・効果**】である「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」は、「**市販直後調査**」の対象となっておりますので、承認から6カ月間、先生方には新医薬品である本剤の安全使用にご留意の上、慎重にご使用いただくとともに、製薬企業においては副作用等の安全性情報のより一層迅速な把握及び提供を行い安全性確保に努めることが求められています。この制度の趣旨をご理解いただくとともにご協力を賜りたくお願い申し上げます。

また、本剤の【**効能・効果**】である「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」では、承認条件として、以下の措置を実施しておりますので、ご協力賜りたくお願い申し上げます。

【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

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。
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。

(添付文書)

お願い

弊社医薬品で副作用等を経験されました場合には弊社医薬情報担当者（MR）までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

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

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。

<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）

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）

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、外来患者に対する使用経験はありません。

本剤投与時、特に本剤の効果が強く出る投与初期は、急激な水利尿により高ナトリウム血症や脱水症状を引き起こすおそれがあり、国内市販後（心不全における体液貯留）において、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。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※を来すおそれがあります。本剤の投与を開始又は再開する際は、入院下で血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状などを注意深く観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、投与開始又は再開日には頻回に血清ナトリウム濃度を測定し（心不全における体液貯留の場合は、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後、肝硬変における体液貯留の場合は、少なくとも投与開始4～8時間後）、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

「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」の項の解説もご参照ください。

※橋中心髄鞘崩壊症（Central pontine myelinolysis : CPM）とは^{1～3)}

CPM は、急性に出現する橋中心部の対称性の脱髄病変であり、脳橋部を中心とした周辺の髄鞘が変性を来し、意識障害と異常な精神症状を呈する疾患として報告されている。

CPM は、慢性アルコール中毒患者に多くみられるほか、低栄養状態、嘔吐、下痢、熱傷、利尿薬投与、水中毒、腎不全、肝不全、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）など、種々の病態に伴う低Na血症の急激な補正が重要な発症要因とされる。

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ある。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、痙攣などがあり、昏睡を含む意識障害、せん妄や錯乱、閉じ込め症候群など精神状態の異常も出現する。

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。

(解説)

ADPKDに対する本剤の最適な治療結果を得るためには、ADPKD病態に精通かつ本剤の安全性及び有効性のプロファイルを熟知した医師により、投与が適切と判断された患者のみを対象とする必要があります。

また、本剤の投与を受ける患者においては、本剤の効能を正しく理解され、重篤な肝機能障害が発現するおそれ、適切な水分補給や定期的な血液検査が必要といった不利益も納得された上で投与を受けていただく必要があります。そのため、患者へ十分な説明を行い、書面で同意の得られた患者へ投与を行ってください。

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）

(解説)

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。

特に投与初期や漸増期に、本剤の効果が強く出た結果、急激な水利尿により高ナトリウム血症や脱水症状を引き起こすおそれがあります。そのため、この時期には特に注意が必要であることから、少なくとも投与開始は入院下で行い、患者を慎重に観察してください。また、患者自身に脱水等のリスク及び適切な水分補給の必要性を理解させ自己管理を徹底させること、及び定期的なモニタリングが重要であることから設定しました。

血清ナトリウムの検査は、本剤の投与開始前、用量漸増期における来院毎、及び投与中には少なくとも月1回、実施してください。

「**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**」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

本剤投与による重篤な肝機能障害が報告されています。本剤による重篤な肝機能障害の発現及び発現後の重篤化を回避するために、肝機能検査の実施頻度に関する注意を設定しました。

肝機能検査は、本剤の投与開始前、増量時、及び投与中には少なくとも月1回、必ず実施してください。

異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

「**【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)**」の項の解説もご参照ください。

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（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等のベンゾアゼピン環を有する化合物）に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けてください。ベンゾアゼピン環を有する化合物には、モザバプタン塩酸塩以外に、ベナゼプリル塩酸塩、ミルタザピン等があります。

なお、本剤は有効成分としてトルバプタン、添加物として乳糖水和物、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を含有しております。

I-2. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕

（解説）

本剤は、腎集合管のバソプレシン V_2 -受容体に拮抗し、自由水の再吸収を抑制する水利尿薬であるため、無尿の患者に投与しても本剤の利尿効果が期待できません。

I-3. 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。〕

（解説）

口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者は適切な水分補給ができないため、本剤を投与した場合、循環血漿量の過度の減少が起こり、高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。

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。〕

（解説）

正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた高ナトリウム血症の患者に本剤を投与した場合、本剤の水利尿作用により血清ナトリウム濃度が上昇し、高ナトリウム血症が増悪するおそれがあります。

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。〕

（解説）

適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者に本剤を投与した場合、適切な水分補給がされないため、循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。

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）

（解説）

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ます。

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ますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けてください。

「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項の解説もご参照ください。

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（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分又は類似化合物（モザバプタン塩酸塩等のベンゾアゼピン環を有する化合物）に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けてください。

ベンゾアゼピン環を有する化合物には、モザバプタン塩酸塩以外に、ベナゼプリル塩酸塩、ミルタザピン等があります。なお、本剤は有効成分としてトルバプタン、添加物として乳糖水和物、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を含有しております。

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。〕

（解説）

口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者は適切な水分補給ができないため、本剤を投与した場合、循環血漿量の過度の減少が起こり、高ナトリウム血症及び脱水状態に至るおそれがあります。

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。〕

（解説）

正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた高ナトリウム血症の患者に本剤を投与した場合、本剤の水利尿作用により血清ナトリウム濃度が上昇し、高ナトリウム血症が増悪するおそれがあります。

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。〕

（解説）

本剤の適応症である「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」の最終的な目的は、腎不全や透析に至るまでの時間を延ばすといった結果を期待するものです。そのため、すでに重篤な腎機能障害（eGFR15 mL/min/1.73m²未満）に至っている患者においてはそれを期待できません。

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。〕

（解説）

本剤投与による、重篤な肝機能障害が報告されています。肝機能障害又はその既往のある患者において、本剤を投与した場合に、肝障害を増悪させるおそれがありますので、このような患者には本剤の投与を避けてください。

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）

（解説）

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ます。

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ますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けてください。

「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させません。心不全及び肝硬変における体液貯留に対して国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、他の利尿薬に本剤の追加投与で実施しています。

したがって、本剤単独での使用経験はなく、その有効性及び安全性は確立しておりません。

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）治療において効果が十分でなく、体液貯留状態が存在する場合に、本剤を使用してください。

なお、承認時及び効能追加承認時までの国内臨床試験において、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はありません。

「**2. 重要な基本的注意** I-(1)、II-(3)」の項の解説もご参照ください。

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、腎容積の増加が早いと推定される患者を対象を組み入れた。〕（「**【臨床成績】**」の項参照）

（解説）

本剤の第Ⅲ相臨床試験（TEMPO試験）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%/年以上である患者さんであるため、治療開始前に、腎容積を測定し、適格性をご確認ください。

II-2. 投与開始時のクレアチニークリアランスが 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ークリアランスが 60mL/min 以上の患者を組み入れた。〕（「**【臨床成績】**」の項参照）

（解説）

本剤の第Ⅲ相臨床試験（TEMPO試験）では、比較的腎機能が保持されている患者を組み入れました。そのため、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。

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。

<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

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。〕

（解説）

本剤は、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者の体液貯留所見（下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大）を改善したが、症状消失後の維持に関する有効性は確認していないことから、体液貯留所見が消失した場合は、本剤の投与を中止してください。

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。〕

（解説）

本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。したがって、心不全における体液貯留に伴う所見の全てが消失していなくても目標体重（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）まで回復した場合は、漫然と投与を継続しないでください。

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）

（解説）

本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。したがって、体液貯留状態が改善しない場合には、更に投与を継続しても効果が期待できないことから、漫然と本剤の投与を継続しないでください。

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）

（解説）

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度125mEq/L未満）の患者では、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発現するおそれがあります。また、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと考えられます。

「**1. 慎重投与** I-(1)、I-(2)」の項の解説もご参照ください。

I-(5) 口渇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）

（解説）

口渇感が持続する場合には、本剤の投与で利尿作用が過剰に発現したことが考えられますので、患者の状態を観察しながら減量を考慮するなど注意して投与してください。

「**2. 重要な基本的注意** I-(3)」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されと考えられています。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おそれがありますので、併用に当たっては注意してください。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などを考慮してください。

「**3. 相互作用**」の項の解説もご参照ください。

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。

(解説)

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、午前中に投与することにより、夜間の排尿を避けられると考えられます。

II. 肝硬変における体液貯留の場合

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。〕

(解説)

本剤は、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者の体液貯留所見（腹水量、腹囲、下肢浮腫）を改善したが、症状消失後の維持に関する有効性は確認していないことから、体液貯留所見が消失した場合は、本剤の投与を中止してください。

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。

(解説)

本剤の投与による重篤な肝機能障害が、国内市販後（心不全における体液貯留）及び常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とする臨床試験で報告されています。また、本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用の有効性及び安全性は確認されておりません。したがって、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が良好にコントロールされている状態まで回復した場合は、漫然と投与を継続せず、本剤の必要最小限の期間の使用にとどめてください。

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）

(解説)

本剤は、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はありません。したがって、体液貯留状態が改善しない場合には、更に投与を継続しても効果が期待できないことから、漫然と本剤の投与を継続しないでください。

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)

(解説)

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度125mEq/L未満）の患者では、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発現するおそれがあります。また、高齢者、低体重、動脈硬化症などの患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な副作用を発現するおそれがあり、急激な循環血漿量の減少は避けるべきであると考えられます。したがって、急激な血清ナトリウム濃度の上昇や循環血漿量の減少により、重篤な副作用発現リスクの高い患者に対しては、より利尿作用の弱い半量 (3.75mg) から投与を開始することが望ましいと考えられます。

「**1. 慎重投与** I-(1)、I-(2)」の項の解説もご参照ください。

Ⅱ-(5) 口渇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)

(解説)

口渇感が持続する場合には、本剤の投与で利尿作用が過剰に発現したことが考えられますので、患者の状態を観察しながら減量を考慮するなど注意して投与してください。

「**2. 重要な基本的注意** Ⅱ-(5)」の項の解説もご参照ください。

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）

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されと考えられています。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おそれがありますので、併用に当たっては注意してください。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などを考慮してください。

「**3. 相互作用**」の項の解説もご参照ください。

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。

(解説)

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、午前中に投与することにより、夜間の排尿を避けられると考えられます。

Ⅲ. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

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。

(解説)

本剤は水利尿作用を有しており、尿量を増加させます。常染色体優性多発性のう胞腎患者に本剤120mgを1日2回に分けて反復経口投与した時の T_{max} は2.0hであったことから、夕方の投与は、できるだけ就寝前4時間以上空けることにより、夜間頻尿を避けられると考えられます。

Ⅲ-(2) 口渇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）

(解説)

口渇感が持続する場合には、本剤の投与で利尿作用が過剰に発現したことが考えられますので、患者の状態を観察しながら減量を考慮するなど注意して投与してください。

「2. 重要な基本的注意Ⅲ-(1)」の項の解説もご参照ください。

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」の項及び【薬物動態】の項参照）

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)

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されと考えられています。CYP3A4阻害作用を有する薬剤や食物を本剤と併用した場合、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を避けることが望まれます。やむを得ず併用する場合は、CYP阻害作用の程度に応じた、本剤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。

