2024年10月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号

872419

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2018に準拠して作成

脳下垂体ホルモン剤

デスモプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠

ミニリンメルト®OD錠 25μg
ミニリンメルト®OD錠 50μg

MINIRINMELT®OD Tablets 25μg/50μg

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	ミニリンメルト®OD錠25μg：1錠中デスモプレシン酢酸塩水和物28μg（デスモプレシンとして25μg）を含有 ミニリンメルト®OD錠50μg：1錠中デスモプレシン酢酸塩水和物55μg（デスモプレシンとして50μg）を含有
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：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年9月 4日 販売開始年月日：2019年9月20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 電話：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 http://www.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2024年10月改訂（第6版、再審査結果）の電子添文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。
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。
ミニリンメルト®OD錠60μg、120μg、240μgにつきましては、
当該製品のIFをご参照ください。

(01)14987051747128

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、ＩＦ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ＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ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ＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦ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ＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦ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ＩＦ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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ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. ＩＦとは

ＩＦ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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ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、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。

ＩＦ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. ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦ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ＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ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、ＩＦ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、ＩＦ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、ＩＦ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「ＸⅡ．参考資料」、「ＸⅢ．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

ＩＦ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。ＩＦ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ＩＦ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、ＩＦ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 3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1) 承認条件 3
(2) 流通・使用上の制限事項 3
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（stem） 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 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7

1. 剤形 7
(1) 剤形の区別 7
(2) 製剤の外観及び性状 7
(3) 識別コード 7
(4) 製剤の物性 7
(5) その他 7
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(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 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
(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 9
(2) 包装 9
(3) 予備容量 9
(4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 12
(1) 用法及び用量の解説 12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 15
(1) 臨床データパッケージ 15
(2) 臨床薬理試験 17
(3) 用量反応探索試験 17
(4) 検証的試験 22
(5) 患者・病態別試験 43
(6) 治療的使用 43
(7) その他 43

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 44
2. 薬理作用 44
(1) 作用部位・作用機序 44
(2) 薬効を裏付ける試験成績 46
(3) 作用発現時間・持続時間 47

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 48
1. 血中濃度の推移 48
(1) 治療上有効な血中濃度 48
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 48
(3) 中毒域 49
(4) 食事・併用薬の影響 49
2. 薬物速度論的パラメータ 51
(1) 解析方法 51
(2) 吸収速度定数 51
(3) 消失速度定数 51
(4) クリアランス 51
(5) 分布容積 51
(6) その他 51
3. 母集団（ポピュレーション）解析 52
(1) 解析方法 52
(2) パラメータ変動要因 52
4. 吸収 52
(1) バイオアベイラビリティ 52
(2) 吸収部位 53
5. 分布 53
(1) 血液－脳関門通過性 53
(2) 血液－胎盤関門通過性 54
(3) 乳汁への移行性 54
(4) 髄液への移行性 54
(5) その他の組織への移行性 54
(6) 血漿蛋白結合率 55
6. 代謝 55
(1) 代謝部位及び代謝経路 55
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 55
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 55
7. 排泄 56
8. トランスポーターに関する情報 56

9. 透析等による除去率 56
10. 特定の背景を有する患者 57
11. その他 57

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 58
1. 警告内容とその理由 58
2. 禁忌内容とその理由 58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 59
5. 重要な基本的注意とその理由 59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 61
(1) 合併症・既往歴等のある患者 61
(2) 腎機能障害患者 61
(3) 肝機能障害患者 62
(4) 生殖能を有する者 62
(5) 妊婦 62
(6) 授乳婦 62
(7) 小児等 62
(8) 高齢者 62
7. 相互作用 63
(1) 併用禁忌とその理由 63
(2) 併用注意とその理由 64
8. 副作用 65
(1) 重大な副作用と初期症状 65
(2) その他の副作用 73
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 75
10. 過量投与 75
11. 適用上の注意 76
12. その他の注意 76
(1) 臨床使用に基づく情報 76
(2) 非臨床使用に基づく情報 76

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 77
1. 薬理試験 77
(1) 薬効薬理試験 77
(2) 安全性薬理試験 77
(3) その他の薬理試験 79
2. 毒性試験 79
(1) 単回投与毒性試験 79
(2) 反復投与毒性試験 79

(3) 遺伝毒性試験 79
(4) がん原性試験 79
(5) 生殖発生毒性試験 80
(6) 局所刺激性試験 80
(7) その他の特殊毒性 80

X．管理的事項に関する項目 81
1. 規制区分 81
2. 有効期間 81
3. 包装状態での貯法 81
4. 取扱い上の注意 81
5. 患者向け資材 81
6. 同一成分･同効薬 81
7. 国際誕生年月日 82
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 82
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 82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 82
11. 再審査期間 82
12. 投薬期間制限に関する情報 82
13. 各種コード 82
14. 保険給付上の注意 82

XⅠ．文献 83
1. 引用文献 83
2. その他の参考文献 86

XⅡ．参考資料 87
1. 主な外国での発売状況 87
2. 海外における臨床支援情報 87

XⅢ．備考 88
その他の関連資料 88
1. ブリスターシートからの取り出し方 88
2. 医療従事者向け資材及び患者向け資材 89

略語表

略語	略語内容
AQP2	アクアポリン2
AQP3	アクアポリン3
AQP4	アクアポリン4
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	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_{osm}	尿浸透圧－時間曲線下面積
AUC_{t}	0時間から最終定量可能時間（t）までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{urine\ prod}$	尿量－時間曲線下面積
AVP	アルギニン・バソプレシン
BA	生物学的利用能
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BOO	膀胱出口部閉塞
BPH	前立腺肥大症
BPO	良性前立腺閉塞
cAMP	環状アデノシン一リン酸
CCDS	企業中核データシート
C_{max}	最高血漿中濃度
FAS	最大の解析対象集団
IC	間質性膀胱炎
IPSS	国際前立腺症状スコア
OAB	過活動膀胱
OABSS	過活動膀胱症状質問表
PD	薬力学
PK	薬物動態
R.E.	相対誤差
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
$t_{1/2}$	消失相の半減期
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

デスモプレシン酢酸塩水和物（以降、デスモプレシン）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_1 受容体に比べ V_2 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[2)-4)]。

デスモプレシンの経口製剤として、国内では 2012 年 3 月に「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」に対してミニリンメルト®OD 錠 120μg、同 240μg が、2012 年 12 月には「中枢性尿崩症」に対してミニリンメルト®OD 錠 60μg、同 120μg、同 240μg が承認されている。

海外では、「成人における特発性夜間多尿による夜間頻尿」の対症療法としてデスモプレシン普通錠（100μg 製剤、200μg 製剤）及びミニリンメルト®OD 錠（60μg 製剤、120μg 製剤、240μg 製剤）が世界 100 ヵ国以上で承認されている（2024 年 3 月現在）。しかし、これらの用量は、夜間頻尿治療薬として承認されている国でも、安全性の観点から高齢者での使用が推奨されておらず、治療ニーズが最も高い高齢者に使用しづらい難点があった。夜間頻尿を伴う高齢者では、夜間の転倒や転倒を原因とする骨折の危険性のほか、睡眠の質の低下、日中の生産性の低下、疲労感等、日常生活への影響があることから、夜間頻尿の適切な治療が求められていた。

そこで、高齢者でもより安全に使用可能な製剤を医療現場に提供するため、低用量のデスモプレシン製剤の開発が行われ、現在では、海外販売名 NOCDURNA®（25μg 製剤、50μg 製剤）として、欧州、米国等 30 ヵ国以上の国と地域で承認されている（2024 年 3 月現在）。

日本では、夜間頻尿の治療に対して過活動膀胱（OAB）治療薬や前立腺肥大症（BPH）治療薬が使用されているが、夜間多尿に作用するものではなく、夜間多尿による夜間頻尿の治療法の確立が求められていた。

以上の状況を踏まえ、国内においても 2009 年より第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験を開始し、夜間多尿による夜間頻尿を有する日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験により男性における有効性と安全性が確認された。さらに長期投与試験においてもその安全性と忍容性が確認され、2019 年 6 月に「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能又は効果としてミニリンメルト®OD 錠 25μg、同 50μg が承認された。

2024 年 9 月に医薬品、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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的特性

1. ミニリンメルト®OD 錠 25μg、50μg は、本邦初の「男性における夜間多尿[注1)]による夜間頻尿[注2)]」の適応を有する低用量デスモプレシン製剤である。

注 1) 夜間多尿：夜間の尿排出量の割合が多い場合を指し、24 時間の尿排出量のうち夜間の尿排出量の割合が 33%以上

注 2) 夜間頻尿：夜間頻尿診療ガイドライン[5)]では「夜間に排尿のために 1 回以上起きなければならないという訴えであり、そのことで困っている状態」と定義されるが、本剤の電子添文における適応患者としては「夜間排尿回数が 2 回以上の場合」と記載している。

（「Ⅴ-1. 効能又は効果」参照） (P.10)

2. 男性の夜間多尿による夜間頻尿患者に対する国内第Ⅲ相試験において、夜間排尿回数が減少し、就眠後第一排尿までの時間が延長した。

・ 投与 12 週間の一晩あたりの平均夜間排尿回数の変化量は、本剤 50μg が-1.21 回、25μg が-0.96 回であり、プラセボ群の-0.76 回に比して有意な減少を認めた。（それぞれ、P＜0.0001、P＝0.0143）[注3)]

注 3) 投与群、Visit（1 週、4 週、8 週、12 週）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした反復測定の共分散分析

・ 投与 12 週間の就眠後第一排尿までの時間におけるベースラインからの変化量は、本剤 50μg 群が 117.60 分、25μg 群が 93.37 分であり、プラセボ群の 62.97 分に比して有意な延長を認めた。（それぞれ、P＜0.0001、P＝0.0009）[注4)]

注 4) 投与群、Visit（1 週、4 週、8 週、12 週）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を固定効果とし、ベースラインの就眠後第一排尿までの時間を共変量とした反復測定の共分散分析

（「Ⅴ-5. 臨床成績（4）検証的試験」参照） (P.25～30)

3. 重大な副作用として、低ナトリウム血症（0.8%）、うっ血性心不全（頻度不明）があらわれることがある。
主な副作用は、血中ナトリウム減少、BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）増加、肝機能異常（0.5～5%未満）、頭痛、浮動性めまい、傾眠、便秘、口内乾燥、下痢、末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫、血圧上昇（0.5%未満）であった。

（「Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状、（2）その他の副作用」参照） (P.65～73)

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は水なしで服用する口腔内崩壊錠（OD 錠）であり、口の中（舌下）に入れると速やかに溶ける。

（「Ⅳ-1. 剤形（1）剤形の区別」「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」参照）(P.7、13)

2. 本剤は、通常の錠剤に比べてやわらかく、水分と光に不安定であるため、ブリスターシート包装を採用している。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し、乾いた手で使用直前に取り出すこと。

（「Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性」「Ⅳ-10. 容器・包装」参照） (P.8、9)

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

承認時に「承認条件」として、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付与されていた。再審査において、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたと医薬品医療機器総合機構に判断され、2024 年 9 月 25 日の再審査結果公示に伴い承認条件は解除された。

(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

（参考）本剤の再審査時 RMP は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html

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 25μg
ミニリンメルト®OD 錠 50μg

（2）洋名

MINIRINMELT® OD Tablets 25μg
MINIRINMELT® OD Tablets 50μg

（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）

デスモプレシン酢酸塩水和物（JAN）

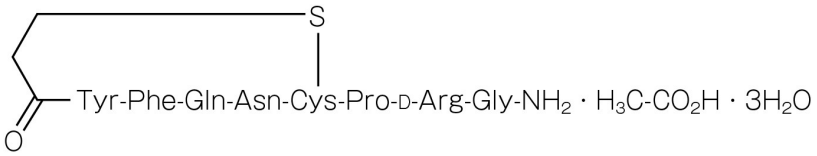
（2）洋名（命名法）

Desmopressin Acetate Hydrate（JAN）
Desmopressin（INN）

（3）ステム（stem）

バソプレシン誘導体：-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）又は本質

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

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（デスモプレシン 4～9mmol/L 溶液）
等電点：11.27

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	高密度ポリエチレン瓶に入れ、アルミラミネート袋で密封	36 ヵ月	規格内
加速試験	25℃/60％RH		24 ヵ月	規格内
光安定性試験	120 万 lux･hr 200W･hr/m^2		－	遮光（アルミ袋密封）：規格内 曝光（アルミ袋なし）：含量低下及び分解物増加（規格外）
苛酷試験（高温下）	60℃		12 週間	規格内
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(規格外)

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：（1）アミノ酸分析法、（2）質量分析法
定量法：液体クロマトグラフィー

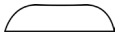
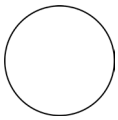
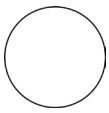
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ミニリンメルト®OD錠25μg	ミニリンメルト®OD 錠 50μg
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	

注）割線無し

(3) 識別コード

なし

＜参考＞　用量判別のための識別表示として

販売名	ミニリンメルト®OD 錠 25μg		ミニリンメルト®OD 錠 50μg	
表示部位	錠剤	ブリスターシート	錠剤	ブリスターシート
表示内容	25	25	50	50

(4) 製剤の物性

崩壊時間 10 秒未満

(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

販売名	ミニリンメルト®OD 錠 25μg	ミニリンメルト®OD 錠 50μg
有効成分	1 錠中デスモプレシン酢酸塩水和物 28μg（デスモプレシンとして 25μg）	1 錠中デスモプレシン酢酸塩水和物 55μg（デスモプレシンとして 50μg）
添加剤	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）	

（2）電解質等の濃度

該当資料なし

（3）熱量

該当資料なし

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

分解生成物　[Gly^{9}OH]デスモプレシン

[Asp^{5}]デスモプレシン

[Glu^{4}]デスモプレシン

6. 製剤の各種条件下における安定性[6)]

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験[注1)]	25℃/60%RH	ブリスターシート	開始時、3、6、9、12、18、24、36、48ヵ月	規格内
加速試験[注1)]	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
光安定性試験[注1)]	120万lux･hr 200W･hr/m^{2}	ブリスターシート 開封及び未開封	－	未開封：規格内 開封(曝光):デスモプレシン含有量が規格外となったが、性状、崩壊試験は規格内であった。
苛酷試験[注2)]（高温下）	60℃及び80℃	ブリスターシート	18週間	60℃においては、デスモプレシン含有量は規格内であったが純度試験では規格外であった。80℃においてはデスモプレシン含有量、純度試験は規格外、性状は経時的に黄変し規格外となった。
苛酷試験[注2)]（高湿度下）	40℃/75%RH	ブリスターシート穴あけ	18週間	デスモプレシン含有量は規格内であった。性状は経時的に黄変（規格外）した。

測定項目：性状、純度試験、水分、崩壊試験、含量、微生物限度試験

（光安定性試験においては、性状、純度試験、崩壊試験、含量を測定した。微生物限度試験は、長期保存試験では開始時、12、24、36、48ヵ月、加速試験では開始時及び6ヵ月にそれぞれ実施した。）

注1）25μg製剤、50μg製剤

注2）480μg製剤（国内未承認）

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）

該当資料なし

9. 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、pH1.2、3.0、6.8の緩衝液

いずれの試験液においても、6分後のデスモプレシンの溶出率は100%であった。

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

乾いた手で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。（「XⅢ. 備考「1. ブリスターシートからの取り出し方」参照）

(2) 包装

ミニリンメルト®OD錠25μg：100錠［10錠（ブリスター）×10］

ミニリンメルト®OD錠50μg：100錠［10錠（ブリスター）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）〕

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

4．効能又は効果 男性における夜間多尿による夜間頻尿

【解説】

夜間頻尿は加齢に伴い増加する下部尿路症状（LUTS）であり、排尿のため夜間覚醒することで、睡眠の質、患者の QOL を低下させ、さらに夜間の転倒や骨折リスクなどを高め、生命予後に影響を与えることが指摘されている[7)]。

夜間頻尿の病態生理は複雑であり、多尿、夜間多尿、睡眠障害、膀胱蓄尿障害（例えば前立腺肥大症、過活動膀胱、間質性膀胱炎及び慢性前立腺炎／慢性骨盤痛）等の症状や疾患あるいは加齢など多くの因子が関係している。その中でも夜間頻尿に至る主な要因は夜間多尿と考えられており[8)]、抗利尿ホルモンであるアルギニンバソプレシン（以下 AVP）の分泌減少に関連していることが報告されている[9)]。デスモプレシンは、AVP の誘導体の合成ペプチドであり、尿生成量を抑制し、抗利尿作用を示す[10)]。

日本では、夜間頻尿の治療に対して過活動膀胱（OAB）治療薬や前立腺肥大症（BPH）治療薬が使用されているが、夜間多尿に作用するものではなく、夜間多尿による夜間頻尿の治療法の確立が求められていた。

デスモプレシンは、就寝前に投与することで、夜間の尿の生成を抑制することが期待でき、夜間多尿による夜間頻尿に対して、国内において新しい治療法となり得ると考えられたことから、国内での臨床試験が実施された。

ミニリンメルト®OD 錠の用量反応を探索した国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）では、女性患者では 25 及び 50μg の用量群でプラセボと比べて平均夜間排尿回数が有意に減少し、また、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kg を示す時間）等の結果から、本剤の女性患者に対する有効性は 25μg からプラトーに達することが示唆された。

一方、男性患者では、25、50 及び 100μg 群でプラセボと比べて平均夜間排尿回数の有意な減少が認められたが、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kg を示す時間）等の結果から、本剤 50μg の有効性が示唆された。これらの結果は、有効性に性差があることを示唆した海外臨床試験（CS29、CS40、CS41 試験）の結果と整合するものであった。

これらの結果から、本剤の有効性を確認することを目的に、女性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（029 試験）及び男性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（030 試験）を計画し、029 試験では 10 及び 25μg を、030 試験では 25 及び 50μg を用いて、本剤の有効性と安全性についてプラセボを対照に検討した。

女性を対象とした 029 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、統計的な有意差は認められなかったものの、本剤 10 及び 25μg はプラセボより高い減少効果を示した。就眠後第一排尿までの時間や夜間尿量等の他の有効性評価項目の結果から、本剤 10 及び 25μg は、女性患者に対して有効であると判断した。

男性を対象とした 030 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、25 及び 50μg のいずれの用量群においてもプラセボと比べて高い改善を示し、その差は統計的に有意であった。また、就眠後第一排尿までの時間や

夜間尿量等の他の有効性を示す評価項目の結果から、本剤 25 及び 50μg は男性患者に対する夜間頻尿治療薬として有効であると判断した。
これらの後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、女性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（129 試験）、及び男性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（130 試験）を計画し、129 試験では本剤 25μg、130 試験では本剤 25 及び 50μg の有効性と安全性についてプラセボを対照に検討した。女性を対象とした 129 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、本剤 25μg はプラセボと比べて改善を示したが、プラセボに対する差は統計的に有意でなかった。
男性を対象とした 130 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、本剤 25 及び 50μg はいずれの用量群においてもプラセボと比べ高い改善を示し、またプラセボとの差は統計的に有意であった。夜間頻尿治療の目的である一晩あたりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した患者の割合においても、25 及び 50μg はプラセボと比較して改善を示し、その差は統計学的に有意であった。さらに、本剤の有用性を示す就眠後第一排尿までの時間や本剤の薬理作用を示す夜間尿量等、他の有効性評価項目においてプラセボに対し統計学的に有意であったことから、本剤 25 及び 50μg は男性患者に対して夜間頻尿治療薬として有効であることが確認された。
最長 1 年間投与する長期投与試験（131 試験）では、平均夜間排尿回数が全ての投与群で投与後 1 週から減少し、投与後 52 週まで改善効果の持続が認められた。
以上より、男性の夜間多尿による夜間頻尿に対して、本剤 25 及び 50μg は改善効果を示し、長期投与においても改善効果が持続したことから、本剤の効能又は効果を「男性における夜間多尿による夜間頻尿」と設定した。

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

本剤投与は、以下の精査及び治療等を行った上でも、夜間多尿指数[注)]が33%以上、且つ夜間排尿回数が2回以上の場合にのみ考慮すること。

・夜間頻尿の原因には、夜間多尿の他に、前立腺肥大症、過活動膀胱等の膀胱蓄尿障害等があることから、夜間頻尿の原因が夜間多尿のみによることを確認すること。前立腺肥大症及び過活動膀胱で夜間頻尿の症状を呈する場合には当該疾患の治療を行うこと。その上で、夜間頻尿の症状が改善しない場合には、次に示す夜間多尿の精査及び治療を行った上で、本剤の投与の可否を考慮できる。
・夜間多尿の原因となる疾患（高血圧症、糖尿病、心不全、腎不全、肝胆道疾患、睡眠時無呼吸症候群など）があることに留意し、本剤投与前に血圧測定、心電図、血液・尿検査等の臨床検査や問診等を実施すること。これらの疾患が認められた場合は、当該疾患の治療を行うこと。[2.3、2.6参照]
・飲水制限などの生活指導及び行動療法を行うこと。[2.2参照]

注）夜間多尿指数：24時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合

【解説】

本剤の国内第Ⅲ相試験の対象患者は、夜間多尿指数が 0.33 以上の夜間多尿を認め、且つ夜間排尿回数が 2 回以上の患者であることから設定した。

－夜間多尿指数は、連続した 3 日間の排尿日誌の記録から平均値を算出し、24 時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量（起床後最初の尿量を含む）の割合が 33%

以上であることを確認した。

－『夜間頻尿診療ガイドライン』によると若年者では夜間多尿指数が 0.20 以上の場合に夜間多尿と定義されるが、夜間多尿指数 0.20 以上 0.33 未満の若年者の夜間頻尿患者は、抗利尿ホルモンの分泌低下の他に、水分過剰摂取、アルコール及びカフェインの摂取、他の疾患等に基づく比率が高いと考えられることから、第Ⅲ相試験では年齢を問わず夜間多尿指数 0.33 以上の患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価した。

