

適正使用のお願い

2020年7月

フェリング・ファーマ株式会社

キッセイ薬品工業株式会社

ミニリンメルト®OD錠 25 μ g ミニリンメルト®OD錠 50 μ g

(一般名：デスマプレシン酢酸塩水和物)

重篤な低ナトリウム血症の発現に注意してください

- ・本剤投与開始前に患者背景、臨床検査データ、併用薬等をご確認いただき、適切に患者を選択の上、投与を開始してください
- ・本剤投与前および投与中の血清ナトリウム値測定を本剤の添付文書の記載に従い実施してください

ミニリンメルト®OD 錠 25 μ g/50 μ g (効能・効果：男性における夜間多尿による夜間頻尿) による重篤な「低ナトリウム血症」または「血中ナトリウム減少」が、販売開始(2019年9月20日)から2020年4月7日までに、13例収集されており、副作用調査により、3例が禁忌患者への投与であり、1例が血清ナトリウム値が未測定のまま投与されたことが判明しました。低ナトリウム血症は死亡・後遺症に至る恐れがある疾患であり、添付文書に従った本剤投与開始前の適切な患者選択および本剤投与前後の血清ナトリウム値測定が重要であることから、今回、適正使用に関する情報提供をいたします。

本剤の添付文書に従い、次の患者には投与しないでください

低ナトリウム血症の患者またはその既往歴のある患者

- ・投与前に血清ナトリウム値を必ず測定し、**135mEq/L未満であった場合は投与しないでください**
- ・投与開始又は増量から1週以内(3~7日)、1カ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値を測定し、血清ナトリウム値が目安として**135mEq/L未満となった場合には速やかに投与を中止してください**

中等度以上の腎機能障害のある患者 (クレアチンクリアランスが50mL/分未満)

- ・本剤投与にあたっては腎機能データを必ず確認し、**中等度以上の腎機能障害のある患者に該当する場合は投与しないでください。**

本剤は抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性がある薬剤であり、脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う水中毒に至るおそれがあります。本剤販売開始後に収集された症例において、低ナトリウム血症に伴う意識レベルの低下により救急搬送された事例（表1, No.2 参照）が報告されており、当該事例では投与前血清ナトリウム値が未測定であったことや、中等度以上の腎機能障害がある患者であった可能性が示唆されていることから、低ナトリウム血症の発現または重篤化を予防するためには、添付文書に従った投与開始前の適切な患者選択および投与前後の血清ナトリウム値測定を実施の上、患者およびその家族に対して水中毒（低ナトリウム血症）が発現する場合があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導することが重要であると考えられます。2019年9月20日の本剤販売開始以降、血清ナトリウム値が125mEq/L未満、治療のための入院等が必要、後遺症あり、報告者により重篤とされた「低ナトリウム血症」または「血中ナトリウム減少」の報告が2020年4月7日までに13例集積されています（表1参照）。

表1.

No	年齢	副作用名	最低血清Na値 (mEq/L)	発現時の 症状	発現まで の日数	発現後 処置	発現時投与量 (/日) ^{※1}	転帰	投与前血清 Na値(mEq/L)	投与前の夜間多尿指 数・夜間排尿回数 ^{※2}	主な既往歴・ 合併症	備考(臨床検査値等)
1	調査中	低Na血症	123	ふらつき	3	中止	25	回復	調査中	調査中	慢性腎不全、糖尿病、高血圧、 認知症	利尿剤（詳細不明）を併用
2	70代	低Na血症	109	意識レベル 低下	7	不明	25	回復	未測定	不明	低血圧	投与前：Cr:1.39（約2年前） 後遺症として尿閉あり 副作用発現により救急搬送
3	70代	低Na血症	115	なし	調査中	中止	50	調査中	調査中	調査中	調査中	
4	70代	低Na血症	115	なし	調査中	中止	50	調査中	調査中	調査中	調査中	
5	70代	血中Na減少	118	不明	8	中止	50	不明	142	不明	不明	
6	70代	低Na血症	120	全身倦怠感、 悪心、嘔吐	4	中止	50	回復	不明	不明	過敏性腸症候群	
7	80代	低Na血症	120	気持ちが悪い	17	中止	50	回復	128	不明	なし	
8	調査中	低Na血症	120台	嘔吐、倦怠感	2	中止	不明	回復	調査中	調査中	調査中	
9	80代	低Na血症	131	倦怠感	調査中	中止	25	回復	138	調査中	糖尿病	
10	80代	低Na血症	124	嘔気・嘔吐	15	中止	25	回復	136	夜間排尿回数： 3~4回	腎癌（腎部分摘除）	投与前：Cr:1.37、eGFR:39.1
11	90代	低Na血症	127	夜間不穏	9	中止	50	回復	調査中	調査中	高血圧、高コレステロ ール血症	
12	80代	低Na血症	調査中	食欲低下、 気力低下	7	中止	50	回復	132	夜間排尿回数： 3~4回	高血圧、糖尿病	投与前：Cr:1.22、eGFR:44.4 体重60kg
13	70代	血中Na減少	121	なし	8	減量	50	調査中	135	夜間排尿回数：4回	小脳梗塞、糖尿病	副作用発現後も投与継続

