

医薬品インタビューフォーム

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

中枢性尿崩症用剤	薬価基準収載
デスモプレシン点鼻スプレー2.5μg「フェリング」	
DESMOPRESSIN Nasal Spray 2.5μg [FERRING]	劇薬・処方箋医薬品 ^(注)
デスモプレシン酢酸塩水和物 スプレー	<small>(注)注意-医師等の処方箋により使用すること</small>

剤形	点鼻用スプレー剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1瓶5mL中デスモプレシン酢酸塩水和物125 μ g含有
一般名	和名：デスモプレシン酢酸塩水和物（JAN） 洋名：Desmopressin Acetate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年7月12日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2021年12月10日（販売名変更による） 販売開始年月日：1999年10月7日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元（輸入）：フェリング・ファーマ株式会社 販売元：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル：0120-093-168 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： https://find.ferring.co.jp/ キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ： https://med.kissei.co.jp/

本 IF は 2023 年 11 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



(01)14987051421011

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

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

IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
(1) 剤形の区別	8
(2) 製剤の外観及び性状	8
(3) 識別コード	8
(4) 製剤の物性	8
(5) その他	8
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8
(2) 電解質等の濃度	8
(3) 熱量	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
(1) 長期保存試験	9
(2) 加速試験	9
(3) 苛酷試験	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	12
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	12
(2) 包装	12
(3) 予備容量	12
(4) 容器の材質	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	14

(4) 検証的試験	15
(5) 患者・病態別試験	16
(6) 治療的使用	17
(7) その他	17
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(3) 作用発現時間・持続時間	21
VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 血中濃度の推移	22
(1) 治療上有効な血中濃度	22
(2) 臨床試験で確認された血中濃度（単回投与）	22
(3) 中毒域	22
(4) 食事・併用薬の影響	22
2. 薬物速度論的パラメータ	23
(1) 解析方法	23
(2) 吸収速度定数	23
(3) 消失速度定数	23
(4) クリアランス	23
(5) 分布容積	23
(6) その他	23
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
(1) 解析方法	23
(2) パラメータ変動要因	23
4. 吸収	23
(1) 吸収部位・吸収率	23
(2) バイオアベイラビリティ	23
5. 分布	24
(1) 血液－脳関門通過性	24
(2) 血液－胎盤関門通過性	24
(3) 乳汁への移行性	25
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	26
(6) 血漿蛋白結合率	26
6. 代謝	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	27

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	27
7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
(1) 合併症・既往歴等のある患者	30
(2) 腎機能障害患者	30
(3) 肝機能障害患者	31
(4) 生殖能を有する者	31
(5) 妊婦	31
(6) 授乳婦	31
(7) 小児等	31
(8) 高齢者	31
7. 相互作用	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	32
8. 副作用	32
(1) 重大な副作用と初期症状	32
(2) その他の副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	35
(1) 臨床使用に基づく情報	35
(2) 非臨床試験に基づく情報	35
IX. 非臨床試験に関する項目	36
1. 薬理試験	36
(1) 薬効薬理試験	36

(2) 安全性薬理試験.....	36
(3) その他の薬理試験.....	38
2. 毒性試験.....	38
(1) 単回投与毒性試験.....	38
(2) 反復投与毒性試験.....	38
(3) 遺伝毒性試験.....	38
(4) がん原性試験.....	38
(5) 生殖発生毒性試験.....	39
(6) 局所刺激性試験.....	39
(7) その他の特殊毒性.....	39
X. 管理的事項に関する項目.....	40
1. 規制区分.....	40
2. 有効期間.....	40
3. 包装状態での貯法.....	40
4. 取扱い上の注意.....	40
5. 患者向け資材.....	40
6. 同一成分・同効薬.....	40
7. 国際誕生年月日.....	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	41
11. 再審査期間.....	41
12. 投薬期間制限に関する情報.....	41
13. 各種コード.....	41
14. 保険給付上の注意.....	41
XI. 文献.....	42
1. 引用文献.....	42
2. その他の参考文献.....	42
XII. 参考資料.....	43
1. 主な外国での発売状況.....	43
2. 海外における臨床支援情報.....	43
XIII. 備考.....	44
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	44
(1) 粉碎.....	44
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	44
2. その他の関連資料.....	44

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\sim\infty}$	薬剤投与から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0sm}	尿浸透圧-時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
DDAVP	デスマプレシン酢酸塩水和物
N. S.	有意差なし
S. D.	標準偏差
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デスマプレシン酢酸塩水和物 (DDAVP) は、1967年に M. Zaoral ら¹⁾ によって合成され、スウェ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 を D-アルギニン に置換した合成ペプチドである。

1968年に I. Vavra ら²⁾ が 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ため鼻腔内投与によって十分満足すべき作用及び持続時間を有することを認めて以来、本剤の基礎的及び臨床的研究が進展した^{3) ~5)}。

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 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。

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形が望まれていた。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、健康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 3 月 15 日に輸入承認を受けるに至った。

2020 年 4 月、協和キリン株式会社からフェリング・ファーマ株式会社に製造販売承認が承継された。その後、2021 年 7 月 12 日に『デスマプレシン点鼻スプレー2.5µg「フェリング」』として販売名の代替新規承認を取得した。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、2021 年 8 月に製造販売を中止した。

2. 製品の治療学的特性

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。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照) (P. 19、20)
2. アルギニンバソプレシンと比較して抗利尿活性は強く、昇圧作用は弱い
(ラット)。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照) (P. 19、20)
3. 1日1～2回の鼻腔内投与により抗利尿効果が得られる。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照) (P. 15、16)
4. 重大な副作用として脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒(頻度不明)が報告されている。また、主な副作用(0.5～5%未満)^{注)}は浮腫、低ナトリウム血症、頭痛、嘔気・嘔吐、鼻粘膜刺激であった。
注) 発現頻度は、デスマプレシン点鼻液0.01%協和(現在は販売中止)の承認時までの臨床試験及び1982年4月までの副作用頻度調査、点鼻スプレー2.5µg「フェリング」の承認時までの臨床試験、点鼻スプレー10µg「フェリング」の承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用」の項参照) (P. 32、33)

3. 製品の製剤学的特性

- 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。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照) (P. 15、16)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要
該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