－夜間排尿回数が 2 回以上になると QOL が障害されやすく臨床的に問題となり、治療の対象になることが多いため、本剤の試験においても 2 回以上とした[4)]。

・前立腺肥大症、過活動膀胱等を認める場合は、その治療を先に実施することが夜間頻尿診療ガイドラインで推奨[5)]されていることから設定した。

・夜間多尿の原因には内科的疾患等もあるため鑑別診断を行い、原因疾患を認めた場合は、その治療を行った上で本剤投与の可否を判断することが重要であることから設定した。

・飲水に関する生活指導・行動療法を行うことが重要であることから設定した。

＜飲水に関する指導及び運動療法等の例[11)]＞

－ 夜間の飲水過多、アルコール、カフェインを避けること。

－ 一般的に 24 時間尿量がおおよそ 20～25mL/kg となる量（1 日の飲水量として体重の 2～2.5％相当）が適当と考えられていること。

－ 夕方あるいは夜間に散歩やスクワットなどの運動。

－ 下肢を挙上した 30 分以内の昼寝や弾性ストッキングの使用。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスモプレシンとして50μgを経口投与する。

(1) 用法及び用量の解説

デスモプレシンの食直後投与について、日本人健康成人男性 16 例で検討した 032 試験で、ミニリンメルト®OD 錠 120μg[注)]を空腹時及び食後経口投与についてクロスオーバー法を用いて検討した結果、AUC_t はそれぞれ 44.94 及び 12.03pg･h/mL、C_{max} はそれぞれ 14.89 及び 3.90pg/mL であり、薬物動態に対して食事の影響を受けることがわかった。また、食事による水分摂取後の水分貯留時の服用を避け、夕食時の水分が排出された後の服用が低ナトリウム血症の発現リスクを避けるためにも望ましく、さらに本剤の半減期が約 2 時間であることから、睡眠の最初の 3～4 時間に訪れる深い眠りの徐波睡眠中の夜間排尿による覚醒を避けるため、就寝中に効果を発揮するよう就寝前投与とした。（「Ⅶ-1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度、（4）食事･併用薬の影響」参照）

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ミニリンメルト®OD 錠の用量反応関係を探索した国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）において 10、25、50、100μg[注)]における用量反応性が確認され、25、50、100μg でプラセボと比べて平均夜間排尿回数の有意な減少が認められた。さらに薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kg を示す時間）から有効用量は 50μg であることが示唆された。国内外で確認された有効用量に基づき、国内後期第Ⅱ相試験（030 試験）、国内第Ⅲ相試験（130 試験）では本剤 50 及び 25μg を就寝約 1 時間前に投与し、プラセボとの比較検討

により有効性と安全性が確認され、本剤 50μg の有効性は 25μg より高い傾向が認められた（有意差未確認）。一方、血清ナトリウム値が 130mEq/L 未満となった患者は国内後期第Ⅱ相試験では 50μg 群で 4 例（8%）、国内第Ⅲ相試験（130 試験）では 50μg 群で 2 例（1.8%）、25μg 群で 1 例（0.9%）に認められたが、臨床症状を伴うものではなく、安全性が問題となる他の事象も観察されず、本剤 25 及び 50μg の安全性と忍容性が確認された。長期投与試験においても平均夜間排尿回数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点まで継続した減少効果が認められ、就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量においても効果を認め、さらに、N-QOL 総スコア、不眠重症度指数の総スコア、Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度の全ての評価において、いずれの投与群でも、投与後 52 週時点まで改善効果が持続し、時間の経過とともに改善する傾向が認められた。長期投与による有害事象の重症化もなく安全性に新たな懸念も認められなかったことから、男性の夜間多尿による夜間頻尿に対する本剤の用量を 50μg と設定した。

（「Ⅴ-5. 臨床成績（3）用量反応探索試験」参照）

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

> **7. 用法及び用量に関連する注意**
>
> 7.1 年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる場合には、デスモプレシンとして25μgから投与を開始することを考慮すること。［9.8、11.1.1、17.3参照］
>
> 7.2 夜間多尿による夜間頻尿の治療における飲水制限などの生活指導及び行動療法の必要性、並びに本剤投与中の低ナトリウム血症の発現予防における水分管理の必要性を考慮し、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。
>
> 7.3 投与開始後8週から12週を目安に、症状の改善が認められない場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

【解説】

7.1 年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能は、本剤による低ナトリウム血症発現のリスク因子となる可能性がある。このような因子を含め、患者の状態を踏まえて、適切な開始用量を選択する必要があることから設定した。

（「9.8 高齢者」「11.1.1 低ナトリウム血症」「17.3 その他」参照）

> 電子添文 **17.3 その他**
>
> 国内臨床試験の併合解析の結果、高齢の患者や低体重の患者では低ナトリウム血症が発現しやすい傾向が認められた。［7.1、9.8 参照］

7.2 ミニリンメルト®OD 錠 25μg 及び 50μg は口腔内崩壊錠であり、舌下に含むだけで唾液により速やかに溶け、水分を必要としない。夜間多尿による夜間頻尿の治療では、不要な水分摂取を控えることが望ましいことから設定した。

（参考）

ミニリンメルト®OD 錠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[12]においてデスモプレシンが口腔粘膜から吸収されることが確認されている。（「Ⅶ-4. 吸収（2）吸収部位」参照）

また、本剤 120μg 注）（水なしで服用）とデスモプレシン普通錠 200μg（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[13]があることから、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。
以上より本剤を口腔内で唾液により崩壊させ、水なしでの服用を推奨している。
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」と位置づけられる。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

7.3 本剤の効果は 8 週から 12 週までに認められ、プラトーに達することが示されていることから、投与開始後 8 週から 12 週を目安に、夜間排尿回数や夜間尿量などの症状の改善が認められない場合には、投与を継続する有益性を再検討する必要があるために設定した（131 試験の結果より）。

5. 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	健康成人又は患者の診断名	投与期間
参考	*In vitro* 代謝［海外・第Ⅰ相］	DS-PHA 0101/0102	ヒト肝ミクロソームにおける代謝の評価	－	デスモプレシン	ヒト肝ミクロソーム	60 分間インキュベーション
参考	乳汁移行性［海外・第Ⅰ相］	45A05/118	デスモプレシン経鼻製剤投与時の乳汁への移行	非盲検	デスモプレシン経鼻製剤（OCTOSTIM）：285～345μg	授乳中の健康成人女性 6 例	単回
評価	PK/PD［国内・第Ⅰ相］	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	OD 錠:60､120､240μg 及びプラセボ（経口投与）	健康成人 24 例	単回
評価	PK［国内・第Ⅰ相］	032	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	OD 錠：120μg（経口投与）	健康成人 24 例	単回
参考	BA/PK［海外・第Ⅰ相］	45A07-39	BA/PK、安全性の検討	非盲検無作為化クロスオーバー	OD 錠：200μg（経口投与）、デスモプレシン注：2μg（静脈内投与）	高齢者健康男性 16 例	単回
参考	PK/PD［海外・第Ⅰ相］	MICP 98-1	PK、デスモプレシンの吸収と臨床効果の相関、安全性の検討	無作為化プラセボ対照 2 期クロスオーバー	OD 錠：400μg（経口投与）	高齢者健康男性 24 例	PK:単回 PD:3 日
参考	薬物相互作用［海外・第Ⅰ相］	MICP 96-1	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：デスモプレシン普通錠投与の 3 日前から 250mg を 1 日 4 回 3 日間（経口投与） ロペラミド:デスモプレシン普通錠投与の 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 20 例	単回
参考	PK［海外・第Ⅰ/Ⅱ相］	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	デスモプレシン注:2μg（静脈内投与）	健康成人/腎機能障害 24 例	単回
評価	PD/有効性、安全性［国内・第Ⅱ相］	CS36	水負荷下での PD、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水負荷	OD 錠:10、25、50、100μg 及びプラセボ（経口投与）	夜間頻尿患者注) 139 例	PD:単回 有効性、安全性:4 週
参考	有効性、安全性［国内・後期第Ⅱ相］	029	有効性、安全性の検討	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間	OD 錠：10、25μg 及びプラセボ（経口投与）	夜間頻尿女性患者注) 178 例	12 週

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	健康成人又は患者の診断名	投与期間
評価	有効性、安全性［国内・後期第Ⅱ相］	030	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	OD 錠：25、50μg 及びプラセボ（経口投与）	夜間頻尿男性患者 183 例	12 週
参考	有効性、安全性［国内・第Ⅲ相］	129	有効性、安全性の検討	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間	OD 錠：25μg 及びプラセボ（経口投与）	夜間頻尿女性患者注) 190 例	12 週
評価	有効性、安全性［国内・第Ⅲ相］	130	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	OD 錠：25、50μg 及びプラセボ（経口投与）	夜間頻尿男性患者 342 例	12 週
評価	長期安全性［国内・第Ⅲ相］	131	長期投与時の安全性、忍容性の検討	非盲検（130 試験からの継続例は二重盲検）	OD 錠：男性 25、50μg、女性 25μg（経口投与）	夜間頻尿患者注) 503 例	40 週及び 1 年
参考	有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	CS40	有効性、安全性の検討	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間	OD 錠：25μg 及びプラセボ	夜間頻尿女性患者注) 268 例	12 週
評価	有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	CS41	第 1 投与期：12 週間投与時の有効性、安全性の検討 第 2 投与期：4 週間継続投与時の安全性の検討	第 1 投与期：二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間 第 2 投与期：非盲検	OD 錠:50､75､100μg 及びプラセボ（経口投与）	夜間頻尿男性患者 395 例	第1投与期:12週 第2投与期:4週
参考	有効性、安全性［海外・第Ⅱ/Ⅲ相］	CS29	第 1 投与期：4 週間投与時の有効性、安全性の検討 第 2 投与期：6 ヵ月間継続投与時の有効性の持続、安全性の検討	二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間	OD 錠：10、25、50、100μg 及びプラセボ（経口投与）	夜間頻尿患者注) 757 例	第1投与期:4週 第2投与期:6ヵ月
参考	長期有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	CS31	CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月継続長期投与時の有効性、安全性の検討	非盲検	OD 錠：10、25、50、100μg（経口投与）	夜間頻尿患者注) 1023 例	CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月

注）本剤の承認されている効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。
本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験（CS32 試験）[2)]

日本人健康成人男性（各 6 例）に、ミニリンメルト®OD 錠 60、120、240μg[注)] 及びプラセボを単回経口投与したときの安全性を評価した。その結果、有害事象として血清ナトリウム減少が 60μg 群 5 例、120μg 群 2 例、240μg 群 2 例、プラセボ群 1 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。その他、白血球減少が 120μg 群で 1 例、プラセボ群で血中ビリルビン増加が 1 例に発現した。副作用は 120μg 群で 1 例（白血球減少）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。

報告された有害事象は、MedDRA/J Ver.13.1 で読み替え、因果関係を 4 段階評価で判定し、「あり」及び「可能性あり」と判断された有害事象を副作用とした。

薬力学の結果は「Ⅵ-2.薬理作用（3）作用発現時間・持続時間」参照
薬物動態の結果は「Ⅶ-1.血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度 1）単回投与試験」参照

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）[3) 4)]

目的：ミニリンメルト®OD錠10～100μg[注)] の水負荷下での単回投与時の薬力学的効果及び28日間反復投与による有効性、安全性を検討する。	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	夜間頻尿患者 139 例（男性 74 例、女性 65 例[注)]）
主な登録基準	1.55 歳以上、76 歳未満の男性又は女性患者[注)]（同意取得時。夜間多尿指数が 33%未満の患者も含む。） 2.前観察期間中の連続する 3 夜で、一晩あたり平均 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者
主な除外基準	1.膀胱出口部閉塞（BOO）が認められる患者。BOOが疑われる場合は、尿流測定を実施し、最大尿流率＜5mL/秒の患者（男性のみ） 2.過去6ヵ月以内に、BOO又は前立腺肥大症（BPH）の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者（男性のみ） 3.以下の疾患の症状があり、かつ前観察期間中の連続する3夜で、一晩あたり平均4回以上の夜間排尿回数が認められる患者 ・BPH（男性のみ） ・過活動膀胱（OAB） ・間質性膀胱炎（IC） ・重度の腹圧性尿失禁 4.心因性又は習慣的多飲症（24時間尿量＞2800mL）を合併している患者

試験方法	ミニリンメルト®OD錠10、25、50、100μg[注)] 又はプラセボ口腔内崩壊錠を以下の方法により投与した。 **第1投与期** 内因性の抗利尿ホルモンであるバソプレシンの分泌を抑え、治験薬の抗利尿効果を評価するため、実施医療機関内において水負荷下で単回投与した。水負荷は、抗利尿効果消失時点（尿排泄速度＞0.12mL/kg/分を示す時点）まで継続したが、最大12時間までとした。 **第2投与期** 毎晩就寝の1.5時間前に、舌下・水なしで28日間投与した。第2投与期では、夜間排尿状況及び睡眠状況を1週間あたり連続する3夜で排尿-睡眠日誌に記録した。また、夜間頻尿特異的QOL（N-QOL）質問票及びピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）に回答した。 試験期間中、ロペラミド、ループ利尿薬等は併用禁止とした。
主要評価項目	**第1投与期** 作用持続時間〔尿浸透圧＞200mOsm/kg を示す時間（最大 12 時間）〕 **第2投与期** ベースライン[注1)]から投与後4週[注2)]までの夜間排尿回数の減少 注1）Visit 1～Visit 2の連続する3夜 注2）Visit 7～Visit 8の連続する3夜
副次評価項目	**第1投与期** ・投与から効果終了までの尿浸透圧－時間曲線下面積（AUC_{osm}） ・投与から効果終了までの尿量－時間曲線下面積（$AUC_{urine\ prod}$） ・尿排泄速度＜0.12mL/kg/分を示す時間（最大12時間） **第2投与期** ・就眠後第一排尿までの時間 ・総睡眠時間 ・昼間排尿回数 ・24時間排尿回数 ・夜間尿量 ・24時間尿量 ・N-QOL質問票により評価される夜間頻尿に関連するQOLの推移 ・PSQIにより評価される睡眠に関連するQOLの推移　等 安全性 ・有害事象の発現頻度及び重症度等

結果

主要評価項目

・第１投与期

全患者：女性データを含む注)

作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kgを示す時間、平均±標準偏差）は100μg注)群5.74±2.99時間、50μg群3.45±2.88時間、25μg群2.00±3.56時間、10μg注)群0.09±0.32時間、プラセボ群0.0時間であり、いずれの投与群もプラセボ群と比較して作用持続時間は長く、そのうち、25、50及び100μg群で有意に長かった（t検定、それぞれp＝0.010、p＜0.001及びp＜0.001）。

作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kgを示す時間）全患者（PPS）

投与群	n	作用持続時間（平均±標準偏差）（時間）	p値（t検定）
100μg群	21	5.74±2.99	＜0.001
50μg群	21	3.45±2.88	＜0.001
25μg群	22	2.00±3.56	0.010
10μg群	23	0.09±0.32	0.211
プラセボ群	23	0.00±0.00	－

男性

作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kgを示す時間、平均±標準偏差）は100μg注)群5.90±3.30時間、50μg群2.40±3.08時間、25μg群1.00±3.32時間、10μg注)群0.14±0.45時間、プラセボ群0.0時間であり、いずれもプラセボ群と比較して作用持続時間は長く、そのうち、100及び50μg群で有意に長かった（t検定、それぞれp＜0.001、p＝0.018）。

作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kgを示す時間）男性（PPS）

投与群	n	作用持続時間（平均±標準偏差）（時間）	p値（t検定）
100μg群	10	5.90±3.30	＜0.001
50μg群	10	2.40±3.08	0.018
25μg群	11	1.00±3.32	0.329
10μg群	11	0.14±0.45	0.329
プラセボ群	11	0.00±0.00	－

（「Ⅵ-2. 薬理作用（3）作用発現時間・持続時間 2）夜間頻尿患者」参照）

・第２投与期

全患者：女性データを含む注)

平均夜間排尿回数は、全ての評価時点でいずれの投与群もプラセボ群と比較して減少し、投与後4週時点のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は100μg注)群−1.624回、50μg群−1.589回、25μg群−1.282回、10μg注)群−1.007回及びプラセボ群−0.735回であった。
100、50及び25μg群の平均夜間排尿回数は、プラセボ群と比較して有意に減少した（t検定、それぞれp=0.001、p<0.001及びp=0.015）。

結果

投与後4週時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量

全患者（PPS）

投与群	n	ベースライン 平均±標準偏差	最小二乗平均値（回） （95%信頼区間）	プラセボ群との比較 （95%信頼区間）	p値*
100μg群	23	2.28±0.38	-1.624 (-1.999,-1.248)	-0.888 (-1.426,-0.351)	0.001
50μg群	21	2.29±0.44	-1.589 (-1.903,-1.274)	-0.854 (-1.317,-0.391)	＜ 0.001
25μg群	22	2.45±0.45	-1.282 (-1.583,-0.981)	-0.547 (-0.985,-0.108)	0.015
10μg群	23	2.43±0.51	-1.007 (-1.320,-0.695)	-0.272 (-0.685,0.141)	0.194
プラセボ群	23	2.16±0.26	-0.735 (-1.049,-0.421)		

＊投与群、性別（男性、女性）、作用持続時間、ベースラインからの夜間排尿回数を独立変数とし、投与後4週時点の夜間排尿回数のベースラインからの変化量を従属変数とした共分散分析

男性

平均夜間排尿回数は、全ての評価時点でいずれの投与群もプラセボ群と比較して減少し、投与後4週時点のベースラインからの変化量（平均値±SD）は100μg[注)]群-1.70±0.76回、50μg群-1.43±0.47回、25μg群-0.95±0.59回、10μg[注)]群-0.97±0.55回及びプラセボ群-0.17±1.09回であった。100、50及び25μg群の平均夜間排尿回数は、プラセボ群と比較して有意に減少した（t検定、それぞれp＝0.002、p＝0.003、p＝0.047）。

投与後4週時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量

男性（PPS）

投与群	n	ベースライン 平均±標準偏差	ベースラインからの変化量 （平均±標準偏差）（回）	プラセボ群との比較 p値（t検定）
100μg群	10	2.33±0.33	-1.70±0.76	0.002
50μg群	10	2.20±0.36	-1.43±0.47	0.003
25μg群	11	2.36±0.35	-0.95±0.59	0.047
10μg群	10	2.52±0.35	-0.97±0.55	0.050
プラセボ群	11	2.18±0.23	-0.17±1.09	—

副次評価項目

・第１投与期

男性

AUC_{osm}、$AUC_{urine\ prod}$及び尿排泄速度＜0.12mL/kg/分を示す時間は、投与量の増加に伴い増加又は延長し、用量反応性が認められた。

AUC_{osm}、$AUC_{urine\ prod}$ 男性（PPS）

投与群	n	AUC_{osm} （平均±標準偏差）	$AUC_{urine\ prod}$ （平均±標準偏差）
100μg群	11	2858.51±1863.00	723.24±370.39
50μg群	10	1015.26±1422.35	527.62±333.92
25μg群	11	404.20±1340.59	246.93±278.47
10μg群	11	41.82±138.70	176.82±262.23
プラセボ群	11	0.00±0.00	16.82±55.78

結果

尿排泄速度＜0.12mL/kg/分を示す時間（最大12時間）男性（PPS）

投与群	n	尿排泄速度＜0.12mL/kg/分を示す時間（平均±標準偏差）(時間)
100μg群	11	8.32±2.90
50μg群	10	4.85±3.42
25μg群	11	2.14±3.43
10μg群	11	1.14±1.73
プラセボ群	11	0.09±0.30

・第 2 投与期

男性

就眠後第一排尿までの時間は全ての用量群で用量反応性が認められた。24 時間排尿回数は 25 及び 50μg 群で用量反応性が認められた。

副作用

第 1 投与期

全患者：女性データを含む注)

・副作用の発現率は、100μg注) 群で8.3%（2/24例）、50μg群で9.1%（2/22例）、25μg群で4.5%（1/22例）であり、その内訳は血中ナトリウム減少が100μg注) 群で8.3%（2/24例）及び50μg群で4.5%（1/22例）、血圧上昇が50μg群及び25μg群で各4.5%（1/22例）であった。10μg注) 群及びプラセボ群に副作用は認められなかった。本試験において重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

男性

・副作用の発現率は、100μg群で16.7%（2/12例）、50μg群で9.1%（1/11例）であった。10μg群注)、25μg群及びプラセボ群では認められなかった。

第 2 投与期

全患者：女性データを含む注)

・副作用の発現率は、100μg注) 群で4.3%（1/23例）、50μg群で9.1%（2/22例）、25μg群で4.5%（1/22例）、10μg注) 群で13.0%（3/23例）、プラセボ群で8.7%（2/23例）であった。その内訳はBNP増加が50μg群で4.5%（1/22例）、100及び10μg注) 群並びにプラセボ群で各4.3%（1/23例）、血中ナトリウム減少が50μg群で4.5%（1/22例）であった。
その他に25μg群で肝機能検査異常が4.5%（1/22例）、10μg注) 群で食欲亢進及び口渇が各4.3%（1/23例）、プラセボ群で動悸及び口渇が各4.3%（1/23例）に認められた。

男性

・副作用の発現率は、50及び25μg群で各9.1%（1/11例）、10μg注) 群で18.2%（2/11例）であった。100μg注) 群とプラセボ群では認められなかった。

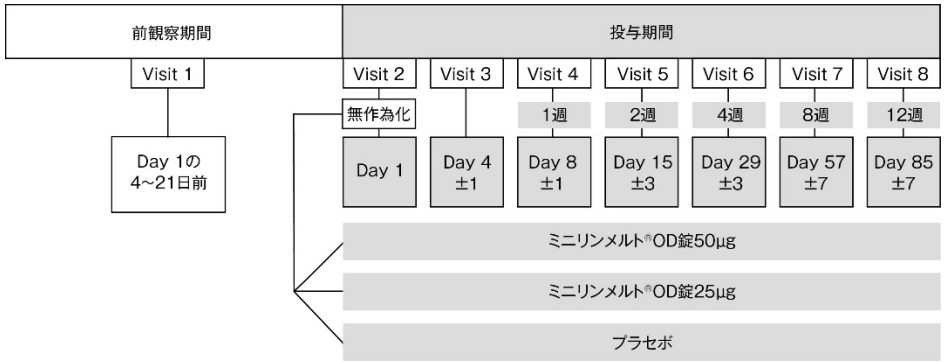
3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）［承認時評価資料］
4) Yamaguchi O et al.: BJU Int. 2013: 111(3), 474-484

