

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

## 中枢性尿崩症用剤

劇薬、処方箋医薬品

### デスマプレシン点鼻液0.01%協和 デスマプレシン・スプレー2.5協和

DESMOPRESSIN Intranasal 0.01% Kyowa  
DESMOPRESSIN-Spray 2.5 Kyowa

## 夜尿症用剤

劇薬、処方箋医薬品

### デスマプレシン・スプレー10協和

DESMOPRESSIN-Spray 10 Kyowa

※「デスマプレシン点鼻液0.01%協和」は2021年8月に販売終了しております。  
 ※「デスマプレシン・スプレー 2.5協和」は2021年12月に『デスマプレシン点鼻スプレー 2.5 $\mu$ g「フェリング」』に名称変更しております。  
 『デスマプレシン点鼻スプレー 2.5 $\mu$ g「フェリング」』のインタビューフォームは独立行政法人医薬品医療機器ホームページ  
 「医療用医薬品 情報検索」ページにおいて新販売名で検索いただくか、下記サイトをご参照ください。  
 ・フェリング・ファーマ株式会社 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 医療関係者向けホームページ [https://www.kissei.co.jp/di\\_enter/](https://www.kissei.co.jp/di_enter/)

剤 形	点鼻液0.01%	スプレー 2.5	スプレー 10
規 格・含 量	1瓶2.5mL中 デスマプレシン酢酸塩水和物250 $\mu$ g	1瓶5mL中 デスマプレシン酢酸塩水和物125 $\mu$ g	1瓶5mL中 デスマプレシン酢酸塩水和物500 $\mu$ g
一 般 名	和名：デスマプレシン酢酸塩水和物 洋名：Desmopressin Acetate Hydrate		
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 販 売 年 月 日	2009年7月 1日* 2009年9月25日* 1979年4月19日 *販売名変更に伴う再承認日及び再薬価収載日	1999年3月15日 1999年7月 9日 1999年10月7日	2003年1月31日 2003年6月 6日 2003年6月24日
開 発・製 造 輸 入・販 売 提 携・販 売 会 社 名	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		
担当者の連絡先 電 話 番 号 F A X 番 号			

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用ください

# IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

## 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品からの適用となり、即発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床実験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

## 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その扱いには慎重を要する。

## 目 次

1. 概要に関する項目 .....	1
2. 名称に関する項目 .....	3
3. 有効成分に関する項目 .....	4
4. 製剤に関する項目 .....	5
5. 治療に関する項目 .....	12
6. 薬効薬理に関する項目 .....	18
7. 薬物動態に関する項目 .....	22
8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....	28
9. 非臨床試験に関する項目 .....	42
10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目 .....	45
11. 文献 .....	46
12. 参考資料 .....	47

## 1. 概要に関する項目

開 発 の 経 緯	<p>デスマプレシン酢酸塩水和物(DDAVP)は、1967年M.Zaoralら<sup>1)</sup>によって合成され、スエーデンのフェリングAB社で開発されたバソプレシンの1位のシステインを脱アミノ化し、8位のL-アルギニンにD-アルギニンに置換した合成ペプチドである。</p> <p>1968年I.Vavraら<sup>2)</sup>はDDAVPが中枢性尿崩症の治療に有効であると同時に抗利尿活性が強いこと、鼻腔内投与によって十分満足すべき作用および持続時間を有することを認めて以来、本剤の基礎的および臨床的研究が進展した<sup>3)~5)</sup>。</p> <p>本邦における臨床評価は1977年以降“DDAVP研究会”を中心に検討され、1978年(昭和53年)8月1日に点鼻液製剤「デスマプレシン点鼻液協和」が中枢性尿崩症治療剤として輸入承認を受けた。</p> <p>それ以来、本邦では中枢性尿崩症の治療薬として点鼻液製剤が汎用されてきたが、この点鼻液製剤「デスマプレシン点鼻液協和」は、投与の手技がやや煩雑であることから使いやすい剤型が望まれていた。そこで、既に欧米諸国で承認・発売されている鼻腔内投与用スプレー製剤のフェリングAB社からの導入・開発に着手し、健常成人及び中枢性尿崩症患者を対象とした試験によりスプレー製剤と点鼻液製剤との生物学的同等性、臨床的有用性面での同等性が確認され、「デスマプレシン・スプレー2.5協和」が1999年(平成11年)3月15日に輸入承認を受けるに至った。</p> <p>一方、DDAVPの「夜尿症」に対する研究は、1970年代後半よりヨーロッパを中心に臨床試験が行なわれ、1977年Dimson<sup>6)</sup>をはじめとした有用性に関する多くの研究結果が報告された。現在、アメリカ、イギリス、スエーデンをはじめとして世界約50ヵ国で承認されている(2003年4月時点)。</p> <p>本邦では、1985年に赤司<sup>7)</sup>、1986年には帆足ら<sup>8)</sup>により点鼻液による本剤の夜尿症に対する有用性が報告された。また、1990年には相川<sup>9)</sup>により、夜尿症児における夜間の抗利尿ホルモン〔antidiuretic hormone(以下、ADH)〕分泌低下が報告され、夜尿症に対するDDAVP鼻腔内投与療法の合理性が示唆された。</p> <p>弊社では、DDAVPが欧米において「夜尿症」の適応で既に承認されていること、また、国内でもその有用性に関する報告があることから、臨床上の有用性を評価する必要があると判断し開発をすすめた。</p> <p>デスマプレシン・スプレー10協和は、DDAVPの「夜尿症用剤」として、スエーデンのフェリングAB社から導入した製剤であり、開発に際しては、健常成人での安全性を確認後、夜尿症患者を対象とした臨床試験を実施し2003年(平成15年)1月31日に承認され、2010年3月に「薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。</p> <p>なお、デスマプレシン点鼻液協和は、医療事故防止対策の一環として、2009年9月に、「デスマプレシン点鼻液0.01%協和」に名称変更した。</p>							
	<p>※ 国内における、DDAVPの鼻腔内投与製剤は3製剤であり、各製剤の承認されている効能・効果は以下のとおりである。</p>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1727 866 1767">製 品 名</th> <th data-bbox="866 1727 1465 1767">効能・効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1767 866 1807">デスマプレシン・点鼻液0.01%協和</td> <td data-bbox="866 1767 1465 1861" rowspan="2">中枢性尿崩症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1807 866 1848">デスマプレシン・スプレー2.5協和</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1848 866 1951">デスマプレシン・スプレー10協和</td> <td data-bbox="866 1848 1465 1951">尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症</td> </tr> </tbody> </table>	製 品 名	効能・効果	デスマプレシン・点鼻液0.01%協和	中枢性尿崩症	デスマプレシン・スプレー2.5協和	デスマプレシン・スプレー10協和	尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症
製 品 名	効能・効果							
デスマプレシン・点鼻液0.01%協和	中枢性尿崩症							
デスマプレシン・スプレー2.5協和								
デスマプレシン・スプレー10協和	尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症							

製 品 の 特 徴  
及 び 有 用 性

●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和

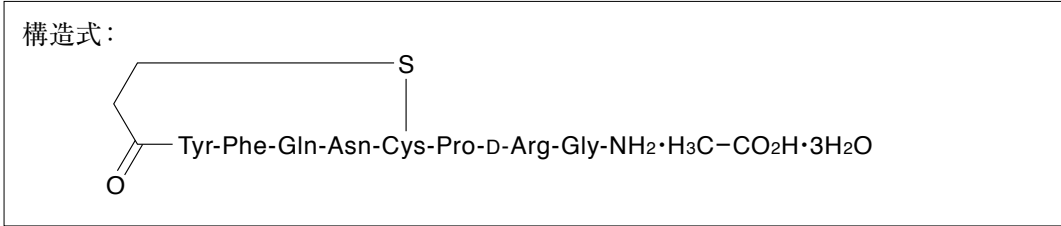
1. 確実な抗利尿作用を発揮しバソプレシン不足による多尿症状を改善する。
2. アルギニンバソプレシンと比較して抗利尿活性はきわめて強く、昇圧作用は弱い(ラット)。
3. 1日1~2回の鼻腔内投与により確実な抗利尿効果が得られる。
4. スプレー製剤は従来の点鼻液製剤よりも使用方法が簡便である。
5. デスマプレシン点鼻液協和の承認時までの調査及び1982年4月までの市販後の副作用頻度調査、デスマプレシン・スプレー2.5協和の承認時までの調査においては1,305例中、副作用の発現例は159例(12.2%)で、237件であった。主な副作用は、頭痛66件(5.1%)、嘔気・嘔吐41件(3.1%)、浮腫25件(1.9%)、鼻粘膜刺激21件(1.6%)、水中毒〔低ナトリウム血症〕20件(1.5%)等であった。  
また、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が報告されている。

●デスマプレシン・スプレー10協和

1. 本剤は抗利尿ホルモンの化学合成誘導体であり、「夜尿症(尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う)」としての効能・効果の承認を得た。
2. 1日1回就寝前に鼻腔内投与する簡便なスプレー製剤である。
3. 夜尿症患者(夜間尿浸透圧低下型)における改善率(「改善」以上)は、53.6%(96/179例)であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、夜尿日数を有意に減少させることが検証されている。
4. 本剤の承認時までの調査315例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は31例(発現率9.8%)、54件であった。主な副作用は、頭痛、食欲不振各4件(1.3%)、嘔気、顔面浮腫各3件(1.0%)、嘔吐、腹痛、鼻出血、発熱、不眠、鼻部不快感各2件(0.6%)等であった。また、主な臨床検査値異常はヘモグロビン減少5件(1.6%)、尿蛋白陽性化2件(0.6%)、ヘマトクリット減少2件(0.6%)、BUN上昇2件(0.6%)、AST(GOT)上昇1件(0.3%)、ALT(GPT)上昇1件(0.3%)等であった。  
本剤の市販後の使用成績調査700例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は5例(発現率0.7%)、6件であった。副作用は、頭痛2件(0.3%)、傾眠、嘔気、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各1件(0.1%)であった。(スプレー10再審査終了時)  
また、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があらわれることがある。

〔本剤による治療を効果的に行なうために、適正な用法並びに就寝前の排尿の励行や就寝前の水分摂取制限等の服薬(生活)指導が重要です。〕

## 2. 名称に関する項目

販 売 名	和名	デスモプレシン点鼻液0.01%協和	デスモプレシン・スプレー2.5協和	デスモプレシン・スプレー10協和
	洋名	DESMOPRESSIN Intranasal 0.01% Kyowa	DESMOPRESSIN・Spray 2.5 Kyowa	DESMOPRESSIN・Spray 10 Kyowa
	名称の由来：一般名に基づく			
一 般 名(命名法)	和名：デスモプレシン酢酸塩水和物(JAN) 洋名：Desmopressin Acetate Hydrate(JAN) Desmopressin(INN)			
構造式又は示性式	<p>構造式：</p>  <p>Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>·H<sub>3</sub>C-CO<sub>2</sub>H·3H<sub>2</sub>O</p>			
分子式及び分子量	分子式：C <sub>46</sub> H <sub>64</sub> N <sub>14</sub> O <sub>12</sub> S <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O 分子量：1183.31			
化 学 名	1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate			
慣用名、別名、略号、記号番号	略名：DDAVP 開発時治験番号：KW-8008(スプレー製剤のみ)			
C A S 登 録 番 号	62357-86-2			

### 3. 有効成分に関する項目

物理化学的性質	外 観・性 状	白色の粉末である。
	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。
	吸 湿 性	該当資料なし
	融 点(分解点)、 沸 点、凝 固 点	該当資料なし
	酸塩基解離定数	該当資料なし
	分 配 係 数	該当資料なし
	その他の主な示性値	旋光度： $[\alpha]_D^{20} - 60 \sim -70^\circ$ (五酸化リン、4時間減圧乾燥、5mg、1%酢酸10mL、10mm)
有効成分の安定性	本剤の原末を遮光し、乾燥した場所(デシケーター：ブルーシリカゲル)に $22 \pm 2^\circ\text{C}$ で保存した場合、4年間安定であることが確認されている。尚、ヨーロッパ局方では、遮光・防湿された密閉容器で、 $2^\circ\text{C} \sim 8^\circ\text{C}$ で保存することとなっている。	
有効成分の確認試験法	(1)本品の加水分解液のアミノ酸分析(アミノ酸自動分析計) (2)質量分析(質量電荷比(m/z))	
有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー	

#### 4. 製剤に関する項目

製 形	投 与 経 路	点鼻
	剤 形 の 区 別、 規 格 及 び 性 状	<p>鼻腔内投与で使用する液剤である。</p> <p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和 規 格：1瓶2.5mL中にデスマプレシン酢酸塩水和物を250<math>\mu</math>g含有する。 性 状：無色澄明の点鼻液である。</p> <p>●デスマプレシン・スプレー2.5協和 規 格：1瓶5mL中にデスマプレシン酢酸塩水和物を125<math>\mu</math>g含有する。 性 状：無色澄明の点鼻液である。</p> <p>●デスマプレシン・スプレー10協和 規 格：1瓶5mL中にデスマプレシン酢酸塩水和物を500<math>\mu</math>g含有する。 性 状：無色澄明の点鼻液である。</p>
	製 剤 の 物 性	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和・スプレー2.5協和 規格pH域：3.5～5.0</p> <p>●デスマプレシン・スプレー10協和 規格pH域：4.8～5.2</p>
	識 別 コ ー ド	なし
	無 菌 の 有 無	データなし
製 剤 の 組 成	有効成分(活性成分) の含量	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和 1瓶2.5mL中にデスマプレシン酢酸塩水和物250<math>\mu</math>gを含有する。</p> <p>●デスマプレシン・スプレー2.5協和 1瓶5mL中にデスマプレシン酢酸塩水和物125<math>\mu</math>gを含有する。</p> <p>●デスマプレシン・スプレー10協和 1瓶5mL中にデスマプレシン酢酸塩水和物500<math>\mu</math>gを含有する。</p>
	添 加 物	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和・スプレー2.5協和 日局クロロブタノール、日局塩化ナトリウム、pH調整剤</p> <p>●デスマプレシン・スプレー10協和 ベンザルコニウム塩化物液、日局塩化ナトリウム、日局クエン酸水和物、 リン酸水素二ナトリウム二水和物</p>



製剤の各種条件下に  
おける安定性  
(点鼻液)

● デスマプレシン点鼻液0.01%協和

長期保存試験

長期保存試験の結果、10℃で3年間安定であると判断された。

保存条件	試験項目	保存期間								
		Initial	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
10℃	外観	無色澄明の液	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	変化なし
	pH	4.41	4.43	4.39	4.34	4.38	4.34	4.42	4.33	4.34
	含量残存率(%)	100.0	100.3	99.7	100.2	99.4	99.2	98.9	99.2	98.9

〈参考〉

容器の材質の一部変更(チート部分)前のデータを以下に示す。

1) 長期保存試験

5℃、15℃および室温の3条件下における本剤の安定性を検討した結果、冷所保存(15℃以下)では、2年間全てのロットにおいて90%以上のDDAVP残存率を示し、外観変化もみられず安定であることが確認された。

保存条件	試験項目	保存期間				
		Initial	6ヵ月	21ヵ月	24ヵ月	27ヵ月
5℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.1	4.0	4.1	4.1	4.1
	含量残存率(%)	100.0	99.0	95.3	94.7	94.1
15℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.1	3.9	4.1	4.1	4.1
	含量残存率(%)	100.0	97.9	94.4	93.5	92.5
室温	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.1	3.6	3.9	4.0	4.0
	含量残存率(%)	100.0	94.7	92.3	92.1	89.4

2) 露光試験

キセノンランプ120,000Lxで3日間安定であり、室内散光1,000Lxで3ヵ月安定であった。

保存条件	試験項目	保存期間	
		Initial	3日
キセノンランプ 120,000Lx	外観	無色澄明の液	変化なし
	pH	4.1	4.0
	含量残存率(%)	100.0	96.4

保存条件	試験項目	保存期間	
		Initial	3ヵ月
室内散光 1,000Lx	外観	無色澄明の液	変化なし
	pH	4.1	4.0
	含量残存率(%)	100.0	96.5

3) 加温試験

保存条件	試験項目	保存期間			
		Initial	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
40℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.1	4.1	3.6	2.5
	含量残存率(%)	100.0	94.6	94.2	78.9

保存条件	試験項目	保存期間			
		Initial	3日	7日	14日
60℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.1	3.7	3.2	2.9
	含量残存率(%)	100.0	97.0	92.4	72.6

製剤の各種条件下に  
おける安定性  
(点鼻液)

4) サイクルテスト

35℃ 3日間、5℃ 3日間のサイクルを2回繰り返したときの本剤の安定性を検討した結果、2サイクル後も外観変化、DDAVP含量の低下は認められなかった。

保存条件	試験項目	試験開始時	1回	2回
35℃⇄5℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし
	含量残存率(%)	100.0	100.9	101.8

5) 生理食塩液による5倍希釈液\*の保存安定性試験

保存条件	試験項目	保存期間		
		Initial	15日	1ヵ月
5℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし
	pH	4.64	4.63	4.57
	着色度	0.0005	0.0004	0.0003
	含量残存率(%)	100.0	99.5	98.3
15℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし
	pH	4.64	4.58	4.54
	着色度	0.0005	0.0005	0
	含量残存率(%)	100.0	100.5	100.0
30℃	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし
	pH	4.64	4.49	4.35
	着色度	0.0005	0.0001	0
	含量残存率(%)	100.0	100.1	99.2

\* 本剤に静菌目的で処方しているクロロブタノールは5倍希釈により静菌作用の下限(0.3～0.5%)を下回る。

本剤の薬瓶で2倍以上希釈すると薬液をチューブに移す事が困難となることから、2倍以上の希釈を行う際には別の容器の準備を考慮すること。

製剤の各種条件下に  
おける安定性  
(スプレー)

● デスマプレシン・スプレー2.5協和

1) 長期保存試験

長期保存試験(10℃、40ヵ月)ではわずかな含量低下と9-deamino-DDAVP及びGlu<sup>4</sup>-DDAVP等のわずかな生成が認められたが、いずれも規格の範囲内で品質的に問題となる量ではなかった。また、その他の試験項目には特に変化は認められなかった。

2) 加速試験

加速試験(25℃、75%RH、6ヵ月)では、2.7~3.9%の含量低下が認められた。また、9-deamino-DDAVP及びGlu<sup>4</sup>-DDAVP等の生成とクロロブタノール含量の低下およびpHの低下が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。また、その他の試験項目において変化は認められなかった。

3) 苛酷試験

苛酷試験では、温度に対してやや不安定で主分解物として9-deamino-DDAVP及びGlu<sup>4</sup>-DDAVP等の生成が認められた。また、防腐剤のクロロブタノール含量の低下とpHの低下が認められた。湿度、光及び凍結融解に対しては安定であった。

[製剤の安定性試験データ]

1) 長期保存試験

保存条件	保存形態	試験項目	保 存 期 間				
			試験開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
10℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	4.29	4.29	4.24	4.20
		含量残存率(%)	100.0	99.5	99.8	99.3	98.8
	褐色点鼻用 ガラス瓶/倒立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	4.28	4.23	4.26	4.19
		含量残存率(%)	100.0	99.8	100.0	99.9	98.8

