

## 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2013に準拠して作成

脳下垂体ホルモン剤  
**ミニリンメルト®OD錠 60 $\mu$ g**  
**ミニリンメルト®OD錠 120 $\mu$ g**  
**ミニリンメルト®OD錠 240 $\mu$ g**  
 MINIRINMELT®OD Tablet 60 $\mu$ g / 120 $\mu$ g / 240 $\mu$ g  
 デスマプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠

剤形	口腔内崩壊錠			
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	OD錠 60 $\mu$ g	1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物66 $\mu$ g (デスマプレシンとして60 $\mu$ g)		
	OD錠120 $\mu$ g	1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物133 $\mu$ g (デスマプレシンとして120 $\mu$ g)		
	OD錠240 $\mu$ g	1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物266 $\mu$ g (デスマプレシンとして240 $\mu$ g)		
一般名	和名：デスマ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・ 発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	OD錠 60 $\mu$ g	2012年12月25日	2013年 2月22日	2013年 3月25日
	OD錠120 $\mu$ g	2012年 3月30日	2012年 5月29日	2012年 5月29日
	OD錠240 $\mu$ g	2012年 3月30日	2012年 5月29日	2012年 5月29日
開発・製造販売（輸入）・ 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			
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 FAX：03-3596-1107 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.ferring.co.jp">https://www.ferring.co.jp</a> 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 <a href="https://www.kissei.co.jp/di_enter/">https://www.kissei.co.jp/di_enter/</a>			

本IFは2020年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

ミニリンメルト®OD錠25 $\mu$ g、50 $\mu$ gにつきましては、当該製品のIFをご参照ください。

## 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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びにＩＦ記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてＩＦ記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてＩＦ記載要領2008が策定された。

### 2. ＩＦとは

ＩＦは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

ＩＦ記載要領2008では、ＩＦを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-ＩＦ）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-ＩＦが提供されることとなった。

最新版のe-ＩＦは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-ＩＦを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-ＩＦの情報を検討する組織を設置して、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、ＩＦ記載要領の一部改訂を行いＩＦ記載要領2013として公表する運びとなった。

#### 【ＩＦの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②ＩＦ記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「ＩＦ利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【ＩＦの作成】

- ①ＩＦは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【 I F の発行】

- ① 「I F 記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

※ホームページ URL を最新版に変更した

# 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・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
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	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10
1. 効能又は効果 .....	10
2. 用法及び用量 .....	10
3. 臨床成績 .....	12
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	31
2. 薬理作用 .....	31
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	35
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	35
2. 薬物速度論的パラメータ .....	40
3. 吸収 .....	41
4. 分布 .....	42
5. 代謝 .....	45
6. 排泄 .....	46
7. トランスポーターに関する情報 .....	47
8. 透析等による除去率 .....	47
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	48
1. 警告内容とその理由 .....	48
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	48
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	49
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	49
5. 慎重投与内容とその理由 .....	49
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	50
7. 相互作用 .....	53
8. 副作用 .....	55
9. 高齢者への投与 .....	59
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 <sup>65)</sup> .....	59
11. 小児等への投与 .....	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	60
13. 過量投与 .....	60
14. 適用上の注意 .....	61
15. その他の注意 .....	61
16. その他 .....	61
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	63
1. 薬理試験 .....	63

2. 毒性試験.....	65
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>67</b>
1. 規制区分.....	67
2. 有効期間又は使用期限.....	67
3. 貯法・保存条件.....	67
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	67
5. 承認条件等.....	68
6. 包装.....	68
7. 容器の材質.....	68
8. 同一成分・同効薬.....	68
9. 国際誕生年月日.....	68
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	68
11. 薬価基準収載年月日.....	69
12. 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.....	69
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	69
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	69
16. 各種コード.....	69
17. 保険給付上の注意.....	69
<b>X I. 文献</b> .....	<b>70</b>
1. 引用文献.....	70
2. その他の参考文献.....	73
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>74</b>
1. 主な外国での発売状況.....	74
2. 海外における臨床支援情報.....	78
<b>X III. 備考</b> .....	<b>80</b>
1. 患者向け小冊子.....	80

# 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（以降、デスマプレシン）は、1967年 M. Zaoral ら<sup>1)</sup>によって合成され、スウェーデンのフェリング AB 社で開発されたアルギニンバソプレシン（AVP）の誘導体で、AVP の 1 位のアミノ酸を脱アミノ化し、更に 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。この化学修飾により、本剤はバソプレシン V<sub>1</sub> 受容体に比べ V<sub>2</sub> 受容体に対して高い選択性を有し、昇圧作用をほとんど有さず、用量に依存して抗利尿作用が長時間持続する特徴を有する。

中枢性尿崩症及び夜尿症に対するデスマプレシン製剤としての開発は、欧米において経鼻製剤から始まり、本邦においても「デスマプレシン点鼻液 0.01% 協和」が 1978 年 8 月に中枢性尿崩症を効能・効果として承認されて以降、「デスマプレシン・スプレー2.5 協和」が 1999 年 3 月に中枢性尿崩症を効能・効果として、また、「デスマプレシン・スプレー10 協和」が 2003 年 1 月に尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症を効能・効果として承認され、協和発酵キリン株式会社（現：協和キリン株式会社）により製造販売されている。

欧米では経鼻製剤に続いて経口製剤が開発された。経口製剤は経鼻製剤に比べて投与や携帯が簡便であることから、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。また、経鼻製剤を投与した夜尿症患者において低ナトリウム血症の発現が経口製剤に比べて多いという報告があったことから、経口製剤が承認されている一部の国では経鼻製剤の夜尿症に対する適応が削除されるなどの措置が講じられた。そのため、欧米では、経鼻製剤に比べて経口製剤のほうが汎用されるに至っている。以上の国内外の状況を踏まえ、本邦においても剤形の選択肢を広げるとともに、より安全な製剤を医療現場に提供するため、経口製剤を開発することとした。なお、海外において経口製剤は通常錠剤（以降、普通錠）と口腔内崩壊錠の 2 種類があるが、中枢性尿崩症や夜尿症の治療における水分摂取管理の重要性を鑑み、水なしで服薬可能な口腔内崩壊錠を選択した。2012 年 3 月にミニリンメルト<sup>®</sup>OD 錠 120µg、同 240µg が“尿浸透圧あるいは尿比重低下に伴う夜尿症”を効能・効果として承認され、同年 12 月には“中枢性尿崩症”の効能追加とミニリンメルト OD 錠 60µg の剤形追加が承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 口腔内崩壊錠で水なしで服用する。(P. 10)
2. [夜尿症] デスマプレシン製剤は、夜尿症診療ガイドライン 2016 では生活指導などの行動療法で改善がみられない場合の”積極治療”として、「デスマプレシンは夜尿症の治療薬として推奨される」(推奨グレード 1A) に位置づけられている。(P. 71)
3. [夜尿症] 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症患者に対し、14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少日数は本剤で 3.3 日、プラセボで 1.5 日と有意に改善させた ( $p=0.009$ 、ANCOVA)。(P. 16、21~23)  
[中枢性尿崩症] デスマプレシン経鼻製剤により症状がコントロールされている中枢性尿崩症患者に対し本剤に切り換えたところ、24 時間尿量、1 時間あたりの尿量、尿浸透圧、尿比重は、同様にコントロールされた。(P. 16~17、25~27)
4. [夜尿症] 本剤の国内で実施された臨床試験において 45 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1 例(発現率 2.2%)、腹痛、倦怠感各 1 件(2.2%)であった(承認時)。  
[中枢性尿崩症] 本剤の国内で実施された臨床試験において 20 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 8 例(発現率 40.0%)、低ナトリウム血症・血中ナトリウム減少 7 件(35.0%)、頭痛、口渇、肝機能異常各 1 件(5.0%)が主なものであった(承認時)。

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(頻度不明)。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ミニリンメルト®OD錠 60µg

ミニリンメルト®OD錠 120µg

ミニリンメルト®OD錠 240µg

#### (2) 洋名

MINIRINMELT® OD Tablet 60µg

MINIRINMELT® OD Tablet 120µg

MINIRINMELT® OD Tablet 240µg

#### (3) 名称の由来

成分の期待効果である「Minimize Urine」に口腔内崩壊錠の特性（MELT：メルト）を加えた。

### 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）

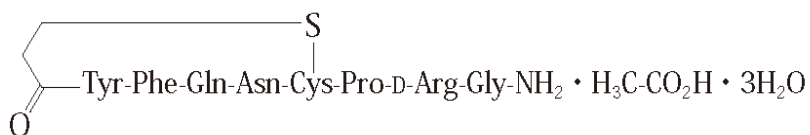
Desmopressin Acetate Hydrate（JAN）

Desmopressin（INN）

#### (3) ステム

バソプレシン誘導體：-pressin

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2 \cdot C_2H_4O_2 \cdot 3H_2O$

分子量：1183.31

5. 化学名（命名法）

1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：DDAVP

開発コード：FE992026

7. CAS 登録番号

62357-86-2

## 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

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液に極めて溶けやすく、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 4～9 mmol/L 溶液)

等電点：11.27

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

## 3. 有効成分の確認試験法

- (1) アミノ酸分析法
- (2) 質量分析法






## 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名		ミニリンメルト®OD錠 60µg	ミニリンメルト®OD錠 120µg	ミニリンメルト®OD錠 240µg
性状・剤形		白色の口腔内崩壊錠		
外形	上面			
	側面			
	下面			
大きさ	直径	12mm		
	厚さ	3mm		

#### (2) 製剤の物性

崩壊時間 10 秒未満

#### (3) 識別コード

なし

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ミニリンメルト OD錠 60µg

1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物 66µg（デスマプレシンとして 60µg）

ミニリンメルト OD錠 120µg

1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物 133µg（デスマプレシンとして 120µg）

ミニリンメルト OD錠 240µg

1錠中デスマプレシン酢酸塩水和物 266µg（デスマプレシンとして 240µg）

(2) 添加物

ゼラチン (賦形剤)  
D-マンニトール (賦形剤)  
無水クエン酸 (pH 調節剤)

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤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 <sup>注1</sup>	25°C/60%RH	ブリスターシート	36 ヶ月	変化なし
加速試験 <sup>注1</sup>	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし
光安定性試験 <sup>注2</sup>	120 万 lux・hr 200W・hr/m <sup>2</sup>	ブリスターシート 開封及び未開封	—	未開封：変化なし 開封：分解生成物の総量は変化なし（ただし、一部の分解物量が規格外となった）。性状、崩壊試験、デスマプレシン含有量は変化なし
苛酷試験 <sup>注3</sup>	40°C/75%RH	ブリスターシート 穴あけ	18 週	変化なし

測定項目：性状、純度試験<sup>注4)</sup>、水分<sup>注4)</sup>、崩壊試験、含量、微生物限度試験<sup>注4)</sup>

注 1：60µg 製剤、120µg 製剤、240µg 製剤

注 2：120µg 製剤

注 3：480µg 製剤（国内未承認）

注 4：光安定性試験未実施

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

以下の試験条件で溶出試験を実施した。

- ・パドル回転数：50rpm、試験液：水並びに pH1.2、5.5 及び 6.8 の緩衝液（900mL）
- ・パドル回転数：100rpm、試験液：pH6.8 の緩衝液（900mL）

すべての試験条件において、デスマプレシン口腔内崩壊錠の 60 $\mu$ g 製剤 2 錠、120 $\mu$ g 製剤 2 錠、240 $\mu$ g 製剤 1 錠は、ガイドラインの基準（15 分の平均溶出率が 85%以上）に適合した。

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. カ価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物 [Gly<sup>9</sup>OH]デスマプレシン  
[Asp<sup>5</sup>]デスマプレシン  
[Glu<sup>4</sup>]デスマプレシン

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。

## 14. その他

なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症
- ・中枢性尿崩症

<参考>

効能・効果	OD錠 60 $\mu$ g	OD錠 120 $\mu$ g	OD錠 240 $\mu$ g
夜尿症	—	○	○
中枢性尿崩症	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

### 2. 用法及び用量

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症  
通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして120 $\mu$ gから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシンとして240 $\mu$ gに増量することができる。
- ・中枢性尿崩症  
通常、デスマプレシンとして1回60～120 $\mu$ gを1日1～3回経口投与する。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が、1回投与量は240 $\mu$ gまでとし、1日投与量は720 $\mu$ gを超えないこと。

#### 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 低ナトリウム血症の発現を防止するため、低用量から本剤の投与を開始すること。また、投与量の増量は慎重に行うこと。
2. 小児の中枢性尿崩症の治療において本剤60 $\mu$ g投与で過量投与が懸念される場合は、デスマプレシン経鼻製剤の使用を考慮すること。〔「小児等への投与」の項参照〕
3. 本剤を食後投与から食前投与に変更した場合、投与後に血漿中デスマプレシン濃度が高くなり有害事象の発現リスクが上昇する可能性があることに留意して、患者ごとに本剤の投与と食事のタイミングを検討すること。〔【薬物動態】の項参照〕
4. 食直後投与では目的とする有効性が得られない可能性があるため、食直後の投与は避けることが望ましい。〔【薬物動態】の項参照〕
5. 夜尿症及び中枢性尿崩症の治療における水分摂取管理の重要性を考慮し、本剤は水なしで飲むこと。なお、本剤は口の中（舌下）に入れると速やかに溶ける。



## 【解説】

1. デスマプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え例及び新規治療例のいずれにおいても、低ナトリウム血症発現のリスクを低減させるために、本剤の投与を低用量から開始し、慎重に用量調節する必要があるため、記載した。
2. 小児の中枢性尿崩症の治療においては、1回投与量として本剤 60 $\mu$ g よりも低用量での本剤の投与が必要になる可能性があることから、記載した。
- 3、4. 食事の影響試験において、本剤の血中濃度は食事により影響を受け、空腹時と比較して、食後で血中濃度の低下が認められた。したがって、本剤を食後投与から食前投与に変更した場合、本剤の血中濃度が高くなり有害事象の発現リスクが上昇する可能性があること、また、食直後投与では目的とする有効性が得られない可能性があることから、記載した。
5. 本剤は口腔内（舌下）に含むだけで、唾液により速やかに溶解、水分を必要としないため、夜尿症及び中枢性尿崩症の治療において、不要な水分摂取を避けるよう記載した。本剤でのヒト口腔粘膜からの吸収を検討した報告はないが、動物試験(P. 41)にてデスマプレシンが口腔粘膜から吸収されることが確認されており、また、本剤 120  $\mu$ g とデスマプレシン普通錠 200  $\mu$ g (デスマプレシン 178  $\mu$ g: 国内未承認、水と共に服用) が同等の薬物動態を示した報告<sup>2)</sup>があることから、本剤は口腔内で唾液により崩壊させ、水なしで服用することを推奨している。なお、本剤は消化器でも吸収されるため「舌下錠」ではなく「口腔内崩壊錠」の位置づけとなる。

<参考：文献に記載の中枢性尿崩症に対するデスマプレシン投与開始方法等>

### 1. 投与方法

- (1) 一晩に1回トイレに起きる位の量で投与開始する<sup>3)</sup>。
- (2) 夜間にゆっくり眠れ、昼間に作用が一時切れる位の投与量となるよう調整する<sup>3)</sup>。  
低ナトリウム血症を回避するため、次の投与タイミングの直前に多尿がしばしば（毎日ではなく）出現するようにする<sup>4)</sup>。
- (3) 昼間に何回もトイレに行くようであれば、朝の投与量を増量する<sup>3)</sup>。

### 2. 留意点

- (1) デスマプレシン投与で尿量が減少しているにもかかわらず、多量の飲水が習慣となっていることがあるので、投与開始当初は毎朝体重をはかり成人の場合 1kg 以上の体重増加は注意するように指導する。1kg 以上の体重増加の際は投与量を減量し、さらに体重が増加するときは血清ナトリウム値を測定する（低ナトリウム血症の確認）<sup>5)</sup>。
- (2) 軽度中枢性尿崩症患者においては、1日の尿量のもっとも多い時間帯に合わせて、1回投与することで1日効果が期待できる場合がある<sup>6)</sup>。
- (3) 小児の中枢性尿崩症患者においては、年齢や体格、残存する尿濃縮力などから至適用量を予測することは難しいため、症例毎に至適用量を決める必要がある<sup>4)</sup>。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

臨床試験一覧表

資料区分	試験の種類 [国内/海外・相]	試験番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
参考	バイオアベイラビリティ (BA) [海外・第 I 相]	FE992026 CS004	絶対的 BA、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 4 期クロスオーバー	本剤：200、400、800µg (経口投与) デスモプレシン：2µg (静脈内投与)	健康成人	単回
参考	比較 BA 及び生物学的同等性 (BE) [海外・第 I 相]	FE992026 CS019	デスモプレシン普通錠と本剤の BE、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 4 期クロスオーバー	本剤：240µg (経口投与) デスモプレシン普通錠：200µg 2 錠 (経口投与)	健康成人	単回
参考	比較 BA 及び生物学的同等性 (BE) [海外・第 I 相]	FE992026 CS020	デスモプレシン普通錠と本剤の相対的 BA、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	本剤：240µg (経口投与) デスモプレシン普通錠：200µg 2 錠 (経口投与)	健康成人	単回
参考	薬物相互作用 [海外・第 I 相]	MICP96-1	デスモプレシン普通錠とエリスロマイシン、ロペラミドとの相互作用の検討	非盲検 無作為化 3 期クロスオーバー	デスモプレシン普通錠：エリスロマイシンの最終投与後 1 時間に 200µg 2 錠 (経口投与) エリスロマイシン：普通錠投与の 3 日前から 250mg を 1 日 4 回 3 日間 (経口投与) ロペラミド：普通錠投与の 24 時間前、12 時間前、1 時間前の 3 回に 4mg (経口投与)	健康成人	単回
評価	薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) [国内・第 I 相]	FE992026 CS32	PK/PD、安全性の検討	単盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 水負荷	本剤：60、120、240µg 及びプラセボ (経口投与)	健康成人	単回
評価	薬物動態 (PK) [国内・第 I 相]	000032	PK に及ぼす食事の影響、性差、安全性の検討	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	本剤：120µg (経口投与)	健康成人	単回
評価	生物学的同等性 (BE) [国内・第 I 相]	8008RTS-002	室温保存製剤と冷所保存製剤の BE、安全性の検討	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	デスモプレシン経鼻製剤 (KW-8008RTS スプレー、KW-8008 スプレー)：20µg (経鼻投与)	健康成人	単回
参考	薬物動態 (PK) [海外・第 I 相]	FE992026 CS021	PK の用量-曝露量線形性、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 3 期クロスオーバー	本剤：60、120、240µg (経口投与)	健康成人	単回