注）本剤の承認されている効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。
本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

国内後期第Ⅱ相試験（030 試験）[14)]

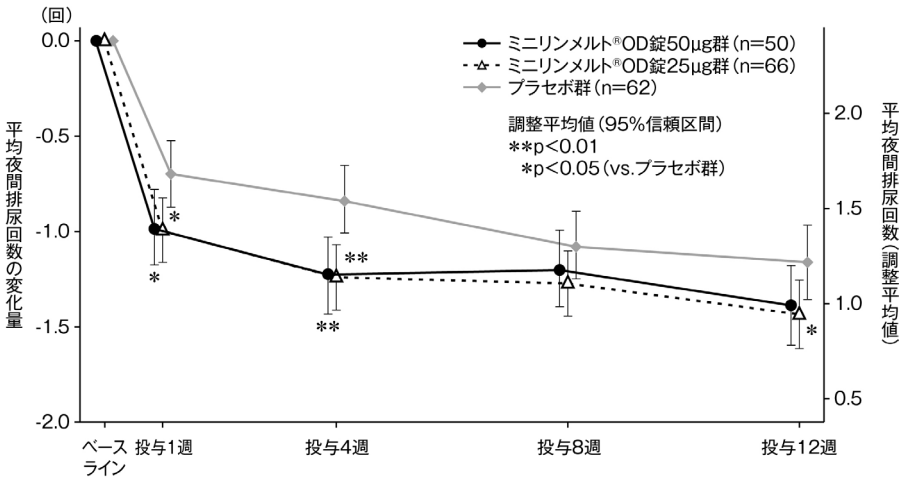
目的：男性夜間頻尿患者に対するミニリンメルト®OD錠25及び50μg/日を12週間投与した際の有効性及び安全性についてプラセボを対照として検討する。	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	成人男性夜間頻尿患者 183 例
主な登録基準	1. 20 歳以上の男性患者（同意取得時。夜間多尿指数が 33%未満の患者も含む。） 2. 前観察期間中に実施する連続する 3 日間の排尿－睡眠日誌において、毎晩 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者
主な除外基準	1. 膀胱出口部閉塞（BOO）が認められる患者。BOOが疑われる場合は、尿流測定を実施し、最大尿流率＜5mL/秒の患者 2. 過去6ヵ月以内に、BOO又はBPHの外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 3. 以下の疾患のいずれかの症状が認められる患者 ・良性前立腺閉塞（BPO） ・間質性膀胱炎（IC） ・OAB（前観察期間中の3日間で実施する排尿－睡眠日誌において、1日6回を超える昼間排尿、1日1回以上の尿意切迫感、1日1回以上の切迫性尿失禁に該当する患者） ・重度の腹圧性尿失禁 4. 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群を合併している患者 5. 心因性又は習慣的多飲症（24時間尿量＞2800mL）を合併している患者 6. 尿閉が認められる患者、又は尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量＞150mLの患者
試験方法	前観察期間を含む試験期間中は、特に夜間は水分摂取を制限し、就寝前に排尿し膀胱を空にするよう指導した。前観察期の結果、適格であった患者をミニリンメルト®OD錠25、50μg又はプラセボ口腔内崩壊錠に割付け、就寝する約1時間前に舌下･水なしで12週間投与した。 
主要評価項目	投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量*1

主な副次評価項目	投与後12週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量*2 ＊1：排尿－睡眠日誌により、各Visit直前の連続する3日間の平均値として計算した平均夜間排尿回数を用いて、反復測定による共分散分析を行った。 ＊2：本人が睡眠をとるつもりで就寝し、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間を、排尿－睡眠日誌により、各Visit直前の連続する3日間の平均値として計算した。 安全性（有害事象の発現頻度及び重症度、低ナトリウム血症の発現）
結果	**主要評価項目** 投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、50μg群及び25μg群いずれもプラセボ群と比較して有意な減少を認めた（反復測定による共分散分析、それぞれp＝0.0209、p＝0.0079）。

投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	変化量（回） 調整平均値	プラセボ群との比較	
				群間差（95%信頼区間）	p値*
50μg群	50	2.27±0.45	-1.21	-0.27 (-0.50, -0.04)	0.0209
25μg群	66	2.49±0.808	-1.23	-0.29 (-0.50, -0.08)	0.0079
プラセボ群	62	2.38±0.481	-0.94		

＊投与群、Visit、年齢を独立変数とし、ベースラインの夜間排尿回数を従属変数とした共分散分析



平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）

結果

副次評価項目

投与12週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、50μg群145.71分、25μg群122.38分、プラセボ群89.39分であり、本剤群はいずれもプラセボ群と比較して、有意な延長を認めた（反復測定による共分散分析、それぞれp＝0.0005、p＝0.0260）。

第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	変化量（分） 調整平均値	プラセボ群との比較	
				群間差 （95%信頼区間）	p値*
50μg群	50	169±49.1	145.71	56.32 （25.18, 87.45）	0.0005
25μg群	66	153±59.9	122.38	32.99 （3.98, 61.99）	0.0260
プラセボ群	62	169±52.3	89.39		

＊投与群、Visit、年齢を独立変数、ベースラインの第一排尿までの時間を従属変数とした反復測定の共分散分析及びVisitと投与群の交互作用項も含めた解析

副作用

・副作用の発現率は、50μg群で15%（8/53例）、25μg群で3%（2/66例）、プラセボ群で5%（3/63例）であった。発現率が3%以上であった副作用は、50μg群では血中ナトリウム減少が11%（6/53例）及び低ナトリウム血症4%（2/53例）であった。

・重篤な有害事象は、50μg群で血中ナトリウム減少が2例、憩室炎が1例、プラセボ群で肝膿瘍、細菌性肺炎がそれぞれ1例認められた。
このうち、50μg群の血中ナトリウム減少2例は因果関係が否定されなかったが、重症度は軽度で、いずれも臨床症状は認められなかった。

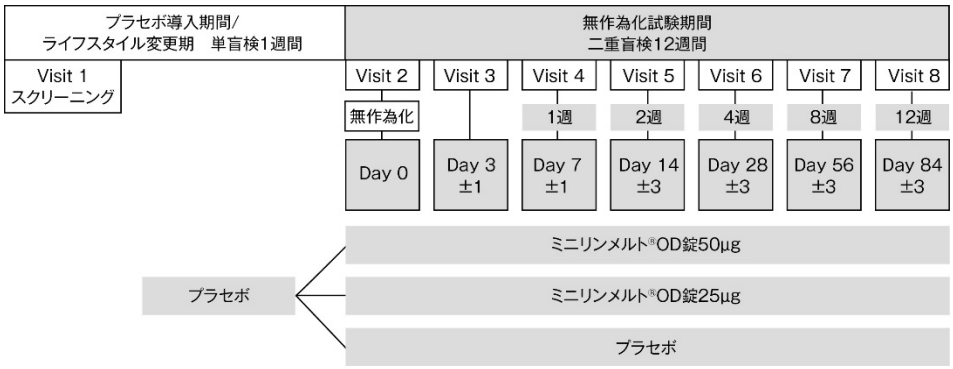
・本試験において死亡例は認められなかった。

・中止に至った有害事象は、50μg群で血中ナトリウム減少が2例、25μg群で尿量減少が1例、プラセボ群で悪心、肝膿瘍及び尿管結石が各1例に発現した。このうち、50μg群の血中ナトリウム減少、25μg群の尿量減少、プラセボ群の悪心は、因果関係が否定されなかった。

14）社内資料：男性患者国内後期第Ⅱ相試験（030 試験）［承認時評価資料］

国内第Ⅲ相試験（130 試験）[15) 16)]

目的：夜間多尿による夜間頻尿の男性患者に対し、ミニリンメルト®OD錠25μg及び50μg/日を12週間投与した際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、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験
対象	成人男性夜間頻尿患者 342 例
主な登録基準	1.20 歳以上の男性患者（同意取得時） 2.Visit 1開始前の6ヵ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも1晩あたり夜間排尿回数が2回以上）を有する患者 3.Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、夜間排尿回数が2回以上（3日間の平均）認められる患者 4.Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、夜間多尿指数（夜間尿量／24時間尿量の比率）が33%以上で定義される夜間多尿の患者 5.Visit 1及びVisit 2時点で、Hsu 5段階リッカート困窮度尺度2点以上（ある程度感じる～非常に感じる）で定義される、夜間頻尿によって困っている患者
主な除外基準	1.Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、異常な低膀胱容量（最大排尿量＜150mL）で定義される重大な排尿機能障害が認められる患者 2.重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する、もしくはその既往のある患者（睡眠時無呼吸の病歴がない者は、スクリーニング期間中に、一般的な診断に関する手順を用いて評価した） 3.Visit 1時点で、以下の泌尿器系疾患のいずれかを有する、もしくは既往のある患者： ・間質性膀胱炎（IC）又は膀胱痛疾患 ・膀胱出口部閉塞（BOO）の有無にかかわらず、国際前立腺症状スコア（IPSS）8点以上で定義される、中等度又は重度の良性前立腺肥大症が疑われ、かつ： ・尿流測定を実施し、最大尿流率＜5mL/秒であった患者 もしくは ・尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量＞150mLであった患者 ・腹圧性尿失禁、もしくは混合型失禁（前歴から腹圧性尿失禁が主要素となるもの） ・慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群 4.Visit 1開始前の6ヵ月以内に、BOO又は良性前立腺肥大症治療の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 5.重症のOABの症状が認められる患者： ・Visit 1時点において過活動膀胱症状質問票（OABSS）で12点以上 ・Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から1回以上の切迫性尿失禁の有無にかかわらず、24時間の排尿回数が平均8回を超え、かつ平均1回以上の尿意切迫感が認められる

主な除外基準	6.Visit 1時点で、尿意切迫感又は尿失禁に関与する可能性のある泌尿器－生殖器系の合併症（症候性又は再発性尿路感染症、膀胱関連痛、症状発現のある膀胱・尿路結石など）を有する患者
試験方法	1週間の単盲検のプラセボ導入期間/ライフスタイル変更期完了後、ミニリンメルト®OD錠25、50μg又はプラセボ口腔内崩壊錠を毎晩、就寝する約1時間前に舌下･水なしで12週間投与した。 
主要評価項目	投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（3 日間の排尿日誌により評価）
主な副次評価項目	・投与後1,4,8,12週時点の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・投与後1,4,8,12週時点及び投与12週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・投与後1,4,8,12週時点及び投与12週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・投与後1,4,8,12週時点及び投与12週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・安全性（有害事象の発現頻度及び重症度、24時間尿量）
結果	**主要評価項目** 投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、50μg群及び25μg群いずれもプラセボ群と比較して有意な減少を認めた（反復測定の共分散分析、それぞれp＜0.0001、p＝0.0143）。 **投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）**

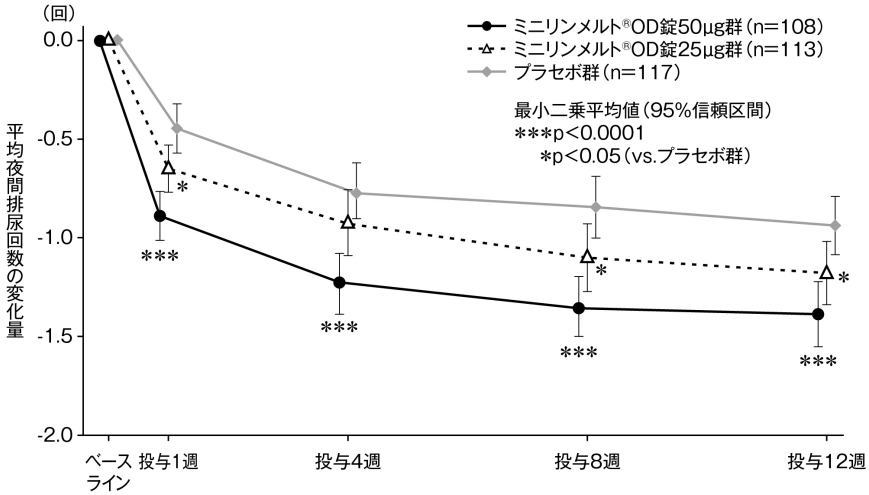
	n	ベースライン 平均±標準偏差	最小二乗平均値 （回） （95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差 （95%信頼区間）	p値*
50μg群	108	2.53±0.954	-1.21 (-1.33, -1.09)	-0.45 (-0.61, -0.28)	＜0.0001
25μg群	113	2.44±0.652	-0.96 (-1.08, -0.84)	-0.20 (-0.36, -0.04)	0.0143
プラセボ群	117	2.41±0.636	-0.76 (-0.88, -0.64)		

＊投与群、Visit（1週、4週、8週、12週）、年齢（65歳未満、65歳以上）を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした反復測定の共分散分析

結果

副次評価項目

1. 投与後1～12週時点までの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は全ての投与群で経時的に減少し、25μg群の投与後4週時点を除き、いずれの時点でも50及び25μg群はプラセボ群と比較して有意な減少を認めた（反復測定の共分散分析）。



投与後1～12週時点までの平均夜間排尿回数における
ベースラインからの変化量（FAS）

2. 投与12週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、50μg群117.60分、25μg群93.37分であり、いずれもプラセボ群62.97分と比較して有意な延長を認めた（反復測定の共分散分析、それぞれp＜0.0001、p＝0.0009）。

投与12週間の就眠後第一排尿までの平均時間における
ベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	調整平均値（分） （95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差 （95%信頼区間）	p値*
50μg群	108	152±57.0	117.60 （103.88,131.32）	54.63 （36.47, 72.80）	＜0.0001
25μg群	113	155±51.7	93.37 （79.95,106.79）	30.40 （12.47, 48.34）	0.0009
プラセボ群	117	158±55.2	62.97 （49.76,76.17）		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの就眠後第一排尿までの時間を共変量とした反復測定の共分散分析

結果

3. 投与12週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、50μg群-267.87mL、25μg群-225.79mLであり、プラセボ群-161.18mLと比較して有意な減少を認めた（反復測定の共分散分析、それぞれp＜0.0001、p＝0.0003）。

平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	調整平均値 （mL） （95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差 （95%信頼区間）	p値*
50μg群	108	730.2±204.37	-267.87 (-293.65, -242.08)	-106.68 (-142.36, -71.01)	＜0.0001
25μg群	113	693.6±196.99	-225.79 (-250.87, -200.71)	-64.61 (-99.61, -29.60)	0.0003
プラセボ群	117	668.7±197.17	-161.18 (-185.88, -136.48)		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの夜間尿量を共変量とした反復測定の共分散分析

4. 投与12週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、50μg群-12.56、25μg群-9.46であり、いずれもプラセボ群-5.81と比較して有意な減少を認めた（反復測定の共分散分析、それぞれp＜0.0001、p＝0.0001）。

平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	調整平均値 （95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差 （95%信頼区間）	p値*
50μg群	108	42.1±7.70	-12.56 (-13.94, -11.18)	-6.75 (-8.63, -4.87)	＜0.0001
25μg群	113	42.6±7.76	-9.46 (-10.81, -8.12)	-3.65 (-5.51, -1.80)	0.0001
プラセボ群	117	42.8±7.76	-5.81 (-7.13, -4.49)		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの夜間多尿指数を共変量とした反復測定の共分散分析

探索的評価項目

1. 投与12週間に一晩あたりの平均夜間排尿回数が1回以下に減少した患者の割合（調整値）は、50μg群及び25μg群いずれもプラセボ群と比較して有意に多かった（それぞれp＜0.0001、p＝0.0229）。

一晩あたりの平均夜間排尿回数が1回以下に減少した患者の割合（FAS）

	n	調整済割合 （95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
			オッズ比 （95%信頼区間）	p値*
50μg群	108	0.50 (0.41, 0.58)	2.72 (1.71, 4.31)	＜0.0001
25μg群	113	0.38 (0.31, 0.45)	1.66 (1.07, 2.56)	0.0229
プラセボ群	117	0.27 (0.21, 0.34)		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした一般化推定方程式（GEE）を用いた反復測定ロジスティック回帰分析

結果

2. 投与12週間に（割付け後に排尿日誌を記録した夜のうち）夜間排尿回数が1回以下となった夜の割合は、50μg群及び25μg群いずれもプラセボ群と比較して有意に多かった（それぞれp＜0.0001、p＝0.0363）。

夜間排尿回数が1回以下に減少した夜の割合（FAS）

	n	調整平均値（%）（95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
			群間差（95%信頼区間）	p値*
50μg群	108	63.41（57.23, 69.60）	19.15（10.57, 27.73）	＜0.0001
25μg群	113	53.31（47.27, 59.35）	9.05（0.58, 17.51）	0.0363
プラセボ群	117	44.26（38.32, 50.20）		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした共分散分析

3. 投与12週間に就眠後第一排尿までの時間が180分に至った患者の割合（調整値）は、50μg群82%、25μg群78%と、プラセボ群63%と比較して有意に多かった（それぞれ、p＝0.0001、p＝0.0010）。また、投与12週間に就眠後第一排尿までの時間が240分、270分に至った患者の割合（調整値）は、以下のとおりであった。

投与12週間に就眠後第一排尿までの時間が180分、240分、270分に至った患者の割合（FAS）

時間	投与群	n	調整済割合（%）（95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				オッズ比（95%信頼区間）	p値*
180分	50μg群	108	82（75, 87）	2.68（1.63, 4.41）	0.0001
	25μg群	113	78（72, 83）	2.07（1.34, 3.20）	0.0010
	プラセボ群	117	63（56, 69）		
240分	50μg群	108	61（52, 68）	3.33（2.10, 5.29）	＜0.0001
	25μg群	113	51（44, 58）	2.24（1.46, 3.43）	0.0002
	プラセボ群	117	32（25, 39）		
270分	50μg群	108	52（44, 60）	3.60（2.28, 5.68）	＜0.0001
	25μg群	113	40（33, 47）	2.18（1.42, 3.32）	0.0003
	プラセボ群	117	23（18, 29）		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの就眠後第一排尿までの時間を共変量とした一般化推定方程式（GEE）

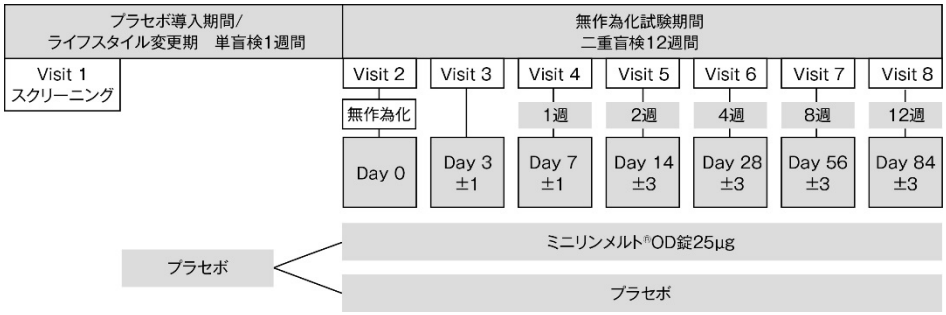
結果	**副作用** ・副作用の発現率は、50μg群で5.5％（6/109例）、25μg群で7.0％（8/115例）、プラセボ群で6.0％（7/117例）であった。主な副作用は、50μg群では低ナトリウム血症が1.8％（2/109例）、25μg群ではBNP増加が1.7％（2/115例）であった。 ・重篤な有害事象は、50μg群で麻痺性イレウスが1例、25μg群で膵癌が1例認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。 ・本試験において死亡例は認められなかった。 ・中止に至った有害事象は、50μg群で麻痺性イレウス及び低ナトリウム血症がそれぞれ1例、25μg群で肝機能異常、血中カルシウム減少、膵癌及び前立腺炎がそれぞれ1例、プラセボ群で頻脈が1例であった。このうち、50μg群の低ナトリウム血症1例、25μg群の血中カルシウム減少、肝機能異常各1例、プラセボ群の頻脈1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

15）社内資料：男性患者国内第Ⅲ相試験（130 試験）［承認時評価資料］
16）Yamaguchi O et al.：Lower Urinary Tract Symptoms 2020: 12（1）, 8-19

＜参考＞国内第Ⅲ相試験（129 試験）[16) 17)]

本試験（129 試験）は女性患者を対象とした試験であるが参考として記載する[注)]。

目的：夜間多尿による夜間頻尿の女性患者に対し、ミニリンメルト®OD錠25μg/日を12週間投与した際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、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験
対象	成人女性夜間頻尿患者 190 例
主な登録基準	1.20歳以上の女性患者（同意取得時） 2.Visit 1開始前の6ヵ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも1晩あたり夜間排尿回数が2回以上）を有する患者 3.Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、夜間排尿回数が2回以上（3日間の平均）認められる患者 4.Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、夜間多尿指数（夜間尿量／24時間尿量の比率）が33%以上で定義される夜間多尿の患者 5.Visit 1及びVisit 2時点で、Hsu 5段階リッカート困窮度尺度2点以上（ある程度感じる～非常に感じる）で定義される、夜間頻尿によって困っている患者
主な除外基準	1.Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、異常な低膀胱容量（最大排尿量＜150mL）で定義される重大な排尿機能障害が認められる患者 2.重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する、もしくはその既往のある患者（睡眠時無呼吸の病歴がない者は、スクリーニング期間中に、一般的な診断に関する手順を用いて評価した） 3.Visit 1時点で、以下の泌尿器系疾患のいずれかを有する、もしくは既往のある患者： ・IC又は膀胱痛疾患 ・腹圧性尿失禁、もしくは混合型失禁（前歴から腹圧性尿失禁が主要素となるもの） ・慢性骨盤痛症候群 4.Visit 1開始前の6ヵ月以内に、BOO治療の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 5.重症のOABの症状が認められる患者： ・Visit 1時点において、OABSSで12点以上 ・Visit 2直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、1回以上の切迫性尿失禁の有無にかかわらず、24時間の排尿回数が、平均8回を超え、かつ平均1回以上の尿意切迫感が認められる 6.Visit 1時点で、尿意切迫感又は尿失禁に関与する可能性のある泌尿器－生殖器系の合併症（症候性又は再発性尿路感染症、膀胱関連痛、症状発現のある膀胱結石など）を有する患者

