

※※2010年11月改訂（__部分、第6版）

※2009年7月改訂（__部分、第5版：「指定医薬品」規制区分廃止等に伴う改訂）

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

フィズリン®錠30mg

モザバプタン塩酸塩錠

Physuline® tablets 30mg

日本標準商品分類番号

87 2139

承認番号	21800AMZ10369
薬価収載	2006年9月
販売開始	2006年10月
国際誕生	2006年7月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年（外箱に表示）

TD80X2B08

【警告】

1. 本剤の投与は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH）の治療に十分な知識と経験を有する医師のもと、異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍によるSIADHと診断された患者にのみ行うこと。《効能・効果に関連する使用上の注意》(1)の項参照
2. 本剤による治療は対症療法であり、水分制限を試みた上で、必要と判断された場合にのみ行うこと。《効能・効果に関連する使用上の注意》(2)の項参照
3. 本剤投与時は、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、医師の監視下におき、血清ナトリウム濃度の推移等を注意深く観察し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には必要な処置をとること。特に、本剤投与開始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(1)〕の項参照
4. 本剤により生殖細胞に染色体異常を誘発する可能性が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、避妊をさせること。〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)〕の項参照

※※【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は類似化合物(トルバプタン等)に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照


【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
フィズリン錠30mg	1錠中モザバプタン塩酸塩30mg	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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン

2. 製剤の性状

本剤は白色のフィルムコート錠で、においはない。

販売名	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
フィズリン錠30mg		6.1	2.9	約87	OG51

【効能・効果】

異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)

※《効能・効果に関連する使用上の注意》

- (1) 本剤の適用は、異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 バソプレシン分泌過剰症(SIADH)

の診断の手引き」を参照すること。〔警告〕1.、〔参考〕の項参照)

- (2) 本剤の投与は、可能な限りの水分制限を実施しても効果不十分な患者に限定すること。なお、本剤投与中も水分制限を継続すること。〔警告〕2.の項参照

【用法・用量】

通常、成人にはモザバプタン塩酸塩として30mgを1日1回食後に経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 投与開始3日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き7日間まで継続投与することができる。〔7日間を超えた投与、再発後の再投与及び減量投与の有効性及び安全性は検討されていない。〕
- (2) 悪心、嘔気・嘔吐等のため、食事を摂取せずに本剤を投与する場合、食後投与に比べ血中濃度が上昇し、作用が強くなるおそれがある。〔薬物動態〕の項参照
- (3) 夜間の排尿を避けるため、朝食後又は昼食後に投与することが望ましい。

【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)

- (1) 肝機能障害のある患者〔未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の投与により、高カリウム血症が発現するおそれがある。〕
- (3) 高カリウム血症の患者〔本剤の投与により、高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕
- (4) 低血圧症あるいは循環不全のある患者〔循環血漿量の減少により、低血圧症あるいは循環不全が増悪するおそれがある。〕
- (5) 食事の摂取が困難な患者〔食後投与に比べ空腹時では、血中濃度が上昇し、作用が強くなるおそれがある。〕
- (6) 高齢者〔5. 高齢者への投与〕の項参照

2. 重要な基本的注意

- (1) 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、患者を入院させ、医師の監視下におき、次の点に注意すること。〔警告〕3.の項参照

- 1) 本剤の投与は、血清ナトリウム濃度、尿量及び臨床症状等、患者の状態を観察しながら行うこと。特に、本剤投与開始日には、投与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。〔健康成人男子に本剤を単回投与した時の血清ナトリウム濃度は、本剤投与4～6時間後に最大値を示した。〕
- 2) 必要に応じ、飲水量あるいは輸液(5%ブドウ糖液)を増量させ、血清ナトリウム濃度の上昇が10mEq/L/24hrを超えないようにすること。
- (2) 本剤投与中は水分制限を実施するため、脱水症状があらわれるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の