資料区分	試験の種類 [国内/海外・相]	試験番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
参考	薬物動態 (PK) [海外・第Ⅰ相]	FE992026 CS007	低用量の PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 3期クロスオーバー	本剤：10、20、40μg (経口投与：日本未承認容量)	健康成人	単回
参考	薬物動態 (PK) ／薬力学 (PD) [海外・第Ⅰ相]	FE992026 CS007A	低用量の抗利尿作用、PK、安全性、忍容性、用量反応性の検討	非盲検 3期クロスオーバー 水負荷	本剤：10、20、40μg (経口投与：日本未承認容量)	健康成人	単回
参考	乳汁移行性 [海外・第Ⅰ相]	45A05/118	デスマプレシン経鼻製剤投与時の乳汁への移行	非盲検	デスマプレシン経鼻製剤 (OCTOSTIM)：285～345μg (経鼻投与)	授乳中の健康成人女性	単回
参考	薬物動態 (PK) [海外・第Ⅰ/Ⅱ相]	FE992026 CS001	腎機能障害患者における PK、安全性、忍容性の検討	非盲検	デスマプレシン 注：2μg (静脈内投与)	健康成人／腎機能障害	単回
参考	薬物動態 (PK) [海外・第Ⅰ相]	FE992026 CS012	PKにおける患者内、患者間変動、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 3期反復固定用量投与	本剤：200μg (経口投与)	健康成人	単回 ×3回
参考	薬物動態 (PK) ／薬力学 (PD) [海外・第Ⅰ相]	45A01-20	胃腸からの吸収に及ぼす食事の影響の検討	単盲検 無作為化 4期クロスオーバー 水負荷	デスマプレシン普通錠 200μg2錠 〔空腹時、食直後、食後 1.5hr〕 (経口投与)	健康成人	単回
参考	薬物動態 (PK) ／薬力学 (PD) [海外・第Ⅰ相]	FE992026 CS30	本剤とデスマプレシン普通錠の PK/PD の検討	非盲検 無作為化 2期クロスオーバー 水負荷	本剤：60μg (経口投与) デスマプレシン普通錠：100μg (経口投与)	健康成人	単回
参考	薬物動態 (PK) ／薬力学 (PD) [海外・第Ⅱ/Ⅲb相]	FE992026 CS006	夜尿症小児患者における PK/PD、安全性、忍容性の検討、デスマプレシン普通錠の有効性の検討	Step1： 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 水負荷 Step2：非盲検	Step1：本剤 30、60、120、240、360、480μg 及びプラセボ (経口投与) Step2：デスマプレシン普通錠 200μg2錠 (経口投与)	夜尿症	Step1： 単回 Step2： 12週
評価	有効性、安全性 [国内・第Ⅲ相]	FE992026 CS35	夜尿症小児患者における有効性、安全性の検討	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 用量漸増	本剤：120、240μg 及びプラセボ (経口投与)	夜尿症	4週
評価	有効性、安全性 [国内・第Ⅲ相]	8008-9907	デスマプレシン経鼻製剤の夜尿症小児患者における薬効検証	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 用量漸増	デスマプレシン経鼻製剤 (KW-8008 スプレー)：10、20μg 及びプラセボ (経鼻投与)	夜尿症	4週
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	CLN 10.3.26	有効性、安全性、忍容性の検討	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	本剤：120、240、360μg 及びプラセボ (経口投与)	夜尿症	54日

資料区分	試験の種類 [国内/海外・相]	試験番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅱ相]	45A06/AHs/SW/003	有効性、安全性の検討	単盲検 用量漸増	デスマプレシン 普通錠：50、100、200、400µg 及び プラセボ（経口投与）	夜尿症	4 週
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅱ相]	45A06/AHs/SW/AF/004	有効性、安全性の検討	二重盲検 無作為化 ダブルダミー クロスオーバー	デスマプレシン 普通錠：200µg 及び プラセボ（経口投与） デスマプレシン 経鼻製剤：20µg 及びプラセボ（経鼻投与）	夜尿症	各2週 ×3回
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	RG84063-607	有効性、安全性の検討	Step1: 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間 Step2: 用量漸増	デスマプレシン 普通錠：200、400、600µg 及びプラセボ（経口投与）	夜尿症	10 週
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	RG84063-609	有効性、安全性の検討	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	デスマプレシン 普通錠：200、400、600µg 及びプラセボ（経口投与）	夜尿症	6 週
参考	選好性、簡便性 [海外・第Ⅲb相]	FE992026 CS022	本剤とデスマプレシン普通錠の患者による選択を評価 有効性、簡便性、QOL、安全性、服薬コンプライアンスの比較・評価	非盲検 無作為化 2期クロスオーバー	本剤：120、240µg（経口投与） デスマプレシン普通錠：200、400µg（経口投与）	夜尿症	6 週
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	RG84063-608	長期投与における有効性、安全性の検討	非盲検 用量漸増	デスマプレシン 普通錠：200、400、600µg（経口投与）	夜尿症	6 ヶ月
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅳ相]	FE992026 CS002	長期投与における有効性、安全性の検討	非盲検	デスマプレシン 普通錠：200、400、600µg（経口投与）	夜尿症	6 ヶ月
評価	有効性、安全性 [国内・第Ⅲ相]	FE992026 CS43	有効性、安全性の検討	非盲検 用量漸増	本剤：60、120µg（経口投与） デスマプレシン 経鼻製剤：点鼻液、スプレー2.5 又はスプレー10（経鼻投与）	中枢性尿崩症	4 週
評価	安全性 [国内・第Ⅲ相]	FE992026 CS43E	長期安全性の検討	非盲検 用量漸増	本剤：60、120µg（経口投与） デスマプレシン 経鼻製剤：点鼻液、スプレー2.5 又はスプレー10（経鼻投与）	中枢性尿崩症	12 ヶ月

資料区分	試験の種類 [国内/海外・相]	試験番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
参考	有効性、安全性 [国内・第Ⅲ相]	KHK-1	有効性、安全性の検討	非盲検	デスマプレシン 経鼻製剤（点鼻液）：100µg/mL （経鼻投与）	中枢性尿崩症	2年 3ヵ月
参考	有効性、安全性 [国内・第Ⅲ相]	KHK-2	有効性、安全性の検討	非盲検	デスマプレシン 経鼻製剤（スプレー剤）：0.125mg （経鼻投与）	中枢性尿崩症	4週
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	Cunnah, 1986	デスマプレシン 普通錠の中枢性尿崩症患者における有効性の検討	非盲検	単回投与試験： デスマプレシン溶液 50、100µg（経口投与） 長期投与試験： デスマプレシン普通錠 100µg（経口投与）	中枢性尿崩症	単回 6ヵ月
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	45A01/AHs /AF/002	有効性、安全性の検討	非盲検	デスマプレシン 普通錠：100、 200µg（経口投与）	中枢性尿崩症	12ヵ月
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	45A01/AHs /MH/003	有効性、安全性の検討	非盲検 用量調節	デスマプレシン 普通錠：100、 200µg（経口投与）	中枢性尿崩症	18ヵ月
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	45A01/PR /3	有効性、安全性の検討	非盲検 用量調節	デスマプレシン 普通錠：100、 200µg（経口投与）	中枢性尿崩症	30ヵ月
参考	有効性、安全性 [海外・第Ⅲ相]	45A01/001 /BSg/10 years follow-up	有効性、安全性の検討（10年後追跡調査）	非盲検	デスマプレシン 普通錠：100～ 600µg（経口投与）	中枢性尿崩症	10年

## (2) 臨床効果

### 1) 夜尿症に対する国内第Ⅲ相試験<sup>7)</sup>

夜尿症患者（夜尿翌朝の起床時尿の平均尿浸透圧 800mOsm/L 以下あるいは平均尿比重 1.022 以下）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 8.1±1.5 歳（平均±標準偏差）、年齢範囲 6～11 歳の患者に対して、1 日 1 回就寝前に、120µg（又はプラセボ）を 2 週間投与した。十分な効果が認められた場合（ベースラインからの夜尿日数減少率が 75% 以上の場合）は同用量を更に 2 週間継続し、十分な効果が認められない場合（ベースラインからの夜尿日数減少率が 75% 未満の場合）は 240µg（又はプラセボ）を 2 週間投与した。主要評価項目である投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、本剤が 3.3 日、プラセボが 1.5 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（ $p=0.009$ , ANCOVA）。

	投与直前 14 日間の夜尿日数 (ベースライン値)	投与後 3、4 週目の 14 日間の 夜尿日数の減少
本剤 (n=44)	12.2 日	3.3 日 (95%CI : 2.1~4.4)
プラセボ (n=44)	12.4 日	1.5 日 (95%CI : 0.3~2.6)

本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与

7) 横谷 進 他 : Prog Med 2013 : 33(11), 2445-2454

### 2) 中枢性尿崩症に対する国内第Ⅲ相試験<sup>8)</sup>

デスマプレシン点鼻液又はスプレー剤（経鼻製剤）の治療により尿崩症の症状がコントロールされている中枢性尿崩症の成人患者 16 例及び 8 歳～17 歳の小児患者 4 例を対象として、第Ⅲ相オープン試験を実施した。本剤に切り換えた投与後 4 週目の 24 時間尿量、1 時間あたりの尿量、尿浸透圧及び尿比重も、経鼻製剤と同様にコントロールされていた。また、19 例（成人 15 例及び小児 4 例）の患者は 12 ヶ月の長期安全性評価を実施し、問題は認められなかった。

本剤及び経鼻製剤の比較

		成人	小児	全体
24 時間尿量 (mL)	経鼻製剤 (成人 16 例、小児 4 例)	2219.6 ± 1165.3	1325.5 ± 334.1	2040.8 ± 1106.5
	本剤 (成人 15 例*、小児 4 例)	1854.0 ± 1102.1	1225.0 ± 554.5	1721.6 ± 1032.1
尿浸透圧 (mOsm/kg)	経鼻製剤	544.8 ± 176.1	806.5 ± 237.6	597.2 ± 212.0
	本剤	687.3 ± 193.7	803.3 ± 217.7	711.7 ± 198.6
尿比重	経鼻製剤	1.0139 ± 0.0053	1.0233 ± 0.0076	1.0158 ± 0.0068
	本剤	1.0173 ± 0.0058	1.0253 ± 0.0092	1.0189 ± 0.0072

\*成人 1 例は中止

平均 ± 標準偏差

<参考> 24 時間尿量の変化

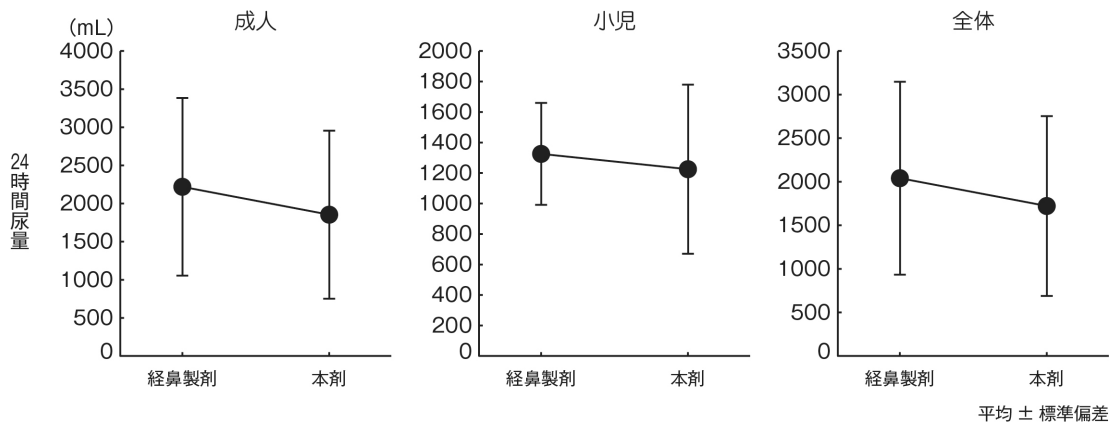


図. 経鼻製剤から本剤への切り換えによる 24 時間尿量の変化量

8) Arima H et al. : Endocrin J 2013 : 60(9), 1085-1094

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験 (FE992026 CS32) <sup>9)</sup>

健康成人男性 18 例を 6 例ずつ 3 群に分け、本剤 60、120、240µg を単回投与した結果、有害事象 (血清ナトリウム減少) が 60µg 群 5 例、120µg 群 2 例、240µg 群 2 例に発現したが、いずれも水負荷によるものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。また、副作用 (白血球数減少) が 120µg 群で 1 例認められたが、軽度であり回復が認められた。これらの結果により 240µg までの忍容性が確認された。

9) 社内資料：健康成人における薬物動態及び薬力学的検討

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<参考：海外データ（実施国：ベルギー、スウェーデン）>

（デスモプレシン口腔内崩壊錠：FE992026 CS006）<sup>10)</sup>

目的：デスモプレシン口腔内崩壊錠 30～480 $\mu$ g の薬力学的効果を検討する	
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験
対象	一次性夜尿症患者（84例）
主な登録基準	1. 6歳以上12歳以下の男性又は女性患者 2. BMI (body mass index) が14kg/m <sup>2</sup> 以上25kg/m <sup>2</sup> 以下の患者 3. 一次性単一症状性夜尿症患者 4. 2週間の観察期間中に平均3回以上/週の夜尿がある患者
主な除外基準	1. 器質性泌尿器疾患、昼間尿失禁、尿崩症、持続性の尿路感染、デスモプレシンに対する過敏症、評価を妨げる可能性がある臨床的に問題となる腎、肝、消化管、肺、心血管系、内分泌系又は神経系疾患の合併又は既往、全身性抗生物質を継続使用している、尿濃度に影響を及ぼす利尿薬又はその他の薬物使用、あるいは運動亢進に対する治療を受けている患者 2. 本試験前の30日間に、他の試験薬又は医療器具の試験に参加した、デスモプレシンや副交感神経遮断薬/抗ムスカリン薬などの夜尿症に対する薬物治療を受けた、又は条件付け療法を開始した患者
試験方法	デスモプレシン口腔内崩壊錠 30、60、120、240、360及び480 $\mu$ g 又はプラセボの単回投与
主要評価項目	効果の持続時間、投与後の尿量、投与後の尿浸透圧
結果	<b>主要評価項目</b> ・効果の持続時間：プラセボ群では尿浸透圧に対する実際的な効果がなく、作用の持続は認められなかった。これに対して、本剤群では、用量の増加に伴って効果持続時間は延長したが、240 $\mu$ g を超える用量では効果持続時間の延長の程度は限られていた。 ・投与後の尿量：高用量群（240、360及び480 $\mu$ g/日群）において尿量が同程度の最小レベルであったことから、最大効果に達したことが示唆された。 ・投与後の尿浸透圧：最低用量である30 $\mu$ g 群を除くすべての用量群で投与60分後に平均最大尿浸透圧は800mOsm/kg を超え、60 $\mu$ g を投与された患者の50%で800mOsm/kg を超える最大尿浸透圧が得られた。最大尿浸透圧、効果持続中の平均尿浸透圧、尿浸透圧のAUC <sub>0-10 hours</sub> について、用量と反応の間に明確な関係が見られ、240、360及び480 $\mu$ g/日群の差はほとんど無かった。