相互作用に関するFDAのドラフトガイダンス*におけるCYP阻害剤の分類は、強力（AUCが5倍以上増加又はクリアランスが80%を超える低下。イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）、中等度（AUCが2倍以上5倍未満の増加又はクリアランスが50～80%低下。シプロフロキサシン、ジルチアゼム等）、弱い（AUCが1.25倍以上2倍未満の増加又はクリアランスが20～50%低下。アミオダロン、アムロジピン等）とされています。

健康成人における相互作用試験において、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倍となったことか

ら1/4量への減量を設定しました。

中等度のCYP3A4阻害剤に分類される薬剤の相互作用試験は実施しておりませんが、ケトコナゾールと併用した場合の結果から、中等度のCYP3A4阻害剤に分類される薬剤においても、FDAの分類に相当する影響が認められるものと考えられます。なお、同じ中等度に分類される薬剤においても、本剤に対する影響は薬剤により一律ではないと考えられますが、中等度の分類基準（クリアランスが50～80%低下）の中央値（クリアランスが65%低下）に相当する薬剤を想定するとAUCが約2.9倍 $[1/(1-0.65)]$ となることから、中等度又は弱いCYP3A4阻害剤との併用時には1/2量への減量を設定しました。

「3. 相互作用」の項の解説もご参照ください。

*：相互作用に関するFDAのドラフトガイダンス（41～42ページ）

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>

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）

（解説）

クレアチニンクリアランス30 mL/min 未満の被験者において、本剤の血漿中遊離型濃度が増加したというデータが得られていることから、重度の腎機能障害のある患者では本剤を減量してください。なお、eGFR15mL/min/1.73m²未満の患者は禁忌に該当するため、サムスカ錠を投与しないでください。

<参考：海外データ>

【薬物動態】

腎障害(外国人による成績)：腎機能の程度の異なる被験者 ($C_{cr}<30\text{mL/min}$ 、 $C_{cr}=30\sim60\text{mL/min}$ 及び $C_{cr}>60\text{mL/min}$) に本剤 60mg を投与した時の AUC は、それぞれ 7,360ng・h/mL、6,980ng・h/mL 及び 3,890ng・h/mL であった。また、血漿中遊離型分率は、それぞれ 1.2%、0.6%及び 1.0%であった。血漿中遊離型分率を用いて算出した血漿中遊離型濃度の AUC は、 $C_{cr}<30\text{mL/min}$ 、 $C_{cr}=30\sim60\text{mL/min}$ 及び $C_{cr}>60\text{mL/min}$ でそれぞれ 71.8ng・h/mL、36.4 ng・h/mL 及び 37.5ng・h/mL であった。

(添付文書)

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

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）

（解説）

低ナトリウム血症の患者では、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発現するおそれがあります^{4, 5)}。

投与初期の急激な血清ナトリウム濃度の上昇を防ぐため、入院下で投与を開始し、頻回に血清ナトリウム濃度を測定するとともに、尿量及び臨床症状等を注意深く観察してください。

「**2. 重要な基本的注意** I-(5)、II-(7)」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

重篤な冠動脈疾患、脳血管疾患を有する患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。また、高齢者では、口渇感等を訴える事が少なく過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。

「**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**」の項の解説もご参照ください。

I-(3) 高カリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕（「**2. 重要な基本的注意** I-(6)、II-(8)」の項参照）

（解説）

高カリウム血症の患者では、本剤の水利尿作用により、循環血漿量が減少した際には、血清カリウム濃度が更に上昇し、高カリウム血症が増悪するおそれがあります。

「**2. 重要な基本的注意** I-(6)、II-(8)」の項の解説もご参照ください。

<参考>

高カリウム血症及び血清カリウム濃度を上げる薬剤

トルバプタンの投与に伴い細胞外液量が急激に減少し、血清カリウム濃度が上昇する可能性がある。血清カリウム濃度を上昇させることが知られている薬剤を投与中の患者及び血清カリウム濃度が 5mEq/L を超える患者では、投与開始後、血清カリウム濃度をモニターすること。

<米国添付文書 WARNINGS AND PRECAUTIONS>

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）

（解説）

重篤な腎障害のある患者では、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ります。

「**4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全**」の項の解説もご参照ください。

I-(5) 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。〕

（解説）

肝性脳症を現有もしくはその既往のある患者においては、本剤投与後の患者の状態の変化により、意識レベルの低下や、肝性脳症が再発するおそれがあります。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ので、慎重に投与してください。

II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合

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）

（解説）

重篤な冠動脈疾患、脳血管疾患を有する患者では、急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。また、高齢者では、口渴感等を訴える事が少なく過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。

「**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**」の項の解説もご参照ください。

II-(2) 高カリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕（「**2. 重要な基本的注意 III-(7)**」の項参照）

（解説）

高カリウム血症の患者では、本剤の水利尿作用により、循環血漿量が減少した際には、血清カリウム濃度が更に上昇し、高カリウム血症が増悪するおそれがあります。

「**2. 重要な基本的注意 III-(7)**」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

腎機能が低下している患者では、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ります。

「**4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全**」の項の解説もご参照ください。

2. 重要な基本的注意

I .心不全における体液貯留の場合

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。

(解説)

本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させません。心不全における体液貯留の治療においては、ナトリウム及び水分を排泄する必要があると考えられておりますので、ナトリウム排泄を増加させる他の利尿薬と併用してください。

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。

(解説)

本剤は、選択的に水を排泄する水利尿薬です。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ります。本剤投与中は、口渇感等の患者の状態を十分に観察し、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してください。

I -(3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、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）

(解説)

本剤の利尿作用が急激にあらわれた場合、循環血漿量の減少により血液濃縮を来すおそれがあります。観察を十分に行い、口渇、脱水などの症状が認められた場合には、適切な水分補給を行うようご指導ください。

「**4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**」の項の解説もご参照ください。

I-(4) 本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 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）

（解説）

急激な血清ナトリウムの上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。本剤投与開始後24時間以内は、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してください。また、投与開始から1週間程度の期間に血清ナトリウム濃度の上昇が認められた重篤な高ナトリウム血症の副作用症例が報告されているため、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、適宜測定してください。

「**4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度125mEq/L未満）の患者に本剤を投与した場合、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発現するおそれがあります。橋中心髄鞘崩壊症の発現を防ぐため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

「**1. 慎重投与 I-(1)**」の項の解説もご参照ください。

I-(6) 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。（「**1. 慎重投与 I-(3)**」の項参照）

（解説）

急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により相対的に血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあり、それにより、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあります。本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。

「**1. 慎重投与 I-(3)**」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

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ります。本剤による肝機能障害を早期に発見し重篤化を回避するために、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。またやむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行ってください。

「**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)**」の項の解説もご参照ください。

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。

（解説）

本剤投与により、めまい等が発現することがありますので、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を操作する際には注意するよう指導してください。

II. 肝硬変における体液貯留の場合

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。

（解説）

肝硬変という既に重篤な肝機能障害を有する患者においては、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を十分に注意する必要があります。

国内市販後（心不全における体液貯留）において、本剤による重篤な肝機能障害が報告されており、また、常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とする臨床試験で重大な薬物性肝障害のシグナルと考えられる検査値異常を呈した症例が認められております。このことから、肝硬変患者でも、肝機能をより悪化させるおそれがあります。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も十分にご注意いただき、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してください。

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）

（解説）

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ります。本剤による肝機能障害を早期に発見し重篤化を回避するために、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。やむを得ず、その後も投与を継続する場合には、適宜検査を行ってください。

「**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)**」の項の解説もご参照ください。

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。

（解説）

本剤は水排泄を増加させるもののナトリウム排泄は増加させません。国内で実施した第Ⅲ相臨床試験では、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用による治療中の患者を対象とし、これら利尿薬治療によっても体液貯留が認められる患者を対象として有効性が確認されております。本剤は他の利尿薬と併用してください。

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。

（解説）

本剤は、選択的に水を排泄する水利尿薬です。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ります。本剤投与中は、口渇感等の患者の状態を十分に観察し、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してください。

Ⅱ-(5) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、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）

（解説）

本剤の利尿作用が急激にあらわれた場合、循環血漿量の減少により血液濃縮を来すおそれがあります。観察を十分に行い、口渇、脱水などの症状が認められた場合には、適切な水分補給を行うようご指導ください。

「**4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

急激な血清ナトリウムの上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、特に本剤の効果が強く出る投与初期には血清ナトリウム濃度を頻回に測定しながら、慎重に投与する必要があります。本剤投与開始後24時間以内は、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してください。更に、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、適宜測定してください。

「**4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**」の項の解説もご参照ください。

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）

（解説）

高度な低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度125mEq/L未満）の患者に本剤を投与した場合、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発現するおそれがあります。橋中心髄鞘崩壊症の発現を防ぐため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、本剤の投与を中止してください。

「**1. 慎重投与 I-(1)**」の項の解説もご参照ください。

Ⅱ-(8) 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。（「**1. 慎重投与 I-(3)**」の項参照）

（解説）

急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により相対的に血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあり、それにより、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあります。本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。

「**1. 慎重投与 I-(3)**」の項の解説もご参照ください。

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。

(解説)

一般に肝硬変患者では、消化管出血を引き起こしやすいことが知られています。さらに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、消化管出血がプラセボ2%（1/57例）に対し、本剤10%（6/63例）と本剤で発現頻度が高く、本剤投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

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。

(解説)

本剤投与により、めまい等が発現することがありますので、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を操作する際には注意するよう指導してください。

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渇、脱水などの症状に注意すること。

(解説)

本剤による脱水や高ナトリウム血症を起こさないために、本剤の投与にあたっては、適切な水分補給が必要となりますので、以下の点に注意してください。

- ① 本剤の長期間にわたる投与の間には、急性疾患等で水分補給が十分にできない場合が生じることが想定されます。そのような場合には、本剤の減量や休薬を考慮してください。
- ② 増量時や減量時に、体重が急激に変化した場合は、水分収支の管理が不良の恐れがあるため注意してください。
- ③ 本薬の用量を増量する場合に、増量直後は、本剤の効果が強く出るおそれがあります。特に口渇等の症状に留意する等、脱水に注意してください。

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。

(解説)

TEMPO試験ならびにその延長試験で発現した、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異常を示した症例の投与量は、いずれも120mg/日であったこと、日本人患者においては有害事象の用量依存的な発現傾向が認められていることから、設定しました。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。

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）

(解説)

本剤による肝機能障害を早期に発見し重篤化を軽減するために、本剤の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してください。

「**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)**」の項の解説もご参照ください。

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。

(解説)

本剤の利尿作用により脱水症状を増悪させるおそれがあります。本剤の開始前に脱水症状が認められる場合は、症状が改善してから投与を開始してください。

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）

(解説)

用量漸増期では、本剤の効果が強く出るおそれがあり、その結果、高ナトリウム血症があらわれることがあります。

血清ナトリウムの検査は、本剤の投与開始時、用量漸増期における来院毎、及び投与中には少なくとも月1回実施してください。正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇など、異常がみられた場合には、本剤を減量又は中止してください。

「**4. 副作用(1) 重大な副作用3) 高ナトリウム血症**」の項の解説もご参照ください。

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。

(解説)

