

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

第Ⅳ因子放出型 血友病 A・von Willebrand 病用剤 薬価基準収載

デスモプレシン 静注 4 μ g「フェリング」DESMOPRESSIN I.V. Injection 4 μ g [FERRING] 劇薬・処方箋医薬品^注
デスモプレシン 酢酸塩水和物 注射液 注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管1mL中デスモプレシン酢酸塩水和物4 μ g含有
一般名	和名：デスモプレシン酢酸塩水和物（JAN） 洋名：Desmopressin Acetate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年7月12日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2021年12月10日（販売名変更による） 販売開始年月日：1988年12月1日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元（輸入）：フェリング・ファーマ株式会社 販売元：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル：0120-093-168 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://find.ferring.co.jp/ キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本 I F は2023年11月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



(01)14987051423015

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名（命名法）	3
(2) 洋名（命名法）	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6
(2) 電解質等の濃度	6
(3) 熱量	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
(1) 長期保存試験	7
(2) 苛酷試験	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
(1) 効能又は効果の設定根拠	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床薬理試験	10
(3) 用量反応探索試験	10

(4) 検証的試験	11
(5) 患者・病態別試験	11
(6) 治療的使用	12
(7) その他	12
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 作用発現時間・持続時間	14
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移	15
(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 臨床試験で確認された血中濃度（単回投与）	15
(3) 中毒域	15
(4) 食事・併用薬の影響	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 解析方法	16
(2) 吸収速度定数	16
(3) 消失速度定数	16
(4) クリアランス	16
(5) 分布容積	16
(6) その他	16
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
(1) 解析方法	16
(2) パラメータ変動要因	16
4. 吸収	16
5. 分布	16
(1) 血液－脳関門通過性	16
(2) 血液－胎盤関門通過性	16
(3) 乳汁への移行性	16
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
(6) 血漿蛋白結合率	17
6. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	17
7. 排泄.....	18
8. トランスポーターに関する情報.....	18
9. 透析等による除去率.....	18
10. 特定の背景を有する患者.....	18
11. その他.....	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	19
1. 警告内容とその理由.....	19
2. 禁忌内容とその理由.....	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	19
5. 重要な基本的注意とその理由.....	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	20
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	20
(2) 腎機能障害患者.....	20
(3) 肝機能障害患者.....	20
(4) 生殖能を有する者.....	20
(5) 妊婦.....	20
(6) 授乳婦.....	20
(7) 小児等.....	20
(8) 高齢者.....	21
7. 相互作用.....	21
(1) 併用禁忌とその理由.....	21
(2) 併用注意とその理由.....	21
8. 副作用.....	21
(1) 重大な副作用と初期症状.....	21
(2) その他の副作用.....	22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	24
10. 過量投与.....	24
11. 適用上の注意.....	24
12. その他の注意.....	24
(1) 臨床使用に基づく情報.....	24
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	24
IX. 非臨床試験に関する項目.....	25
1. 薬理試験.....	25
(1) 薬効薬理試験.....	25
(2) 安全性薬理試験.....	25
(3) その他の薬理試験.....	27

2. 毒性試験	27
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	27
(3) 遺伝毒性試験	27
(4) がん原性試験	27
(5) 生殖発生毒性試験	28
(6) 局所刺激性試験	28
(7) その他の特殊毒性	28
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	30
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30
XI. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	34
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	34
(1) 粉碎	34
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	34
2. その他の関連資料	34

略語表

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\sim\infty}$	薬剤投与から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
CL	クリアランス
DDAVP	デスマプレシン酢酸塩水和物
RCoF	リストセチンコファクター
S. D.	標準偏差
$T_{1/2}$	消失半減期
Vd	分布容積
vWF:Ag	von Willebrand因子関連抗原

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デスマプレシン酢酸塩水和物（DDAVP）は、1967年に Zoaral ら¹⁾ によって合成されたアルギニンバソプレシンの誘導体であり、バソプレシンの 1 位のシステインを脱アミノ化し、8 位の L-アルギニン を D-アルギニン に置換することによって昇圧作用をほとんど示さず強い抗利尿作用を長時間発揮することから中枢性尿崩症の治療に広く使用されている（本邦では 1978 年 8 月 1 日に『デスマプレシン点鼻液協和』が輸入承認され、市販されている）。

他方、デスマプレシン酢酸塩水和物が血液凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を血漿中に上昇させることを Cash (1974 年)²⁾、Mannucci ら (1975 年)³⁾ が報告して以来、血友病 A 及び von Willebrand 病の止血管理に対する臨床応用が試みられ、欧米諸国では 1978 年以後軽症・中等症血友病 A 及び von Willebrand 病患者の新しい止血管理薬として承認されている。本邦では 1981 年以降“DDAVP 止血研究会”を中心に DDAVP の注射投与による止血管理薬としての臨床的有用性が検討され、その有効性と安全性が確認され 1988 年 9 月 20 日に承認された。

また、2010 年 3 月に「薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

2020 年 4 月、協和キリン株式会社からフェリング・ファーマ株式会社に製造販売承認が承継された。その後、2021 年 7 月 12 日に『デスマプレシン静注 4µg「フェリング」』として販売名の代替新規承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 内因性自己由来の凝固因子を血中に高めて止血を可能にする薬剤であり、血液製剤と異なる単回投与の止血管理薬である。
(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照) (P.9)

2. 軽症・中等症血友病 A、Type I・Type II A の von Willebrand 病患者の出血に対して止血効果を示す。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照) (P.11)

3. 重大な副作用として、脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒（頻度不明）が報告されている。また、主な副作用（5%以上）^{注）}は頭痛、顔面潮紅、熱感、のぼせであった。
注）発現頻度は、使用成績調査を含む。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用」の項参照)
(P. 21~23)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

