

1

トルバプタンによる 肝機能障害について

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	トルバプタン	サムスカ錠7.5mg, 同錠15mg（大塚製薬）
薬効分類等	利尿剤	
効能・効果	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	

1. はじめに

トルバプタン（サムスカ錠7.5mg, 同錠15mg。以下「本剤」という。）は、腎臓の集合管において、バソプレシン（抗利尿ホルモン）のV₂-受容体への結合を選択的に阻害する作用を持つ非ペプチド性バソプレシンV₂-受容体拮抗剤であり、国内においては平成22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」の効能・効果で承認され、製造販売業者の推計では年間約3万9千人（平成24年）の患者に使用されています。

本剤の投与後に重篤な肝機能障害が生じた症例が国内外で報告されていることから、本剤の添付文書に肝機能障害に関する注意喚起を行っていますが、改めて本剤の適正使用に関する情報提供を行うことを目的として、肝機能障害に関する使用上の注意の改訂の経緯及び症例について紹介いたします。

2. 本剤による肝機能障害について

本剤の審査時に提出された国内臨床試験結果において、本剤による重篤な肝機能障害関連の副作用の報告はなく、承認時には添付文書上に肝機能障害に関する注意喚起は行われていませんでした¹⁾。

平成24年9月に、国内で因果関係が否定できない肝機能障害症例が認められたことから、国内添付文書の「その他の副作用」の項に「肝機能障害, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP上昇, ALP上昇, ビリルビン上昇」が追記されました。

その後、平成25年1月に本剤と因果関係が否定できない重篤な肝機能障害症例の追加報告を受けたことから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）は本剤の肝機能障害に関する注意喚起の検討を開始しました。その結果、国内症例で因果関係が否定できない肝機能障害関連症例が6例認められたため、厚生労働省は平成25年4月に「重大な副作用」の項に肝機能障害が発現するおそれのある旨を追記するよう製造販売業者に指示しました。

さらに、国内肝機能障害発現症例（「重大な副作用」の項に肝機能障害を追記する際に検討された症例を含む）を対象に、肝機能障害の発現時期について製造販売業者が再度検討を行った結果、国内市販後の副作用報告においては、本剤投与初期から肝機能障害が認められることが判明（図参照）したことから、PMDAは製造販売業者に対し医療従事者向け資材の作成及びPMDAのホームページへの掲載を行うよう指導しました。製造販売業者は重大な肝機能障害の回避のためのモニタリングの目安と対処に関する適正使用のお知らせを作成し、平成25年5月に医療機関への注意喚起等を行いました²⁾。

平成25年7月、厚生労働省は肝機能障害の早期発見のため、製造販売業者に、添付文書の「重要な基本的注意」の項に投与開始前及び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等についての記載を行うとともに、国内では適応外ですが、日本を含む15カ国にて行われた常染色体優性多発性のう胞腎患者における試験結果についても長期間投与時の肝機能リスクが認められたことを考慮し「その他の注意」の項に追記するよう指示しました。

3. 本剤の肝機能障害の発現状況について

本剤の販売が開始された平成22年12月から、平成25年5月17日までに、死亡例5例を含む27例の重篤な肝機能障害発現症例が報告されています。このうち本剤の因果関係が否定できないと考えられる症例8例（うち死亡例0例）のうち1例について以下に紹介します。

因果関係が否定できない肝機能障害症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女 80代	うっ血性心不全（心臓弁閉鎖不全）	7.5mg 9日	肝障害	<p>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、治療抵抗性あり。</p> <p>投与開始日 本剤7.5mg/日投与開始。</p> <p>投与8日目 腹部US：肝・胆道系の基質的疾患なし。</p> <p>投与9日目 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 2006U/L, T-Bil 3.0mg/dL, Crn 2.04mg/dL。</p> <p>(投与中止日)</p> <p>肝障害、腎機能障害が発現。薬剤性肝障害を疑い本剤は投与中止。胸腹部CT：肝・胆道系の基質的疾患なし。</p> <p>中止3日後 本剤中止後、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。</p> <p>中止10日後 腹部X-P上、腸管ガス多量。サプイレウスが発現。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。</p> <p>中止12日後 腎機能障害は軽快。</p> <p>中止24日後 肝障害は軽快。</p> <p>中止62日後 腹部造影CT：肝・胆道系の基質的疾患なし（肝塞栓症否定的）。下行結腸の虚血性腸炎を指摘。</p> <p>サプイレウスは回復。</p> <p>腹痛の転帰は不明。</p>

