

Otsuka Information

——— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ———

適正使用のお願い

-高ナトリウム血症の回避及び処置に関するお願い-

2011年3月

(11-015)

大塚製薬株式会社

V₂-受容体拮抗剤

サムスカ錠15^{mg}

(一般名：トルバプタン)

『サムスカ錠 15mg (一般名：トルバプタン)』の「市販直後調査」にご協力を賜り、誠にありがとうございます。

本剤の使用にあたっては、入院下で投与開始又は再開し、適切に血清ナトリウム濃度の測定を行い、十分に観察しながらご使用いただくように使用上の注意に記載していますが、2010年12月14日の販売開始から2011年3月14日までの市販直後調査において、高ナトリウム血症に関連する副作用として重篤8例、非重篤3例が集積されています(2～3頁目「代表症例の概要」参照)。

このため、高ナトリウム血症の回避及び処置に関するお願いをさせていただきますので、何卒よろしくお願い申し上げます。

<高ナトリウム血症の回避>

◎適切な血清ナトリウム濃度の測定

- ・投与前値を確認の上、投与を開始してください。
- ・少なくとも投与初日の投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に測定すること。
- ・投与開始翌日から1週間程度は毎日測定すること。
- ・その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。

◎本剤投与期間中に限り必要に応じて飲水制限を緩和

- ・本剤は、電解質排泄の増加を伴わず体液の過剰な水分のみを排泄する水利尿剤であるため、血清ナトリウム濃度を上昇させることがあります。このことから、飲水制限を行っておられる患者への投与に際しては、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度を十分に観察しながら、本剤投与期間中に限り必要に応じて飲水制限を緩和して体液管理を行う必要があります。

<高ナトリウム血症又は血清ナトリウム濃度上昇の処置>

◎減量又は中止、輸液を含めた水分補給など適正な体液・電解質補正処置

- ・投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状等の観察を十分に行うこと。
- ・口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。
- ・正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給など適正な体液・電解質補正処置を行ってください。

また、「高ナトリウム血症又は血清ナトリウム濃度上昇」及び「水分補給」等に関しては、4頁目のとおり添付文書に記載しています。

医療従事者の皆様には、患者に本剤を使用する前に、必ず4頁目の内容にご注意いただき、本剤をご使用いただきますようお願い申し上げます。

「高ナトリウム血症」を発現した代表症例の概要

注意：下記代表症例の概要については、現在調査中であり、最終的に内容が変更になる場合があります。

<症例 1>

副作用名・被疑薬	高ナトリウム血症・トルバプタン、カルペリチド（遺伝子組換え）
患者（性・年齢）	女・90代
使用理由 〔原疾患・合併症〕	心不全 〔慢性心不全の増悪、高血圧、虚血性心疾患、ペースメーカー植込み後、僧帽弁閉鎖不全症・慢性腎不全、急性冠症候群〕
投与量・投与期間	15mg/日・5日間 （中止1日間） 15mg/日・1日間 （中止2日間） 7.5mg/日・1日間、15mg/日・7日間
経過及び処置 投与2日前 投与開始日 投与2日目 <u>投与3日目</u> 投与4日目 投与5日目 （最終投与日） 再投与開始日 （中止2日目） （再投与最終投与日） 再投与中止1日目 再投与中止2日目 再々投与開始日 （再投与中止3日目） 再々投与2日目 再々投与3日目 再々投与4日目 再々投与7日目 （再々投与最終投与日）	血清Na値：143mEq/L。 フロセミド注20mg 1アンプル、カルペリチド（遺伝子組換え）0.025γ + 硝酸イソソルビド2mg、トルバプタン15mg/日を投与開始。 血清Na値：143mEq/L。 血清Na値：151mEq/L。口渇あり。 高ナトリウム血症が発現。口渇あり。血清Na値：154mEq/L。 カルペリチド（遺伝子組換え）中止、5%ブドウ糖輸液1,000mL/日投与。 血清Na値：161mEq/L。興奮状態。 トルバプタン投与中止。5%ブドウ糖輸液500mL/日投与。うっ血改善あり。 心不全の増悪あり。トルバプタン15mg/日投与。フロセミド20mg 1アンプル静注。 不穏状態。抗精神病薬の投与。 血清Na値：153mEq/L。 トルバプタン7.5mg/日で再開。肺高血圧増悪（TR PG：35mmHg）のため。 トルバプタン15mg/日に増量。 血清Na値：148mEq/L。高ナトリウム血症は回復。 トリクロルメチアジド2mg追加。心不全は代償されている状態。 血清Na値：143mEq/L。元のレベルに戻る。