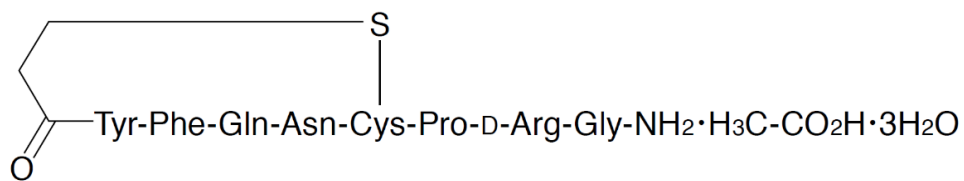
- (1) 和名
デスマプレシン静注 4μg 「フェリング」
- (2) 洋名
DESMOPRESSIN I.V. Injection 4μg [FERRING]
- (3) 名称の由来
一般名＋剤形＋含量＋会社略号

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
デスマプレシン酢酸塩水和物（JAN）
- (2) 洋名（命名法）
Desmopressin Acetate Hydrate（JAN）
Desmopressin（INN）
- (3) ステム
バソプレシン誘導体：-pressin

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂·C₂H₄O₂·3H₂O

分子量：1183.31

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：DDAVP

開発時治験番号：KW-8008

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

分解点：187℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.7

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.2（デスマプレシン 4～9mmol/L 溶液）

等電点：11.27

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	高密度ポリエチレン瓶に入れ、アルミラミネート袋で密封	36 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		24 ヶ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux・hr 200W・hr/m ²		—	遮光（アルミ袋密封）： 規格内 曝光（アルミ袋なし）： 含量低下及び分解物増加 （規格外）
苛酷試験 （高温下）	60℃	開封	12 週間	規格内
苛酷試験 （高湿度下）	40℃/75%RH		12 週間	1 週目：性状が粘着性の 透明な塊 3 週目：含量に変化なし 4 週目：含量低下（規格 外）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：（1）アミノ酸分析法

（2）質量分析法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	デスマプレシン静注 4 μ g 「フェリング」
外観	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 3.5~5.0

浸透圧比 : 約 1

密度 (8 °C /cm³) : 1.004

粘度 (mPa \cdot S) : 0.9200

(5) その他

容器中の特殊な気体の有無 : なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、1管 1mL 中に次の成分を含有する。

販売名	デスマプレシン静注 4 μ g 「フェリング」	
有効成分	デスマプレシン酢酸塩水和物	4 μ g
添加剤	クロロブタノール	5mg
	塩化ナトリウム、pH 調整剤	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

加熱によりアスパラギン酸離脱物、グリシン離脱物が生じる可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

1) 5℃、無色アンプル

試験項目	Initial	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	15 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	4.14	4.12	4.14	4.11	4.09	4.13	4.20	4.12
残存率	100.0	99.9	99.2	98.5	98.1	99.8	101.9	101.9

2) 室温、無色アンプル

試験項目	Initial	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	15 ヶ月
外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
pH	4.14	4.13	4.19	4.00	3.78	4.07
残存率	100.0	88.8	88.7	90.1	90.7	91.8

(2) 苛酷試験

1) 40℃、無色アンプル

試験項目	Initial	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
pH	4.14	3.62	3.21	2.87
残存率	100.0	87.7	70.6	37.1

2) 蛍光灯 (1,000Lux)、25℃、50%RH、無色アンプル

試験項目	Initial	1 ヶ月
外観	無色澄明	変化なし
pH	4.14	4.08
残存率	100.0	97.6

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤の1回用量を生理食塩液約20mLで希釈し使用する。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤と各種止血剤〔アドナ注、トランサミン注〕との配合変化を生理食塩液20mL又は5%ブドウ糖注射液20mL中に混合し検討した。いずれの組合せにおいても配合後1時間までに外観変化は認められず、デスマプレシン酢酸塩水和物の残存率も90%以上を保っていた。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

1mL [10 管]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスアンプル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理

○軽症・中等症血友病 A（第Ⅷ因子凝固活性が 2%以上の患者）

○Type I・Type II A の von Willebrand 病

(1) 効能又は効果の設定根拠

DDAVP は「生体内」又は「血管内皮細胞」などにプールされている血液凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を放出させることにより、止血を可能にする薬剤である。

【軽症・中等症血友病 A 患者】

- ・血液凝固第Ⅷ因子がプールされない重症血友病 A 患者に対しては無効であるとの報告があり、ドイツ、スウェーデン、アメリカにおいても、重症血友病 A 患者への使用は承認されていない。
- ・中等症及び軽症血友病 A に対する本剤の有効率（有効以上）は各々、77.8%、85.0%と高く、本剤の効果が期待できる。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

【Type I・Type II A の von Willebrand 病患者】

- ・本疾患の変異病型（Type II）のうち Type II B 及び血小板型は、本剤の投与により、血小板凝集が惹起されるとの報告があり、ドイツ、スウェーデン、アメリカにおいても、von Willebrand 病 Type II B への使用は承認されていない。
- ・von Willebrand 病（Type I、Type II A）患者に対する本剤の有効率（有効以上）は各々、100%、85.7%と高く、本剤の効果が期待できる。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、血液凝固因子を直接体内へ補充する血液製剤とは異なり、単回投与して体内に生産・貯蔵されている第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を血中に放出させて止血をもたらすものである。

したがって、これらの因子を全く欠く患者及び本剤を投与してもこれら因子の明らかな活性増加が期待できない患者へは使用しないこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