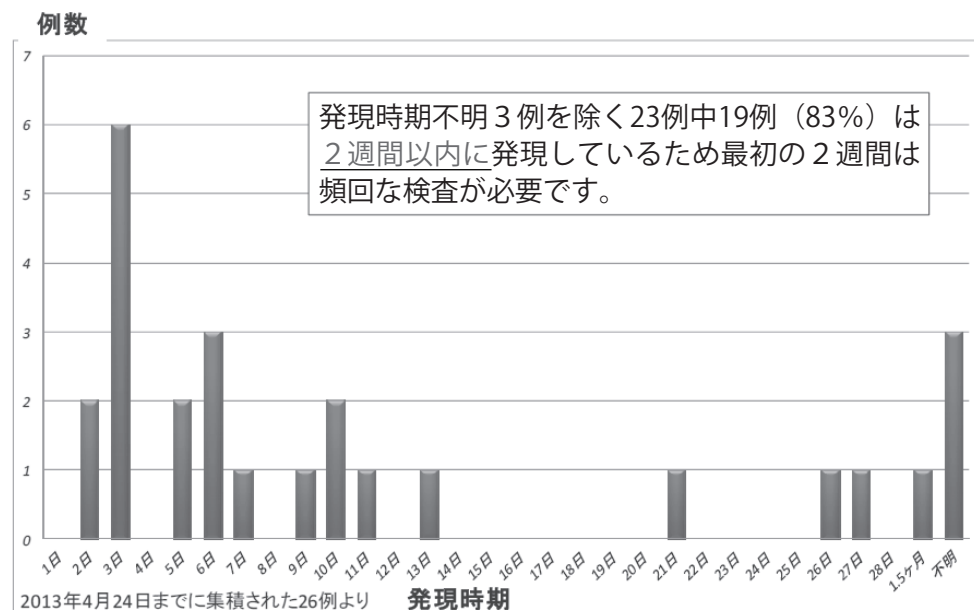
臨床検査値

	投与 7日前	投与 開始日	投与 5日目	投与9日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 3日後	中止 5日後	中止 7日後	中止 9日後	中止 10日後	中止 11日後
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

併用薬：スピロラクトン，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

また，平成25年4月24日までに製造販売業者が入手した26例の重篤な肝機能障害発現症例における肝機能障害の発現時期は図のとおりであり，投与開始2週間までに多く発現していました。

図 国内で市販後報告された，重篤な肝機能障害とその発現時期（因果関係が否定できないと製造販売業者が判断した症例の分析結果）²⁾



4. 肝機能障害に対する注意事項について

本剤の使用に当たっては，口渴感，体重，血圧，脈拍数，尿量，血清ナトリウム値等のモニタリング等が必要ですが，以上の状況を踏まえ，肝機能障害に関する以下の事項にも注意していただき，引き続き本剤の適正使用のご協力をお願いします。

- ①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。

②肝機能障害の症状（疲労，食欲不振，右上腹部不快感，褐色尿，黄疸など）が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行ってください。

なお，現在の添付文書では，【重要な基本的注意】，【重大な副作用】及び【その他の注意】の項においては，下表のとおり肝機能障害に関する注意が記載されていますのでご確認ください。

表 トルバプタンの添付文書における肝障害に関する注意（平成25年7月）

[重要な基本的注意]	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。
[重大な副作用]	肝機能障害（頻度不明）：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。
[その他の注意]	適応外であるが，常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象として本剤60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験において，基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇，かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT（GPT）上昇又は血清AST（GOT）上昇が，本剤投与群の2例に認められた。また，基準値上限の2.5倍を超えるALT（GPT）上昇の発現頻度が，プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった（本剤投与群960例中47例（4.9%），プラセボ群483例中6例（1.2%））。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。

〈参考〉

1）平成22年10月医薬品製造販売承認申請書添付資料 第2部（資料概要）

2.7.4 臨床的安全性の概要

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000054/18007800_22200AMX00956000_K100_1.pdf

2）サムスカ錠適正使用のお知らせ

－ 重大な肝機能障害の回避のための肝機能検査に関するお願い －

（2013/7/10更新）

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201305_1.pdf