保存条件	保存形態	試験項目	保 存 期 間				
			18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月	40ヵ月
10℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外 観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.19	4.17	4.14	4.09	4.09
		含量残存率(%)	98.8	98.4	98.1	97.7	97.6
	褐色点鼻用 ガラス瓶/倒立	外 観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.13	4.10	4.05	4.04	4.03
		含量残存率(%)	98.8	98.6	98.8	97.8	97.7

長期保存試験の結果、10℃で3年間安定であると判断された。

2) 加速試験

保存条件	保存形態	試験項目	保 存 期 間			
			試験開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
25℃、 75%RH	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	4.16	3.95	3.74
		含量残存率(%)	100.0	99.1	99.1	96.9
	褐色点鼻用 ガラス瓶/倒立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	4.16	3.93	3.72
		含量残存率(%)	100.0	98.8	99.1	96.3

製剤の各種条件下に  
おける安定性  
(スプレー)

### 3) 苛酷試験

#### (1) 加温試験

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	7日	15日	30日
40℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	3.78	3.58	3.45
		含量残存率(%)	100.0	99.3	98.1	96.2

#### (2) 加湿試験

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
90%RH、 10℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	4.34	4.27	4.28
		含量残存率(%)	100.0	99.1	99.1	99.1

#### (3) 露光試験

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
白色蛍光灯下 1,000Lx、 10℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/横置き	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	4.29	4.32	4.32
		含量残存率(%)	100.0	99.4	99.0	99.2

#### (4) サイクルテスト①(-20℃⇔25℃)

-20℃の冷凍庫に7日間、25℃の恒温槽に7日間保存で1回(1サイクル)とし、4回実施した。

保存条件	保存形態	試験項目	試験開始時	1回	2回	3回	4回
-20℃⇔25℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.27	4.26	4.23	4.23	4.20
		含量残存率(%)	100.0	99.5	98.9	99.1	99.2

#### (5) サイクルテスト②(35℃⇔5℃)

35℃で3日間、5℃で4日間保存で1回(1サイクル)とし、5回実施した。

保存条件	保存形態	試験項目	試験開始時	1回	3回	5回
35℃⇔5℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外 観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.10	4.00	4.00	3.90
		含量残存率(%)	100.0	101.0	101.0	100.0

製剤の各種条件下に  
おける安定性  
(スプレー)

●デスモプレシン・スプレー10協和

1)長期保存試験

倒立状態の長期保存試験(25℃、60%RH、24ヵ月)では、3.8~4.0%の含量低下と分解物の生成がわずかに認められたが、いずれも規格値の範囲内で品質的に問題となる量ではなかった。また、その他の試験項目には特に変化は認められなかった。

2)加速試験

倒立状態の加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)で外観変化はなかったが、6ヵ月目において6.0~8.0%の含量低下と分解物の生成、噴射量の低下が認められ、本剤は温度に対して不安定であり、長期保存は高温を避けた保管の必要性が示唆された。なお、その他の試験項目には特に変化は認められなかった。

3)苛酷試験

苛酷試験では、加温試験(60℃、30日間)において7.8~9.7%の含量低下、分解物の生成増加が認められ、本剤は温度に対して不安定であり、長期保存は高温を避けた保管の必要性が示唆された。その他の試験項目にはほとんど変化はなく、また、光に対しては安定であった。

〔製剤の安定性試験データ〕

1)長期保存試験

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間							
			試験開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	
25℃ 60%RH	褐色点鼻用 ガラス瓶/倒立	外観	無色澄明の液	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
		含量残存率(%)	100	98.3	97.5	97.1	96.8	96.2	96.1	

2)加速試験

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
40℃ 75%RH	褐色点鼻用 ガラス瓶/倒立	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		含量残存率(%)	100	98.0	96.0	93.2

3)苛酷試験

(1)加温試験

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	10日	20日	30日
60℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/正立	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
		含量残存率(%)	100	96.1	93.1	91.3

(2)露光試験

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	20時間	40時間
キセノンランプ 30,000Lx、25℃	褐色点鼻用 ガラス瓶/横置き	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし
		含量残存率(%)	100	98.8	98.7

混入する可能性のある夾雑物	<p>製造工程由来：S-acetamidomethyl-DDAVP, [CH<sub>3</sub>CONHCH<sub>2</sub>-Glu<sup>4</sup>]-DDAVP</p> <p>苛酷条件由来：9-deamino-Glu<sup>4</sup>-DDAVP, (分解物) Glu<sup>4</sup>, Asp<sup>5</sup>-DDAVP, 9-deamino-DDAVP, Glu<sup>4</sup>-DDAVP, 9-deamino-Glu<sup>4</sup>, Asp<sup>5</sup>-DDAVP</p>
生物学的試験法	<p>1) 抗利尿試験 試験前に水5mLを経口投与した雄のシロネズミ(1群6匹)を用いて、脳下垂体後葉標準品から作成した標準溶液とデスマプレシン酢酸塩水和物の試料溶液を皮下投与し、利尿活性を比較する。</p> <p>2) 血圧上昇試験 麻酔下の雄ラットを用いて、脳下垂体後葉標準品から作成した標準溶液(0.01バソプレシン単位/mL)0.3mLとデスマプレシン酢酸塩水和物溶液(1.0μg/mL)0.3mL静注後の血圧上昇値を同一試験動物を用いて比較する。</p>
製剤中の有効成分の確認試験法	紫外可視吸光度測定法
製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
力 価	本剤は力価表示に該当しない。
容 器 の 材 質	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和 本 体：褐色ガラス瓶 本体の先端(チート部分)：ポリプロピレン</p> <p>●デスマプレシン・スプレー2.5協和、デスマプレシン・スプレー10協和 本 体：褐色ガラス瓶 本体の上部(噴霧装置部分)：ポリプロピレンを主体とし、ポリエチレン及びステンレス鋼等の部品を用いている。</p>
刺 激 性	薬剤投与時、若干の鼻粘膜刺激がある。
そ の 他	

## 5. 治療に関する項目

<p>効 能・効 果</p>	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和</p> <p>中枢性尿崩症</p> <p>●デスマプレシン・スプレー10協和</p> <p>尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症</p>
<p>用 法・用 量</p>	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和</p> <p>小児：通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回2.5<math>\mu</math>g～5<math>\mu</math>g(0.025～0.05mL)を1日1～2回鼻腔内に投与する。 成人：通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回5<math>\mu</math>g～10<math>\mu</math>g(0.05～0.1mL)を1日1～2回鼻腔内に投与する。 投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減する。</p> <p>(鼻腔内投与法) 「適用上の注意」の項参照</p> <p>●デスマプレシン・スプレー2.5協和</p> <p>小児：通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回2.5<math>\mu</math>g～5<math>\mu</math>g〔1～2噴霧〕を1日1～2回鼻腔内に投与する。 成人：通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回5<math>\mu</math>g～10<math>\mu</math>g〔2～4噴霧〕を1日1～2回鼻腔内に投与する。 投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減する。</p> <p>(鼻腔内投与法) 「適用上の注意」の項参照</p> <p>●デスマプレシン・スプレー10協和</p> <p>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<math>\mu</math>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<math>\mu</math>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<math>\mu</math>g(2噴霧)とする。</p> <p>(鼻腔内投与法) 「適用上の注意」の項参照</p> <p>鼻腔内投与法については、「8.安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)」(p.38～41)を参照。</p>

臨床成績

臨床効果

●デスモプレシン点鼻液0.01%協和<sup>10)</sup>

国内37施設98例の中枢性尿崩症に対し、全例有効であった。なお尿量を基準とした本剤の有効投与量は治療前の1日尿量5,000mL以上の症例では1日15~20 $\mu$ g、5,000mL以下の症例では1日5~20 $\mu$ gが標準的必要量であった。

臨床試験成績

(1) 全症例

尿量は有意に減少し、尿比重、尿浸透圧は有意に上昇している。

	尿量 (mL/24hrs.)	尿 比 重	尿浸透圧 (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)
使用前mean $\pm$ S.D.	3520 $\pm$ 2150	1.006 $\pm$ 0.005	126 $\pm$ 75
使用後mean $\pm$ S.D.	1620 $\pm$ 830	1.015 $\pm$ 0.007	446 $\pm$ 194
使用前後の差のmean $\pm$ S.D.	-1900 $\pm$ 2110	0.009 $\pm$ 0.007	320 $\pm$ 214
症例数	79	34	49
危険率	P<0.001	P<0.001	P<0.001

(2) ADH分泌不全の重症度別解析

①ADH重度不全症例において尿量は有意に減少し、尿比重、尿浸透圧は有意に上昇している。

	尿量 (mL/24hrs.)	尿 比 重	尿浸透圧 (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)
使用前mean $\pm$ S.D.	4250 $\pm$ 2270	1.006 $\pm$ 0.006	124 $\pm$ 75
使用後mean $\pm$ S.D.	1570 $\pm$ 820	1.016 $\pm$ 0.008	482 $\pm$ 207
使用前後の差のmean $\pm$ S.D.	-2680 $\pm$ 2350	0.010 $\pm$ 0.007	358 $\pm$ 218
症例数	38	14	30
危険率	P<0.001	P<0.001	P<0.001

②ADH軽度不全症例において尿量は有意に減少し、尿比重、尿浸透圧は有意に上昇している。

	尿量 (mL/24hrs.)	尿 比 重	尿浸透圧 (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)
使用前mean $\pm$ S.D.	2270 $\pm$ 1310	1.005 $\pm$ 0.004	142 $\pm$ 68
使用後mean $\pm$ S.D.	1540 $\pm$ 870	1.014 $\pm$ 0.007	301 $\pm$ 114
使用前後の差のmean $\pm$ S.D.	-730 $\pm$ 1170	0.009 $\pm$ 0.010	159 $\pm$ 121
症例数	25	12	8
危険率	P<0.01	P<0.01	P<0.01



● デスマプレシン・スプレー2.5協和<sup>1)</sup>

第Ⅲ相臨床試験(検証的試験)

中枢性尿崩症の患者57例を対象として国内において実施した第Ⅲ相臨床試験の結果、デスマプレシン・スプレー2.5協和はデスマプレシン点鼻液協和と同等の有効性・安全性を有し、かつ点鼻液製剤より投与方法が簡便で扱いやすい製剤であると結論された。

**対 象**：バソプレシン欠乏による中枢性尿崩症と診断され、デスマプレシン点鼻液協和にて治療中で、安定した効果の得られている患者

**試験方法**：1回投与量はスプレー製剤の1スプレー量が2.5 $\mu$ gであることより、点鼻液製剤の1回投与量が2.5 $\mu$ g又はその倍数で安定した効果の得られている患者57例(解析対象症例55例)を対象として、点鼻液製剤と同量を、1日同回数、4週間鼻腔内に投与した。ただし、スプレー製剤投与1週後、患者が明らかに過不足を訴えた場合は1日の投与量を増減できることとし、スプレー製剤投与2週後も自覚所見にて過不足投与であることが明らかで、コントロールが不可能な場合は投与を中止することとした。

試験結果

「患者の総合的印象」

点鼻液製剤より好ましい	点鼻液製剤と同等	点鼻液製剤の方が好ましい	計	同等以上	同等以上の90%信頼区間
27(49%)	17(31%)	11(20%)	55	44(80%)	69.1%、87.8%

「有効性」(治験担当医師の判定)

点鼻液製剤より優る	点鼻液製剤と同等	点鼻液製剤の方が優る	計	同等以上	同等以上の90%信頼区間
9(16%)	43(78%)	3(5%)	55	52(95%)	86.5%、98.0%

「安全性」

点鼻液製剤より安全	点鼻液製剤と同等	点鼻液製剤の方が安全	計	同等以上	同等以上の90%信頼区間
0(0%)	54(98%)	1(2%)	55	54(98%)	91.7%、99.7%

「24時間蓄尿検査」

点鼻液製剤投与期から本剤投与期にかけてはほぼ一定した尿量、尿比重の推移がみられたが、尿浸透圧においては本剤投与期の途中(2週後)で低下がみられるものの、終了時(4週後)には観察期と同程度であった。したがって、本剤にて安定した結果を得るには4週間程度の投与と観察が必要と思われた。

項 目	観察期(点鼻液製剤最終日)		投与 <sup>a)</sup> 2週後		投与 <sup>a)</sup> 4週後	
	n	mean $\pm$ S.D.	n	mean $\pm$ S.D.	n	mean $\pm$ S.D.
尿 量 mL/日	48	2006 $\pm$ 972	42	2013 $\pm$ 958	48	1975 $\pm$ 1008
尿浸透圧 mOsm/kg $\cdot$ H <sub>2</sub> O	48	445 $\pm$ 220	44	375 $\pm$ 161**	48	427 $\pm$ 226
尿 比 重	41	1.012 $\pm$ 0.006	35	1.011 $\pm$ 0.005	41	1.011 $\pm$ 0.006

a)：スプレー製剤

\*\*：P<0.01、paired t-test(vs点鼻液製剤最終日)、他はN.S.(Not Significant)

## ●デスマプレシン・スプレー10協和

1. 臨床効果<sup>12)</sup>

夜尿症患児（夜尿翌朝の起床時尿の平均尿浸透圧 $\leq 800\text{mOsm/L}$ 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において、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は平均 $\pm$ 標準偏差で本剤が $4.3 \pm 4.1$ 日、プラセボが $1.7 \pm 3.1$ 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（ $p = 0.472$ ）。

（p.16、「4.検証的試験、3）」を参照）

2. 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>13)</sup>

第I相臨床試験において、健康成人24名を対象に、鼻腔内に単回及び反復投与試験を行い本剤の安全性を検討した。その結果10～40 $\mu\text{g}$ /日の投与量で本剤との関連が考えられる頭痛等が認められたが重篤なものではなかった。

注）本剤の承認されている1日（1回）最高用量は20 $\mu\text{g}$ （2噴霧）である。

3. 探索的試験：用量反応探索試験<sup>14)</sup>

前期第II相臨床試験では夜尿症患児に対し、1日1回就寝前に2.5 $\mu\text{g}$ から漸増法にて5.0、10、15、20 $\mu\text{g}$ まで増量<sup>注1)</sup>し、有効性、安全性を検討した。その結果、増量に伴い改善率の上昇がみられたが、20 $\mu\text{g}$ 以上での検討が必要と判断された。

これにより、20 $\mu\text{g}$ 投与で効果不十分症例を対象として最高用量決定の為の試験を追加し、30、40 $\mu\text{g}$ <sup>注2)</sup>まで増量して検討したが、増量効果はあまり認められなかった。また、各用量とも副作用は発現せず安全性に問題はなかったことから、本剤の一回至適用量（最高用量）は20 $\mu\text{g}$ と推定された。

注1）本製剤（デスマプレシン・スプレー10）の1回噴霧量は10 $\mu\text{g}$ のみである。

注2）本剤の承認されている1日（1回）最高用量は20 $\mu\text{g}$ （2噴霧）である。

## 4. 検証的試験

1) 第III相比較試験<sup>15)</sup>

本剤は、夜尿症に対し同一機序あるいは同様の投与経路で使用される薬剤がないことから、比較試験の対照薬剤として、遺尿症の適応を有する内服の向精神剤（抗ドパミン作用）を選択した。試験方法は6～14歳の夜尿症症例242例を対象に、ダブル・ダミー法（本剤：20 $\mu\text{g}$ /回/日、就寝前、鼻腔内、対照薬剤：25mg/回/日、就寝前、内服）により4週間の平行群間比較試験法で検討した。

その結果、本剤の改善率（「改善」以上）は47.3%（53/112）、副作用発現率は13.3%（16/120例）であり、両群間に有意差はなかった（Mann-Whitney U検定）。また、両群とも観察期に比べ有意な夜尿日数の減少が認められた（Wilcoxon test）。

なお、本試験で得られた成績を基に、本剤の薬理作用（抗利尿作用）から薬効が期待される「夜間尿浸透圧低下型」症例への効果を検討したところ、改善率（「改善」以上）は51.9%（28/54）であった。

2) 第III相一般臨床試験（非盲検非対照）<sup>16)</sup>

6～12歳の夜尿症症例20例について、本剤の有効性、安全性及び再発治療の効果等について検討した。

まず、本剤20 $\mu\text{g}$ を4週間投与（初回治療）した。その改善率（「改善」以上）は52.6%（10/19例）であり、副作用は軽度の頭痛が2例に認められた。

次に有効例を4週間無治療観察し、再発例の2例について20 $\mu\text{g}$ を投与したところ、初回治療と同等の効果が得られ、副作用は認められなかった。

3) 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症に対する検証的試験(患者・病態別試験)<sup>12)</sup>

デスモプレシン酢酸塩水和物の抗利尿作用から、臨床上有効性が示唆される「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症\*を対象とし、プラセボを対照薬とした二重盲検群間比較試験により夜尿日数減少(主要エンドポイント)を用いてデスモプレシン酢酸塩水和物の鼻腔内スプレーの薬効を検証した。

\* 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症の診断基準

夜尿の見られた翌朝起床時の尿浸透圧が800mOsm/L以下  
あるいは尿比重が1.022以下の夜尿症

**対象**：一次性の「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症症例(年齢 $8.9 \pm 1.8$ 歳、年齢範囲6~14歳)

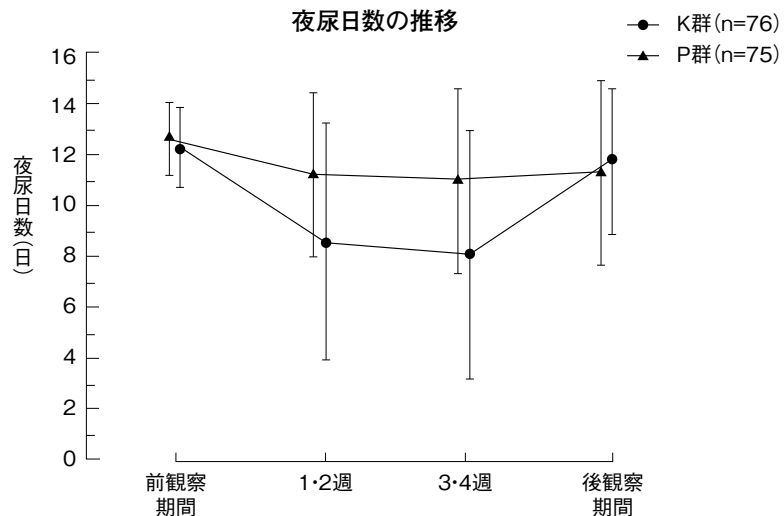
**試験方法**：プラセボを対照とする漸増法で、1・2週間は1日1回就寝前1スプレー(10 $\mu$ g)を投与、薬効不十分でかつ忍容性に問題ない場合は、3・4週間は1日1回就寝前2スプレー(20 $\mu$ g)に増量する。なお、1・2週間ですでに効果が認められた場合は3・4週間は1日1回就寝前1スプレー(10 $\mu$ g)を継続する。

**試験結果**：夜尿日数の減少は、本剤(K群)が $4.3 \pm 4.1$ 日、プラセボ(P群)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)。

夜尿日数減少状況 (日)