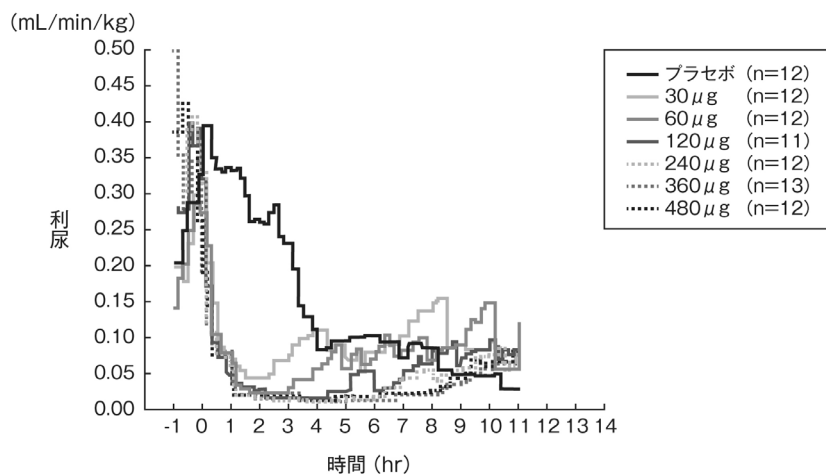


図. クレアチニンで補正した利尿の推移

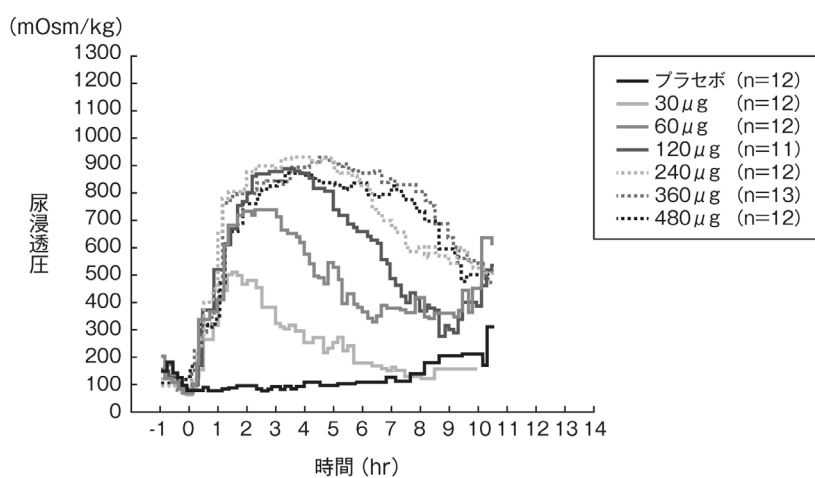


図. 尿浸透圧の推移

#### 副作用

4例7件に副作用が認められた。内2件は投与後29時間まで抗利尿作用が継続（利尿0.13mL/min/kg以下）し、フロセミド20mg投与により正常化した。

10) Vande Walle JG et al. :BJU Int 2006 : 97(3), 603-609

注) 承認されている効能・効果、用法・用量：

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症  
通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして120μgから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシンとして240μgに増量することができる。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<参考：海外データ（実施国：カナダ）>

（デスマプレシン口腔内崩壊錠：CLN10.3.26）<sup>11)</sup>

目的：デスマプレシン口腔内崩壊錠 120、240 及び 360µg/日の有効性及び安全性を検討する	
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	一次性夜尿症患者（132 例）
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>5 歳以上 16 歳以下の男性又は女性患者</li> <li>BMI (body mass index) が 14kg/m<sup>2</sup> 以上 25kg/m<sup>2</sup> 以下の者</li> <li>2 週間の前観察期間における 1 週間あたりの平均夜尿日数が 3 日以上であり、一次性単一症状性夜尿症の確定診断がなされた患者</li> <li>尿意切迫感、頻尿（日中の排尿回数が 7 回を超える）、排尿遅延又は排尿回数減少（日中の排尿回数が 3 回未満）、排尿障害（排尿痛又は尿勢低下）及び／又は昼間尿失禁（週 2 回以上）などの日中の症状がない患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>器質性泌尿器疾患、昼間尿失禁、多飲症、尿崩症、持続している尿路感染、評価を妨げる可能性がある臨床的に問題となる腎、肝、胃腸、肺、心血管、内分泌又は神経疾患のある患者又はこれらの疾患の既往歴のある患者</li> <li>全身性抗生物質を継続使用している、尿濃度に影響を及ぼす利尿薬又はその他の薬物使用、もしくは、膀胱の活動性亢進に対する治療を受けている患者</li> <li>本試験前の 30 日間に、他の試験薬又は医療機器の試験に参加した患者</li> </ol>
試験方法	デスマプレシン口腔内崩壊錠 120、240 及び 360µg/日を投与。試験期間は、前観察期間 14 日間（ベースライン）、用量漸増期 12 日間、維持期 42 日間（投与 13～54 日）。
主要評価項目	投与第 54 日の直前 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量
副次評価項目	夜尿日数の減少率、並びに反応例（夜尿日数の 90%以上の減少）、部分反応例（50%以上、90%未満の減少）及び無反応例（50%未満の減少）の割合
結果	<b>主要評価項目</b> 投与第 54 日の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量（平均±標準偏差）は、本剤群が 3.2±4.7 日、プラセボ群が 2.7±4.6 日で、両群間に有意差は認められなかった。
	<b>副次評価項目</b> 両群間に有意差はみられなかった。
	<b>副作用</b> 特に安全性において問題となるものは認められなかった。

11) 社内資料：小児一次性夜尿症における有効性と安全性の検討

注) 承認されている効能・効果、用法・用量：

- 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症  
通常、1 日 1 回就寝前にデスマプレシンとして 120µg から経口投与し、効果不十分な場合は、1 日 1 回就寝前にデスマプレシンとして 240µg に増量することができる。

## 2) 比較試験

### 国内第Ⅲ相試験（デスマプレシン口腔内崩壊錠：FE992026 CS35）<sup>7)</sup>

目的：デスマプレシン口腔内崩壊錠 120～240μg/日の有効性及び安全性を検証する	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間二重盲検、用量漸増試験
対象	尿浸透圧低下型夜尿症患者（89例）
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「夜間尿浸透圧低下型」*夜尿症と診断されている患者（*：夜尿の見られた翌朝起床時（起床後1時間以内）の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）</li> <li>2. 性別は不問、年齢が6歳以上、16歳未満の患者（同意取得時）</li> <li>3. 前観察期間4週間のうち治験薬投与開始日の直前14日間（以下、ベースライン）の14日間に10日以上夜尿を有する患者で、かつ各々の1週間に4日以上夜尿を有する患者</li> <li>4. 夜尿症に対するデスマプレシン以外の薬物療法を行っている場合は、治験薬投与の4週間以上前、すなわち前観察開始時より休薬し、治験期間を通して投与中止が可能な患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 遺尿症の基礎疾患を有する患者</li> <li>2. デスマプレシン経鼻剤の使用経験のある患者</li> <li>3. 抗生物質の全身投与、抗利尿薬又は尿濃度に影響を与える薬剤の投与、もしくは膀胱の活動性亢進に対する薬物療法を行っている患者</li> <li>4. 就寝2時間前より水分摂取制限が不可能な患者（精神神経疾患（精神遅滞を含む）を有する患者）</li> </ol>
試験方法	投与第1～2週（治療期Ⅰ：14日間）に、デスマプレシン口腔内崩壊錠 120μg/日又はプラセボを投与。投与第1～2週に十分な効果（75%以上の夜尿日数の減少）がみられ、安全性に問題がない場合は、投与第3～4週（治療期Ⅱ：14日間）に移行し、120μg/日又はプラセボを継続投与。十分な効果（75%以上の夜尿日数の減少）が得られず、安全性に問題がない場合は、投与第3～4週で240μg/日又はプラセボを投与。
主要評価項目	投与第3～4週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量
副次評価項目	<p>投与第1～2週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量、及び投与第3～4週の夜尿日数の投与第1～2週からの減少量</p> <p>2006年のICCS分類に基づく、ベースラインと投与第3～4週の14日間あたりの夜尿日数の減少率に基づく有効例、部分的有効例の割合</p>

結果

**年齢** 8.1±1.5 歳（平均±標準偏差）、年齢範囲 6～11 歳であった。  
**主要評価項目**  
 投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、両群間に有意差が認められた（共分散分析）。

投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数の  
 ベースラインからの減少量（FAS）

投与群	LSMeans	95%CI	ANCOVA p 値
本剤群－プラセボ群	1.813	0.426～3.163	0.009
本剤群	3.264	2.126～4.402	－
プラセボ群	1.451	0.333～2.570	－

従属変数：ベースラインと比較した投与第 3～4 週における夜尿日数の差

独立変数：性別（男性、女性）、年齢区分（ $6 \leq x \leq 9$ 、 $10 \leq x \leq 15$ ）、ベースラインの夜尿日数区分（ $10 \leq x \leq 13$ 、 $x=14$ ）、治療群（本剤群、プラセボ群）

**副次評価項目**

投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、投与第 3～4 週の夜尿日数のベースラインからの減少量と同様に両群間に有意差が認められた。

投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数の  
 ベースラインからの減少量（FAS）

投与群	LSMeans	95%CI	ANCOVA p 値
本剤群－プラセボ群	1.629	0.287～2.972	0.018
本剤群	2.946	1.815～4.078	－
プラセボ群	1.317	0.205～2.428	－

従属変数：ベースラインと比較した投与第 1～2 週における夜尿日数の差

独立変数：性別（男性、女性）、年齢区分（ $6 \leq x \leq 9$ 、 $10 \leq x \leq 15$ ）、ベースラインの夜尿日数区分（ $10 \leq x \leq 13$ 、 $x=14$ ）、治療群（本剤群、プラセボ群）

投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数の投与第 1～2 週からの減少量は、本剤群で（LSMeans：0.183 日、95%CI：-0.968～1.335、ANCOVA、 $p=0.752$ ）であり、統計学的な有意差は認められなかった。

本剤群の投与終了後の後観察期には、夜尿日数が増加し、ベースラインまで戻ることが確認された。

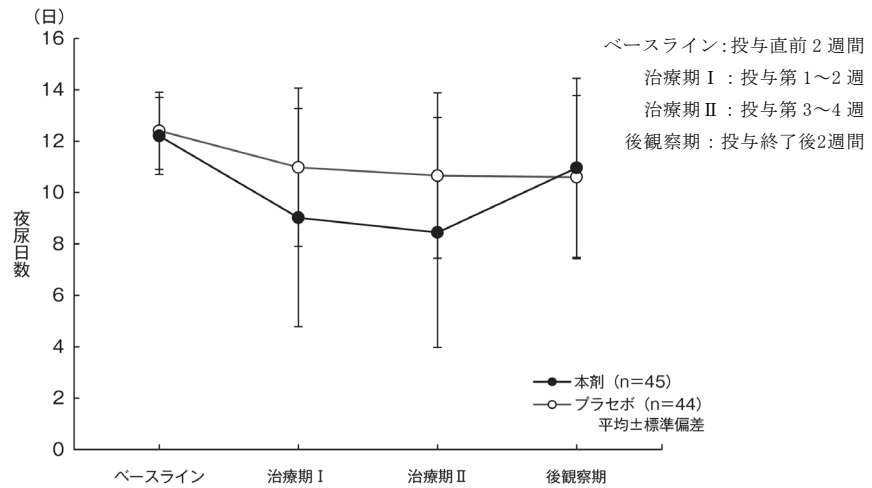


図. 各治療期における夜尿日数

投与第 3~4 週の夜尿日数減少率に基づく ICCS 分類の有効例 (responder) もしくは部分的有効例 (partial responder) に分類された患者の割合は、プラセボ群に比較して本剤群で有意に高かった (Fisher の正確確率検定、 $p=0.029$ )。

結果

ICCS 分類に基づくベースラインと投与第 1~2 週・  
投与第 3~4 週の夜尿日数の差 (FAS)

投与群	合計	症例数 (%)			Fisher の 正確確率 検定 p 値*
		有効例	部分的 有効例	無効例	
治療期 I (投与第 1~2 週)					
本剤群	44	1 (2.3)	9 (20.5)	34 (77.3)	0.143
プラセボ群	44	0 (0.0)	4 (9.1)	40 (90.9)	
治療期 II (投与第 3~4 週)					
本剤群	44	2 (4.5)	11 (25.0)	31 (70.5)	0.029
プラセボ群	44	0 (0.0)	4 (9.1)	40 (90.9)	

\* (有効例+部分的有効例) × 無効例 (海外試験の解析を参考とした)  
国際小児禁制学会 (ICCS) 分類 (2006 年)  
有効例: 夜尿日数の減少率が 90% 以上  
部分的有効例: 夜尿日数の減少率が 50% 以上 90% 未満  
無効例: 夜尿日数の減少率が 50% 未満

副作用

特に安全性において問題となるものは認められなかった。

	本剤 (n=45)	プラセボ (n=44)	Fisher の 正確確率 検定 p 値
副作用発現例数	1 例 (2.2%)	2 例 (4.5%)	0.616

7) 横谷 進 他 : Prog Med 2013 : 33(11), 2445-2454

国内第Ⅲ相試験（デスマプレシン経鼻製剤：8008-9907）<sup>12)</sup>

目的：デスマプレシン経鼻製剤 10～20μg/日の有効性及び安全性を検証する			
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検群間比較、プラセボ対照、用量漸増試験		
対象	尿浸透圧低下型夜尿症患者（152例）		
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 前観察期間の2週間（ベースライン）に10日以上之夜尿頻度を示す患者で、かつ各々の1週間では4日以上之夜尿頻度を示す患者</li> <li>2. 年齢が6歳以上、15歳以下の患者（性別は問わない）</li> </ol>		
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 二次性夜尿症（1年以上夜尿消失後の再発例）の患者</li> <li>2. 昼間遺尿のある患者</li> <li>3. 就寝2時間前より飲水制限が不可能な患者</li> <li>4. 腎・泌尿器の器質的疾患及び尿路感染症を有する患者</li> <li>5. 尿崩症、糖尿病、下垂体前葉機能不全などの内分泌疾患を有する患者</li> <li>6. 鼻汁又は鼻閉症状を有し、スプレー投与に支障をきたす患者</li> </ol>		
試験方法	投与第1～2週（14日間）に、デスマプレシン経鼻製剤10μg/日（デスマプレシン酢酸塩水和物として10μg）又はプラセボを投与。投与第1～2週に十分な効果（75%以上の夜尿日数の減少）がみられ、安全性に問題がない場合は、投与第3～4週（14日間）に移行し、10μg/日又はプラセボを継続投与。十分な効果（75%以上の夜尿日数の減少）が得られず、安全性に問題がない場合は、投与第3～4週で20μg/日又はプラセボを投与。		
主要評価項目	投与第3～4週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量		
副次評価項目	投与第1～2週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量、及び投与第1～2週と比較した投与第3～4週における夜尿日数の減少量		
結果	<b>主要評価項目</b> 投与第3～4週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、実薬群で4.3±4.1日（平均±標準偏差）、プラセボ群で1.7±3.1日であり、両群間に有意差が認められた（t検定〔Welch検定〕：p<0.001）。実薬群とプラセボ群の夜尿日数の減少の差は2.6日と推定された（95%CI：1.5～3.8）。		
	<b>副次評価項目</b> 投与第1～2週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、実薬群で3.8±3.9日、プラセボ群で1.3±2.5日であり、投与第3～4週の夜尿日数のベースラインからの減少量と同様に有意差が認められた（t検定〔Welch検定〕：p<0.001）。		
	投与第1～2週の夜尿日数の平均値は、実薬群及びプラセボ群それぞれ、8.5±4.5日及び11.3±3.1日、投与第3～4週では、それぞれ8.0±4.8日及び10.9±3.6日であった。投与第1～2週と投与第3～4週の夜尿日数減少量の差は、実薬群0.5±2.9日、プラセボ群0.4±2.2日であった（t検定：p=0.877、Wilcoxonの2標本検定：p=0.892）。		
	<b>副作用</b> 特に安全性において問題となるものは認められなかった。		
			Fisherの正確確率検定p値
	経鼻製剤 (n=76)	プラセボ (n=76)	
副作用発現例数	8例（10.5%）	12例（15.8%）	0.472

12) 帆足英一 他：小児科臨床 2003：56(5)，965-982

国内第Ⅲ相試験（デスマプレシン口腔内崩壊錠：FE992026 CS43）<sup>8)</sup>

<p>目的：中枢性尿崩症に対する有効性及び安全性をオープン試験により検討する。デスマプレシンの経鼻製剤の投与から経口製剤に切り替えた時に、中枢性尿崩症患者の薬力学的指標が同程度にコントロールされることを確認する。</p>	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節試験
対象	中枢性尿崩症患者（20例）
主な登録基準	<p>以下の4基準（a～d）のうち、少なくとも2つの基準を満たす。</p> <p>a. 水分摂取制限により十分に血漿浸透圧が上昇し、血清Na値が基準値上限を超えても（それぞれ、通常295mOsm/kgと148mEq/L）、尿浸透圧が300mOsm/kg以上に増加しない患者</p> <p>b. デスマプレシン投与による治療により完全にかつ継続的に中枢性尿崩症がコントロールされ、過度の利尿、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、もしくは水中毒の症状又は徴候が認められない患者</p> <p>c. 浸透圧あるいは非浸透圧刺激に対する血漿バソプレシンの反応性が欠如している患者</p> <p>d. 頭部MRIのT-1強調画像において下垂体後葉に高信号領域が認められない患者</p> <p>以下の基準を満たしていなくてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中枢性尿崩症と診断されている患者（続発性、特発性、家族性は問わない）</li> <li>2. デスマプレシン経鼻製剤（デスマプレシンスプレー製剤等）により、24時間尿量（mL）、尿浸透圧（mOsm/kg）、尿比重（g/mL）、及び血清Na（mEq/L）が正常値を示している患者</li> <li>3. 性別は不問、6歳以上、75歳以下の患者（同意取得時点）</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腎性尿崩症、糖尿病を合併している患者、又はそれらの既往歴のある患者</li> <li>2. 甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全症、性腺機能低下症の治療中でコントロールできない患者</li> <li>3. 口腔内に薬剤の吸収に影響を及ぼすおそれがある異常又は疾患を有する患者</li> <li>4. 就寝2時間前より水分摂取制限が不可能な患者</li> </ol>
試験方法	<p><b>用法・用量及び投与期間：</b></p> <p>デスマプレシン口腔内崩壊錠の経口投与の用量が至適用量に至るまで入院（4泊5日）。</p> <p><b>【初期投与期間1日目（Day1）】</b></p> <p>入院後にこれまで投与していた同じ剤形、含量の経鼻製剤（デスマプレシン点鼻液、スプレー2.5又はスプレー10）を投与。</p> <p><b>【初期投与期間2日目（Day2）】</b></p> <p>1回目は経鼻製剤を投与。その後、デスマプレシン口腔内崩壊錠（本剤）へ変更し、昼と夜は本剤60μgを投与。</p> <p><b>【初期投与期間3日目（Day3）】</b></p> <p>朝に本剤60μgを投与して、投与5±2時間後に24時間尿量（mL）、1時間あたりの尿量（mL/hr）、尿浸透圧（mOsm/kg）及び尿比重（g/mL）を測定。連続した3回の投与により安定した状態が認められた場合、至適用量まで漸増されたと判断し、退院。症状がコントロールできない場合又は忍容性の問題が観察された場合、増量及び減量基準に従い、本剤の用量は直ちに調整。</p>

