

夜尿症用剤

デスマプレシン酢酸塩水和物スプレー

承認番号	21500AMY00004
販売開始	2003年6月

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

デスマプレシン・スプレー10協和

DESMOPRESSIN Spray 10 Kyowa

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

デスマプレシン酢酸塩水和物経鼻製剤を夜尿症に対し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）が発現する可能性があること、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 [低ナトリウム血症を増悪させるおそれがある。] [11.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は、1瓶5mL中に次の成分を含有する。

販売名	デスマプレシン・スプレー10協和
有効成分	デスマプレシン酢酸塩水和物500 μ g
添加剤	塩化ナトリウム、クエン酸水和物、ベンザルコニウム塩化物液、リン酸水素二ナトリウム二水和物

3.2 製剤の性状

販売名	デスマプレシン・スプレー10協和
外観	無色澄明の液
規格pH域	4.8～5.2

4. 効能又は効果

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患
夜尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤使用前に観察期を設け、起床時尿を採取し、夜尿翌朝尿浸透圧の平均値が800mOsm/L以下あるいは尿比重の平均値が1.022以下を目安とし、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認すること^{1),2)}。 [17.1.1参照]
- 5.2 本剤は原則として6歳以上の患者に使用すること。 [9.7、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、1日1回就寝前にデスマプレシン酢酸塩水和物として10 μ g（1噴霧）から鼻腔内に投与を開始し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシン酢酸塩水和物として20 μ g（2噴霧）に増量する。
なお、1日最高用量はデスマプレシン酢酸塩水和物として20 μ g（2噴霧）とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

本疾患は年齢とともに自然に軽快、治癒する傾向がみられるので、定期的（3ヵ月前後）に治療を1～2週間中止して患者の夜尿状況を観察するなど、漫然と本剤の投与を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与中に水中毒症症状を来すことがあるので、以下の点に注意すること。 [1.、11.1.1参照]
- ・過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。
 - ・本剤による治療を1週間以上続ける場合には、血漿浸透圧及び血清ナトリウム値の検査を実施すること。

- ・本剤投与中は定期的（1ヵ月毎）に患者の状態を観察し、水中毒症を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意すること。
- 8.2 水中毒症の発現を予防す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。 [1.、11.1.1参照]
- ・投与の2～3時間前（夕食後）より翌朝迄の飲水は極力避けること。過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。発熱、喘息等の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意すること。
 - ・就眠前の排尿を徹底し、指示された投与量を厳守すること。
 - ・水中毒症を示唆する症状（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。

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 下垂体前葉不全を伴う患者
水中毒症が発現しやすい。 [11.1.1参照]
- 9.1.3 アレルギー性鼻炎を起こしたことのある患者
- 9.1.4 鼻疾患を有する患者
鼻腔内投与のため吸収が安定しないおそれがある。
- 9.1.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 [5.2参照]

9.8 高齢者

症状を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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
三環系抗うつ剤 (イミプラミン塩酸塩等) [11.1.1参照]	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある。

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 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒症（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行うこと。 [1.、2.、8.1、8.2、9.1.2、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	0.5~5%未満	0.5%未満
代謝	浮腫、低ナトリウム血症	
精神神経系	頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、不眠
過敏症		全身そう痒感、発疹、顔面浮腫、じん麻疹
消化器	嘔気・嘔吐	食欲不振、腹痛
循環器		顔面蒼白、のぼせ
その他	鼻粘膜刺激	鼻炎、発汗、全身倦怠感、鼻出血、発熱

注) 発現頻度は、デスマプレシン点鼻液0.01%協和の承認時までの臨床試験及び1982年4月までの副作用頻度調査、スプレー2.5協和の承認時までの臨床試験、スプレー10協和の承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与（用法・用量を超える量）により水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、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、水分を制限する。症状がある場合は等張若しくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 投与时