投与群	統計量	前観察期間	二重盲検投与期間(3・4週)	前観察期間-二重盲検投与期間	群間比較
K群	対象例数	76	76	76	t検定 t=4.44 df=138.62 P<0.001 K-P(95%信頼区間) 2.6(1.5~3.8)
	平均値	12.3	8.0	4.3	
	標準偏差	1.5	4.8	4.1	
	中央値	13.0	7.5	4.0	
	最小値~最大値	10~14	0~14	-3~12	
P群	対象例数	75	75	75	Wilcoxonの2標本検定 P<0.001
	平均値	12.6	10.9	1.7	
	標準偏差	1.4	3.6	3.1	
	中央値	13.0	12.0	1.0	
	最小値~最大値	10~14	1~14	-3~13	

夜尿日数の推移



**副作用**：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, Fisher's exact test)。

臨床成績

5. 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症への効果について〔改善率(「改善」以上)のまとめ〕<sup>12),14)~17)</sup>  
 「夜尿症」を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験における二重盲検比較試験、一般臨床試験の3試験のうち、「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症では評価対象例数103例中62例が「改善」以上と評価された。また、その後実施した「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験における臨床成績を合算すると、本剤開発における「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症への効果は、評価対象例数179例中96例が「改善」以上と評価され、改善率(「改善」以上)は53.6%であった。

各種試験における臨床成績〔改善率(「改善」以上)〕

臨床試験	病型	夜間尿浸透圧低下型			その他の病型			不明	
		評価対象例数	「改善」以上例数	改善率(%)	評価対象例数	「改善」以上例数	改善率(%)	評価対象例数	「改善」以上例数
第Ⅱ相臨床試験		37	27	73.0	54	22	40.7	0	0
第Ⅲ相比較試験		54	28	51.9	58	25	43.1	0	0
第Ⅲ相一般臨床試験		12	7	58.3	6	2	33.3	1	1
小計		103	62	60.2	118	49	41.5	1	1
「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症に対する検証的試験		76	34	44.7	0	0	0	0	0
合計		179	96	53.6	118	49	41.5	1	1

## 6. 薬効薬理に関する項目

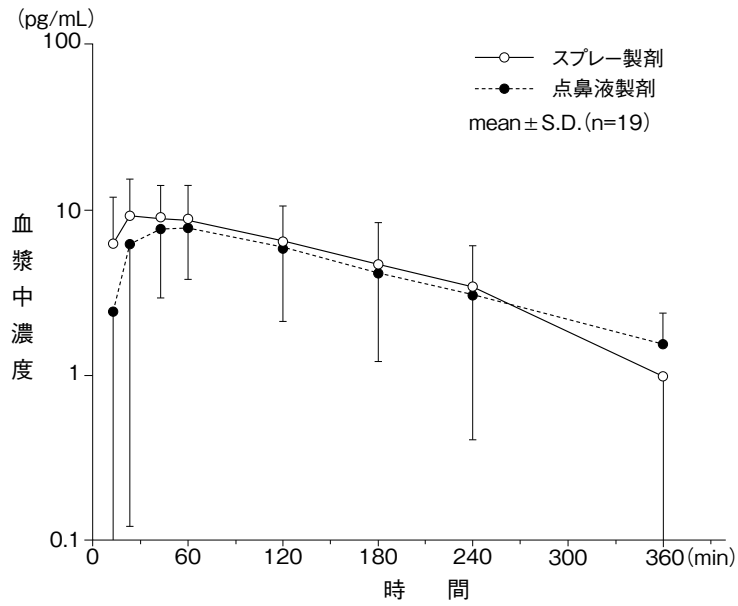
薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	アルギニンバソプレシン リジンバソプレシン																																																							
薬理作用	<p>作用部位：腎尿細管の集合管レセプター(バソプレシンV<sub>2</sub>受容体) 作用機序：バソプレシンV<sub>2</sub>受容体に結合して、腎の尿細管における水の再吸収を促進させ、バソプレシン不足による尿濃縮能の低下を改善させる。</p> <p>1. バソプレシンV<sub>2</sub>受容体(レセプター)に対する作用 (<i>in Vitro</i>)<sup>18),19)</sup> 本剤のラットにおけるバソプレシンV<sub>1</sub>、V<sub>2</sub>受容体及びオキシトシン受容体に対する結合親和性(Ki値)は、それぞれ1748、1.04、481nmol/Lであり、バソプレシンV<sub>2</sub>受容体を選択的な結合親和性を示した(Ki値:1.04nmol/L)。また、ムスカリン受容体(M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>)への結合親和性はほとんど認められなかった(Ki値:&gt;1×10<sup>5</sup>nmol/L)。</p> <p>●各種受容体に対する結合親和性</p> <table border="1" data-bbox="427 680 1465 1099"> <thead> <tr> <th>受容体</th> <th><sup>3</sup>H-リガンド又は<sup>125</sup>I-リガンド</th> <th>動物</th> <th>組織</th> <th>Ki値(nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M<sub>1</sub></td> <td>Pirenzepine</td> <td>ラット</td> <td>線条体</td> <td>176998</td> </tr> <tr> <td>M<sub>2</sub></td> <td>AF-DX384</td> <td>ラット</td> <td>心臓</td> <td>&gt;1×10<sup>6</sup></td> </tr> <tr> <td>M<sub>3</sub></td> <td>4-DAMP</td> <td>ラット</td> <td>顎下線</td> <td>&gt;1×10<sup>6</sup></td> </tr> <tr> <td>D<sub>1</sub></td> <td>SCH23390</td> <td>ラット</td> <td>線条体</td> <td>&gt;1×10<sup>6</sup></td> </tr> <tr> <td>D<sub>2</sub></td> <td>Sulpiride</td> <td>ラット</td> <td>線条体</td> <td>&gt;1×10<sup>6</sup></td> </tr> <tr> <td>H<sub>1</sub></td> <td>Pyrilamine</td> <td>ラット</td> <td>前大脳皮質</td> <td>&gt;1×10<sup>6</sup></td> </tr> <tr> <td>H<sub>2</sub></td> <td>Tiotidine</td> <td>モルモット</td> <td>大脳皮質</td> <td>&gt;1×10<sup>6</sup></td> </tr> <tr> <td>VasopressinV<sub>1</sub></td> <td>d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Try Me-AVP</td> <td>ラット</td> <td>肝臓</td> <td>1748</td> </tr> <tr> <td>VasopressinV<sub>2</sub></td> <td>d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>D-Ile<sup>2</sup>, Ile<sup>4</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub>-AVP</td> <td>ラット</td> <td>腎臓</td> <td>1.04</td> </tr> <tr> <td>Oxytocin</td> <td>Ornithine vasotocin analog</td> <td>ラット</td> <td>子宮</td> <td>481</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 水及び尿素透過性亢進作用(ハムスター)<sup>20)</sup> 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。</p>	受容体	<sup>3</sup> H-リガンド又は <sup>125</sup> I-リガンド	動物	組織	Ki値(nmol/L)	M <sub>1</sub>	Pirenzepine	ラット	線条体	176998	M <sub>2</sub>	AF-DX384	ラット	心臓	>1×10 <sup>6</sup>	M <sub>3</sub>	4-DAMP	ラット	顎下線	>1×10 <sup>6</sup>	D <sub>1</sub>	SCH23390	ラット	線条体	>1×10 <sup>6</sup>	D <sub>2</sub>	Sulpiride	ラット	線条体	>1×10 <sup>6</sup>	H <sub>1</sub>	Pyrilamine	ラット	前大脳皮質	>1×10 <sup>6</sup>	H <sub>2</sub>	Tiotidine	モルモット	大脳皮質	>1×10 <sup>6</sup>	VasopressinV <sub>1</sub>	d(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Try Me-AVP	ラット	肝臓	1748	VasopressinV <sub>2</sub>	d(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> D-Ile <sup>2</sup> , Ile <sup>4</sup> , des-Gly-NH <sub>2</sub> -AVP	ラット	腎臓	1.04	Oxytocin	Ornithine vasotocin analog	ラット	子宮	481
受容体	<sup>3</sup> H-リガンド又は <sup>125</sup> I-リガンド	動物	組織	Ki値(nmol/L)																																																				
M <sub>1</sub>	Pirenzepine	ラット	線条体	176998																																																				
M <sub>2</sub>	AF-DX384	ラット	心臓	>1×10 <sup>6</sup>																																																				
M <sub>3</sub>	4-DAMP	ラット	顎下線	>1×10 <sup>6</sup>																																																				
D <sub>1</sub>	SCH23390	ラット	線条体	>1×10 <sup>6</sup>																																																				
D <sub>2</sub>	Sulpiride	ラット	線条体	>1×10 <sup>6</sup>																																																				
H <sub>1</sub>	Pyrilamine	ラット	前大脳皮質	>1×10 <sup>6</sup>																																																				
H <sub>2</sub>	Tiotidine	モルモット	大脳皮質	>1×10 <sup>6</sup>																																																				
VasopressinV <sub>1</sub>	d(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Try Me-AVP	ラット	肝臓	1748																																																				
VasopressinV <sub>2</sub>	d(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> D-Ile <sup>2</sup> , Ile <sup>4</sup> , des-Gly-NH <sub>2</sub> -AVP	ラット	腎臓	1.04																																																				
Oxytocin	Ornithine vasotocin analog	ラット	子宮	481																																																				

薬 理 作 用	薬効を裏付ける 試験成績	<p>1. 抗利尿作用(ラット)</p> <p>1) 用量による尿排泄量(5時間)の変化(ラット)<sup>21)</sup></p> <p>25mL/kgの水を経口負荷したSprague-Dawley系ラットを用い、尿量の変化を検討した。</p> <p>デスマプレシン酢酸塩水和物の0.1ng/kg以上の皮下投与により、対照群(生理食塩液1.0mL/kg)と比較して、用量の増加に伴い尿量は有意に減少した。</p>																				
		ラット皮下投与における尿量の変化																				
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬物</th> <th style="width: 20%;">用量 (ng/kg)</th> <th style="width: 10%;">n<sup>#</sup></th> <th style="width: 40%;">尿量 (mL/5hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照群</td> <td>—</td> <td>4</td> <td>10.9 ± 0.3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.1</td> <td>4</td> <td>9.3 ± 0.3 *</td> </tr> <tr> <td>デスマプレシン酢酸塩水和物</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7.4 ± 0.5 **</td> </tr> <tr> <td></td> <td>10</td> <td>4</td> <td>4.9 ± 0.4 **</td> </tr> </tbody> </table>	薬物	用量 (ng/kg)	n <sup>#</sup>	尿量 (mL/5hr)	対照群	—	4	10.9 ± 0.3		0.1	4	9.3 ± 0.3 *	デスマプレシン酢酸塩水和物	1	4	7.4 ± 0.5 **		10	4	4.9 ± 0.4 **
	薬物	用量 (ng/kg)	n <sup>#</sup>	尿量 (mL/5hr)																		
	対照群	—	4	10.9 ± 0.3																		
		0.1	4	9.3 ± 0.3 *																		
	デスマプレシン酢酸塩水和物	1	4	7.4 ± 0.5 **																		
		10	4	4.9 ± 0.4 **																		
		<p>各値は平均値±標準誤差を表す。 # : 採尿ケージ当たり3匹をn=1とする。</p> <p>*P&lt;0.05、**P&lt;0.01vs対照群 (Dunnett test)</p>																				
		<p>〈参考〉</p> <p>デスマプレシン酢酸塩水和物のスプレー製剤および点鼻液製剤の生物学的同等性試験<sup>22)</sup></p> <p>健常成人男子20名で両製剤を鼻腔内投与(5μg)し、1週間の休薬期間をおいたクロスオーバー法で生物学的同等性を検討した。</p> <p>尚、起床時300mL、さらに投与前2.5時間から15mL/kg容量の水を10分毎に4回に分けて負荷し、一定の尿量となった時点で薬剤を投与した。</p> <p>その結果、薬理作用パラメータ及び薬物動態パラメータのいずれも両製剤の平均値の差が20%以下であることにより、両製剤は生物学的に同等であると判断された。</p>																				
	<p>●薬理作用パラメータの統計解析結果</p>																					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">解析項目</th> <th colspan="2">排尿抑制率 (%)</th> <th colspan="2">尿浸透圧時間曲線下面積 AUC Osm (mOsm·hr)</th> </tr> <tr> <th>スプレー製剤</th> <th>点鼻液製剤</th> <th>スプレー製剤</th> <th>点鼻液製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均</td> <td>67.8</td> <td>65.5</td> <td>2878</td> <td>2522</td> </tr> <tr> <td>S.D.</td> <td>20.8</td> <td>19.7</td> <td>1713</td> <td>1921</td> </tr> </tbody> </table>	解析項目	排尿抑制率 (%)		尿浸透圧時間曲線下面積 AUC Osm (mOsm·hr)		スプレー製剤	点鼻液製剤	スプレー製剤	点鼻液製剤	平均	67.8	65.5	2878	2522	S.D.	20.8	19.7	1713	1921		
解析項目	排尿抑制率 (%)		尿浸透圧時間曲線下面積 AUC Osm (mOsm·hr)																			
	スプレー製剤	点鼻液製剤	スプレー製剤	点鼻液製剤																		
平均	67.8	65.5	2878	2522																		
S.D.	20.8	19.7	1713	1921																		
	<p>●薬物動態パラメータの統計解析結果</p>																					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">解析項目</th> <th colspan="2">Cmax (pg/mL)</th> <th colspan="2">AUC (pg·min/mL)</th> </tr> <tr> <th>スプレー製剤</th> <th>点鼻液製剤</th> <th>スプレー製剤</th> <th>点鼻液製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均</td> <td>10.53</td> <td>8.86</td> <td>1683</td> <td>1484</td> </tr> <tr> <td>S.D.</td> <td>6.20</td> <td>5.21</td> <td>1146</td> <td>998</td> </tr> </tbody> </table>	解析項目	Cmax (pg/mL)		AUC (pg·min/mL)		スプレー製剤	点鼻液製剤	スプレー製剤	点鼻液製剤	平均	10.53	8.86	1683	1484	S.D.	6.20	5.21	1146	998		
解析項目	Cmax (pg/mL)		AUC (pg·min/mL)																			
	スプレー製剤	点鼻液製剤	スプレー製剤	点鼻液製剤																		
平均	10.53	8.86	1683	1484																		
S.D.	6.20	5.21	1146	998																		

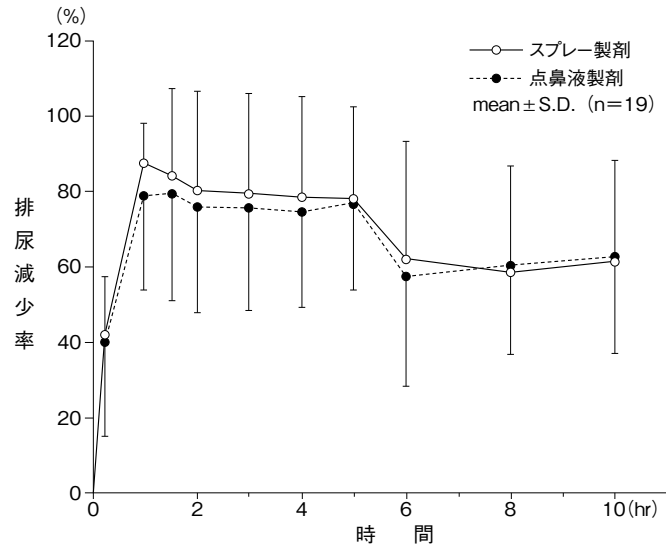
薬効を裏付ける  
試験成績

●スプレー製剤および点鼻液製剤を投与した時の血漿中濃度推移、  
排尿減少率の経時変化および尿浸透圧推移

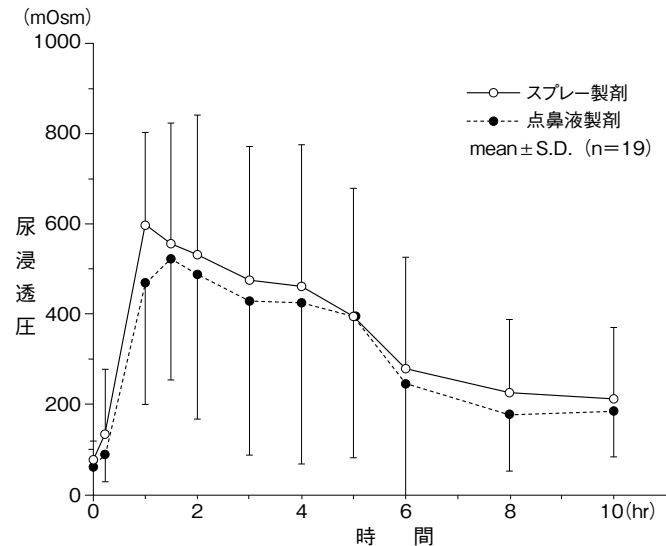
デソプレシン酢酸塩水和物5 $\mu$ g点鼻投与後の血漿中濃度推移



デソプレシン酢酸塩水和物5 $\mu$ g点鼻投与後の排尿減少率の経時変化



デソプレシン酢酸塩水和物5 $\mu$ g点鼻投与後の尿浸透圧推移



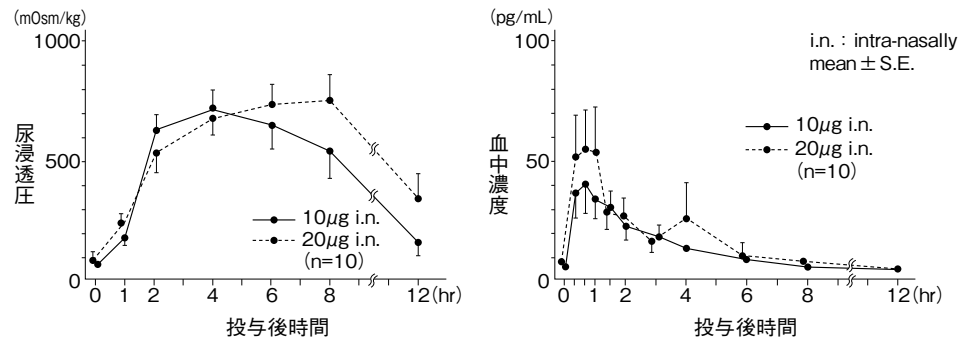
薬効を裏付ける  
試験成績

〈参考〉

中枢性尿崩症患者における薬剤の感受性及び血中濃度の推移<sup>23)</sup>

中枢性尿崩症患者10名にDDAVP10 $\mu$ gまたは20 $\mu$ gを鼻腔内投与し、薬剤の感受性を尿浸透圧を指標として検討した。また、同時に薬物血中濃度を測定した。いずれの投与量においても約8時間の作用持続性がみられ、血中濃度のピークは投与後1時間以内に認められた。

中枢性尿崩症患者にDDAVP鼻腔内投与後の尿浸透圧および薬物血中濃度の推移



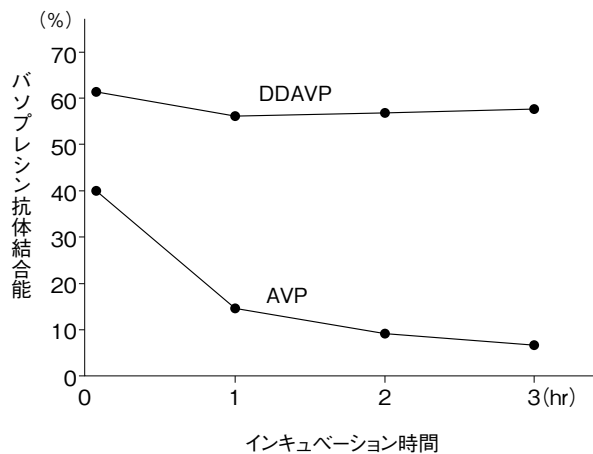
〈参考〉

生体内酵素に対する安定性 (*in Vitro*)<sup>24)</sup>

ヒトの妊娠後期血清中に存在する蛋白分解酵素による<sup>125</sup>Iで標識したデスモプレシン酢酸塩水和物、アルギニンバソプレシン (AVP) の分解の程度を調べた。