試験方法	1週間の単盲検のプラセボ導入期間/ライフスタイル変更期完了後、ミニリンメルト®OD錠25μg又はプラセボ口腔内崩壊錠を毎晩、就寝する約1時間前に舌下･水なしで12週間投与した。 
主要評価項目	投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（3 日間の排尿日誌により評価）
主な副次評価項目	・投与後1,4,8,12週時点の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・投与後1,4,8,12週時点及び投与12週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・投与後1,4,8,12週時点及び投与12週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・投与後1,4,8,12週時点及び投与12週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） ・安全性（有害事象の発現頻度及び重症度、24時間尿量）
結果	**主要評価項目** 投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、25μg群で-1.11回減少したが、プラセボ群の-0.95回と比較して有意な差は認められなかった（反復測定の共分散分析、p＝0.0975）。 **投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）**

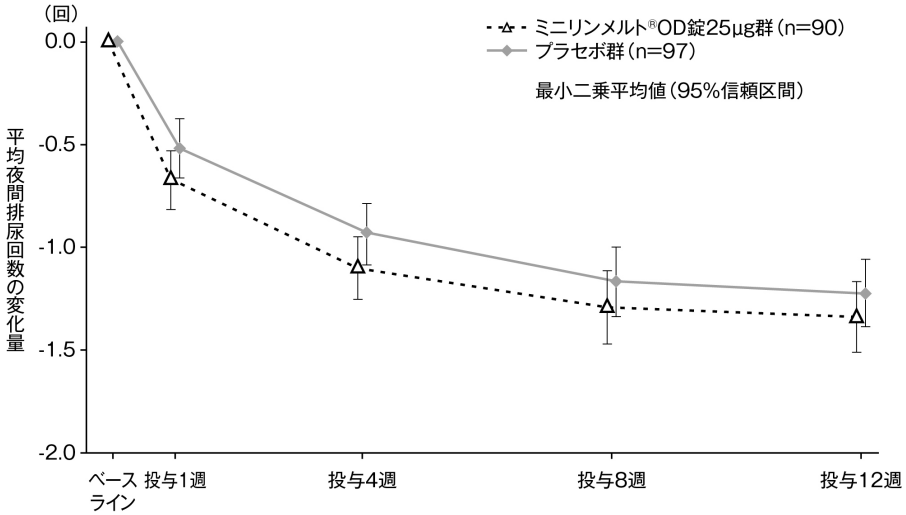
	n	ベースライン 平均±標準偏差	最小二乗平均値 （回） （95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差 （95%信頼区間）	p値＊
25μg群	90	2.46±0.588	-1.11 (-1.24, -0.97)	-0.16 (-0.34, 0.03)	0.0975
プラセボ群	97	2.41±0.537	-0.95 (-1.08, -0.82)		

＊投与群、Visit、年齢（65歳未満、65歳以上）を固定効果とし、ベースラインからの夜間排尿回数を共変量とした反復測定の共分散分析

結果

副次評価項目

1. 投与後1～12週時点までの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量において、25μg群は経時的に、いずれの時点もプラセボ群と比較して減少したものの、有意差は認められなかった（反復測定の共分散分析）。



平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）

2. 投与12週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、25μg群116.11分であり、プラセボ群93.53分と比較して有意な延長を認めた（反復測定の共分散分析、p＝0.0257）。

投与12週間の就眠後第一排尿までの平均時間における ベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	調整平均値（分）（95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差（95%信頼区間）	p値*
25μg群	90	150±54.6	116.11 (100.49,131.74)	22.59 (2.77,42.40)	0.0257
プラセボ群	97	144±50.2	93.53 (78.36,108.70)		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの就眠後第一排尿までの時間を共変量とした反復測定の共分散分析

3. 投与12週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、25μg群-248.95mLであり、プラセボ群-168.47mLと比較して有意な減少を認めた（反復測定の共分散分析、p＜0.0001）。

平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	調整平均値（mL）（95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差（95%信頼区間）	p値*
25μg群	90	651.0±177.82	-248.95 (-277.39, -220.51)	-80.48 (-118.85, -42.12)	＜0.0001
プラセボ群	97	707.2±205.48	-168.47 (-195.97, -140.97)		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの夜間尿量を共変量とした反復測定の共分散分析

結果

4.投与12週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、25μg群-11.67であり、プラセボ群-7.43と比較して有意な減少を認めた（反復測定の共分散分析、p＜0.0001）。

平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	調整平均値 （95%信頼区間）	プラセボ群との比較	
				群間差 （95%信頼区間）	p値*
25μg群	90	40.5±6.02	-11.67 (-13.15, -10.20)	-4.25 (-6.25, -2.24)	＜0.0001
プラセボ群	97	42.4±7.55	-7.43 (-8.85, -6.00)		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの夜間多尿指数を共変量とした反復測定の共分散分析

副作用

・副作用の発現率は、25μg群で3.3%(3/92例)、プラセボ群で5.1%(5/98例）であった。主な副作用は、25μg群では疲労、倦怠感、血中尿酸減少がそれぞれ1.1%（1/92例）、プラセボ群ではBNP増加が2.0%（2/98例）、便秘、下痢、末梢性浮腫がそれぞれ1.0%（1/98例）であった。
・重篤な有害事象は、25μg群で乳癌が1例認められた。
・本試験において死亡例は認められなかった。
・中止に至った有害事象は、25μg群で疲労、乳癌がそれぞれ1例認められ、疲労については本剤との因果関係を否定されなかった。

16）Yamaguchi O et al.: Lower Urinary Tract Symptoms 2020: 12 (1) , 8-19
17）社内資料：女性患者国内第Ⅲ相試験（129 試験）

注）本剤の承認されている効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。
本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

海外第Ⅲ相試験（CS41 試験）[18) 19)]

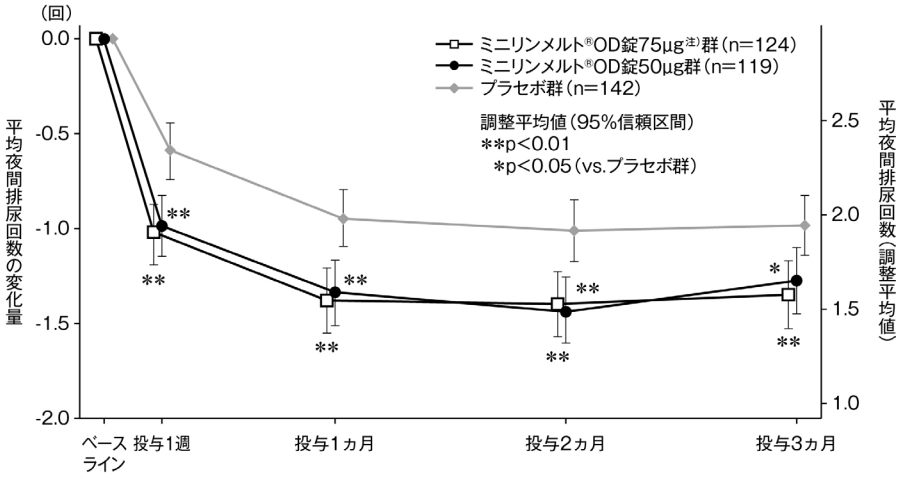
目的：夜間頻尿の男性患者に対するミニリンメルト®OD錠50μg及び75μg[注)]/日の有効性及び安全性を検討する。	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	成人男性夜間頻尿患者 395 例
主な登録基準	1.18歳以上の男性患者（同意取得時） 2.スクリーニング期間中に実施する連続3日間の排尿－睡眠日誌において、毎晩2回以上の夜間排尿回数が認められる患者（排尿－睡眠日誌はVisit 1に交付し、Visit 2に確認）
主な除外基準	1.以下の高度の昼間排尿機能障害が認められる患者 ・切迫性尿失禁（排尿－睡眠日誌の3日間で1日1回を超える） ・尿意切迫感（排尿－睡眠日誌の3日間で1日1回を超える） ・昼間排尿回数が排尿－睡眠日誌の3日間で1日8回を超える 2.ICを合併している患者 3.慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群を合併している患者 4.BOOの疑い、又はBOOの疑いがありウロフロメーターによる尿流測定を実施し尿流率＜5mL/秒の患者 5.過去6ヵ月以内に、BOO又はBPHの外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 6.尿閉が認められる患者、又は尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量＞250mLの患者
試験方法	毎晩、就寝する約1時間前にミニリンメルト®OD錠50μg、75μg[注)]又はプラセボ1錠を舌下･水なしで12週間投与した。
主要評価項目	1.投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量*1 2.投与12週間の33%反応例の割合*2 ＊1：排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、各Visitでの平均夜間排尿回数は、各Visit直前の連続する3日間の平均値として計算した。 ＊2：排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、ベースラインと比較して平均夜間排尿回数減少率が33%以上となる患者の割合を計算した。
結果	**主要評価項目** 1. 投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（調整平均値）は、50μg群及び75μg[注)]群いずれもプラセボ群と比較して有意な減少を認めた（反復測定の共分散分析、それぞれp＝0.0003、p＜0.0001）。

結果

投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量(FAS)

	n	ベースライン 平均±標準偏差	調整平均値 (回)	プラセボ群との比較	
				群間差 (95%信頼区間)	p値*
75μg注) 群	124	2.99±0.897	-1.29	-0.41 (-0.61, -0.22)	＜0.0001
50μg群	119	2.88±0.864	-1.25	-0.37 (-0.57, -0.17)	0.0003
プラセボ群	142	2.9±0.807	-0.88		

＊投与群、Visit、年齢を独立変数とし、ベースラインの夜間排尿回数を従属変数とした共分散分析



平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）

2. 投与12週間の33%反応例の割合は、75μg群及び50μg群いずれもプラセボ群と比較して有意差を認めた(それぞれp＝0.0004、p＝0.0009)。

	n	割合	プラセボ群との比較		
			オッズ	オッズ比 (95%信頼区間)	p値*
75μg注) 群	124	0.67	2.08	2.04 (1.38, 3.03)	0.0004
50μg群	119	0.67	2.01	1.98 (1.32, 2.96)	0.0009
プラセボ群	142	0.50	1.02		

＊投与群、Visit、年齢を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした一般化推定方程式（GEE）を用いた。

副作用

・副作用の発現率は、75μg注) 群で16%（20/122例）、50μg群で19%（23/119例）、プラセボ群で15%（22/143例）であった。主な副作用は、75μg注) 群では低ナトリウム血症及び頭痛がそれぞれ4%（5/122例）、50μg群では口内乾燥及び頭痛がそれぞれ3%（4/119例）、プラセボ群では口内乾燥5%（7/143例）であった。

・重篤な有害事象は、75μg注) 群で低ナトリウム血症が4例、一過性全健忘が1例、50μg群では低ナトリウム血症が2例、急性心筋梗塞が1例、変形性関節症が1例、プラセボ群で高度の発熱が1例認められた。このうち、低ナトリウム血症を発現した75μg注) 群の4例、50μg群の2例はいずれも因果関係ありと判断された。

結果	・本試験において死亡例は認められなかった。 ・中止に至った有害事象は、75μg[注)] 群で低ナトリウム血症が4例、血中ナトリウム減少、変形性関節症及び一過性全健忘がそれぞれ1例、50μg群で血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、浮動性めまい及び発疹がそれぞれ1例、プラセボ群で高血圧性心疾患、末梢性浮腫、ブドウ球菌感染、舌の良性新生物、うつ病、勃起障害及び高血圧がそれぞれ1例であった。

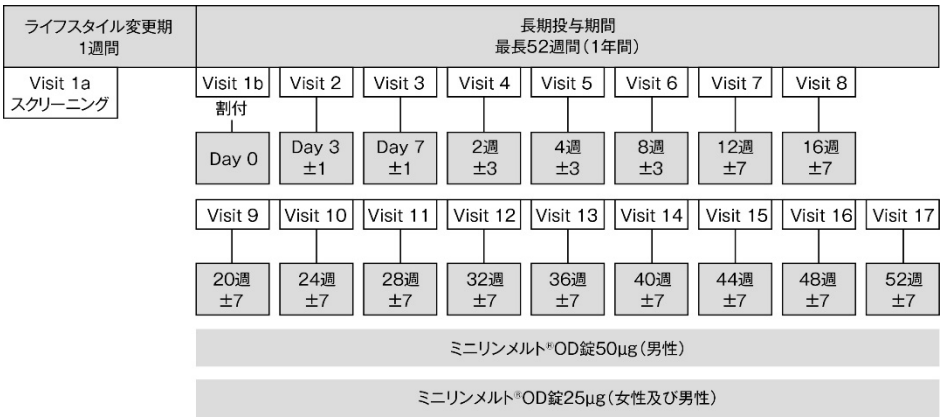
18) 社内資料：男性患者海外第Ⅲ相試験（CS41 試験）［承認時評価資料］
19) Weiss JP et al.: J Urol. 2013: 190(3), 965-972

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

2）安全性試験

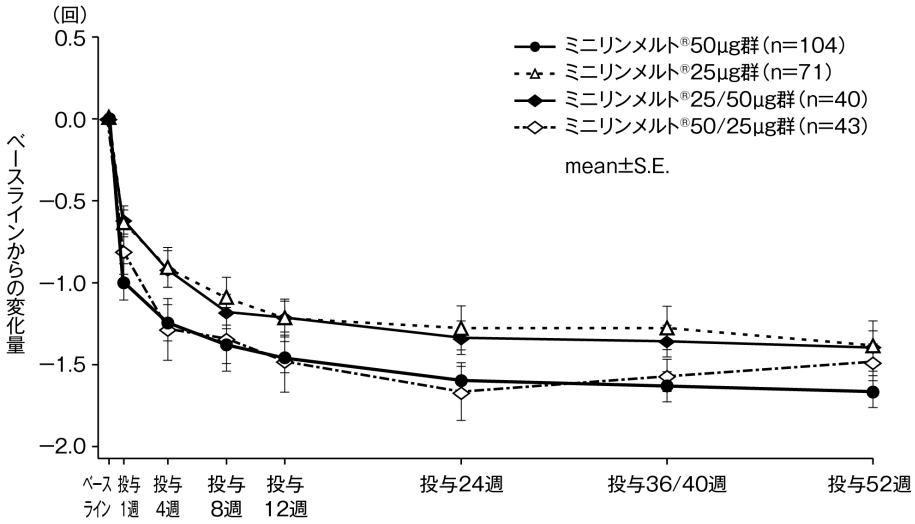
国内第Ⅲ相長期投与試験（131 試験）[20)]

目的：夜間多尿による夜間頻尿の患者に対するミニリンメルト®OD錠25及び50μg/日の長期投与における安全性及び忍容性を検討する。	
試験デザイン	多施設共同試験
対象	成人夜間頻尿患者 503 例 （130 試験を完了した男性 263 例、129 試験を完了した女性 150 例[注)]、新たに組み入れられた男女各 45 例）
主な登録基準	**［129、130 試験からの継続患者］** ・129 又は 130 試験を完了している患者 **［新規組み入れ患者］** 1.20歳以上の成人患者（同意取得時点） 2.Visit 1a開始前の6ヵ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも一晩あたり夜間排尿回数が2回以上）を有する患者 3.Visit 1b直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、夜間排尿回数が2回以上（3日間の平均）認められる患者 4.Visit 1b直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、夜間多尿指数（夜間尿量／24時間尿量の比率）が33%以上で定義される夜間多尿の患者 5.Visit 1a及びVisit 1b時点で、Hsu 5段階リッカート困窮度尺度2点以上（ある程度感じる～非常に感じる）で定義される、夜間頻尿によって困っている患者
主な除外基準	**［129、130 試験からの継続患者］** 1.129、130試験の投与8週時点で、低ナトリウム血症を合併している患者（血清Na値＜135mEq/L） 2.129、130試験を中止／脱落した患者 **［新規組み入れ患者］** 1.Visit 1b直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、異常な低膀胱容量（最大排尿量＜150mL）で定義される重大な排尿機能障害が認められる患者 2.重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する、もしくはその既往を有する患者（睡眠時無呼吸の病歴がない者は、スクリーニング期間中に、一般的な診断に関する手順を用いて評価する） 3.以下の泌尿器系疾患のいずれか又は既往を有する患者： ・IC又は膀胱痛疾患 ・BOOの有無にかかわらず、IPSS 8点以上で定義される、中等度又は重度の良性前立腺肥大症が疑われ、かつ： ・尿流測定を実施し、最大尿流率＜5mL/秒であった患者 もしくは ・尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量＞150mLであった患者 ・腹圧性尿失禁、もしくは混合型失禁（前病歴から腹圧性尿失禁が主要素となるもの） ・慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群

主な除外基準	4.Visit 1a開始前の6ヵ月以内に、BOO又は良性前立腺肥大症の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 5.重症のOABの症状が認められる患者： ・Visit 1a時点において、OABSSで12点以上 ・Visit 1b直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する3日間の排尿日誌から、1回以上の切迫性尿失禁の有無にかかわらず、24時間の排尿回数が、平均8回を超え、かつ平均1回以上の尿意切迫感が認められる 6.Visit 1a時点で、尿意切迫感又は尿失禁に関与する可能性のある泌尿器－生殖器系の合併症（症候性又は再発性尿路感染症、膀胱関連痛、症状発現のある膀胱・尿路結石など）を有する患者
試験方法	**［130 試験からの継続男性患者］** 最長40週間の治療期を含む試験とし、ミニリンメルト®OD錠50又は25μgが投与されていた患者は、その無作為割付けを継続し、プラセボが投与された男性患者は、二重盲検法に従って1:1の割合で再無作為割付けを行い、本剤25又は50μgのいずれかを投与することとした。いずれも就寝約1時間前に舌下･水なしで投与した。 **［129 試験からの継続女性患者］**注） 最長40週間の治療期を含む試験とし、ミニリンメルト®OD錠25μgを就寝約1時間前に舌下･水なしで投与した。 **［新規組み入れ患者］** 男性はミニリンメルト®OD錠50μgを、女性は本剤25μgを就寝約1時間前に舌下･水なしで最長52週間投与した。  本試験は、主に129試験、130試験から移行した患者からなる長期投与試験であることから、129試験、130試験も含めた併合解析を行った。
主要評価項目	安全性（有害事象の発現頻度及び重症度、臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常、血清ナトリウム値の測定による低ナトリウム血症の発現率及び重症度）
副次評価項目	1.投与後12、24、40及び52週時点の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） 2.投与後12、24、40及び52週時点の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価） 3.投与後12、24、40及び52週時点の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（3日間の排尿日誌により評価）　　等

結果	計画された割付以外に 130 試験で 25μg 群、長期投与移行時に 50μg 群に割付けられた患者を 25/50μg 群、130 試験で 50μg 群、長期投与移行時に 25μg 群に割付けられた患者を 50/25μg 群として解析した。 130 試験完了後に長期投与試験（131 試験）に組み入れた患者では投与 36 週時点、長期投与試験（131 試験）から新たに組み入れた患者では投与 40 週時点の結果を用いた。 **主要評価項目：安全性**（25μg 群 337 例には女性 218 例を含む）注） ・副作用は 50μg 群で 12.1%（19/157 例）、25μg 群で 8.9%（30/337 例）［男性 9.2%（11/119 例）、女性 8.7%（19/218 例）］、25/50μg 群で 9.5%（4/42 例）、50/25μg 群で 9.3%（4/43 例）、プラセボ群で 5.1%（11/215 例）であった。 ・主な副作用は、50μg 群では低ナトリウム血症が 3.2%（5 例）、血中ナトリウム減少が 1.9%（3 例）、頭痛が 1.3%（2 例）、25μg 群では BNP 増加が 2.4%（8 例）［男性 4.2%（5 例）、女性 1.4%（3 例）］、血中尿素増加 0.9%（3 例、いずれも女性）、低ナトリウム血症、便秘、湿疹が各 0.6%（2 例、いずれも女性）、25/50μg 群では低ナトリウム血症、BNP 増加、心房粗動、便秘、高尿酸血症、浮動性めまいが各 2.4%（1 例）、50/25μg 群では BNP 増加、口内乾燥、末梢性浮腫、傾眠が各 2.3%（1 例）、プラセボ群では BNP 増加が 0.9%（2 例）であった。 ・死亡例は認められなかった。 ・重篤な有害事象は、50μg 群で低ナトリウム血症が 2 例、麻痺性イレウスが 1 例（計 3 例）、25μg 群の女性で橈骨骨折及び乳癌が各 2 例、硬膜下血腫、膀胱瘤が各 1 例（計 6 例）、25μg 群の男性で尺骨骨折、膵癌、直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患、冠動脈硬化症、前立腺炎が各 1 例（計 6 例）、25/50μg 群で心房粗動、細菌性胃腸炎が各 1 例（計 2 例）に発現した。発現した重篤な有害事象のうち、50μg 群の低ナトリウム血症 2 例と 25/50μg 群の心房粗動 1 例は因果関係が否定されなかった。 ・中止に至った有害事象は、50μg 群 5.7%（9 例）、25μg 群 6.2%（21 例）、25/50μg 群 2.4%（1 例）、50/25μg 群 7.0%（3 例）、プラセボ群 0.9%（2 例）であった。 その内訳は 50μg 群で低ナトリウム血症 3 例、血中ナトリウム減少 2 例、麻痺性イレウス、下痢、肝機能異常、BNP 増加が各 1 例、25μg 群の男性では BNP 増加 4 例、前立腺炎 2 例、血中ナトリウム減少、冠動脈硬化症、肝機能異常、血中カルシウム減少、膵癌が各 1 例、25μg 群の女性では乳癌 2 例、低ナトリウム血症、BNP 増加、体重増加、耳鳴、疲労、傾眠、橈骨骨折、膀胱瘤が各 1 例、25/50μg 群では尿管結石症 1 例、50/25μg 群では BNP 増加、BNP 異常、傾眠が各 1 例、プラセボ群では頻脈、BNP 増加が各 1 例であった。

