

(新聞発表用)

製造

1	販 売 名	フィズリン錠 30 mg
2	一 般 名	塩酸モザバプタン
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中に塩酸モザバプタンを 30 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人には塩酸モザバプタンとして 30mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
6	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)
7	備 考	本剤は, 電解質排泄の増加を伴わず過剰な水分のみ排泄する作用 (水利尿作用) を有する非ペプチド性バソプレシン V ₂ -受容体拮抗薬である。 添付文書 (案) は別紙として添付。

添付文書(案)

日本標準商品分類番号

87 2139

V₂-受容体拮抗剤

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品
 注意－医師等の処方せんにより使用する

フィズリンTM錠 30mg

塩酸モザバプタン錠

Physuline[®] tablets 30mg

貯法：室温保存
 使用期限：製造後3年
 (外箱に表示)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

【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，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。（「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）

〔組成・性状〕

1. 組成

有効成分	1錠中に塩酸モザバプタン 30mg を含有
添加物	乳糖，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，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，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ある。

外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
	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）
- (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、成人には塩酸モザバプタンとして 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、作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (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10 mEq/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値に注意すること。
- (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 臭化水素酸デキストロメトर्फアン 抗悪性腫瘍薬（塩酸イリノテカン，硫酸ビンクリスチン等） 鎮痛剤（塩酸オキシコドン，塩酸ブプレノルフィン，クエン酸フェンタニル，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。

〔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。

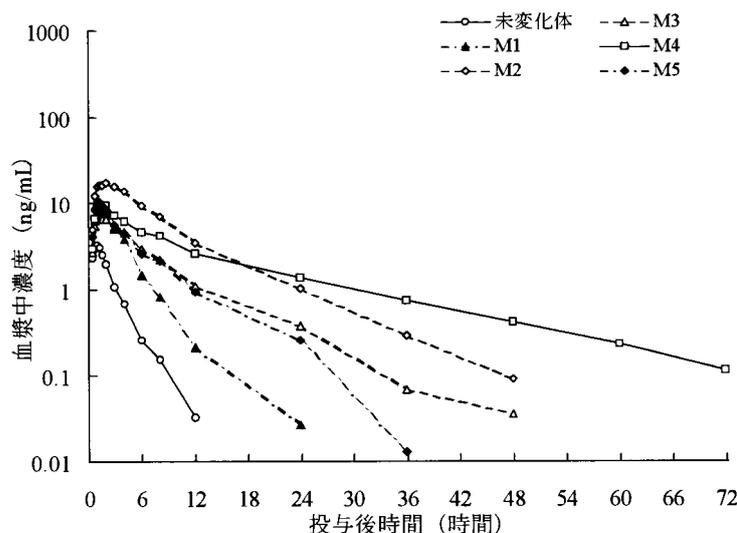


図1 健康成人男子に塩酸モザバプタン 30 mg 錠 1 錠を食後単回経口投与した時の未変化体及び主要活性代謝物の血漿中濃度推移（10 例）

表 1 健康成人男子に塩酸モザバプタン 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	1.0±0.5	4.5±1.9	8.96±4.72	2.06±0.96
M1	1.5±0.7	10.7±4.4	34.29±14.12	2.39±1.41
M2	1.6±0.7	21.1±12.5	155.5±85.4	7.22±2.05
M3	1.6±0.7	8.5±6.1	53.5±45.0	5.72±2.21
M4	1.5±0.7	11.5±3.7	114.2±39.5	14.07±1.39
M5	1.4±0.7	13.2±6.4	53.90±25.30	5.15±0.71

平均値±標準偏差

(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_{48hr} 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 -塩酸モザバプタン 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、塩酸モザバプタン 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、薬力学的作用には、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（塩酸モザバプタン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塩酸モザバプタン 30mg を反復経口投与し、臭化水素酸デキストロメトルファン の CYP3A4 及び CYP2D6 による代謝に及ぼす影響を検討した。臭化水素酸デキストロメトルファン の CYP2D6 による代謝には塩酸モザバプタンの影響は認められなかったが、CYP3A4 による代謝は塩酸モザバプタンにより阻害された（臭化水素酸デキストロメトルファン単独投与時に比べ塩酸モザバプタン併用時には、尿中 3-methoxymorphinan/dextromethorphan 比が 0.51 倍となった）。
- ・健康成人男子を対象に塩酸モザバプタン 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、塩酸モザバプタン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、塩酸モザバプタン 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、塩酸モザバプタン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、塩酸モザバプタン投与前に食欲低下、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 塩酸モザバプタン 30mg 1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 V₂-受容体拮抗作用¹⁾

塩酸モザバプタンは、ヒトバソプレシン V₂-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 V₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。塩酸モザバプタンは、ヒトバソプレシン V₂-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 V₂-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 V₂-受容体拮抗作用が認められた。ヒトバソプレシン V₂-受容体に対する阻害定数は、未変化体 (9.42 ± 0.85 nM) , M1 (0.88 ± 0.11 nM) , M2 (1.88 ± 0.30 nM) , M3 (6.59 ± 0.50 nM) , M4 (22.5 ± 2.3 nM) , M5 (24.3 ± 3.0 nM) であった。

(2) 覚醒動物における利尿作用²⁾

塩酸モザバプタンは、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⁾

塩酸モザバプタンは、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

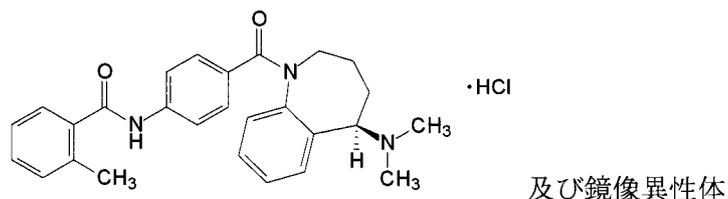
塩酸モザバプタンは、バソプレシン V₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎臓集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：塩酸モザバプタン [Mozavaptan Hydrochloride (JAN)]

化学名：*N*-(4-{{(5*S*)-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：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶解やすく、酢酸（100）及びメタノールにやや溶解やすく、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。

〔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：7錠（SP）

〔主要文献及び文献請求先〕

- 1) 投稿準備中
- 2) 投稿準備中
- 3) 投稿準備中

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

〒101-8535 東京都千代田区神田司町 2-2

大塚製薬神田第2ビル

電話 050-316-12345

FAX 03-3257-6566

製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町 2-9

〔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

I. 主症候

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。

II. 検査所見

1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135 mEq/L を下回る。
2. 血漿バソプレシン値：血清ナトリウムが 135 mEq/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 270 mOsm/kg を下回る。
4. 高張尿：尿浸透圧は、300 mOsm/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 20 mEq/L 以上である。
6. 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2 mg/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。

〔診断基準〕

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。

〔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。

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：p30-1