低ナトリウム血症の患者に本剤の投与を開始した場合、本剤の水利尿作用により、急激に血清ナトリウム濃度が上昇し、不可逆的な神経系合併症である橋中心髄鞘崩壊症（CPM）を来すおそれがあります。本剤の開始前には血清ナトリウム濃度を測定し、まず、低ナトリウム血症の原因の特定及び補正を実施してください。CPMのリスクを回避するため、本剤の投与の適否は慎重に判断し、適切と判断された場合に限り投与してください。

Ⅲ-(7) 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。（「**1. 慎重投与Ⅱ-(2)**」の項参照）

(解説)

急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により相対的に血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあり、それにより、心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあります。本剤投与中は血清カリウム濃度を測定してください。

「**1. 慎重投与Ⅱ-(2)**」の項の解説もご参照ください。

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。

(解説)

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し、血中尿酸が上昇するおそれがあります。痛風の発症はQOLを著しく低下させるおそれがありますので、本剤投与前には尿酸を測定し、投与期間中も尿酸の上昇に注意してください。

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に注意すること。

(解説)

本剤投与により、失神、意識消失、めまい等が発現することがありますので、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の際に、事故を起こすおそれがありますので、従事させないように注意してください。

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。

(解説)

TEMPO試験では緑内障に関連する有害事象の発現割合が本剤群で高いという結果であり（本剤群0.7%（7/961例）、プラセボ群0.4%（2/483例））、本剤群における発現時期は投与後2～3年でした。本剤の投与前及び投与期間中には、眼に関する検査の実施が望まれます。

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）

（解説）

薬物相互作用に関する注意喚起の一環として、代謝酵素の分子種等相互作用に関連する事項を記載しています。本剤の代謝に関与する肝薬物代謝酵素の分子種は主としてCYP3A4であると考えられています。また、本剤は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ています。

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、 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）

（解説）

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されと考えられています。CYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール（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、グレープフルーツジュース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可能性が考えられますので、これらの薬剤との併用は避けることが望まれます。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量から開始してください。

《用法・用量に関連する使用上の注意》の項の解説もご参照ください。

<参考> (海外データ)

外国における健康成人において、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⁶⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン30mg	トルバプタン30mg + ケトコナゾール
	n=17	n=17
C_{max} (ng/mL)	174±65	606±141
t_{max} (h)	2.71±1.35	3.34±1.04
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1,460±653	7,877±3,145
$t_{1/2,z}$ (h) ^a	6.9±3.3	10.5±2.7

平均値±標準偏差

a：最終相の血漿（血清）中消失半減期

外国における健康成人において、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（240mL）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⁷⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg + 水	トルバプタン60mg + グレープフルーツジュース
	n=20	n=20
C_{max} (ng/mL)	320±77.5	602±175
t_{max} (h) ^a	3.00 (2.00_4.00)	3.00 (1.00_3.03)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	2,540±849 ^b	4,402±1,780 ^b
$t_{1/2,z}$ (h) ^c	5.1±1.1 ^b	5.7±2.3 ^b

平均値±標準偏差

a：中央値（最小値_最大値）

b：n=15

c：最終相の血漿（血清）中消失半減期

注意：本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりです。

- 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。」

(社内資料)

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	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）

(解説)

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されと考えられています。肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有するリファンピシン、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) 含有食品等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が低下する可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

<参考> (海外データ)

外国における健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤の C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ1/6及び1/8になった⁶⁾。

薬物動態パラメータ	トルバプタン240mg	トルバプタン240mg + リファンピシン
	n=15	n=15
C_{max} (ng/mL)	1,000±436	168±73.5
t_{max} (h) ^a	2.52 (1.00_12.00)	3.00 (1.50_6.02)
AUC_t (ng・h/mL)	11,600±4,060	1,470±686
$t_{1/2,z}$ (h) ^c	7.7±3.9 ^b	ND

平均値±標準偏差

ND：算出できなかった

a：中央値（最小値_最大値）

b：n=12

c：最終相の血漿（血清）中消失半減期

注意：本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりです。

- 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。」

(社内資料)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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）

(解説)

本剤はP糖蛋白の阻害作用を有すると考えられています。P糖蛋白の基質であるジゴキシンと本剤を併用した場合、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

<参考> (海外データ)

外国における健康成人において、ジゴキシン0.25mgと本剤60mgの併用により、ジゴキシンの $C_{ss, max}$ 及び AUC_{τ} は、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤の C_{max} と AUC_{24h} は、いずれも1.1倍になった⁸⁾。

ジゴキシン 薬物動態パラメータ	ジゴキシン (試験11日目) n=14	ジゴキシン + トルバプタン60mg (試験16日目) n=14
$C_{ss, max}$ (ng/mL)	1.80±0.35	2.34±0.68
t_{max} (h) ^a	1.00 (0.50_3.00)	1.25 (1.00_3.00)
AUC_{τ} (ng・h/mL)	19.9±2.87	23.4±3.21

平均値±標準偏差

a：中央値（最小値_最大値）

トルバプタン 薬物動態パラメータ	トルバプタン60mg (試験1日目) n=14	トルバプタン60mg + ジゴキシン (試験12日目) n=14
C_{max} (ng/mL)	401±155	441±163
t_{max} (h) ^a	2.00 (1.00_4.00)	2.00 (1.00_4.00)
AUC_{24h} (μg・h/mL)	3.71±1.93	3.80±1.21
$t_{1/2, Z}$ (h) ^d	7.9±2.0 ^b	6.7±1.4 ^c

平均値±標準偏差

a：中央値（最小値_最大値）

b：n=12

c：n=8

d：最終相の血漿（血清）中消失半減期

注意：本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりです。

- ・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。」

(社内資料)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤はP糖蛋白の基質であることから、シクロスポリン等のP糖蛋白阻害作用を有する薬剤と本剤を併用した場合、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りますので、併用に当たっては注意してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	本剤の水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。

(解説)

カリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、抗アルドステロン薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬及びレニン阻害薬と本剤を併用した場合、本剤の急激な利尿に伴う急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがありますので、併用に当たっては注意してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バソプレシン誘導体 デスモ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。

(解説)

バソプレシン誘導体と本剤を併用した場合、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、バソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがありますので、併用に当たっては注意してください。

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、口渇 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、口渇 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、口渇 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）

（解説）

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験の副作用報告に基づき記載しております。

これらの臨床試験において認められた副作用については『副作用の種類別発現頻度一覧表』をご参照ください。

(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。

(解説)

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、腎不全（急性腎不全2例、慢性腎不全3例）が5件/1,440例（0.3%）〔心不全における体液貯留承認時2件/213例、肝硬変における体液貯留承認時1件/266例、常染色体優性多発性のう胞腎承認時2件/961例〕報告されています。

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が悪化し、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、腎機能（BUN、Cr等）に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【腎不全症例】

副作用名・被疑薬	慢性腎不全の悪化・トルバプタン
患者（性・年齢）	女・80代
使用理由〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全〔連合弁膜症・慢性腎不全、陳旧性心筋梗塞、狭心症、心房細動、不眠症、便秘症、糖尿病、高尿酸血症、胃潰瘍、緑内障、アレルギー性鼻炎、肺うっ血、下肢閉塞性動脈硬化症、高脂血症、非持続性心室頻拍〕
投与量・投与期間	15mg/日・2日間
経過及び処置	
投与開始日 8:20	治験薬投与。
16:30	下肢浮腫なし。
22:30	咳嗽強く嘔吐。
	尿量 1,100mL/日。
<u>投与2日目</u> 8:00	治験薬投与。
(最終投与日)	
<u>18:00</u>	下肢浮腫なし。
	尿量 1,370mL/日、BUN、クレアチニン値上昇認める。
中止1日目 8:00	嘔気あり。BUN、クレアチニン値更に悪化。
	治験薬の服用できず、点滴加療へ変更。心不全悪化。
	治療を優先させる為、治験中止。下肢浮腫なし。
中止2日目 11:30	尿量 1,250mL/日。
	下肢浮腫なし。
中止3日目 11:00	尿量 980mL/日。
	下肢浮腫なし。
	尿量 950mL/日。
中止4日目 0:00	点滴チューブに引っかかり転倒。
中止5日目 16:00	心不全悪化、呼吸苦あり。
	モルヒネ塩酸塩水和物 5mg 静脈注射。
中止6日目 6:00	腹部膨満あり。
中止7日目 17:00	下肢浮腫高度、顔面浮腫中等度。
	BUN、クレアチニン悪化。
	尿量 2,600mL/日。
中止11日目	BUN、クレアチニン値、過去データ推移内まで改善。

転 帰：中止11日目、回復

処置薬：なし

併用薬：スピロノラクトン、フロセミド、ブロムヘキシシム塩酸塩、アスピリン、トリクロルメチアジド、酸化マグネシウム、シロスタゾール、ファモチジン、アトルバスタチンカルシウム水和物、アロプリノール、エブラジノン塩酸塩、アンブロキソール塩酸塩、プロチゾラム、ジメモルファンリン酸塩

<臨床検査値>

	投与 5 日前	投与 3 日前	投与 2 日前	投与 1 日前	投与 開始日	投与 2 日目 (最終投与日) (発現日)	中止 1 日目	中止 2 日目	中止 3 日目	中止 6 日目	中止 7 日目	中止 11 日目	中止 13 日目
収縮期血圧(mmHg)	99	111	132	108	95	117	117	106	92	—	106	—	—
拡張期血圧(mmHg)	52	75	84	72	62	70	73	85	56	—	62	—	—
脈拍数(/min)	90	72	80	92	70	121	75	119	98	—	92	—	—
赤血球(万/ μ L)	323	—	—	—	332	—	325	—	324	—	282	—	—
ヘモグロビン(g/dL)	10.5	—	—	—	10.9	—	10.5	—	10.7	—	9.4	—	—
ヘマトクリット(%)	30.6	—	—	—	31.6	—	30.6	—	30.8	—	26.7	—	—
白血球(/ μ L)	6,000	—	—	—	6,900	—	7,200	—	7,400	—	8,300	—	—
桿状核球(%)	1.0	—	—	—	0.0	—	0.0	—	1.0	—	0.0	—	—
分葉核球(%)	63.0	—	—	—	69.0	—	77.0	—	75.0	—	67.0	—	—
好酸球(%)	4.0	—	—	—	6.0	—	1.0	—	3.0	—	0.0	—	—
好塩基球(%)	1.0	—	—	—	0.0	—	0.0	—	1.0	—	0.0	—	—
単球(%)	5.0	—	—	—	5.0	—	6.0	—	9.0	—	8.0	—	—
リンパ球(%)	26.0	—	—	—	19.0	—	16.0	—	11.0	—	25.0	—	—
血小板(万/ μ L)	23.8	—	—	—	20.6	—	19.8	—	16.5	—	12.1	—	—
総蛋白(g/dL)	7.7	—	—	—	7.7	—	7.5	—	7.1	—	6.6	—	—
アルブミン(g/dL)	4.3	—	—	—	4.3	—	4.2	—	4.1	—	3.9	—	—
CK(CPK)(IU/L)	41	—	—	—	43	—	54	—	44	—	200	—	—
血糖(mg/dL)	182	—	—	—	119	—	129	—	151	—	105	—	—
総コレステロール(mg/dL)	180	—	—	—	168	—	159	—	141	—	128	—	—
トリグリセリド(mg/dL)	96	—	—	—	68	—	54	—	56	—	40	—	—
BUN(mg/dL)	51.8	—	—	—	63.1	67.3	68.9	—	65.0	76.7	82.5	61.3	59.6
クレアチニン(mg/dL)	2.48	—	—	—	3.08	3.24	3.30	—	3.08	4.11	4.26	2.64	2.50
尿酸(mg/dL)	10.1	—	—	—	10.5	—	10.8	—	10.0	—	10.0	—	—
Na(mEq/L)	133	—	—	—	131	130	129	—	132	129	126	134	132
K(mEq/L)	4.2	—	—	—	4.5	4.4	4.0	—	4.1	—	3.9	—	—
Cl(mEq/L)	92	—	—	—	90	—	88	—	92	—	86	—	—
Ca(mg/dL)	9.4	—	—	—	9.7	—	9.3	—	9.0	—	9.0	—	—
尿 pH	6.5	—	—	—	7.0	—	5.5	—	6.5	—	6.0	—	—
尿蛋白(定性)	(-)	—	—	—	(+)	—	(+)	—	(+)	—	(-)	—	—
尿糖(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	—
尿潜血(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(3+)	—	(+)	—	—
尿ケトン体(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	—
尿ビリルビン(定性)	(-)	—	—	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	(-)	—	—
尿ビリノーゲン(定性)	(+)	—	—	—	(+)	—	(+)	—	(+)	—	(+)	—	—
尿量(mL/day)	—	—	1,300	950	850	1,100	1,370	1,250	980	—	—	—	—