結果	**副次評価項目** 以下、男性の結果を示す。 1. 平均夜間排尿回数は全ての投与群で、投与後1週時点で減少し、最長1年の投与期間にわたり概ね経時的に減少した。

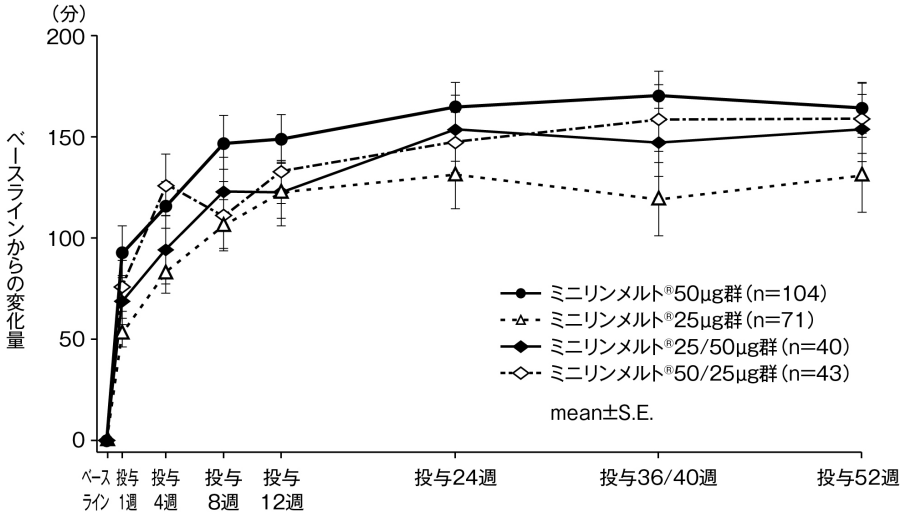


平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（併合FAS）

平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（併合FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	変化量（回） 平均±標準偏差		
			1週	12週	52週
50μg群	104	2.49±0.747	-1.00±0.896	-1.46±0.935	-1.67±0.844
25μg群	71	2.48±0.694	-0.64±0.692	-1.22±0.926	-1.39±0.958
25/50μg群	40	2.33±0.557	-0.62±0.547	-1.22±0.656	-1.40±0.641
50/25μg群	43	2.53±1.171	-0.81±0.929	-1.49±1.205	-1.49±0.704

2. 就眠後第一排尿までの平均時間は全ての投与群で、投与後1週時点で延長し、最長1年の投与期間にわたり概ね経時的に延長した。



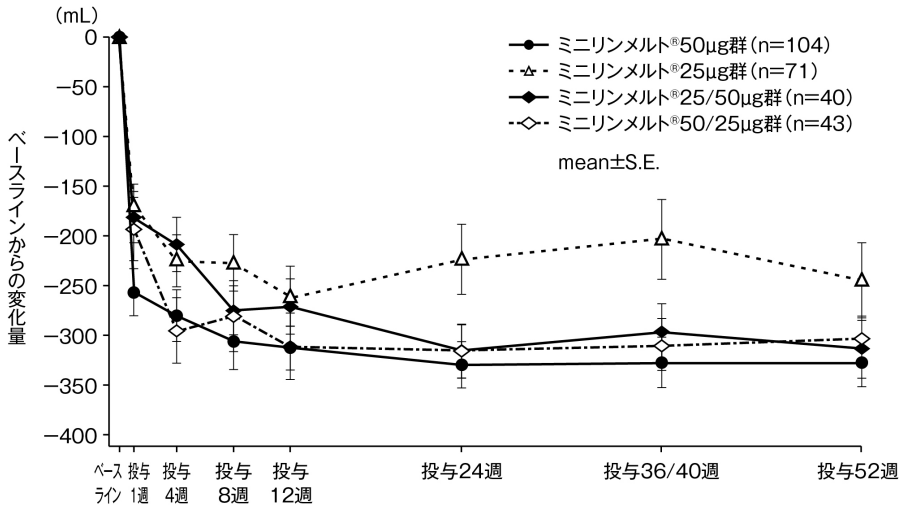
就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（併合FAS）

結果

就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（併合FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	変化量（分） 平均±標準偏差		
			1週	12週	52週
50μg群	104	155±51.0	93±103.4	149±115.1	164±110.5
25μg群	71	156±51.7	53±59.5	123±107.8	131±115.3
25/50μg群	40	158±50.8	69±77.1	122±102.2	154±105.3
50/25μg群	43	154±61.6	76±82.5	133±106.0	159±108.4

3. 平均夜間尿量は全ての投与群で、投与後1週時点で減少し、最長1年の投与期間にわたり概ね経時的に減少した。



平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（併合FAS）

平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（併合FAS）

	n	ベースライン 平均±標準偏差	変化量（mL） 平均±標準偏差.		
			1週	12週	52週
50μg群	104	715.7±217.17	-256.8±191.23	-312.9±218.34	-326.7±219.18
25μg群	71	677.3±193.54	-169.6±180.08	-260.9±238.93	-244.8±235.56
25/50μg群	40	712.0±174.57	-181.3±162.00	-271.2±175.21	-314.1±183.99
50/25μg群	43	711.1±185.74	-193.3±209.25	-311.2±218.35	-303.5±142.16

20）社内資料：国内第Ⅲ相長期投与試験（131 試験）［承認時評価資料］

注）本剤の承認されている効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。
本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

合成バソプレシン（ピトレシン®）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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 V_2 受容体）

2）作用機序

①バソプレシン V_2 受容体に対する作用（*in vitro*）[21)]

デスモプレシンのラットにおけるバソプレシン V_1、V_2 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、V_2 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_1、M_2、M_3）への結合親和性はほとんど認められなかった（Ki 値：$>1\times10^5$nmol/L）。

各種受容体に対する結合親和性[21)]

受容体	^{3}H-リガンド又は ^{125}I-リガンド	動物	組織	Ki 値 (nmol/L)
M_1	Pirenzepine	ラット	線条体	176,998
M_2	AF-DX384	ラット	心臓	$>1\times10^6$
M_3	4-DAMP	ラット	顎下線	$>1\times10^6$
D_1	SCH23390	ラット	線条体	$>1\times10^6$
D_2	Sulpiride	ラット	線条体	$>1\times10^6$
H_1	Pyrilamine	ラット	前大脳皮質	$>1\times10^6$
H_2	Tiotidine	モルモット	大脳皮質	$>1\times10^6$
VasopressinV_1	d$(CH_2)_5$Try Me-AVP	ラット	肝臓	1,748
VasopressinV_2	d$(CH_2)_{5D}$-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

ヒト及びラットのV_2受容体に対するデスモプレシンの作用活性について *in vitro* 試験で検討した結果、デスモプレシンはV_2受容体に対して AVP と同程度の最大効果を示した。そのV_2受容体に対するEC_{50}（50％有効濃度）はヒトV_2受容体ではラットV_2受容体と比較して 17.6 倍であり、ヒトのV_2受容体に比べてラットのV_2受容体に対し高い選択性を示した[22]。

ヒト及びラットのV_2受容体に対する作用活性の比較[22]

化合物	EC_{50}（nmol／L）	
	ヒト	ラット
AVP	0.12±0.015（n＝4）	0.08±0.03（n＝2）
デスモプレシン	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*）[23]

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、デスモ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。

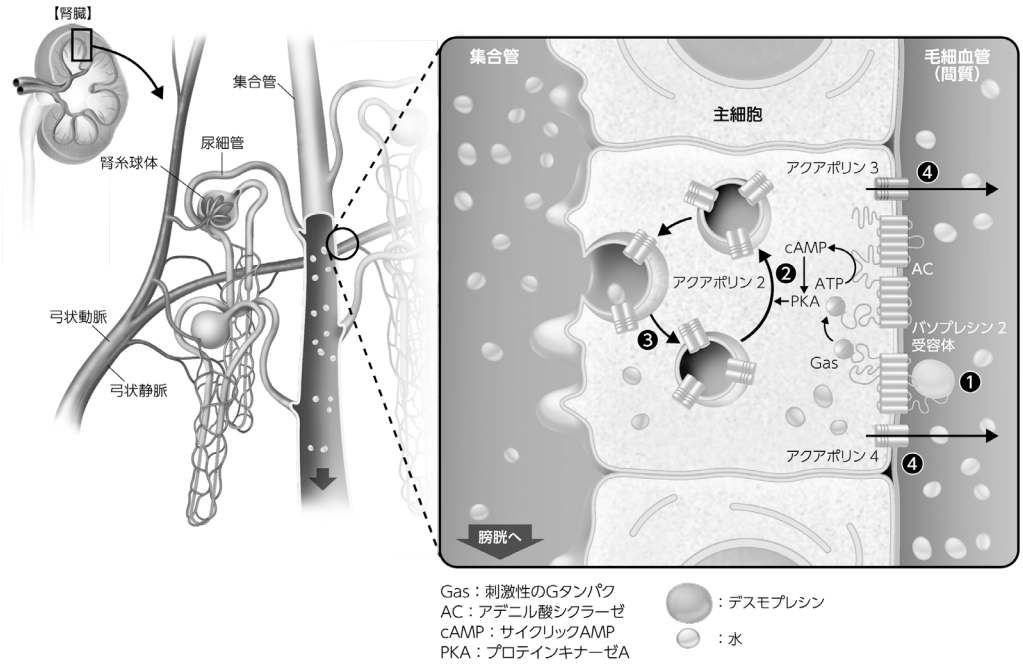
＜参考＞

デスモ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[24][25]。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[26][27]、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_2受容体を活性化する。AVP がV_2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一リン酸（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[28]。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[29]。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 及びデスモプレシンによる水の吸収にとって重要である[30]。AVP 又はデスモプレシンがV_2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 又はデスモ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 又はデスモプレシンがV_2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[31]。

デスモプレシンは、AVP と同様に腎集合管細胞に分布する V_2 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_2 受容体アゴニストである。



腎臓における作用

① デスモプレシンはバソプレシン 2（V_2）受容体に結合し、V_2 受容体を活性化させる。
② V_2 受容体の活性化により G タンパク（GAS）によりアデニル酸シクラーゼ（AC）が活性化し、サイクリック AMP（cAMP）の産生が促進されると、プロテインキナーゼ（PKA）を介してアクアポリン（AQP）2 を含む制御タンパク質がリン酸化する。
③ その結果、水分子は AQP2 を介して集合管より細胞内に再吸収される。
④ その後水は AQP3 や AQP4 を介して血管側に移動する。

(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）[32)]

ラットに蒸留水 25mL/kg を経口投与した後、デスモプレシンを皮下投与し、デスモプレシン投与後 5 時間までの尿量を測定したところ、0.1ng/kg 以上で用量の増加に伴い尿量は減少した。

皮下投与におけるラットでの抗利尿作用

	投与量 (ng/kg)	n#	尿量（mL/5hr）	p 値*
対照	－	4	10.9±0.3	
デスモプレシン	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

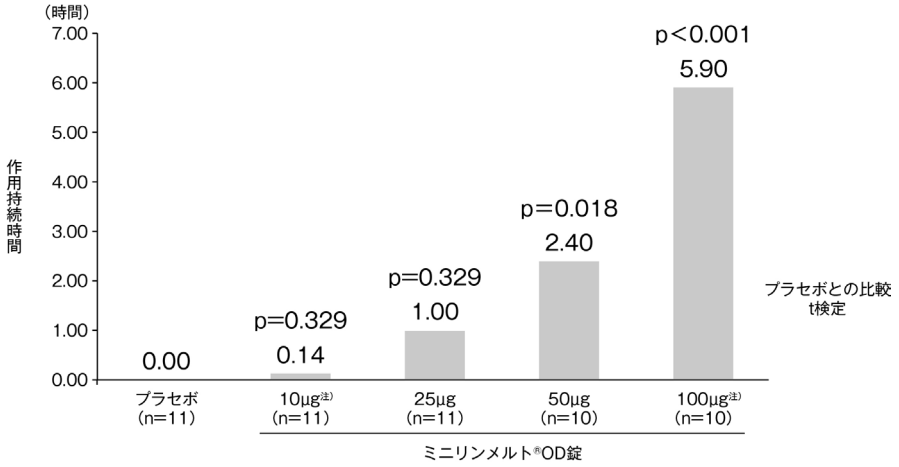
1) 日本人健康成人男性[2)]

日本人健康成人男性（各 6 人）にミニリンメルト®OD 錠 60、120、240μg[注)] を水負荷の条件下で単回経口投与したときの尿浸透圧＞200mOsm/kg を示す時間は、60μg 群 5.84 時間、120μg 群 5.12 時間、240μg 群 6.84 時間で、240μg 群において最も長い作用持続時間が認められた。（「Ⅴ-5. 臨床成績（2）臨床薬理試験」参照）

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

2) 夜間頻尿患者[3) 4)]

夜間頻尿の男性患者にミニリンメルト®OD 錠 10、25、50、100μg[注)]（10～11 例）を水負荷下で単回経口投与したときの作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kg を示す時間）は、10μg 群 0.14 時間、25μg 群 1.00 時間、50μg 群 2.40 時間、100μg 群 5.90 時間で、用量増加とともに延長した。（「Ⅴ-5. 臨床成績（3）用量反応探索試験」参照）



作用持続時間（尿浸透圧＞200mOsm/kgを示す時間）男性（PPS）

また、尿排泄速度＜0.12mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）は投与量の増加に伴って延長し、用量反応関係が認められた。

尿排泄速度＜0.12mL/kg/分を示す時間（最大12時間）男性（PPS）

投与群	n	尿排泄速度＜0.12mL/kg/分を示す時間（時間）
100μg群	11	8.32±2.90
50μg群	10	4.85±3.42
25μg群	11	2.14±3.43
10μg群	11	1.14±1.73
プラセボ群	11	0.09±0.30

平均±標準偏差

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

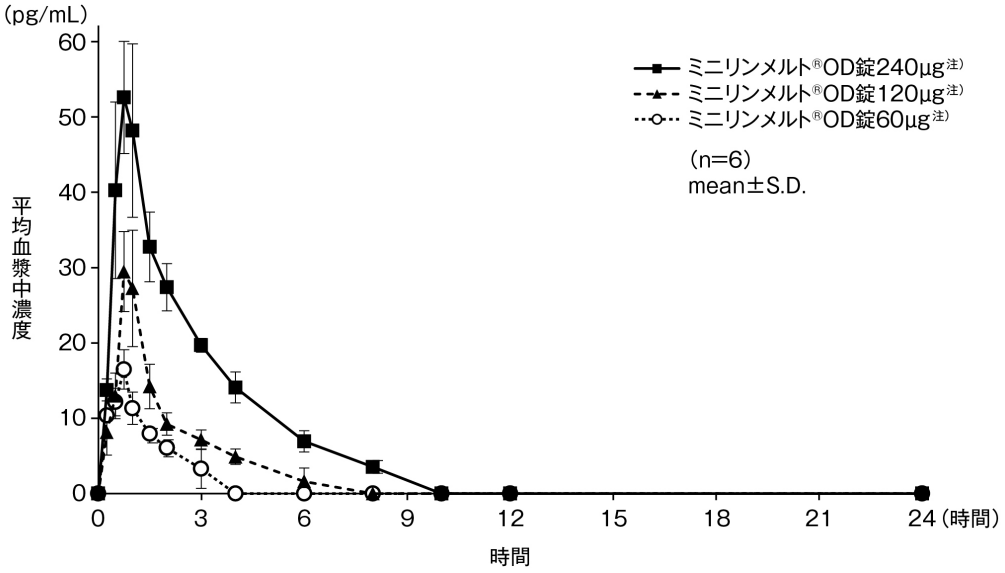
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験 [2)]

日本人健康成人男性にミニリンメルト®OD錠60、120、240μg [注)]（各6人）を水負荷の条件下で単回経口投与したときの血漿中デスモプレシン濃度推移は下図のとおりである。本試験により、薬物動態に線形性が認められたこと及び血漿中濃度の定量下限の問題から25μg、50μgでの薬物動態は検討していない。



血漿中デスモプレシン濃度推移

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、240μg [注)] 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

	60μg [注)]	120μg [注)]	240μg [注)]
AUC_t (pg･hr/mL)	23.25±4.48	50.84±7.46	139.90±10.99
AUC_{inf} (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

本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与、各群n＝6　　平均±標準偏差

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスモプレシンとして50μgを経口投与する。」である。

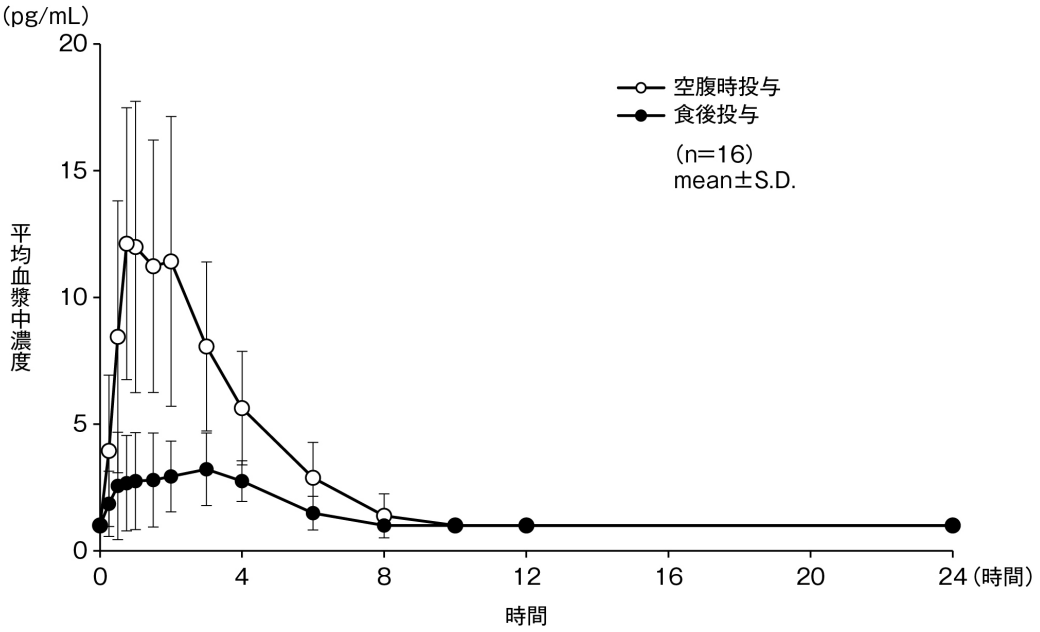
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[33)]

日本人健康成人（16 人）にミニリンメルト®OD 錠 120μg[注 1)] 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 12.03pg･hr/mL、平均 C_{max} は 14.89 及び 3.90pg/mL であった（本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与[注 2)]）。



血漿中デスモプレシン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 (pg･hr/mL)	44.94±19.83 (n＝16)	12.03±8.970 (n＝16)
C_{max} (pg/mL)	14.89±5.951 (n＝16)	3.90±1.974 (n＝16)
T_{max} (hr)	1.20±0.6206 (n＝16)	2.35±1.267 (n＝15)
$t_{1/2}$ (hr)	2.19±0.3818 (n＝15)	4.31±1.668 (n＝6)

平均±標準偏差

注 1) 本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

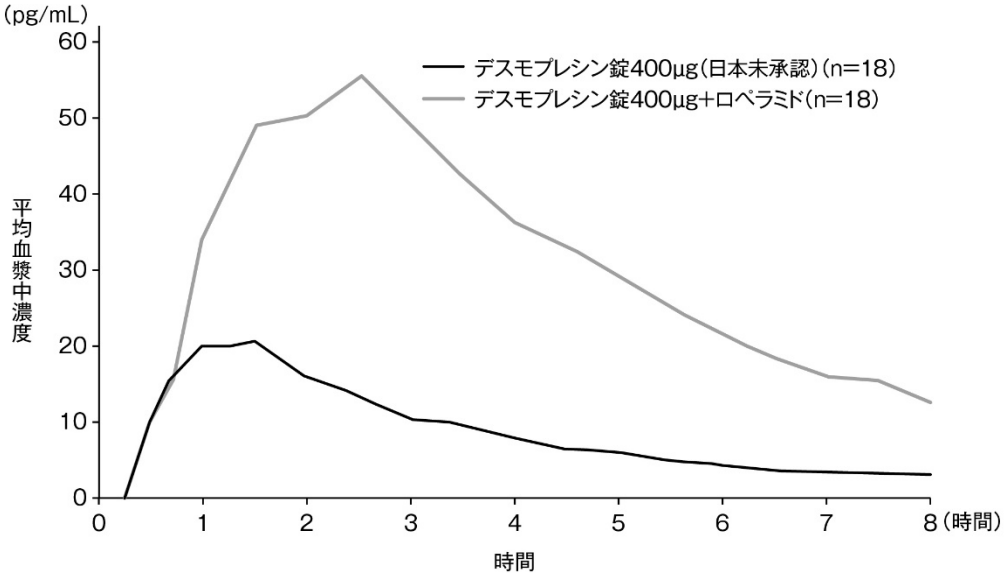
注 2) 食事を含め、投与の 2～3 時間前より起床時迄の水分の摂取は最小限とすること。

2）併用薬の影響

「Ⅷ-7．相互作用」参照

＜参考：外国人データ、デスモプレシン普通錠投与＞[34)]

外国人健康成人男女[注)] 20 人にロペラミド投与後にデスモプレシン 400μg[注)] を含有する錠剤（デスモプレシン普通錠：国内未承認）を経口投与した場合、デスモプレシン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_{max} はそれぞれ 3.1 倍（95%信頼区間：2.3～4.2）、3.2 倍（2.3～4.4）、2.3 倍（1.6～3.2）に増加した。また、エリスロマイシン投与後にデスモプレシン普通錠を投与した場合には、デスモプレシンの AUC、AUC_t、C_{max} に有意な変化は認められなかった。