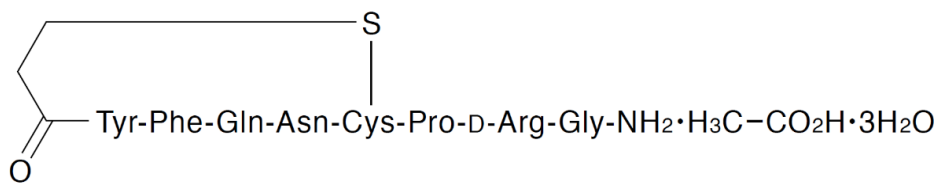
- (1) 和名
デスマプレシン点鼻スプレー2.5 μ g「フェリング」
- (2) 洋名
DESMOPRESSIN Nasal Spray 2.5 μ g [FERRING]
- (3) 名称の由来
一般名＋剤形＋含量＋会社略号

2. 一般名

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

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂·C₂H₄O₂·3H₂O

分子量：1183.31

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：DDAVP

開発時治験番号：KW-8008

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

分解点：187℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.7

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.2（デスマプレシン 4～9mmol/L 溶液）

等電点：11.27

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	10℃	褐色点鼻用 ガラスバイアル瓶 正立	40 ヶ月	規格内
		褐色点鼻用 ガラスバイアル瓶 倒立		
加速試験	25℃/60%RH	褐色点鼻用 ガラスバイアル瓶 正立	6 ヶ月	規格内
		褐色点鼻用 ガラスバイアル瓶 倒立		
光安定性試験	白色蛍光灯下 1,000Lux/10℃	褐色点鼻用 ガラスバイアル瓶 横置き	3 ヶ月	規格内
苛酷試験 (高温下)	40℃	褐色点鼻用 ガラスバイアル瓶 正立	30 日	規格内
苛酷試験 (高湿度下)	10℃/90%RH	褐色点鼻用 ガラスバイアル瓶 正立	3 ヶ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) アミノ酸分析法

(2) 質量分析法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点鼻剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	デスマプレシン点鼻スプレー2.5µg「フェリング」
外観	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：3.5～5.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、1瓶5mL中に次の成分を含有する。

販売名	デスマプレシン点鼻スプレー2.5µg「フェリング」
有効成分	デスマプレシン酢酸塩水和物 125µg
添加剤	塩化ナトリウム、クロロブタノール、pH調整剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来：S-acetamidomethyl-DDAVP,
[CH₃CONHCH₂-Glu⁴] -DDAVP

苛酷条件由来：9-deamino-Glu⁴-DDAVP,
(分解物) Glu⁴、Asp⁵-DDAVP,
9-deamino-DDAVP,
Glu⁴-DDAVP,
9-deamino-Glu⁴、Asp⁵-DDAVP

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

長期保存試験（10℃、40 ヶ月）ではわずかな含量低下と 9-deamino-DDAVP 及び Glu⁴-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 ヶ月）では、2.7～3.9%の含量低下が認められた。また、9-deamino-DDAVP 及び Glu⁴-DDAVP 等の生成とクロロブタノール含量の低下及び 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 Glu⁴-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 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
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 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月	40 ヶ月
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 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
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

(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 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
10℃/ 90%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	4.34	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 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
白色蛍光灯下 1,000Lux、 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℃、3日間、5℃で4日間保存を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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

5mL [1 瓶 (褐色瓶、定量噴霧式点鼻容器、収納ケース)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本 体：褐色ガラス瓶 (ラベルは紙)

本体上部の噴霧装置部分：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

ストッパー：ポリプロピレン

収納ケース：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

中枢性尿崩症

【解説】

デスマプレシン点鼻液 0.01%協和（現在は販売中止）で安定した効果の得られている中枢性尿崩症患者において、本剤を点鼻液製剤と同量、1日同数回を4週間投与し、点鼻液製剤と比較した。その結果、「本剤と同等あるいは本剤の方が優る」と判定されたのは有効性で95%（点鼻液製剤と同等：78%、点鼻液製剤より優る：16%）、安全性で98%（点鼻液製剤と同等）であり、本剤は点鼻液製剤と同等の有効性、安全性が得られた。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

小児：通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回2.5 μ g～5 μ 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 μ g～10 μ 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。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

KW-8008の中枢性尿崩症に対する有効性、安全性を、デスマプレシン点鼻液0.01%協和（現在は販売中止）で治療中の患者にて検討した第Ⅲ相臨床試験において、本剤の1回投与量は2.5 μ g～10 μ gの範囲の症例が40例、用量変動症例（14例）も全例2.5 μ g～10 μ gの範囲であり、20 μ gの1例を除けば全て10 μ g以下であった。1日投与量は2.5 μ g～20 μ gの範囲の症例が93%（51/55）であり、20 μ gを超える症例は4例であった。1日投与回数は1～2回の症例が60%（33/55）を占めた。1回平均投与量は小児は5.7 μ g、成人は5.5 μ g、1日平均投与量はそれぞれ12.1 μ g、13.0 μ gであり、小児と成人では用量の差はなかった。これは、小児の症例数が6例と少なく、年齢も年長児が多かったことが関係していると思われる。

副作用はめまい感が2例、頭痛・嘔気が1例にみられたが、全て軽度なものであり、投与量も1日20 μ g×2回、5 μ g×2回、2.5 μ g×2回であり、特に1日投与量との間に相関はみられなかった。

以上、本剤（スプレー製剤）と点鼻液製剤との生物学的同等性試験結果より、基本的に本剤はデスマプレシン点鼻液0.01%協和と同様の投与量にて中枢性尿崩症の治療を行えるものと考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意
設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ
該当しない