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。

（解説）

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、血栓塞栓症（大脳動脈塞栓症、心臓内血栓：各1例）が2件/1,440例（0.1%）〔心不全における体液貯留承認時2件/213例のみ〕報告されています。急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少により血液濃縮を来し、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあります。本剤投与中は、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、適切な処置を行ってください。

【血栓塞栓症症例】

副作用名・被疑薬	脳塞栓症・トルバプタン
患者（性・年齢）	女・70代
使用理由〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全〔拡張型心筋症・高血圧症、心房細動、2型糖尿病、心室性期外収縮、不眠症、変形性膝関節症、高尿酸血症、腰痛症、眼瞼浮腫、肺うっ血〕
投与量・投与期間	15mg/日・5日間
経過及び処置 投与開始日 <u>投与5日目17:00</u> (最終投与日) 中止2日目 3:15 中止3日目 4:15 5:56 8:53	治験薬投与開始。 17時過ぎ入浴後、突然意識レベルが低下し、左上下肢の片麻痺、構音障害、左口角下垂が出現した。治験薬の投与は中止。CT上、明らかな出血・梗塞巣は認められなかったが、脳梗塞初期と判断。心房細動からの脳塞栓症を考え、梗塞治療（エダラボン、濃グリセリン・果糖点滴）を開始した。 中枢性の無呼吸が出現し、頭部CTを実施。 広範囲の右中大脳動脈領域の梗塞が認められた。 呼吸状態悪化にてICU入室。人工呼吸管理となった。 突然心停止状態となった。 救命治療を施すも死亡を確認。

転 帰：中止3日目、死亡

処置薬：エダラボン、濃グリセリン・果糖、乳酸リンゲル液、生理食塩液、維持液（3）、チアミンジスルフィド・B6・B12配合剤、フラビンアデニンジヌクレオチド、ジルチアゼム塩酸塩、アスコルビン酸、アトロピン硫酸塩水和物、ノルアドレナリン、アドレナリン

併用薬：フロセミド、スピロノラクトン、カンデサルタンシレキセチル、カルベジロール、硝酸イソソルビド、インドメタシン、ワルファリンカリウム、アロプリノール

<臨床検査値>

	投与 5 日前	投与 3 日前	投与 2 日前	投与 1 日前	投与 開始日	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 4 日目	投与 5 日目 (最終投与日) (発現日)	中止 1 日目	中止 2 日目	中止 3 日目
収縮期血圧 (mmHg)	113	143	121	144	147	129	112	122	125	154	147	100
拡張期血圧 (mmHg)	79	98	99	94	78	90	84	78	98	115	78	60
脈拍数 (/min)	102	90	97	114	71	68	58	73	58	85	80	—
赤血球 (万/ μ L)	411	—	—	—	404	—	425	—	463	444	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	12.6	—	—	—	12.6	—	13.3	—	14.1	13.9	—	—
ヘマトクリット (%)	38.1	—	—	—	36.7	—	38.7	—	42.3	40.3	—	—
白血球 (/ μ L)	9,200	—	—	—	7,400	—	6,900	—	6,800	9,000	—	—
好中球 (%)	63.9	—	—	—	65.4	—	68.0	—	—	77.3	—	—
好酸球 (%)	1.5	—	—	—	1.6	—	2.3	—	—	0.8	—	—
好塩基球 (%)	2.4	—	—	—	0.4	—	0.4	—	—	0.4	—	—
単球 (%)	4.7	—	—	—	6.5	—	6.2	—	—	5.8	—	—
リンパ球 (%)	27.5	—	—	—	26.1	—	23.1	—	—	15.7	—	—
血小板 (万/ μ L)	25.9	—	—	—	23.4	—	25.0	—	27.5	25.9	—	—
プロトロンビン時間 (INR)	—	—	—	—	2.23	—	—	—	3.02	3.25	—	—
尿量 (mL/day)	—	—	1,800	1,800	2,200	2,800	3,050	2,800	3,200	—	—	—

3) 高ナトリウム血症（1～5%未満）：本剤の水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。（「**2. 重要な基本的注意** I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)、III-(5)」の項参照）

（解説）

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、高ナトリウム血症（高ナトリウム血症27件、血中ナトリウム増加15件）が42件/1,440例（2.9%）〔心不全における体液貯留承認時3件/213例、肝硬変における体液貯留承認時2件/266例、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時37件/961例のみ〕報告されています。急激な水利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少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ります。

本剤投与中は、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必要があります。

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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

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など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

「**2. 重要な基本的注意** I-(3)、I-(4)、II-(5)、II-(6)、III-(5)」の項の解説もご参照ください。

【高ナトリウム血症症例】

副作用名・被疑薬	高ナトリウム血症・トルバプタン、カルペリチド（遺伝子組換え）
患者（性・年齢）	女・90代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	心不全 〔慢性心不全の増悪、高血圧、虚血性心疾患、ペースメーカー植込み後、僧帽弁閉鎖不全症・慢性腎不全、急性冠症候群〕
投与量・投与期間	15mg/日・5日間 （中止1日間） 15mg/日・1日間 （中止2日間） 7.5mg/日・1日間、15mg/日・7日間
経過及び処置 投与2日前 投与開始日 投与2日目 <u>投与3日目</u> 投与4日目 投与5日目 （最終投与日） 再投与開始日 （中止2日目） （再投与最終投与日） 再投与中止1日目 再投与中止2日目 再々投与開始日 （再投与中止3日目） 再々投与2日目 再々投与3日目 再々投与4日目 再々投与7日目 再々投与8日目 （再々投与最終投与日）	血清Na値：143mEq/L。 フロセミド注 20mg 1 アンプル、カルペリチド（遺伝子組換え）0.025γ+硝酸イソソルビド 2mg、トルバプタン 15mg/日を投与開始。 血清Na値：143mEq/L。 血清Na値：151mEq/L。口渇あり。 高ナトリウム血症が発現。口渇あり。血清Na値：154mEq/L。 カルペリチド（遺伝子組換え）中止、5%ブドウ糖輸液 1,000mL/日投与。 血清Na値：161mEq/L。興奮状態。 トルバプタン投与中止。5%ブドウ糖輸液 500mL/日投与。うっ血改善あり。 心不全の増悪あり。トルバプタン 15mg/日投与。フロセミド 20mg 1 アンプル静注。 不穏状態。抗精神病薬の投与。 血清Na値：153mEq/L。 トルバプタン 7.5mg/日で再開。肺高血圧増悪（TRPG：35mmHg）のため。 トルバプタン 15mg/日に増量。 血清Na値：148mEq/L。高ナトリウム血症は回復。 トリクロルメチアジド 2mg 追加。心不全は代償されている状態。 血清Na値：143mEq/L。元のレベルに戻る。 トルバプタン投与終了。

転 帰：再々投与3日目、回復

処置・処置薬：飲水制限の緩和・ブドウ糖輸液

併用薬：アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、硝酸イソソルビド、カンレノ酸カリウム、乳酸リンゲル液

<臨床検査値>

	正常 (下)	正常 (上)	投与 2日前	投与開始日				投与 2日目	投与 3日目	投与 4日目	投与 5日目	中止 1日目
					15:37	17:29	23:30					
Na (mEq/L)	138	146	143	143	140	141	144	151	154	161	—	—
K (mEq/L)	3.6	4.9	4.4	4.2	3.9	3.8	3.9	4.0	—	3.9	—	—
Cl (mEq/L)	99	109	109	110	111	110	112	113	—	127	—	—
飲水量 (mL/day)	—	—	—	96 (16:00以降のデータ)				730	—	—	—	—
尿量 (mL/day)	—	—	—	1,235 (16:00以降のデータ)				3,150	3,715	2,530	1,570	810

	再投与 開始日	再投与中 止1日目	再投与中 止2日目	再々投与 開始日	再々投与 2日目	再々投与 3日目	再々投与 4日目	再々投与 5日目	再々投与 6日目	再々投与 7日目	再々投与 8日目
Na (mEq/L)	—	—	153	—	—	148	—	—	—	143	140
K (mEq/L)	—	—	3.9	—	—	4.1	—	—	—	3.5	3.4
Cl (mEq/L)	—	—	117	—	—	116	—	—	—	111	110
飲水量 (mL/day)	—	—	—	540	300	—	300	120	650	250	—
尿量 (mL/day)	1,390	1,270	620	580	780	940	980	900	970	1,060	270

【高ナトリウム血症症例】

副作用名・被疑薬	高ナトリウム血症、意識障害・トルバプタン
患者（性・年齢）	男・70代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全 〔心不全（うっ血性）・心筋梗塞、心房細動、糖尿病、脂質代謝異常、難治性消化性潰瘍〕
投与量・投与期間	15mg/日・8日間
経過及び処置 投与開始日	血清Na値：140mEq/L、輸液量：1,320mL。 カルペリチド（遺伝子組換え）をトルバプタン投与13日前に終了し、急性増悪を脱したところに、呼吸困難感、下肢浮腫の改善にトルバプタン（15mg/日）投与開始。
投与3日目 9:00	血清Na値：148mEq/Lと上昇した。輸液量：680mL。
投与4日目 23:00	食欲低下。
投与5日目 9:00	高ナトリウム血症が発現。 血清Na値：154mEq/L。 体重が減少し、心不全症状が軽減。呼吸困難感、下肢浮腫の改善が見られる。
投与8日目 9:00 （最終投与日）	キシリトール輸液点滴開始。キシリトール輸液量：510mL。 血清Na値：167mEq/L。意識障害が発現。トルバプタンを中止した。
中止1日目 10:00	キシリトール輸液量：405mL。 つじつまが合わないことを言うなどの意識障害が出現した。 血清Na値：169mEq/Lと上昇した。
中止2日目	キシリトール輸液量：360mL。
中止3日目	血糖上昇、BUN上昇が発現。血糖：506mg/dL。BUN：38mg/dL。
中止7日目	キシリトール輸液量：870mL。キシリトール輸液投与中止。 血清Na値：153mEq/L。輸液量：720mL。血糖：443mg/dL。BUN：51mg/dL。 高ナトリウム血症、意識障害は軽快。
中止8日目	血清Na値：138mEq/Lと徐々に血清Na値は低下傾向を示した。
中止50日目	反応性も改善傾向である。血糖：276mg/dL。BUN：45mg/dL。
中止73日目	血糖上昇は軽快。血糖：184mg/dL。 BUN：32mg/dL。 BUN：44mg/dL。BUN上昇は未回復。