- ・通常、デスマプレシン酢酸塩水和物として血友病 A は 0.2~0.4 μ g/kg を、von Willebrand 病は 0.4 μ g/kg を生理食塩液約 20mL に希釈し、10~20 分かけて緩徐に静脈内投与する。
- ・本剤を術前に投与する場合は、予定される外科的処置の 30 分前に上記と同様の方法で静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- ・血友病 A (中等症、軽症) の 0.2 μ g/kg、0.4 μ g/kg 投与症例における有効率は各々、87.5%、81.0%と優れた効果が認められた。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- ・von Willebrand 病 (Type I、Type II A) 患者の 0.2 μ g/kg、0.4 μ g/kg 投与症例における有効率は各々、66.7%、100%と優れた効果が認められた。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- ・本剤投与後の血液凝固第VIII因子の上昇ピークは、30~60 分であり(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)、術前投与についてはドイツで 1.5 時間前、スウェーデン、アメリカでは 30 分前で承認されていることを考慮し、外科処置の投与は 30 分前と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は短期の止血に用いられるものであり、原則として反復、継続して使用しないこと。やむを得ず24時間以内に反復投与する場合は、反応性が減弱することがあるので、患者の反応性を十分観察すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内における血友病 A 患者 54 例（中等症 19 例、軽症 35 例）、von Willebrand 病患者 20 例（Type I 11 例、Type II A 9 例）を対象として、0.2 μ g/kg^{注)} 又は 0.4 μ g/kg を静脈内投与した一般臨床試験（多施設臨床試験）成績の概要は次のとおりである⁴⁾。

重症度あるいは病型別止血効果

疾病	重症度あるいは病型	有効以上/評価例数	有効率 (%)
血友病 A	中等症	7/9	77.8
	軽症	17/20	85.0
von Willebrand 病	Type I	7/7	100.0
	Type II A	6/7	85.7

(効果判定対象：出血症例)

血友病 A 中等症例の投与前第 VIII 因子活性別にみた第 VIII 因子活性上昇率

投与前第 VIII 因子凝固活性	症例数①	投与 1 時間後の活性値/投与前活性値		②/①%
		2 倍以上の症例数②	2 倍未満の症例数	
1~2%	6	2	4	33.3
2~5%	20	17	3	85.0

投与量別止血効果と因子活性上昇率

疾病	投与量 (μ g/kg)	有効以上/評価例数	有効率	因子活性上昇率*
血友病 A	0.2	7/8	87.5%	3.7 倍
	0.4	17/21	81.0%	4.8 倍
von Willebrand 病	0.2	2/3	66.7%	1.7 倍
	0.4	11/11	100.0%	8.0 倍

* 投与前値に対する本剤投与 1 時間後の上昇率

(効果判定対象：出血症例)

副作用発現頻度は 40.0% (38/95 例) であった。主な副作用は、のぼせ及び熱感 各 20.0% (19/95 例)、顔面潮紅 8.4% (8/95 例)、頭痛 7.4% (7/95 例)、結膜充血 5.3% (5/95 例) であった⁵⁾。

注) 本剤の von Willebrand 病に対する承認用量は 0.4 μ g/kg である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルギニンバソプレシン

リジンバソプレシン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{3)、6)~9)}

1) 作用部位

血管内皮細胞

間脳・下垂体→肝臓（推定）

2) 作用機序

本剤は「生体内」又は「血管内皮細胞」等にプールされている血液凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を放出させる作用を有し、自己由来の凝固因子により止血を可能とする薬剤である。健康成人による用量反応試験（0.1、0.2、0.4 μ g/kg）では、第Ⅷ因子凝固活性及び von Willebrand 因子活性は用量依存性に増加し、投与 30 分～1 時間後に最大ピークに達した。

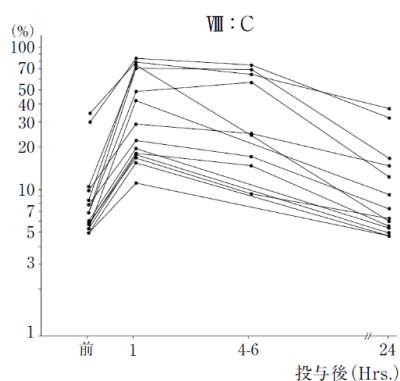
また、血友病 A 患者における第Ⅷ因子凝固活性の増加及び von Willebrand 病患者における von Willebrand 因子活性の増加は、健康成人と同様本剤投与後 30 分～1 時間後に最大ピークに達した。なお、血友病 A 及び von Willebrand 病患者に本剤を 24 時間ごと 3 回反復投与し反応性を検討した結果、投与ごとに反応性が低下する例、第 2 回目以後反応性がなくなった例が確認されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁴⁾

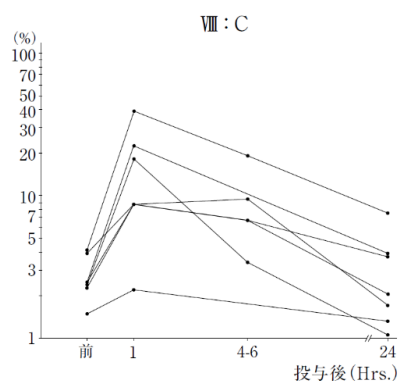
1) 血友病 A 患者の血漿第Ⅷ因子凝固活性（Ⅷ：C）に及ぼす DDAVP の投与効果

DDAVP 0.4 μ g/kg 静脈内投与による軽症・中等症血友病 A 患者（出血例）のⅧ：C の経時的推移は下図のとおりである。投与 1 時間後のⅧ：C は、軽症約 4 倍、中等症約 6 倍にそれぞれ増加し、以後漸減し、24 時間後にはほぼ前値に復した。