試験方法	<p><b>用量範囲：</b> 60<math>\mu</math>g/日から 720<math>\mu</math>g/日（1回 240<math>\mu</math>g、1日 3回）。 至適用量に達するまでの入院での用量調整期間を初期投与期間とし、退院後、至適用量とされた本剤の投与を継続。</p> <p><b>試験期間：</b> 初期投与期間は至適用量に達するまでの 5 日間における入院での用量調整期間とした。その後、初期投与期間を含めた 4 週間を投与期間とした。</p>
主要評価項目	投与 4 週後の本剤投与 5 $\pm$ 2 時間後における 24 時間尿量 (mL) のベースライン (経鼻製剤投与時の測定値) からの変化量
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与 4 週後の薬力学的パラメータのベースラインからの変化量 (1 時間当たりの尿量 (mL/hr)、尿浸透圧 (mOsm/kg) 及び尿比重 (g/mL) )</li> <li>・ 投与 4 週後と Day1 (経鼻製剤投与) での尿排泄速度、尿浸透圧、尿比重及び 24 時間尿量の各測定値が正常範囲にある症例数の割合</li> </ul>
結果	<p><b>主要評価項目</b> 投与 4 週後のベースラインからの平均変化量* (平均<math>\pm</math>標準偏差) は-306.8<math>\pm</math>771.8 (mL) であり、24 時間尿量はわずかに低下した (95%CI: -678.8<math>\sim</math>65.1)。経鼻製剤前投与時と同程度の抗利尿作用が維持されており、投与 4 週後の 24 時間尿量は十分にコントロールされていた。 24 時間尿量の変化量を年齢群で層別した結果、18 歳未満の小児群と 18 歳以上の成人群ではそれぞれ-100.5<math>\pm</math>841.0 (mL) 及び-361.9<math>\pm</math>773.9 (mL) であった。小児は 4 例と少なかったが、成人群と同様に 24 時間尿量は良好にコントロールされていた。成人群と小児群にみられた投与 4 週後の 24 時間尿量のベースラインからの変化量の差は臨床的に重要なものではなく、両群ともに経鼻製剤前投与時と同程度の抗利尿作用が認められた。</p> <p><b>副次評価項目</b> ・ 投与 4 週後の尿浸透圧のベースラインからの変化量* (平均<math>\pm</math>標準偏差) : 107.6<math>\pm</math>254.4 (mOsm/kg) であり、本剤は経鼻製剤前投与時と比べて、より持続する抗利尿作用及び濃縮能を示した (95%CI: -15.0<math>\sim</math>230.2)。また、年齢群で層別した結果、成人群では 137.1<math>\pm</math>213.7 (mOsm/kg) であり、小児群では、-3.3<math>\pm</math>393.0 (mOsm/kg) であった。小児群で尿浸透圧の平均変化量はわずかに低下していたが、臨床的に重要な低下ではなかった。 投与 4 週後の尿比重のベースラインからの変化量* (平均<math>\pm</math>標準偏差) : 0.0029<math>\pm</math>0.0087 (g/mL) であり、成人群では 0.0032<math>\pm</math>0.0065 (g/mL)、小児群では 0.0020<math>\pm</math>0.0159 (g/mL) であり、いずれもベースラインよりわずかに増加した。</p>

※ : 19 例で評価



結果	<p>・投与 4 週後に尿排泄速度、尿浸透圧、尿比重及び 24 時間尿量が正常範囲内であった患者の割合：  尿排泄速度については Day1 及び投与 4 週後に正常範囲であった割合はいずれも 100%であった。  尿浸透圧、尿比重については投与 4 週後に正常範囲であった患者の割合はいずれも 94.7%であり、Day1 での 80%と比べて増えていた。  24 時間尿量については、投与 4 週後では 84.2%であり、Day1 の 85.0%と比べてわずかに低下したもののその差はわずかであった。年齢群別にみると、15 歳以下の 3 例では、Day1 及び投与 4 週後のいずれも 100%であり、15 歳を超える 17 例ではそれぞれ 82.4%及び 81.3%であった。</p>
	<p><b>副作用</b>  20 例における副作用発現率は 40.0%であり、8 例に 11 件の副作用が認められた。最も高頻度に発現した副作用は低ナトリウム血症で発現率は 30.0%（6 例、7 件）であった。  本試験期間中、投与中止に至った重篤な副作用（低ナトリウム血症）が 1 例認められた。本事象は 180µg/日投与開始から投与 6 日目（Day6）に頭痛及び悪心を発現し、本剤投与 6 日目（Day7）に投与中止した。Day7 に血清ナトリウム値低下（124mEq/L）を認め、頭痛及び悪心を伴って入院し、処置後 Day8 に血清ナトリウム値は基準値内に回復した。本剤との関連性は「あり」と判断された。</p>

8) Arima H et. al. : Endocrine J 2013 : 60(9), 1085-1094

### 3) 安全性試験

<参考：海外データ（実施国：アメリカ）>

（デスマプレシン普通錠（国内未承認）：RG84063-608）<sup>13)</sup>

目的：デスマプレシン普通錠の長期投与試験の有効性及び安全性を検討する	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節試験
対象	夜尿症患者（232例）
主な登録基準	1. 6～17歳の男性及び女性 2. スクリーニング期間中の夜尿発現日が2週間続けて週3日以上 の患者
主な除外基準	1. 本治験の組入れ前30日以内に治験薬（デスマプレシン以外） 又は治験医療機器を使用した患者 2. 本治験開始前60日以内に夜尿症に対する条件付け療法を受けた 患者 3. 器質的な泌尿器疾患が認められる患者 4. 昼間尿失禁が認められる患者 5. 中枢性尿崩症が認められる患者
試験方法	患者を、デスマプレシン普通錠初期用量200µg/日（デスマプレシ ンとして178µg、ミニリンメルトOD錠120µgに相当）に非盲検で、 無作為に割り付けた。夜尿が完全に止まるか、最大用量の600µg/ 日に達するまで、2週間間隔で200µg/日ずつ漸増した。毎晩就寝1 ～2時間前に服用することとし、最長6ヵ月間投与した。就寝2 時間前から水分摂取を制限した。
主要評価項目	投与第1～2、第3～4、第5～6、第11～12及び第25～24週の 14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量
副次評価項目	①投与第1～2、第3～4、第5～6、第11～12週及び第25～24週 の14日間あたりの治療効果のカテゴリー（夜尿日数に基づく）ご との患者の割合 ②用量漸増した患者の割合 ③治療反応が不十分なため早期中止した患者の割合
結果	<b>主要評価項目</b> デスマプレシン普通錠200µg/日は、14日間以内に夜尿日数平均を 減少させ、一部の患者では夜尿を完全に抑制した。投与第6週に 223例中177例（79%）の用量は、最高レベル（デスマプレシン普 通錠600µg/日）まで増量された。低用量に反応した患者の夜尿日 数のベースラインからの減少量は、高用量群の患者より少なく、 夜尿症の症状の軽い患者ほど低い用量のデスマプレシン普通錠に 反応した。投与第23～24週に最高用量群の患者では夜尿日数が平 均6日減少した。すなわち、14日間あたりに夜尿のなかった日の 平均日数が4日から10日に改善した。
	<b>副次評価項目</b> ①投与第1～2、第3～4、第5～6、第11～12週及び第25～24週 の14日間あたりの治療効果のカテゴリー（夜尿日数に基づく）ご との患者の割合： 投与開始14日間以内に約22%がデスマプレシン普通錠200µg/ 日に極めて良好な効果（夜尿日数が14日あたり2日以下）を示 した。投与第4週には226例中63例（28%）が極めて良好な反 応を示した。極めて良好な治療効果を認めた患者の割合は、デ スマプレシン普通錠3ヵ月間投与後には40%（191例中76例）、 6ヵ月間投与後には53%（144例中77例）に上昇した。

結果	<p>②用量漸増した患者の割合： 投与第4週に約85%の患者で増量が必要になり、本治験終了時までには87%の患者が最高用量(デスマプレシン普通錠600<math>\mu</math>g/日)まで増量されたことから、大多数の患者で夜尿のない状態を維持するためにデスマプレシン普通錠600<math>\mu</math>g/日を維持する必要があることが示された。</p> <p>③治療反応が不十分なため早期中止した患者の割合： 49例(21%)が治療効果不十分のために投与を中止した。1例はデスマプレシン普通錠400<math>\mu</math>g/日服用中に中止したが、残りのすべての患者は中止時にデスマプレシン普通錠600<math>\mu</math>g/日を服用していた。その内訳は49例中42例(86%)が男性、7例(14%)が女性であった。</p>
	<p><b>副作用</b> 特に安全性において問題となるものは認められなかった。</p>

13) 社内資料：デスマプレシン普通錠の長期投与における有効性及び安全性の検討

注) 承認されている効能・効果、用法・用量：

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして120 $\mu$ gから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシンとして240 $\mu$ gに増量することができる。

国内第Ⅲ相試験（デスモプレシン口腔内崩壊錠 60μg、120μg : FE992026 CS43E）<sup>14)</sup>

目的	中枢性尿崩症に対する安全性をオープン試験により検討する（長期安全性評価）
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節試験
対象	中枢性尿崩症患者（19例）〔FE992026 CS43試験を終了し、長期安全性評価に移行〕
主な登録基準及び除外基準	FE992026 CS43試験と同一（P. 25）
試験方法	FE992026 CS43試験終了後、引き続きデスモプレシン口腔内崩壊錠を継続投与し、安全性（有害事象、血清ナトリウム値）を2ヵ月毎に1年間評価。 用量範囲：60μg/日から720μg/日（1回240μg、1日3回）
主要評価項目	安全性の評価（有効性評価は実施していない）
結果	<b>副作用</b> 19例における副作用発現率は26.3%であり、5例に9件の副作用が認められた。最も高頻度に発現した副作用は低ナトリウム血症で発現率は15.8%（3例、6件）であった。1年間の長期投与において、不可逆性の低ナトリウム血症はみられず、また、低ナトリウム血症の発現が経時的に増加する傾向は認められなかった。その他、高カリウム血症、味覚異常及び心房細動が各5.3%（1例、1件）発現した。 なお、心房細動は、長期安全性評価期間1～2ヵ月にて発現し、発現日翌日に回復した（同患者にて高カリウム血症及び肋骨骨折（因果関係なし）が発現）。

14) 社内資料：中枢性尿崩症における長期安全性評価

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

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

### 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 V<sub>2</sub>受容体)

##### 2) 作用機序

##### ①バソプレシン V<sub>2</sub>受容体に対する作用 (*in vitro*)

デスモプレシン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1,748、1.04、481nmol/Lであり、バソプレシンV<sub>2</sub>受容体に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：>1×10<sup>5</sup>nmol/L) <sup>15) 16)</sup>。

各種受容体に対する結合親和性<sup>15) 16)</sup>

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	176,998
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	1,748
VasopressinV <sub>2</sub>	d (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> D-1Ile <sup>2</sup> , 1Ile <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

ヒト及びラットのV<sub>2</sub>受容体に対するデスマプレシンの作用活性について *in vitro* 試験で検討した結果、デスマプレシンはV<sub>2</sub>受容体に対してAVPと同程度の最大効果を示した。そのV<sub>2</sub>受容体に対するEC<sub>50</sub> (50%有効濃度) はヒトV<sub>2</sub>受容体ではラットV<sub>2</sub>受容体と比較して17.6倍であり、ヒトのV<sub>2</sub>受容体に比べてラットのV<sub>2</sub>受容体に対し高い選択性を示した<sup>17)</sup>。

ヒト及びラットのV<sub>2</sub>受容体に対する作用活性の比較<sup>17)</sup>

化合物	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	
	ヒト	ラット
AVP	0.12±0.015 (n=4)	0.08±0.03 (n=2)
デスマプレシン	0.3±0.1 (n=5)	0.017±0.006 (n=3)

平均±標準偏差

## ②水及び尿素透過性亢進作用 (*in vitro*)<sup>18)</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、デスマプレシンはそれぞれ0.01nmol/L以上、0.1nmol/L以上の濃度で亢進した。

### <参考>

デスマプレシンによる抗利尿作用の作用機序は、AVPの作用機序と同様と考えられている。AVPは、視床下部室傍核及び視索上核で合成されるペプチドホルモンであり、下垂体後葉に到達して貯蔵された後、血漿浸透圧のわずかな上昇又は血圧の低下等の刺激により血流中に分泌される<sup>19) 20)</sup>。血漿浸透圧の上昇が、末梢及び中枢に存在する浸透圧受容器を刺激すると、圧受容器が血流量減少及び血圧低下を感知し<sup>21) 22)</sup>、AVPが血流中に分泌される。AVPの最も重要な作用は、腎集合管での水の吸収を促進して水分の常性を維持することである。血漿浸透圧の上昇により分泌されたAVPは、腎集合管及び内皮細胞に分布するV<sub>2</sub>受容体を活性化する。AVPがV<sub>2</sub>受容体と結合すると、アデニル酸シクラーゼを活性化して環状アデノシンーリン酸(cAMP)の産生を促進し、種々の制御性たん白質をリン酸化するプロテインキナーゼAを活性化させる<sup>23)</sup>。これらの制御性たん白質には、膜たん白質の一種であるアクアポリン2(AQP2)が含まれている<sup>24)</sup>。アクアポリンは四量体を形成し、各単量体は水が通過できる程度の狭い間隙を有している。

AQP2 は集合管の主細胞管腔側膜に局在し、AQP3 及び AQP4 は集合管主細胞の基底膜に分布している。

これら 3 種のアクアポリンは、AVP 及びデスマプレシンによる水の吸収にとって重要である<sup>25)</sup>。AVP 又はデスマプレシンが V<sub>2</sub> 受容体と結合する前には、AQP2 の大部分は細胞内の小胞体中に分布している。AVP 又はデスマプレシンが受容体と結合すると、AQP2 のリン酸化が開始され、AQP2 分子を含む小胞はエキソサイトーシスが誘起される管腔側膜へ移動する。水は AQP2 分子の間隙を通過して集合管から細胞内に再吸収された後、AQP3 及び AQP4 を通過して細胞内から血管側に移動する。AVP 又はデスマプレシンが V<sub>2</sub> 受容体から解離すると、AQP2 及び小胞が細胞内に取り込まれて浸透圧性の水透過が抑制される<sup>26)</sup>。

デスマプレシンは、AVP と同様に腎集合管細胞に分布する V<sub>2</sub> 受容体を活性化して水の再吸収を促進することを主たる薬理学的作用（抗利尿作用）とする選択的な V<sub>2</sub> 受容体アゴニストである。

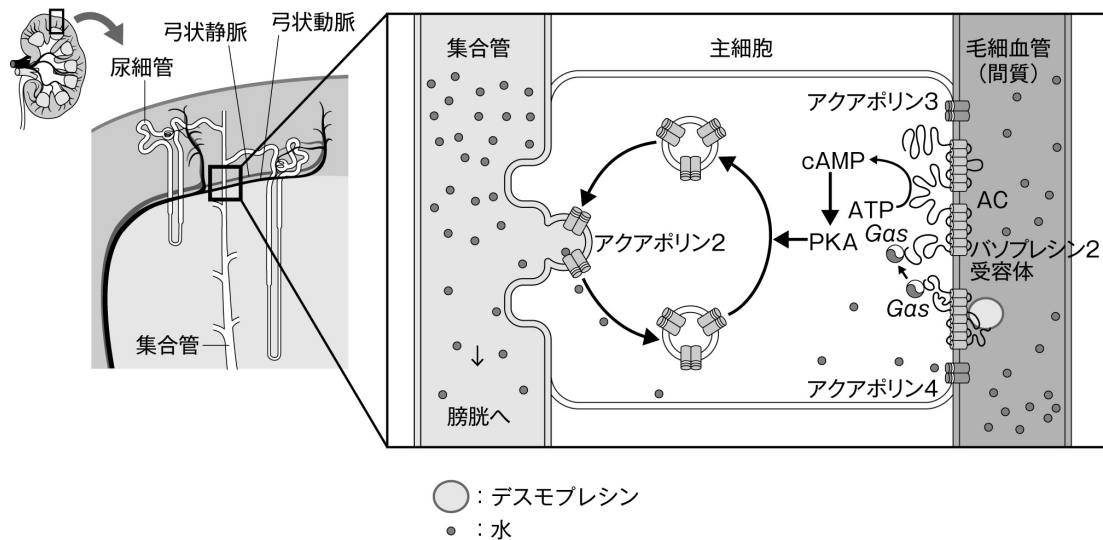


図. 腎臓における作用

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 抗利尿作用

#### 投与量に応じた尿量（5時間）の変化（ラット）<sup>27)</sup>

Sprague-Dawley 系雄ラットに蒸留水 25mL/kg を経口投与した後、デスマプレシン酢酸塩水和物を皮下投与し、投与後 5 時間までの尿量を測定したところ、対照群（生理食塩液 1.0mL/kg 皮下投与）と比較して投与量の増加に応じて尿量は減少した。