(2) 臨床薬理試験
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相臨床試験⁶⁾

目的	KW-8008 の中枢性尿崩症に対する有効性、安全性を、デスモプレシン点鼻液 0.01%協和（現在は販売中止）で治療中の患者にて検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象	バソプレシン欠乏による中枢性尿崩症と診断され、デスモプレシン点鼻液 0.01%協和にて治療中で、安定した効果の得られている患者
主な登録基準	1. バソプレシン欠乏による中枢性尿崩症と診断され、デスモプレシン点鼻液 0.01%協和にて治療中で、安定した効果の得られている患者 2. 年齢、性別、入院、外来：不問 3. 本試験の被験者となることについて同意が得られている患者
主な除外基準	1. 点鼻液製剤の添付文書より対象として不適当と判断された患者 2. 重篤な肝、腎、心、肺機能障害を有する患者 3. 授乳婦、妊婦及び妊娠の可能性を有する患者 4. その他、治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
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 μ g であることより、点鼻液製剤の 1 回投与量が 2.5 μ 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 週後も自他覚症状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。
評価方法 (項目及び 評価基準)	1. 患者の総合的印象：治験薬（スプレー製剤）投与終了時、治験薬の有効性、安全性、使いやすさを勘案した患者の総合的印象を以下の 3 段階で判定する。 1) 点鼻液製剤より好ましい 2) 点鼻液製剤と同等 3) 点鼻液製剤の方が好ましい 2. 有効性：治験薬（スプレー製剤）投与終了時、尿崩症検査所見（24 時間畜尿検査）、自他覚症状所見の経過及び患者日誌を総合し、治験薬の有効性を点鼻液製剤と比較して以下の 3 段階で判定する。 1) 点鼻液製剤より優る 2) 点鼻液製剤と同等 3) 点鼻液製剤の方が優る 3. 安全性：治験薬（スプレー製剤）投与終了時、治験薬の安全性を点鼻液製剤と比較して以下の 3 段階で判定する。 1) 点鼻液製剤より安全（点鼻液製剤でみられた副作用がみられなくなった、あるいは弱くなった） 2) 点鼻液製剤と同等 3) 点鼻液製剤の方が安全（治験薬で新たな副作用が発生した、あるいは点鼻液製剤でみられた副作用が強くなった）

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%	
	副作用発現頻度は、5.5% (3/55例)であった。副作用は、めまい感3.6% (2/55例)、頭痛及び嘔気各1.8% (1/55例)であった。						
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。							
		観察期 (点鼻液製剤最終日)		投与 ^{a)} 2週後		投与 ^{a)} 4週後	
項目		n	mean ± S. D.	n	mean ± S. D.	n	mean ± S. D.
尿量 mL/日		48	2,006 ± 972	42	2,013 ± 958	48	1,975 ± 1,008
尿浸透圧 mOsm/kg · H ₂ O		48	445 ± 220	44	375 ± 161*	48	427 ± 226
尿比重		41	1.012 ± 0.006	35	1.011 ± 0.005	41	1.011 ± 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.							

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルギニンバソプレシン

リジンバソプレシン

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

腎尿細管の集合管レセプター（バソプレシン V₂受容体）

2) 作用機序

バソプレシン V₂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。

①バソプレシン V₂受容体（レセプター）に対する作用（*in vitro*）⁷⁾

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

●各種受容体に対する結合親和性

受容体	³ H-リガンド又は ¹²⁵ I-リガンド	動物	組織	K _i (nmol/L)
M1	Pirenzepine	ラット	線条体	176998
M2	AF-DX384	ラット	心臓	>1×10 ⁶
M3	4-DAMP	ラット	顎下線	>1×10 ⁶
D1	SCH23390	ラット	線条体	>1×10 ⁶
D2	Sulpiride	ラット	線条体	>1×10 ⁶
H1	Pyrilamine	ラット	前大脳皮質	>1×10 ⁶
H2	Tiotidine	モルモット	大脳皮質	>1×10 ⁶
VasopressinV ₁	d (CH ₂) ₅ Try Me-AVP	ラット	肝臓	1748
VasopressinV ₂	d (CH ₂) ₅ D-Ile ² , Ile ⁴ , des-Gly-NH ₂ -AVP	ラット	腎臓	1.04
Oxytocin	Ornithine vasotocin analog	ラット	子宮	481

②水及び尿素透過性亢進作用（ハムスター）⁸⁾

単離したゴールデンハムスター腎髓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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗利尿作用 (ラット)

①用量による尿排泄量 (5 時間) の変化 (ラット) ⁹⁾

25mL/kg の蒸留水を経口負荷した Sprague-Dawley 系ラットを用い、尿量の変化を検討した。

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。

ラット皮下投与における尿量の変化

薬物	用量 (ng/kg)	n [#]	尿量 (mL/5hr)
対照群	—	4	10.9 ± 0.3
デスマプレシン酢酸塩水和物	0.1	4	9.3 ± 0.3*
	1	4	7.4 ± 0.5**
	10	4	4.9 ± 0.4**

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<0.05、** : P<0.01vs 対照群 (Dunnett test)

<参考>

デスマプレシン酢酸塩水和物のスプレー製剤及び点鼻液製剤の生物学的同等性試験 ¹⁰⁾

健康成人男子 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。

なお、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。

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。

●薬理作用パラメータの統計解析結果

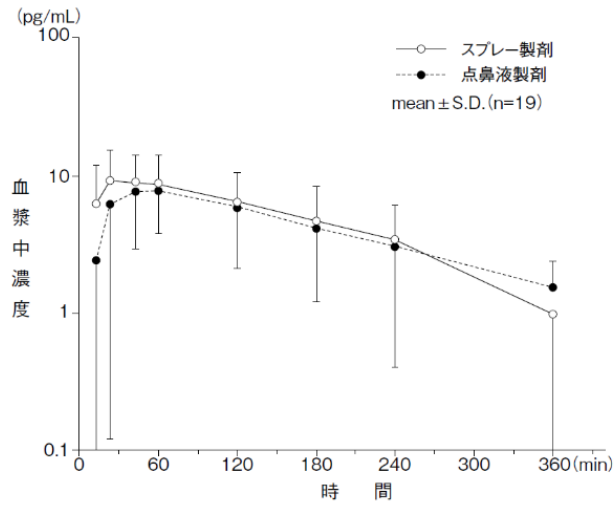
解析項目	排尿抑制率 (%)		尿浸透圧時間曲線下面積 AUC _{Osm} (mOsm · hr)	
	スプレー製剤	点鼻液製剤	スプレー製剤	点鼻液製剤
平均	67.8	65.5	2878	2522
S. D.	20.8	19.7	1713	1921

●薬物動態パラメータの統計解析結果

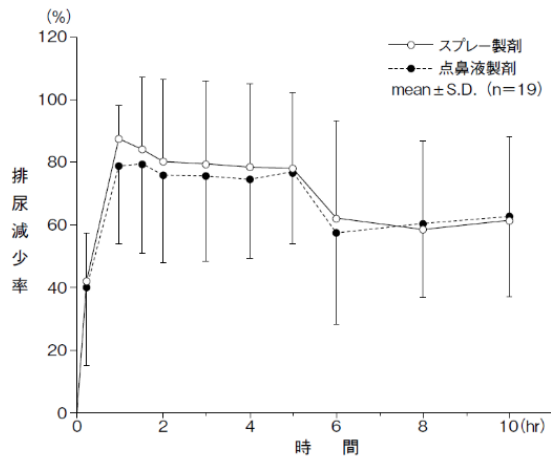
解析項目	C _{max} (pg/mL)		AUC (pg · min/mL)	
	スプレー製剤	点鼻液製剤	スプレー製剤	点鼻液製剤
平均	10.53	8.86	1683	1484
S. D.	6.20	5.21	1146	998