軽症患者における活性の変動（14例）



中等症患者における活性の変動（7例）

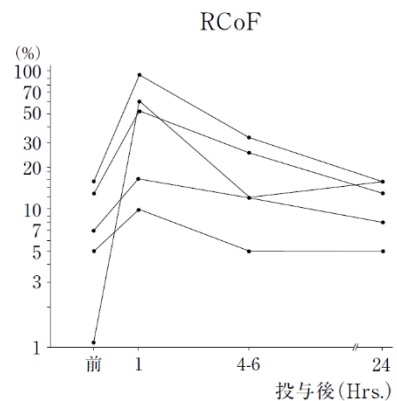
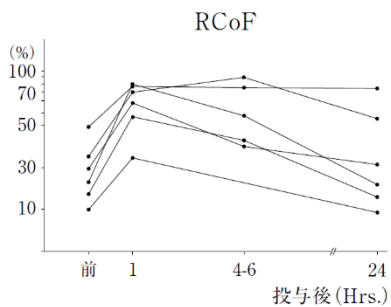
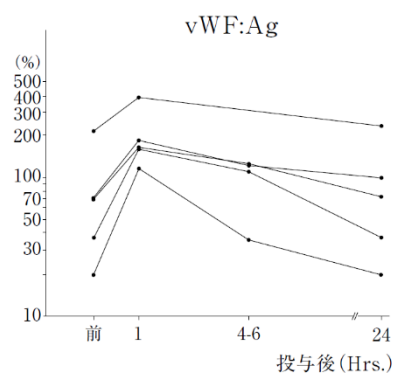
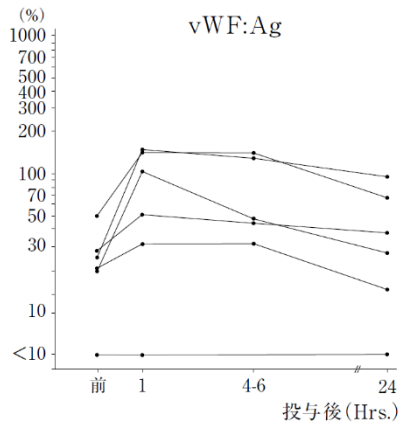
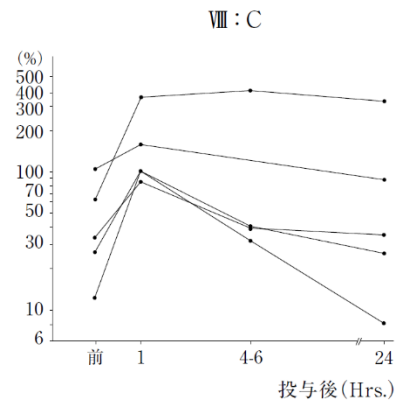
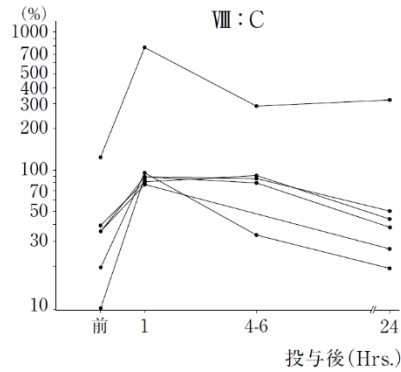


2) von Willebrand 病患者の血漿中の第Ⅷ因子に関連するⅧ:C、vWF:Ag 及び RCoF に及ぼす DDAVP の投与効果

DDAVP 0.4 μ g/kg 静脈内投与による Type I、Type II A の von Willebrand 病患者（出血例）のⅧ:C、vWF:Ag（von Willebrand 因子関連抗原）、RCoF（リストセチンコファクター）の経時的推移は下図のとおりである。投与1時間後にⅧ:Cは3~4倍、vWF:Agは約3倍、RCoFは3~5倍にそれぞれ増加し、以後漸減し、24時間後にはほぼ前値に復した。

Type I患者における活性の変動(6例)

Type II A患者における活性の変動(5例)



(3) 作用発現時間・持続時間⁴⁾

投与後1時間以内で作用が発現し、4~6時間持続した（血液凝固因子活性の上昇度を指標）。

VII. 薬物動態に関する項目

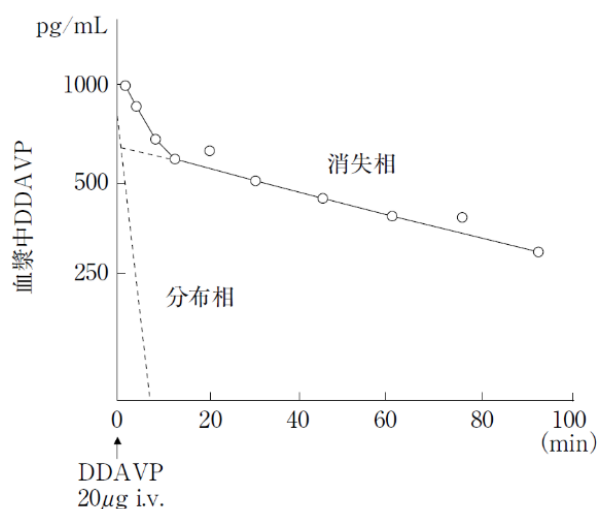
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度（単回投与）¹⁰⁾

病因の異なる外国人中枢性尿崩症患者 5 例にデスマプレシン酢酸塩水和物 20 μ g 静注（bolus）を単回投与した際の DDAVP 血漿中濃度の推移は下図のとおりである。本剤の血中動態は二相性を示し、分布相及び消失相から算出した平均血漿中半減期は 124 分（89～158）であった。なお、 $AUC_{0\sim\infty}=1335\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ と算出された。



$T_{1/2}$ (min)	V_d (L)	CL (mL/min)	$AUC_{0\sim\infty}$ (pg · hr/mL)
124 ± 31.6	29.5 ± 8.0	75.2 ± 23.7	1335*

*AUC はパラメータより算出した。

mean \pm S. D.

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス¹⁰⁾
CL : 75.2 ± 23.7 (mL/min)
- (5) 分布容積¹⁰⁾
Vd : 29.5 ± 8.0 (L)
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし

<参考：ラット、鼻腔内投与>

授乳ラットにおける乳汁移行性¹¹⁾

授乳ラットに¹²⁵I 標識したデスモプレシン酢酸塩水和物 0.3µg/head (約 1µg/kg) 鼻腔内投与後 30 分、2 時間、6 時間、24 時間に乳汁中放射能を測定した。その結果、投与後 6 時間で乳汁中放射能濃度は最高値に達し、血漿中濃度の約 36 倍を示し、投与後 24

時間では、乳汁/血漿放射能濃度比は約 86 となった。他の ^{125}I 標識化合物でも同様のことは認められており、本標識体由来の放射性成分は外分泌腺の一組織としての乳腺を経て体外へ排泄されることが示唆された。