皮下投与におけるラットでの抗利尿作用

	投与量 (ng/kg)	n <sup>#</sup>	尿量 (mL/5hr)	p 値*
対照	—	4	10.9±0.3	
デスマプレシン	0.1	4	9.3±0.3	p<0.05
	1	4	7.4±0.5	p<0.01
	10	4	4.9±0.4	p<0.01

# : 採尿ケージあたり3匹をn=1とする。

平均±標準誤差

\* : vs 対照群 (Dunnett test)

## (3) 作用発現時間・持続時間

### 1) 日本人健康成人男性<sup>9)</sup>

本剤 60、120、240 $\mu$ g（各 6 例）を単回経口投与したときの尿浸透圧>200mOsm/kg を示す時間は、60 $\mu$ g 群 5.84 時間、120 $\mu$ g 群 5.12 時間、240 $\mu$ g 群 6.84 時間で、240 $\mu$ g 群において最も長い作用持続時間が認められた。

### 2) 夜尿症患者（海外データ）<sup>10)</sup>

本剤 30、60、120、240、360、480 $\mu$ g（各 11~13 例）を海外夜尿症患者に単回経口投与したとき、尿浸透圧が 200mOsm/kg を超えて上回っている持続時間の平均値は、30 $\mu$ g 群で 2.4±1.7 時間（平均±標準偏差）、60 $\mu$ g 群で 5.1±2.6 時間、120 $\mu$ g 群で 7.5±2.1 時間、240 $\mu$ g 群で 9.0±1.8 時間、360 $\mu$ g 群で 9.2±1.6 時間、480 $\mu$ g 群で 9.7±1.2 時間であった。



# VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回投与試験<sup>9)</sup>

日本人健康成人に本剤 60、120、240 $\mu$ g (各 6 例) を水負荷の条件下で単回経口投与したときのデスマプレシン血漿中濃度推移は下図のとおりであった (本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与)。

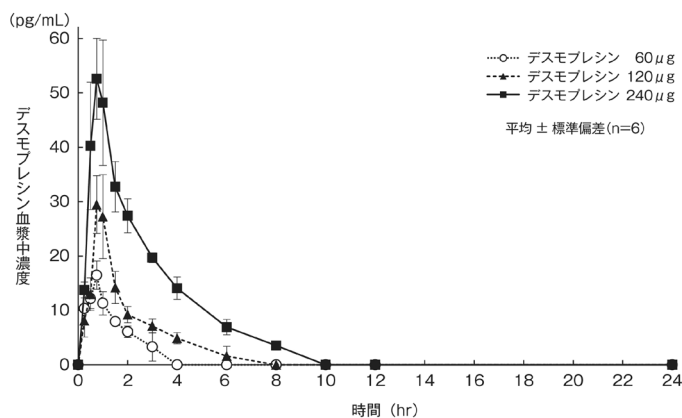


図. ミニリンメルト OD 錠の血漿中濃度推移

また、薬物動態パラメータは表のとおりであり、投与量 60、120、240 $\mu$ g では用量に応じた AUC 及び  $C_{max}$  の増加が認められた。

薬物動態パラメータ

	60 $\mu$ g	120 $\mu$ g	240 $\mu$ g
AUC <sub>t</sub> (pg·hr/mL)	23.25 ± 4.48	50.84 ± 7.46	139.90 ± 10.99
AUC <sub>inf</sub> (pg·hr/mL)	35.61 ± 9.01	61.95 ± 9.96	150.24 ± 14.17
$C_{max}$ (pg/mL)	16.57 ± 2.52	33.26 ± 1.46	56.80 ± 8.80
$T_{max}$ (hr)	0.71 ± 0.10	0.88 ± 0.14	0.79 ± 0.19
$t_{1/2}$ (hr)	1.63 ± 0.56	2.13 ± 0.66	2.00 ± 0.15

平均 ± 標準偏差

<参考：経鼻投与><sup>28)</sup>

### 国内のデスマプレシン経鼻製剤の薬物動態

日本人健康成人男性（26例）を対象としたデスマプレシン・スプレー10 20 $\mu$ g（デスマプレシン酢酸塩水和物として10 $\mu$ gを2噴霧）投与において、デスマプレシン血漿中濃度推移は下図のとおりであった。

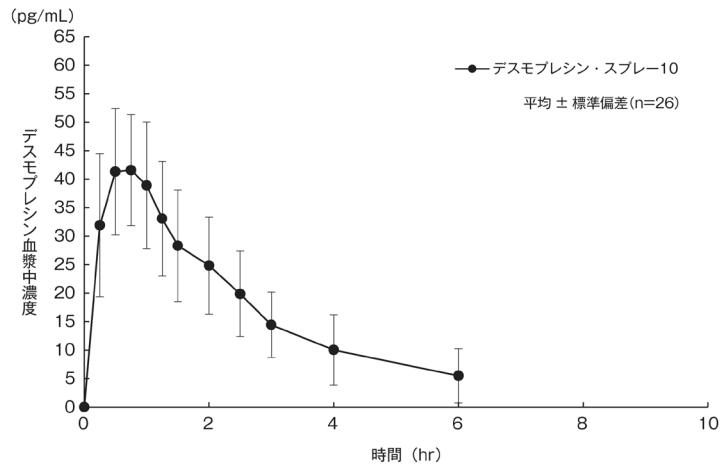


図. 経鼻製剤の血漿中濃度推移

## 2) 腎機能障害患者

該当資料なし

<参考：外国人データ、静脈内投与><sup>29) 30)</sup>

デスモプレシン酢酸塩水和物 2 $\mu$ g 静脈内単回投与時の薬物動態に対する腎機能障害の影響を腎機能（クレアチニンクリアランス）に基づき、腎機能正常、腎機能障害が軽度、中等度及び高度の4群に層別し検討したところ、腎機能障害の重症度に応じて全身クリアランスが低下し、中等度及び高度の腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、ANOVA）。正常者のAUCは $186.1 \pm 64.1 \text{ pg}\cdot\text{hr/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であったが、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者では、それぞれ $280.8 \pm 31.7$ 、 $453.3 \pm 174.7$ 及び $681.5 \pm 226.1 \text{ pg}\cdot\text{hr/mL}$ に増加し、中等度及び高度の腎機能障害患者では正常者に比し統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.05$ 、ANOVA）。分布相の半減期（ $t_{1/2\lambda_1}$ ）は腎機能障害の程度に影響されなかったが、消失相の半減期（ $t_{1/2\lambda_3}$ ）は延長した。

薬物動態パラメータ

腎機能（クレアチニンクリアランス値）	腎機能正常 (>80mL/分)	軽度異常 (50-80mL/分)	中等度異常 (30-49mL/分)	高度異常 (5-29mL/分)
症例数	6	5	5	6
全身クリアランス (L/hr)	$10 \pm 3.4$	$6.9 \pm 0.68$	$4.9 \pm 2.1$	$2.9 \pm 0.82$
定常状態の分布容積 (L)	$38 \pm 8.1$	$38 \pm 6.3$	$44 \pm 20$	$38 \pm 6.4$
分布相（ $\lambda_1$ ）の 半減期（hr）	$0.14 \pm 0.04$	$0.15 \pm 0.04$	$0.18 \pm 0.11$	$0.15 \pm 0.04$
消失相（ $\lambda_3$ ）の 半減期（hr）	$3.7 \pm 0.41$	$4.8 \pm 0.59$	$7.2 \pm 1.1$	$10 \pm 2.9$

平均 $\pm$ 標準偏差

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響<sup>31)</sup>

日本人健康成人（16例）に本剤 120 $\mu$ g をクロスオーバー法にて空腹時及び食後に経口投与したとき、平均  $AUC_t$  は 44.94 及び 12.03 $\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、平均  $C_{\text{max}}$  は 14.89 及び 3.90 $\text{pg}/\text{mL}$  であった（本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与）。

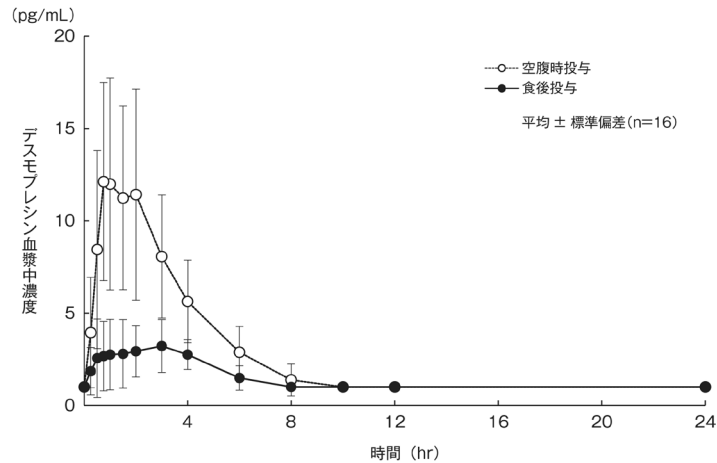


図. デスモプレシン血漿中濃度推移に与える食事の影響

### 薬物動態パラメータ

	空腹時投与	食後投与
$AUC_t$ ( $\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	44.94 $\pm$ 19.83 (n=16)	12.03 $\pm$ 8.970 (n=16)
$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	14.89 $\pm$ 5.951 (n=16)	3.90 $\pm$ 1.974 (n=16)
$T_{\text{max}}$ (hr)	1.20 $\pm$ 0.6206 (n=16)	2.35 $\pm$ 1.267 (n=15)
$t_{1/2}$ (hr)	2.19 $\pm$ 0.3818 (n=15)	4.31 $\pm$ 1.668 (n=6)

平均 $\pm$ 標準偏差

### 2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照  
 <参考：外国人データ、普通錠投与><sup>32)</sup>

ロペラミド投与後にデスモプレシン酢酸塩水和物 400 $\mu$ g を含有する錠剤（デスモプレシン普通錠：国内未承認：デスモプレシンとして 356 $\mu$ g で、ミニリンメルト OD 錠 240 $\mu$ g に相当）を経口投与した場合、普通錠を単独で投与した場合と比較して、デスモプレシンの  $AUC$ 、 $AUC_t$ 、 $C_{\text{max}}$  がそれぞれ 3.1 倍（95%CI：2.3~4.2）、3.2 倍（2.3~4.4）、2.3 倍（1.6~3.2）上昇した。また、エリスロマイシン投与後に普通錠を投与した場合には、デスモプレシンの  $AUC$ 、 $AUC_t$ 、 $C_{\text{max}}$  に有意な変化は認められなかった。

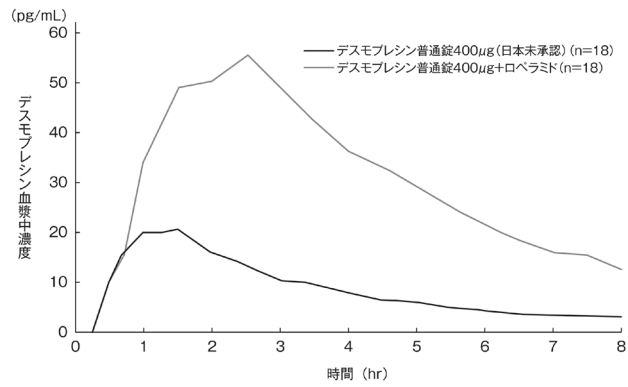


図. デスマプレシン血漿中濃度推移に与えるロペラミドの影響

薬物動態パラメータ

	デスマプレシン普通錠 単独	デスマプレシン普通錠 +ロペラミド
AUC <sub>t</sub> (pg·hr/mL)	75.6	239
AUC <sub>inf</sub> (pg·hr/mL)	90.4	280
C <sub>max</sub> (pg/mL)	25.4	58.4
T <sub>max</sub> (hr)	1.3	2.0
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.5	2.4

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

PKパラメータは2-コンパートメントモデルを用いて評価した (CCDS)。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考：外国人データ、普通錠投与><sup>33)</sup>

大人：4.86±30hr<sup>-1</sup>(平均±相対誤差：28例の健康成人に本剤240μg又は普通錠400μgを投与)

小児：6.55±11hr<sup>-1</sup>(平均±相対誤差：84例の夜尿児に本剤240μg又は普通錠400μgを投与)

### (3) バイオアベイラビリティ

#### 1) 絶対的生物学的利用率

<外国人データ><sup>34) 35)</sup>

健康成人に血漿中濃度を8～10時間以上測定可能となる十分な用量(200、400及び800μg)のデスマプレシン口腔内崩壊錠を投与したところ、絶対的生物学的利用率は0.23～0.27%、平均0.25%(95%CI：0.21～0.31)とほぼ一定であり、用量と生物学的利用率の関連性は認められなかった。

#### 2) 相対的生物学的利用率

<外国人データ><sup>36)</sup>

健康成人に本剤240μg又はデスマプレシン普通錠400μgを空腹時単回投与したところ、普通錠に対する口腔内崩壊錠の相対的生物学的利用率の推定値は1.52(95%CI：1.25～1.85)であった。

<注意>

本剤を水なしと水ありで服用した場合の生物学的同等性試験はないが、動物試験(P.41)にてデスマプレシンが口腔粘膜から吸収されることが確認されており、また、本剤(水なし)120μgとデスマプレシン普通錠200μg(デスマプレシン178μg：国内未承認、水と共に服用)が同等の薬物動態を示した報告<sup>2)</sup>があることより、本剤を口腔内で溶解させた際に一部は口腔粘膜から吸収されることが示唆される。

したがって、本剤の水なしと水ありの服用では生物学的に同等ではない可能性が高い。

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

<参考：鼻腔内投与><sup>28)</sup>

日本人健康成人男性(24例)にデスマプレシン・スプレー1020μg(デスマプレシン酢酸塩水和物として10μgを2噴霧)を投与したところ、消失速度定数は0.4172±0.2226(/hr)であった。

### (5) クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ、普通錠投与><sup>35)</sup>

健康成人男性（24例）にデスマプレシン普通錠 200、400、800 $\mu$ g を単回投与したところ、平均クリアランスは 7.6 (L/hr) であった。

### (6) 分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ、静脈内投与><sup>30)</sup>

40.25 $\pm$ 10.71 (L)

### (7) 血漿蛋白結合率

*In vitro* (限外ろ過法、ヒト血清)<sup>37)</sup>

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

平均 $\pm$ 標準偏差

## 3. 吸収

主に上部消化管（胃、十二指腸、空腸）であり、一部口腔粘膜から吸収されると想定している。

<外国人データ><sup>38)</sup>

胃からのバイオアベイラビリティは 0.19% (0.02-0.35%)、十二指腸 0.24% (0.04-0.62%)、空腸 0.19% (0.01-0.08%)、遠位部空腸 0.03% (0.01-0.08%)、結腸 0.04% (0.01-0.12%)、直腸 0.04% (0.01-0.10%) であった（健康成人 6 例に大腸（結腸、直腸）はカニューレを用いて、それ以外の部位は鼻から挿管して、それぞれの部位に直接デスマプレシン酢酸塩水和物 400 $\mu$ g を投与した。静脈投与 4 $\mu$ g のデータを参考とした）。

<参考：ブタ><sup>39)</sup>

雌ブタ (n=6) に 2 時間の食道閉塞（食道閉塞群）を行い、本剤 240 $\mu$ g の舌下投与を行った。クロスオーバー法により食道非閉塞下で本剤 240 $\mu$ g、普通錠 400 $\mu$ g を経口投与し、デスマプレシン血漿中濃度を測定した。バイオアベイラビリティは食道閉塞群が食道非閉塞下群より高く、投与量換算した AUC/dose 値は、食道閉塞群、非閉塞本剤群、非閉塞普通錠群で 1.49、0.67、0.20pg $\cdot$ hr/mL であり、また、T<sub>max</sub> は 1.93、0.82、0.67 時間であった。

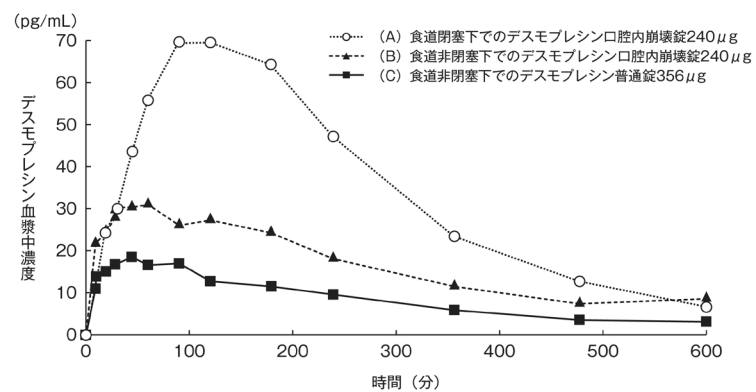


図. デスモプレシン血漿中濃度推移に与える口腔吸収の影響

#### 4. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、鼻腔内投与><sup>40)</sup>

移行すると推定される（「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照）。



(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、鼻腔内投与><sup>41)</sup>

妊娠 19 日のラットに <sup>125</sup>I-デスマプレシン酢酸塩水和物 0.3µg/head を鼻腔内投与後の組織内放射能濃度測定及びオートラジオグラフィーにより胎盤移行性について検討した。その結果、母体における放射能濃度は投与後 2 時間で最高値を示したのに対し、胎児の放射能濃度は母体よりも遅れ、投与後 2 時間に比べ 6 時間で若干高い値を示した。また、投与後 24 時間では母体血液及び血漿に比べ、胎児血液及び血漿がやや高い値を示し、これらのことから本標識体由来の放射性成分については胎盤通過性があると推測された。また、オートラジオグラフィーより、胎児においても甲状腺及び胃に高濃度な放射能分布が観察されたことから <sup>125</sup>I-デスマプレシン酢酸塩水和物より脱離した放射成分が胎児に移行していることが示された。