●スプレー製剤及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
 的变化及び尿浸透圧推移

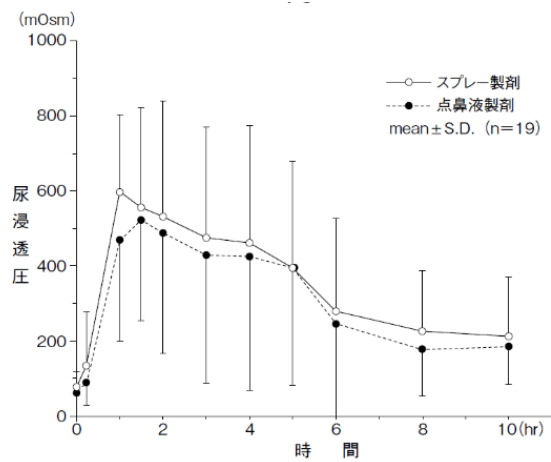
デスマプレシン酢酸塩水和物5 μ g鼻腔内投与後の血漿中濃度推移



デスマプレシン酢酸塩水和物5 μ g鼻腔内投与後の排尿減少率の経時
 的变化



デスマプレシン酢酸塩水和物5 μ g鼻腔内投与後の尿浸透圧推移

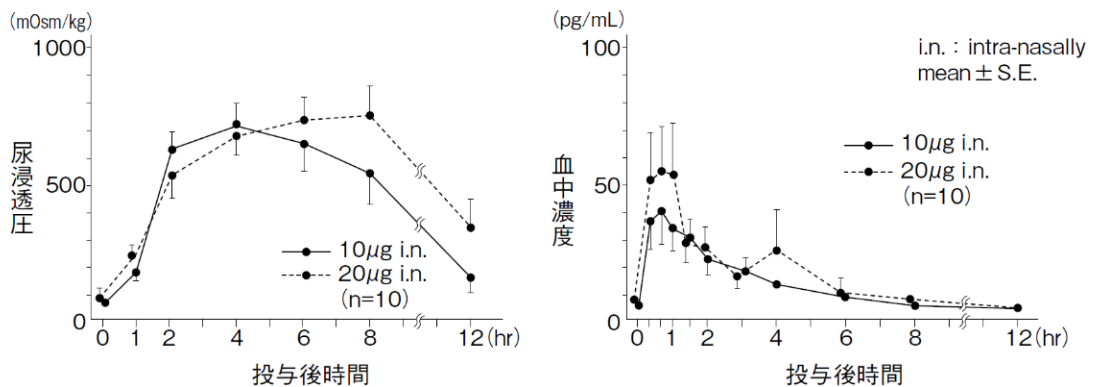


(3) 作用発現時間・持続時間

1) 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¹¹⁾

中枢性尿崩症患者 10 名に DDAVP 10 μ g 又は 20 μ 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及び薬物血中濃度の推移

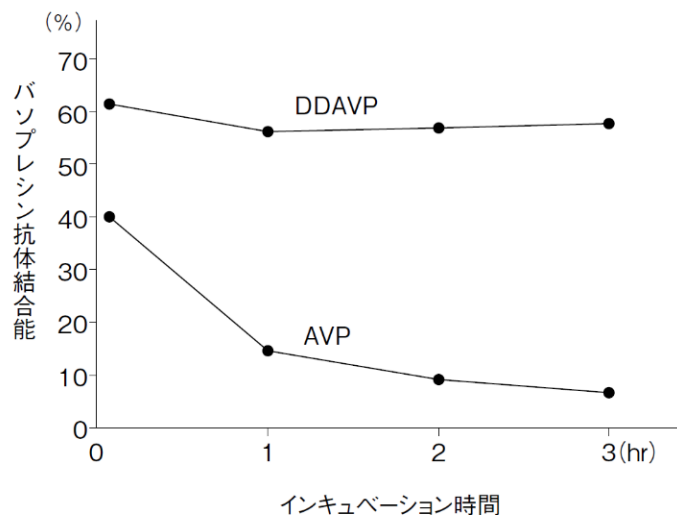


2) 生体内酵素に対する安定性 (*in vitro*)¹²⁾

ヒトの妊娠後期血清中に存在する蛋白分解酵素による ¹²⁵I で標識したデスマ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 10⁻⁵g/mL の ¹²⁵I-アルギニンバソプレシン、又はデスマ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 ¹²⁵I 標識ホルモンの抗体結合能力を測定した。

¹²⁵I 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、¹²⁵I-デスマ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。



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

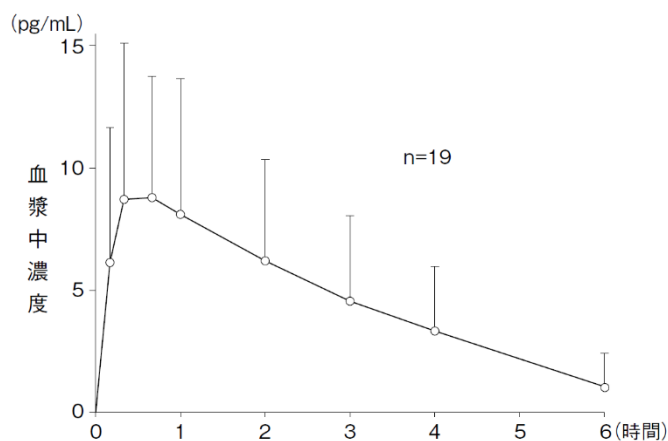
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度（単回投与）¹⁰⁾

健康成人男子 20 名に本剤 5 μ g（2 噴霧量）を鼻腔内に単回投与した場合のデスマプレシン酢酸塩水和物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 0.01%協和（現在は販売中止）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。



薬物動態パラメータ

C_{max} (pg/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (min)	$AUC_{0\sim\infty}$ (pg · min/mL)
10.53 ± 6.20	42 ± 31	153 ± 122	1683 ± 1146

mean \pm S. D.

