

原 著

実臨床下で心不全患者に トルバプタンリン酸エステルナトリウムを 点滴静注したときの安全性：市販直後調査

大塚製薬株式会社

大石 和幸¹・真鍋 寛²
田崎 純子¹・松川 美幸¹
富島 さやか²・呉 利波²
森 啓真¹

要 旨

実臨床下でトルバプタンリン酸エステルナトリウム（以下、本剤と記載）を点滴静注したときの安全性に関する情報を迅速に収集し、評価、対策する目的で市販直後調査を実施した。本剤の対象患者は、ループ利尿薬等の他の利尿薬では効果不十分な体液貯留が認められる心不全患者となっている。

本調査は2022年5月30日～11月29日にかけて、国内の病院1995施設および診療所92施設で聞き取りが実施され、推定投与患者数は7605例であった。調査中に収集した副作用は44例64件で、内容は治験で収集した副作用と概ね同様であった。重篤な副作用は22例31件（2例以上の報告のあった事象は高ナトリウム血症および血中ナトリウム増加が各6例6件、死亡が5例5件、腎機能障害が3例3件）報告された。このうち、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は11例12件（2例以上の報告のあった事象は死亡が5例5件、高ナトリウム血症が2例2件）報告されたが、本剤との明確な因果関係があると評価されたものはなかった。

以上を踏まえ、新たな安全対策は不要と判断された。ただし、今後も本剤の適正使用のための情報提供を継続することは必要である。

1：メディカル・アフェアーズ部 2：ファーマコヴィジランス部

責任著者連絡先：大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ部 大石和幸

〒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

Tel 03-6717-1400

Safety of Tolvaptan Sodium Phosphate Intravenously Administered to Patients with Heart Failure in Clinical Practice : Early Post-marketing Phase Vigilance

Ooishi Kazuyuki¹, Manabe Kan², Tasaki Junko¹, Matsukawa Miyuki¹,
Tomishima Sayaka², Wu Libo² and Mori Hiromasa¹

1 : Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Medical Affairs Department

2 : Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Pharmacovigilance Department

Corresponding author : Ooishi Kazuyuki

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Medical Affairs Department

Shinagawa Grand Central Tower 2-16-4 Konan, Minato-ku, Tokyo 108-8242, Japan

Tel +81-3-6717-1400

はじめに

心不全は、何らかの心臓機能障害が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難、倦怠感や浮腫が出現し、それに伴って運動耐容能が低下する臨床症候群である¹⁾。2019年度に実施された調査²⁾では、循環器専門施設・研修関連施設・その他の施設に入院していた心不全患者は約29万人で、年間に約1万人ずつ増加していることが報告された。心不全によるうっ血は呼吸困難や浮腫による臓器障害につながり、うっ血の解除は心不全を治療する上で重要な位置を占めている。一般的に浮腫は細胞外液が増加した状態と定義され、臨床的には間質液量が増加し、皮下組織が腫脹した状態を指す。浮腫の原因となる疾患は様々であるが、心疾患が原因で浮腫をきたした場合を一般に心性浮腫と呼び、その多くは心不全により生じる。

心性浮腫の患者に対しては、うっ血症状の改善を目的として、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、バソプレシンV₂受容体拮抗薬が使用されている¹⁾。このうち、ループ利尿薬は強力な利尿作用を有し、心性浮腫治療の第一選択薬とされている。しかし、ループ利尿薬を単剤で投与すると、遠

位尿細管や集合管でのNa⁺再吸収が亢進し、次第に抵抗性を生じるようになる。このため、ループ利尿薬の単剤投与で十分な効果が得られなくなった場合には、他の利尿薬の併用が考慮されることとなる。

トルバプタンは、腎集合管に存在するバソプレシンV₂受容体へのアルギニンバソプレシンの結合を選択的に阻害することによって、水排泄の増加をもたらす薬剤である。ループ利尿薬は尿中への電解質排泄を増加させることによって利尿作用を示すため、血清中の電解質濃度の低下に起因する腎機能の悪化をもたらすおそれがある³⁾。これに対して、トルバプタンは電解質排泄の増加を伴わず利尿作用を示すという特徴を有し⁴⁾⁵⁾、従来の利尿薬の効果が不十分な場合に併用する薬剤として位置づけられている。