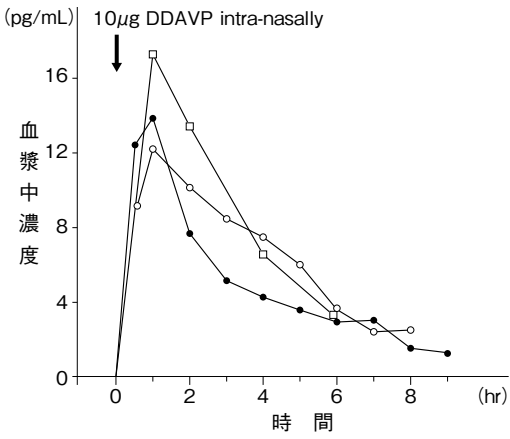
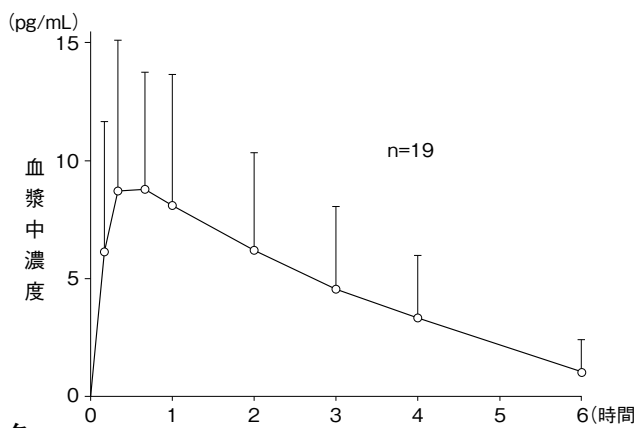
8 $\times 10^{-5}$ g/mLの<sup>125</sup>I-アルギニンバソプレシン、又はデスモプレシン酢酸塩水和物含有溶液を妊娠後期血清と処置し37 $^{\circ}$ Cでインキュベーションし、0、60、120、180分後の<sup>125</sup>I標識ホルモンの抗体結合能力を測定した。

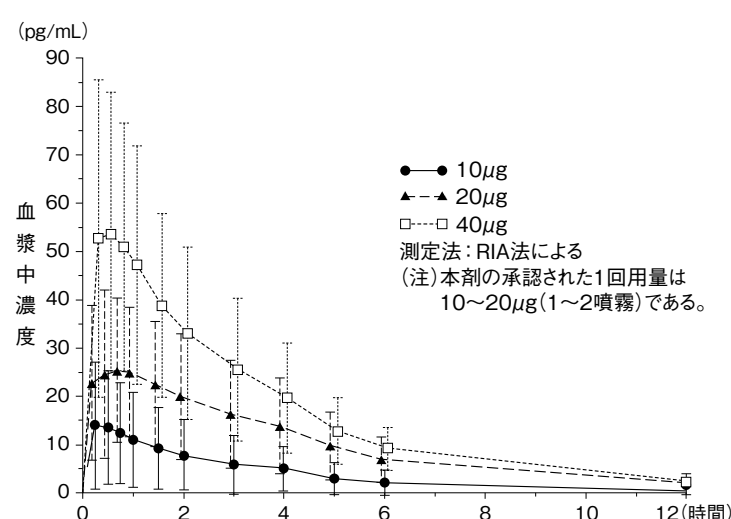
<sup>125</sup>Iで標識したアルギニンバソプレシンは妊娠後期血清との処置で抗体結合能力が低下したが、<sup>125</sup>I-デスモプレシン酢酸塩水和物はこの処置期間中影響を受けなかった。





## 7. 薬物動態に関する項目

血中濃度の推移・測定法	治療上有効な血中濃度	不詳															
	最高血中濃度到達時間	投与後2時間以内(約1時間)															
	通常用量での血中濃度	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和<sup>25)</sup></p> <p>中枢性尿崩症患者(3名)にデスマプレシン酢酸塩水和物(DDAVP)10<math>\mu</math>gを鼻腔内投与した場合の血漿中濃度推移は下図のとおりである。</p>  <p>●作用発現時間と作用持続時間<sup>4),25)</sup> 投与後30分~2時間で発現し、6~24時間持続する。(投与量及び重症度も含めて個人差がある。)</p> <p>●蛋白結合率(限外ろ過法)<sup>26)</sup></p> <table border="1" data-bbox="443 1108 1077 1205"> <thead> <tr> <th>添加濃度(pg/mL)</th> <th>2</th> <th>50</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清蛋白結合率(%)</td> <td>76.3<math>\pm</math>3.3</td> <td>74.2<math>\pm</math>2.8</td> <td>74.0<math>\pm</math>3.4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">mean<math>\pm</math>S.D.</p> <p>●デスマプレシン・スプレー2.5協和<sup>22)</sup></p> <p>健常成人男子20名に本剤5<math>\mu</math>g(2噴霧量)を鼻腔内投与した場合のデスマプレシン酢酸塩水和物(DDAVP)の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。主薬の濃度はradioimmunoassay法(RIA法)により測定した。 *本試験データはデスマプレシン点鼻液とのクロスオーバー法で実施された結果の一部(スプレー製剤投与19名)を提示したものである。</p>  <p>薬物動態パラメータ</p> <table border="1" data-bbox="418 1937 1209 2056"> <thead> <tr> <th>C<sub>max</sub>(pg/mL)</th> <th>T<sub>max</sub>(min)</th> <th>T<sub>1/2</sub>(min)</th> <th>AUC<sub>0~∞</sub>(pg·min/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10.53<math>\pm</math>6.20</td> <td>42<math>\pm</math>31</td> <td>153<math>\pm</math>122</td> <td>1683<math>\pm</math>1146</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">mean<math>\pm</math>S.D.</p>	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	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (min)	T <sub>1/2</sub> (min)	AUC <sub>0~∞</sub> (pg·min/mL)	10.53 $\pm$ 6.20	42 $\pm$ 31	153 $\pm$ 122
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														
C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (min)	T <sub>1/2</sub> (min)	AUC <sub>0~∞</sub> (pg·min/mL)														
10.53 $\pm$ 6.20	42 $\pm$ 31	153 $\pm$ 122	1683 $\pm$ 1146														

血中濃度の推移・測定法	通常用量での血中濃度	<p>●デスモプレシン・スプレー10協和<sup>27)</sup></p> <p>健常成人12名にデスモプレシン酢酸塩水和物 (DDAVP) 10、20、40<math>\mu</math>gを鼻腔内投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。</p>  <p>薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>パラメータ 投与量</th> <th>C<sub>max</sub> (pg/mL)</th> <th>T<sub>max</sub> (hr)</th> <th>T<sub>1/2</sub> (hr)</th> <th>AUC<sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10<math>\mu</math>g</td> <td>15.0<math>\pm</math>13.0</td> <td>0.52<math>\pm</math>0.31</td> <td>2.56<math>\pm</math>0.70</td> <td>50.2<math>\pm</math>46.2</td> </tr> <tr> <td>20<math>\mu</math>g</td> <td>30.2<math>\pm</math>16.7</td> <td>0.81<math>\pm</math>0.57</td> <td>3.09<math>\pm</math>1.26</td> <td>132<math>\pm</math>80</td> </tr> <tr> <td>40<math>\mu</math>g</td> <td>57.7<math>\pm</math>31.3</td> <td>0.46<math>\pm</math>0.23</td> <td>2.60<math>\pm</math>0.53</td> <td>205<math>\pm</math>106</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">mean<math>\pm</math>S.D.</p>	パラメータ 投与量	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	10 $\mu$ g	15.0 $\pm$ 13.0	0.52 $\pm$ 0.31	2.56 $\pm$ 0.70	50.2 $\pm$ 46.2	20 $\mu$ g	30.2 $\pm$ 16.7	0.81 $\pm$ 0.57	3.09 $\pm$ 1.26	132 $\pm$ 80	40 $\mu$ g	57.7 $\pm$ 31.3	0.46 $\pm$ 0.23	2.60 $\pm$ 0.53	205 $\pm$ 106
	パラメータ 投与量	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)																	
10 $\mu$ g	15.0 $\pm$ 13.0	0.52 $\pm$ 0.31	2.56 $\pm$ 0.70	50.2 $\pm$ 46.2																		
20 $\mu$ g	30.2 $\pm$ 16.7	0.81 $\pm$ 0.57	3.09 $\pm$ 1.26	132 $\pm$ 80																		
40 $\mu$ g	57.7 $\pm$ 31.3	0.46 $\pm$ 0.23	2.60 $\pm$ 0.53	205 $\pm$ 106																		
中毒症状を発現する血中濃度	不詳																					
薬物動態パラメータ	吸収速度定数	該当資料なし																				
	バイオアベイラビリティ	5 $\mu$ g投与時(スプレー製剤)のAUC <sub>0-∞</sub> : 1683 $\pm$ 1146 pg·min/mL <sup>23)</sup>																				
	消失速度定数	該当資料なし																				
	クリアランス	該当資料なし																				
	分布容積	該当資料なし																				
	蛋白結合率 <sup>26)</sup>	<p><i>in vitro</i> (限外ろ過法)</p> <p>ヒト血清</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>添加濃度 (pg/mL)</th> <th>2</th> <th>50</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清蛋白結合率 (%)</td> <td>76.3<math>\pm</math>3.3</td> <td>74.2<math>\pm</math>2.8</td> <td>74.0<math>\pm</math>3.4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">mean<math>\pm</math>S.D.</p>	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												
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																			
吸収 <sup>28)</sup>	点鼻投与後、鼻粘膜より投与量の約10%が吸収されると推定されている。																					

分 布	<p>体組織への分布</p> <p>〈参考〉</p> <p>雄性ラットに<sup>125</sup>I 標識したデスマプレシン酢酸塩水和物を鼻腔内投与(0.2μg/head)後の組織内放射能濃度<sup>29)</sup></p> <p>ラットに<sup>125</sup>I 標識したデスマプレシン酢酸塩水和物を鼻腔内投与後の放射能分布を下表に示す。</p> <p>雄性ラットに<sup>125</sup>I 標識したデスマプレシン酢酸塩水和物を鼻腔内投与(0.2μg/head)後の組織内放射能濃度 (mean±S.D., n=4)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組 織</th> <th colspan="5">放射能濃度(μg. eq./mL or g)</th> </tr> <tr> <th>30分</th> <th>2時間</th> <th>6時間</th> <th>24時間</th> <th>48時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>血 液</td><td>162.7 ± 55.7</td><td>359.5 ± 97.3</td><td>352.7 ± 77.8</td><td>88.5 ± 20.7</td><td>36.7 ± 9.0</td></tr> <tr><td>血 漿</td><td>203.5 ± 74.7</td><td>403.3 ± 117.3</td><td>407.1 ± 106.2</td><td>111.7 ± 25.2</td><td>56.3 ± 14.2</td></tr> <tr><td>皮 膚</td><td>146.8 ± 25.3</td><td>396.3 ± 119.3</td><td>494.2 ± 97.2</td><td>174.9 ± 25.0</td><td>97.5 ± 16.6</td></tr> <tr><td>大 脳</td><td>21.9 ± 9.1</td><td>26.9 ± 5.8</td><td>31.9 ± 12.0</td><td>8.8 ± 2.6</td><td>5.0 ± 1.2</td></tr> <tr><td>小 脳</td><td>21.2 ± 8.2</td><td>28.8 ± 6.2</td><td>30.5 ± 10.5</td><td>9.5 ± 3.2</td><td>5.6 ± 1.4</td></tr> <tr><td>脳下垂体</td><td>93.3 ± 23.2</td><td>108.9 ± 63.2</td><td>129.3 ± 49.5</td><td>37.9 ± 6.9</td><td>29.9 ± 9.6</td></tr> <tr><td>甲 状 腺</td><td>7704.5 ± 2400.3</td><td>134790.4 ± 32526.2</td><td>857658.3 ± 156048.9</td><td>909275.7 ± 56368.9</td><td>1235319.5 ± 383132.4</td></tr> <tr><td>心 臓</td><td>70.5 ± 25.9</td><td>113.9 ± 30.8</td><td>117.5 ± 30.7</td><td>38.0 ± 10.2</td><td>14.0 ± 3.3</td></tr> <tr><td>肺</td><td>100.5 ± 29.4</td><td>219.3 ± 45.7</td><td>215.1 ± 41.4</td><td>61.1 ± 13.6</td><td>27.1 ± 5.5</td></tr> <tr><td>胸 腺</td><td>69.4 ± 23.1</td><td>127.3 ± 33.5</td><td>119.3 ± 31.3</td><td>30.0 ± 8.6</td><td>17.6 ± 5.8</td></tr> <tr><td>脂 肪</td><td>25.4 ± 7.8</td><td>75.3 ± 14.0</td><td>68.5 ± 20.1</td><td>17.7 ± 2.9</td><td>7.7 ± 1.9</td></tr> <tr><td>腎 臓</td><td>227.5 ± 50.7</td><td>614.4 ± 153.6</td><td>546.4 ± 140.8</td><td>117.1 ± 17.7</td><td>45.9 ± 11.6</td></tr> <tr><td>副 腎</td><td>89.3 ± 36.8</td><td>108.8 ± 21.5</td><td>115.8 ± 23.9</td><td>28.4 ± 7.8</td><td>17.0 ± 1.5</td></tr> <tr><td>肝 臓</td><td>160.8 ± 69.5</td><td>323.2 ± 82.9</td><td>174.9 ± 53.8</td><td>54.8 ± 11.4</td><td>39.9 ± 9.4</td></tr> <tr><td>膀 胱</td><td>724.9 ± 290.5</td><td>984.4 ± 292.5</td><td>1331.1 ± 261.1</td><td>82.0 ± 17.4</td><td>45.2 ± 9.9</td></tr> <tr><td>骨 髄</td><td>69.4 ± 33.5</td><td>186.0 ± 53.7</td><td>169.1 ± 48.0</td><td>53.1 ± 9.9</td><td>18.3 ± 1.8</td></tr> <tr><td>筋 肉</td><td>37.5 ± 14.9</td><td>86.9 ± 23.9</td><td>75.7 ± 15.3</td><td>16.2 ± 3.6</td><td>6.7 ± 1.3</td></tr> <tr><td>鼻 周 辺*</td><td>19.89 ± 5.58</td><td>3.06 ± 1.38</td><td>1.05 ± 0.59</td><td>0.12 ± 0.04</td><td>0.08 ± 0.04</td></tr> </tbody> </table> <p>*: 投与量に対する%</p>	組 織	放射能濃度(μg. eq./mL or g)					30分	2時間	6時間	24時間	48時間	血 液	162.7 ± 55.7	359.5 ± 97.3	352.7 ± 77.8	88.5 ± 20.7	36.7 ± 9.0	血 漿	203.5 ± 74.7	403.3 ± 117.3	407.1 ± 106.2	111.7 ± 25.2	56.3 ± 14.2	皮 膚	146.8 ± 25.3	396.3 ± 119.3	494.2 ± 97.2	174.9 ± 25.0	97.5 ± 16.6	大 脳	21.9 ± 9.1	26.9 ± 5.8	31.9 ± 12.0	8.8 ± 2.6	5.0 ± 1.2	小 脳	21.2 ± 8.2	28.8 ± 6.2	30.5 ± 10.5	9.5 ± 3.2	5.6 ± 1.4	脳下垂体	93.3 ± 23.2	108.9 ± 63.2	129.3 ± 49.5	37.9 ± 6.9	29.9 ± 9.6	甲 状 腺	7704.5 ± 2400.3	134790.4 ± 32526.2	857658.3 ± 156048.9	909275.7 ± 56368.9	1235319.5 ± 383132.4	心 臓	70.5 ± 25.9	113.9 ± 30.8	117.5 ± 30.7	38.0 ± 10.2	14.0 ± 3.3	肺	100.5 ± 29.4	219.3 ± 45.7	215.1 ± 41.4	61.1 ± 13.6	27.1 ± 5.5	胸 腺	69.4 ± 23.1	127.3 ± 33.5	119.3 ± 31.3	30.0 ± 8.6	17.6 ± 5.8	脂 肪	25.4 ± 7.8	75.3 ± 14.0	68.5 ± 20.1	17.7 ± 2.9	7.7 ± 1.9	腎 臓	227.5 ± 50.7	614.4 ± 153.6	546.4 ± 140.8	117.1 ± 17.7	45.9 ± 11.6	副 腎	89.3 ± 36.8	108.8 ± 21.5	115.8 ± 23.9	28.4 ± 7.8	17.0 ± 1.5	肝 臓	160.8 ± 69.5	323.2 ± 82.9	174.9 ± 53.8	54.8 ± 11.4	39.9 ± 9.4	膀 胱	724.9 ± 290.5	984.4 ± 292.5	1331.1 ± 261.1	82.0 ± 17.4	45.2 ± 9.9	骨 髄	69.4 ± 33.5	186.0 ± 53.7	169.1 ± 48.0	53.1 ± 9.9	18.3 ± 1.8	筋 肉	37.5 ± 14.9	86.9 ± 23.9	75.7 ± 15.3	16.2 ± 3.6	6.7 ± 1.3	鼻 周 辺*	19.89 ± 5.58	3.06 ± 1.38	1.05 ± 0.59	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.04
	組 織		放射能濃度(μg. eq./mL or g)																																																																																																																					
		30分	2時間	6時間	24時間	48時間																																																																																																																		
血 液	162.7 ± 55.7	359.5 ± 97.3	352.7 ± 77.8	88.5 ± 20.7	36.7 ± 9.0																																																																																																																			
血 漿	203.5 ± 74.7	403.3 ± 117.3	407.1 ± 106.2	111.7 ± 25.2	56.3 ± 14.2																																																																																																																			
皮 膚	146.8 ± 25.3	396.3 ± 119.3	494.2 ± 97.2	174.9 ± 25.0	97.5 ± 16.6																																																																																																																			
大 脳	21.9 ± 9.1	26.9 ± 5.8	31.9 ± 12.0	8.8 ± 2.6	5.0 ± 1.2																																																																																																																			
小 脳	21.2 ± 8.2	28.8 ± 6.2	30.5 ± 10.5	9.5 ± 3.2	5.6 ± 1.4																																																																																																																			
脳下垂体	93.3 ± 23.2	108.9 ± 63.2	129.3 ± 49.5	37.9 ± 6.9	29.9 ± 9.6																																																																																																																			
甲 状 腺	7704.5 ± 2400.3	134790.4 ± 32526.2	857658.3 ± 156048.9	909275.7 ± 56368.9	1235319.5 ± 383132.4																																																																																																																			
心 臓	70.5 ± 25.9	113.9 ± 30.8	117.5 ± 30.7	38.0 ± 10.2	14.0 ± 3.3																																																																																																																			
肺	100.5 ± 29.4	219.3 ± 45.7	215.1 ± 41.4	61.1 ± 13.6	27.1 ± 5.5																																																																																																																			
胸 腺	69.4 ± 23.1	127.3 ± 33.5	119.3 ± 31.3	30.0 ± 8.6	17.6 ± 5.8																																																																																																																			
脂 肪	25.4 ± 7.8	75.3 ± 14.0	68.5 ± 20.1	17.7 ± 2.9	7.7 ± 1.9																																																																																																																			
腎 臓	227.5 ± 50.7	614.4 ± 153.6	546.4 ± 140.8	117.1 ± 17.7	45.9 ± 11.6																																																																																																																			
副 腎	89.3 ± 36.8	108.8 ± 21.5	115.8 ± 23.9	28.4 ± 7.8	17.0 ± 1.5																																																																																																																			
肝 臓	160.8 ± 69.5	323.2 ± 82.9	174.9 ± 53.8	54.8 ± 11.4	39.9 ± 9.4																																																																																																																			
膀 胱	724.9 ± 290.5	984.4 ± 292.5	1331.1 ± 261.1	82.0 ± 17.4	45.2 ± 9.9																																																																																																																			
骨 髄	69.4 ± 33.5	186.0 ± 53.7	169.1 ± 48.0	53.1 ± 9.9	18.3 ± 1.8																																																																																																																			
筋 肉	37.5 ± 14.9	86.9 ± 23.9	75.7 ± 15.3	16.2 ± 3.6	6.7 ± 1.3																																																																																																																			
鼻 周 辺*	19.89 ± 5.58	3.06 ± 1.38	1.05 ± 0.59	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.04																																																																																																																			
血液-脳関門通過性	移行すると推定される。																																																																																																																							
胎児への移行性	<p>移行すると推定される。</p> <p>〈参考〉</p> <p>妊娠ラットにおける胎盤移行性<sup>30)</sup></p> <p>妊娠19日目のラットに<sup>125</sup>I 標識したデスマプレシン酢酸塩水和物0.3μg/head(約1μg/kg)を鼻腔内投与後30分、2時間、6時間および24時間の組織内放射能濃度およびオートラジオグラフィから胎盤移行性を検討した。その結果、胎盤通過性があるものと推定された。なお投与30分後の胎児における放射線濃度は母体血漿の約1/10であった。</p>																																																																																																																							