発現に注意すること。

- (3) 本剤による血圧低下のおそれがあり、また、作用機序は不明であるが、血圧上昇のおそれもあるので、本剤投与中は血圧の変動に注意すること。
- (4) 本剤による高カリウム血症発症あるいは増悪のおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。
- (5) 患者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の有効性及び安全性は少数例の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者のみで評価されたものであることを十分説明し、文書による同意を得ること。〔臨床成績〕の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4とCYP2C8で代謝される。

CYP3A4阻害剤との併用により本剤の代謝が阻害され未変化体及び活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。更に、CYP3A4で代謝される薬剤の代謝を阻害しその血中濃度を上昇させる可能性もある。しかし、他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用、又は本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤 イトラコナゾール等	代謝阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	イトラコナゾールは、本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、未変化体及び活性代謝物の血中濃度を上昇させる。〔薬物動態〕の項参照)
薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 デキストロメトトルファン臭化水素酸塩水和物 抗悪性腫瘍薬(イリノテカン塩酸塩水和物、ビンクリスチン硫酸塩等) 鎮痛剤(オキシコドン塩酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩、フェンタニル等) 等	代謝阻害により、基質となる薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤は、これらの薬剤のCYP3A4による代謝を阻害するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)
ループ利尿薬 フロセミド等	利尿作用が増強するおそれがある。血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の発現に注意すること。	利尿作用を増強させる。〔薬物動態〕の項参照)

4. 副作用

国内で実施された抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を対象とした臨床試験(異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍以外に起因する12例を含む)において、安全性解析対象28例中11例(39.3%)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6件(21.4%)、AST(GOT)上昇2件(7.1%)、ALT(GPT)上昇2件(7.1%)、血清カリウム上昇2件(7.1%)等であった。

種類/頻度	5%以上	1~5%未満
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	肝機能異常、 γ -GTP上昇、LDH上昇、コリンエステラーゼ減少
消化器	口渇	食欲減退
腎臓		BUN上昇

種類/頻度	5%以上	1~5%未満
泌尿器		頻尿
電解質	血清カリウム上昇	血清カルシウム減少
その他		倦怠感、総蛋白減少、口周囲浮腫

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。〔動物実験で催奇形作用(ラット)及び胚致死作用(ラット及びウサギ)が報告されている。また、妊娠ラットで胎盤通過が報告されている。〕
- (2) 妊娠する可能性のある婦人には、避妊をさせること。〔動物実験(雌マウス)で卵子の減数分裂期に投与したとき、妊娠動物及び着床数あたりの生存児数の低下が認められ生殖細胞に染色体異常を誘発する可能性が報告されている。〕
- (3) 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. その他の注意

異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を対象とした本薬の注射剤による臨床試験において、死亡が2例報告された。このうち、1例は死因不明であり、播種性血管内凝固症候群(DIC)を発現し死亡した他の1例は本薬の注射剤との関連性が否定されなかった。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子に本剤30mg(30mg錠×1錠)を食後単回経口投与した時の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

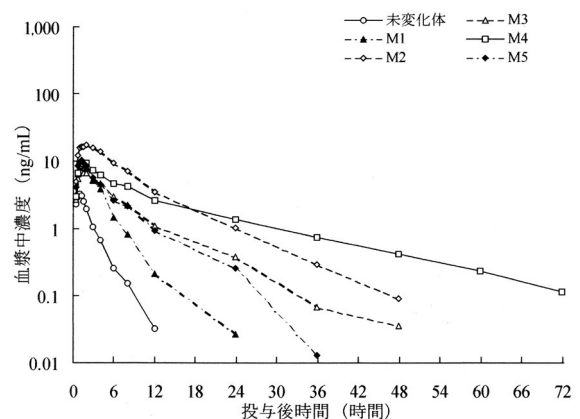


図1 健康成人男子にモザバブタン塩酸塩30mg錠1錠を食後単回経口投与した時の未変化体及び主要活性代謝物の血漿中濃度推移(10例)