国内では、トルバプタンの錠剤（サムスカ[®]錠）が「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」という効能・効果を取得し、2010年12月に発売された。その後、口腔内崩壊錠および顆粒剤も追加承認され、臨床現場で広く使用されている。しかし、急性心不全患者が急性心原性肺水腫を呈した場合には、酸素化不良によって意識レベルが低下し、経口摂取が困難になることが

ある。同様に、呼吸困難の軽減を目的として非侵襲的陽圧換気を使用する場合にも、経口摂取は困難になる。さらに、慢性心不全患者でも、腸管からの吸収障害が生じた場合や、嚥下機能が低下している場合、胃瘻や腸瘻を使用している場合には、経口摂取が困難となる。こうした背景から、静脈内投与が可能な利尿薬が求められてきた。

トルバプタンリン酸エステルナトリウムは、トルバプタンの水酸基をリン酸エステル化したプロドラッグで、水溶性を向上させることによって静脈内投与を可能としたものであり、体内で加水分解されて活性本体のトルバプタンが生成される。そのため、トルバプタン経口剤と同様に他の利尿薬と併用することに適している。トルバプタンリン酸エステルナトリウム点滴静注剤は製品名「サムタス[®]点滴静注用8mg, 同点滴静注用16mg」(以下、本剤と記載)として2022年3月に承認された⁶⁾⁷⁾。効能・効果は、トルバプタン経口剤の効能・効果の1つである「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」となっている。

「市販直後調査」は、当該医薬品の販売開始後6カ月間、医療現場で当該医薬品の適正使用を促すとともに、副作用等に関する情報を迅速に把握し、患者の被害を最小限にするために行うものである⁸⁾。承認申請を目的として実施した治験では症例数や対象が限られており、販売開始後に使用経験が増加するにつれて、治験では報告されなかった副作用が認められる可能性も考えられる。また、治験と実臨床下では使用状況、患者背景が異なる可能性も考えられる。こうした背景から、本剤についても市販直後調査を実施し、調査結果を基に本報告を作成した。

I 対象および方法

1. 法令の遵守

市販直後調査は、新医薬品の販売開始後(効能・効果の追加時は承認後)6カ月間、医療機関に対して確実な情報提供、注意喚起等を行い、医薬品の適正な使用に関する理解を促すとともに、当該医薬品の副作用によるものと疑われる症例等の発生を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にすることを主な目的としたもので⁹⁾、医薬品の製造販売業者が実施する。市販直後調査は2001年10月にその運用が開始されて以降、医薬品の販売開始後早期の安全対策に重要な位置を占めている。

今回は、本剤に関して6カ月間の市販直後調査(以下、本調査と記載)を実施した。本調査は本剤を製造販売する大塚製薬株式会社が実施し、実施に際しては「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令⁸⁾」に則ることとした。

2. 調査期間、施設数

本調査は2022年5月30日～11月29日にかけて、国内の病院195施設および診療所92施設で実施された。

3. 効能又は効果、用法及び用量

本剤の効能又は効果は「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」となっている。また、用法及び用量は、「通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして16mgを1日1回1時間かけて点滴静注する」となっている。ただし、添付文書の用法・用量に関連する注意に従って、適宜用量を調節される。

4. 調査項目

本調査の有害事象に関する情報は、医療情報担当者(MR)が医療機関から収集したものである。調査開始後、最初の2カ月間はMRが2週間に1回訪問等を行い、適正使用の協力

依頼とともに有害事象を収集し、その後は1カ月に1回の頻度で訪問して情報を収集した。

集計の対象は副作用とした。医薬品規制調和国際会議 (ICH) ではE2Aガイドラインに基づき、副作用とは「医薬品に対する有害で意図しない反応をいう」と定義されており、医薬品に対する反応とは「医薬品と有害事象との間に、少なくとも合理的な因果関係の可能性のあるものをいう」、そして有害事象とは「医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候 (例えば、臨床検査値の異常)、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない」と定義されている¹⁰⁾。本剤との因果関係は担当医師が判定し、副作用に該当すると考えられる所見が認められた場合には、調査企業に報告することとした。ただし、調査企業が必要と考えた場合には、担当医師が因果関係を否定した事象に対しても詳細を調査し、因果関係を再評価することとした。また、副作用の重篤性は、得られた情報を基に調査企業も評価し、医師と調査企業の判断が異なった場合には、より重篤なほうを採用した。なお、「重篤」とは、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則¹¹⁾第228条の20第1項第1号イ、ハの定義により以下の(1)~(6)に示すものとした。(1)「死亡」、(2)「障害」、(3)「死亡又は障害につながるおそれのある症例」、(4)「治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 ((3)に掲げる事項を除く)」、(5)「(1)から(4)までに掲げる症例に準じて重篤である症例」、(6)「後世代における先天性の疾病又は異常」。