血漿中デスモプレシン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

	デスモプレシン普通錠 単独	デスモプレシン普通錠 ＋ロペラミド
AUC_t（pg･hr/mL）[a]	75.6　（60-96）	239（189-304）
AUC_{inf}（pg･hr/mL）[a]	90.4　（72-113）	280（224-350）
C_{max}（pg/mL）[a]	25.4　（20-32）	58.4（46-74）
T_{max}（hr）[b]	1.3　（0.5-4.0）	2.0（0.5-3.0）
$t_{1/2}$（hr）[b]	2.5　（1.7-3.5）	2.4（1.9-3.1）

各群 n＝18、a geometric mean（95%CI）、b median（min-max）
デスモプレシン普通錠：デスモプレシン 200μg を含有する製剤 2 錠を経口投与、国内未承認

注）本剤の承認されている効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。
本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

ミニリンメルト®OD 錠 60、120、240μg 注) 単回投与試験により、薬物動態に線形性が認められたこと、及び血漿中濃度の定量下限の問題から 25μg、50μg での薬物動態は検討していない。

(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

＜外国人データ、ミニリンメルト®OD 錠 240μg 又はデスモプレシン普通錠投与＞[35)]

外国人健康成人男性 28 例にミニリンメルト®OD 錠 240μg 注) 又はデスモプレシン 400μg を含有する錠剤（デスモプレシン普通錠：国内未承認）を投与したときの吸収速度定数（mean±R.E.）：4.86±30hr^{-1}

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(3) 消失速度定数

＜外国人データ＞[36)]

外国人健康成人男性 6 例にミニリンメルト®OD 錠 200、400、800μg 注) を投与したときの消失速度定数（λz、幾何平均）：それぞれ 0.24、0.23、0.24（1/hr）

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(4) クリアランス

＜外国人データ、静脈内投与＞[36)]

外国人健康成人男性 23 例にデスモプレシン 1.78μg を単回静脈内投与注) したときの平均クリアランス：7.6L/hr

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(5) 分布容積

＜外国人データ、静脈内投与＞[36)]

外国人健康成人男性 23 人にデスモプレシン 1.78μg を単回静脈内投与注) したときの定常状態における分布容積：26.5L

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(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) バイオアベイラビリティ

絶対的生物学的利用率

＜外国人データ＞[36) 37)]

外国人健康成人にミニリンメルト®OD 錠 200、400 及び 800μg[注)]（血漿中デスモプレシン濃度の測定が 8～10 時間以上可能な十分な用量）を投与したときの絶対的生物学的利用率は 0.23～0.27%、平均 0.25%（95%信頼区間：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。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

相対的生物学的利用率

＜外国人データ、デスモプレシン普通錠単回投与＞[38)]

健康成人にミニリンメルト®OD 錠 240μg[注)] 又はデスモプレシン 400μg を含有する錠剤（デスモプレシン普通錠：国内未承認）を空腹時単回投与したところ、デスモプレシン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%信頼区間：1.25～1.85）であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

＜注意＞

ミニリンメルト®OD 錠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、動物試験にてデスモ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（「Ⅶ-4. 吸収（2）吸収部位」参照）、また、ミニリンメルト®OD 錠 120μg[注)]（水なしで服用）とデスモプレシン 200μg を含有する錠剤（デスモプレシン普通錠：国内未承認、水で服用）[注)]が同等の薬物動態を示した報告[13)]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ある。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

(2) 吸収部位

主に上部消化管（胃、十二指腸、空腸）から吸収される（一部、口腔粘膜から吸収されることが示唆される）。

＜外国人データ＞[39)]

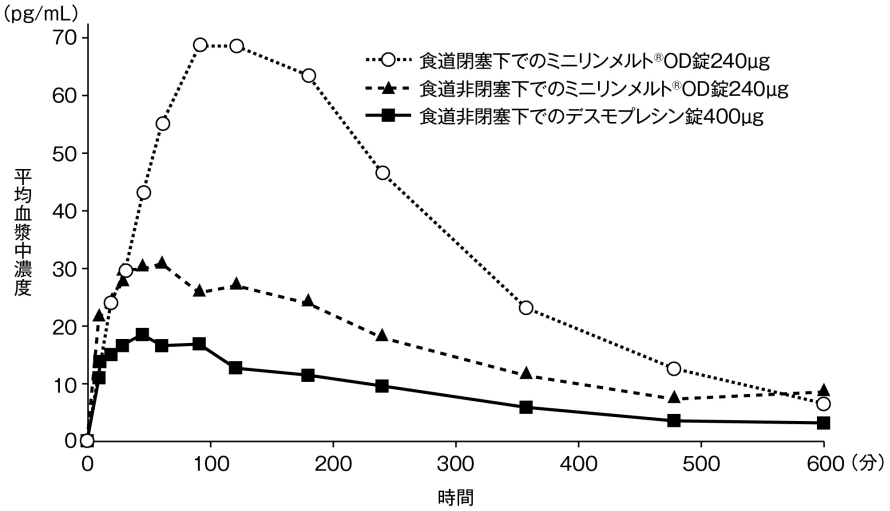
胃からのバイオアベイラビリティは 0.19%（0.02～0.35%）、十二指腸 0.24%（0.04～0.62%）、空腸 0.19%（0.01～0.41%）、遠位回腸 0.03%（0.01～0.08%）、近位結腸 0.04%（0.01～0.12%）、直腸 0.04%（0.01～0.10%）であった（健康成人 6 人に大腸（結腸、直腸）はカニューレを用いて、それ以外の部位は鼻から挿管して、それぞれの部位に直接デスモプレシン酢酸塩水和物 400μg [注)] を投与した。静脈投与 4μg のデータを参考とした）。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

＜参考：ブタ＞[12)]

雌ブタ（n＝6）に 2 時間の食道閉塞（食道閉塞群）を行い、ミニリンメルト®OD 錠 240μg [注)] 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 240μg、デスモプレシン 400μg を含有する錠剤（デスモプレシン普通錠：国内未承認）[注)] を経口投与し、デスモ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、食道閉塞本剤群、非閉塞本剤群、非閉塞デスモプレシン普通錠群で 1.49、0.67、0.20pg･hr/mL であり、また、T_{max} は 1.93、0.82、0.67 時間であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。



口腔からの吸収が血漿中デスモプレシン濃度推移に与える影響

5. 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＞[40)]

ラットへの鼻腔内投与の結果より、移行すると推定される。

（「Ⅶ-5. 分布（5）その他の組織への移行性」参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当しない

注）本剤の承認されている効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。

(3) 乳汁への移行性

該当しない

注）本剤の承認されている効能又は効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考：ヒツジ、静脈内投与＞[41)]

ヒツジ(n＝4)に ^{125}I で標識したデスモプレシン(12.5～20ng/kg/分)を頸動脈投与し、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±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＞[40)]

ラットに ^{125}I で標識したデスモ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^{125}I標識したデスモ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	180.9±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	160.3±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

（n＝4）平均±標準偏差
*：投与量に対する%

(6) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法により、ヒト血清タンパクに対する 2～100pg/mL の ^{125}I で標識したデスモプレシンの結合率を *in vitro* 試験にて検討したところ、結合率は 74.0%～76.3%であった。

***In vitro*（限外ろ過法、ヒト血清）[42]**

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

平均±標準偏差、n＝4

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験[43)-45)]

ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験においてデスモプレシンは肝臓では CYP450 による代謝はほとんどないことが示された。したがって、*in vivo* においてヒトの CYP450 で代謝される可能性は低いと考えられた。一方、ラット肝臓組織ホモジネートを用いた *in vitro* 試験においては、デスモプレシンの代謝物の生成が認められており、本剤の一部は肝臓で代謝されると考えられる。

＜参考：*in vitro*（ウサギ）＞[46)]

デスモ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^8-Gly^9-NH_2]-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。デスモ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（CYP 等）の分子種、寄与率

薬物代謝酵素に対する阻害作用[47)]

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 10μM 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＞[48)]

ブタ（n＝5）にデスモプレシン 30μmol/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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路[49) 50)]

外国人健康成人男性 23 人にデスモプレシン 1.78μg を単回静脈内投与[注)] した結果、全身クリアランスは 7.6L/hr であった。

外国人健康成人男女 6 人にデスモプレシン 1.78μg を単回静脈内投与[注)] した結果、52%（44%～60%）が未変化体として尿中に排泄された。

＜外国人データ、デスモプレシン普通錠投与＞[51)]

外国人健康成人 8 人にデスモプレシン 200μg を含有する錠剤（デスモプレシン普通錠：国内未承認）[注)] 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。

＜外国人データ、静脈内投与＞[52)]

外国人健康成人8人にデスモプレシン8μg[注)] 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。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

8. 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＞[53)]

^{3}H で標識したデスモ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。

9. 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＞[54)]

外国人腎不全患者 8 例に、血液透析の合間にデスモプレシン酢酸塩水和物 0.3μg/kg（50mL 塩化ナトリウム液に溶解し 1.7mL/分で 30 分かけて）を静脈内投与[注)] したところ、デスモ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･kg、消失半減期は 200（99～661）分であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

＜外国人データ、静脈内投与＞[49) 50)]

外国人成人男女 22 人を対象として、デスモプレシンの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した。デスモプレシン 1.78μg を腎機能の正常者（クレアチニンクリアランス：＞80mL/分、5 人）、軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：50～80mL/分、6 人）、中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30～49mL/分、5 人）及び高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：5～29mL/分、6 人）に単回静脈内投与[注)]した結果、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、正常者に比べ軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者ではそれぞれ 0.7 倍、0.4 倍、0.3 倍に低下した。また、正常者に比べ軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者では、AUC はそれぞれ 1.5 倍、2.4 倍、3.7 倍に増加し、消失相半減期はそれぞれ 1.4 倍、2.4 倍、3.2 倍に延長した。

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）	n	AUC	分布相（λ_1）の半減期（hr）	消失相（λ_2）の半減期（hr）	全身クリアランス（L/hr）
腎機能正常（＞80mL/分）	5	186.1±64.1	0.32（0.23±0.80）	2.77（2.26±4.39）	9.57±3.35
軽度異常（50～80mL/分）	6	280.8±31.7	0.33（0.26±0.44）	3.99（3.25±5.02）	6.34±0.72
中等度異常（30～49mL/分）	5	453.3±174.7	0.33（0.22±1.11）	6.57（4.65±7.84）	3.92±2.08
高度異常（5～29mL/分）	6	681.5±226.1	0.36（0.27±0.68）	8.74（6.66±14.31）	2.61±0.78

幾何平均±標準偏差

注）本剤の承認されている用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50μg を経口投与する。」である。

（「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（2）腎機能障害患者」参照）

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

1. 警告

本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスモプレシン酢酸塩水和物を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。［8.1、8.2、11.1.1参照］

【解説】

本剤の国内臨床試験において、臨床症状を伴うような重篤な低ナトリウム血症は認められていないものの、重篤な低ナトリウム血症はデスモプレシン製剤の留意すべき副作用であることから、ミニリンメルト®OD 錠 60μg、120μg、240μg の記載に準じて設定した。水中毒（低ナトリウム血症）は過剰な水分貯留に起因することから、患者及びその家族に対し、その予防において「水分摂取管理」が重要であることを十分に説明・指導するよう、特に注意を喚起する目的で「警告」欄に記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 低ナトリウム血症の患者又はその既往歴のある患者［低ナトリウム血症が増悪又は発現するおそれがある。］［11.1.1参照］

2.2 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。］［5、11.1.1参照］

2.3 心不全又はその既往歴あるいはその疑いがある患者［低ナトリウム血症が発現しやすい。また、心不全が増悪又は発現するおそれがある。］［5、8.3、11.1.1、11.1.2参照］

2.4 利尿薬による治療を要する体液貯留又はその既往歴のある患者［低ナトリウム血症が発現しやすい。］［8.3、11.1.1参照］

2.5 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。］［11.1.1参照］

2.6 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）［5、9.2.1参照］

2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.8 チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者［10.1参照］

2.9 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者［10.1参照］

【解説】

2.1 デスモプレシン製剤の投与により、重篤な低ナトリウム血症の報告がある。低ナトリ

ウム血症の患者に本剤を投与した場合、増悪するおそれがあることから設定した。また、低ナトリウム血症の既往歴のある患者では、低ナトリウム血症の発現リスクが高いため、投与を避けるようCCDSに準じて設定した。

2.2、2.4、2.5

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が発現する可能性があるため、CCDSを参考に設定した。

2.3 水分貯留を引き起こし、本剤による低ナトリウム血症が発現する可能性があること、及び心不全の増悪又は発現する可能性があることから設定した。

2.6 海外の臨床薬理試験において、中等度及び高度の腎機能障害患者の血中半減期が、腎機能正常者に比べそれぞれ2.4倍、3.2倍に延長し、血中濃度の増加が認められることから、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、設定した。（「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者 腎機能障害患者」参照）

2.7 過敏症の既往歴のある患者では、より重篤な過敏性反応が発現する可能性を考慮し設定した。

2.8 チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤及びループ利尿剤は、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、低ナトリウム血症を引き起こすことが知られている。また、国内臨床試験において、チアジド系利尿剤又はループ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ており、本剤とチアジド系利尿剤、チアジド系類似剤及びループ利尿剤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あること、及び海外ではループ利尿剤が併用禁忌であることから設定した。

（「Ⅷ-7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」参照）

2.9 機序は不明であるが、海外におけるデスモプレシン経鼻製剤（同種同効薬）の臨床試験において、血清ナトリウム値が125mEq/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。本剤と副腎皮質ステロイド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ことから米国添付文書において副腎皮質ステロイド剤を併用禁忌と記載し、それに準じて設定した。なお、外用剤等、全身曝露量が経口等と比較して少ない剤形を除く、注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤を禁忌の対象とした。

（「Ⅷ-7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」参照）

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」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与中に低ナトリウム血症による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。［1、11.1.1参照］

・飲水制限を行い、点滴・輸液による水分摂取量も考慮すること。
・本剤投与開始前に血清ナトリウム値の測定を行い、投与の適否を判断すること。
・本剤投与中は投与開始又は増量から1週以内（3～7日）、1ヵ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。
・本剤投与中は定期的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）が認められた場合には、直ちに投与を中断し、血清ナトリウム値を測定すること。

8.2 低ナトリウム血症による水中毒症状の発現及び重篤化を避けるために患者及びその家族に以下の点について十分説明・指導すること。［1、11.1.1参照］
・本剤の投与初期には頻回の血液検査（血清ナトリウム値測定）が必要であり、医師の指示に従い検査を受けること。
・食事を含め、投与の2～3時間前より起床時迄の水分の摂取は最小限とすること。過度に水分を摂取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断すること。
・低ナトリウム血症による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。

8.3 本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、本剤投与により低ナトリウム血症が発現するおそれがある基礎疾患（心不全や体液貯留を伴う疾患等）が認められた場合には、本剤の投与を行わないこと。［2.3、2.4参照］

【解説】

8.1、8.3 重篤な低ナトリウム血症は、デスモプレシン製剤の留意すべき副作用であるため、発現及び重篤化を予防するために、CCDS 及びミニリンメルト®OD 錠 60μg、120μg、240μg の記載に準じて設定した。本剤投与後 1 週以内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[55]、投与開始前並びに投与開始又は増量から 1 週以内（3～7 日）、1 ヵ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値の測定（血液検査）を行うよう設定した。なお、定期的の間隔については特に規定していない。国内第Ⅲ相長期投与試験においては約 1 ヵ月毎の測定を行ったが、年齢や合併症、食事量（低栄養状態）や体重、運動量等[56]の患者個々の状況や変化と外部要因（気温の変動による飲水や塩分の変動）にも留意し、低ナトリウム血症発現リスクの高い患者においてはより頻回に血清ナトリウム値の測定を実施すること。また、臨床症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）があらわれない状況下においても低ナトリウム血症は認められることから、患者や家族からの訴えの有無にかかわらず、定期的に血清ナトリウム値の測定を実施すること。

（「Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」参照）

8.2 低ナトリウム血症の予防及び重篤化を予防するためには、血清ナトリウム値の測定や水分摂取管理の重要性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、CCDS及びミニリンメルト®OD錠60μg、120μg、240μgを参考に設定した。飲水してから尿になるまで2～3時間かかる[57]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、投与の2～3時間前より起床時迄の水分の摂取は最小限とするよう記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者

血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 下垂体前葉不全を有する患者

低ナトリウム血症が発現しやすい。［11.1.1参照］

【解説】

9.1.1 本剤は、V_1受容体に比べV_2受容体に対して高い選択性を有するが、V_1受容体を介した昇圧作用、血管収縮作用が認められる可能性、及び過剰な水分貯留によりこれらの疾患の症状を悪化させる可能性[58]があることからCCDS及びミニリンメルト®OD錠60μg、120μg、240μgの記載に準じて設定した。

9.1.2 下垂体前葉不全は、下垂体から分泌されるADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRLの単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多様な症状を呈する疾患であり、その症状の一つとして低ナトリウム血症が挙げられる。

ミニリンメルト®OD錠60μg、120μg、240μgの適応症である中枢性尿崩症において、下垂体前葉不全を合併することが多く、下垂体前葉不全を有する患者に本剤を投与することにより、低ナトリウム血症が発現する可能性があることから、ミニリンメルト®OD錠60μg、120μg、240μgの記載に準じて設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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）

投与しないこと。血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。［2.6、16.6.1参照］

9.2.2 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重篤な副作用が発現することがある。［16.6.1参照］

【解説】

9.2.1 海外の臨床薬理試験において、中等度及び高度の腎機能障害患者の血中半減期が、腎機能正常者に比べそれぞれ2.4倍、3.2倍に延長し、血中濃度の増加が認め

られることから、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、設定した。（2.6 再掲）

9.2.2 軽度の場合においても、作用時間が長くなる可能性は否定できず、水分貯留を引き起こす可能性があるため設定した。

（「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者 腎機能障害患者」参照）

（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

設定されていない

（6）授乳婦

設定されていない

（7）小児等

設定されていない

（8）高齢者

9.8 高齢者 患者の状態を勘案してデスモプレシンとして25μgから投与を開始することも十分に検討すること。また、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。低ナトリウム血症が発現しやすい傾向がある。［7.1、11.1.1、17.3参照］

【解説】

高齢者は、本剤による低ナトリウム血症発現のリスク因子となる可能性がある。高齢者では、低体重、低 BMI、開始前の血清ナトリウム値、合併症等の患者の状態を勘案してデスモプレシンとして 25μg から投与を開始することを十分に検討すること、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド含有製剤（フルイトラン、イルトラ）、ヒドロクロロチアジド含有製剤（ヒドロクロロチアジド、エカード、ミカトリオ、ミコンビ、コディオ、プレミネント）、ベンチルヒドロクロロチアジド含有製剤（ベハイド） チアジド系類似剤 インダパミド（ナトリックス）、トリパミド（ノルモナール）、メフルシド（バイカロン） ループ利尿剤 フロセミド（ラシックス）、トラセミド（ルプラック）、アゾセミド（ダイアート）［2.8、11.1.1参照］	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。
副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤） プレドニゾロン（プレドニン）、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム（プレドネマ）、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（水溶性プレドニン）、ベタメタゾン含有製剤（リンデロン、セレスタミン）、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（リンデロン）、デキサメタゾン（デカドロン）、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デカドロン）、デキサメタゾンパルミチン酸エステル（リメタゾン）、ヒドロコルチゾン（コートリル）、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム（ハイドロコートン）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・コーテフ）、トリアムシノロン（レダコート）、トリアムシノロンアセトニド（ケナコルト-A）、ブデソニド含有製剤（パルミコート、シムビコート、ビレーズトリエアロスフィア）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（キュバール）、メチルプレドニゾロン（メドロール）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）、メチルプレドニゾロン酢酸エステル（デポ・メドロール）、モメタゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（アズマネックス、エナジア、アテキュラ）、フルチカゾンプロピオン酸エステル含有製剤（フルタイド、アドエア、フルティフォーム）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（アニュイティ、レルベア、テリルジー）、シクレソニド（オルベスコ）、コルチゾン酢酸エステル（コートン）、フルドロコルチゾン酢酸エステル（フロリネフ）［2.9、11.1.1参照］	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

【解説】

［チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤及びループ利尿剤］

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、低ナトリウム血症を引き起こすことが知られている。また、国内臨床試験において、チアジド系利尿剤又はループ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ており、本剤とチアジド系利尿剤、チアジド系類似剤及びループ利尿剤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あること、及び海外ではループ利尿剤が併用禁忌であることから設定した。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」参照）

［副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）］

機序は不明であるが、海外におけるデスモプレシン経鼻製剤（同種同効薬）の臨床試験において、血清ナトリウム値が 125mEq/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。本剤と副腎皮質ステロイド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ことから米国添付文書において副腎皮質ステロイド剤を併用禁忌と記載し、それに準じて設定した。なお、外用剤等、全身曝露量が経口等と比較して少ない剤形を除く、注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤を禁忌の対象とした。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」参照）

（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） 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 （フルボキサミンマレイン酸塩等） 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 （クロルプロマジン、カルバマゼピン、クロルプロパミド等） ［11.1.1参照］	低ナトリウム血症による痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム値等をモニターすること。	抗利尿ホルモンを分泌し、体液貯留のリスクを増すことがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 （インドメタシン等） ［11.1.1参照］	低ナトリウム血症による水中毒症状が発現するおそれがあるため、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等の発現に注意すること。	体液貯留のリスクを増すことがある。
ロペラミド塩酸塩 ［11.1.1、16.7参照］	本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長するおそれがある。	抗利尿作用が持続することで、体液貯留/低ナトリウム血症のリスクを増すおそれがある。
低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤 （スピロノラクトン、オメプラゾール等） ［11.1.1参照］	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】

［三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、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］

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起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、CCDS 及びミニリンメルト®OD 錠 60μg、120μg、240μg の記載に準じて設定した。