転 帰：再々投与3日目、回復

処置・処置薬：飲水制限の緩和・ブドウ糖輸液

併用薬：アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、硝酸イソソルビド、カンレノ酸カリウム、乳酸リンゲル液

臨床検査値：

	正常 (下)	正常 (上)	投与 2日前	投与開始日				投与 2日目	投与 3日目	投与 4日目	投与 5日目	中止 1日目
					15:37	17:29	23:30					
Na (mEq/L)	138	146	143	143	140	141	144	151	154	161	—	—
K (mEq/L)	3.6	4.9	4.4	4.2	3.9	3.8	3.9	4.0	—	3.9	—	—
Cl (mEq/L)	99	109	109	110	111	110	112	113	—	127	—	—
飲水量 (mL/day)	—	—	—	96 (16:00以降のデータ)				730	—	—	—	—
尿量 (mL/day)	—	—	—	1,235 (16:00以降のデータ)				3,150	3,715	2,530	1,570	810

	再投与 開始日	再投与中 止1日目	再投与中 止2日目	再々投与 開始日	再々投与 2日目	再々投与 3日目	再々投与 4日目	再々投与 5日目	再々投与 6日目	再々投与 7日目	再々投与 8日目
Na (mEq/L)	—	—	153	—	—	148	—	—	—	143	140
K (mEq/L)	—	—	3.9	—	—	4.1	—	—	—	3.5	3.4
Cl (mEq/L)	—	—	117	—	—	116	—	—	—	111	110
飲水量 (mL/day)	—	—	—	540	300	—	300	120	650	250	—
尿量 (mL/day)	1,390	1,270	620	580	780	940	980	900	970	1,060	270

<症例 2>

副作用名・被疑薬	高ナトリウム血症、意識障害・トルバプタン	
患者（性・年齢）	男・70代	
使用理由 〔原疾患・合併症〕	うっ血性心不全 〔心不全（うっ血性）・心筋梗塞、心房細動、糖尿病、脂質代謝異常、難治性消化性潰瘍〕	
投与量・投与期間	15mg/日・8日間	
経過及び処置 投与開始日	血清 Na 値：140mEq/L、輸液量：1,320mL。 カルペリチド（遺伝子組換え）をトルバプタン投与13日前に終了し、急性増悪を脱したところに、呼吸困難感、下肢浮腫の改善にトルバプタン（15mg/日）投与開始。	
投与3日目	9:00	血清 Na 値：148mEq/L と上昇した。輸液量：680mL。
投与4日目	23:00	食欲低下。
<u>投与5日目</u>	9:00	高ナトリウム血症、意識障害が発現。 血清 Na 値：154mEq/L。 体重が減少し、心不全症状が軽減。呼吸困難感、下肢浮腫の改善が見られる。 キシリトール輸液（1,000mL/日）点滴開始。輸液量：510mL。
投与8日目 （最終投与日）	9:00	血清 Na 値：167mEq/L。トルバプタンを中止した。 輸液量：405mL。
中止1日目	10:00	つじつまがあわないことを言うなどの意識障害が出現した。 血清 Na 値：169mEq/L と上昇した。 血糖上昇、BUN 上昇が発現。
中止2日目		キシリトール輸液投与中止。輸液量：870mL。
中止3日目		血清 Na 値：153mEq/L。輸液量：720mL。
中止7日目		高ナトリウム血症、意識障害は軽快。 血清 Na 値：138mEq/L と徐々に血清 Na 値は低下傾向を示した。 反応性も改善傾向である。

転 帰：中止7日目、軽快

処置薬：キシリトール輸液

併用薬：フロセミド、テルミサルタン、アスピリン、ワルファリンカリウム、ラベプラゾールナトリウム、オ
ルプリノン塩酸塩水和物、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）