授乳ラットに ^{125}I 標識したデスマプレシン酢酸塩水和物 $0.3\mu\text{g}/\text{head}$ を鼻腔内投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度 (mean \pm S. D., n=4)

時 間	放射能濃度 (pg. eq. /mL)	
	乳 汁 中	血 漿 中
30 分	373.8 \pm 68.5	264.8 \pm 27.0
2 時間	2095.6 \pm 697.5	456.8 \pm 68.3
6 時間	9808.7 \pm 1273.0	287.3 \pm 87.8
24 時間	4721.1 \pm 1772.1	55.0 \pm 9.7

(4) 髄液への移行性

移行しない

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット、静脈内投与>¹²⁾

ラットに ^3H -DDAVP を静脈内投与したところ、体組織への分布は腎臓 > 小腸 > 肝臓 > 下垂体後葉 > 下垂体前葉の順であった。

(6) 血漿蛋白結合率¹³⁾

ヒト血清蛋白結合率は以下のとおりであった (*in vitro*)。

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

限外ろ過法による

mean \pm S. D., n=4

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>¹⁴⁾

肝臓及び腎臓で代謝されると推定されている。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄¹⁴⁾

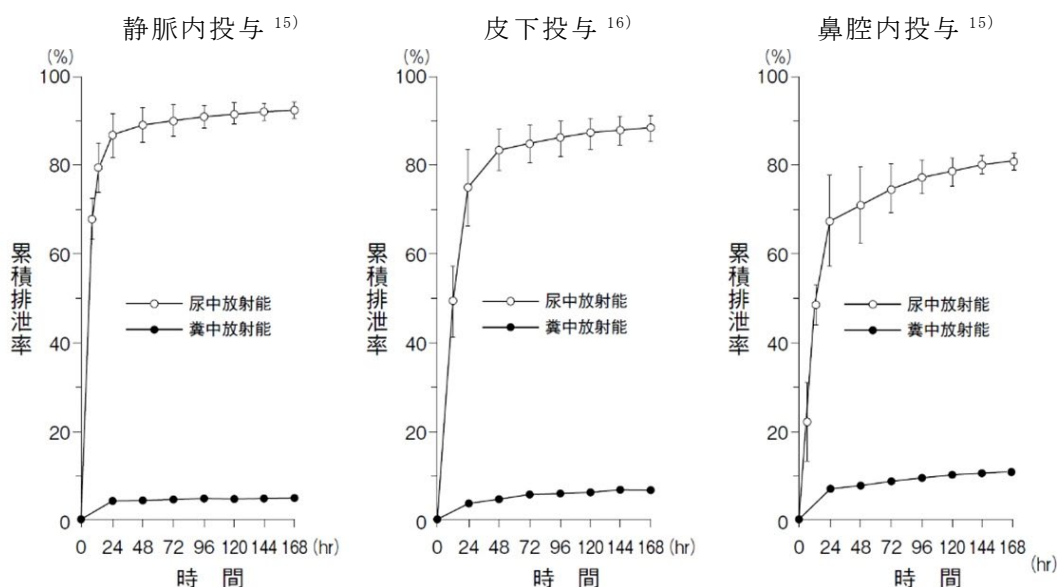
クレアチニンクリアランス GFR の指標とした場合、尿崩症患者の糸球体で濾過された DDAVP の約 60% が尿中に排泄される。

<参考：ラット>

雄性ラットに ¹²⁵I 標識したデスモプレシン酢酸塩水和物を静脈内投与、皮下投与及び鼻腔内投与した時の尿・糞中への累積排泄率

雄性ラットに ¹²⁵I 標識したデスモプレシン酢酸塩水和物 0.2µg/head (約 1µg/kg) を投与後の尿・糞中への放射能の排泄は、静脈内投与、皮下投与及び鼻腔内投与のいずれの投与経路とも尿が主排泄経路であったが、投与初期では排泄速度に明らかな差が認められた。すなわち、静脈内投与に比べ、皮下投与及び鼻腔内投与では尿中排泄の遅れが認められた。これは皮下投与及び鼻腔内投与の場合、¹²⁵I 標識したデスモプレシン酢酸塩水和物の吸収に時間を要したことによるものと推定された。投与後 168 時間までの尿中排泄率は静脈内投与、皮下投与及び鼻腔内投与でそれぞれ 92%、88%、81% であり、糞中排泄率はそれぞれ 5%、7%、11% と投与経路による差は小さいものであった。

(mean±S. D., n=4)



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本剤のCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）*において本剤の活性代謝物又は添加剤である塩化ナトリウム、クロロプタノール、pH調整剤を禁忌の対象としていることから記載した。

*：安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれているフェリング・ファーマ社が作成する文書

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により軽度の血圧上昇及び心拍数の増加を認めることがあるので観察を十分に行うこと。

8.2 本剤の投与により、頭痛、冷感、嘔気等の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]

- ・ 血清ナトリウム値をモニターすることが望ましい。
- ・ 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

水中毒等が発現しやすい。 [11.1.1参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎障害患者

症状が悪化するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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にのみ投与すること。

9.5.2 妊娠中毒症患者

症状が悪化するおそれがある。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び乳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。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
昇圧剤	血圧が過度に上昇するおそれがある。	本剤は弱い血圧上昇作用を有する。
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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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（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。 [8.2、9.1.2、10.2参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
代謝		口渇、低ナトリウム血症	浮腫
精神神経系	頭痛	めまい	強直性痙攣、眠気
過敏症			全身そう痒感、じん麻疹、発疹
消化器		嘔気	腹痛、嘔吐
循環器	顔面潮紅、熱感、のぼせ	結膜充血、動悸、徐脈	顔面蒼白
その他		乏尿、全身倦怠感	投与部位の紅斑、腫脹又は灼熱感

注) 発現頻度は、使用成績調査を含む。

◆副作用頻度一覧表等

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査での副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりである。