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

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

4. 吸収

- (1) 吸収部位・吸収率
鼻腔内投与後、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¹³⁾。
- (2) バイオアベイラビリティ
5 μ g 投与時の $AUC_{0\sim\infty}$: 1683 \pm 1146pg \cdot min/mL¹¹⁾

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

移行すると推定される。

(2) 血液－胎盤関門通過性

移行すると推定される。

<参考：ラット、鼻腔内投与>

妊娠ラットにおける胎盤移行性¹⁴⁾

妊娠 19 日目のラットに ¹²⁵I 標識したデスモプレシン酢酸塩水和物 0.3 μ g/head (約 1 μ g/kg) を鼻腔内投与後 30 分、2 時間、6 時間及び 24 時間の組織内放射能濃度及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能濃度は母体血漿の約 1/10 であった。

妊娠19日目のラットに、¹²⁵I標識したデスモプレシン酢酸塩水和物0.3 μ g/headを鼻腔内投与後の放射能濃度 (mean \pm S. D., n=4)

組 織	¹²⁵ I (pg. eq./mL or g)			
	30 分	2 時間	6 時間	24 時間
血 液	198.0 \pm 68.7	756.0 \pm 285.6	525.4 \pm 56.0	106.0 \pm 16.8
血 漿	230.5 \pm 62.1	856.2 \pm 347.7	622.6 \pm 79.5	117.2 \pm 21.5
甲 状 腺	4922.3 \pm 1499.6	88215.6 \pm 22423.1	694911.9 \pm 97258.2	1168018.7 \pm 157192.9
腎 臓	484.4 \pm 107.9	1671.9 \pm 508.3	1839.6 \pm 116.8	369.9 \pm 62.8
卵 巢	88.2 \pm 28.6	381.7 \pm 110.9	331.3 \pm 49.6	127.0 \pm 10.3
子 宮	120.8 \pm 44.5	495.3 \pm 104.0	439.9 \pm 26.3	153.6 \pm 33.3
羊 膜	53.7 \pm 23.0	342.3 \pm 103.4	311.5 \pm 60.4	151.8 \pm 44.3
羊 水	9.3 \pm 1.0	152.8 \pm 71.9	342.4 \pm 54.2	219.0 \pm 33.9
胎 盤	83.2 \pm 29.4	579.9 \pm 114.1	433.4 \pm 59.3	158.0 \pm 34.6
膀 胱	714.6 \pm 67.0	751.9 \pm 185.6	477.2 \pm 96.5	113.2 \pm 36.3
胃	7286.8 \pm 1458.1	5999.7 \pm 1204.9	2123.6 \pm 285.0	507.9 \pm 119.7
小 腸	1590.8 \pm 334.4	5898.3 \pm 982.7	892.3 \pm 123.7	86.8 \pm 38.0
大 腸	107.2 \pm 36.9	493.5 \pm 100.8	3038.3 \pm 206.8	70.7 \pm 15.2
胎児血液	36.4 \pm 10.4	368.1 \pm 123.2	397.7 \pm 60.6	123.3 \pm 18.4
胎児血漿	45.9 \pm 11.7	375.3 \pm 127.1	408.6 \pm 59.0	141.4 \pm 17.5
胎 児 脳	17.4 \pm 5.7	197.8 \pm 73.2	137.6 \pm 20.8	71.1 \pm 22.7
胎 児 肺	23.8 \pm 12.7	282.1 \pm 94.9	259.3 \pm 44.3	137.5 \pm 31.0
胎児肝臓	25.2 \pm 12.8	339.9 \pm 116.8	273.0 \pm 67.1	175.3 \pm 54.2
胎児腎臓	27.2 \pm 7.7	357.8 \pm 122.2	360.9 \pm 19.2	180.4 \pm 54.4
胎児心臓	29.0 \pm 12.9	243.7 \pm 58.5	232.5 \pm 22.9	138.5 \pm 23.7
胎児カーカス	21.8 \pm 6.8	266.7 \pm 73.9	359.3 \pm 21.3	483.8 \pm 65.6
鼻 周 辺*	27.33 \pm 3.39	3.79 \pm 1.08	1.77 \pm 0.96	0.44 \pm 0.18
胃内容物*	48.84 \pm 5.76	13.79 \pm 6.70	3.60 \pm 0.50	1.16 \pm 0.39

*：投与量に対する%

(3) 乳汁への移行性

移行すると推定される。

<参考：ラット、鼻腔内投与>

授乳ラットにおける乳汁移行性¹⁴⁾

授乳ラットに¹²⁵I標識したデスモプレシン酢酸塩水和物0.3 μ g/head(約1 μ g/kg)を鼻腔内投与後30分、2時間、6時間、24時間の乳汁中放射能濃度を測定した。その結果、投与30分後の乳汁中放射能濃度は母体血漿中の約1.4倍であった。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86:1となった。他の¹²⁵I標識化合物でも同様のことは認められており、本標識体由来の放射性成分は外分泌腺の一組織としての乳腺を経て体外へ排泄されることが示唆された。

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

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

(4) 髄液への移行性

移行すると推定される。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット、鼻腔内投与>

雄性ラットに ^{125}I 標識したデスマプレシン酢酸塩水和物を鼻腔内投与 (0.2 $\mu\text{g}/\text{head}$) 後の組織内放射能濃度¹⁵⁾

ラットに ^{125}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。30分後の放射能濃度は甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順であった。

雄性ラットに ^{125}I 標識したデスマプレシン酢酸塩水和物を鼻腔内投与 (0.2 $\mu\text{g}/\text{head}$) 後の組織内放射能濃度 (mean \pm S. D., n=4)