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

組織	<sup>125</sup> I-デスマプレシン酢酸塩水和物 (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
卵巣	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

平均±標準偏差、n=4

\*：投与量に対する%

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ、鼻腔内投与><sup>42)</sup>

27～40歳の授乳中の健康成人女性（6例）を対象とした非盲検試験により、デスマプレシン経鼻製剤 285～345 $\mu$ g（1500 $\mu$ g/mLを2噴霧）投与後0.5、1、2、4、6及び8時間の乳汁中（各々「最初の3mL」と「残り」の乳汁に2分割して採取）及び血漿中デスマプレシン濃度を検討した。

各被験者の血漿中 $C_{max}$ は233～1520pg/mLで、 $T_{max}$ は30～60分であった。最初の3mLの乳汁中 $C_{max}$ は9～595pg/mLで、 $T_{max}$ は1～8時間であった。また残りの3mLの乳汁中 $C_{max}$ は12～153pg/mLで、 $T_{max}$ は1時間が3例、8時間が1例であった。

本試験で認められた最も高い乳汁中デスマプレシン濃度は595pg/mLであったが、乳児がこの濃度の乳汁を24時間あたり2000mLの乳汁を飲んだ場合でも、乳児が経口摂取する1日あたりのデスマプレシン総量は1.2 $\mu$ gで、乳児に与える影響はほとんどないと推測されるが、本剤投与中の授乳は控えることが望ましいと考えられた。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：ヒツジ、静脈内投与><sup>43)</sup>

ヒツジ（n=4）に<sup>125</sup>Iで標識したデスマプレシン（12.5～20ng/kg/分）を頸動脈に投与し、経時的に血中及び脳脊髄液中の放射能濃度を測定したところ、脳脊髄液中の定常状態の濃度は血中濃度の $2.5 \pm 2.1\%$ であった。

(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><sup>40)</sup>

ラットに <sup>125</sup>I で標識したデスマプレシン酢酸塩水和物 0.2μg を点鼻投与し、30 分後に放射能濃度を測定したところ、甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順での分布が認められた。

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  
0.2μg/head を鼻腔内投与後の組織内放射能濃度

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±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

平均±標準偏差、n=4

\*：投与量に対する%

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：in vitro (ヒト、ラット、ウサギ)>

ヒト腎臓及び肝臓ミクロソームを用いてデスマプレシンの代謝を検討した試験では、デスマプレシンの代謝は認められなかった<sup>44)</sup>。一方、ラット腎臓及び肝臓の粗ホモジネートを用いて検討した試験では、肝臓の粗ホモジネートでインキュベートした場合にデスマプレシンの分解がみられたが、腎臓の粗ホモジネート中での分解は少なく<sup>45)</sup>、デスマプレシンのエンドペプチダーゼによる代謝はミクロソームではなく、肝細胞内で生じていることが示唆された。デスマプレシン酢酸塩水和物をウサギ腸管粘膜ホモジネートとインキュベートした場合には、代謝物として[Mpa1, des-D-Arg<sup>8</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub>]-バソプレシンが HPLC で確認され、それ以外の分解物は検出されなかった<sup>46)</sup>。デスマプレシンはおそらくプロリルエンドペプチダーゼによりその C-末端で代謝を受けて、加水分解されると推測される。

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

薬物代謝酵素に対する阻害作用<sup>47)</sup>

チトクローム P450 (CYP) に対するデスモプレシンの阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、デスモプレシンは 10 $\mu$ M の濃度で、試験に用いた CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対し阻害作用を示さなかった。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考：ブタ、十二指腸投与><sup>48)</sup>

ブタ (n=5) にデスモプレシン 30 $\mu$ mol/kg を十二指腸に投与したところ、門脈と頸動脈のデスモプレシン AUC に大きな差はなかった。

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主に腎排泄と考えられる。

<参考：外国人データ、静脈内投与><sup>29) 30)</sup>

健康成人 (6例) にデスモプレシン酢酸塩水和物 2 $\mu$ g を静脈内投与したところ、尿中未変化体排泄率は 52.4 $\pm$ 6.6% (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。

<参考：外国人データ、普通錠投与><sup>49)</sup>

健康成人 (8例) にデスモプレシン普通錠 200 $\mu$ g を経口投与したところ、24時間までの尿中排泄率は吸収量の 65% であった。

### (2) 排泄率

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」の項参照

### (3) 排泄速度

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」の項参照

<参考：外国人データ、静脈内投与><sup>50)</sup>

健康成人 (8例) にデスモプレシン 8 $\mu$ g を緩徐に静脈内投与したところ、消失半減期は 3.85 時間 (3.04~11.08) であった。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考：ラット><sup>51)</sup>

<sup>3</sup>Hで標識したデスマプレシンをラットに投与したところ、トランスポーターの関与はなかった。

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考：外国人データ、静脈内投与><sup>52)</sup>

腎不全患者（8例）に、血液透析の合間にデスマプレシン酢酸塩水和物0.3 $\mu$ g/kg（50mL塩化ナトリウム液に溶解し1.7mL/分で30分かけて静脈内投与）を投与したところ、デスマプレシン血中濃度は徐々に低下し、全身クリアランスは1.4（0.5-1.7）mL/分 $\cdot$ kg、消失半減期は200（99-661）分であった。

## 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

#### 【警告】

デスマプレシン酢酸塩水和物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）が発現する場合があること、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〕

#### 【解説】

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、経口製剤への切り換えが行われた。日本においては、水分摂取管理の指導が徹底されており、また、経口製剤が承認されていなかったという点で背景が異なるため、夜尿症の適応を有するスプレー10に対する同様の措置は行われなかったが、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目的で「警告」欄を設けた経緯があった。

本剤による水中毒（低ナトリウム血症）の発現は、これまでの海外の経験から経鼻製剤に比べて少ない<sup>53)</sup>ものと考えられるが、剤形を問わずデスマプレシンの最も留意すべき副作用であることから、スプレー10の使用上の注意と同様に記載した。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 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。〕
2. 習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が40mL/kg/24時間を超える）  
〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕
3. 心不全の既往歴又はその疑いがあり利尿薬による治療を要する患者  
〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕
4. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕
5. 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）  
〔血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められる。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 【解説】

1. 低ナトリウム血症患者への投与が誤って行われた場合、ナトリウム低下により、症状がより悪化する可能性があることから、予防的措置を図るため及び適正使用の強化のため、記載した。

- 2～4. いずれの疾患においても水分貯留を引き起こし、本剤による低ナトリウム血症の発現リスクを高める可能性があることから、CCDS を参考に記載した。
5. 海外の臨床薬理試験において、中等度以上の腎機能障害患者の血中半減期が、腎機能正常患者に比べ 2～3 倍に延長し、血中濃度の上昇が認められた。したがって、中等度以上の腎機能障害のある患者では、作用時間が長くなる可能性があり、水分貯留等を引き起こすと推測されるため、記載した。
- (参照：Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 腎機能障害患者)

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法・用量」を参照すること

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (2) 下垂体前葉不全を伴う患者 [低ナトリウム血症が発現しやすい。]
- (3) 軽度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50～80mL/分）  
[血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められる。]

#### 【解説】

- (1) 本剤は、作用は極めて弱いものの昇圧作用、血管収縮作用を有していることから、上記疾患の病状に悪影響を及ぼすおそれがあり、投与する場合は注意が必要であることから、記載した。
  - (2) 下垂体前葉不全を伴う患者ではホルモン分泌が不安定になるおそれがある。したがって、当該患者では水分貯留を引き起こし、本剤による低ナトリウム血症の可能性があり、投与する場合は注意が必要であることから、記載した。
  - (3) 腎機能障害のある患者においては、作用時間が長くなる可能性が否定できず、水分貯留を引き起こすと推測されるため、中等度以上の患者については【禁忌】とし、軽度の患者については【慎重投与】として記載した。
- (参照：Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 腎機能障害患者)

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

#### [夜尿症]

- (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。水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症、発熱、胃腸炎等）を合併している場合は本剤の投与を中止すること。
  - 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師に報告**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800 mOsm/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。
- (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。

#### 【解説】

- (1) 本剤の最も留意すべき副作用である水中毒に関する注意を記載した。
  - 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) 本剤投与後1～2週間に低ナトリウム血症が発現しやすいことが知られているため<sup>54) 55)</sup>、1週間以上続ける場合には安全性を考慮し血中の浸透圧と血清ナトリウム濃度を測定するように記載した。
  - 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た。
- (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。  
飲水してから尿になるまで2～3時間かかる<sup>56)</sup>ため、余計な水分を排泄してから本剤の効果を発揮させるべく「投与2～3時間前（夕食後）から」から飲水を避け



るとしている。なお、「過度な飲水」とは「コップ 1 杯を超えた場合」と患者指導箋等に記載しているが、夜尿症学会<sup>57)</sup>では 240mL、ICCS<sup>58)</sup>では 200mL と記載しており、10mL/体重 kg<sup>59)</sup> とコメントしている専門医もいる。患者の状況に合わせて、摂取量を検討すること。

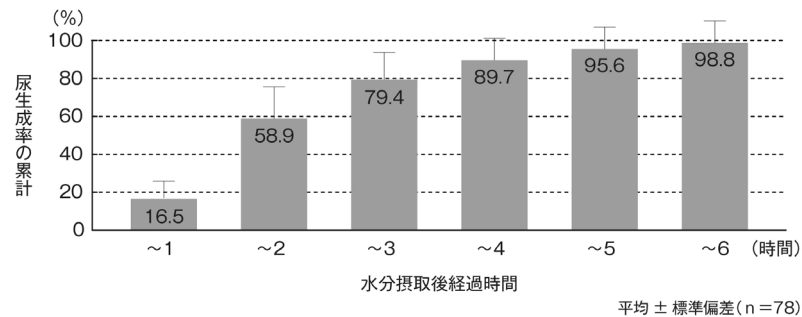


図. 尿生成率の経時的変化 (累積)<sup>56)</sup>

- (3) 本剤は、臨床試験の結果から尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症に高い効果を示していることから、本剤投与前に観察期間を設け尿浸透圧あるいは尿比重を確認した上で投与を開始することを記載した。
- (4) 夜尿症は自然に治癒する傾向があるので、漫然と使用するのではなく、投与継続の必要性を定期的に確認することが、適正使用を推進する上で必要と考え、記載した。
- (5) 幼児 (6 歳未満) の夜尿は生理的なものと考えられること、また、国内の臨床試験においては、6 歳以上の患者を対象に有効性が確認されていることから、記載した。

#### [中枢性尿崩症]

- (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) 口渇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) 適正な飲水量及び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疾患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。**

#### 【解説】

- (1) 多尿を呈する疾患を鑑別し、バソプレシン欠乏によって生じる中枢性尿崩症に対してのみ本剤が使用される必要があることから、記載した。
- (2) 口渇中枢異常を伴う患者の場合、「水分摂取管理」が困難である場合があるため、記載した。
- (3) 本剤の最も留意すべき副作用である水中毒に関する注意を記載した。
  - 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) 適正な飲水量及び用法並びに維持量が決定されるまで、水中毒の発現を予防する必要があることから、記載した。
  - 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載した。
- (5) 頭部外傷等による尿崩症の場合は自然治癒することや、視床下部にある浸透圧受容器の感受性変化により尿量が自然減少することがあることから、記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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
<b>三環系抗うつ剤</b> （イミプラミン塩酸塩等） <b>選択的セロトニン再取り込み阻害剤</b> （フルボキサミンマレイン酸塩等） <b>その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤</b> （クロルプロマジン、カルバマゼピン、クロルプロパミド等）	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。
<b>非ステロイド性消炎鎮痛剤</b> （インドメタシン等）	水中毒が発現しやすい可能性があるため、浮腫等の発現に注意すること。	水分貯留のリスクを増すことがある。
<b>ロペラミド塩酸塩</b>	本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長する可能性がある。	抗利尿作用が持続することで、水分貯留/低ナトリウム血症のリスクを増す可能性がある。
<b>低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤</b> <b>チアジド系利尿剤</b> （トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等） <b>チアジド系類似剤</b> （インダパミド等） <b>ループ利尿剤</b> （フロセミド等） <b>スピロラクトン</b> <b>オメプラゾール</b> 等	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

## 【解説】

### 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤

抗利尿ホルモン分泌作用を有する薬剤との併用は、水分貯留のリスクを増大させ、低ナトリウム血症が発現することがあることから、経鼻製剤の使用上の注意やCCDSを参考に対象となる薬剤名等を追加して記載した。

### 非ステロイド性消炎鎮痛剤（以降、NSAIDとする）

インドメタシン併用で夜間尿量を30%減少させたとの海外報告<sup>60)</sup>、ケトプロフェン（日本では経口剤は承認されていない）との併用で水中毒が生じたとの海外報告等<sup>61)</sup>がある。NSAIDは、PGE<sub>2</sub>（プロスタグランジンE<sub>2</sub>）合成を阻害することで鎮痛効果を示す。PGE<sub>2</sub>は腎臓のNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaseと尿細管のNa再吸収を抑制する作用が知られており、NSAID投与によってPGE<sub>2</sub>産生が低下することで腎臓のNa排泄能の低下により水の排泄が低下する。よって、本剤にNSAIDを併用することで水分貯留がより増加し、低Na血症や水中毒の発現リスクが高まると考えられている。

### ロペラミド塩酸塩

腸管運動を低下させ本剤のAUC及びC<sub>max</sub>が増加し作用持続時間を延長させる可能性が示唆されたことから、記載した。

（参照：VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響）

### 低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤

本剤（適応症：尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症・中枢性尿崩症）と同じデスモプレシン酢酸塩水和物を有効成分とするミニリンメルト<sup>®</sup>OD錠 25μg/50μg（適応症：男性における夜間多尿による夜間頻尿）の国内臨床試験において、チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤又はループ利尿剤（以下、当該利尿剤）を併用した患者に、軽度の血清ナトリウム値の低下が認められたこと、また海外ではデスモプレシン酢酸塩水和物とループ利尿剤が併用禁忌であることから、本剤と当該利尿剤との併用に関して注意喚起する必要があると判断した。

発売以降、本剤については当該利尿剤との併用の関与が強く示唆された低ナトリウム血症の報告はないものの、当該利尿剤は、いずれも腎臓におけるナトリウムの再吸収を抑制し尿中への排泄を増加させることにより利尿効果を示すことから、本剤との併用により低ナトリウム血症発現のリスクが増す可能性が否定できないため、本剤と当該利尿剤との併用については「併用注意」の項に記載することで注意喚起を行うこととした。

なお、当該利尿剤以外の併用注意薬剤としての注意喚起に関して、低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤との併用は、低ナトリウム血症が発現するリスクを増大させる可能性があるため、代表薬剤としてナトリウム排泄作用を有する抗アルドステロン剤（スピロラクトン）や低ナトリウム血症を引き起こすとの報告があるプロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール）をミニリンメルト<sup>®</sup>OD錠 25μg及びミニリンメルト<sup>®</sup>OD錠50μgと同様に記載し注意喚起を行うこととした。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

〔夜尿症〕本剤の国内で実施された臨床試験において45例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1例（発現率2.2%）、2件で、腹痛、倦怠感各1件（2.2%）であった。

〔中枢性尿崩症〕本剤の国内で実施された臨床試験において20例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は8例（発現率40.0%）、10件で、低ナトリウム血症・血中ナトリウム減少7件（35.0%）、頭痛、口渇、肝機能異常各1件（5.0%）が主なものであった。

#### <参考：本剤と有効成分が同一の経鼻製剤において報告された副作用>

〔夜尿症〕国内で実施された臨床試験において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%）、悪心、顔面浮腫各3件（1.0%）、嘔吐、腹痛、発熱、不眠各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。

〔中枢性尿崩症〕国内で実施された臨床試験において55例中、副作用の発現例は3例（発現率5.5%）、めまい2件（3.6%）、頭痛、嘔気各1件（1.8%）であった。また、臨床検査値異常の発現例は4例（発現率7.3%）で血中ナトリウム減少2件（3.6%）、AST（GOT）上昇1件（1.8%）、ALT（GPT）上昇1件（1.8%）、WBC増加1件（1.8%）、血中クロール減少1件（1.8%）、トリグリセライド上昇1件（1.8%）であった。

#### 【解説】

本剤の国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した。また、参考として経鼻製剤における国内臨床試験で認められた副作用の概要について、投与経路に起因した鼻出血と鼻部不快感を除き、経鼻製剤の使用上の注意に基づき記載した。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 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て、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。（頻度不明）

#### 【解説】

国内外の臨床試験では認められていないが、本剤の最も留意すべき副作用であることから、「警告」、「重要な基本的注意」にも関連する注意、予防法等を含め、経鼻製剤の使用上の注意並びに CCDS を参考に記載した。