分	胎児への移行性	<p>妊娠19日目のラットに、<sup>125</sup>I標識したデスマプレシン酢酸塩水和物0.3μg/headを鼻腔内投与後の放射能濃度 (mean±S.D., n=4)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組 織</th> <th colspan="4"><sup>125</sup>I(pg. eq./mL or g)</th> </tr> <tr> <th>30分</th> <th>2時間</th> <th>6時間</th> <th>24時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>血 液</td><td>198.0±68.7</td><td>756.0±285.6</td><td>525.4±56.0</td><td>106.0±16.8</td></tr> <tr><td>血 漿</td><td>230.5±62.1</td><td>856.2±347.7</td><td>622.6±79.5</td><td>117.2±21.5</td></tr> <tr><td>甲 状 腺</td><td>4922.3±1499.6</td><td>88215.6±22423.1</td><td>694911.9±97258.2</td><td>1168018.7±157192.9</td></tr> <tr><td>腎 臓</td><td>484.4±107.9</td><td>1671.9±508.3</td><td>1839.6±116.8</td><td>369.9±62.8</td></tr> <tr><td>卵 巢</td><td>88.2±28.6</td><td>381.7±110.9</td><td>331.3±49.6</td><td>127.0±10.3</td></tr> <tr><td>子 宮</td><td>120.8±44.5</td><td>495.3±104.0</td><td>439.9±26.3</td><td>153.6±33.3</td></tr> <tr><td>羊 膜</td><td>53.7±23.0</td><td>342.3±103.4</td><td>311.5±60.4</td><td>151.8±44.3</td></tr> <tr><td>羊 水</td><td>9.3±1.0</td><td>152.8±71.9</td><td>342.4±54.2</td><td>219.0±33.9</td></tr> <tr><td>胎 盤</td><td>83.2±29.4</td><td>579.9±114.1</td><td>433.4±59.3</td><td>158.0±34.6</td></tr> <tr><td>膀 胱</td><td>714.6±67.0</td><td>751.9±185.6</td><td>477.2±96.5</td><td>113.2±36.3</td></tr> <tr><td>胃</td><td>7286.8±1458.1</td><td>5999.7±1204.9</td><td>2123.6±285.0</td><td>507.9±119.7</td></tr> <tr><td>小 腸</td><td>1590.8±334.4</td><td>5898.3±982.7</td><td>892.3±123.7</td><td>86.8±38.0</td></tr> <tr><td>大 腸</td><td>107.2±36.9</td><td>493.5±100.8</td><td>3038.3±206.8</td><td>70.7±15.2</td></tr> <tr><td>胎児血液</td><td>36.4±10.4</td><td>368.1±123.2</td><td>397.7±60.6</td><td>123.3±18.4</td></tr> <tr><td>胎児血漿</td><td>45.9±11.7</td><td>375.3±127.1</td><td>408.6±59.0</td><td>141.4±17.5</td></tr> <tr><td>胎 児 脳</td><td>17.4±5.7</td><td>197.8±73.2</td><td>137.6±20.8</td><td>71.1±22.7</td></tr> <tr><td>胎 児 肺</td><td>23.8±12.7</td><td>282.1±94.9</td><td>259.3±44.3</td><td>137.5±31.0</td></tr> <tr><td>胎児肝臓</td><td>25.2±12.8</td><td>339.9±116.8</td><td>273.0±67.1</td><td>175.3±54.2</td></tr> <tr><td>胎児腎臓</td><td>27.2±7.7</td><td>357.8±122.2</td><td>360.9±19.2</td><td>180.4±54.4</td></tr> <tr><td>胎児心臓</td><td>29.0±12.9</td><td>243.7±58.5</td><td>232.5±22.9</td><td>138.5±23.7</td></tr> <tr><td>胎児カーカス</td><td>21.8±6.8</td><td>266.7±73.9</td><td>359.3±21.3</td><td>483.8±65.6</td></tr> <tr><td>鼻 周 辺*</td><td>27.33±3.39</td><td>3.79±1.08</td><td>1.77±0.96</td><td>0.44±0.18</td></tr> <tr><td>胃内容物*</td><td>48.84±5.76</td><td>13.79±6.70</td><td>3.60±0.50</td><td>1.16±0.39</td></tr> </tbody> </table> <p>*: 投与量に対する%</p>	組 織	<sup>125</sup> I(pg. eq./mL or g)				30分	2時間	6時間	24時間	血 液	198.0±68.7	756.0±285.6	525.4±56.0	106.0±16.8	血 漿	230.5±62.1	856.2±347.7	622.6±79.5	117.2±21.5	甲 状 腺	4922.3±1499.6	88215.6±22423.1	694911.9±97258.2	1168018.7±157192.9	腎 臓	484.4±107.9	1671.9±508.3	1839.6±116.8	369.9±62.8	卵 巢	88.2±28.6	381.7±110.9	331.3±49.6	127.0±10.3	子 宮	120.8±44.5	495.3±104.0	439.9±26.3	153.6±33.3	羊 膜	53.7±23.0	342.3±103.4	311.5±60.4	151.8±44.3	羊 水	9.3±1.0	152.8±71.9	342.4±54.2	219.0±33.9	胎 盤	83.2±29.4	579.9±114.1	433.4±59.3	158.0±34.6	膀 胱	714.6±67.0	751.9±185.6	477.2±96.5	113.2±36.3	胃	7286.8±1458.1	5999.7±1204.9	2123.6±285.0	507.9±119.7	小 腸	1590.8±334.4	5898.3±982.7	892.3±123.7	86.8±38.0	大 腸	107.2±36.9	493.5±100.8	3038.3±206.8	70.7±15.2	胎児血液	36.4±10.4	368.1±123.2	397.7±60.6	123.3±18.4	胎児血漿	45.9±11.7	375.3±127.1	408.6±59.0	141.4±17.5	胎 児 脳	17.4±5.7	197.8±73.2	137.6±20.8	71.1±22.7	胎 児 肺	23.8±12.7	282.1±94.9	259.3±44.3	137.5±31.0	胎児肝臓	25.2±12.8	339.9±116.8	273.0±67.1	175.3±54.2	胎児腎臓	27.2±7.7	357.8±122.2	360.9±19.2	180.4±54.4	胎児心臓	29.0±12.9	243.7±58.5	232.5±22.9	138.5±23.7	胎児カーカス	21.8±6.8	266.7±73.9	359.3±21.3	483.8±65.6	鼻 周 辺*	27.33±3.39	3.79±1.08	1.77±0.96	0.44±0.18	胃内容物*	48.84±5.76	13.79±6.70	3.60±0.50	1.16±0.39
	組 織	<sup>125</sup> I(pg. eq./mL or g)																																																																																																																												
		30分	2時間	6時間	24時間																																																																																																																									
	血 液	198.0±68.7	756.0±285.6	525.4±56.0	106.0±16.8																																																																																																																									
	血 漿	230.5±62.1	856.2±347.7	622.6±79.5	117.2±21.5																																																																																																																									
	甲 状 腺	4922.3±1499.6	88215.6±22423.1	694911.9±97258.2	1168018.7±157192.9																																																																																																																									
	腎 臓	484.4±107.9	1671.9±508.3	1839.6±116.8	369.9±62.8																																																																																																																									
	卵 巢	88.2±28.6	381.7±110.9	331.3±49.6	127.0±10.3																																																																																																																									
	子 宮	120.8±44.5	495.3±104.0	439.9±26.3	153.6±33.3																																																																																																																									
	羊 膜	53.7±23.0	342.3±103.4	311.5±60.4	151.8±44.3																																																																																																																									
	羊 水	9.3±1.0	152.8±71.9	342.4±54.2	219.0±33.9																																																																																																																									
	胎 盤	83.2±29.4	579.9±114.1	433.4±59.3	158.0±34.6																																																																																																																									
	膀 胱	714.6±67.0	751.9±185.6	477.2±96.5	113.2±36.3																																																																																																																									
	胃	7286.8±1458.1	5999.7±1204.9	2123.6±285.0	507.9±119.7																																																																																																																									
	小 腸	1590.8±334.4	5898.3±982.7	892.3±123.7	86.8±38.0																																																																																																																									
	大 腸	107.2±36.9	493.5±100.8	3038.3±206.8	70.7±15.2																																																																																																																									
	胎児血液	36.4±10.4	368.1±123.2	397.7±60.6	123.3±18.4																																																																																																																									
	胎児血漿	45.9±11.7	375.3±127.1	408.6±59.0	141.4±17.5																																																																																																																									
	胎 児 脳	17.4±5.7	197.8±73.2	137.6±20.8	71.1±22.7																																																																																																																									
	胎 児 肺	23.8±12.7	282.1±94.9	259.3±44.3	137.5±31.0																																																																																																																									
胎児肝臓	25.2±12.8	339.9±116.8	273.0±67.1	175.3±54.2																																																																																																																										
胎児腎臓	27.2±7.7	357.8±122.2	360.9±19.2	180.4±54.4																																																																																																																										
胎児心臓	29.0±12.9	243.7±58.5	232.5±22.9	138.5±23.7																																																																																																																										
胎児カーカス	21.8±6.8	266.7±73.9	359.3±21.3	483.8±65.6																																																																																																																										
鼻 周 辺*	27.33±3.39	3.79±1.08	1.77±0.96	0.44±0.18																																																																																																																										
胃内容物*	48.84±5.76	13.79±6.70	3.60±0.50	1.16±0.39																																																																																																																										
布	乳汁中への移行性	<p>移行すると推定される。</p> <p>〈参考〉</p> <p>授乳ラットにおける乳汁移行性<sup>30)</sup></p> <p>授乳ラットに<sup>125</sup>I標識したデスマ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<sup>125</sup>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。</p> <p>授乳ラットに<sup>125</sup>I標識したデスマプレシン酢酸塩水和物0.3μg/headを鼻腔内投与後の乳汁中および血漿中放射能濃度 (mean±S.D., n=4)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">時 間</th> <th colspan="2">放射能濃度(pg. eq./mL)</th> </tr> <tr> <th>乳 汁 中</th> <th>血 漿 中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>30分</td><td>373.8 ± 68.5</td><td>264.8 ± 27.0</td></tr> <tr><td>2時間</td><td>2095.6 ± 697.5</td><td>456.8 ± 68.3</td></tr> <tr><td>6時間</td><td>9808.7 ± 1273.0</td><td>287.3 ± 87.8</td></tr> <tr><td>24時間</td><td>4721.1 ± 1772.1</td><td>55.0 ± 9.7</td></tr> </tbody> </table>	時 間	放射能濃度(pg. eq./mL)		乳 汁 中	血 漿 中	30分	373.8 ± 68.5	264.8 ± 27.0	2時間	2095.6 ± 697.5	456.8 ± 68.3	6時間	9808.7 ± 1273.0	287.3 ± 87.8	24時間	4721.1 ± 1772.1	55.0 ± 9.7																																																																																																											
	時 間	放射能濃度(pg. eq./mL)																																																																																																																												
乳 汁 中		血 漿 中																																																																																																																												
30分	373.8 ± 68.5	264.8 ± 27.0																																																																																																																												
2時間	2095.6 ± 697.5	456.8 ± 68.3																																																																																																																												
6時間	9808.7 ± 1273.0	287.3 ± 87.8																																																																																																																												
24時間	4721.1 ± 1772.1	55.0 ± 9.7																																																																																																																												
	髄液への移行性	移行すると推定される。																																																																																																																												
	その他の組織への移行性	「体組織への分布」の項参照																																																																																																																												

代 謝	代謝部位及び代謝経路	<p>代謝部位：肝臓及び腎臓で代謝されると推定される。</p> <p>代謝経路：不詳</p> <p>〈参考：ウサギ、ラットでの試験データ〉</p> <p>鼻腔内に投与されたデスマプレシン酢酸塩水和物の代謝経路については、フェリングAB社でウサギ鼻粘膜ホモジネートを用いて検討されており、prolyl endopeptidase(推定)によりC末側から2個のアミノ酸が加水分解されると報告されている<sup>31)</sup>。さらに雄性ラットに<sup>125</sup>I標識したデスマプレシン酢酸塩水和物を鼻腔内投与し、組織内の代謝物についてラジオHPLCで検討した結果から全身循環移行後は、低分子ペプチドおよびアミノ酸にまで代謝されると考えられる。</p>
	代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種とその比率	不詳
	初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
	代謝物の活性の有無及び比率	代謝産物は不詳
	活性代謝物の速度論的パラメータ	不詳

排泄	排泄部位、排泄率、排泄速度 <sup>25)</sup>	<p>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60%程度が尿中に排泄される。</p> <p>〈参考〉</p> <p>雄性ラットに<sup>125</sup>I標識したデスモプレシン酢酸塩水和物を静脈内投与、皮下投与および鼻腔内投与した時の尿・糞中への累積排泄率</p> <p>雄性ラットに<sup>125</sup>I標識したデスモプレシン酢酸塩水和物0.2<math>\mu</math>g/head(約1<math>\mu</math>g/kg)を投与後の尿・糞中への放射能の排泄は、静脈内投与、皮下投与およ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、皮下投与および鼻腔内投与では尿中排泄の遅れが認められた。これは皮下投与および鼻腔内投与の場合、<sup>125</sup>I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、皮下投与およ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。</p> <p style="text-align: right;">(mean <math>\pm</math> S.D., n=4)</p>
	排泄	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>静脈内投与<sup>29)</sup></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>皮下投与<sup>32)</sup></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>鼻腔内投与<sup>29)</sup></p> </div> </div>
透析等による除去率	腹膜透析	該当資料なし
	血液透析	該当資料なし
	直接血液灌流	該当資料なし

## 8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>警告内容とその理由</p>	<p>●デスマプレシン・スプレー10協和</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>【警告】</b>          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。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p> </div> <p>欧米においてデスマプレシン経鼻製剤を夜尿症に対し使用した例で「低ナトリウム血症による痙攣」が集積された等の理由から、この適応が削除され、経口剤への切り換えが勧められている(中枢性尿崩症については変更なし)。</p> <p>日本においては①経口剤が承認されていない②水分摂取管理の指導が徹底されているという点で背景が異なるため、同様の措置は行われませんが、夜尿症の適応を有するデスマプレシン・スプレー10協和については、水中毒の予防において重要な「水分摂取管理」に関する説明・指導について、特に注意を喚起するため「警告」欄を設けた。</p>
<p>禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)</p>	<p>●デスマプレシン・スプレー10協和</p> <p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b>          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。]</p>
<p>効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由</p>	<p>設定されていない。</p>
<p>用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由</p>	<p>設定されていない。</p>
<p>慎重投与内容とその理由</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。]</li> <li>2) 下垂体前葉不全を伴う患者[病状が不安定なため、水中毒等が発現しやすい。(デスマプレシン点鼻液0.01%協和・スプレー2.5協和)][水中毒が発現しやすい。(デスマプレシン・スプレー10協和)]</li> <li>3) アレルギー性鼻炎を起こしたことがある患者</li> <li>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。]</li> <li>5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol> </div> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤は弱いながら昇圧作用、血管収縮作用を有し、上記疾患の病状に悪影響を及ぼすおそれがあるので、投与する必要がある場合には少量から投与を開始し、通常より長期間かけて増量し維持量は少量とすることが必要である。</li> <li>2) 下垂体前葉不全を伴うと尿崩症では臨床症状の発現に不安定なことがある。この為本剤による治療に先立ち、ハイドロコチゾン、甲状腺ホルモン、ヒト成長ホルモン等の補償療法を行い、状態を十分観察したのち投与するのが望ましいとされている。</li> <li>3) 4) 本剤は鼻腔内投与の製剤であり、アレルギー性鼻炎、鼻疾患を有する患者に投与した場合、薬物吸収動態が安定しないおそれがある。</li> <li>5) 本剤は主薬のデスマプレシン酢酸塩水和物の他に、日局クロロブタノール(防腐剤)を含有する(デスマプレシン点鼻液0.01%協和・スプレー2.5協和)ことから、これに過敏症の既往のある患者には慎重に投与する必要がある。</li> </ol>

重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和

- 1) 多飲・多尿・低比重尿を示す疾患として中枢性尿崩症(バソプレシン感受性尿崩症)・心因性多飲症・腎性尿崩症・高カルシウム血症に基づく多尿症がある。これら各種疾患に基づく多尿を鑑別し、バソプレシン欠乏による尿崩症のみに使用すること。
- 2) 渴中枢異常を伴う症候性尿崩症の患者では水出納のバランスがくずれやすいので、本剤投与中は血清ナトリウム値に十分注意すること。
- 3) 本剤投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意すること。
  - (1) 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。
  - (2) 適正な飲水量、適正な用法の習得並びに維持量を決定するまで、入院するなど必要な処置をとることが望ましい。
  - (3) 本剤投与中は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)の発現に十分注意すること。
- 4) 水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること。
  - (1) 指示された飲水量、用法・用量を厳守すること。
  - (2) 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患者を合併している場合は特に注意すること。
  - (3) 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。
  - (4) 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。
- 5) 尿量が自然に減少する患者がいるので観察を十分にし漫然と投与しないこと。