収集した副作用は、ICH国際医薬用語集日本語版 (Japanese version of Medical Dictionary for Regulatory Activities) version 25.1の器官別大分類および基本語に従って分類し、全副作用の内訳を集計するとともに、「使用上の注意から予測できない重篤な副作用」およ

び「安全性検討事項に関連する副作用」の内訳も集計した。ただし、使用上の注意から予測できない高ナトリウム血症は、調査企業が死亡のおそれありと判断したものおよび転帰で死亡が確認されたものも含めることとした。また、安全性検討事項に関連する副作用は、本剤の医薬品リスク管理計画書 (RMP)¹²⁾の「重要な特定されたりスク」および「重要な潜在的リスク」に記載されたものを対象とした。ここで「重要な特定されたりスク」は、「医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの」を指し、「重要な潜在的リスク」は「医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの」を指す¹³⁾。

II 結果

1. 調査期間中に本剤が投与された患者数

調査期間中に本剤が投与された患者数の推定値は7605例であった。

2. 収集した副作用

収集した全副作用を表1に示す。本調査で認められた副作用は44例64件で、主な事象(2例以上に発現)は、高ナトリウム血症が15例15件、血中ナトリウム増加が10例10件、死亡が5例5件、そう痒症、腎機能障害および尿量増加が各3例3件、多尿、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加および糸球体濾過率減少が各2例2件であった。

重篤な副作用は22例に31件認められ、その内訳は、高ナトリウム血症および血中ナトリウム増加が各6例6件、死亡が5例5件、腎機能障害が3例3件、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、誤嚥性肺炎、脱水、高カリウム血症、慢性心不全、心筋梗塞、右室不全、心室血栓症、血栓症および塞栓症が各1例1件であった。

表1 市販直後調査で収集した副作用

副作用*	例数（死亡のおそれまたは転帰死亡の例数） ^{注1)}		
	重篤 ^{注2)}	非重篤 ^{注2)}	合計
感染症および寄生虫症	1	0	1
* 誤嚥性肺炎	1	0	1
代謝および栄養障害	7 (2)	9	15 (2)
脱水	1	0	1
高カリウム血症	1	0	1
* 高ナトリウム血症	6 (2)	9	15 (2)
眼障害	0	1	1
霧視	0	1	1
心臓障害	4 (2)	0	4 (2)
* 慢性心不全	1 (1)	0	1 (1)
* 心筋梗塞	1	0	1
* 右室不全	1 (1)	0	1 (1)
* 心室血栓症	1	0	1
血管障害	2	0	2
血栓症	1	0	1
塞栓症	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	0	4	4
薬疹	0	1	1
紅斑	0	1	1
そう痒症	0	3	3
腎および尿路障害	3	4	7
* 着色尿	0	1	1
多尿	0	2	2
尿失禁	0	1	1
腎機能障害	3	0	3
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5)	2	7 (5)
* 死亡	5 (5)	0	5 (5)
* 注射部位そう痒感	0	1	1
口渴	0	1	1
臨床検査	7	10	17
血中クレアチニン増加	1	1	2
血中カリウム増加	0	2	2
血中ナトリウム増加	6	4	10
糸球体濾過率減少	1	1	2
体重減少	0	1	1
尿量増加	0	3	3

※：MedDRA/J（ver.25.1）を用いた企業によるコーディングに基づき記載

*：「使用上の注意」から予測できない副作用（企業により死亡のおそれまたは転帰死亡のため予測できないと判断した場合を含む）

赤字：重篤な副作用（重篤性は企業による評価に基づき記載）

注1)：同一症例で同一の副作用が複数回発現した場合、1例として集計した。なお、重篤、非重篤および合計の例数は、同一症例で副作用が複数回発現した場合、1例として集計した。