赤字：本剤の添付文書の記載より、投与すべきでない、または投与に際し注意すべきであったと考えられる情報、Cr：クレアチニン値（mg/dL）、eGFR：推算糸球体濾過量（mL/分）

※1：年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる場合には、デスマプレシンとして25μgから投与を開始することを考慮してください

※2：本剤投与は夜間多尿指数が33%以上、且つ夜間排尿回数が2回以上の場合にのみ考慮してください

<本剤投与前および投与中の血清ナトリウム値について>

表 1 に示す 13 例のうち、1 例では本剤投与前の血清ナトリウム値が未測定であり、2 例では 135mEq/L 未満でした。また副作用発現後、血清ナトリウム値が 135mEq/L 未満にもかかわらず投与が継続された症例が 1 例ありました。

低ナトリウム血症の患者またはその既往歴のある患者は**禁忌**に該当し、本剤の投与は出来ませんのでご注意ください。

<本剤投与前の腎機能について>

表 1 に示す 13 例のうち、1 例では「中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）」に該当する患者に本剤が投与されておりました。また既往歴・合併症として「慢性腎不全」、「クレアチニン 1.39 mg/dL（約 2 年前）」、「腎癌（腎部分摘除）・クレアチニン 1.37mg/dL・eGFR 値 39.1 mL/分」の合計 3 例が報告されました。

中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）は**禁忌**に該当し、本剤の投与は出来ませんのでご注意ください。

<併用薬について>

表 1 に示す 13 例のうち、1 例で利尿剤（詳細不明）が併用されていました。

チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者は**禁忌**に該当し、本剤の投与は出来ませんのでご注意ください。

<その他の注意>

◇表 1 に示す 13 例の水分摂取管理の状況を確認したところ、以下のような結果でした。

水分摂取管理の状況	例数
水分摂取管理の指導をしたが、認知症または高齢のため遵守されたか不明	2
水分摂取管理の指導・制限をした	5
不明	1
調査中	5

本剤投与にあたっては患者及びその家族に対し、水分摂取管理の指導を実施してください。特に認知症が疑われるような場合など飲水制限の遵守に懸念がある場合は家族が患者に対し水分摂取管理を行えるよう、十分説明してください。

◇表 1 に示す 13 例では「発現時の症状」に示す通り、副作用発現時に症状が認められた症例がありました。

患者及びその家族に、「**低ナトリウム血症**」や「**水中毒**」が発現する場合がありますので関連症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、呼吸困難、意識障害、痙攣、昏睡等）があらわれた場合、**直ちに本剤の投与を中断し、速やかに医師に連絡するよう指導してください。**なお、投与開始早期に発現することもあるため、投与開始直後から注意するよう説明してください。

ミニリンメルト OD錠 50μg 25μg

MinirinMelt® デスマプレシリン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠

劇薬・処方箋医薬品^注
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

	25μg	50μg
承認番号	30100AMX00013	30100AMX00014
薬価基準収載年月	2019年9月	
販売開始年月	2019年9月	

貯法：室温保存
有効期間：3年

1. 警告

本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスマプレシリン酢酸塩水和物を使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する場合があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること。[8.1、8.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）







- 低ナトリウム血症の患者又はその既往歴のある患者〔低ナトリウム血症が増悪又は発現するおそれがある。〕[11.1.1参照]
- 習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が40mL/kg/24時間を超える）〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕[5.、11.1.1参照]
- 心不全又はその既往歴あるいはその疑いがある患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。また、心不全が増悪又は発現するおそれがある。〕[5.、8.3、11.1.1、11.1.2参照]
- 利尿薬による治療を要する体液貯留又はその既往歴のある患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕[8.3、11.1.1参照]
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕[11.1.1参照]
- 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）[5.、9.2.1参照]
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者 [10.1参照]
- 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミニリンメルト®OD錠 25μg	ミニリンメルト®OD錠 50μg
有効成分	1錠中デスマプレシリン酢酸塩水和物28μg (デスマプレシリンとして25μg)	1錠中デスマプレシリン酢酸塩水和物55μg (デスマプレシリンとして50μg)
添加剤	ゼラチン、D-マンニトール、無水クエン酸	

3.2 製剤の性状

販売名	ミニリンメルト®OD錠 25μg	ミニリンメルト®OD錠 50μg	
性状・剤形	白色の口腔内崩壊錠		
外形	上面		
	側面		
	下面		
大きさ	直径	12mm	12mm
	厚さ	3mm	3mm