転 帰：中止7日目、軽快

処置薬：キシリトール輸液

併用薬：フロセミド、テルミサルタン、アスピリン、ワルファリンカリウム、ラベプラゾールナトリウム、オルプリノン塩酸塩水和物、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）

<臨床検査値>

	正常 (下)	正常 (上)	投与 7日前	投与 4日前	投与 直前	投与 2日目	投与 3日目	投与 4日目	投与 5日目	投与 6日目	投与 7日目
Na (mEq/L)	135	146	143	145	140	—	148	—	154	—	—
K (mEq/L)	3.5	4.8	2.3	2.5	2.8	—	3.1	—	3.5	—	—
Cl (mEq/L)	98	108	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿量 (mL/day)	—	—	1,070	1,290	2,635	1,640	2,010	2,160	2,430	2,620	3,600

	投与 8日目	中止 1日目	中止 2日目	中止 3日目	中止 4日目	中止 5日目	中止 6日目	中止 7日目	中止 8日目	中止 50日目	中止 73日目
Na (mEq/L)	167	169	—	153	—	—	—	138	—	137	137
K (mEq/L)	4.3	4.0	—	5.2	—	—	—	4.4	—	4.7	4.2
Cl (mEq/L)	—	116	—	109	—	—	—	—	—	—	—
尿量 (mL/day)	3,000	1,530	1,120	1,600	1,400	1,240	930	—	1,320	—	—

4) 肝機能障害 (5%以上) : 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）

（解説）

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、肝機能障害（肝機能異常15件、肝障害4件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加36件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加31件、血中アルカリホスファターゼ増加15件、血中ビリルビン増加5件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加19件、肝酵素異常1件、肝酵素上昇10件、肝機能検査異常7件、トランスアミナーゼ上昇9件）が152件/1,440例（10.6%）報告されています〔心不全における体液貯留承認時14件/266例、肝硬変における体液貯留承認時12件/266例、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時126件/961例〕。

本剤投与開始前及び投与開始後に適応症に応じた頻度で肝機能検査を実施するなど観察を十分に行ってください。異常が認められた場合には、本剤の使用を直ちに中止して適切な治療を行ってください。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。

「**2. 重要な基本的注意** I-(7)、II-(2)、III-(3)」の項の解説もご参照ください。

【肝機能障害症例（国内）】

副作用名・被疑薬	肝障害・トルバプタン
患者（性・年齢）	女・80代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全 〔うっ血性心不全、弁周囲逆流〕
投与量・投与期間	7.5 mg・9日間
経過及び処置 29年前	僧帽弁閉鎖不全症に対し、僧帽弁置換術後、弁周囲逆流による心不全にて入退院を繰り返していた。
投与開始月	うっ血性心不全により入院となった。カテコラミン・血管拡張薬・利尿薬にて加療を開始するも、治療抵抗性であり、
投与開始日	トルバプタン7.5mg/日投与開始。
投与8日目	腹部US：肝・胆道系の器質的疾患なし。
<u>投与9日目</u> (最終投与日)	腹痛の訴えあり。採血所見上、肝胆道系酵素の上昇あり。ALT 884U/L、AST 2,006U/L、T-Bil 3 mg/dL、Crn 2.04mg/dL。 肝障害、腎機能障害が発現。薬剤性肝障害を疑いトルバプタンは投与中止。胸腹部CT：肝・胆道系の器質的疾患なし。
投与中止3日目	トルバプタン中止後、肝機能改善傾向。腹痛は虚血性腸炎の関与を疑うが、腹部エコー上疑う所見なし。
投与中止10日目	腹部X-P上、腸管ガス多量。サブイレウスが発現。肝炎に対し、グリチルリチン・グリシン・L-システイン 60mL投与開始。
投与中止12日目	腎機能障害は軽快。
投与中止12日目	肝障害は軽快。
投与中止24日目	腹部造影CT：肝・胆道系の器質的疾患なし（肝塞栓症否定的）。下行結腸の虚血性腸炎を指摘。
投与中止62日目	サブイレウスは回復。 腹痛の転帰は不明。

転 帰：投与中止 12 日目、軽快

処置薬：グリチルリチン・グリシン・L-システイン

併用薬：スピロノラクトン、ワルファリンカリウム、フロセミド、ファモチジン、葉酸、トコフェロール酢酸エステル、クエン酸第一鉄ナトリウム

<臨床検査値>

	投与 7 日前	投与 開始日	投与 5 日目	投与 9 日目	中止 1 日目	中止 3 日目	中止 5 日目	中止 7 日目	中止 9 日目	中止 10 日目	中止 11 日目
AST (GOT) (IU/L)	41	35	37	2,006	1,469	815	376	154	89	81	76
ALT (GPT) (IU/L)	12	9	9	884	1,121	796	509	258	150	125	108
γ-GTP (IU/L)	45	37	42	91	103	85	73	62	65	71	84
Al-P (IU/L)	220	220	284	530	522	451	400	337	341	368	413
LDH (IU/L)	667	687	788	3,549	2,135	1,212	972	811	709	744	748
総ビリルビン (mg/dL)	0.8	0.9	1	3	2.1	2.7	2.8	1.7	1.1	2.1	1.6

【肝機能障害症例（国内）】

副作用名・被疑薬	肝障害・トルバプタン
患者（性・年齢）	男・50 代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全 〔拡張型心筋症、喘息、アルコール性肝炎、湿疹、右手麻痺、言語障害〕
投与量・投与期間	7.5 mg・2 日間
経過及び処置 投与 1.5 ヶ月前 投与 5 日前 投与 3 日前 投与 1 日前 投与開始日 <u>投与 3 日目</u> 投与中止 20 日目 投与中止 28 日目	歩行時の呼吸困難を自覚。 他院を受診。胸水 X-P で胸水あり。 歩行時の疲労が増悪してきたため当院救急外来を受診。来院時 SpO ₂ : 97%、胸部 X-P、CT で両側胸水貯留を認めた。 BNP 1,081.2 と高値であり、心不全の診断で入院。入院時 HBs 抗原（－）、HCV 抗体（－）。 心エコーで LVDd/Ds=61/55mm、EF 21%と左室収縮能低下を認めた。 トルバプタン 7.5mg/日投与開始。 肝障害が発現。GPT 上昇を認めた。腹部エコーでは特記すべき所見なし。 トルバプタン中止。（最終投与日は前日） 冠動脈造影を施行したが、正常冠動脈だった。経過観察のみで肝障害は回復。 退院。

転 帰：投与中止 20 日目、回復

処置薬：無

併用薬：トラセミド、チアラミド塩酸塩、メキタジン、カルボシステイン、ウルソデオキシコール酸、ヒドロキシジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、維持液 (3)、フロセミド

臨床検査値：

	正 常 (下)	正 常 (上)	投与 2 日前	投与 開始日	中止 1 日目	中止 2 日目	中止 6 日目	中止 12 日目	中止 20 日目	中止 26 日目	中止 32 日目
AST (GOT) (IU/L)	11	38	59	184	1,302	829	129	47	29	26	27
ALT (GPT) (IU/L)	6	35	22	71	552	527	207	67	23	15	12
Al-P (IU/L)	110	360	304	348	338	422	319	545	469	562	463
LDH (IU/L)	120	220	363	563	838	641	313	314	237	268	244
γ-GTP (IU/L)	5	60	48	52	49	54	40	45	55	63	64

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。

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

心不全における体液貯留の国内市販後において、ショック、アナフィラキシーが報告されています。

本剤の投与後は観察を十分に行い、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等のショック、アナフィラキシーを疑う異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【ショック、アナフィラキシー症例（国内）】

副作用名・被疑薬	血圧低下 プレショック状態（アナフィラキシー） ・トルバプタン
患者（性・年齢）	女・80代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	慢性心不全 〔慢性心不全、僧帽弁置換術後、慢性腎臓病、低Na血症、高血圧、慢性胃炎、糖尿病、鉄欠乏性貧血、便秘〕
投与量・投与期間	3.75mg・1日間
経過及び処置 <u>投与開始日</u> (最終投与日)	AM9時頃にトルバプタン 3.75mg/日投与開始。PM17時から全身のそう痒感に続き、全身発赤、呼吸困難(SpO2:80%台)、収縮期血圧低下(SBP:120台が70台へ)を認めた。血圧低下 プレショック状態(アナフィラキシー)、全身発疹が発現。ただちに酸素投与、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500mg 静注施行(当日投与のみ)。ステロイド投与により一時的改善するも全身発赤再燃(血圧は維持された)。プレドニゾロン 5mg2錠内服開始。トルバプタン投与中止。 血圧低下 プレショック状態(アナフィラキシー)は回復。
投与中止1日目	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 250mg 静注(当日投与のみ)、症状改善。
投与中止3日目	全身発疹は軽快。
投与中止4日目	プレドニゾロン内服終了。

転 帰：投与中止日に回復

処置薬：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン

併用薬：カルペリチド（遺伝子組換え）、ドブタミン塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、カルベジロール、バルサルタン、エブレノン、オメプラゾールナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、シタグリプチンリン酸塩水和物、センノシド、ゾピクロン

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。

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

心不全における体液貯留の国内市販後において、重篤な血圧低下、心室細動、心室頻拍が報告されています。心室頻拍については、心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、心室性頻脈4件/1,440例（0.3%）〔心不全における体液貯留承認時のみ〕が報告されています。

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【過度の血圧低下、心室頻拍症例（国内）】

副作用名・被疑薬	口渇、血圧低下、多尿、非持続性心室頻拍・トルバプタン
患者（性・年齢）	男・50代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	両心不全 NYHA I V度 〔両心不全 NYHA I V度、弁膜疾患、ファロー四徴症、低カリウム血症、不眠症、貧血、うっ血肝〕
投与量・投与期間	15 mg・3日間
経過及び処置	入院患者。
投与開始前日	収縮期血圧：85mmHg
投与開始日	体液貯留を認めた。トルバプタン 15mg/日投与開始（今回初めて投与）。多尿が発現。
投与2日目	口渇が発現。5000mL/日前後の尿排泄あり。トルバプタン内服以前よりフロセミド、スピロノラクトン、アゾセミド内服併用していた。尿量過剰により徐々に血圧低下認め、一時収縮期血圧 60mmHg 台まで低下あり。収縮期血圧：88mmHg
<u>投与3日目</u> （最終投与日）	血圧低下、非持続性心室頻拍が発現。非持続性心室頻拍の症状は軽度の動悸のみだった。収縮期血圧：79mmHg。トルバプタン投与中止。 開始液（2）1000mL/日、リドカイン投与開始。口渇は軽快。 その他の利尿剤も内服中止した。輸液負荷、ドブタミン塩酸塩投与開始。
投与中止1日目	非持続性心室頻拍は軽快。リドカイン投与終了。
投与中止2日目	ノルアドレナリン投与開始。徐々に血圧上昇。開始液（2）500mL/日に減量。
投与中止3日目	ノルアドレナリン投与終了。
投与中止4日目	開始液（2）投与終了。
投与中止5日目	収縮期血圧 110mmHg 台まで上昇した。血圧低下、多尿は軽快。