	承認時までの調査	使用成績調査 (1988年9月～1998年9月)	合計
調査施設数	32	82	105
調査症例数	95	212	307
副作用等の発現症例数	42	66	108
副作用等の発現件数	77	139	216
副作用等の発現症例率	44.2%	31.1%	35.2%

種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）					
	承認時までの調査		使用成績調査 (1988年9月～1998年9月)		合計	
中枢・末梢神経系障害	8	(8.4)	17	(8.0)	25	(8.1)
めまい	1	(1.1)	1	(0.5)	2	(0.7)
頭痛	7	(7.4)	13	(6.1)	20	(6.5)
* 嘔声	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
痙攣	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.7)
視覚障害	5	(5.3)	1	(0.5)	6	(2.0)
結膜充血	5	(5.3)	0	(0.0)	5	(1.6)
眼の充血	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
消化管障害	1	(1.1)	7	(3.3)	8	(2.6)
嘔気	1	(1.1)	7	(3.3)	8	(2.6)
肝臓・胆管系障害	1	(1.1)	1	(0.5)	2	(0.7)
* 肝機能障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
* 血清ビリルビン上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝・栄養障害	6	(6.3)	9	(4.2)	15	(4.9)
* 血清カリウム上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
* 血清クロール上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
* LDH上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
口渇	3	(3.2)	7	(3.3)	10	(3.3)
体重増加	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
心拍数・心リズム障害	2	(2.1)	3	(1.4)	5	(1.6)
徐脈	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
動悸	1	(1.1)	3	(1.4)	4	(1.3)
赤血球障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
* ヘマトクリット値減少	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
* ヘモグロビン減少	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
白血球・網内系障害	3	(3.2)	1	(0.5)	4	(1.3)
* 好酸球増多（症）	1	(1.1)	1	(0.5)	2	(0.7)
* 白血球増多（症）	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
* 分節核球増多	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
血小板・出血凝血障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
* 血小板減少（症）	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
泌尿器系障害	2	(2.1)	12	(5.7)	14	(4.6)
乏尿	2	(2.1)	12	(5.7)	14	(4.6)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
一般的全身障害	35	(36.8)	47	(22.2)	82	(26.7)
熱感	19	(20.0)	27	(12.7)	46	(15.0)
顔面潮紅	8	(8.4)	39	(18.4)	47	(15.3)
のぼせ（感）	19	(20.0)	18	(8.5)	37	(12.1)
倦怠（感）	0	(0.0)	3	(1.4)	3	(1.0)

*：現行の使用上の注意から予測できない副作用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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も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。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

各種動物及び摘出標本を用いて一般症状、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した。

試験成績の概要を以下に示す¹⁷⁾。

試験項目	試験方法	動物	投与経路	n/群	投与量 (g/kg)	試験結果	
一般症状観察	Irwinの方法	マウス、♂ (ICR)	皮下	6	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	作用なし	
		ラット、♂ (SD)		6	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	作用なし	
中枢神経系	自発運動に及ぼす影響	マウス、♂ (ICR)	皮下	15	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	作用なし	
	麻酔作用			10	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	作用なし	
	抗痙攣作用			ペンテトラゾール	10	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	作用なし
				電撃痙攣	10		作用なし
	鎮痛作用			酢酸 writhing	10	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	作用なし
				熱板法	10		作用なし
体温	直腸温	ウサギ、♂ (日本白色種)	皮下	4	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	作用なし	
自律神経系及び平滑筋	各種アゴニストによる摘出平滑筋の収縮反応に対する作用	摘出回腸 1) アセチルコリン 2) ヒスタミン 3) 塩化バリウム 4) セロトニン	<i>in vitro</i>	5	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ (g/mL)	1) 作用なし 2) 作用なし 3) 作用なし 4) 作用なし	
		摘出気管 ヒスタミン				10 ⁻⁷ g/mL 以上で軽度の弛緩 (10~17%)	
		摘出輸精管 ノルアドレナリン				作用なし	
		摘出血管 1) 弛緩作用 フェニレフリン 2) 収縮作用				1) 作用なし 2) 作用なし	
	子宮自動運動に対する作用	摘出子宮 1) 非妊娠-発情期 2) 妊娠子宮	ラット、♀ (SD)	<i>in vitro</i>	5	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ (g/mL)	1) 10 ⁻⁷ g/mL 以上で収縮頻度の増加及び収縮期張力の上昇、10 ⁻⁶ g/mL で休止期張力の上昇 2) 10 ⁻⁶ g/mL で収縮頻度の増加、休止期張力の軽度上昇

試験項目		試験方法	動物	投与経路	n/群	投与量 (g/kg)	試験結果
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心電図に対する作用	麻酔下 1) 呼吸数 2) 平均血圧 3) 心拍数 4) 心電図	イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5}	1) 3×10^{-6} g/kg で投与直後に軽度増加 (15%) 2) 10^{-6} g/kg 以上で投与直後に低下 3) 3×10^{-5} g/kg で投与直後に増加 (6%)、投与5、10分後に減少 (9、12%) 4) 10^{-6} g/kg で投与直後に軽度減少 (8%)、 3×10^{-5} g/kg で投与5、10分後にPR間隔のごく軽度の延長 (4、9%)
		無麻酔 1) 血圧 2) 心拍数	ラット、♂ (SD)	鼻腔内	5	10^{-7} , 10^{-6}	1) 作用なし 2) 作用なし
	血流量に及ぼす影響	麻酔下 1) 大腿動脈血流量 2) 腎動脈血流量	イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5}	1) 3×10^{-6} g/kg で投与30秒後に増加 (47%)、 3×10^{-5} g/kg で、投与3~10分後に減少 (21~37%) 2) 作用なし
		麻酔下 1) 左心室ピーク収縮期内圧 2) LVdp/dt max	イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5}	1) 作用なし 2) 10^{-6} g/kg、 3×10^{-6} g/kg でそれぞれ投与1~10分後、30秒~5分後に増加、 3×10^{-5} g/kg で投与5、10分後に減少
	摘出心房標本に対する作用	摘出右心房	モルモット、♂ (Hartley)	<i>in vitro</i>	5	10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} (g/mL)	10^{-5} g/mL で収縮力軽度増加 (15%) 拍動数は変化せず
消化器系	胃腸管内輸送能	小腸炭末輸送能	ラット、♂ (SD)	皮下	5	10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6}	作用なし
水及び電解質代謝		無麻酔 1) 尿量 2) 尿中Na排泄 3) 尿中K排泄 4) 尿中Cl排泄 5) 尿中尿酸排泄	ラット、♂ (SD)	鼻腔内	5	10^{-7} , 10^{-6}	1) 10^{-6} g/kg で減少 2) 作用なし 3) 作用なし 4) 作用なし 5) 作用なし
		麻酔下 1) 尿量	麻酔イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5}	1) 3×10^{-7} g/kg で投与10分後に減少 (31%)、 3×10^{-5} g/kg で投与10、20分後に増加 (38及び60%)
その他	血液凝固系	1) PT 2) APTT	ラット、♂ (SD)	皮下	10	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4}	1) 作用なし 2) 作用なし
	血小板凝集	1) ADP 2) コラーゲン	ウサギ (日本白色種)	<i>in vitro</i>	3	10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} (g/mL)	1) 10^{-6} g/mL で血小板凝集の増加 (11%) 2) 作用なし
	腎機能	1) GFR 2) RPF	麻酔イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5}	1) 作用なし 2) 作用なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