組 織	放射能濃度 (pg. eq. /mL or g)				
	30 分	2 時間	6 時間	24 時間	48 時間
血 液	162.7 \pm 55.7	359.5 \pm 97.3	352.7 \pm 77.8	88.5 \pm 20.7	36.7 \pm 9.0
血 漿	203.5 \pm 74.7	403.3 \pm 117.3	407.1 \pm 106.2	111.7 \pm 25.2	56.3 \pm 14.2
皮 膚	146.8 \pm 25.3	396.3 \pm 119.3	494.2 \pm 97.2	174.9 \pm 25.0	97.5 \pm 16.6
大 脳	21.9 \pm 9.1	26.9 \pm 5.8	31.9 \pm 12.0	8.8 \pm 2.6	5.0 \pm 1.2
小 脳	21.2 \pm 8.2	28.8 \pm 6.2	30.5 \pm 10.5	9.5 \pm 3.2	5.6 \pm 1.4
脳下垂体	93.3 \pm 23.2	108.9 \pm 63.2	129.3 \pm 49.5	37.9 \pm 6.9	29.9 \pm 9.6
甲 状 腺	7704.5 \pm 2400.3	134790.4 \pm 32526.2	857658.3 \pm 156048.9	909275.7 \pm 56368.9	1235319.5 \pm 383132.4
心 臓	70.5 \pm 25.9	113.9 \pm 30.8	117.5 \pm 30.7	38.0 \pm 10.2	14.0 \pm 3.3
肺	100.5 \pm 29.4	219.3 \pm 45.7	215.1 \pm 41.4	61.1 \pm 13.6	27.1 \pm 5.5
胸 腺	69.4 \pm 23.1	127.3 \pm 33.5	119.3 \pm 31.3	30.0 \pm 8.6	17.6 \pm 5.8
脂 肪	25.4 \pm 7.8	75.3 \pm 14.0	68.5 \pm 20.1	17.7 \pm 2.9	7.7 \pm 1.9
腎 臓	227.5 \pm 50.7	614.4 \pm 153.6	546.4 \pm 140.8	117.1 \pm 17.7	45.9 \pm 11.6
副 腎	89.3 \pm 36.8	108.8 \pm 21.5	115.8 \pm 23.9	28.4 \pm 7.8	17.0 \pm 1.5
肝 臓	160.8 \pm 69.5	323.2 \pm 82.9	174.9 \pm 53.8	54.8 \pm 11.4	39.9 \pm 9.4
膀 胱	724.9 \pm 290.5	984.4 \pm 292.5	1331.1 \pm 261.1	82.0 \pm 17.4	45.2 \pm 9.9
骨 髄	69.4 \pm 33.5	186.0 \pm 53.7	169.1 \pm 48.0	53.1 \pm 9.9	18.3 \pm 1.8
筋 肉	37.5 \pm 14.9	86.9 \pm 23.9	75.7 \pm 15.3	16.2 \pm 3.6	6.7 \pm 1.3
鼻 周 辺*	19.89 \pm 5.58	3.06 \pm 1.38	1.05 \pm 0.59	0.12 \pm 0.04	0.08 \pm 0.04

*：投与量に対する%

(6) 血漿蛋白結合率¹⁶⁾

ヒト血清蛋白結合率は以下のとおりであった (*in vitro*)。

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

限外ろ過法による

mean \pm S. D., n=4

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓及び腎臓で代謝されると推定される。

代謝経路：該当資料なし

<参考：in vitro（ウサギ、ラット）>

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¹⁷⁾。さらに雄性ラットに ¹²⁵I 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、低分子ペプチド及びアミノ酸にまで代謝されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄¹⁸⁾

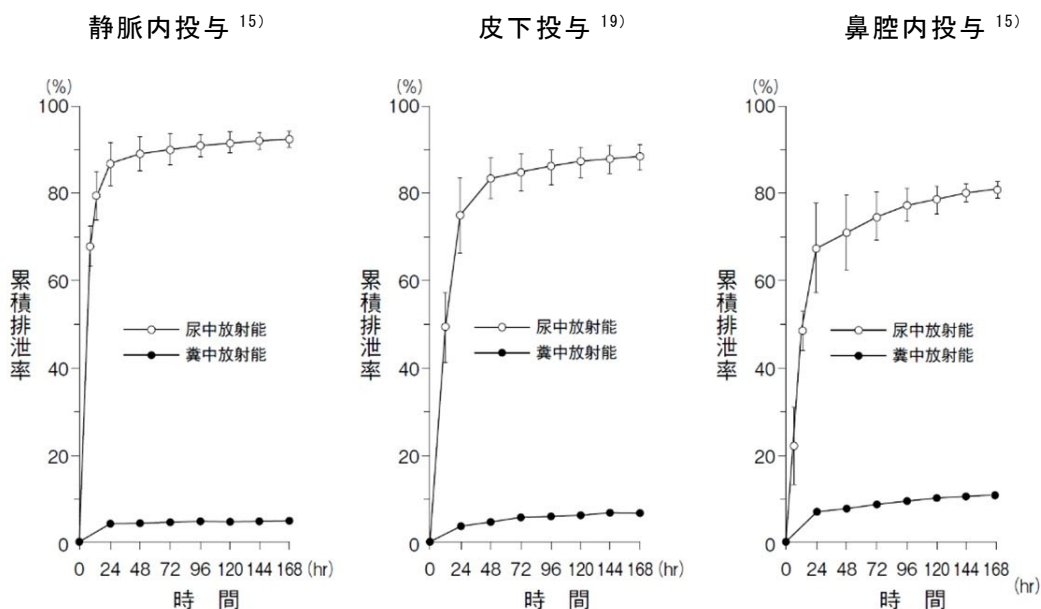
クレアチニンクリアランス GFR の指標とした場合、尿崩症患者の糸球体で濾過された DDAVP の約 60% が尿中に排泄される。

<参考：ラット>

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

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

(mean±S. D., n=4)



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤投与中に水中毒症状を来すことがあるので、以下の点に注意すること。[11.1.1参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。

8.3 水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に以下の点について十分説明・指導すること。[11.1.1参照]

- ・指示された飲水量、用法・用量を厳守すること。
- ・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。
- ・水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。
- ・他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。

8.4 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。

【解説】

- 8.1 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。
- 8.2 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0.01%協和（現在は販売中止）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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者 血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。</p> <p>9.1.2 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。 [11.1.1参照]</p> <p>9.1.3 アレルギー性鼻炎を起こしたことがある患者</p> <p>9.1.4 鼻疾患を有する患者 鼻腔内投与のため吸収が安定しないおそれがある。</p> <p>9.1.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>

【解説】

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。このため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。
- 9.1.3、9.1.4 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。
- 9.1.5 本剤は主薬のデスマプレシン酢酸塩水和物の他に、クロロブタノール（防腐剤）を含有することから、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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

【解説】

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

【解説】

授乳中の投与に関する安全性は確立していないため。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

症状を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 （イミプラミン塩酸塩等） [11.1.1参照]	低ナトリウム血症性の痙攣 発作の報告があるので、血 清ナトリウム、血漿浸透圧 等をモニターすること。	抗利尿ホルモンを分泌し、 水分貯留のリスクを増すこ とがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.2、10.2参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

注）発現頻度は、デスマプレシン点鼻液0.01%協和（現在は販売中止）の承認時までの臨床試験及び1982年4月までの副作用頻度調査、点鼻スプレー2.5µg「フェリング」の承認時までの臨床試験、点鼻スプレー10µg「フェリング」の承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。