4. 効能又は効果

男性における夜間多尿による夜間頻尿

5. 効能又は効果に関連する注意

- 本剤投与は、以下の精査及び治療を行った上でも、夜間多尿指数^注が33%以上、且つ夜間排尿回数が2回以上の場合にはのみ考慮すること。
 - 夜間頻尿の原因は、夜間多尿の他に、前立腺肥大症、過活動膀胱等の膀胱蓄尿障害等があることから、夜間頻尿の原因が夜間多尿のみによることを確認すること。前立腺肥大症及び過活動膀胱で夜間頻尿の症状を呈する場合には当該疾患の治療を行うこと。その上で、夜間頻尿の症状が改善しない場合には、次に示す夜間多尿の精査及び治療を行った上で、本剤の投与の可否を考慮できる。
 - 夜間多尿の原因となる疾患（高血圧症、糖尿病、心不全、腎不全、肝胆道疾患、睡眠時無呼吸症候群など）があることに留意し、本剤投与前に血圧測定、心電図、血液・尿検査等の臨床検査や問診等を実施すること。これらの疾患が認められた場合は、当該疾患の治療を行うこと。[2.3、2.6参照]
 - 飲水制限などの生活指導及び行動療法を行うこと。[2.2参照]
- 注）夜間多尿指数：24時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合

6. 用法及び用量

成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスマプレシリンとして50μgを経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 1年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症が発現しやすいと考えられる場合には、デスマプレシリンとして25μgから投与を開始することを考慮すること。[9.8、11.1.1、11.3参照]
 - 夜間多尿による夜間頻尿の治療における飲水制限などの生活指導及び行動療法の必要性、並びに本剤投与中の低ナトリウム血症の発現予防における水分管理の必要性を考慮し、本剤は水なしで飲むこと。なお、本剤は口の中（舌下）に入れたと速やかに溶ける。
 - 投与開始後8週から12週を以て、症状の改善が認められない場合は、本剤の投与中止を考慮すること。
- 8. 重要な基本的注意**
- 1本剤投与中に低ナトリウム血症による水中毒症状を来すことがあるので、以下の点に注意すること。[11.1.1参照]
 - 飲水制限を行い、点滴・輸液による水分摂取量も考慮すること。・本剤投与開始前に血清ナトリウム値の測定を行い、投与の適否を判断すること。・本剤投与中は投与開始又は増量から1週以内（3～7日）、1ヵ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。・本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）が認められた場合には、直ちに投与を中断し、血清ナトリウム値を測定すること。
 - 2低ナトリウム血症による水中毒症状の発現及び重篤化を避けるために患者及びその家族に以下の点について十分説明・指導すること。[11.1.1.1参照]
 - ・本剤投与初期には頻回の血液検査（血清ナトリウム値測定）が必要であり、医師の指示に従い検査を受けること。・食事を含め、投与の2～3時間前より起床時迄の水分の摂取は最小限とする。過度に水分を摂取してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。・水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症、発熱、胃腸炎等）を合併している場合は本剤の投与を中断すること。・低ナトリウム血症による水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。・他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。
 - 3本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、本剤投与により低ナトリウム血症が発現するおそれ

●詳細は添付文書等をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご留意ください。

26.1 製造販売元



フェリング・ファーマ株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号
（文獻請求先）くすり相談室
フリーダイヤル：0120-093-168 FAX：03-3596-1107

**26.2 販売元



キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野1-9番4-8号
文獻請求先および問い合わせ先
（文獻請求先）くすり相談センター
東京都文京区小石川3丁目1番3号 TEL 0120-007-622
（販売情報提供活動問い合わせ先） 0120-115-737