表1 健康成人男子にモザバブタン塩酸塩30mg錠1錠を食後単回経口投与した時の未変化体及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
未変化体	0.98±0.49	4.46±1.89	8.96±4.72	2.06±0.96
M1	1.53±0.68	10.69±4.41	34.29±14.12	2.39±1.41
M2	1.63±0.71	21.05±12.46	155.52±85.44	7.22±2.05
M3	1.58±0.70	8.47±6.12	53.45±45.02	5.72±2.21
M4	1.53±0.68	11.48±3.73	114.23±39.49	14.07±1.39
M5	1.40±0.70	13.21±6.40	53.90±25.30	5.15±0.71

(平均値±標準偏差, 10例)

(2) 反復投与

健康成人男子に本剤30mgを食後反復経口投与した時、未変化体及び主要活性代謝物の血漿中濃度は、反復投与5日目には定常状態に達し、未変化体及び主要活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{24hr} について算出した累積係数は、それぞれ0.83~1.03及び1.06~1.36であった。

(3) 食事の影響

健康成人男子に本剤30mgを単回経口投与した時、食後投与に比べ空腹時では、未変化体と活性代謝物の合計の C_{max} 及び AUC_{24hr} はそれぞれ41%及び16%増加した。

2. 蛋白結合率

未変化体のヒト血漿蛋白結合率は95.9~98.2%、主要代謝物のヒト血清蛋白結合率は83.7%以上であった(*in vitro*、限外ろ過)。

3. 代謝酵素

未変化体及びその代謝物は、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4とCYP2C8により代謝される(*in vitro*)。

4. 排泄(参考:外国人による成績)

健康成人男子に、 ^{14}C -モザバプタン塩酸塩60mg水溶液を絶食下に単回経口投与した時、投与後7日までに尿中に45.6%、糞便中に49.7%が排泄された。

5. 相互作用

健康成人男子に、イトラコナゾール100mgを7日間反復経口投与後、モザバプタン塩酸塩30mgとイトラコナゾール200mgを併用したところ、未変化体及び主要活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{∞} が、イトラコナゾール併用により増加した(表2)。ただし、薬学的作用には、明らかな影響を認めなかった。

表2 未変化体及び主要活性代謝物の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール併用の影響(モザバプタン塩酸塩単独投与時に対するイトラコナゾール併用時の比)

化合物	C_{max}	AUC_{∞}
未変化体	1.47	1.84
M1	2.63	4.94
M2	0.80	1.60
M3	1.07	3.14
M4	1.29	3.33
M5	2.43	4.37

(健康成人男子24例)

健康成人男子を対象にモザバプタン塩酸塩30mgを反復経口投与し、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物のCYP3A4及びCYP2D6による代謝に及ぼす影響を検討した。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物のCYP2D6による代謝にはモザバプタン塩酸塩の影響は認められなかったが、CYP3A4による代謝はモザバプタン塩酸塩により阻害された。(デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物単独投与時と比べモザバプタン塩酸塩併用時には、尿中3-methoxymorphinan/dextromethorphan比が0.51倍となった。)

健康成人男子を対象にモザバプタン塩酸塩30mgの単独投与時及びフロセミド20mgとの併用投与時の循環血漿量に及ぼす影響を検討した。循環血漿量の投与前からの変化率は、モザバプタン塩酸塩単独投与時に投与後2時間、4時間でそれぞれ-1.2%、-3.9%であったのに対し、フロセミド併用時には、投与後2時間、4時間でそれぞれ-10.6%、-11.4%であり、フロセミドとの併用による作用の増強がみられた。

〔臨床成績〕

異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者16例を対象とした非盲検非対照試験(1日1回7日間)において、モザバプタン塩酸塩30mg投与により血清ナトリウム濃度の上昇が認められた。血清ナトリウム濃度の上昇は、モザバプタン塩酸塩投与開始翌日より見られ、4日目(3回目投与24時間後)と8日目(7回目投与24時間後)は同程度の値を示した(表3)。また、モザバプタン塩酸塩投与前に食欲低下、嘔気・嘔吐、頭痛、傾眠等の低ナトリウム血症に随伴する臨床症状を認めた患者8例のうち、7例でいずれかの臨床症状の改善又は消失が認められた。