◆副作用頻度一覧表等

デスモプレシン点鼻液0.01%協和（現在は販売中止）の承認時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（解析対象症例55例）。

副作用発現：めまい感2例（3.6%）、頭痛・嘔気1例（1.8%）

臨床検査値異常発現項目及び発現頻度

臨床検査項目	検査例数	異常件数（%）
白血球数↑（/mm ³ ）	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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

13.2 処置

投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 投与時

投与前には吸収を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

14.1.2 スプレーによる鼻腔内投与法

製品に同封されている「デスモプレシン点鼻スプレー2.5 μ g「フェリング」のご使用にあたって」の説明文書も参照すること。

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

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

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

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

- (4) 頭を少し後ろに傾け、ノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーする。スプレー回数が複数の場合は、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さえ、鼻から静かに息を吸うようにする。
- (6) 使用後はストッパーを取り付けノズルの先端をふいて、保護キャップをする。

14.1.3 保管

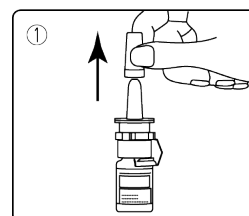
使用しないときは、冷蔵庫等で瓶を立てた状態にして保管する。

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。

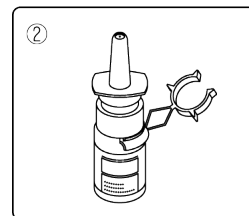
【解説】

スプレーによる鼻腔内投与法を以下に示す。

- ① 容器から保護キャップを外す。



②容器からストッパーを外す。

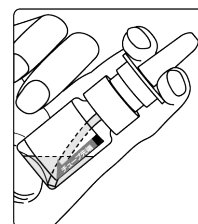
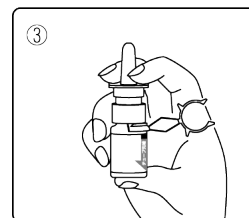


③親指で底部を支え、人差指と中指でポンプを押さえて容器を持つ。

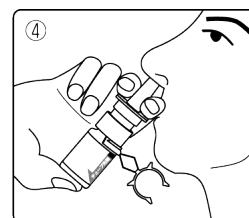
注意 1：本剤を初めて使用するときは、ポンプを数回（4 回程度）押してチューブに薬液が吸い上げられるようにし、薬液が霧状に出てくることを確認してから使用する。

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

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



④頭を少し後ろに傾け、ノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーする。スプレー回数が複数の場合は、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さえ、鼻から静かに息を吸うようにする。



12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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

試験成績の概要を以下に示す²⁰⁾。

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

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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

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

試験成績の概要を以下に示す^{21) ~23)}。

(1) 単回投与毒性試験

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

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与（処理）経路、期間	投与量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）	無毒性量（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）
幼若ラット（雌雄）	皮下、1回/日 4週間	2、20、200	2
ラット（雌雄）	皮下、1回/日 6ヵ月	0.1、1、10、100	1
イヌ（雌雄）	皮下、1回/日 4週間	2、20、200	2
	皮下、1回/日 6ヵ月	1、10、100	1

(3) 遺伝毒性試験

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

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与（処理）経路、 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	成績 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
妊娠前及び 妊娠初期投与試験 (Segment-I)	ラット	皮下、1回/日	2、20、200	親動物 ^{a)} : > 200 生殖 ^{b)} : > 200 次世代 ^{c)} : > 200
胎児の器官形成 期投与試験 (Segment-II)	ラット	静脈内、1回/日	9.68、48.4、 241	無 毒 性 量 ラット親動物 ^{a)} : > 241 生殖 ^{b)} : > 241 次世代 ^{c)} : > 241 ウサギ親動物 ^{a)} : > 200 生殖 ^{b)} : > 200 次世代 ^{c)} : > 200
	ウサギ	皮下、1回/日	2、20、200	
周産期及び 授乳期投与試験 (Segment-III)	ラット	皮下、1回/日	2、20、200	親動物 ^{a)} : > 20 生殖 ^{b)} : > 200 次世代 ^{c)} : > 20

- a) 親動物に対する一般毒性学的無毒性量
b) 親動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量
c) 次世代の発生に関する無毒性量

(6) 局所刺激性試験

動物種	投与（処理）経路、 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 又は処理濃度	成績
ラット	鼻腔内、8回/1日 1日	22.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ×8回	陰性
	鼻腔内、1回/1日 13週間	2、10	陰性

(7) その他の特殊毒性

試験項目	動物種	投与（処理）経路、 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 又は処理濃度	成績 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
抗原性	モルモット	皮下、 2回/週×3	3、30、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$	ASA、PCA、PHA 反応陰性
	マウス	腹腔内、 1回/週×3	0.2、2 $\mu\text{g}/\text{body}$	PCA 反応陰性
類縁物質の毒性	マウス（雄）	静脈内、1回	40	無毒性量 > 40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、10℃以下に保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：デスマプレシン点鼻スプレー2.5μg「フェリング」を
使用されている皆様とご家族の方へ

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

ミニリンメルト OD 錠、デスマプレシン点鼻スプレー10μg「フェリング」、
デスマプレシン静注 4μg「フェリング」

※製剤、主剤含量によって適応症が異なる

<同効薬>

日局バソプレシン注射液

7. 国際誕生年月日

1972年12月6日（デンマーク）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 デスモプレシン・ スプレー2.5 協和	1999年3月15日	21100AMY00100	1999年7月9日	1999年10月7日
製造販売 承認承継	〃	〃	〃	2020年4月27日
販売名変更 デスモプレシン点 鼻スプレー2.5µg 「フェリング」	2021年7月12日	30300AMX00312	2021年12月10日	2022年1月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード	HOT(13桁) 番号	レセプト電算 処理コード
デスモプレシン点 鼻スプレー2.5µg 「フェリング」	2419700R1030	2419700R1030	1051513020101	620515101