注2)：同一症例で複数回発現した同一の副作用の重篤性が異なる場合、重篤と非重篤それぞれ1例として集計した。

3. 使用上の注意から予測できない重篤な副作用

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は11例に12件報告され、その内訳は、死亡が5例5件、高ナトリウム血症が2例2件、慢性心不全、右室不全、誤嚥性肺炎、心筋梗塞および心室血栓症が各1例1件であった。このうち、死亡、死亡のおそれありまたは転帰が死亡とされたのは9例（死亡5例、高ナトリウム血症2例、慢性心不全および右室不全各1例）であった。高ナトリウム血症の2例において、本剤投与と死亡または死亡のおそれとの関連性は明確でなく、心室血栓症は添付文書に記載の血栓症の類似の事象であった。その他で本剤投与との明確な因果関係のある症例はみられなかった。

次に、経過情報を収集できた3例の内容を報告する。

死亡が報告された1例では、本剤投与開始後に誤嚥性肺炎、脱水、高ナトリウム血症が発現し、投与開始17日後に本剤の投与を中止した後、中止の翌日に死亡した。併用薬および死因等の詳細は不明であった。次に、高ナトリウム血症（死亡のおそれあり）が報告された1例では、本剤投与開始3日後に経口摂取が可能となったため、本剤からトルバプタンの経口投与に切り替えた。その4日後に高ナトリウム血症が発現し、同時期に心停止および心室細動も発現した。高ナトリウム血症が発現したのはトルバプタンの経口投与に切り替えた後であった。なお、心停止および心室細動は、新型コロナウイルス感染症に罹患して心不全が増悪したことが原因と考えられ、本剤との因果関係はなしと評価した。最後に、慢性心不全（転帰死亡）の1例は肺炎を機に慢性心不全が増悪した心不全末期の患者で、本剤投与開始後に心不全症状の改善を認めたが、高ナトリウム血症発現を機に中止となり、その7日後に死亡した。心不全の進行により全身状態の悪化が進む中で死に至った症例

で、死亡には様々な病態が複合的に関与していることから、特定の要因が死亡に寄与したわけではないとの評価がなされた。

死亡、死亡のおそれありまたは転帰が死亡とされた副作用以外で、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、誤嚥性肺炎1例、心筋梗塞1例および心室血栓症1例であった。このうち、誤嚥性肺炎が発現した1例は先に記載した死亡例と同一の症例である。本症例は90歳の高齢者で、嚥下困難を合併していたことから、誤嚥性肺炎は患者素因に起因する可能性が考えられた。心筋梗塞の1例では本剤投与開始13日後に血栓症が発現し、17日後に心筋梗塞の疑いが生じたため、本剤の投与を中止した。転帰は不明で、確定診断、臨床所見、病歴などの情報が限られていた。心室血栓症の1例では、本剤投与開始4日後に心室血栓症が発現し、転帰は未回復であった。本症例では、フロセミドと本剤との併用によって多尿が生じたことが原因で心室血栓症が発現したと考えられた。また、肥満により、本剤投与開始前の左室駆出率が20%と、心機能が低下していたこと、入院後の検査で消化管腫瘍が疑われたことも血栓症のリスクを高めたと考えられた。

4. 安全性検討事項に関連する副作用

RMPの安全性検討事項に関連する副作用を表2に示す。報告された副作用はすべて「重要な特定されたリスク」に該当するもので、「重要な潜在的リスク」に該当するものは報告されなかった。

口渴に関連する副作用としては、非重篤の口渴が1例に1件認められた。

高ナトリウム血症に関連する副作用としては、血中ナトリウム増加が10例に10件、高ナトリウム血症が15例に15件認められた。このうち、血中ナトリウム増加6例および高ナトリウム血症6例は重篤と判定され、転帰は回復4例、軽快2例、死亡1例、不明5例であった。なお、高ナトリウム血症の2例は、前項の「使