表3 モザバプタン塩酸塩30mg1日1回反復経口投与時の血清ナトリウム濃度推移

時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与直前	16	122.8	6.7	107	123.0	132
1回目投与24時間後	15	129.1	5.7	117	130.0	138
2回目投与24時間後	14	129.9	5.4	119	132.0	137
3回目投与24時間後	15	131.8	5.9	121	131.0	142
7回目投与24時間後	14	133.3	8.3	119	133.0	148

単位: mEq/L

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用¹⁾

モザバプタン塩酸塩は、ヒトバソプレシン V_2 -受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンの V_2 -受容体への結合を濃度依存的に阻害した。モザバプタン塩酸塩は、ヒトバソプレシン V_2 -受容体発現細胞において、それ自身ではcAMPの産生増加を示さず、バソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用を有していることが示された。また、一部の主要代謝物にもバソプレシン V_2 -受容体拮抗作用が認められた。ヒトバソプレシン V_2 -受容体に対する阻害定数は、未変化体(9.42±0.85nM)、M1(0.88±0.11nM)、M2(1.88±0.30nM)、M3(6.59±0.50nM)、M4(22.5±2.3nM)、M5(24.3±3.0nM)であった。

(2) 覚醒動物における利尿作用²⁾

モザバプタン塩酸塩は、覚醒ラット及びイヌにおいて、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。覚醒イヌでは、既存の利尿薬であるフロセミドとは異なり、尿中電解質排泄への影響はみられず、自由水クリアランスの上昇が認められた。

(3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群モデル動物における作用³⁾

モザバプタン塩酸塩は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群モデルラットにおいて、低ナトリウム血症の改善を示した。

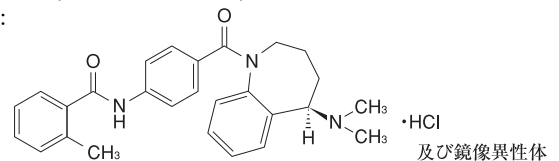
2. 作用機序

モザバプタン塩酸塩は、バソプレシン V_2 -受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎臓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、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: モザバプタン塩酸塩(Mozavaptan Hydrochloride (JAN))
化学名: *N*-(4-[(5*R*)-5-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1-yl]carbonyl)phenyl)-2-methylbenzamide monohydrochloride

構造式:



分子式: $C_{27}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$

分子量: 464.00

性状: 白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、酢酸(100)及びメタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点: 約264°C(分解)

〔承認条件〕

治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性等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。

〔包装〕

フィズリン錠30mg: 1錠(SP)

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 中村茂樹ほか：薬理と治療, 34(7), 827-834, 2006
- 2) 中村茂樹ほか：薬理と治療, 34(7), 835-845, 2006
- 3) 宮崎俊樹ほか：薬理と治療, 34(7), 847-854, 2006

文献請求先

大塚製薬株式会社
信頼性保証本部 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
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

※〔参考〕

バソプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断の手引き^{注)}より抜粋

<p>I. 主症状</p> <ol style="list-style-type: none">1. 特異的ではないが、倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症症状がある。2. 脱水の所見を認めない。 <p>II. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none">1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は135mEq/Lを下回る。2. 血漿バソプレシン値：血清ナトリウムが135mEq/L未満で、血漿バソプレシン値が測定感度以上である。3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は280mOsm/kgを下回る。4. 高張尿：尿浸透圧は、300mOsm/kgを上回る。5. ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は20mEq/L以上である。6. 腎機能正常：血清クレアチニンは1.2mg/dL以下である。7. 副腎皮質機能正常：血清コルチゾールは6 μg/dL以上である。 <p>[診断基準]</p> <p>確実例 IIで1～7の所見があり、かつ脱水の所見を認めないもの。</p> <p>[鑑別診断] 低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群2. ナトリウム漏出が著明な低ナトリウム血症：腎性ナトリウム喪失、下痢、嘔吐
--

注) 厚生労働科学研究費補助金_難治性疾患克服研究事業
間脳下垂体機能障害に関する調査研究：平成20年度_総括・
分担研究報告書；平成21年3月；p124