

添付文書改訂のお知らせ

2009年7月
(09-044)

V₂-受容体拮抗剤 **フィズリン®錠30mg** (一般名：モザバプタン塩酸塩)

大塚製薬株式会社

標記製品につきまして、添付文書を自主的に改訂致しましたのでご案内申し上げます。
今後のご使用に際しましては、改訂後の添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

〔使用上の注意〕、〔参考〕改訂内容 —改訂部分のみ抜粋—

改訂後	改訂前
<p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <p>(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)</p>	<p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <p>(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「厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害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)</p>
<p>【参考】 バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き[※]より抜粋</p> <p>I. 主症状</p> <p>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。</p> <p>2. 脱水の所見を認めない。</p> <p>II. 検査所見</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は280mOsm/kgを下回る。</p> <p>4. 高張尿：尿浸透圧は、300mOsm/kgを上回る。</p> <p>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。</p> <p>6. 腎機能正常：血清クレアチニンは1.2mg/dL以下である。</p> <p>7. 副腎皮質機能正常：血清コルチゾールは6μg/dL以上である。</p> <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> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>【参考】 バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き[※]より抜粋</p> <p>I. 主症状</p> <p>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。</p> <p>2. 脱水の所見を認めない。</p> <p>II. 検査所見</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は270mOsm/kgを下回る。</p> <p>4. 高張尿：尿浸透圧は、300mOsm/kgを上回る。</p> <p>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。</p> <p>6. 腎機能正常：血清クレアチニンは1.2mg/dL以下である。</p> <p>7. 副腎皮質機能正常：血清コルチゾールは6μg/dL以上である。</p> <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> <p>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</p> <p>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</p> <p>注) 厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する調査研究班：平成13年度総括研究事業報告書；2002：p30-31</p>

下線部：改訂箇所

【改訂理由】

「バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き」の更新に伴い改訂しました。

〔使用上の注意以外〕改訂内容 ー改訂部分のみ抜粋ー

改 訂 後	改 訂 前
〔規制区分〕 劇薬、処方せん医薬品 フィズリン錠30mg 注意－医師等の処方せんにより使用すること	〔規制区分〕 劇薬、 指定医薬品 、処方せん医薬品 フィズリン錠30mg 注意－医師等の処方せんにより使用すること

破線部：削除箇所

【改訂理由】

「薬事法の一部を改正する法律」（平成18年6月14日付 法律第69号 施行日：平成21年6月1日）により薬事法が改正され、「指定医薬品」の規制区分が廃止されたため、「指定医薬品」の記載を削除しました。

〔使用上の注意以外〕改訂内容 ー改訂部分のみ抜粋ー

改 訂 後	改 訂 前
〔主要文献及び文献請求先〕 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	〔主要文献及び文献請求先〕 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 13F 電話 050-316-12345 FAX 03-6717-1414

下線部：改訂箇所 破線部：削除箇所

【改訂理由】

「医薬情報センター」のフリーダイヤル開設に伴い改訂しました。

改訂後の〔使用上の注意〕全文

【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用意深く観察し、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)

《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 パ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・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 投与開始3日間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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素(CYP3A4)の基質となる薬剤 デキストロメト 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
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。