臨床検査値：

	正常 (下)	正常 (上)	投与 7日前	投与 4日前	投与 直前	投与 2日目	投与 3日目	投与 4日目	投与 5日目	投与 6日目	投与 7日目	投与 8日目
Na (mEq/L)	135	146	143	145	140	—	148	—	154	—	—	167
K (mEq/L)	3.5	4.8	2.3	2.5	2.8	—	3.1	—	3.5	—	—	4.3
Cl (mEq/L)	98	108	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿量(mL/day)	—	—	1,070	1,290	2,635	1,640	2,010	2,160	2,430	2,620	3,600	3,000

	中止 1日目	中止 2日目	中止 3日目	中止 4日目	中止 5日目	中止 6日目	中止 7日目	中止 8日目
Na (mEq/L)	169	—	153	—	—	—	138	—
K (mEq/L)	4.0	—	5.2	—	—	—	4.4	—
Cl (mEq/L)	116	—	109	—	—	—	—	—
尿量(mL/day)	1,530	1,120	1,600	1,400	1,240	930	—	1,320

「医薬品・医療機器等安全性情報（厚生労働省発行）」には改訂の根拠となった症例の概要として、別症例（2例）が掲載される予定です。

<患者への指導について>

患者指導を行うにあたり、本剤の特徴を十分説明した上で、

「サムスカを服用すると尿量が増えることにより、のどが渇くことがよくあります。その場合、担当医師と相談の上、水を飲むようにしてください。」

とご説明ください。

<「高ナトリウム血症又は血清ナトリウム濃度上昇」及び「水分補給」等に関する記載内容>

【警告】

本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開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(4)**」の項及び「**4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

3. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕
4. 高ナトリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕

≪用法・用量に関連する使用上の注意≫

- (4) 血清ナトリウム濃度が 125mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量（7.5mg）から開始することが望ましい。（「**1. 慎重投与(1)、(2)**」の項参照）
- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（「**2. 重要な基本的注意(3)**」の項参照）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満の患者〔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。〕（「**2. 重要な基本的注意(5)**」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- (3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。（「**4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**」の項参照）
- (4) 本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始 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。投与開始翌日から 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（「**4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症**」の項参照）
- (5) 血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満の患者に投与した場合、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ため、24 時間以内に 12mEq/L を超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。（「**1. 慎重投与(1)**」の項参照）

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 3) **高ナトリウム血症**（頻度不明*）：本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。（「**2. 重要な基本的注意(3)、(4)**」の項参照）

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

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。

8. 過量投与

徴候、症状：

多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置：

呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

【警告】

本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開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(4)」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」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（モザパブタン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
3. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。〕
4. 高ナトリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕
5. 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＞

本剤は他の利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕
- (2) 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕
- (3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。（「臨床成績」の項参照）
- (4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量（7.5mg）から開始することが望ましい。（「1. 慎重投与(1)、(2)」の項参照）
- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照）
- (6) CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕（「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）
- (7) 夜間の排尿を避けるため、午前中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) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者〔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。〕（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）
- (2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕（「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (3) 高カリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照）
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。〕（「4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- (3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照）
- (4) 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始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。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 高ナトリウム血症」の項参照）
- (5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、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ため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。（「1. 慎重投与(1)」の項参照）
- (6) 本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。（「1. 慎重投与(3)」の項参照）
- (7) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。また、P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白への阻害作用を有する。（「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
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。（「薬物動態」の項参照）
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）、セントジョーンズワート）含有食品	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。（「薬物動態」の項参照）
ジゴキシン	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。（「薬物動態」の項参照）
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、トリウムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例213例中143例（67.1%）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65件（30.5%）、BUN上昇28件（13.1%）、血中尿酸上昇20件（9.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 腎不全（0.1～5%未満）：腎不全等の重度の腎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症（0.1～5%未満）：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、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し、適切な処置を行うこと。
- 高ナトリウム血症（頻度不明*）：本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意（3）、（4）」の項参照）

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器	口渇、便秘	悪心、下痢	食欲不振
循環器		血圧低下	
代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血	
その他		倦怠感、発熱	無力症

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

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

- 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。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている。また、動物実験（ウサギ、ラット）で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕
- 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）で乳汁中への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. 過量投与

徴候、症状：

多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置：

呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