- 1) 1日尿量が5L以上にもなる多尿症と単に臨床症状のみでは鑑別が不可能なことがある。
- 2) 渴中枢に異常を来すと飲水量の減少から電解質異常を認めることがある。
- 3) 水分停留に基づく一般症状及び過量投与例と思われたデスマプレシン点鼻液協和の臨床成績から判断した。98例の臨床試験では5例の過量投与と思われる症状が認められ、これらは、一回投与量の減量(4例)、投与回数の増加による一回投与量の減量(1例)によりこれらの症状は消失した。
- 4) 水中毒の予防には、「水分摂取管理」について患者やその家族への説明・指導が重要であることから、その重要性及び具体的な方法を記録した。
- 5) 頭部外傷による尿崩症の場合は自然治癒することがある。又、視床下部にある浸透圧受容器の感受性の変化による尿量が自然減少することがある。



重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

●デスモプレシン・スプレー10協和

- 1) 本剤投与中に**水中毒**症状を来すことがあるので、次の点に注意すること。
  - (1) 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。
  - (2) 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。
  - (3) 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。
- 2) **水中毒の発現を予防**するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること
  - (1) 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。
  - (2) 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。
  - (3) **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。
  - (4) 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に報告すること。
- 3) 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<sup>33),34)</sup>。
- 4) 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。
- 5) 本剤は原則として**6歳以上**の患者に使用すること。

- 1) 本剤投与中の**水中毒**に関する注意を記載している。
  - (1) 水中毒を防ぐため、本剤投与中の水分摂取と本剤投与量の厳守について記載した。
  - (2) 本剤を1週間以上続ける場合には水中毒を防ぐため、血漿浸透圧および血清ナトリウム値の検査の実施が必要と考えられる。
  - (3) 早期に水中毒の発現を確認するために、目安となる症状を記載している。

<p><b>重要な基本的注意とその理由及び処置方法</b></p>	<p>2) 水中毒の予防には、「水分摂取管理」について患者やその家族への説明・指導が重要であることから、その重要性及び具体的な方法を記載した。</p> <p>3) 本剤は夜尿症の中でも尿浸透圧あるいは、尿比重の低下を伴う夜間尿浸透圧低下型が推定される病型に効果が高いことが判明している。この病型は本剤使用前の無治療観察期に、夜尿翌朝起床時尿を採取し、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で推定できる。そのため、本剤使用前に観察期間を設け、尿浸透圧、尿比重の低下を確認してから本剤を使用する。</p> <p><b>参考)</b>  <b>夜尿症の類型診断基準<sup>35)</sup></b></p> <table border="1" data-bbox="432 517 1465 931"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">多量遺尿型</th> <th rowspan="2">排尿機能未熟型</th> <th colspan="2">混合型</th> </tr> <tr> <th>低浸透圧型</th> <th>正常浸透圧型</th> <th>低浸透圧型</th> <th>正常浸透圧型</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>夜間尿量</td> <td>6~9歳 10歳以上</td> <td colspan="2">≥200mL ≥250mL</td> <td>≤200mL ≤250mL</td> <td colspan="2">≥200mL ≥250mL</td> </tr> <tr> <td>尿浸透圧</td> <td></td> <td>≤800mOsm/L</td> <td>≥801mOsm/L</td> <td>≥801mOsm/L</td> <td>≤800mOsm/L</td> <td>≥801mOsm/L</td> </tr> <tr> <td>尿比重</td> <td></td> <td>≤1.022</td> <td>≥1.023</td> <td>≥1.023</td> <td>≤1.022</td> <td>≥1.023</td> </tr> <tr> <td>機能的最大膀胱容量</td> <td>6~9歳 10歳以上</td> <td colspan="2">≥200mL ≥250mL</td> <td>≤200mL ≤250mL</td> <td colspan="2">≤200mL ≤250mL</td> </tr> <tr> <td>日中の排尿回数</td> <td>6~9歳 10歳以上</td> <td colspan="2">≤7回 ≤6回</td> <td>≥7回 ≥6回</td> <td colspan="2">≥7回 ≥6回</td> </tr> <tr> <td>昼間遺尿</td> <td></td> <td colspan="2">なし</td> <td>ときにあり</td> <td colspan="2">ときにあり</td> </tr> </tbody> </table> <p>4) 夜尿症は自然に治癒する傾向があるので、病状を確認しながら使用する。</p> <p>5) 幼児(6歳未満)の夜尿は生理的なものと考えられるので、6歳以上の患者への使用を原則としている。</p>			多量遺尿型		排尿機能未熟型	混合型		低浸透圧型	正常浸透圧型	低浸透圧型	正常浸透圧型	夜間尿量	6~9歳 10歳以上	≥200mL ≥250mL		≤200mL ≤250mL	≥200mL ≥250mL		尿浸透圧		≤800mOsm/L	≥801mOsm/L	≥801mOsm/L	≤800mOsm/L	≥801mOsm/L	尿比重		≤1.022	≥1.023	≥1.023	≤1.022	≥1.023	機能的最大膀胱容量	6~9歳 10歳以上	≥200mL ≥250mL		≤200mL ≤250mL	≤200mL ≤250mL		日中の排尿回数	6~9歳 10歳以上	≤7回 ≤6回		≥7回 ≥6回	≥7回 ≥6回		昼間遺尿		なし		ときにあり	ときにあり	
				多量遺尿型			排尿機能未熟型	混合型																																														
		低浸透圧型	正常浸透圧型	低浸透圧型	正常浸透圧型																																																	
夜間尿量	6~9歳 10歳以上	≥200mL ≥250mL		≤200mL ≤250mL	≥200mL ≥250mL																																																	
尿浸透圧		≤800mOsm/L	≥801mOsm/L	≥801mOsm/L	≤800mOsm/L	≥801mOsm/L																																																
尿比重		≤1.022	≥1.023	≥1.023	≤1.022	≥1.023																																																
機能的最大膀胱容量	6~9歳 10歳以上	≥200mL ≥250mL		≤200mL ≤250mL	≤200mL ≤250mL																																																	
日中の排尿回数	6~9歳 10歳以上	≤7回 ≤6回		≥7回 ≥6回	≥7回 ≥6回																																																	
昼間遺尿		なし		ときにあり	ときにあり																																																	
<p><b>相互作用</b></p>	<p>併用禁忌とその理由 設定されていない。</p> <p>併用注意とその理由</p> <table border="1" data-bbox="400 1249 1465 1496"> <thead> <tr> <th colspan="3">併用注意(併用に注意すること)</th> </tr> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等</td> <td>低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清Na、血漿浸透圧等をモニターすること。</td> <td>左記薬剤は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。</td> </tr> </tbody> </table>	併用注意(併用に注意すること)			薬剤名	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	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清Na、血漿浸透圧等をモニターすること。	左記薬剤は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。																																												
併用注意(併用に注意すること)																																																						
薬剤名	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	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清Na、血漿浸透圧等をモニターすること。	左記薬剤は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。																																																				

副作用	副作用の概要	<p>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和</p> <p>本剤の承認時までの調査及び1982年4月までの市販後の副作用頻度調査、デスマプレシン・スプレー2.5協和の承認時までの調査において1,305例中、副作用の発現例は159例(発現率12.2%)、237件であった。主な副作用は、頭痛66件(5.1%)、嘔気・嘔吐41件(3.1%)、浮腫25件(1.9%)、鼻粘膜刺激21件(1.6%)、水中毒〔低ナトリウム血症〕20件(1.5%)等であった。</p> <p>また、本剤と同一成分であるデスマプレシン・スプレー10協和の承認時までの調査及び市販後の使用成績調査においては1,015例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は36例(発現率3.6%)、60件であった。主な副作用は頭痛6件(0.6%)、ヘモグロビン減少5件(0.5%)、食欲不振、嘔気各4件(0.4%)、顔面浮腫3件(0.3%)、嘔吐、腹痛、鼻出血、発熱、不眠、傾眠、鼻部不快感、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、BUN上昇、ヘマトクリット減少、尿蛋白陽性化各2件(0.2%)等であった。(スプレー10再審査終了時)</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒があらわれることがあるので、過量な水分の摂取には十分注意し、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。(頻度不明：国外報告、国内自発報告に基づく)</p> <p>2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用(点鼻液、スプレー2.5、スプレー10)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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">0.5～5%未満</th> <th style="text-align: center;">0.5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">代謝</td> <td style="text-align: center;">浮腫、低ナトリウム血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精神神経系</td> <td style="text-align: center;">頭痛</td> <td style="text-align: center;">強直性痙攣、眠気、めまい、不眠</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">過敏症</td> <td></td> <td style="text-align: center;">全身痒痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">消化器</td> <td style="text-align: center;">嘔気・嘔吐</td> <td style="text-align: center;">食欲不振、腹痛</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">循環器</td> <td></td> <td style="text-align: center;">顔面蒼白、のぼせ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td style="text-align: center;">鼻粘膜刺激</td> <td style="text-align: center;">鼻炎、発汗、全身倦怠感、鼻出血、発熱</td> </tr> </tbody> </table>		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		全身痒痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹	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
		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		全身痒痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹																					
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																					

副作用の概要

●デスマプレシン・スプレー2.5協和

本剤の承認時までの調査、デスマプレシン点鼻液協和の承認時までの調査及び1982年4月までの市販後の副作用頻度調査において1,305例中、副作用の発現例は159例(発現率12.2%)、237件であった。主な副作用は、頭痛66件(5.1%)、嘔気・嘔吐41件(3.1%)、浮腫25件(1.9%)、鼻粘膜刺激21件(1.6%)、水中毒〔低ナトリウム血症〕20件(1.5%)等であった。

また、本剤と同一成分であるデスマプレシン・スプレー10協和の承認時までの調査及び市販後の使用成績調査においては1,015例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は36例(発現率3.6%)、60件であった。主な副作用は頭痛6件(0.6%)、ヘモグロビン減少5件(0.5%)、食欲不振、嘔気各4件(0.4%)、顔面浮腫3件(0.3%)、嘔吐、腹痛、鼻出血、発熱、不眠、傾眠、鼻部不快感、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、BUN上昇、ヘマトクリット減少、尿蛋白陽性化各2件(0.2%)等であった。(スプレー10再審査終了時)

1) 重大な副作用

脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒があらわれることがあるので、過量な水分の摂取には十分注意し、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。(頻度不明: 国外報告、国内自発報告に基づく)

2) その他の副作用

次のような副作用(点鼻液、スプレー2.5、スプレー10)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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	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		全身痒痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹
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

副作用

副作用の概要

●デスマプレシン・スプレー10協和

本剤の承認時までの調査315例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は31例（発現率9.8%）、54件であった。

主な副作用は、頭痛、食欲不振各4件（1.3%）、嘔気、顔面浮腫各3件（1.0%）、嘔吐、腹痛、鼻出血、発熱、不眠、鼻部不快感各2件（0.6%）等であった。また、主な臨床検査値異常はヘモグロビン減少5件（1.6%）、尿蛋白陽性化2件（0.6%）、ヘマトクリット減少2件（0.6%）、BUN上昇2件（0.6%）、AST（GOT）上昇1件（0.3%）、ALT（GPT）上昇1件（0.3%）等であった。

本剤の市販後の使用成績調査700例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は5例（発現率0.7%）、6件であった。

副作用は、頭痛2件（0.3%）、傾眠、嘔気、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各1件（0.1%）であった。（再審査終了時）

また、本剤と同一成分であるデスマプレシン点鼻液協和の承認時までの調査及び1982年4月までの市販後の副作用頻度調査、デスマプレシン・スプレー2.5協和の承認時までの調査においては1,305例中、副作用の発現例は159例（12.2%）で237件であった。主な副作用は、頭痛66件（5.1%）、嘔気・嘔吐41件（3.1%）、浮腫25件（1.9%）、鼻粘膜刺激21件（1.6%）、水中毒[低ナトリウム血症]20件（1.5%）等であった。

1) 重大な副作用

脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒があらわれることがあるので、過量な水分の摂取には十分注意し、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。（頻度不明：同一成分での国外報告、国内自発報告に基づく）

2) その他の副作用

下記のような副作用（点鼻液、スプレー2.5、スプレー10）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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	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		全身痒痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹
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

副作用

項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査  
値異常一覧

●デスモプレシン点鼻液0.01%協和

本剤の承認時及び1982年4月までの副作用発現状況は以下のとおりである。

対 象 \ 時 期	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (昭和57年4月18日迄)	計
調 査 施 設 数①	37	340	377
調 査 症 例 数②	98	1,152	1,250
副作用発現症例数③	13	143	156
副作用発現件数④	25	208	233
副作用発現症例率(% (③/②)×100)	13.3	12.4	12.5

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (昭和57年4月18日迄)	計
頭 痛	4(4.1)	61(5.30)	65(5.20)
浮 腫	4(4.1)	21(1.82)	25(2.0)
鼻粘膜刺激	3(3.1)	18(1.56)	21(1.68)
嘔気・嘔吐	3(3.1)	37(3.21)	40(3.20)
水 中 毒	2(2.0)	18(1.56)	20(1.60)
蒼 白	2(2.0)	8(0.69)	10(0.80)
不 眠	1(1.0)	1(0.09)	2(0.16)
硬直性痙攣	1(1.0)	1(0.09)	2(0.16)
の ぼ せ	1(1.0)	5(0.43)	6(0.48)
眠 気	1(1.0)	5(0.43)	6(0.48)
冷 感	1(1.0)	-	1(0.08)
発汗・発汗亢進	1(1.0)	4(0.35)	5(0.40)
振 せ ん	1(1.0)	-	1(0.08)
眩 暈	-	1(0.09)	1(0.08)
体 重 増 加	-	1(0.09)	1(0.08)
鼻 閉	-	2(0.17)	2(0.16)
鼻 出 血	-	2(0.17)	2(0.16)
食 欲 不 振	-	2(0.17)	2(0.16)
紅 斑・丘 疹	-	2(0.17)	2(0.16)
肝機能異常	-	1(0.09)	1(0.08)
起立不能(めまい・不快感)	-	2(0.17)	2(0.16)
全身倦怠感	-	4(0.35)	4(0.32)
全身痒痒感	-	3(0.26)	3(0.24)
蕁 麻 疹	-	1(0.09)	1(0.08)
吸乳力低下・不機嫌	-	1(0.09)	1(0.08)
低 体 温	-	1(0.09)	1(0.08)
胸内苦悶感	-	1(0.09)	1(0.08)
発熱・頸部硬直・咽頭痛	-	1(0.09)	1(0.08)
腹 痛	-	1(0.09)	1(0.08)
意 識 障 害	-	1(0.09)	1(0.08)
高 血 圧	-	1(0.09)	1(0.08)
目がかすむ	-	1(0.09)	1(0.08)

副  
作  
用

項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査  
値異常一覧

● **デスモプレシン・スプレー2.5協和** (解析対象症例55例)  
本剤承認時における副作用発現状況及び臨床検査異常発現状況は以下のとおりである。  
副作用発現：めまい感2例(3.6%)、頭痛・嘔気1例(1.8%)

**臨床検査値異常**

臨床検査異常値発現項目および発現頻度

臨床検査項目	検査例数	異常件数 (%)
白血球数↑ (/mm <sup>3</sup> )	51	1(2.0)
AST (GOT) ↑ (U)	54	1(1.9)
ALT (GPT) ↑ (U)	54	1(1.9)
トリグリセライド↑ (mg/dL)	50	1(2.0)
血清Na↓ (mEq/L)	54	2(3.7)
血清Cl↓ (mEq/L)	54	1(1.9)
検査例数	55	
発現例数	4(7.3%)	

いずれの異常も臨床的に問題なかった。

● **デスモプレシン・スプレー10協和**

本剤承認時及び使用成績調査における副作用発現状況及び臨床検査値異常発現状況は以下のとおりである。

**副作用発現状況**

時 期	承認時迄の 状 況	使用成績調査 の累計 <sup>注1)</sup>	合 計
調査施設数 <sup>注2)</sup>	37	90	121
調査施設数	315	700	1015
副作用等の発現症例数	31	5	36
副作用等の発現件数	54	6	60
副作用等の発現症例数	9.84%	0.71%	3.55%
副作用等の種類 <sup>注3)</sup>	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)		
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>4 (1.27%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (0.39%)</b>
食欲不振	4 (1.27%)	0	4 (0.39%)
<b>精神障害</b>	<b>1 (0.32%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.10%)</b>
不眠症	1 (0.32%)	0	1 (0.10%)
<b>神経系障害</b>	<b>7 (2.22%)</b>	<b>3 (0.43%)</b>	<b>10 (0.99%)</b>
* ジスキネジー	1 (0.32%)	0	1 (0.10%)
頭痛	4 (1.27%)	2 (0.29%)	6 (0.59%)
傾眠	1 (0.32%)	1 (0.14%)	2 (0.20%)
睡眠の質低下	1 (0.32%)	0	1 (0.10%)
<b>眼障害</b>	<b>1 (0.32%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.10%)</b>
眼瞼紅斑	1 (0.32%)	0	1 (0.10%)
眼瞼浮腫	1 (0.32%)	0	1 (0.10%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>4 (1.27%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (0.39%)</b>
鼻出血	2 (0.63%)	0	2 (0.20%)
鼻部不快感	2 (0.63%)	0	2 (0.20%)
<b>胃腸障害</b>	<b>6 (1.90%)</b>	<b>1 (0.14%)</b>	<b>7 (0.69%)</b>
腹痛	2 (0.63%)	0	2 (0.20%)
* 下痢	1 (0.32%)	0	1 (0.10%)
悪心	3 (0.95%)	1 (0.14%)	4 (0.39%)
嘔吐	2 (0.63%)	0	2 (0.20%)

副  
作  
用

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	時 期	承認時迄の状 況	使用成績調査の累計 <sup>注1)</sup>	合 計
	<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>7</b>	<b>(2.22%)</b>	<b>0</b>
顔面浮腫	2	(0.63%)	0	2 (0.20%)
疲労	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
倦怠感	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
浮腫	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
発熱	2	(0.63%)	0	2 (0.20%)
* 口渇	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
<b>臨床検査</b>	<b>13</b>	<b>(4.13%)</b>	<b>1 (0.14%)</b>	<b>14 (1.38%)</b>
* ALT(GPT)増加	1	(0.32%)	1 (0.14%)	2 (0.20%)
* ALT(GOT)増加	1	(0.32%)	1 (0.14%)	2 (0.20%)
* LDH増加	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
血液浸透圧低下	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
血中ナトリウム減少	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
* BUN増加	2	(0.63%)	0	2 (0.20%)
* ヘマトクリット減少	2	(0.63%)	0	2 (0.20%)
* ヘモグロビン減少	5	(1.59%)	0	5 (0.49%)
* 血小板数減少	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
* 総蛋白減少	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
* 白血球数減少	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
* 尿中蛋白陽性	2	(0.63%)	0	2 (0.20%)
* 尿中ウロビリリン陽性	1	(0.32%)	0	1 (0.10%)
<p>* 現行の使用上の注意から予測できない副作用。  注1) 再審査期間(平成15年1月31日～平成19年1月30日まで)の集計。  注2) 同一施設の異なる診療科は複数施設として集計。  注3) MedDRA Ver9.1で集計。</p>				
高 齢 者 へ の 投 与	高齢者では生理機能が低下しているため症状を観察しながら慎重に投与すること。			
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、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]			
小児等への投与	●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和 低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。 ●デスマプレシン・スプレー10協和 低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。			
臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし			
過 量 投 与	●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和 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。 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。 ●デスマプレシン・スプレー10協和 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。 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。			