#### 1) 症状

水中毒とは浸透圧異常の一状態であり、特に低浸透圧状態あるいは低ナトリウム血症が短時間のうちに起こり、何らかの症状が出現した状態で、重篤な場合は脳浮腫、昏睡、痙攣等の症状が発現する。

一般的に血清ナトリウム濃度が 120mEq/L 以下、血漿浸透圧が 250mOsm/kg 以下に低下すると、全身倦怠感、食欲不振、頭痛、悪心、嘔吐、無気力、傾眠などの症状があらわれ、血清ナトリウム濃度が 110mEq/L 以下、血漿浸透圧が 230mOsm/kg 以下になると昏迷、昏睡、痙攣などが起こるといわれている<sup>62)</sup>。

#### 2) 予防法

- ・過度の飲水を避け、点滴等による水分摂取にも注意する。
- ・指示された本剤投与量を厳守する。
- ・患者及びその家族に水分摂取管理の重要性について十分説明・指導する。
- ・過度に飲水してしまった場合、本剤の投与を行わない。
- ・水中毒を示唆する症状があらわれた場合は、直ちに本剤の投与を中断する。

#### 3) 対症療法 [治療が必要な場合]

フロセミドを静注し、1～2時間ごとに尿中ナトリウム、カリウム排泄量を測定しながら、排泄量に見合う量のナトリウムとカリウムを高張食塩水と塩化カリウムの点滴静注により補う。必要に応じてこの操作を繰り返しながら、中枢神経系症状の消失を目安に血清ナトリウム濃度125mEq/L程度まで徐々に※血清電解質を補正する。その後、治療の主体を水分制限に切り換える<sup>62) 63)</sup>。

※急速な血清ナトリウム濃度の補正は橋中心髄鞘崩壊を引き起こす危険性がある。

予防としては低ナトリウム血症では電解質の補正を決して急激に行わず、1日5～10mEq/L ずつゆっくりと行う<sup>64)</sup>。

4) 参考：低ナトリウム血症（水中毒）の市販後の状況（国内外）

すべてのデスマプレシン製剤（血液疾患に投与される「OCTOSTIM（商品名）：デスマプレシンの高用量製剤」を含む）において、2016年12月31日までに国内外で集積された市販後の低ナトリウム血症の発現症例数は1173例であり、剤形別でデスマプレシン経鼻製剤48%、デスマプレシン注射用製剤12%、デスマプレシン普通錠11%、デスマプレシン口腔内崩壊錠10%、不明8%であった。年齢が判明している1075例を分析したところ、成人30%、高齢者28%、小児(2-11歳)23%、青年(12-18歳)6%等であった。

(3) その他の副作用

下記のような副作用（口腔内崩壊錠、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	0.1～0.5%未満	頻度不明*
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	情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動
過 敏 症		全身瘙痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹**	
消 化 器	悪心・嘔吐	食欲不振、腹痛	
循 環 器		顔面蒼白、のぼせ	
そ の 他		発汗、全身倦怠感、発熱、口渇、肝機能異常	

\* 海外自発報告等からの報告 \*\* 0.1%未満

【解説】

本剤の国内臨床試験で認められた副作用並びに国内同一成分の経鼻製剤における臨床試験及び使用経験から集積された副作用について、投与経路に起因した鼻出血、鼻粘膜刺激及び鼻炎を除き、記載した。また、海外市販後の使用経験から集積された有害事象について、比較的報告件数の多い精神神経系の障害を記載した。

倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐については、低ナトリウム血症の初期症状として発現している可能性もあるため、症状発現時には血中ナトリウム値測定が望ましい。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

下記のような副作用（口腔内崩壊錠、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。

過敏症（0.1～0.5%未満）：全身瘙痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹\*

\*0.1%未満



## 9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので症状を観察しながら慎重に投与すること。

### 【解説】

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<sup>65)</sup>

- (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観察研究において、新生児1例に奇形が認められ、また、文献報告にて、新生児6例に本剤投与と直接的な影響は考えにくい低出生体重児・先天性奇形等の異常が認められている。〕
- (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。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

### 【解説】

中枢性尿崩症における諸外国の製造販売後の妊婦・産婦に関する観察研究<sup>66)</sup>、文献報告レビューの情報<sup>65)</sup>、また、授乳婦に対する臨床試験結果に基づき記載した。

- (1) 妊産婦に関する臨床試験は実施されていないが、動物実験では妊娠、胎仔の発育、出生後の発育に対する直接的又は間接的な有害作用は認められていない。  
現在までに妊産婦に関連する明確な疫学的データは得られていないが、文献報告<sup>65)</sup>、<sup>66)</sup>から、妊娠期間中にデスマプレシン経鼻製剤が投与された中枢性尿崩症患者の子どもに、まれに奇形等が認められているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましく、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、投与すべきと考える。
- (2) 授乳婦にデスマプレシン経鼻製剤を大量投与した結果、極めて少量であるが、デスマプレシンが乳汁中に移行した。デスマプレシンが極少量移行した乳汁を乳児が経口摂取した場合の影響は更に少ないものと推測されるが、乳児における安全性は確立されていないため、授乳中の婦人に対してやむを得ず投与する場合は、授乳を中止させることが望ましいと考える。  
(参照：VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性)

## 11. 小児等への投与

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。  
(使用経験がない。)

### 【解説】

国内の臨床試験では6歳未満の幼児等への使用経験がないため、記載した。なお、夜尿症においては重要な基本的注意にも原則として6歳以上の患者に使用する旨の注意を記載している。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

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、悪心、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。  
処置：投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮すること。

### 【解説】

本剤の最も留意すべき副作用である低ナトリウム血症が発現する可能性があるため、症状と処置について記載した。なお、等張もしくは高張食塩水の注入やフロセミドの投与により積極的に治療することは、血清ナトリウム値の急速な上昇を引き起こし、浸透圧性脱髄症候群\*の神経障害が発現する可能性があり、慎重な治療が必要となることから、一般的な処置方法としては記載せず、専門的知識を有する医師による処置の必要性を記載することとした。

#### \*浸透圧性脱髄症候群

原因は不明であるが、電解質及び水バランスが悪い状態のときに、急激に電解質の補正を行うと起きやすいことが報告されている。

症状としては神経症状が主で腱反射異常（亢進）、病的反射、四肢麻痺、外眼筋麻痺、瞳孔異常、痙攣、振戦、構音障害等である。

予防として、電解質の補正を決して急激に行わず、1日5～10mEq/Lずつゆっくりと行うことが推奨され、専門的な知識を有する医師による治療を考慮する必要もある。

## 14. 適用上の注意

- (1) 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
- (2) 本剤は開封したとき水分と光に不安定なため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。
- (3) ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。（錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。）

### 【解説】

- (1) 「PTPの誤飲対策について」（日薬連発第240号、平成8年3月27日付）に基づき記載した。
- (2)、(3) 本剤が水分及び光に不安定であること、また、シートから取り出すとき強く押すと割れてしまうことがあるため、適正に服用できるよう記載した。  
(参照：XⅢ. 備考 1. その他の関連資料)

## 15. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

夜間頻尿を対象とした経鼻製剤の海外臨床試験において、因果関係は明らかではないが、血清ナトリウム値が125 mmol/L以下となった5例のうち4例に副腎皮質ステロイド剤が併用されていたとの報告がある<sup>67),68)</sup>。

### (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。

### 【解説】

- (1) デスマプレシン酢酸塩水和物の経鼻製剤について、夜間頻尿を対象とした海外臨床試験<sup>67),68)</sup>の結果を受け、本剤と副腎皮質ステロイド剤との併用に関する注意を添付文書に記載する必要があると判断した。  
発売以降、本剤については副腎皮質ステロイドとの併用の関与が強く示唆された低ナトリウム血症の報告はなく、またどのような作用機序で血清ナトリウム値が低下するのか不明であることから、本剤と副腎皮質ステロイド剤の併用については本項に記載することで注意喚起を行うこととした。
- (2) ラットによる実験で、乳汁が乳腺内に貯留したために、母乳の出が悪くなった可能性が示唆されたことから記載した。

16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>69)</sup>

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。

試験項目	試験方法	動物	投与経路	n/群	投与量 (µg/kg)	試験結果	
一般症状観察	Irwinの方法	マウス、♂ (ICR)	皮下	6	1、10、100	作用なし	
		ラット、♂ (SD)		6	1、10、100	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	0.01、0.1、1、10、100	作用なし	
	麻酔作用			10	0.01、0.1、1	作用なし	
	抗痙攣作用			ペンテトラゾール	10	0.01、0.1、1	作用なし
				電撃痙攣	10	1	作用なし
	鎮痛作用			酢酸 writhing	10	0.01、0.1、1、10、100	作用なし
		熱板法	10	1、10、100	作用なし		
体温	直腸温	ウサギ、♂ (日本白色種)	皮下	4	0.01、0.1、1	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	モルモット、♂ (Hartley)	<i>in vitro</i>	5	0.01、0.1、1、10 (µg/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)				0.1µg/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)	<i>in vitro</i>	5	0.01、0.1、1 (µg/mL)	1) 0.1µg/mL 以上で収縮頻度の増加及び収縮期張力の上昇 1µg/mL で休止期張力の上昇 2) 1µg/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 (µg/kg)	試験結果
呼吸・循環系	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	0.3、1、3、10、30	1) 3µg/kg 以上で投与直後に軽度増加 (15%) 2) 1µg/kg 以上で投与直後に低下 3) 30µg/kg で投与直後に増加 (6%)、投与 5、10 分後に減少 (9、12%) 4) 1µg/kg で投与直後に軽度減少 (8%)、30µg/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	0.1、1	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	0.3、1、3、10、30	1) 3µg/kg で投与 30 秒後に増加 (47%)、30µg/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	0.3、1、3、10、30	1) 作用なし 2) 1µg/kg、3µg/kg でそれぞれ投与 1~10 分後、30 秒~5 分後に増加、30µg/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	0.01、0.1、1、10 (µg/mL)	10µg/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	0.01、0.1、1	作用なし
水及び電解質		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	0.1、1	1) 1µg/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	0.03、0.3、3、30	1) 0.3µg/kg で投与 10 分後に減少 (31%)、30µg/kg で投与 10、20 分後に増加 (38、60%)
その他	血液凝固系	1) PT 2) APTT	ラット、♂ (SD)	皮下	10	1、10、100	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	0.01、0.1、1 (µg/mL)	1) 1µg/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	0.03、0.3、3、30	1) 作用なし 2) 作用なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与(処理)経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	概略の致死量 (µg/kg/日)
ラット (雌雄)	皮下、静脈内	2000	>2000
イヌ (雄)	皮下		

### (2) 反復投与毒性試験<sup>70)、71)</sup>

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

(3) 生殖発生毒性試験 <sup>72)</sup>

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 （ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）	
生殖発生毒性	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 <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	9.68、48.4、241	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	2、20、200	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 <sup>a)</sup> : >20 生殖 <sup>b)</sup> : >200 次世代 <sup>c)</sup> : >20
Segment-III、 追加試験	ラット	皮下	200	出生児の発育抑制は乳汁 摂取量低下によると考え られた。	

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

(4) その他の特殊毒性 <sup>73)</sup>

試験項目	動物種又は 試験条件	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	
遺伝 毒性	復帰突然変異 サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	1.05～262 $\mu\text{g}/$ 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 $\text{mg}/\text{kg}$	陰性
局所刺激性	ハムスター （雌雄）	口腔内局所 （頬袋）、28日間	360 $\mu\text{g}$	陰性	
不純物の毒性 （反復投与試験）	ラット	皮下・13週間 反復投与	0.1、1、10 （不純物添加）	無毒性量	10
	ラット	皮下・13週間	0.1、1、10 （不純物添加）		10
復帰突然変異	サルモネラ菌	S9mix 存在下及び 非存在下	50～5000 $\mu\text{g}/$ プレート （不純物添加）	陰性	
復帰突然変異	サルモネラ菌	S9mix 存在下及び 非存在下	17～5000 $\mu\text{g}/$ プレート （不純物添加）	陰性	
マウスリンフォーマ	L5178Y-2.7.2c 株	S9mix 存在下及び 非存在下	125～5000 $\mu\text{g}/$ mL（不純物添加）	陰性	
類縁物質の毒性	マウス（雄）	静脈内、1回	40	無毒性量	>40



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱に記載）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「V. 治療に関する項目 2. 用法・用量に関する使用上の注意」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

本剤は水なしでの服用を推奨していること、本剤の品質上ブリスターシートから取り出してすみやかに服用をお願いしていることから、他剤との一包化はせず、他剤服用後、本剤をシートから取り出し水なしで服用すること。

患者向医薬品ガイド：有、くすりのしおり：有

患者向け資料

- ・「ミニリンメルトOD錠を使用されている皆様とご家族の方へ（夜尿症編）」、
- ・「ミニリンメルトOD錠を使用されている皆様とご家族の方へ（中枢性尿崩症編）」
- ・「ミニリンメルトOD錠の取り出し方」

フェリング・ファーマサイト：<https://find.ferring.co.jp/material.php>

#### (3) 調剤時の留意点について

上記「(2) 薬剤交付時の取扱いについて」を参照すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ミニリンメルト OD錠 60 $\mu$ g 100錠 (10錠 $\times$ 10:ブリスター)

ミニリンメルト OD錠 120 $\mu$ g 100錠 (10錠 $\times$ 10:ブリスター)

ミニリンメルト OD錠 240 $\mu$ g 100錠 (10錠 $\times$ 10:ブリスター)

7. 容器の材質

ブリスターシート:アルミラミネートフィルム(アルミニウム、紙、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリ塩化ビニル(PVC))

8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

ミニリンメルト OD錠 25 $\mu$ g、50 $\mu$ g

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、デスマプレシン注 4 協和

<同効薬>

イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1972年12月6日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 60 $\mu$ g	2012年12月25日	22400AMX01504000
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 120 $\mu$ g	2012年 3月30日	22400AMX00662000
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 240 $\mu$ g	2012年 3月30日	22400AMX00663000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 60μg	2013年2月22日
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 120μg	2012年5月29日
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 240μg	2012年5月29日

12. 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

効能・効果、用法・用量追加（中枢性尿崩症）：2012年12月21日

13. 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

14. 再審査期間

6年間（2012年3月30日～2018年3月29日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 60μg	122253103	2419001F3026	622225302
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 120μg	121348503	2419001F1023	622134801
ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 240μg	121349203	2419001F2020	622134901

17. 保険給付上の注意

特になし

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

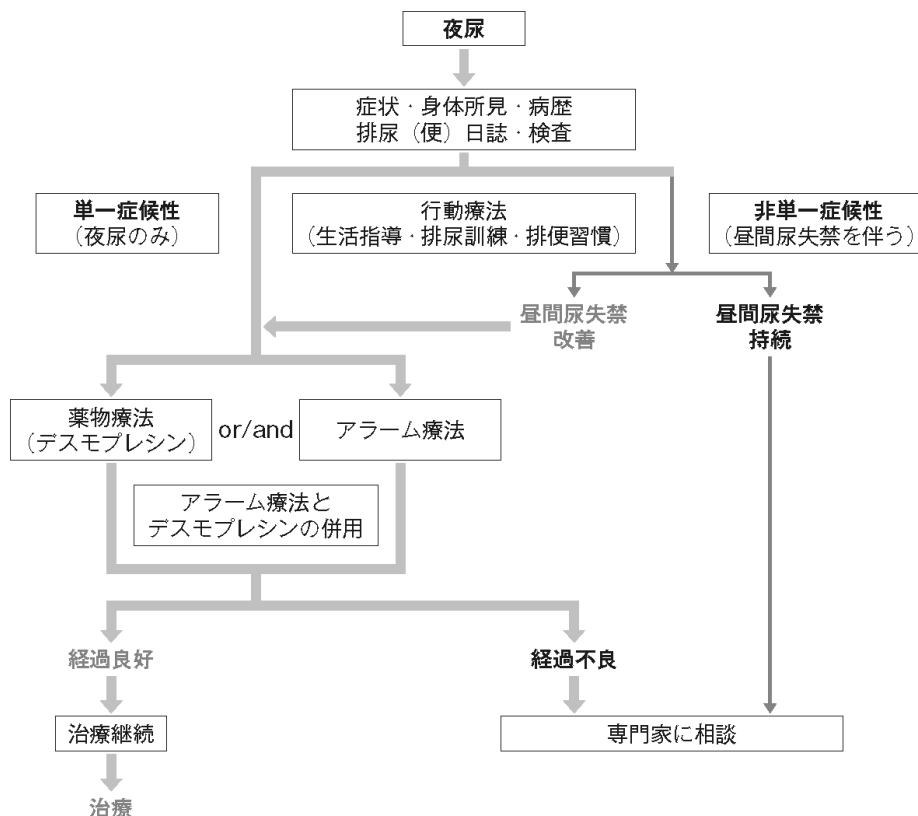
- |   | 文献請求 No. |
|---|----------|
| 1) Zaoral M et al. : Collect Czech Chem Commun 1967:32, 1242-1249   | FP00487  |
| 2) De Bruyne P et al. : Eur J Pediatrics 2014 : 173(2), 223-228     | FP02430  |
| 3) Jane JA Jr et al. : Pituitary 2006 : 9(4), 327-329               | FP01781  |
| 4) 横谷 進 : 小児科診療 1993 : 56(9), 1799-1804                             | FP00904  |
| 5) 阿部好文 : 薬局 1993 : 44(6), 799-803                                  | FP00906  |
| 6) 田苗綾子 他 : 日本内分泌学会雑誌 1978 : 54(5), 676-691                         | FP00468  |
| 7) 横谷 進 他 : Prog Med 2013 : 33(11), 2445-2454                       | FP02071  |
| 8) Arima H et al. : Endocrine J 2013 : 60(9), 1085-1094             | FP01909  |
| 9) 社内資料 : 健康成人における薬物動態及び薬力学的検討[CS32]                                |          |
| 10) Vande Walle JG et al. : BJU Int 2006 : 97(3), 603-609           | FP00740  |
| 11) 社内資料 : 小児一次性夜尿症における有効性と安全性の検討<br>[CLN10.3.26]                   |          |
| 12) 帆足英一 他 : 小児科臨床 2003 : 56(5), 965-982                            | FP00503  |
| 13) 社内資料 : デスマプレシン普通錠の長期投与における有効性及び<br>安全性の検討[RG84063-608]          |          |
| 14) 社内資料 : 中枢性尿崩症における長期安全性評価[CS43E]                                 |          |
| 15) 社内資料 : KW-8008 の受容体結合能試験  |          |
| 16) 社内資料 : KW-8008 の Oxytocin 受容体に対する親和性の検討                         |          |
| 17) 社内資料 : バソプレシン V <sub>2</sub> 受容体に対する作用                          |          |
| 18) 社内資料 : 水及び尿素透過性亢進作用   |          |
| 19) Kam PC et al. : Anaesthesia 2004 : 59(10), 993-1001             | FP00872  |
| 20) Ranger GS : Int J Clin Pract 2002 : 56(10), 777-782             | FP00882  |
| 21) Bourque CW et al. : Front Neuroendocrinol 1994 : 15(3), 231-274 | FP00870  |
| 22) Schrier RW et al. : Am J Physiol 1979 : 236(4), F321-332        | FP00889  |
| 23) Snyder HM et al. : Am J Physiol 1992 : 263(1Pt1), C147-C153     | FP00890  |
| 24) Agre P et al. : J Biol Chem 1998 : 273(24), 14659-14662         | FP00868  |
| 25) Nielsen S et al. : Physiol Rev 2002 : 82(1), 205-244            | FP00874  |
| 26) Marples D et al. : Am J Physiol 1999 : 276(3Pt2), F331-F339     | FP00873  |
| 27) 社内資料 : 尿排泄量に対する作用 (ラット)   |          |
| 28) 社内資料 : 室温保存製剤の生物学的同等性試験[8008RTS-002]                            |          |
| 29) Agero H et al. : Br J Clin Pharmacol 2004 : 58(4), 352-358      | FP00867  |
| 30) 社内資料 : 腎機能障害における薬物動態への影響[CS001]                                 |          |
| 31) 社内資料 : 薬物動態に及ぼす食事の影響[000032]                                    |          |
| 32) Callreus T et al. : Eur J Clin Pharmacol 1999 : 55(4), 305-309  | FP01186  |