［非ステロイド性消炎鎮痛剤］

プロスタグランジン合成の抑制により、腎血流量が減少し[59]、抗利尿ホルモンの分泌を惹起する可能性があることから、CCDS 及びミニリンメルト®OD 錠 60μg、120μg、240μg の記載に準じて設定した。

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[60]、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[61]がある。

非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）は、プロスタグランジン E_2（PGE_2）合成を阻害することで鎮痛効果を示す。

PGE_2 は腎臓の Na^+-K^+-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_2 産生が低下することで腎臓のナトリウム排泄能が低下する。よって、本剤に NSAID を併用することでナトリウム再吸収に伴う水分の再吸収により、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］

ロペラミド塩酸塩による腸管運動の低下により、本剤の AUC 及び C_{max} が増加（約 3 倍）し[34]、作用持続時間を延長する可能性が示唆されたことから、CCDS 及びミニリンメルト®OD 錠 60μg、120μg、240μg の記載に準じて設定した。

（「Ⅶ-1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響」参照）

［低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤］

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。ナトリウム排泄作用を有する抗アルドステロン剤（スピロノラクトン）[62]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）[63]を代表薬剤として設定した。

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。

【解説】

副作用発現頻度は、国内臨床試験（030、130 及び 131 試験）の男性データをもとに集計した。

(1) 重大な副作用と初期症状

> **11.1 重大な副作用**
>
> **11.1.1 低ナトリウム血症**（0.8%）
>
> 低ナトリウム血症による脳浮腫、昏睡、痙攣等の重篤な水中毒症状があらわれることがある。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。低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。［1、2.1-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.2、9.8、10.1、10.2参照］

【解説】

国内臨床試験[3) 4) 14) 15) 16) 20)]では、臨床症状を伴う重度の低ナトリウム血症は認めら

れていないものの、重度の血清ナトリウム値低下は認められており、本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性がある。また、デスモプレシンを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、低ナトリウム血症の初期症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に注意する必要がある。
本剤の投与にあたり、資材『ミニリンメルト®OD 錠 25μg、50μg における副作用「低ナトリウム血症」「うっ血性心不全」のマネジメント』をご一読ください。また、患者及びその家族への説明・指導に患者向け資材をご利用ください。
（「Ⅹ-5. 患者向け資材」「ⅩⅢ. 備考　その他の関連資料　2. 医療従事者向け資材及び患者向け資材」参照）

＜低ナトリウム血症（水中毒）を示唆する症状＞
初期症状：倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等
重篤な水中毒症状：脳浮腫、昏睡、痙攣等
一般的に血清ナトリウム値が 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、傾眠等の症状があらわれ、血清ナトリウム値が 110mEq/L 以下、血漿浸透圧が 230mOsm/kg 以下になると昏迷、昏睡、痙攣等が起こるといわれています[64]。

＜本剤投与開始前の注意事項＞
・本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、本剤投与により低ナトリウム血症が発現するおそれがある基礎疾患（心不全や体液貯留を伴う疾患等の禁忌）に該当する場合には、本剤の投与を行わないでください。禁忌については最新の電子添文をご参照ください。
・本剤投与開始前に血清ナトリウム値を測定し、目安として 135mEq/L 未満であった場合には投与は行わないでください。なお、国内第Ⅲ相試験では血清ナトリウム値 135mEq/L 未満を除外基準としました。
・高齢、開始前の血清ナトリウム値が低値、低体重、心機能が低下している場合等には、デスモプレシンとして 25μg から投与を開始することを考慮してください。
・投与前に患者及びその家族への説明・指導を行ってください（患者向け資材をご利用ください）。

＜本剤投与中の注意事項＞（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」参照）
・本剤投与中は投与開始又は増量から 1 週以内（3～7 日）、1 ヵ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値の測定を行ってください。

血清ナトリウム値の測定頻度

	投与開始前	投与開始又は増量		その後は定期的に
		1 週以内（3～7 日）	1 ヵ月後	
採血				

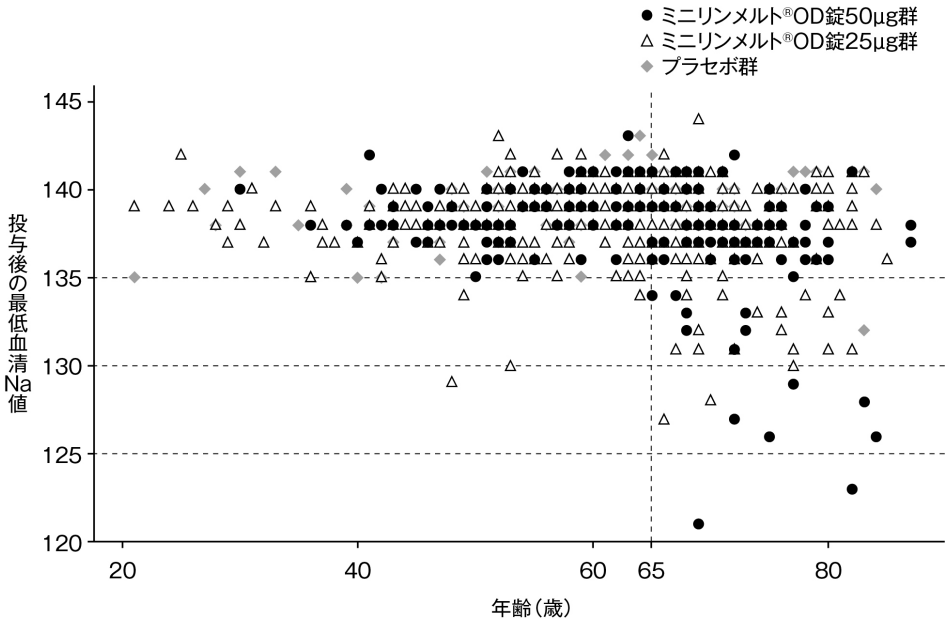
・本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、血清ナトリウム値を測定してください。

・血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として 135mEq/L 未満を認めた場合には、投与を中止してください。
・患者が他の診療科や病院を受診する際には、本剤を服用していることを医師・薬剤師に伝えるよう指導してください。
・飲水制限を行い、点滴・輸液による水分負荷量も考慮してください。また、季節によって飲水量等が変動する可能性があるため、必要に応じて排尿日誌等により、患者の水分出納が適切な状態で管理されているか、多飲又は脱水がないか確認してください。

＜対処＞
・血清ナトリウム値の急激な低下を認めた場合や目安として 135mEq/L 未満を認めた場合には、投与を中止してください。血清ナトリウム値が 120mEq/L 未満の場合は、症状に関わらず、内分泌内科専門医に紹介してください。
・嘔吐、呼吸困難、意識障害、痙攣、昏睡等がみられる場合；重度の水中毒と判断し、本剤の投与を中止し、高張食塩水の点滴静脈注射により補正してください。急激なナトリウム濃度の補正は浸透圧性脱髄症候群（橋中心髄鞘崩壊症）を引き起こす危険性があることから、頻回に血清ナトリウム値を測定し、患者の症状をみながら適切な速度で補正する必要があります。補正速度として、1 日 5～10mEq/L ずつゆっくりと行います[65]。
・軽度の頭痛や悪心等、症状があっても軽微な場合；本剤の投与を中止した上で水制限を行い、慎重に経過観察を行ってください。
・低ナトリウム血症が認められた患者では、本剤の投与を再開しないでください。

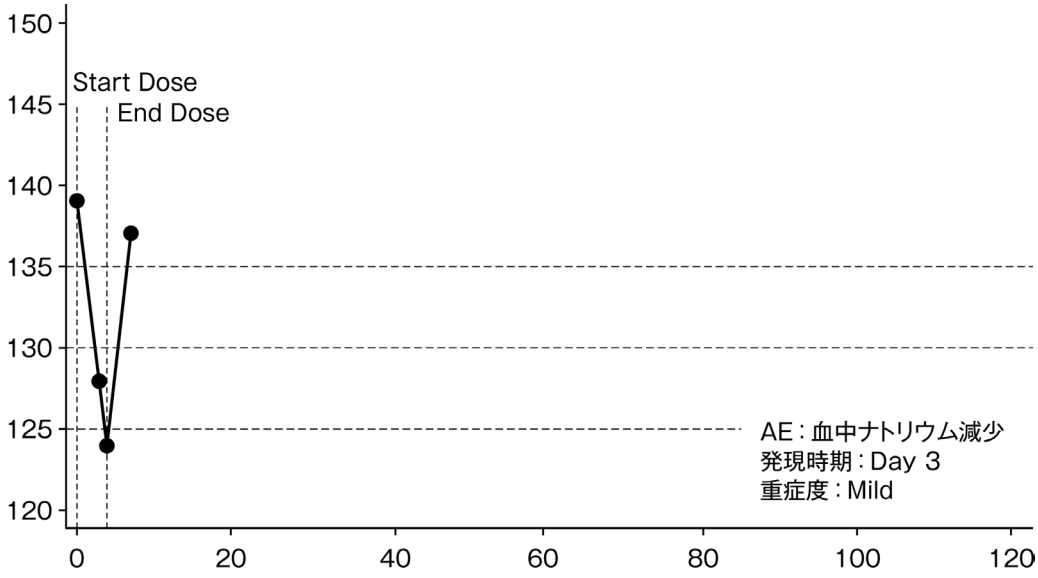
以下に投与後の最低血清ナトリウム値の年齢別分布を提示する。
本剤投与中は血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。

投与後の最低血清ナトリウム値の年齢別分布（全試験）（併合安全性解析対象集団）



以下に血清ナトリウム値が 125mEq/L 未満になった国内症例を提示する。

＜症例 1　血中ナトリウム減少（男性、80 歳代）＞[15)]

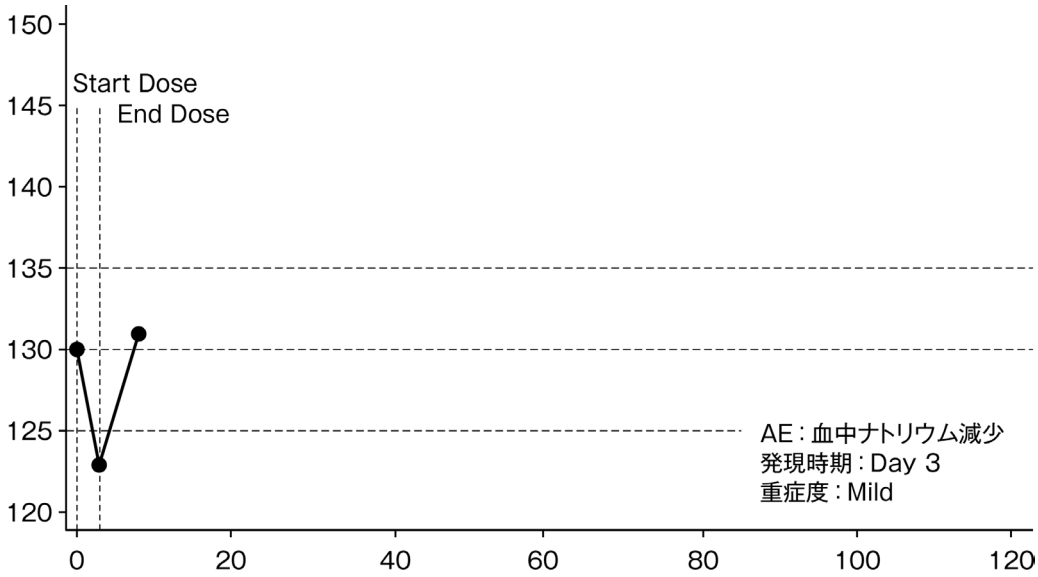


測定時期	Days	血清ナトリウム値 (mEq/L)
ベースライン	0	139
Day 4	3	128
Day 4	4	124
Week 1	7	137

男性、80 歳代、体重 約 60kg、BMI 21
原疾患：夜間頻尿
薬剤群：50μg
投与期間：5 日間
発現時期：3 日
重症度：軽度
対処法（処置）：中止後回復

注）本剤投与中は血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。また、低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。

＜症例 2　血中ナトリウム減少（男性、70 歳代）＞[15)]

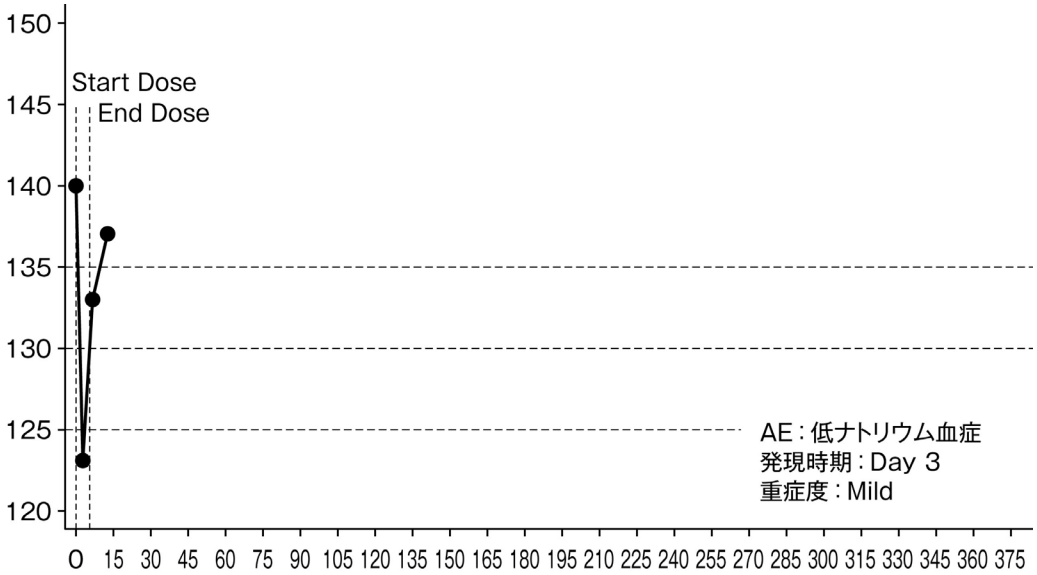


測定時期	Days	血清ナトリウム値 (mEq/L)
ベースライン	0	130
Day 4	3	123
Week 1	8	131

男性、70 歳代、体重 約 60kg、BMI 23
原疾患：夜間頻尿
薬剤群：50μg
投与期間：4 日間
発現時期 3 日
持続期間 6 日
重症度：軽度
対処法（処置）：中止後回復

注）本剤投与中は血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。また、低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。

＜症例 3　低ナトリウム血症（男性、80 歳代）＞[20)]

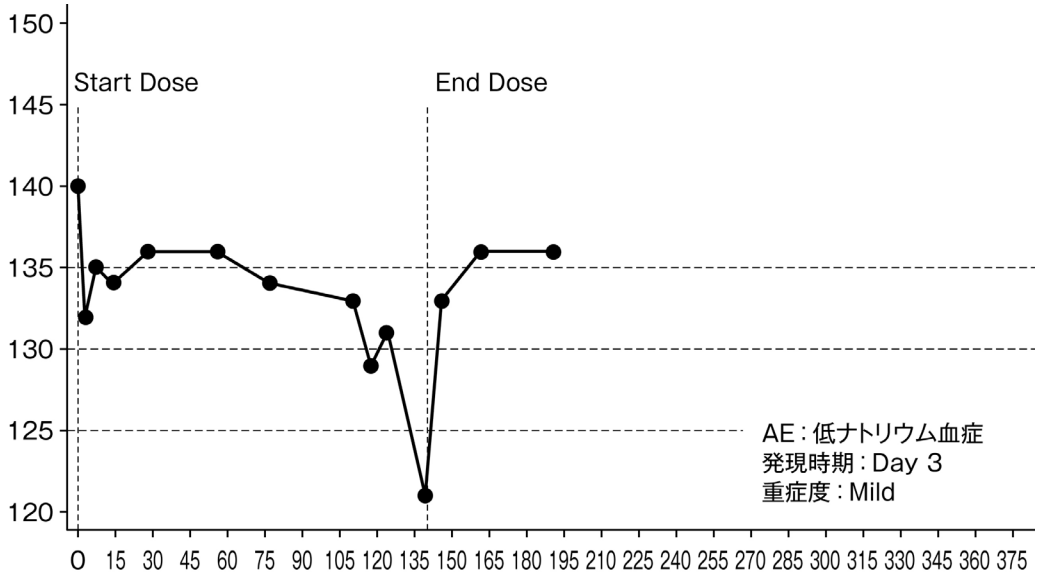


測定時期	Days	血清ナトリウム値 (mEq/L)
ベースライン	-7	140
Day 4	3	123
Week 1	7	133
Week 2	13	137

男性、80 歳代、体重 約 50kg、BMI 20
原疾患：夜間頻尿
薬剤群：50μg
投与期間：5 日
発現時期：3 日
重症度：軽度
対処法（処置）：中止後回復

注）本剤投与中は血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。また、低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。

＜症例 4　低ナトリウム血症（男性、60 歳代）＞[20)]



測定時期	Days	血清ナトリウム値 (mEq/L)
ベースライン	-7	140
Day 3	3	132
Week 1	7	135
Week 2	14	134
Week 4	28	136
Week 8	56	136
Week 12	77	134

測定時期	Days	血清ナトリウム値 (mEq/L)
Week 16	111	133
Week 16	118	129
Week 16	124	131
Week 20	139	121
Week 21	146	133
Week 23	161	136
Week 27	191	136

男性、60 歳代、体重 約 50kg、BMI 19
原疾患：夜間頻尿
薬剤群：50μg
投与期間：140 日
発現時期：3 日
重症度：軽度
対処法（処置）：中止後回復

注）本剤投与中は血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。また、低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。

11.1.2 **うっ血性心不全**（頻度不明） うっ血性心不全の初期症状（下腿浮腫、急激な体重増加、労作時息切れ、起座呼吸など）の発現に注意し、これらの症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。うっ血性心不全が認められた患者では、投与を再開しないこと。［2.3参照］

【解説】

国内臨床試験では、うっ血性心不全の発現は認められなかった。海外で夜間頻尿の患者に対して使用され、因果関係が否定できない心不全を発現した症例が 4 例（25μg1 例、50μg 超 3 例）報告されている。

本剤の薬理作用を踏まえると、本剤によりうっ血性心不全が発現する可能性があることから、うっ血性心不全の初期症状（下腿浮腫、急激な体重増加、労作性息切れ、起座呼吸など）の発現に注意する必要がある。

なお、海外で報告された 4 例は、いずれもうっ血性心不全発現後すぐにデスモプレシン製剤の投与を中止し、利尿剤の投与により回復している。

本剤の投与にあたり、資材『ミニリンメルト®OD 錠 25μg、50μg における副作用「低ナトリウム血症」「うっ血性心不全」のマネジメント』をご一読ください。また、患者及びその家族への説明・指導に患者向け資材をご利用ください。

（「Ⅹ-5. 患者向け資材」「ⅩⅢ. 備考　その他の関連資料　2. 医療従事者向け資材及び患者向け資材」参照）

＜初期症状＞

下腿浮腫、急激な体重増加、労作時息切れ、起座呼吸など

※3日間で2kg以上の体重増加[66] など増悪の徴候を認めた場合、医療機関を受診するよう伝えてください。

＜本剤投与開始前の注意事項＞

・本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、本剤投与により低ナトリウム血症が発現するおそれがある基礎疾患（心不全や体液貯留を伴う疾患等の禁忌）に該当する場合には、本剤の投与を行わないでください。禁忌については最新の電子添文をご参照ください。

・患者及びその家族への説明・指導については、患者向け資材をご利用ください。

＜特に注意が必要な患者＞

・高齢者（一般的に心予備能が低下している）

＜早期発見に必要な検査項目＞[67]

・聴診：ギャロップリズムと肺ラ音の聴取　　・視診：内頸静脈の怒張

・触診：肝臓の腫大、腹水貯留、下腿浮腫等　　・胸部X線、心電図、心エコー

・バイオマーカー：BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）値、心筋トロポニンT値等

＜対処＞

・症状が認められた場合には投与を中止し、循環器専門医に紹介するか適切な処置を行ってください。

・うっ血性心不全が認められた患者では、投与を再開しないでください。

（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	頻度不明
代謝および栄養障害	血中ナトリウム減少、BNP増加		
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、傾眠	情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動
胃腸障害		便秘、口内乾燥、下痢	悪心、腹部不快感、口腔浮腫、口唇浮腫
一般・全身障害および投与部位の状態		末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫	疲労
血管障害		血圧上昇	
腎および尿路障害			血中尿素増加
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚および皮下組織障害			発疹、じん麻疹、全身性そう痒感、湿疹

【解説】

以下に該当する事象を副作用として設定した。

・本剤の CCDS に記載されている副作用

・国内臨床試験（CS36、029、030、129、130 及び 131 試験）において 2 例以上報告された副作用（注：029、129 は女性を対象とした試験、CS36、131 試験には女性も含む）

・ミニリンメルト®OD 錠 60μg、120μg、240μg に記載している副作用のうち、本剤でも認められると考えられる副作用

・本剤に対する過敏症と考えられる副作用

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の測定が望ましいと考えられる。

副作用一覧（男性患者国内臨床試験の集計） [14) 15) 20)]