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Zaoral M, et al.: Collect Czech Chem Commun. 1967; 32: 1242-1249. [FP00487] [88663]
- 2) Vávra I, et al.: Lancet. 1968; 1: 948-952. (PMID:4171585) [FP00466] [89192]
- 3) 清水倉一 他: 内科. 1976; 37: 838-843. [FP00469] [89194]
- 4) 田中敏章 他: 日児誌. 1977; 81: 201-206. [FP00470] [89195]
- 5) 鈴木祐吉 他: 小児科診療. 1979; 42: 82-87. [FP00463] [98196]
- 6) 寺野 隆 他: ホルモンと臨床. 1996; 44(6): 651-661. [FP00486] [89191]
- 7) 社内資料: バソプレシン V₂受容体に対する結合親和性
(2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-2、1)) . [FP03767] [88660]
- 8) 社内資料: 水及び尿素透過性亢進作用
(2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-2、2)) . [FP09948] [001512]
- 9) 社内資料: 尿排泄量に対する作用
(2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-I-1、1)) . [FP09949] [001513]
- 10) 社内資料: 酢酸デスマプレシン製剤の生物学的同等性試験. [FP09189] [89189]
- 11) Fjellestad-Paulsen A, et al.: Acta Endocrinol (Copenh). 1987; 115: 307-312. [FP00481] [89207]
(PMID:3618082)
- 12) Edward CR, et al.: Br Med J. 1973; 3: 375-378. (PMID:4581079) [FP00467] [89208]
- 13) 吉田 尚: 内科. 1978; 42(5): 781-784. [FP00464] [89210]
- 14) 西垣淳子 他: 基礎と臨床. 1995; 29(10): 2553-2560. [FP00485] [89178]
- 15) 西垣淳子 他: 基礎と臨床. 1995; 29(10): 2517-2539. [FP00484] [88652]
- 16) 社内資料: ¹²⁵I-KW8008 の *in vitro* 蛋白結合. [FP03766] [88653]
- 17) Jönsson K, et al.: Acta Endocrinol (Copenh). 1992; 127: 27-32. [FP00488] [88753]
(PMID:1519419)
- 18) 清水倉一 他: 最新医学. 1978; 33: 1875-1882. [FP00465] [89190]
- 19) 河合直士 他: 基礎と臨床. 1995; 29(10): 2561-2565. [FP04893] [89211]
- 20) 社内資料: KW-8008 の一般薬理試験. [FP03769] [88720]
- 21) 納屋聖人 他: 基礎と臨床. 1995; 29(7): 1837-1867. [FP00490] [88721]
- 22) 山代 修 他: 基礎と臨床. 1995; 29(7): 1869-1903. [FP00491] [88722]
- 23) 納屋聖人 他: 基礎と臨床. 1995; 29(7): 1905-1917. [FP00492] [88724]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2022年2月現在、スウェーデン、ノルウェー、フィンランド、デンマーク、オランダで発売されている。

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

効能又は効果

中枢性尿崩症

用法及び用量

小児：通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回2.5 μ g～5 μ 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 μ g～10 μ 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。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

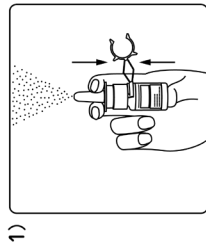
2. その他の関連資料

デスマプレシン点鼻スプレー2.5 μ g「フェリング」のご使用にあたって

デスマプレミン点鼻スプレー2.5 μ g「フェリング」のご使用にあたって

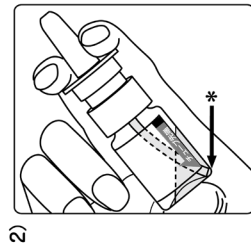
○ このお薬は冷蔵庫に凍結を避けて保存して下さい。
 ○ 使用量及び使用回数は医師の指示に従って下さい。
 ○ 頭痛やはきけがあった時は、安静にして医師に連絡して下さい。
 ○ 鼻をかんでから使用して下さい。

留意点



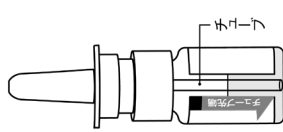
1) 本剤を初めて使用する時には、ポンプを数回(4回程度)押し、チューブに薬液が吸い上げられるようにし、薬液が霧状にて出てくることを確認してからご使用下さい。
 また、長期間(1週間以上)使用していなかった場合等にもポンプを1回もしくは薬液が霧状にて出てくるまで空打ちしてから使用する必要があります。

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最後までポンプを押して下さい。

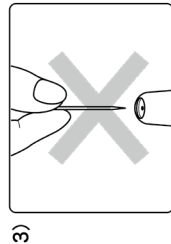


2) スプレー使用時には、ピンの内側のチューブの先端が必ず薬液の中に入っている状態でご使用下さい。

* 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ないことがあります。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。

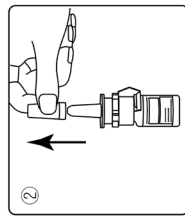
4) ポケット等、体温が伝わる所に入れて携帯しないで下さい。液もれを起こすおそれがあります。携帯が必要な場合は収納ケースにおさめてバッグ等に入れ、立てた状態で携帯して下さい。

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。

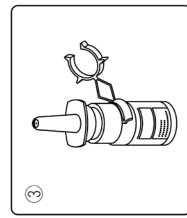
使用方法



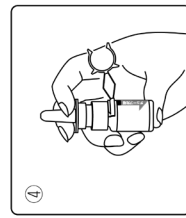
1) 本剤をスプレーする前に鼻をかんで鼻腔の通りを良くして下さい。



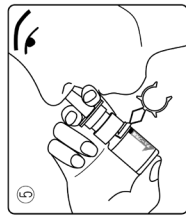
2) 容器から保護キャップをはずします。



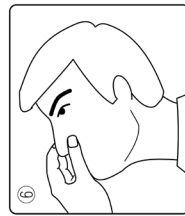
3) 容器からストッパーをはずします。



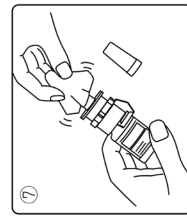
4) 親指で底部を支え、人差指と中指でポンプを押さえ容器を図のように持ちます。



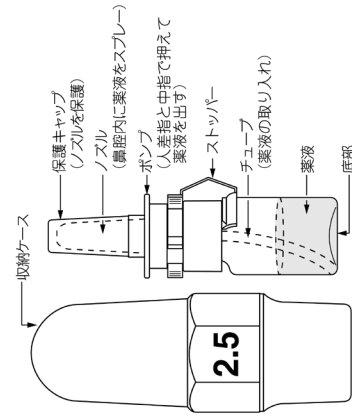
5) 頭を少し後ろに傾け、図のようにノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーします。スプレー回数が複数の場合は、左右の鼻腔に交互にスプレーして下さい。



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し、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、冷蔵庫で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: 2.5 μ g
 1スプレー時の薬液量: 0.1mL

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