表2 安全性検討事項に関連する副作用

安全性検討事項	安全性検討事項に関連する副作用*	発現症例数（死亡のおそれまたは転帰死亡の例数） ^{注1)}		
		重篤 ^{注2)}	非重篤 ^{注2)}	計
重要な特定されたリスク				
口渇		0	1	1
	口渇	0	1	1
高ナトリウム血症		12 (2)	13	25 (2)
	血中ナトリウム増加	6	4	10
	高ナトリウム血症	6 (2)	9	15 (2)
急激な血清ナトリウム濃度上昇		0	0	0
浸透圧性脱髄症候群		0	0	0
脱水		1	1	2
	脱水	1	0	1
	体重減少	0	1	1
血栓症・血栓塞栓症		2	0	2
	心筋梗塞	1	0	1
	血栓症	1	0	1
	心室血栓症	1	0	1
	塞栓症	1	0	1
腎不全・腎機能障害		5	2	7
	血中クレアチニン増加	1	1	2
	糸球体濾過率減少	1	1	2
	腎機能障害	3	0	3
急性肝不全・肝機能障害		0	0	0
ショック・アナフィラキシー		0	0	0
過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍		0	0	0
肝性脳症		0	0	0
痛風・高尿酸血症		0	0	0
浮動性めまい		0	0	0
高カリウム血症		1	2	3
	血中カリウム増加	0	2	2
	高カリウム血症	1	0	1
糖尿病・高血糖		0	0	0
緑内障		0	0	0
失神・意識消失		0	0	0
重要な潜在的リスク				
薬物相互作用（CYP3A4阻害剤との併用）		0	0	0
消化管出血		0	0	0
皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）		0	0	0

※：各安全性検討事項に関連すると考えられる副作用をMedDRA/J（ver.25.1）基本語から選定し、集計した。
赤字：重篤な副作用（重篤性は企業による評価に基づき記載）

注1)：同一症例で同一の副作用が複数回発現した場合、1例として集計した。なお、安全性検討事項の例数は、同一症例で同一の副作用が複数回発現した場合、1例として集計した。

注2)：同一症例で複数回発現した同一の副作用の重篤性が異なる場合、重篤と非重篤それぞれ1例として集計した。

用上の注意から予測できない重篤な副作用」に内容を記載した症例と同一である。

脱水に関連する副作用としては、脱水1例1件および体重減少1例1件が認められた。脱水1例は重篤と判定されたが、転帰は不明であった。血栓症・血栓塞栓症に関連する副作用としては、心筋梗塞、血栓症、心室血栓症および塞栓症が各1例に1件認められ、このうち心室血栓症および塞栓症、心筋梗塞および血栓症はそれぞれ同一症例に発現したものであった。これらはすべて重篤と判定され、心室血栓症の転帰が未回復であったことを除いて、残る副作用の転帰は不明であった。

腎不全・腎機能障害に関連する副作用としては、血中クレアチニン増加2例、糸球体濾過率減少2例、腎機能障害3例が認められた。このうち、血中クレアチニン増加1例、糸球体濾過率減少1例および腎機能障害3例は重篤と判定された。転帰はいずれも不明であった。最後に、高カリウム血症に関連する副作用としては、血中カリウム増加2例、高カリウム血症1例が認められた。高カリウム血症の1例は重篤と判定されたが、転帰は不明であった。

5. 投与開始後に死亡した症例に関して

販売開始2カ月後の推定で約1450例の患者に本剤が投与された。その時点で、投与開始後に死亡した症例が21例報告され、これを受けて、死亡症例に関する情報提供とともに電子化された添付文書に従った適正使用のお願いのため、お知らせ文書〔「サムタス点滴静注用 安全性情報の提供と適正使用徹底のお願い」(2022年8月)〕を配布した。本剤投与との因果関係は20例で担当医師により否定されており、1例で否定できないと報告された。この1例は心不全の進行により全身状態の悪化が進む中で死亡に至った症例で、様々な病態が複合的に関与していることから、特定の要因が死亡に寄与したわけでないとして評価された。21例の年齢の平均値は87.2歳で、最高齢は97歳、最年少は70歳であった。90歳を超え

る患者が13例と過半数を占めた。また、本剤の投与開始時点で心不全の末期にあるか、合併症によって急速に心不全が進行している状態の患者も多く認められた。また、投与期間の平均値は5.7日で、最長は26日、最短は1日であった。その後、調査終了時点で63例の死亡が報告された。