適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

## ●デスマプレシン点鼻液0.01%協和

### 1) 投与时

投与前には吸入を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

### 2) 目盛付点鼻チューブによる鼻腔内投与法

(1) 瓶の中央にあるプラスチック製のつまみを引っ張り保護シールを切り(図①参照)、プラスチック製の保護キャップを外す。

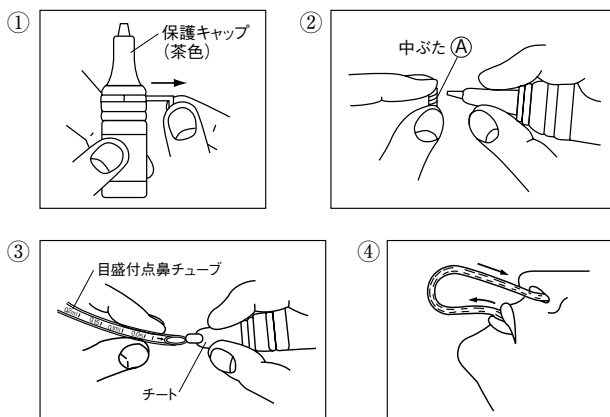
(2) 瓶上部のチートに薬液がたまっていないことを確認し、瓶先端の中ぶた①をひねって取る。(図②参照)

(3) 目盛付点鼻チューブを片手に持ち、もう片方の手で瓶をさかさにして、その先端を点鼻チューブの矢印のついた入口に軽く押しあてる程度に固定する。これだけで薬液はチューブ内にゆっくりと自動的に入っていくので必要な目盛まで薬液がチューブ内に入ったら、チートをチューブから離す。(図③参照)

**注意:**チューブは目盛を手前側にし、目盛が見やすいように水平に持つ。点鼻チューブに入れるのが難しければ、糖尿病用・ツベルクリン用注射器を用いて用量を吸い取り点鼻チューブに移すとよい。

(4) 点鼻チューブの端から1.5~2cmのところを指でつまみ、鼻孔内に差し込む。点鼻チューブの另一端を口にくわえ、息を止め、頭をそらし、短く強く薬液を吹き込む。こうすれば薬は鼻腔内だけに限られ、咽頭にたれてくることはない。

(図④参照)



(5) 使用後は必ずチートに薬液がたまっていないことを確認してから予備キャップ(液漏れ防止用)をかぶせ、次いで茶色の保護キャップをする。点鼻チューブは水で洗ってからよく振って水が残らないようにし、また次の投与时に使う。

\*製品に同封されている「デスマプレシン点鼻液0.01%協和・投与方法と取扱い上の留意点」の説明文書もご参照ください。

### 3) 保管

本剤は冷蔵庫に保管する。なお、旅行等で携行する場合は極力温度差の少ない場所に保管する。

**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。

適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

## ●デスマプレシン・スプレー2.5協和

### 1) 投与時

投与前には吸入を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

### 2) スプレーによる鼻腔内投与法

(1) 容器から保護キャップを外す。 (図①参照)

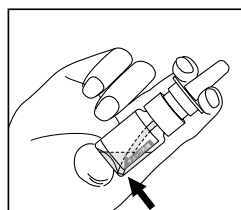
(2) 容器からストッパーを外す。 (図②参照)

(3) 親指で底部を支え、人差指と中指でポンプを押えて容器を持つ。 (図③参照)

**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。



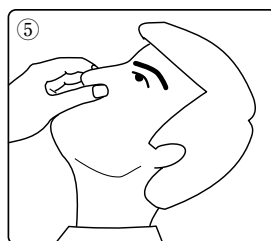
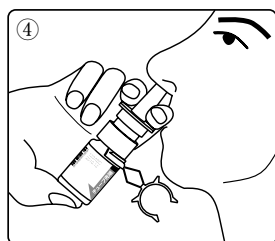
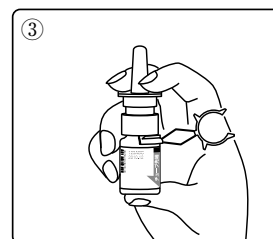
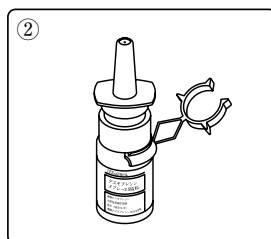
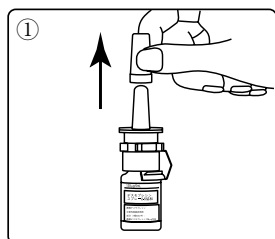
(4) 頭を少し後ろに傾け、ノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーする。

(図④参照)

スプレー回数が複数の場合は、左右の鼻腔に交互にスプレーする。

(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え、鼻から静かに息を吸うようにする。 (図⑤参照)

(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。



\* 製品に同封されている「デスマプレシン・スプレー2.5協和のご使用にあたって」の説明文書もご参照ください。

### 3) 保管

使用しないときは、冷蔵庫等で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。

適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

## ●デスマプレシン・スプレー10協和

### 1) 投与時

投与前には吸入を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

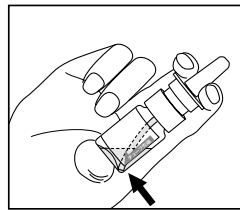
### 2) スプレーによる鼻腔内投与法

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

**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。

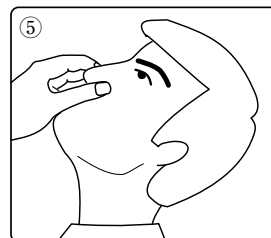
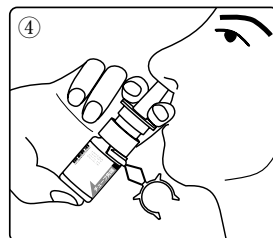
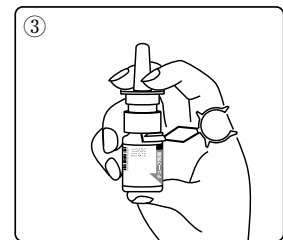
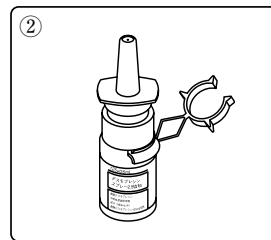
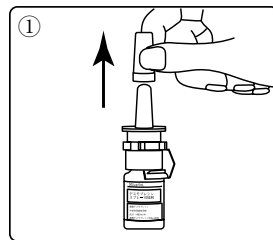


- (4) 頭を少し後ろに傾け、ノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーする。

(図④参照)

スプレー回数が2回の場合は、左右の鼻腔に交互にスプレーする。

- (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え、鼻から静かに息を吸うようにする。 (図⑤参照)
- (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。



\* 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」の説明文書もご参照ください。

<p>適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)</p>	<p>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。</p>
<p>その他の注意</p>	<p>動物実験(ラット)で泌乳低下(母乳の出が悪くなる)の可能性が示唆されている。</p>

## 9. 非臨床試験に関する項目

一 般 薬 理		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 <sup>36)</sup> 。					
試験項目	試験方法	動物	投与経路	投与量 (g/kg)	試験結果		
一般症状観察	Irwinの方法	マウス、♂ (ICR)	s.c.	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし		
		ラット、♂ (SD)		$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし		
中枢神経系に及ぼす影響	自発運動に及ぼす影響	マウス、♂ (ICR)	s.c.	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし		
	麻酔作用				ヘキソバルタピール	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}$	作用なし
	抗痙攣作用				ペンテトラゾール	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}$	作用なし
					電撃痙攣		作用なし
	鎮痛作用				酢酸writhing	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし
					熱板法		作用なし
体温	直腸温	ウサギ、♂ 日本白色種	s.c.	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}$	作用なし		
自律神経系および平滑筋	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	モルモット、♂ Hartley	in vitro $10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, (g/mL)$	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	モルモット、♂ Hartley		$10^{-7}g/mL$ 以上で軽度の弛緩(10~17%)		
		摘出輸精管 ノルアドレナリン	ラット、♂ (SD)		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	モルモット、♂ Hartley		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)	in vitro	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, (g/mL)$	1) $10^{-7}g/mL$ 以上で収縮頻度の増加およ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	

(次頁に続く)

一 般 薬 理

試験項目	試験方法	動物	投与経路	投与量 (g/kg)	試験結果
呼吸・血圧・心電図に対する作用	麻醉下 1) 呼吸数 2) 平均血圧 3) 心拍数 4) 心電図	イヌ、♂ Beagle	i.v.	$3 \times 10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $3 \times 10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $3 \times 10^{-5}$	1) $3 \times 10^{-6}$ 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) $3 \times 10^{-5}$ g/kgで投与直後に増加(6%)、投与5~10分後に減少(9~12%) 4) $3 \times 10^{-5}$ g/kgで投与3~10分後にPR間隔のごく軽度の延長(4~9%)
	無麻醉 1) 血圧 2) 心拍数	ラット、♂ (SD)	intra-nasal	$10^{-7}$ , $10^{-6}$	1) 作用なし 2) 作用なし
血流量に及ぼす影響	麻醉下 1) 大腿動脈血流量 2) 腎動脈血流量	イヌ、♂ Beagle	i.v.	$3 \times 10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $3 \times 10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $3 \times 10^{-5}$	1) $3 \times 10^{-6}$ g/kgで投与30秒後に増加(47%)、 $3 \times 10^{-5}$ g/kgで、投与3~10分後に減少(21~37%) 2) 作用なし
	麻醉下 1) 左心室ピーク収縮期内圧 2) LVdp/dt max	イヌ、♂ Beagle	i.v.	$3 \times 10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $3 \times 10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $3 \times 10^{-5}$	1) 作用なし 2) $3 \times 10^{-5}$ 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	in vitro	$10^{-8}$ , $10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $10^{-5}$ , (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)	s.c. $10^{-8}$ , $10^{-7}$ , $10^{-6}$	作用なし
水及び電解質	無麻醉 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)	intra-nasal	$10^{-7}$ , $10^{-6}$	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
	麻醉下 1) 尿量	麻醉イヌ、♂ Beagle	i.v.	$3 \times 10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $3 \times 10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $3 \times 10^{-5}$	1) $3 \times 10^{-7}$ g/kgで投与10分後に減少(31%)、 $3 \times 10^{-5}$ 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)	s.c. $10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $10^{-4}$	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	in vitro $10^{-8}$ , $10^{-7}$ , $10^{-6}$ (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) GER 2) PFR	麻醉イヌ、♂ Beagle	i.v. $3 \times 10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $3 \times 10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $3 \times 10^{-5}$	1) 作用なし 2) 作用なし

試験項目	動物種または試験条件	投与(処理)経路 期間	投与量(μg/kg/日) または処理濃度	成績 (μg/kg/日)	
				概致略死の量	
単回投与毒性	ラット(雌雄) イヌ(雄)	皮下、静脈内 皮下	2000 2000	概致略死の量 >2000	>2000
反復投与毒性	幼若ラット(雌雄)	皮下、1回/日 4週間	2, 20, 200	無 毒 性 量	2
	ラット(雌雄)	皮下、1回/日 6ヵ月	0.1, 1, 10, 100		1
	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
生殖に及ぼす影響	妊娠前および妊娠初期投与試験 (Segment-I)	ラット	皮下、1回/日	無 毒 性 量	親動物 <sup>a)</sup> :>200 生殖 <sup>b)</sup> :>200 次世代 <sup>c)</sup> :>200
	胎児の器官形成期投与試験 (Segment-II)	ラット	静脈内、1回/日		ラット親動物 <sup>a)</sup> :>241 生殖 <sup>b)</sup> :>241 次世代 <sup>c)</sup> :>241
		ウサギ	皮下、1回/日		ウサギ親動物 <sup>a)</sup> :>200 生殖 <sup>b)</sup> :>200 次世代 <sup>c)</sup> :>200
	周産期および授乳期投与試験 (Segment-III)	ラット	皮下、1回/日		親動物 <sup>a)</sup> :> 20 生殖 <sup>b)</sup> :>200 次世代 <sup>c)</sup> :> 20
抗原性	モルモット マウス	皮下、2回/週×3 腹腔内、1回/週×3	3, 30, 300μg/kg 0.2, 2μg/body	ASA, PCA, PHA反応陰性 PCA反応陰性	
変異原性	復帰突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	1.05-262μg/ 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, 2μg/mL 0.5, 1, 2μg/mL	陰性 陰性
	小核試験	マウス	皮下、1回	0.5, 1, 2mg/kg	陰性
鼻腔内刺激性	ラット	鼻腔内、1日8回 1日	22.4μg/mL×8回	陰性	
		鼻腔内、1日1回 13週間	2, 10	陰性	
類縁物質の毒性	マウス(雄)	静脈内、1回	40	>40	

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

## 10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

有効期間又は使用期限	<ul style="list-style-type: none"> <li>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和 3年（包装に表示の期限内に使用すること）</li> <li>●デスマプレシン・スプレー10協和 2年（包装に表示の期限内に使用すること）</li> </ul>			
貯法・保存条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和 凍結を避けて10℃以下に保存すること</li> <li>●デスマプレシン・スプレー10協和 室温保存</li> </ul>			
薬剤取扱い上の注意点	<p>本剤は劇薬、処方箋医薬品*である。 *注意—医師等の処方箋により使用すること</p>			
承認条件	なし			
包装	<ul style="list-style-type: none"> <li>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和：250<math>\mu</math>g/2.5mL瓶：1瓶</li> <li>●デスマプレシン・スプレー2.5協和：125<math>\mu</math>g/5mL瓶：1瓶</li> <li>●デスマプレシン・スプレー10協和：500<math>\mu</math>g/5mL瓶：1瓶</li> </ul>			
同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：ミニリンメルトOD錠、デスマプレシン注4協和 ※製剤、主剤含量によって適応症が異なります 同効薬：中枢性尿崩症用剤として[日局バソプレシン注射液]、 夜尿症用剤として[プロパンテリン臭化物、アミトリプチリン塩酸塩]</p>			
国際誕生日	1972年12月6日(デンマーク)			
製造・輸入承認年月日 及び承認番号		デスマプレシン点鼻液0.01%協和	デスマプレシン・スプレー2.5協和	デスマプレシン・スプレー10協和
	輸入承認年月日 承認番号	2009年7月1日 22100AMX01749	1999年3月15日 21100AMY00100	2003年1月31日 21500AMY00004
薬価収載年月日	<ul style="list-style-type: none"> <li>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和：2009年9月25日 (デスマプレシン点鼻液協和として1979年4月19日に薬価収載)</li> <li>●デスマプレシン・スプレー2.5協和：1999年7月9日</li> <li>●デスマプレシン・スプレー10協和：2003年6月6日</li> </ul>			
効能・効果追加、用法・ 用量変更追加等の 年月日及びその内容	該当しない			
再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：2010年3月24日 薬事法第14条第2項3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないと判定された。			
再審査期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシン・スプレー2.5協和 該当しない</li> <li>●デスマプレシン・スプレー10協和 4年(2003年1月31日～2007年1月30日;終了)</li> </ul>			
長期投与の可否	本剤は投与期間制限医薬品に該当しない。			
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	<ul style="list-style-type: none"> <li>●デスマプレシン点鼻液0.01%協和：2419700Q1035</li> <li>●デスマプレシン・スプレー2.5協和：2419700R1022</li> <li>●デスマプレシン・スプレー10協和：2419700R2029</li> </ul>			
保険給付上の注意	特になし			



## 11. 文献

	〈文献請求No.〉
1) M. Zaoral, et al.: Collect Czech. Chem. Commun., <b>32</b> , 1242(1967)	FP00487
2) I. Vavra., et al.: Lancet, <b>1</b> , 948(1968)	FP00466
3) 清水倉一, 他: 内科, <b>37</b> , 838(1976)	FP00469
4) 田中敏章, 他: 日児誌, <b>81</b> , 201(1977)	FP00470
5) 鈴木祐吉, 他: 小児科診療, <b>42</b> , 82(1979)	FP00463
6) Dimson S. B.: Lancet, <b>1</b> ,(8024), 1260(1977)	FP00501
7) 赤司俊二: 埼玉小児医療センター医学会誌, <b>2</b> , 1(1985)	FP00502
8) 帆足英一: 小児科, <b>27</b> , 209(1986)	FP00472
9) 相川 務: 日本小児科学会雑誌, <b>94</b> , 2297(1990)	FP00480
10) 田苗綾子, 他: 日内分泌会誌, <b>54</b> , 676(1978)	FP00468
11) 寺野 隆, 他: ホルモンと臨床, <b>44</b> ,(6), 651(1996)	FP00486
12) 帆足英一, 他: 小児科臨床, <b>56</b> ,(5), 965(2003)	FP00503
13) 社内資料: 第I相臨床試験	
14) 赤司俊二, 他: 小児科臨床, <b>48</b> , 2657(1995)	FP00482
15) 帆足英一, 他: 基礎と臨床, <b>29</b> ,(16), 4219(1995)	FP00493
16) 社内資料: 渡邊 決, 河内明宏: 夜尿症に対する第Ⅲ相一般臨床試験	
17) 社内資料: 臨床試験成績(有効性のまとめ)	
18) 社内資料: 湖上淳一, 他: KW-8008の受容体結合能測定試験	FP03768
19) 社内資料: 澁澤幸一, 他: KW-8008のOxytocin受容体に対する親和性の検討	FP03767
20) 社内資料: 森 辰也, 他: 水及び尿素透過性亢進作用	FP03779
21) 社内資料: 大野哲司, 他: 尿排泄量に対する作用(ラット)	FP03784
22) 社内資料: 角尾道夫, 他: 酢酸デスマプレシン製剤の生物学的同等性試験	
23) A. Fjellestad, et al.: Acta Endocrinologica(Copenh), <b>115</b> , 307(1987)	FP00481
24) C. R. W. Edward, et al.: Brit. Med. J., <b>3</b> , 375(1973)	FP00467
25) 清水倉一, 他: 最新医学, <b>33</b> , 1875(1978)	FP00465
26) 社内資料: 倉光智子, 他: <sup>125</sup> I-KW8008の <i>in vitro</i> 蛋白結合	FP03766
27) 社内資料: 角尾道夫, 他: 薬物動態試験(ヒト)	
28) 吉田 尚: 内科, <b>42</b> , 781(1978)	FP00464
29) 西垣淳子, 他: 基礎と臨床, <b>29</b> ,(10), 2517(1995)	FP00484
30) 西垣淳子, 他: 基礎と臨床, <b>29</b> ,(10), 2553(1995)	FP00485
31) K. Jonsson. et al.: Acta Endocrinol. <b>127</b> , 27(1992)	FP00488
32) 河合直士, 他: 基礎と臨床, <b>29</b> ,(10), 2561(1995)	FP04893
33) 赤司俊二, 他: 小児科, <b>35</b> ,(3), 263(1994)	FP00494
34) 赤司俊二: 小児科診療, <b>53</b> , 722(1990)	FP00495
35) 帆足英一: 臨床医薬, <b>17</b> ,(12), 1649(2001)	FP00499
36) 社内資料: KW-8008の一般薬理試験	FP03769
37) 納屋聖人, 他: 基礎と臨床, <b>29</b> ,(7), 1837(1995)	FP00490
38) 山代 修, 他: 基礎と臨床, <b>29</b> ,(7), 1869(1995)	FP00491
39) 納屋聖人, 他: 基礎と臨床, <b>29</b> ,(7), 1905(1995)	FP00492