転 帰：（非持続性心室頻拍）投与中止1日目に軽快、（血圧低下）投与中止5日目に軽快

処置・処置薬：リドカイン、ドブタミン塩酸塩、ノルアドレナリン、開始液（2）

併用薬：アゾセミド、フロセミド、スピロノラクトン、スピロノラクトン、塩化カリウム、カルベジロール、ラベプラゾールナトリウム、デノパミン、エチゾラム、プロチゾラム、トラセミド、ジゴキシン、フロセミド、ドブタミン塩酸塩、リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12、ワルファリンカリウム、タムスロシン塩酸塩、クエン酸第一鉄ナトリウム、塩化カリウム

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。

(解説)

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの国際共同試験において、副作用として肝性脳症が10件/1,440例（0.7%）〔肝硬変における体液貯留承認時のみ〕報告されています。

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ります。本剤投与中は、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、適切な処置を行ってください。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してください。

【肝性脳症症例】

副作用名・被疑薬	肝性脳症・トルバプタン
患者（性・年齢）	男・70代
使用理由〔原疾患・合併症〕	肝硬変(C型)〔食道癌、貧血、脾腫、高アンモニア血症、胃前庭部毛細血管拡張症、低アルブミン血症、門脈圧亢進症、遅発性内リンパ水腫、左混合難聴、膀胱憩室、胆石症、右ソ径ヘルニア〕
投与量・投与期間	7.5mg/日・3日間
経過及び処置 投与開始日 <u>投与3日目 0:50</u> (最終投与日)9:00 14:00 20:00 中止1日目 中止2日目 中止3日目 中止5日目 中止7日目 中止8日目 中止12日目	発熱なし、意識レベル：クリア。治験薬投与開始。 異常行動認め肝性脳症Ⅱ度と診断、グリセリン浣腸60mL実施し経過観察。 肝性脳症の症状改善。 グリセリン浣腸60mL実施。 見当識障害、意味不明な言動あり、治験薬投与中止。肝不全用アミノ酸製剤（1）500mL点滴開始。意識レベル：JCS-3。 被験者の症状から入院継続が必要な状態と判断した。見当識障害：有 肝不全用アミノ酸製剤（1）点滴静注（計900mL）、ラクツロース増量。 見当識障害：有、異常行動あり、肝不全用アミノ酸製剤（1）点滴静注（計1400mL） 肝不全用アミノ酸製剤（1）点滴静注（500mL）継続投与。 見当識障害：無、はばたき振戦ははっきりとわからない。 アンモニア値：24μmol/L、肝不全用アミノ酸製剤（1）点滴静注継続。 肝不全用アミノ酸製剤（1）点滴隔日投与、見当識障害なし。（本日から中止後11日目まで） 退院。

転 帰：中止12日目、回復

処置薬：グリセリン、肝不全用アミノ酸製剤（1）、ラクツロース、ゾルピデム酒石酸塩、センノシド

併用薬：フロセミド、スピロノラクトン、クエン酸第一鉄ナトリウム、オメプラゾール、ポラプレジンク、ウルソデオキシコール酸、イソロイシン・ロイシン・バリン、肝不全用成分栄養剤（1）、ラクツロース、レボフロキサシン水和物

< 臨床検査値 >

	投与 4 日前	投与 1 日前	投与 開始日	投与 2 日目	投与 3 日目	中止 1 日目	中止 4 日目	中止 5 日目	中止 7 日目	中止 11 日目
血中アンモニア (μ mol/L)	－	－	－	31	－	32	18	－	24	53
総ビリルビン (mg/dL)	1.7	－	－	2.0	－	2.0	2.1	－	2.1	2.4
AST (GOT) (IU/L)	57	－	－	52	－	65	65	－	59	70
ALT (GPT) (IU/L)	35	－	－	32	－	40	42	－	35	45
体重 (kg)	61.6	60.9	60.6	59.9	59.5	－	55.3	55.9	55.4	－
尿量 (mL/day)	－	688	3,340	－	－	－	－	－	－	－
飲水量 (mL/day)	－	1,300	2,200	－	－	－	－	－	－	－

(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、錯感覚、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、舌痛、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、白血球增多、好酸球增多	
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、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

**：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。

副作用の種類別発現頻度一覧表

心不全における体液貯留の承認時までの国内臨床試験において、調査症例 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。(承認時)

また、肝硬変における体液貯留の効能追加承認時までの国内臨床試験において、調査症例 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。(効能追加時)

また、常染色体優性多発性のう胞腎の効能追加承認時までの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。(効能追加時)

	心不全における 体液貯留 承認時	肝硬変における 体液貯留 効能追加時	常染色体優性 多発性のう胞腎 効能追加時	合計
調査症例数	213	266	961	1,440
副作用発現症例数	143	162	851	1,156
副作用発現症例率（％）	67.1	60.9	88.6	80.3
副作用の種類	副作用発現数（％）			
感染症および寄生虫症				
急性扁桃炎	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
気管支炎	—	—	2 (0.2)	2 (0.1)
膀胱炎	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
憩室炎	—	—	2 (0.2)	2 (0.1)
耳垂感染	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸炎	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	—	—	2 (0.2)	2 (0.1)
歯肉膿瘍	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
麦粒腫	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
インフルエンザ	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
腎感染	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻咽頭炎	—	—	9 (0.9)	9 (0.6)
口腔カンジダ症	—	1 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.3)
口腔真菌感染	—	—	2 (0.2)	2 (0.1)
口腔ヘルペス	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
中耳炎	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
肺炎	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
副鼻腔炎	—	—	2 (0.2)	2 (0.1)
ブドウ球菌感染	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
扁桃炎	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道感染	—	—	4 (0.4)	4 (0.3)
尿路感染	—	—	4 (0.4)	4 (0.3)
ウイルス感染	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
外陰部腔カンジダ症	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
蜂巣炎	—	1 (0.4)	—	1 (0.1)
敗血症	—	1 (0.4)	—	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
汗腺腫瘍	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.1)	4 (0.3)
好酸球増加症	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)

	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	合計
	承認時	効能追加時	効能追加時	
血液およびリンパ系障害（つづき）				
鉄欠乏性貧血	— —	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)
白血球増加症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球減少症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板減少症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
血液濃縮	1 (0.5)	— —	— —	1 (0.1)
小球性貧血	— —	1 (0.4)	— —	1 (0.1)
免疫系障害				
過敏症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
季節性アレルギー	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
内分泌障害				
続発性副甲状腺機能低下症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	— —	4 (1.5)	55 (5.7)	59 (4.1)
脱水	8 (3.8)	3 (1.1)	15 (1.6)	26 (1.8)
糖尿病	— —	— —	2 (0.2)	2 (0.1)
脂質異常症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
食物渴望	— —	— —	2 (0.2)	2 (0.1)
食物不耐性	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
耐糖能障害	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
痛風	— —	— —	15 (1.6)	15 (1.0)
高カルシウム血症	— —	— —	3 (0.3)	3 (0.2)
高コレステロール血症	— —	— —	4 (0.4)	4 (0.3)
高血糖	— —	— —	3 (0.3)	3 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.3)
高脂血症	— —	— —	2 (0.2)	2 (0.1)
高ナトリウム血症	1 (0.5)	— —	26 (2.7)	27 (1.9)
高トリグリセリド血症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
高尿酸血症	— —	3 (1.1)	23 (2.4)	26 (1.8)
低カルシウム血症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
低血糖症	1 (0.5)	— —	5 (0.5)	6 (0.4)
低カリウム血症	— —	— —	4 (0.4)	4 (0.3)
低ナトリウム血症	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.4)
低リン酸血症	— —	— —	2 (0.2)	2 (0.1)
血液量減少症	— —	— —	2 (0.2)	2 (0.1)
過体重	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
多飲症	— —	— —	100 (10.4)	100 (6.9)
ビタミンB 1 2 欠乏	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
体重変動	— —	— —	2 (0.2)	2 (0.1)
高アンモニア血症	— —	2 (0.8)	— —	2 (0.1)
精神障害				
異常な夢	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
激越	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
不安	— —	— —	4 (0.4)	4 (0.3)
抑うつ気分	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
うつ病	— —	— —	7 (0.7)	7 (0.5)
初期不眠症	— —	— —	1 (0.1)	1 (0.1)
不眠症	3 (1.4)	20 (7.5)	40 (4.2)	63 (4.4)

	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		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		
精神障害（つづき）							
リビドー減退	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
リビドー消失	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
大うつ病	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
中期不眠症	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
神経過敏	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
パニック発作	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
パニック反応	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
睡眠障害	—	—	—	—	4	(0.4)	4 (0.3)
夢遊症	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
譫妄	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
幻覚	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
神経系障害							
味覚消失	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
平衡障害	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
脳梗塞	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
群発頭痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
協調運動異常	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
注意力障害	—	—	—	—	7	(0.7)	7 (0.5)
浮動性めまい	4	(1.9)	7	(2.6)	72	(7.5)	83 (5.8)
労作性めまい	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
体位性めまい	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.2)	5 (0.3)
異常感覚	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
味覚異常	—	—	1	(0.4)	14	(1.5)	15 (1.0)
頭部不快感	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
頭痛	1	(0.5)	3	(1.1)	129	(13.4)	133 (9.2)
味覚過敏	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
感覚鈍麻	—	—	—	—	4	(0.4)	4 (0.3)
嗜眠	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
意識消失	—	—	—	—	4	(0.4)	4 (0.3)
片頭痛	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
不随意性筋収縮	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
ナルコレプシー	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
錯感覚	—	—	—	—	5	(0.5)	5 (0.3)
嗅覚錯誤	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
失神寸前の状態	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
下肢静止不能症候群	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
坐骨神経痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
傾眠	1	(0.5)	—	—	2	(0.2)	3 (0.2)
失神	—	—	—	—	8	(0.8)	8 (0.6)
緊張性頭痛	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
振戦	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
第7脳神経麻痺	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
大脳動脈塞栓症	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
肝性脳症	—	—	10	(3.8)	—	—	10 (0.7)

	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		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		
眼障害							
眼瞼炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
霰粒腫	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
結膜出血	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
眼乾燥	—	—	—	—	10	(1.0)	10 (0.7)
眼瞼浮腫	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
緑内障	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
眼充血	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
羞明	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
光視症	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
網膜剥離	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
霧視	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
硝子体浮遊物	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
結膜充血	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
耳および迷路障害							
難聴	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
耳痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
耳鳴	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
回転性めまい	—	—	1	(0.4)	17	(1.8)	18 (1.3)
頭位性回転性めまい	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
心臓障害							
狭心症	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
不整脈	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
房室ブロック	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
右脚ブロック	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
左室機能不全	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
左室不全	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
左室肥大	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
僧帽弁疾患	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
動悸	—	—	—	—	22	(2.3)	22 (1.5)
上室性頻脈	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
頻脈	2	(0.9)	1	(0.4)	5	(0.5)	8 (0.6)
心室性期外収縮	2	(0.9)	1	(0.4)	3	(0.3)	6 (0.4)
心房細動	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
心房粗動	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
徐脈	1	(0.5)	2	(0.8)	—	—	3 (0.2)
心不全	3	(1.4)	—	—	—	—	3 (0.2)
心室性頻脈	4	(1.9)	—	—	—	—	4 (0.3)
心臓内血栓	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
上室性期外収縮	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
血管障害							
コントロール不良の血圧	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
潮紅	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
ほてり	1	(0.5)	—	—	4	(0.4)	5 (0.3)
高血圧	—	—	—	—	46	(4.8)	46 (3.2)
高血圧クリーゼ	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
低血圧	—	—	1	(0.4)	16	(1.7)	17 (1.2)
不安定血圧	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)