III 考察

実臨床下で本剤を点滴静注したときの安全性を評価する目的で市販直後調査を実施した。その結果、本調査で収集した副作用は治験で収集した副作用(表3)と概ね同様であった。また、使用上の注意から予測できない重篤な副作用の中に本剤との因果関係が明確なものは認められなかった。さらに、その他の重篤な副作用はいずれも添付文書に「重大な副作用」として記載し、注意を喚起しているものに該当した。具体的には、本調査で認められた高ナトリウム血症および血中ナトリウム増加は、重大な副作用の「高ナトリウム血症」に該当する。同様に、腎機能障害、血中クレアチニン増加および糸球体濾過率減少は「腎不全」、血栓症、心室血栓症および塞栓症は「血栓塞栓症」にそれぞれ該当する。高カリウム血症も重大な副作用として記載済みである。加えて、RMPの安全性検討事項に関連する副作用はすべて「重要な特定されたリスク」に該当し、「重要な潜在的リスク」に該当するものはなかった。こうした集積状況を考慮した結果、「使用上の注意」の追加・修正を含む新たな安全対策は不要と判断した。ただし、引き続き注意深く安全性情報を収集・検討していくこととする。

以上のように、本調査では承認取得時の安全性プロファイルに変更を及ぼすような重大な懸念は認められなかった。本剤はトルバプタンのプロドラッグであり、トルバプタン経口剤の販売開始からはすでに13年が経過して

表3 治験で収集した副作用（インタビューフォームより）

		症例数		
調査症例数		194		
副作用等の発現症例数		51		
副作用等の発現症例率（%）		26.3		
副作用等の種類	発現例数（%）	副作用等の種類	発現例数（%）	
血液およびリンパ系障害		筋骨格系および結合組織障害		
貧血	1 (0.52)	筋痙縮	1 (0.52)	
代謝および栄養障害		腎および尿路障害		
脱水	10 (5.15)	腎機能障害	4 (2.06)	
高カルシウム血症	1 (0.52)	一般・全身障害および投与部位の状態		
高カリウム血症	3 (1.55)	倦怠感	1 (0.52)	
高ナトリウム血症	5 (2.58)	口渇	13 (6.70)	
高尿酸血症	1 (0.52)	臨床検査		
心臓障害		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.52)	
心房細動	1 (0.52)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.52)	
洞性頻脈	1 (0.52)	血中カリウム増加	2 (1.03)	
頻脈	1 (0.52)	血圧低下	1 (0.52)	
心室性頻脈	2 (1.03)	血中ナトリウム増加	2 (1.03)	
血管障害		便潜血陽性	1 (0.52)	
低血圧	2 (1.03)	肝機能検査値上昇	2 (1.03)	
起立性低血圧	1 (0.52)	外科および内科処置		
静脈炎	1 (0.52)	低ナトリウム血症の急速補正	1 (0.52)	
胃腸障害		MedDRA/J version 23.0		
便秘	2 (1.03)			
口内乾燥	6 (3.09)			
悪心	2 (1.03)			

承認時までの臨床成績の集計として、第Ⅲ相非劣性検証試験（OPTION-HF試験 引用番号15）および第Ⅲ相非盲検試験（TRITON-HF試験 引用番号14）の併合結果を記載した。

臨床試験で発現した事象をMedDRAの基本語（PT）で集計しているが、添付文書では同様の事象をまとめて表記しているため、副作用頻度一覧表の発現割合と一致しない場合がある。

いる。このため、トルバプタン使用時の注意点が医療現場に浸透した結果、新たに販売した本剤に関しても一定の安全性が確保され、新たな懸念が認められなかったものと考えられる。また、本調査に伴うMRの訪問により適正使用のための注意喚起がなされたことも理由と考えられた。

実臨床では、治験よりも高齢な患者に本剤

が投与されることが予想されていた。実際に、本調査開始2カ月後までに死亡が報告された21例（因果関係が否定されたものも含む）の平均年齢は87.2歳で、2つの治験¹⁴⁾¹⁵⁾の平均年齢約74歳よりも13歳以上高かった。また、本剤は注射剤のため、トルバプタン経口剤と異なるステージでの使用もなされていた。具体的には、急性心不全の患者への入院早期での

使用や心不全終末期の症状を緩和する目的での使用が確認された。使用期間についても、治験では投与期間を5日以内としたが、本調査で報告された最長投与期間は26日であった。加えて、今後は救急領域や心臓血管外科といった循環器内科以外の診療科でも本剤の使用が増加する可能性も考えられる。

以上から、血中のナトリウム濃度やカリウム濃度といった電解質のモニタリングをはじめとした種々の安全対策を徹底することは今後も重要で、そのためには、添付文書、製品情報概要、インタビューフォーム、RMP、医療従事者向けRMP資料（サムタス[®]点滴静注用を処方いただく際に）を用いた情報提供を継続することが必要である。さらに、本剤を適正に使用するための情報提供を継続する一方で、副作用の発現状況を引き続き追跡していくことも必要である。その一環として、循環器科、集中治療室、冠疾患治療室等を中心とした国内300施設で1600例の集積を目標とした一般使用成績調査を今後実施する計画である。