	25μg 使用例 (n=185)	50μg 使用例 (n=210)	25μg から 50μg へ 増量例 (n=42)	50μg から 25μg へ 減量例 (n=43)	全例 (n=480)
	例数（ % ）	例数（ % ）	例数（ % ）	例数（ % ）	例数（ % ）
副作用	**13（ 7.0）**	**27（ 12.9）**	**4（ 9.5）**	**4（ 9.3）**	**48（ 10.0）**
血液およびリンパ系障害	**2（ 1.1）**	**1（ 0.5）**	**0**	**0**	**3（ 0.6）**
貧血	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
好酸球増加症	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
赤血球増加症	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
心臓障害	**0**	**0**	**1（ 2.4）**	**0**	**1（ 0.2）**
心房粗動	0	0	1（ 2.4）	0	1（ 0.2）
胃腸障害	**0**	**1（ 0.5）**	**1（ 2.4）**	**1（ 2.3）**	**3（ 0.6）**
便秘	0	0	1（ 2.4）	0	1（ 0.2）
下痢	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
口内乾燥	0	0	0	1（ 2.3）	1（ 0.2）
一般・全身障害および投与部位の障害	**0**	**2（ 1.0）**	**0**	**1（ 2.3）**	**3（ 0.6）**
顔面浮腫	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
浮腫	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
末梢性浮腫	0	0	0	1（ 2.3）	1（ 0.2）
肝胆道系障害	**1（ 0.5）**	**1（ 0.5）**	**0**	**0**	**2（ 0.4）**
肝機能異常	1（ 0.5）	1（ 0.5）	0	0	2（ 0.4）
臨床検査	**9（ 4.9）**	**12（ 5.7）**	**1（ 2.4）**	**1（ 2.3）**	**23（ 4.8）**
血中ナトリウム減少	1（ 0.5）	9（ 4.3）	0	0	10（ 2.1）
BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）増加	5（ 2.7）	1（ 0.5）	1（ 2.4）	1（ 2.3）	8（ 1.7）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
血中ビリルビン増加	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
血中カルシウム減少	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
血圧上昇	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
尿量減少	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
尿中ウロビリノーゲン増加	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
代謝および栄養障害	**0**	**8（ 3.8）**	**2（ 4.8）**	**0**	**10（ 2.1）**
低ナトリウム血症	0	7（ 3.3）	1（ 2.4）	0	8（ 1.7）
高尿酸血症	0	0	1（ 2.4）	0	1（ 0.2）
低蛋白血症	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
筋骨格系および結合組織障害	**1（ 0.5）**	**0**	**0**	**0**	**1（ 0.2）**
筋痙縮	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
神経系障害	**0**	**2（ 1.0）**	**1（ 2.4）**	**1（ 2.3）**	**4（ 0.8）**
頭痛	0	2（ 1.0）	0	0	2（ 0.4）
浮動性めまい	0	0	1（ 2.4）	0	1（ 0.2）
傾眠	0	0	0	1（ 2.3）	1（ 0.2）
精神系障害	**0**	**1（ 0.5）**	**0**	**0**	**1（ 0.2）**
睡眠障害	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）
腎および尿路障害	**1（ 0.5）**	**0**	**0**	**0**	**1（ 0.2）**
蛋白尿	1（ 0.5）	0	0	0	1（ 0.2）
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1（ 0.5）**	**0**	**0**	**1（ 0.2）**
皮膚炎	0	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.2）

MedDRA/J Ver.20.1（承認時までの臨床試験成績の集計：030 試験、130 試験及び 131 試験を併合）

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
>
> 過量投与（用法及び用量を超える量）による過剰な水分貯留に伴い低ナトリウム血症のリスクが高まり、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、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ことから、CCDS及びミニリンメルト®OD錠60μg、120μg、240μgの記載に準じて設定した。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（橋中心髄鞘崩壊症）※等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（橋中心髄鞘崩壊症）

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。

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 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ある。

14.1.2 本剤は開封したとき水分と光に不安定なため、乾いた手で使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

14.1.3 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。通常の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】

14.1.1 本剤の包装はPTPシートではないものの、ブリスターシートの誤飲により、同様の合併症併発が懸念されるため、「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、平成22年9月15日付）に基づき記載した。

14.1.2、14.1.3

本剤の性状から、裸錠にした場合、水分及び光に不安定であること、また、ブリスター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。

（「XⅢ-1. その他の関連資料 ブリスターシートからの取り出し方」参照）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験[68)]

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	Animex	マウス、♂(ICR)	皮下	15	0.01、0.1、1、10、100	作用なし
	麻酔作用	ヘキソバルタビール			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		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		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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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	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
	心収縮力に及ぼす影響	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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

(3) 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 [69) 70)]

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) 遺伝毒性試験 [71)]

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

(4) がん原性試験

デスモプレシン酢酸塩水和物は生体内ホルモンであるAVPの誘導体であり、V_2受容体を介して作用を発現すること、一連の遺伝毒性試験で遺伝毒性が認められなかったこと、経口及び非経口経路での反復投与毒性試験で発がん性を疑う所見はみられていないこと、デスモプレシン製剤はヒトで約40年間臨床使用されていて、発がん性に関連した報告はみられないことから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験 [72]

試験項目	動物種	投与（処理）経路期間	投与量（μg/kg/日）	成績（μg/kg/日）	
妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment-Ⅰ）	ラット	皮下、1回/日	2、20、200	無毒性量	親動物 a) ：＞200 生　殖 b) ：＞200 次世代 c) ：＞200
胎児の器官形成期投与試験（Segment-Ⅱ）	ラット ウサギ	静脈内、1回/日 皮下、1回/日	9.68、48.4、241 2、20、200		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
周産期及び授乳期投与試験（Segment-Ⅲ）	ラット	皮下、1回/日	2、20、200		親動物 a) ：＞ 20 生　殖 b) ：＞200 次世代 c) ：＞ 20
Segment-Ⅲ、追加試験	ラット	皮下	200	出生児の発育抑制は乳汁摂取量低下によると考えられた。	

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

(6) 局所刺激性試験 [71]

動物種又は試験条件	投与（処理）経路期間	投与量（μg/kg/日）又は処理濃度	成績（μg/kg/日）
ハムスター（雌雄）	口腔内局所（頬袋）、28日間	360μg	陰性

(7) その他の特殊毒性 [71]

試験項目	動物種又は試験条件	投与（処理）経路期間	投与量（μg/kg/日）又は処理濃度	成績（μg/kg/日）	
抗原性	モルモット	皮下、2回/週×3	3、30、300μg/kg	ASA、PCA、PHA反応陰性	
	マウス	腹腔内、1回/週×3	0.2、2μg/body	PCA反応陰性	
不純物の毒性（反復投与試験）	ラット	皮下・13週間反復投与	0.1、1、10（不純物添加）	無毒性量	10
	ラット	皮下・13週間	0.1、1、10（不純物添加）		10
復帰突然変異	サルモネラ菌	S9mix存在下及び非存在下	50～5000μg/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	17～5000μg/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	125～5000μg/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：ミニリンメルト®OD 錠 25μg、50μg

劇薬、処方箋医薬品[注)]　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：デスモプレシン酢酸塩水和物

劇薬

2．有効期間

有効期間：3 年

3．包装状態での貯法

室温保存

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：

「ミニリンメルト®OD 錠 25μg、50μg を服用される患者さんとご家族の方へ」

（「ⅩⅢ．備考 2．医療従事者向け資材及び患者向け資材」参照）

6．同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞

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
デスモプレシン点鼻スプレー2.5μg「フェリング」、デスモプレシン・スプレー10 協和、
デスモプレシン静注 4μg「フェリング」

＜参考＞

効能又は効果	ミニリンメルト®OD 錠				
	25μg	50μg	60μg	120μg	240μg
男性における夜間多尿による夜間頻尿	○	○	－	－	－
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	－	－	○	○	○

○：効能あり、－：効能なし

＜同効薬＞

なし

7. 国際誕生年月日

1972年12月6日（MINIRINMELT®）

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	ミニリンメルト®OD錠25μg	ミニリンメルト®OD錠50μg
製造販売承認年月日	2019年6月18日	2019年6月18日
承認番号	30100AMX00013000	30100AMX00014000
薬価基準収載年月日	2019年9月 4日	2019年9月 4日
販売開始年月日	2019年9月20日	2019年9月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2024年9月25日（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）

11. 再審査期間

4年（2019年6月18日～2023年6月17日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

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
ミニリンメルト®OD錠25μg	2419001F4022	2419001F4022	1268812010101	622688101
ミニリンメルト®OD錠50μg	2419001F5029	2419001F5029	1268829010101	622688201

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) Zaoral M et al.: Collect Czech Chem Commun 1967: 32, 1242-1249 [FP00487] [88663]
2) 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試験）［承認時評価資料］
3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（CS36試験）［承認時評価資料］
4) Yamaguchi O et al.: BJU Int. 2013: 111(3), 474-484 [FP01497] [88796]
5) 山口　脩，他：夜間頻尿診療ガイドライン．第1版，ブラックウェルパブリッシング 2009: 1-9 [FP08326] [88668]
6) 社内資料：ミニリンメルト®OD錠の安定性
7) Nakagawa H et al.: J Urol 2010: 184(4), 1413-1418 [FP02648] [88853]
8) Chang SC et al.: Urology 2006: 67(3), 541-544 [FP08244] [88772]
9) Asplund R et al.: J Intern Med 1991: 229(2), 131-134 [FP08352] [88666]
10) Vilhardt H: Drug Invest 1990: 2(suppl 5), 2-8 [FP08356] [88667]
11) 山西友典，他：夜間頻尿診療ガイドライン．第1版，ブラックウェルパブリッシング 2009: 49-54 [FP08332] [88669]
12) 社内資料：ブタにおけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の食道閉塞時の薬物動態の検討
13) De Bruyne P et al.: Eur J Pediatrics 2014: 173(3), 223-228 [FP02430] [88691]
14) 社内資料：男性患者国内後期第Ⅱ相試験（030試験）［承認時評価資料］
15) 社内資料：男性患者国内第Ⅲ相試験（130試験）［承認時評価資料］
16) Yamaguchi O et al.: Lower Urinary Tract Symptoms 2020: 12 (1) , 8-19 [FP08493] [88823]
17) 社内資料：女性患者国内第Ⅲ相試験（129試験）
18) 社内資料：男性患者海外第Ⅲ相試験（CS41試験）［承認時評価資料］
19) Weiss JP et al.: J Urol. 2013: 190(3), 965-972 [FP08486] [88795]
20) 社内資料：国内第Ⅲ相長期投与試験（131試験）［承認時評価資料］
21) 社内資料：各種受容体に対する結合親和性
22) 社内資料：バソプレシン V_2受容体に対する作用
23) 社内資料：水及び尿素透過性亢進作用
24) Kam PC et al.: Anaesthesia 2004: 59(10), 993-1001 [FP00872] [88678]
25) Ranger GS: Int J Clin Pract 2002: 56(10), 777-782 [FP00882] [88679]
26) Bourque CW et al.: Front Neuroendocrinol 1994: 15(3), 231-274 [FP00870] [88680]
27) Schrier RW et al.: Am J Physiol 1979: 236(4), F321-332 [FP00889] [88681]
28) Snyder HM et al.: Am J Physiol 1992: 263(1Pt1), C147- [FP00890] [88682]

C153
29) Agre P et al.: J Biol Chem 1998: 273(24), 14659-14662 [FP00868] [88683]
30) Nielsen S et al.: Physiol Rev 2002: 82(1), 205-244 [FP00874] [88684]
31) Marples D et al.: Am J Physiol 1999: 276(3Pt2), F331-F339 [FP00873] [88685]
32) 社内資料：水負荷ラットにおける抗利尿作用
33) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響（032 試験）［承認時評価資料］
34) Callréus T et al.: Eur J Clin Pharmacol 1999: 55(4), 305-309 [FP01186] [88657]
35) Osterberg O et al.: J Clin Pharmacol 2006: 46(10), 1204-1211 [FP01812] [88687]
36) 社内資料：絶対的生物学的利用率（CS004 試験）
37) van Kerrebroeck P: Pediatric Health 2009: 3(4), 311-327 [FP03085] [88689]
38) 社内資料：相対的生物学的利用率（CS020 試験）
39) d'Agay-Abensour L et al.: Eur J Clin Pharmacol 1993: 44(5), 473-476 [FP00799] [88692]
40) 西垣淳子，他：基礎と臨床 1995：29(10), 2517-2539 [FP00484] [88652]
41) Stegner H et al.: Neuroendcrinol 1983: 37, 262-265 [FP03421] [88693]
42) 社内資料：^{125}I-KW-8008 の *in vitro* 蛋白結合
43) Fjellestad-Paulsen A et al.: Regul Pept 1996: 67(1), 27-32 [FP01672] [88694]
44) 社内資料：ヒト及びラット肝ミクロソームにおける代謝試験
45) 社内資料：ラット臓器及び組織ホモジネートによる代謝試験
46) Lundin S et al.: Pharmacol Toxicol 1989: 65(2), 92-95 [FP00887] [88697]
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] [88699]
49) Agerso H et al.: Br J Clin Pharmacol 2004: 58(4), 352-358 [FP00867] [88700]
50) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態への影響（CS001 試験）
51) Fjellestad-Paulsen A : Clin Endocrinol 1993: 38(2), 177-182 [FP01289] [88702]
52) Callréus T et al.: Eur J Clin Pharmacol 1999: 55(4), 293-298 [FP03422] [88703]
53) Pantzar N et al.: J Pharma Sciences 1995: 84(10), 1245-1248 [FP01428] [88704]
54) Aunsholt NA et al.: Acta Pharmacol et Toxicol 1986: 59(4), 332-333 [FP02371] [88705]
55) Vande Walle J et al.: Current Drug Safety 2007: 2(3), 232-238 [FP01299] [88706]
56) 植田裕太朗：自立支援介護学 2017: 10(2), 198-203 [FP08342] [88707]
57) 相川　務：夜尿症研究 2007: 12, 45-49 [FP00654] [88709]
58) 長浜一史：血圧 2013: 20(10), 998-1001 [FP08336] [88710]
59) 佐野　統：日本内科学会雑誌 1998: 87(12), 2438-2445 [FP08358] [88711]

60) Kamperis K et al.: J Urol 2012: 188(5), 1915-1923 [FP01864] [88712]
61) Verrua E et al.: Hormones (Athens, Greece) 2013: 12(1), 135-141 [FP01950] [88713]
62) Erbler HC: Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1974: 286, 145-156 [FP08355] [88714]
63) Shiba S et al.: Dig Dis Sci 1996: 41(8), 1615-1617 [FP08354] [88715]
64) 山路　徹：最新内科学大系 内分泌疾患 1 間脳・下垂体疾患 1993: 12, 182-188 [FP00497] [88716]
65) 栗原照幸：最新内科学大系 神経・筋疾患 5 代謝性・中毒性神経疾患 1996: 69, 208-210 [FP00496] [88717]
66) 筒井裕之，日本循環器学会他編：日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版），17-18 [FP10939] [88719]
67) 厚生労働省：重篤副作用疾患別マニュアル「うっ血性心不全」（平成 21 年 5 月）p.9 [FP10940] [88824]
68) 社内資料：KW-8008 の一般薬理試験
69) 納屋聖人，他：基礎と臨床 1995: 29(7), 1837-1867 [FP00490] [88721]
70) 山代　修，他：基礎と臨床 1995: 29(7), 1869-1903 [FP00491] [88722]
71) 社内資料：毒性試験
72) 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

本邦の「夜間頻尿診療ガイドライン」では夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対する投与が推奨されている〔レベル 1〕〔推奨グレード〔男性〕：A、〔女性〕：保留（保険適用外）〕。

日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会　編：夜間頻尿診療ガイドライン．第2版，リッチヒルメディカル 2020: 42-44

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年3月現在、欧州、米国等30ヶ国以上の国と地域で承認されている。

なお、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：　男性における夜間多尿による夜間頻尿

用法及び用量：　成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスモプレシンとして50μgを経口投与する。

欧州での承認状況を示す。

会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	ノクダーナ®25μgOD錠、ノクダーナ®50μgOD錠
承認年月	2016 年
効能又は効果	成人における特発性夜間多尿による夜間頻尿の対症療法
用法及び用量	女性：1日25μgを就寝1時間前に水なしで舌下に投与する。 男性：1日50μgを就寝1時間前に水なしで舌下に投与する。

2. 海外における臨床支援情報

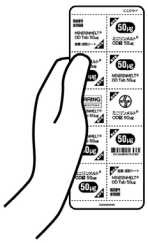
該当資料なし

ⅩⅢ. 備考

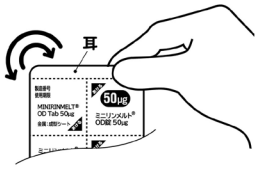
その他の関連資料

1. ブリスターシートからの取り出し方

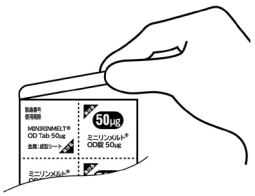
1. 文字が読める方を手前に向けてシートを持ちます。



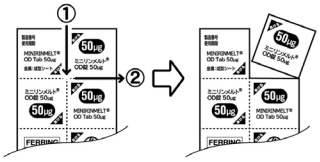
2. シート上部の耳の部分をミシン目に沿って前後に折り返します。
※シート上部の耳の部分がすでに切り離されている場合は4に進んでください。



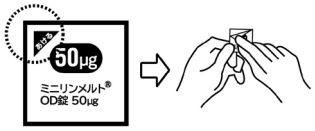
3. 耳の部分を右側から切り離します。
※耳の左側はシート端までミシン目が入っていません。
※くすりは使用する直前に取り出してください。



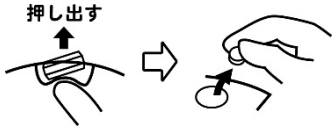
4. シート中央のミシン目から下向き（矢印①）、外側（矢印②）に向かって1錠分を切り離します。
※シート両端にはミシン目は入っていません。



5. 「あける」の角から、シールをはがします。

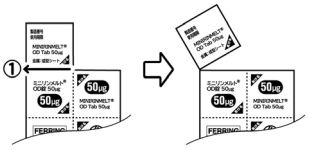


6. 爪を立てずに指の腹で、ふくらんだ部分の中央を押し出し、くすりを取り出します。
※無理にくすりを押し出そうとしないでください。
※ぬれた手でくすりをさわらないでください。
※くすりはやわらかいため、取り出す時に欠けたり割れたりすることがありますが、欠けたり割れたりした分も一緒に飲んでください。



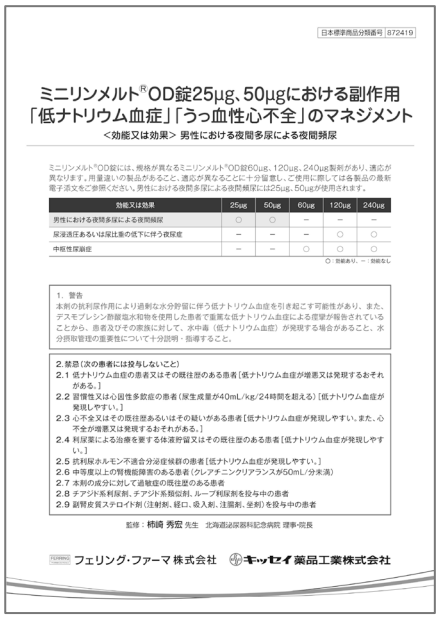
7. 取り出したくすりは、舌の下に置いて、水なしで飲み込みます。
※くすりは、水なしで飲んでください。

8. 続けてくすりを取り出す場合は、外側（矢印①）に向かって1錠分を切り離します。



2. 医療従事者向け資材及び患者向け資材

本剤の使用に際し、最新の電子添文並びに医療従事者向け資材を熟読の上、
適正使用をお願いいたします。



日本標準商品分類番号 872419

ミニリンメルト®OD錠25μg、50μgにおける副作用
「低ナトリウム血症」「うっ血性心不全」のマネジメント
＜効能又は効果＞ 男性における夜間多尿による夜間頻尿

ミニリンメルト®OD錠には、規格が異なるミニリンメルト®OD錠60μg、120μg、240μg製剤があり、適応が異なります。用量違いの製品があること、適応が異なることに十分留意し、ご使用に際しては各製品の最新電子添文をご参照ください。男性における夜間多尿による夜間頻尿には25μg、50μgが使用されます。

効能又は効果	25μg	50μg	60μg	120μg	240μg
男性における夜間多尿による夜間頻尿	○	○	－	－	－
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	－	－	○	○	○

○：登録あり、－：登録なし

1. 警告
本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスモプレシン酢酸塩水和物を使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による症状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。

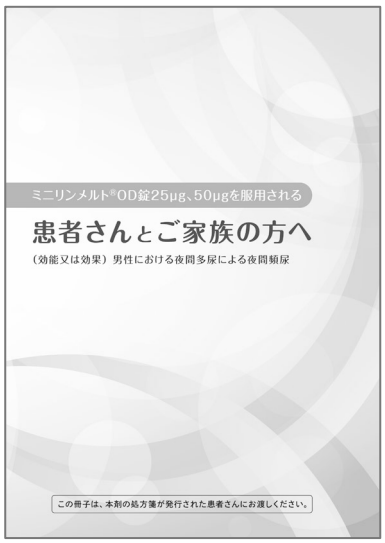
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 低ナトリウム血症の患者又はその既往歴のある患者［低ナトリウム血症が増悪又は発現するおそれがある。］
2.2 習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が40mL/kg/24時間を超える）［低ナトリウム血症が発現しやすい。］
2.3 心不全又はその既往歴あるいはその疑いがある患者［低ナトリウム血症が発現しやすい。また、心不全が増悪又は発現するおそれがある。］
2.4 利尿薬による治療を要する体液貯留又はその既往歴のある患者［低ナトリウム血症が発現しやすい。］
2.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者［低ナトリウム血症が発現しやすい。］
2.6 中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）
2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.8 チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者
2.9 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者

監修：柿崎 秀宏 先生　北海道泌尿器科記念病院 理事・院長

フェリング・ファーマ株式会社　キッセイ薬品工業株式会社

A4 判

患者さんとご家族の方への説明・指導に
「ミニリンメルト®OD 錠 25μg、50μg を服用される患者さんとご家族の方へ」をご活用ください。



ミニリンメルト®OD錠25μg、50μgを服用される
患者さんとご家族の方へ
（効能又は効果）男性における夜間多尿による夜間頻尿

この冊子は、本剤の処方箋が発行された患者さんにお渡しください。

A5判

フェリング・ファーマ株式会社ホームページ、及びキッセイ薬品工業株式会社ホームページにも掲載していますので、ご利用ください。
https://find.ferring.co.jp/product.php　　https://med.kissei.co.jp/

©2024 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.
MinirinMelt®、ミニリンメルト®はフェリング・ファーマB.V.の登録商標です

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

UML/002/PX/10/24/J
MM005D