	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	合計		
	承認時		効能追加時		効能追加時			
血管障害（つづき）								
起立性低血圧	1	(0.5)	—	—	2	(0.2)	3	(0.2)
末梢冷感	—	—	—	—	5	(0.5)	5	(0.3)
レイノー現象	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
喘息	—	—	—	—	4	(0.4)	4	(0.3)
慢性気管支炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
咳嗽	1	(0.5)	1	(0.4)	15	(1.6)	17	(1.2)
咽喉乾燥	—	—	—	—	5	(0.5)	5	(0.3)
発声障害	1	(0.5)	—	—	2	(0.2)	3	(0.2)
呼吸困難	—	—	2	(0.8)	7	(0.7)	9	(0.6)
安静時呼吸困難	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
労作性呼吸困難	1	(0.5)	—	—	3	(0.3)	4	(0.3)
鼻出血	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.3)	5	(0.3)
鼻乾燥	—	—	—	—	2	(0.2)	2	(0.1)
口腔咽頭痛	—	—	—	—	3	(0.3)	3	(0.2)
肺塞栓症	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
肺線維症	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
アレルギー性鼻炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
鼻漏	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
くしゃみ	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
いびき	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
上気道の炎症	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	2	(0.1)
胸水	—	—	1	(0.4)	—	—	1	(0.1)
湿性咳嗽	—	—	1	(0.4)	—	—	1	(0.1)
呼吸不全	—	—	1	(0.4)	—	—	1	(0.1)
胃腸障害								
腹部不快感	1	(0.5)	—	—	8	(0.8)	9	(0.6)
腹部膨満	—	—	—	—	25	(2.6)	25	(1.7)
腹痛	—	—	2	(0.8)	13	(1.4)	15	(1.0)
上腹部痛	—	—	1	(0.4)	23	(2.4)	24	(1.7)
アフタ性口内炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
呼気臭	—	—	—	—	2	(0.2)	2	(0.1)
口唇のひび割れ	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
口唇炎	1	(0.5)	—	—	1	(0.1)	2	(0.1)
結腸ポリープ	—	—	—	—	2	(0.2)	2	(0.1)
便秘	12	(5.6)	9	(3.4)	52	(5.4)	73	(5.1)
齲歯	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
下痢	2	(0.9)	4	(1.5)	29	(3.0)	35	(2.4)
口内乾燥	—	—	2	(0.8)	152	(15.8)	154	(10.7)
十二指腸炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
消化不良	1	(0.5)	—	—	31	(3.2)	32	(2.2)
嚥下障害	—	—	—	—	3	(0.3)	3	(0.2)
心窩部不快感	—	—	1	(0.4)	2	(0.2)	3	(0.2)
鼓腸	—	—	—	—	4	(0.4)	4	(0.3)
胃障害	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)
胃炎	—	—	—	—	3	(0.3)	3	(0.2)
胃腸障害	—	—	—	—	1	(0.1)	1	(0.1)

	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		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		
胃腸障害（つづき）							
消化管運動過剰	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
消化管運動障害	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	2 (0.1)
胃食道逆流性疾患	—	—	—	—	12	(1.2)	12 (0.8)
歯肉炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
舌痛	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
血便排泄	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
痔出血	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
痔核	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
裂孔ヘルニア	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
胃酸過多	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
口の感覚鈍麻	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
口唇乾燥	1	(0.5)	1	(0.4)	6	(0.6)	8 (0.6)
弛緩歯	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
悪心	1	(0.5)	2	(0.8)	39	(4.1)	42 (2.9)
食道炎	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
口腔扁平苔癬	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
口腔内痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
口の錯感覚	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
レッチング	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
口内炎	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
舌苔	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
舌変色	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
舌乾燥	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
歯痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
臍ヘルニア	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
嘔吐	2	(0.9)	3	(1.1)	15	(1.6)	20 (1.4)
口腔内不快感	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
痔瘻	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
腹水	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
胃腸出血	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
肝胆道系障害							
胆管炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
胆嚢痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
肝嚢胞	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
肝機能異常	3	(1.4)	1	(0.4)	11	(1.1)	15 (1.0)
肝炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
肝障害	—	—	—	—	4	(0.4)	4 (0.3)
肝不全	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
黄疸	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害							
ざ瘡	—	—	—	—	4	(0.4)	4 (0.3)
脱毛症	—	—	1	(0.4)	5	(0.5)	6 (0.4)
血性水疱	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
冷汗	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
皮膚炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
接触性皮膚炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)

	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		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		
皮膚および皮下組織障害（つづき）							
皮膚乾燥	—	—	8	(3.0)	30	(3.1)	38 (2.6)
斑状出血	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
湿疹	1	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.3)	5 (0.3)
多汗症	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
乏汗症	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
機械性蕁麻疹	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
爪の障害	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
寝汗	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
爪破損	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
光線過敏性反応	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
色素沈着障害	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
そう痒症	1	(0.5)	2	(0.8)	19	(2.0)	22 (1.5)
乾癬	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
発疹	2	(0.9)	3	(1.1)	10	(1.0)	15 (1.0)
そう痒性皮疹	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
皮膚色素脱失	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
皮膚変色	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
皮膚病変	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
蕁麻疹	—	—	—	—	4	(0.4)	4 (0.3)
慢性蕁麻疹	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
乾皮症	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	2 (0.1)
皮下出血	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
紅斑	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
皮膚剥脱	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	—	—	—	—	11	(1.1)	11 (0.8)
背部痛	—	—	1	(0.4)	12	(1.2)	13 (0.9)
側腹部痛	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
椎間板変性症	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
関節腫脹	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
筋肉疲労	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
筋痙縮	—	—	2	(0.8)	19	(2.0)	21 (1.5)
筋骨格痛	—	—	1	(0.4)	3	(0.3)	4 (0.3)
筋骨格硬直	—	—	2	(0.8)	3	(0.3)	5 (0.3)
筋肉痛	—	—	—	—	11	(1.1)	11 (0.8)
頸部痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
四肢痛	—	—	—	—	8	(0.8)	8 (0.6)
重感	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
腱炎	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
筋力低下	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
腎および尿路障害							
膀胱刺激症状	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
膀胱痛	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
尿路結石	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
排尿困難	—	—	—	—	5	(0.5)	5 (0.3)

	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		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		
腎および尿路障害（つづき）							
遺尿	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
血尿	—	—	—	—	10	(1.0)	10 (0.7)
緊張性膀胱	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
失禁	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
尿意切迫	—	—	—	—	6	(0.6)	6 (0.4)
腎結石症	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
夜間頻尿	2	(0.9)	5	(1.9)	280	(29.1)	287 (19.9)
乏尿	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
頻尿	14	(6.6)	40	(15.0)	223	(23.2)	277 (19.2)
多尿	1	(0.5)	—	—	366	(38.1)	367 (25.5)
腎仙痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
急性腎不全	—	—	—	—	2	(0.2)	2 (0.1)
腎機能障害	3	(1.4)	9	(3.4)	7	(0.7)	19 (1.3)
腎臓痛	—	—	—	—	46	(4.8)	46 (3.2)
終末尿滴下	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
尿失禁	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
尿閉	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
慢性腎不全	2	(0.9)	1	(0.4)	—	—	3 (0.2)
生殖系および乳房障害							
無月経	—	—	—	—	1	(0.2)	1 (0.1)
乳房嚢胞	—	—	—	—	1	(0.2)	1 (0.1)
射精障害	—	—	—	—	1	(0.2)	1 (0.1)
勃起不全	—	—	—	—	4	(0.8)	4 (0.3)
乳汁漏出症	—	—	—	—	1	(0.2)	1 (0.1)
月経過多	—	—	—	—	2	(0.4)	2 (0.1)
月経障害	—	—	—	—	1	(0.2)	1 (0.1)
不規則月経	—	—	—	—	2	(0.4)	2 (0.1)
性機能不全	—	—	—	—	1	(0.2)	1 (0.1)
外陰腔乾燥	—	—	—	—	1	(0.2)	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害							
出血性胃腸管血管異形成	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態							
無力症	—	—	—	—	41	(4.3)	41 (2.8)
腋窩痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
胸部不快感	—	—	1	(0.4)	6	(0.6)	7 (0.5)
胸痛	2	(0.9)	—	—	11	(1.1)	13 (0.9)
悪寒	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
嚢胞	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
運動耐性低下	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
疲労	—	—	1	(0.4)	94	(9.8)	95 (6.6)
異常感	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
冷感	—	—	—	—	7	(0.7)	7 (0.5)
酩酊感	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
熱感	—	—	1	(0.4)	2	(0.2)	3 (0.2)
びくびく感	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
易刺激性	—	—	—	—	3	(0.3)	3 (0.2)
倦怠感	7	(3.3)	8	(3.0)	9	(0.9)	24 (1.7)

	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		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		
一般・全身障害および投与部位の状態（つづき）							
粘膜乾燥	—	—	—	—	8 (0.8)	8 (0.6)	
浮腫	—	—	—	—	7 (0.7)	7 (0.5)	
末梢性浮腫	—	—	—	—	21 (2.2)	21 (1.5)	
疼痛	—	—	—	—	2 (0.2)	2 (0.1)	
発熱	1	(0.5)	7	(2.6)	3 (0.3)	11 (0.8)	
腫脹	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
温度変化不耐症	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
口渇	65	(30.5)	81	(30.5)	525 (54.6)	671 (46.6)	
臨床検査							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	—	—	35 (3.6)	36 (2.5)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	—	—	30 (3.1)	31 (2.2)	
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.4)	9	(3.4)	3 (0.3)	15 (1.0)	
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	2	(0.8)	2 (0.2)	5 (0.3)	
血中カルシウム増加	—	—	—	—	3 (0.3)	3 (0.2)	
血中コレステロール増加	1	(0.5)	—	—	3 (0.3)	4 (0.3)	
血中クレアチニン増加	19	(8.9)	12	(4.5)	95 (9.9)	126 (8.8)	
血中ブドウ糖増加	6	(2.8)	3	(1.1)	1 (0.1)	10 (0.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.9)	—	—	3 (0.3)	5 (0.3)	
血中カリウム減少	1	(0.5)	—	—	1 (0.1)	2 (0.1)	
血中カリウム増加	13	(6.1)	7	(2.6)	2 (0.2)	22 (1.5)	
血圧低下	3	(1.4)	10	(3.8)	1 (0.1)	14 (1.0)	
血圧上昇	1	(0.5)	1	(0.4)	4 (0.4)	6 (0.4)	
血中ナトリウム増加	2	(0.9)	2	(0.8)	11 (1.1)	15 (1.0)	
血中尿素増加	28	(13.1)	14	(5.3)	5 (0.5)	47 (3.3)	
血中尿酸増加	20	(9.4)	17	(6.4)	16 (1.7)	53 (3.7)	
シスタチンC増加	—	—	—	—	3 (0.3)	3 (0.2)	
心電図異常T波	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
好酸球数増加	1	(0.5)	—	—	1 (0.1)	2 (0.1)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	—	—	16 (1.7)	19 (1.3)	
ヘマトクリット減少	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
ヘマトクリット増加	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
ヘモグロビン減少	—	—	—	—	2 (0.2)	2 (0.1)	
肝酵素異常	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
肝酵素上昇	—	—	—	—	10 (1.0)	10 (0.7)	
I N R増加	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
肝機能検査異常	2	(0.9)	—	—	5 (0.5)	7 (0.5)	
平均赤血球容積増加	—	—	—	—	4 (0.4)	4 (0.3)	
Q O L低下	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
トランスアミナーゼ上昇	—	—	—	—	9 (0.9)	9 (0.6)	
尿浸透圧低下	—	—	—	—	8 (0.8)	8 (0.6)	
尿浸透圧上昇	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
尿量増加	—	—	—	—	15 (1.6)	15 (1.0)	
ウエスト周囲径増加	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
体重減少	—	—	—	—	28 (2.9)	28 (1.9)	
体重増加	—	—	—	—	16 (1.7)	16 (1.1)	
白血球数増加	—	—	—	—	1 (0.1)	1 (0.1)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.4)	—	2 (0.1)	