結 語

市販直後調査で収集した副作用は、治験で収集した副作用と概ね同様で、新たな安全性上の重大な懸念は認められなかった。したがって、添付文書に記載した注意喚起以外の新たな安全対策は不要と考えた。ただし、実臨床では高齢の患者や急性心不全等の重症な患者への使用が予想されるため、電解質のモニタリングをはじめとした安全対策の重要性を医療従事者に伝えるとともに、本剤を適正に使用するための情報を提供することが必要である。

<謝辞>

原稿を書き終えるにあたり、本調査にご協力いただき、データを提供いただきました医療機関ならび

に関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。本論文の作成にあたり、執筆の支援をいただいた株式会社フォルテに御礼申し上げます。

利益相反

本調査は、大塚製薬株式会社が実施した。本論文の作成は、大塚製薬株式会社の資金提供のもと、株式会社フォルテが支援した。大石和幸、真鍋 寛、田崎純子、松川美幸、富島さやか、呉 利波、森 啓真は大塚製薬株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) 日本循環器学会/日本心不全学会ほか. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf (2023年5月11日アクセス)
- 2) 日本循環器学会. 循環器疾患診療実態調査報告書 (2019年度実施・公表). https://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/media/jittai_chosa2018web.pdf (2023年5月11日アクセス)
- 3) Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016 ; 18 : 328-336.
- 4) Tamaki S, Sato Y, Yamada T, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure and preserved left ventricular ejection fraction - prospective randomized controlled study. *Circ J.* 2017 ; 81 : 740-747.
- 5) Kimura K, Momose T, Hasegawa T, et al. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol.* 2016 ; 67 : 399-405.
- 6) 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. サムタス点滴静注用8mg, 同点滴静注用

- 16mg 審議結果報告書。
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220318001/180078000_30400AMX00181_A100_1.pdf
(2023年5月11日アクセス)
- 7) 大塚製薬株式会社. サムタス[®]点滴静注用8mg, サムタス[®]点滴静注用16mg添付文書, 2022年3月作成 (第1版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/180078_2139403D1020_1_01 (2023年5月11日アクセス)
- 8) 平成16年厚生労働省令第135号(令和3年改正). 医薬品, 医薬部外品, 化粧品, 医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令.
https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60000100135_20210801_503M60000100015
(2023年5月11日アクセス)
- 9) 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡. 医療用医薬品の市販直後調査に関するQ & Aについて. 令和4年5月31日.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000945084.pdf> (2023年5月11日アクセス)
- 10) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知. 承認後の安全性情報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準について. 平成17年3月28日(薬食安発0328007号)
<https://www.pmda.go.jp/files/000156940.pdf>
(2023年5月11日アクセス)
- 11) 昭和36年厚生省令第1号(令和5年改正). 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則.
https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=336M50000100001_20230327_505M60000100031
(2023年5月11日アクセス)
- 12) 大塚製薬株式会社. サムタス点滴静注用8mg, サムタス点滴静注用16mgに係る医薬品リスク管理計画書.
https://www.pmda.go.jp/RMP/www/180078/7d02b7e5-e252-4025-9744-e7e57968a548/180078_21394A1D1025_002RMP.pdf (2023年5月11日アクセス)
- 13) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課長/審査管理課長連名通知. 医薬品リスク管理計画指針について. 平成24年4月11日(薬食安発0411第1号/薬食審査発0411第2号).
<https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf>
(2023年5月11日アクセス)
- 14) Kinugawa K, Nakata E, Hirano T, Kim S. Tolerability of the intravenously administered tolvaptan prodrug, OPC-61815, in patients with congestive heart failure who have difficulty with, or are incapable of, oral intake (TRITON-HF)- a phase III, multicenter, open-label trial. *Circ J.* 2022; **86**: 1068-1078.
- 15) Sato N, Uno S, Kurita Y, Kim S; the OPTION-HF Investigators. Efficacy and safety of intravenous OPC-61815 compared with oral tolvaptan in patients with congestive heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022; **9**: 3275-3286.

(受理日: 2023年6月15日)