投与前には吸収を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

14.1.2 スプレーによる鼻腔内投与方法

製品に同封されている「デスマプレシン・スプレー10協和のご使用にあたって」の説明文書も参照すること。

- (1) 容器から保護キャップを外す。
- (2) 容器からストッパーを外す。
- (3) 親指で底部を支え、人差指と中指でポンプを押さえて容器を持つ。

注意1：本剤を初めて使用するときには、ポンプを数回(4回程度)押し、チューブに薬液が吸い上げられるようにし、薬液が霧状に出てくることを確認してから使用する。

また、長期間(1週間以上)使用していなかった場合等にもポンプを1回若しくは薬液が霧状に出てくるまで空打ちしてから使用する必要がある。

注意2：スプレー使用時には、瓶の内側のチューブの先端が必ず薬液の中に入っている状態で使用する。

- (4) 頭を少し後ろに傾け、ノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーする。スプレー回数が2回の場合は、左右の鼻腔にスプレーする。
- (5) スプレー後は薬液を鼻の奥まで行き渡らせるように、頭を後ろに傾けた状態で軽く鼻を押さえ、鼻から静かに息を吸うようにする。
- (6) 使用後はストッパーを取り付けノズルの先端をふいて、保護キャップをする。
- (7) 本スプレー剤の1容器中の噴霧回数は30回である。

14.1.3 保管

使用しないときは、高温を避け、瓶を立てた状態にして保管する。

注意：ポケット等、体温が直接伝わる場所に入れて携帯すると液漏れを起こすおそれがあるので、携帯時には収納ケースにおさめてバッグ等に入れて携帯する。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

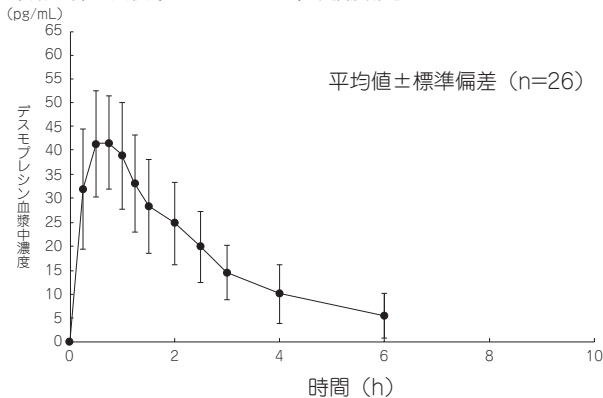
動物実験(ラット)で母乳低下(母乳の出が悪くなる)の可能性が示唆されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性(26例)に本剤20 μ g(2噴霧量)を鼻腔内に単回投与したときのデスマプレシン酢酸塩水和物(DDAVP)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

本剤を鼻腔内投与したときの血漿中濃度推移



本剤を鼻腔内投与したときの薬物動態パラメータ

C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
45.2±9.0	0.61±0.20	135±57	2.12±1.06

平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに¹²⁵I-デスマプレシン0.2 μ gを点鼻投与したとき、30分後の放射能濃度は甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順であった⁴⁾。

16.3.2 胎児への移行性

妊娠ラットに¹²⁵I-デスマプレシン0.3 μ gを点鼻投与したとき、30分後の胎児における放射能濃度は母体血漿中の約1/10であった⁵⁾。

16.3.3 母乳中への移行性

授乳期のラットに¹²⁵I-デスマプレシン0.3 μ gを点鼻投与したとき、30分後の乳汁中放射能濃度は母体血漿中の約1.4倍であった⁵⁾。

16.3.4 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は以下のとおりであった⁶⁾ (*in vitro*)。

添加濃度 (pg/mL)	2	50	100
血清蛋白結合率 (%)	76.3±3.3	74.2±2.8	74.0±3.4

限外過法による

平均値±標準偏差 (n=4)

16.5 排泄

尿崩症患者の糸球体でろ過されたDDAVPの約60%が尿中に排泄された⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内二重盲検比較試験