	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		合計
	承認時		効能追加時		効能追加時		
臨床検査（つづき）							
血液浸透圧上昇	3	(1.4)	4	(1.5)	—	—	7 (0.5)
血中トリグリセリド増加	2	(0.9)	—	—	—	—	2 (0.1)
血中クロール増加	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
心電図Q T 延長	1	(0.5)	1	(0.4)	—	—	2 (0.1)
心電図S T 部分下降	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
尿中血陽性	1	(0.5)	3	(1.1)	—	—	4 (0.3)
心拍数増加	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
心音異常	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
リンパ球数減少	1	(0.5)	2	(0.8)	—	—	3 (0.2)
血小板数減少	3	(1.4)	2	(0.8)	—	—	5 (0.3)
白血球数減少	1	(0.5)	2	(0.8)	—	—	3 (0.2)
神経学的検査異常	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
腎機能検査異常	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
リンパ球形態異常	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.5)	—	—	—	—	1 (0.1)
総蛋白増加	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
赤血球数減少	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
心電図S T－T 部分下降	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症							
挫傷	—	—	1	(0.4)	1	(0.1)	2 (0.1)
熱疲労	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
熱射病	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
外傷後疼痛	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)
処置による疼痛	—	—	1	(0.4)	—	—	1 (0.1)
外科および内科処置							
収れん薬療法	—	—	—	—	1	(0.1)	1 (0.1)

副作用発現件数（％）は、（副作用発現件数/調査症例数）×100

MedDRA 基本語による集計（MedDRA Ver 14.1）

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。

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性が考えられます。更に、高齢者では脱水症状を起こしやすいとされており、本剤による急激な利尿作用があらわれた場合、急速な循環血漿量の減少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ます。また、口渇感等を訴える事が少なく過度の利尿に伴う脱水症状から血栓塞栓症に至るおそれがあります。患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

<参考>【薬物動態】6. その他

高齢者（65歳以上）、性別：

トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった⁹⁾。

(添付文書)

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¹⁰⁾。また、動物実験（ウサギ¹⁰⁾、ラット¹¹⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕

（解説）

動物実験（妊娠6日～18日のウサギ1,000mg/kg/日）で催奇形性（小眼球症、眼瞼開存、口蓋裂、短肢、四肢の骨格奇形）及び胚・胎児死亡が報告されています。また、動物実験（妊娠9日～11日のウサギ、妊娠18日のラット）で胚あるいは胎児移行が報告されていますので、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。

また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤服用中は妊娠しないように、適切な避妊を行うように指導してください。

(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¹¹⁾。〕

（解説）

本剤は授乳中の女性患者に対する使用経験はありません。

動物実験（ラット）で乳汁中にトルバプタンが移行することが報告されています。

分娩後14日のラットに¹⁴C-トルバプタン（30mg/kg）を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後8時間に C_{\max} 33.249 μ g eq/mLを示しました。乳汁中の放射能濃度は血液中濃度の1.5～15.8倍であり、高い乳汁移行性が認められました。

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。）

（解説）

本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておりませんので、小児等に対する安全性は確立していません。

8. 過量投与

徴候、症状：

多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

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。

（解説）

本剤の利尿作用は用量依存的であり、過量投与の場合、過度の利尿による症状（脱水、血液濃縮、体液量の減少、血漿中電解質濃度の変化等）があらわれることが考えられます。このような症状があらわれた場合は、電解質及び体液のバランスを注意深く観察しながら、必要に応じて水分及び電解質の補給を行ってください。水分の経口摂取で対応できない場合には低張液を静脈内投与してください。

なお、健康成人を対象とした国内臨床試験では、単回投与で120mg/日、反復投与で120mg/日まで使用された報告があります。

また、トルバプタンは、ヒト血漿蛋白との結合率が高い（>98%）ため、血液透析はトルバプタンの除去には有効ではないと考えられます。

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。〕

（解説）

本剤の包装にはPTP(Press Through Package)を使用しております。本剤を服用する際には、本剤をPTPシートから取り出して服用するよう指導してください。日薬連発第240号(平成8年3月27日付)に基づき、PTP誤飲対策の一環として記載しております。

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）¹²⁾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。

（解説）

常染色体優性多発性のう胞腎を対象とした臨床試験（TEMPO試験）において、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である総ビリルビン（基準値上限の2倍超）とAST又はALT（基準値上限の3倍超）の同時上昇が本剤投与群の2例に認められ、また、ALT上昇（基準値上限の2.5倍超）の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤投与群で高いという結果でした。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ました。

注意：本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりです。

- ・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。」

(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）¹²⁾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。

（解説）

常染色体優性多発性のう胞腎を対象とした臨床試験（TEMPO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いという結果でした。

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、本剤投与と当該事象の関連性は明らかではありませんでした。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は示されていません。また、常染色体優性多発性のう胞腎以外（心不全、低ナトリウム血症 等）の患者を対象とした海外臨床試験データでも、悪性腫瘍の有害事象発現割合は本剤群（1.4%、47/3,294例）とプラセボ群（1.6%、44/2,738例）で同程度でした。

引用文献

- 1) 松井真：今日の診断指針第6版（総編集/金澤一郎ほか），669-671，医学書院，2010
- 2) 葛原茂樹：新臨床内科学第9版（監修/高久史麿ほか），1167，医学書院，2009
- 3) 野本達也ほか：内科，**97**(5)，812-815，2006
- 4) Verbalis, J. G. : Diseases of the Kidney and urinary tract. 7th ed., 2511-2548, Philadelphia, 2001
- 5) Adroque, H. J. et al. : N. Engl. J. Med., **342**, 1493-1499, 2000
- 6) Shoaf, S. E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **73**(4), 579-587, 2011
- 7) Shoaf, S. E. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(2), 207-211, 2012
- 8) Shoaf, S. E. et al. : J. Clin. Pharmacol., **51**(5), 761-769, 2011
- 9) 社内資料（年齢、性別による影響）
- 10) Oi, A. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25**(Suppl.1), S91-S99, 2011
- 11) Furukawa, M. et al. : Cardiovasc. Drugs Ther., **25**(Suppl.1), S83-S89, 2011
- 12) Torres, V. E. et al. : N. Engl. J. Med., **367**(25), 2407-2418, 2012

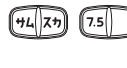

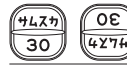
※販 売 名	サムスカ錠7.5mg	サムスカ錠15mg	サムスカ錠30mg
※日本標準商品分類番号	87 2139、87 249		87 249
※承認番号	22500AMX00010	22200AMX00956	22600AMX00552
※薬価収載	2013年5月	2010年12月	薬価基準未収載
※販売開始	2013年6月	2010年12月	
※貯 法	室温保存		
※使用期限	製造後2年(外箱に表示)	製造後3年(外箱に表示)	製造後3年(外箱に表示)

※【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	<p>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。</p> <p>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)</p> <p>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)</p>

※【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	<p>I-1. 本剤の成分又は類似化合物(モザバプタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>I-2. 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]</p> <p>I-3. 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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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)</p>
II. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	<p>II-1. 本剤の成分又は類似化合物(モザバプタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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)</p>

※組成・性状	1. 組成			2. 製剤の性状					
	販売名	有効成分	添 加 物	販売名	性 状	外 形	径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	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 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	1錠中 トルバプタン15mg		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	1錠中 トルバプタン30mg	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			●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					
	●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			サムスカ錠30mg					
	●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					
	●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								

Samsca® tablets

※効能・効果	《参考》				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、腎容積の増加が早いと推定される患者を組み入れた。〕(《臨床成績》の項 ⁵ 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 ⁵ 参照)
	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)				
※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の場合 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。 ●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	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。〕 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。〕 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 ⁵ 参照) 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) Ⅰ-(5)口渇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) 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 ⁵ 参照) 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。				
	Ⅱ. 肝硬変における体液貯留の場合	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。〕 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り、国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。				
※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	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) 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) 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) 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) 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。]				
	Ⅱ. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	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)				
	2. 重要な基本的注意					
	Ⅰ. 心不全における体液貯留の場合	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。 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。 Ⅰ-(3)本剤の利尿作用に伴い、口渇、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) Ⅰ-(4)本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに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				
	与)の項参照) Ⅱ-(2)高カリウム血症の患者[本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。]〔2. 重要な基本的注意Ⅲ-(7)〕の項参照) 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)					

Samsca® tablets

※使用上の注意

	<p>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。〔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> <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。</p> <p>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。</p> <p>II -(5) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、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>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)</p> <p>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)</p> <p>II -(8) 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。〔1. 慎重投与 I -(3)〕の項参照)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
III. 常染色体優性多発性のう胞腎の場合	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>III - 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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>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</p>

	<p>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。</p> <p>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)</p> <p>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。</p> <p>III -(7) 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。〔1. 慎重投与 II -(2)〕の項参照)</p> <p>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。</p> <p>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に注意すること。</p> <p>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。</p>
--	---

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⁵参照)
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 ⁵ 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、本剤の作用が減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 ⁵ 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 ⁵ 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 アリスクリンフマル酸塩等	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。	本剤の水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。

Samsca® tablets

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、口渇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、口渇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、口渇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)：本剤の水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。(「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。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。

(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、錯感覚、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、舌痛、舌苔、舌変色、口唇炎、口内炎、口の感覚鈍麻、膈ヘルニア、食欲亢進、呼吸臭、痔核	過敏性腸症候群
循環器		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、白血球增多、好酸球增多	

※承認条件
腎臓病が既に増大しており、かつ、腎臓病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
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

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明**
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(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、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、筋痙攣、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、乳房腫痛、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、脱水又は口渇が予想される。
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カ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。

う、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
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。

◇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」の改訂に十分ご注意ください。



製造販売元
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