各種動物及び細菌を用いて単回・反復投与毒性、生殖に及ぼす影響、抗原性、変異原性及び類縁物質の毒性を検討した。

試験結果の概要を以下に示す。

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与（処理）経路	投与量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）	概略の致死量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）
ラット（雌雄）	皮下、静脈内	2,000	>2,000
イヌ（雄）	皮下		

(2) 反復投与毒性試験^{18)、19)}

動物種	投与（処理）経路、期間	投与量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）	無毒性量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）
ラット（雌雄）	経口、4週間	50、80、130	130
	経口、6ヵ月	25、75、200	200
イヌ（雌雄）	経口、4週間	2.5、10、40	40
	経口、6ヵ月	25、75、200	200
幼若ラット（雌雄）	皮下、1回/日 4週間	2、20、200	2
ラット（雌雄）	皮下、1回/日 6ヵ月	0.1、1、10、100	1
ラット（雌雄）	静脈、6ヵ月 (3回投与・週)	9.47、47.4、238	9.47
イヌ（雌雄）	皮下、1回/日 4週間	2、20、200	2
	皮下、1回/日 6ヵ月	1、10、100	1

(3) 遺伝毒性試験

試験項目	動物種又は試験条件	投与（処理）経路、期間	投与量又は処理濃度	成績
復帰突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	1.05~262 $\mu\text{g}/\text{プレート}$	陰性 陰性
染色体異常	CHL細胞	直接法 代謝活性化法	0.5、1、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 0.5、1、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性 陰性
小核試験	マウス	皮下、1回	0.5、1、2 mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与（処理）経路、 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	成績 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)		
妊娠前及び 妊娠初期投与試験 (Segment-I)	ラット	皮下、1回/日	2、20、200	無 毒 性 量	親動物 ^{a)} : > 200 生殖 ^{b)} : > 200 次世代 ^{c)} : > 200	
胎児の器官形成 期投与試験 (Segment-II) ²⁰⁾	ラット	静脈内、1回/日	9.68、48.4、 241		ラット親動物 ^{a)} : > 241 生殖 ^{b)} : > 241 次世代 ^{c)} : > 241	
	ウサギ	皮下、1回/日	2、20、200		ウサギ親動物 ^{a)} : > 200 生殖 ^{b)} : > 200 次世代 ^{c)} : > 200	
周産期及び 授乳期投与試験 (Segment-III)	ラット	皮下、1回/日	2、20、200		親動物 ^{a)} : > 20 生殖 ^{b)} : > 200 次世代 ^{c)} : > 20	
Segment-III、 追加試験	ラット	皮下	200		出生児の発育抑制は乳汁摂取量低下によると考えられた。	

a) 親動物に対する一般毒性学的無毒性量

b) 親動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量

c) 次世代の発生に関する無毒性量

(6) 局所刺激性試験

動物種	投与（処理）経路、 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 又は処理濃度	成績
ハムスター（雌雄）	口腔内局所（頬袋）、 28日間	360 μg	陰性

(7) その他の特殊毒性

試験項目	動物種	投与（処理）経路、 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 又は処理濃度	成績 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	
抗原性	モルモット	皮下、2回/週×3	3、30、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$	ASA、PCA、PHA 反応陰性	
	マウス	腹腔内、 1回/週×3	0.2、2 $\mu\text{g}/\text{body}$	PCA 反応陰性	
不純物の毒性 (反復投与試験)	ラット	皮下・13週間 反復投与	0.1、1、10 (不純物添加)	無毒性量	10
	ラット	皮下・13週間	0.1、1、10 (不純物添加)		10
復帰突然変異	サルモネラ菌	S9mix 存在下及び 非存在下	50～5,000 $\mu\text{g}/$ プレート (不純物添加)	陰性	
			17～5,000 $\mu\text{g}/$ プレート (不純物添加)	陰性	
マウスリンフォーマ	L5178Y-2.7.2c 株	S9mix 存在下及び 非存在下	125～5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (不純物添加)	陰性	
類縁物質の毒性	マウス（雄）	静脈内、1回	40	無毒性量	> 40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、5℃以下に保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

デスマプレシン点鼻スプレー2.5μg「フェリング」、デスマプレシン点鼻スプレー10μg「フェリング」、ミニリンメルトOD錠

※製剤、主剤含量によって適応症が異なる

<同効薬>

人全血液、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、オクトコグアルファ（遺伝子組換え）等

7. 国際誕生年月日

1972年12月6日（デンマーク）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 デスモプレシン注 4 協和	1988年9月20日	16300AMY00153	1988年11月16日	1988年12月1日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2020年4月27日
販売名変更 デスモプレシン 静注 4μg 「フェリング」	2021年7月12日	30300AMX00314	2021年12月10日	2022年1月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2010年3月24日付（再審査申請日：1998年12月17日）