夜尿症患児(夜尿翌朝の起床時尿の平均尿浸透圧 \leq 800mOsm/Lあるいは平均尿比重 \leq 1.022)を対象とし、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。本剤(10 μ g)又はプラセボを2週間1日1回就寝前に鼻腔内投与し、その後2週間、本剤の投与量を20 μ gに増量又は10 μ g継続投与したとき、年齢8.9 \pm 1.8歳(平均 \pm 標準偏差)、年齢範囲6~14歳患児の夜尿日数の減少(平均 \pm 標準偏差)は、本剤(76例)が4.3 \pm 4.1日、プラセボ(75例)が1.7 \pm 3.1日であったことから、本剤はプラセボに比べ有意に夜尿日数を減少させることが確認された(p<0.001)。

副作用の発現率は本剤10.5%(8/76例)、プラセボ15.8%(12/76例)であり、両群間に有意差は認められなかった。(p=0.472)。主な副作用は、ヘモグロビン減少5.3%(4/76例)、ヘマトクリット減少及び血中尿素増加 各2.6%(2/76例)であった⁸⁾。[5.1、5.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 バソプレシンV₂受容体に対する作用

本剤のラットにおけるバソプレシンV₁、V₂受容体及びオキシトシン受容体に対する結合親和性(K_i)はそれぞれ1748、1.04、481nmol/Lであり、バソプレシンV₂受容体に選択的な結合親和性を示した(K_i:1.04nmol/L)。またムスカリン受容体(M₁、M₂、M₃)への結合親和性はほとんど認められなかった(K_i>1 \times 10⁵nmol/L)⁹⁾。

18.1.2 水及び尿素透過性亢進作用

単離したゴールデンハムスター腎髄質内層部集合管において、管腔膜側から基底膜側への水及び尿素の透過性を、本剤はそれぞれ0.01nmol/L以上、0.1nmol/L以上の濃度で亢進した¹⁰⁾。

18.2 抗利尿作用

ラットに蒸留水を25mL/kg経口投与した後、本剤を皮下投与し、本剤投与後5時間までの尿量を測定したところ、0.1ng/kg以上で用量の増加に伴い尿量は減少した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：デスマプレシン酢酸塩水和物 (Desmopressin Acetate Hydrate)

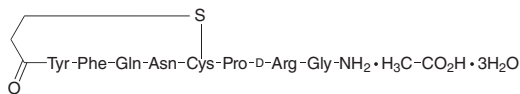
化学名：1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate

略名：DDAVP

分子式：C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂・C₂H₄O₂・3H₂O

分子量：1183.31

構造式：



性状：白色の粉末である。

水、エタノール (99.5)、酢酸 (100) にやや溶けやすく、酢酸エチル、アセトンにほとんど溶けない。

22. 包装

5mL [1瓶 (褐色瓶、定量噴霧式点鼻容器、収納ケース)]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) 赤司俊二. : 小児科. 1994; 35: 263-272. [FP00494]
- 2) 赤司俊二. : 小児科診療. 1990; 53: 722-725. [FP00495]
- 3) 社内資料：KW-8008 RTS スプレーとKW-8008スプレーの生物学的同等性試験 (2010年12月22日承認 ホ-3) . [FP10829]
- 4) 西垣淳子 他. : 基礎と臨床. 1995; 29: 2517-2539. [FP00484]
- 5) 西垣淳子 他. : 基礎と臨床. 1995; 29: 2553-2560. [FP00485]
- 6) 社内資料：¹²⁵I-KW-8008のin vitro蛋白結合. [FP03766]
- 7) 清水倉一 他. : 最新医学. 1978; 33: 1875-1882. [FP00465]
- 8) 帆足英一 他. : 小児科臨床. 2003; 56: 965-982. [FP00503]
- 9) 社内資料：バソプレシンV₂受容体に対する結合親和性 (2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-2、1)) [FP03767]
- 10) 社内資料：水及び尿素透過性亢進作用 (2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-2、2)) . [FP09948]
- 11) 社内資料：尿排泄量に対する作用 (2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-1、1)) . [FP09949]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番4号
フリーダイヤル：0120-093-168

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元 (輸入)



フェリング・ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目10番4号

26.2 販売元



キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野19番48号