- がある基礎疾患（心不全や体液貯留を伴う疾患等）が認められた場合には、本剤の投与を行わないこと。 [2.3、2.4参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症：既往歴等のある患者
 - 9.1.1 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者
血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.2 下垂体前葉不全を有する患者
低ナトリウム血症が発現しやすい。[11.1.1参照]
 - 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）
投与しないこと。血中濃度の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。 [2.6、11.6.1参照]
 - 9.2.2 軽度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50～80mL/分）
血中濃度の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。 [11.6.1参照]
 - 9.3 高齢者
患者の状態を勘案してデスマプレシリンとして25μgから投与を開始することも十分に検討すること。また、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。低ナトリウム血症が発現しやすい傾向がある。 [7.1、11.1.1、11.3参照]
- 10. 相互作用**
- 10.1 併用禁忌（併用しないこと）**
- 薬剤名等：**チアジド系利尿剤（トリクロルメチアジド含有製剤（フルイトラン、イルトラ）、ヒドロクロチアジド含有製剤（ヒドロクロチアジド、エカド、ミカド）、ミノキシ、コディオ、プレミネット）、ベンチルヒドロクロチアジド含有製剤（ヘパイド）チアジド系類似剤（インダパミド（ナトリックス）、トリバッド（ルモナル）、メフルンド（ハイカロン）、メチアラン（アセスタン））ループ利尿剤（フロセミド（ラックス）、フメタジド（ネトロン）、トラセミド（ルブラク）、アネセミド（ダイアート））[2.8、11.1.1参照] **臨床症状・措置方法：**低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 **機序・危険因子：**いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 **薬剤名等：**副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）フロドニロン（フレドニ）、フレドニロン、デキサメタゾンエステルナトリウム（フレドナ）、フレドニロンコハク酸エステルナトリウム（水溶性フレドニ）、パタメタゾン含有製剤（リンデロン、セラスタミン）、パタメタゾン、酸エステルナトリウム（リンデロン）、デキサメタゾン（デカロン）、デキサメタゾンリン酸エステル（リメタロン）、ヒドロコルチゾン（コトル）、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム（ハイドロコート）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・コテフ）、トリアムシノロン（レダコート）、トリアムシノロンアセト（ケナコト-A）、プレドニル含有製剤（バルミコート、シムビコート、ヒューストリエアロソフィア）、ベクメタゾンプロピオン酸エステル（キューバル）、メチルプレドニロン（メドロール）、メチルプレドニロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・ストロール）、メチルプレドニロン酢酸エステル（デボ・ストロール）、モメタゾンフランカルボン酸エステル（アズマネックス）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（フルティン、アドエア、フルティフォーム）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（アニュイティ、レルベア、フェルジー）、シクレンド（オルベスコ）、コルチゾン酢酸エステル（コートン）、フルドコルチゾン酢酸エステル（フロリネフ） [2.9、11.1.1参照] **臨床症状・措置方法：**低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 **機序・危険因子：**機序不明。
- 10.2 併用注意（併用に注意すること）**
- 薬剤名等：**三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等）選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミン塩酸塩等）その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤（クロルプロマジン、カルバマゼピン、クロルプロバド等） [11.1.1参照] **臨床症状・措置方法：**低ナトリウム血症による痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム値等をモニターすること。 **機序・危険因子：**抗利尿ホルモンを分泌し、体液貯留のリスクを増やすことがある。 **薬剤名等：**非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等） [11.1.1参照] **臨床症状・措置方法：**低ナトリウム血症による水中毒症状が発現するおそれがあるため、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等の発現に注意すること。 **機序・危険因子：**体液貯留のリスクを増やすことがある。 **薬剤名等：**ロペラミド塩酸塩 [11.1.1、11.6.7参照] **臨床症状・措置方法：**本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長するおそれがある。 **機序・危険因子：**抗利尿作用が持続することで、体液貯留・低ナトリウム血症のリスクを増やすおそれがある。 **薬剤名等：**低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤（スビゾラフロン、オメガラール等） [11.1.1参照] **臨床症状・措置方法：**低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 **機序・危険因子：**いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。
- 11. 副作用**
- 次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1 重大な副作用**
- 11.1.1 低ナトリウム血症（0.8%）**
- 低ナトリウム血症による脳浮腫、昏睡、痙攣等の重篤な水中毒症状があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。 [1.、2.1-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.2、9.8、10.1、10.2参照]
- 11.1.2 つう心性心不全（頻度不明）**
- つう心性心不全の初期症状（下腿浮腫、急激な体重増加、労作時息切れ、起座呼吸など）の発現に注意し、これらの症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。つう心性心不全が認められた患者では、投与を再開しないこと。 [2.3参照]
- 11.2 その他の副作用**

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	血中ナトリウム減少、BNP増加		
神経系障害	頭痛、浮動性めまい、傾眠	情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動	
胃腸障害	便秘、口内乾燥、下痢	悪心、腹部不快感、口腔浮腫、口唇浮腫	
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫	疲労	
血管障害	血圧上昇		
腎および尿路障害			血中尿素増加
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚および皮下組織障害			発疹、じん麻疹、全身性そう痒症、湿疹

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与（用法及び用量を超える量）による過剰な水分貯留に伴い低ナトリウム血症のリスクが高まり、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

13.2 処置

投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 1本剤は、プラスチックシートから取り出して服用すること。P.T.P.シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 2本剤は開封したとき水分と光に不安定なため、乾いた手で使用直前にプラスチックシートから取り出すこと。
- 3プラスチックシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出すと割れることがある。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

ミニリンメルト®OD錠 25μg 100錠 [10錠（プリスター）×10]
ミニリンメルト®OD錠 50μg 100錠 [10錠（プリスター）×10]