再審査結果：「薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」

11. 再審査期間

10年（1988年9月20日～1998年9月19日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理コード
デスモプレシン 静注 4μg 「フェリング」	2419400A1024	2419400A1024	1051506020101	642410070

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Zaoral M, et al.: Collect Czech Chem Commun. 1967; 32: 1242-1249. [FP00487] [88663]
- 2) Cash JD, et al.: Br J Haematol. 1974; 27(2): 363-364. [FP09999] [000159]
(PMID:4367720)
- 3) Mannucci PM, et al.: Br J Haematol. 1975; 30(1): 81-93. [FP00473] [89218]
(PMID:1191576)
- 4) 吉田邦男 他: 臨床と研究. 1986; 63(4): 1385-1402. [FP00479] [89217]
- 5) 社内資料: 副作用. [FP09950] [000158]
- 6) 高瀬俊夫 他: 奈良医学雑誌. 1984; 35(5): 540-549. [FP00474] [89219]
- 7) Hoyu T, et al.: Tohoku J exp Med. 1980; 132: 133-140. [FP00475] [89220]
(PMID:6777902)
- 8) Mannucci PM, et al.: Br J Haematol. 1981; 47: 283-293. [FP00476] [89221]
(PMID:6781527)
- 9) 安部 英 他: 臨床と研究. 1986; 63(4): 1368-1384. [FP00477] [89222]
- 10) Pullan PT, et al.: Clinical Endocrinology. 1978; 9: 273-278. [FP00478] [89215]
(PMID:709897)
- 11) 西垣淳子 他: 基礎と臨床. 1995; 29(10): 2553-2560. [FP00485] [89178]
- 12) Janaky T, et al.: Horm metab Res. 1982; 14: 385-386. [FP00483] [89216]
(PMID:7118063)
- 13) 社内資料: ^{125}I -KW8008 の *in vitro* 蛋白結合. [FP03766]
- 14) 清水倉一 他: 最新医学. 1978; 33: 1875-1882. [FP00465] [89190]
- 15) 西垣淳子 他: 基礎と臨床. 1995; 29(10): 2517-2539. [FP00484] [88652]
- 16) 河合直士 他: 基礎と臨床. 1995; 29(10): 2561-2565. [FP04893] [89211]
- 17) 社内資料: KW-8008 の一般薬理試験. [FP03769] [88720]
- 18) 納屋聖人 他: 基礎と臨床. 1995; 29(7): 1837-1867. [FP00490] [88721]
- 19) 山代 修 他: 基礎と臨床. 1995; 29(7): 1869-1903. [FP00491] [88722]
- 20) 納屋聖人 他: 基礎と臨床. 1995; 29(7): 1905-1917. [FP00492] [88724]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2022年2月現在、血友病A及びvon Willebrand 病、尿崩症等の効能又は効果で米国、英国、フランス及びドイツの他45か国で発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理

○軽症・中等症血友病A（第Ⅷ因子凝固活性が2%以上の患者）

○Type I・Type II Aのvon Willebrand病

用法及び用量

- ・通常、デスマプレシン酢酸塩水和物として血友病Aは0.2～0.4μg/kgを、von Willebrand病は0.4μg/kgを生理食塩液約20mLに希釈し、10～20分かけて緩徐に静脈内投与する。
- ・本剤を術前に投与する場合は、予定される外科的処置の30分前に上記と同様の方法で静脈内投与する。

海外での承認状況（2022年2月時点）

国名	アメリカ
会社名	Ferring Pharmaceuticals Inc.
販売名	DDAVP® Injection
剤形・規格	デスマプレシン酢酸塩4mcg/mL（1mL、10mLアンプル）
発売年月	1984年3月
効能又は効果	1) 血友病A 2) von Willebrand病（Type I） 3) 尿崩症
用法及び用量	1, 2) デスマプレシン注射液0.3mcg/kgを滅菌生理食塩液で希釈し、15～30分かけて緩徐に点滴静注する。体重10kg以上の成人及び小児は50mLの希釈液、体重10kg未満の小児は10mLの希釈液が推奨される。 3) 通常、成人には1日0.5mL（2.0mcg）から1mL（4.0mcg）を2回に分けて静脈内又は皮下投与する。

国名	イギリス
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	DDAVP®/Desmopressin Injection.
剤形・規格	デスモプレシン酢酸塩4µg/1mL (1アンプル)
承認年月	1998年9月
効能又は効果	<ol style="list-style-type: none"> 1) 中枢性尿崩症の治療と診断 2) 手術中又は外傷後の von Willebrand病又は軽症から中等症の血友病における第VIII因子:C及び第VIII因子:Agの増量 3) 腎濃縮能の確立 4) 腰椎穿刺による頭痛の治療 5) 線溶反応試験
用法及び用量	<ol style="list-style-type: none"> 1) 治療:皮下、筋肉内又は静脈内投与する。成人には通常1日1回1~4µgを投与する。小児及び乳児には0.4µg (0.1mL) から使用できる。 診断:成人及び小児に2µgを皮下又は静脈内投与する。 2) 成人、小児及び幼児に0.4µg/kgを点滴静注する。必要な場合は12時間間隔で追加投与できる。50mLの0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈し、20分かけて投与する。 3) 成人及び小児に2µgを皮下又は筋肉内投与する。 4) 成人に4µgを皮下又は筋肉内投与する。必要に応じて24時間後に再投与できる。腰椎穿刺の直前に4µgを予防投与し、24時間後に再投与することもできる。 5) 成人及び小児に0.4µg/kgを点滴静注する。投与量は0.9%塩化ナトリウム注射液50mLで希釈し、20分かけて投与する。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

フェリング・ファーマ株式会社

販売元

キッセイ薬品工業株式会社