- 33) Osterberg O et al. : J Clin Pharmacol 2006 : 46(10), 1204-1211 FP01812
- 34) van Kerrebroeck P : Pediatric Health 2009 : 3(4), 311-327 FP03085
- 35) 社内資料 : 絶対的生物学的利用率[CS004]
- 36) 社内資料 : 相対的生物学的利用率[CS020]
- 37) 社内資料 :  $^{125}\text{I}$ -KW-8008 の *in vitro* 蛋白結合
- 38) d'Agay-Abensour L et al. : Eur J Clin Pharmacol 1993 : 44(5), 473-476 FP00799
- 39) 社内資料 : ブタにおけるデスマプレシン口腔内崩壊錠の食道閉塞時の薬物動態の検討
- 40) 西垣淳子 他 : 基礎と臨床 1995 : 29(10), 2517-2539 FP00484
- 41) 西垣淳子 他 : 基礎と臨床 1995 : 29(10), 2553-2560 FP00485
- 42) 社内資料 : デスマプレシン経鼻製剤投与時の乳汁への移行 [45A05/118]
- 43) Stegner H et al. : Neuroendocrinol 1983 : 37, 262-265 FP03421
- 44) Fjellestad A et al. : Regulatory Peptides 1996 : 67(1), 27-32 FP01672
- 45) Shimizu K et al. : Mechanisms of the prolonged antidiuretic action of DDAVP and its metabolic features In : Yoshida S Share L Yagi K (eds.), Antidiuretic hormone Baltimore MD, University Park Press 1980 : 271-284 FP02145
- 46) Lundin S et al. : Pharmacol Toxicol 1989 : 65(2), 92-95 FP00887
- 47) 社内資料 : ヒト肝薬物代謝酵素系に対する代謝試験
- 48) Lundin S et al. : Pharmacol Toxicol 1991 : 68(3), 177-180 FP03423
- 49) Fjellestad-Paulsen A : Clin Endocrinol 1993 : 38(2), 177-182 FP01289
- 50) Callréus Tet al. : Eur J Clin Pharmacol 1999 : 55(4), 293-298 FP03422
- 51) Pantzar N et al. : J Pharma Sciences 1995 : 84(10), 1245-1248 FP01428
- 52) Aunsholt NA et al. : Acta Pharmacol et Toxicol 1986 : 59(4), 332-333 FP02371
- 53) Robson WLM et al. : J Urol 2007 : 178(1), 24-30 FP00767
- 54) Vande Walle J et al. : Current Drug Safety 2007 : 2(3), 232-238 FP01299
- 55) Lucchini B et al. : Journal of Pediatric Urol 2013 : 9(6), 1049-1053 FP02011
- 56) 相川 務 : 夜尿症研究 2007 : 12, 45-49 FP00654
- 57) 河内明宏 他 : 夜尿症研究 2005 : 10, 5-13 FP00635
- 58) Neveus T et al. : J Urol 2010 : 183(2), 441-447 FP00739
- 59) 大友義之 他 : 小児科診療 2013 : 76(4), 661-666 FP01755
- 60) Kamperis K et al. : J Urol 2012 : 188(5), 1915-1923 FP01864
- 61) Verrua E et al. : Hormones (Athens, Greece) 2013 : 12(1), 135-141 FP01950
- 62) 山路 徹 : 最新内科学大系 内分泌疾患 1 間脳・下垂体疾患 1983 : 12, 182-188 FP00497

- 63) Hearnis HW Jr : Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed.) 2000 : FP00498  
1684-1685
- 64) 栗原照幸 : 最新内科学大系 神経・筋疾患 5 代謝性・中毒性神経 FP00496  
疾患 1996 : 69, 208-210
- 65) Ray JG : Obstet Gynecol Surv 1998 : 53(7), 450-455 FP00754
- 66) Kallen BA et al. : Eur J Endocrinol 1995 : 132(2), 144-146 FP00753
- 67) Food and Drug Administration : Briefing Document Bone, FP08736  
Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee 2019 :  
<https://www.fda.gov/media/100776/>
- 68) Kaminetsky J. J Urol. 2018 : 200(3), 604-11. FP07857
- 69) 社内資料 : KW-8008 の一般薬理試験
- 70) 納屋聖人 他 : 基礎と臨床 1995 : 29(7), 1837-1867 FP00490
- 71) 山代 修 他 : 基礎と臨床 1995 : 29(7), 1869-1903 FP00491
- 72) 納屋聖人 他 : 基礎と臨床 1995 : 29(7), 1905-1917 FP00492
- 73) 社内資料 : 毒性試験
- 74) 夜尿症診療ガイドライン 2016 : 編集 日本夜尿症学会 診断と治療  
社 : xiii-xv
- 75) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 : (財)日本医療機  
能評価機構 EBM 医療情報部 2016

## 2. その他の参考文献

### (1) 夜尿症ガイドラインでの夜尿症治療の推奨<sup>74)</sup>



CQ9 夜尿症の診断においてデスマプレシンは推奨されるか デスマプレシンは夜尿症の治療薬として推奨される。	推奨グレード 1A
CQ13 夜尿症の診断において早期からアラーム療法とデスマプレシンを併用することは推奨されるか	推奨グレード
1. アラーム療法単独より早期の改善を望む場合は、アラーム療法とデスマプレシン併用療法を提案する。	2A
2. アラーム療法またはデスマプレシン療法単独に反応がない場合は、両者の併用療法を提案する。	2B

74) 夜尿症診療ガイドライン2016：編集 日本夜尿症学会 診断と治療社：xiii-xv

### <エビデンス総体のエビデンスの強さ><sup>75)</sup>

- A (強)：効果の推定値に強く確信がある
- B (中)：効果の推定値に中程度の確信がある
- C (弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D (とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

### <推奨の強さ><sup>75)</sup>

- 1：強く推奨する
- 2：弱く推奨する (提案する)

75) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver.2.0：(財)日本医療機能評価機構  
EBM医療情報部 2016

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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。

効能又は効果

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症
- ・中枢性尿崩症

<参考>

効能・効果	OD錠 60 $\mu$ g	OD錠 120 $\mu$ g	OD錠 240 $\mu$ g
夜尿症	—	○	○
中枢性尿崩症	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

用法及び用量

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして120 $\mu$ gから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシンとして240 $\mu$ gに増量することができる。

- ・中枢性尿崩症

通常、デスマプレシンとして1回60～120 $\mu$ gを1日1～3回経口投与する。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が、1回投与量は240 $\mu$ gまでとし、1日投与量は720 $\mu$ gを超えないこと。

主な外国における本剤の承認状況（2011年2月現在）

国名	効能・効果	
	夜尿症	中枢性尿崩症
イギリス	○	○
イタリア	○	○
オーストラリア	○	○
オーストリア	○	○
カナダ	○	○
韓国	○	
台湾	○	○
ドイツ	○	○
フランス	○	○



以下にイギリス、フランス及びドイツの承認状況を示す。

国名	イギリス
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	<p>〈中枢性尿崩症〉</p> <p>DDAVP Melt 60 micrograms oral lyophilisate</p> <p>DDAVP Melt 120 micrograms oral lyophilisate</p> <p>DDAVP Melt 240 micrograms oral lyophilisate</p> <p>〈夜尿症〉</p> <p>DesmoMelt 120 micrograms oral lyophilisate</p> <p>DesmoMelt 240 micrograms oral lyophilisate</p>
承認年月	2006年1月
効能又は効果	<p>〈DDAVP Melt〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バソプレシン感受性中枢性尿崩症</li> <li>・下垂体切除による多尿症及び多飲症</li> </ul> <p>〈DesmoMelt〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・一次性夜尿症</li> </ul>
用法及び用量	<p>舌下に投与。</p> <p>〈DDAVP Melt〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中枢性尿崩症</li> </ul> <p>用法用量は患者毎に異なるが、通常、1日用量は舌下で120～720µgである。成人、小児とも1日3回、1回60µgから開始し、患者の反応性に応じて適宜増減する。一般的には1日3回、1回60～120µgを舌下投与している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・多尿症／多飲症</li> </ul> <p>用量は尿浸透圧の測定により調整すること。</p> <p>〈DesmoMelt〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・一次性夜尿症</li> </ul> <p>小児（5歳以上）と成人（65歳まで）に対し就寝前に120µgから投与開始し、必要に応じて240µgに増量する。</p>

国名	フランス
会社名	FERRING S. A. S.
販売名	MINIRINMELT 60 micrograms, oral lyophilisate MINIRINMELT 120 micrograms, oral lyophilisate MINIRINMELT 240 micrograms, oral lyophilisate
承認年月	2005 年 8 月
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ バソプレシン感受性中枢性尿崩症</li> <li>・ 6 歳以上の小児又は成人における器質的疾患を伴わない夜尿症</li> <li>・ 65 歳未満の成人における夜間多尿に伴う夜間頻尿</li> </ul>
用法及び用量	<p>舌下に投与。 投与量は個々の患者の有効性及び忍容性（副作用）に基づき決めること。 すべての患者において、十分に時間をかけて徐々に増量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中枢性尿崩症 通常、1 日 3 回、1 回 60<math>\mu</math>g から舌下にて投与開始し、年齢や患者の尿量に応じて適宜増減する。 なお、維持用量は、通常 1 日 120～720<math>\mu</math>g、1 日至適投与量は 180～360<math>\mu</math>g である（通常 1 日 3 回投与とするが、場合によっては 1 日 2 回投与としてもよい）。</li> <li>・ 一次性夜尿症 1 日 1 回就寝前に 120<math>\mu</math>g から投与開始し、効果不十分な場合は 1 週間毎に 60<math>\mu</math>g ずつ漸増する。1 日最大用量は 240<math>\mu</math>g とし、各投与量で少なくとも 1 週間は観察すること。なお、例外的に 360<math>\mu</math>g まで増量が必要なこともある。 至適投与量で 3 ヶ月投与した後に一旦中止し、少なくとも 1 週間は夜尿の状況を観察すること。 本剤を再投与する場合には、初回投与量と同じルール（用量漸増法、観察、投与期間）を適用するが、再投与は 1 回限りとする。</li> <li>・ 夜間頻尿 1 日 1 回就寝前に 60<math>\mu</math>g から投与を開始し、効果不十分な場合は 1 日 1 回 120<math>\mu</math>g に増量する。1 日 1 回 240<math>\mu</math>g まで増量することができる。なお、各投与量で少なくとも 1 週間は観察すること。至適用量で 4 週間以内に十分な効果が認められない場合には投与を中止する。</li> </ul>

国名	ドイツ
会社名	Ferring GmbH
販売名	MINIRIN 60 micrograms oral lyophilisate MINIRIN 120 micrograms oral lyophilisate MINIRIN 240 micrograms oral lyophilisate
承認年月	2011年1月
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一次性夜尿症 <ul style="list-style-type: none"> <li>-他の非薬物療法あるいは他剤による治療が奏効しなかった場合</li> <li>-夜間 ADH 欠乏症を原因とする場合</li> </ul> </li> <li>・ 成人における夜間多尿を伴う夜間頻尿（夜間排尿が少なくとも2回）</li> <li>・ 下垂体切除術、下垂体領域の手術又は頭蓋内脳損傷後の一過性の ADH 欠乏による外傷性多尿症及び多飲症</li> <li>・ 中枢性尿崩症</li> </ul>
用法及び用量	<p>舌下に投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一次性夜尿症 通常、1日1回就寝前に120<math>\mu</math>gから投与開始し、効果不十分な場合には240<math>\mu</math>gまで増量。水分の摂取量を減らすこと。 水分貯留及び／又は低ナトリウム血症の症状（頭痛、悪心／嘔吐、体重増加、重篤な場合には痙攣）があらわれた場合、完全に回復するまで投与を中止すること。投与を継続する場合には、水分摂取を厳格に管理すること。治療は3ヵ月までとし、継続投与の必要性は少なくとも1週間の休薬期間後に評価すること。</li> <li>・ 夜間頻尿 通常、1日1回就寝前に60<math>\mu</math>gから投与開始し、1週間後に効果不十分な場合には120<math>\mu</math>gに増量できる。さらに1週間後、効果不十分な場合には240<math>\mu</math>gに増量できる。夜間の水分摂取の減少量を観察すること。</li> <li>・ 中枢性尿崩症 成人及び小児：患者毎に投与量を調整するが、通常、1日用量は120～720<math>\mu</math>gである。成人、小児いずれの場合も1日3回、1回60<math>\mu</math>gから開始し、適宜増減する。維持用量は通常、1日3回、1回60～120<math>\mu</math>gである。</li> </ul>

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報

#### FDA 分類

Pregnancy category : B (DDAVP<sup>®</sup> Tablets 2007 年 7 月)

#### 分類の概要

- Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women
- Animal reproduction studies have shown an adverse effect (other than decrease in fertility), but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus during the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of a risk in later trimesters)

#### オーストラリア分類

An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy : B2 (2015 年 8 月 database)

#### 分類の概要

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDA 分類、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「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観察研究において、新生児 1 例に奇形が認められ、また、文献報告にて、新生児 6 例に本剤投与と直接的な影響は考えにくい低出生体重児・先天性奇形等の異常が認められている。]
- (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。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

## 小児に関する情報

SPC「DesmoMelt 120mcg and 240mcg oral lyophilisate」の<4.2 Posology and method of administration> (2012年7月)より抜粋

<4.2 Posology and method of administration> DesmoMelt is for sublingual use. Children (from 5 years of age) and adults (up to 65 years of age) with normal urine concentrating ability who have primary nocturnal enuresis should take 120 micrograms at bedtime administered sublingually and only if needed should the dose be increased to 240 micrograms sublingually.

The need for continued treatment should be reassessed after 3 months by means of a period of at least 1 week without DesmoMelt.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】**「小児等への投与」

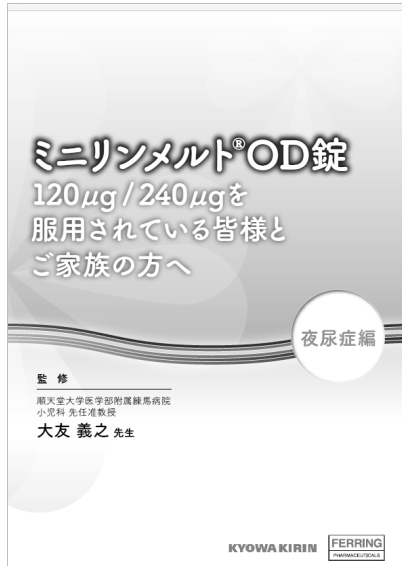
低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。

(使用経験がない。)

## XIII. 備考

### 1. 患者向け小冊子

#### (1) 夜尿症編



(※2019年4月作成)

#### (2) 中枢性尿崩症編



(※2019年7月作成)

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