### 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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3番17号

TEL 03-3596-1109

FAX 03-3596-1107

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

受付時間: 土日祝日・当社休日を除く 月～金 9:00～17:40

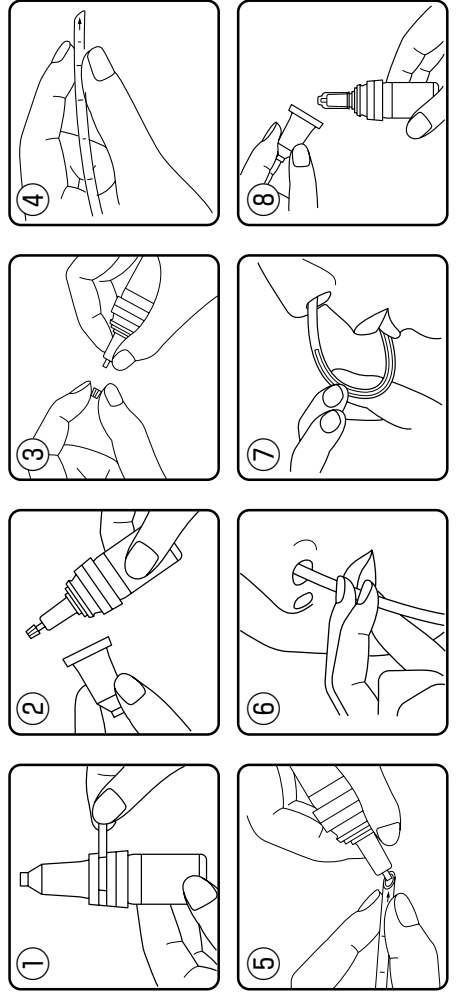
## 12. 参考資料

主な外国での発売状況	<p>デスモプレシン酢酸塩水和物の点鼻液製剤及びスプレー製剤の世界における発売状況は下記の通りです。</p> <p><b>[点鼻液製剤]</b> デンマーク、スイス、オーストリア、オランダ、スウェーデン、フィンランド、イギリス、ベルギー、ニュージーランド、アイルランド、オーストラリア、アメリカ、イタリア、ノルウェー、ポルトガル、フランス、南アフリカ、イスラエル、スペイン、チリ、アイスランド、香港、タイ、シンガポール、カナダ、クウェート、メキシコ、パナマ、コスタリカ、トルコ、アラブ首長国連邦</p> <p><b>[スプレー2.5製剤]</b> スウェーデン、ノルウェー、フィンランド、デンマーク、オランダ</p> <p><b>[スプレー10製剤]</b> イスラエル、スイス、イギリス、アイルランド、南アフリカ、フランス、香港、トルコ、オランダ、シンガポール、クウェート、スペイン、イエメン、バーレーン、ヨルダン、タイ、ルクセンブルグ、マレーシア、ベルギー、ウルグアイ、アルゼンチン、オーストラリア、パキスタン、韓国、チュニジア、カタール、ポルトガル、チリ、シリア、レバノン、エジプト、オマーン、リトアニア、ブラジル、メキシコ、エストニア、台湾、アラブ首長国連邦、モロッコ、ラトビア、サウジアラビア、イラク、キプロス、ドイツ、パナマ、ポーランド、ガテマラ、コロンビア、アルジェリア、スロバキア、インド、マケドニア、ギリシャ、アルバニア、セルビア・モンテネグロ、ボリビア、ブルガリア、チェコ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、マルタ、キューバ、ウクライナ、アゼルバイジャン</p> <p>(2008年 CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)より)</p>
------------	---

# デスモプレシン点鼻液0.01%協和・投与方法と取扱い上の留意点

## 投与方法

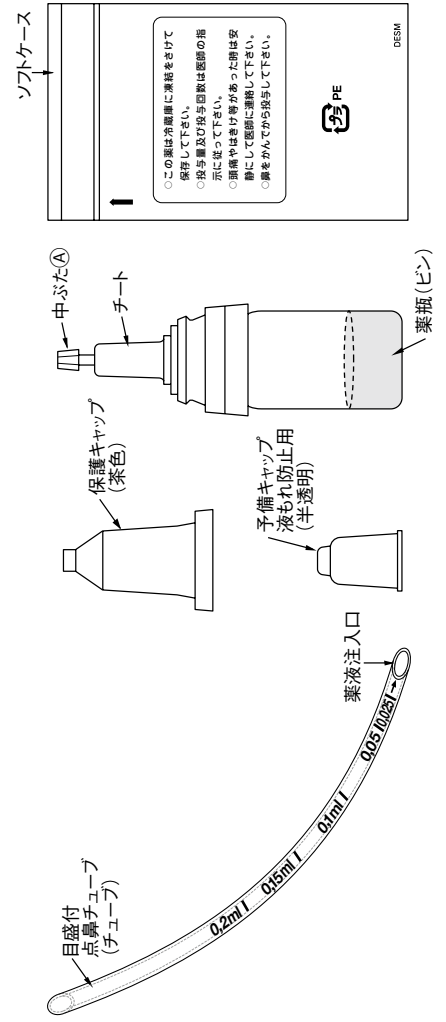
1. ピンの中央にあるプラスチック製の保護シールを切り取ります。
2. プラスチック製の保護キャップをはずします。
3. ピン上部のチャートに薬液がたまっていないことを確認します。  
(チャートに薬液がたまっている場合は、ピンを軽く振って、薬液をピンの中へ戻してください。)  
ピン先端の中ぶた<sup>④</sup>は、必ず指でひねって取りめます。取り外しにくい場合は、中ぶた<sup>④</sup>をティッシュペーパー等で覆い、その上から指でひねり取ってください。  
(ハサミ等では絶対に切り取り取らないでください。)
4. 目盛付点鼻チューブを片手に持ちます。  
(チューブは目盛が見やすいように目盛を手前側にし、水平に持ってください。  
薬液の注入時にチューブの角度が不安定だと、チューブ内に空気が入りやすくなり、用量調節がむずかしくなります。)
5. もう片方の手でピンをさかさにして、その先端を点鼻チューブの矢印のついた入入口に軽く押しあて固定します。  
(チューブにチャートの先端を差し込む必要はありません。)  
これだけで、薬液はチューブ内にゆっくりと自動的に入っていきます。  
必要な目盛まで薬液がチューブ内に入ったら、チャートを離します。
6. 点鼻チューブの端から1.5～2センチのところを指でつまみ、鼻孔内に差し込みます。
7. 点鼻チューブのもう一端を口にくわえ、息を止め、頭をそらし、強く強く、薬液を吹き込みます。
8. 使用後は、チャートに薬液がたまっていないことを必ず確認してから、最後まで予備キャップ(液もれ防止用)をし、茶色の保護キャップをかぶせて冷蔵庫で保管してください。点鼻チューブは、水で洗ってからよく振って水が残らないようにし、また次の投与方法で使用ください。



## 取扱い上の留意点

- ◎ このお薬は、通常、冷蔵庫で保管してください。
  - ◎ 中ぶた<sup>④</sup>を取る時や冷蔵庫等で保管する際、チャートに薬液がたまってきたまま取扱いしますと液もれの原因となりますのでご注意ください。  
(チャートを上にして軽く振ると薬液はピンの内部の方に入ります。)
  - ◎ 薬液を点鼻チューブに移す際には、チューブの薬液注入口(→の表示の方)の近くを持ち、更にチューブは水平にしてお取扱いください。
  - ◎ 薬液が出にくい場合には、チューブにピンをセットした状態でピンを握りしめるか、あるいは冷蔵庫等でいったん冷やしてから用いる必要があります。
  - ◎ 携帯する時には、ポケット等体温が直接伝わる箇所には入れないでください。液もれの原因となります。
- 携帯が必要な場合には、保護キャップ及び予備キャップを一度ははずし、ピンを部屋の温度に戻してから(ピンを20～30分室内に置いておくか、又はピンを手で1分程握りしめる)再び予備キャップ及び保護キャップをすように入れてください。また、ソフトケースに入れて、体温が直接伝わらないよう、バッグ等に入れて携帯してください。
- ◎ 最初に中ぶた<sup>④</sup>をひねり取り薬剤を使用した後は中ぶた<sup>④</sup>を使用せず予備キャップ(半透明)をご利用ください。
  - ◎ 保管時は保護キャップも必ず使用してください。

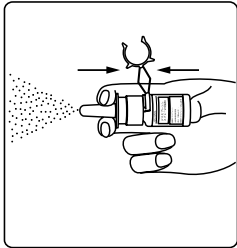
予備キャップ(液もれ防止用)は日本国内で購入する場合のみ添付されています。海外で購入した場合には添付されておりませんのでご注意ください。その際には、最初にひねり取りの中ぶた<sup>④</sup>をさかさにしてキャップとして用いるようになります。

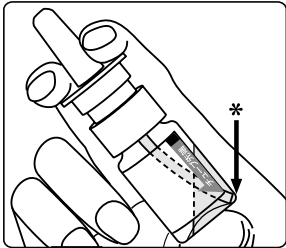


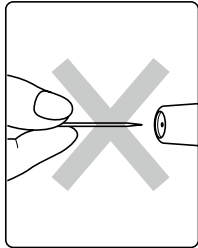
# デスマップレシム・スプレー2.5協和のご使用にあたって

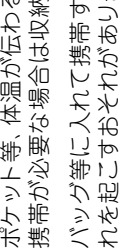
- このお薬は冷蔵庫に凍結を避けて保存して下さい。
- 使用量及び使用回数は医師の指示に従って下さい。
- 頭痛やはきけがあった時は、安静にして医師に連絡して下さい。
- 鼻をかんでから使用して下さい

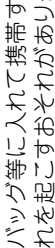
## 留意点

- 1) 

本剤を初めて使用する時には、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、薬液が霧状にできることを確認してからご使用下さい。  
また、長期間(1週間以上)使用していない場合等にもポンプを1回もしくは薬液が霧状にできるまで空打ちしてから使用する必要があります。  
なお、スプレーする時には人差し指と中指の力を均等にかけて最後までポンプを押しして下さい。
- 2) 

スプレー使用時には、ピン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ご使用下さい。  
\*チューブの先端は、ラベルの開いている矢印の方向に固定されています。ラベルの開いている方を手前にして噴霧すると、チューブの先端が薬液の中に入っている状態で使用できません。  
(チューブ先端が薬液の中に入っていない状態で噴霧すると、チューブに空気が入り、正確な量が噴霧されることがあります。このような場合には空打ちしてからご使用下さい。)
- 3) 

空打ちの際、薬剤の噴霧が不十分でも針やピンなどで噴霧口を突かないでください。  
正確な量を噴霧できなくなります。
- 4) 

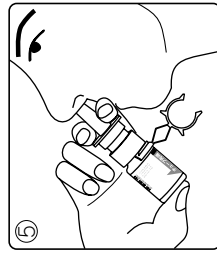
ポケット等、体温が伝わる所に入れて携帯しないで下さい。液もれを起こすおそれがあります。携帯が必要な場合は収納ケースにおさめてバッグ等に入れ、立てた状態で携帯して下さい。
- 5) 

バッグ等に入れて携帯する際、振とうや落下などの衝撃を加えないよう注意して下さい。液もれを起こすおそれがあります。

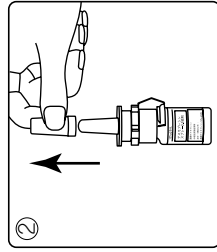
## 使用方法



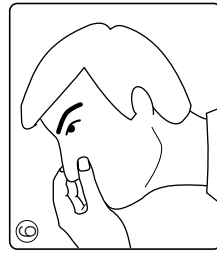
① 本剤をスプレーする前に鼻をかんで鼻腔の通りを良くして下さい。



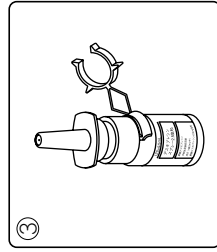
② 頭を少し後ろに傾け、図のようにノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーします。スプレー回数が複数の場合は、左右の鼻腔に交互にスプレーして下さい。



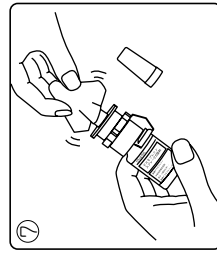
③ 容器から保護キャップをはずします。



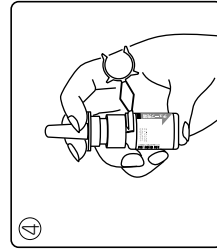
④ スプレー後は薬液を鼻の奥まで行き渡らせるように、頭を後ろに傾けた状態で軽く鼻を押さえ、鼻から静かに息を吸うようにして下さい。



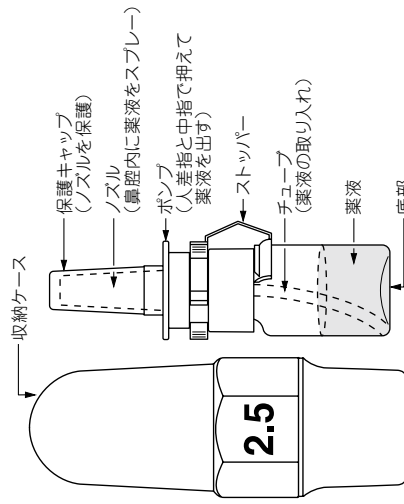
⑤ 容器からストッパーをはずします。



⑥ 使用後はストッパーを取り付け、ノズルの先端をきれいにふいて、保護キャップをして下さい。  
使用しない時は、冷蔵庫でピンを立てた状態で保管して下さい。



⑦ 親指で底部を支え、人差し指と中指でポンプを押さえ容器を図のように持ちます。

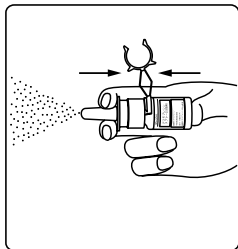


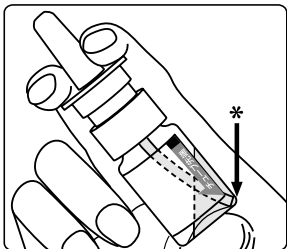
(1スプレー時の主薬量: 2.5 $\mu$ g)  
(1スプレー時の薬液量: 0.1 mL)

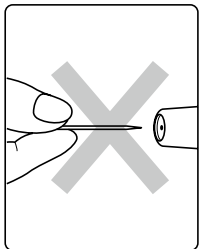
# デスモプレシリン・スプレー10協和のご使用にあたって

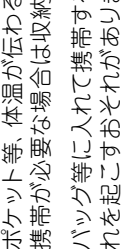
- このお薬は高温を避けて保存して下さい。
- 使用量及び使用回数は医師の指示に従って下さい。
- 頭痛やはきけがあった時は、安静にして医師に連絡して下さい。
- 鼻をかんでから使用して下さい

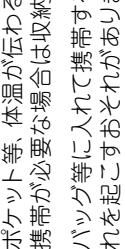
## 留意点

- 1) 

本剤を初めて使用する時には、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、薬液が霧状にでてくることを確認してからご使用下さい。  
また、長期間(1週間以上)使用していない場合等にもポンプを1回もしくは薬液が霧状にでてくるまで空打ちしてから使用する必要があります。  
なお、スプレーする時には人差指と中指の力を均等にかけて最後までポンプを押しして下さい。
- 2) 


スプレー使用時には、ピン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ご使用下さい。  
\*チューブの先端は、ラベルの開いている矢印の方向に固定されています。ラベルの開いている方を手前にして噴霧すると、チューブの先端が薬液の中に入っている状態で使用できます。  
(チューブ先端が薬液の中に入っていない状態で噴霧すると、チューブに空気が入り、正確な量が噴霧されることがあります。このような場合には空打ちしてからご使用下さい。)
- 3) 

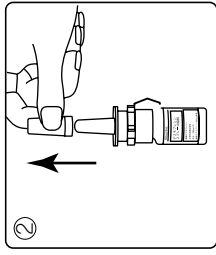
空打ちの際、薬剤の噴霧が不十分でも針やピンなどで噴霧口を突かないでください。  
正確な量を噴霧できなくなります。
- 4) 

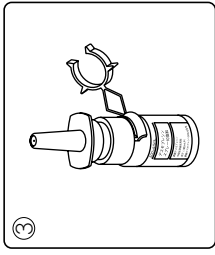
ポケット等、体温が伝わる所に入れて携帯しないで下さい。液もれを起こすおそれがあります。携帯が必要な場合は収納ケースにおさめてバッグ等に入れ、立てた状態で携帯して下さい。
- 5) 

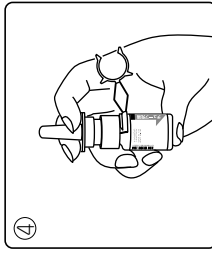
バッグ等に入れて携帯する際、振とうや落下などの衝撃を加えないよう注意して下さい。液もれを起こすおそれがあります。

## 使用方法

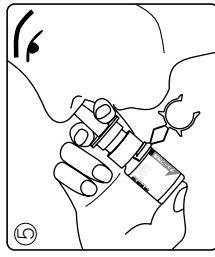
- ① 

本剤をスプレーする前に鼻をかんで鼻腔の通りを良くして下さい。
- ② 

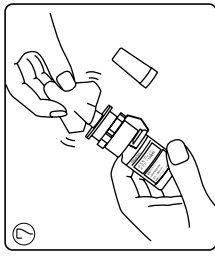
容器から保護キャップをはずします。
- ③ 

容器からストッパーをはずします。
- ④ 

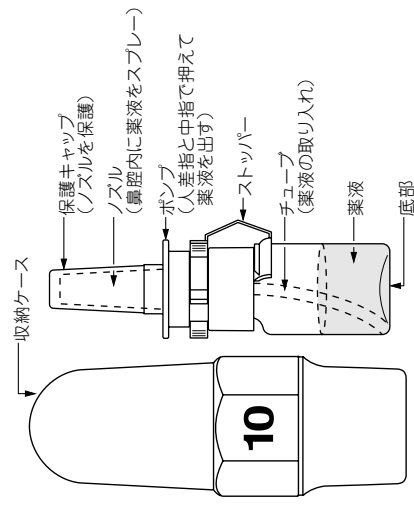
親指で底部を支え、人差指と中指でポンプを押さえ容器を図のように持ちます。

- ⑤ 

頭を少し後ろに傾け、図のようにノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーします。スプレー回数が複数の場合は、左右の鼻腔に交互にスプレーして下さい。
- ⑥ 

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して下さい。
- ⑦ 

使用後はストッパーを取り付け、ノズルの先端をきれいにふいて、保護キャップをして下さい。  
使用しない時は、高温を避け、ピンを立てた状態で保管して下さい。



(1スプレー時の主薬量: 10 $\mu$ g)  
(1スプレー時の薬液量: 0.1mL)

