

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の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	—	—	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

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痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する可能性があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること。

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 旭川医科大学 腎泌尿器外科 教授

はじめに

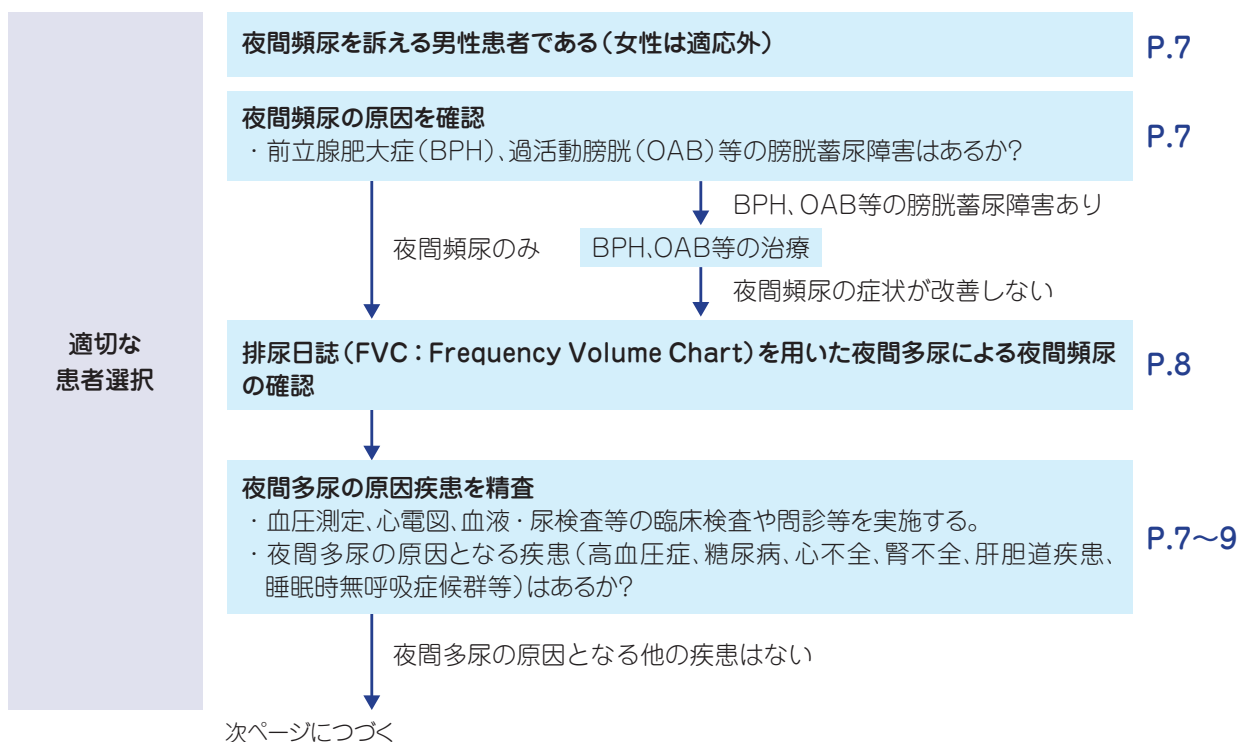
本資料では、はじめに患者の安全確保を目的として、ミニリンメルト®OD錠25μg、50μgの重大な副作用〔低ナトリウム血症（水中毒）、うっ血性心不全〕の対策に重点をおいて解説します。次に、本剤の投与対象となる「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を適切に診断するための患者選択について解説します。

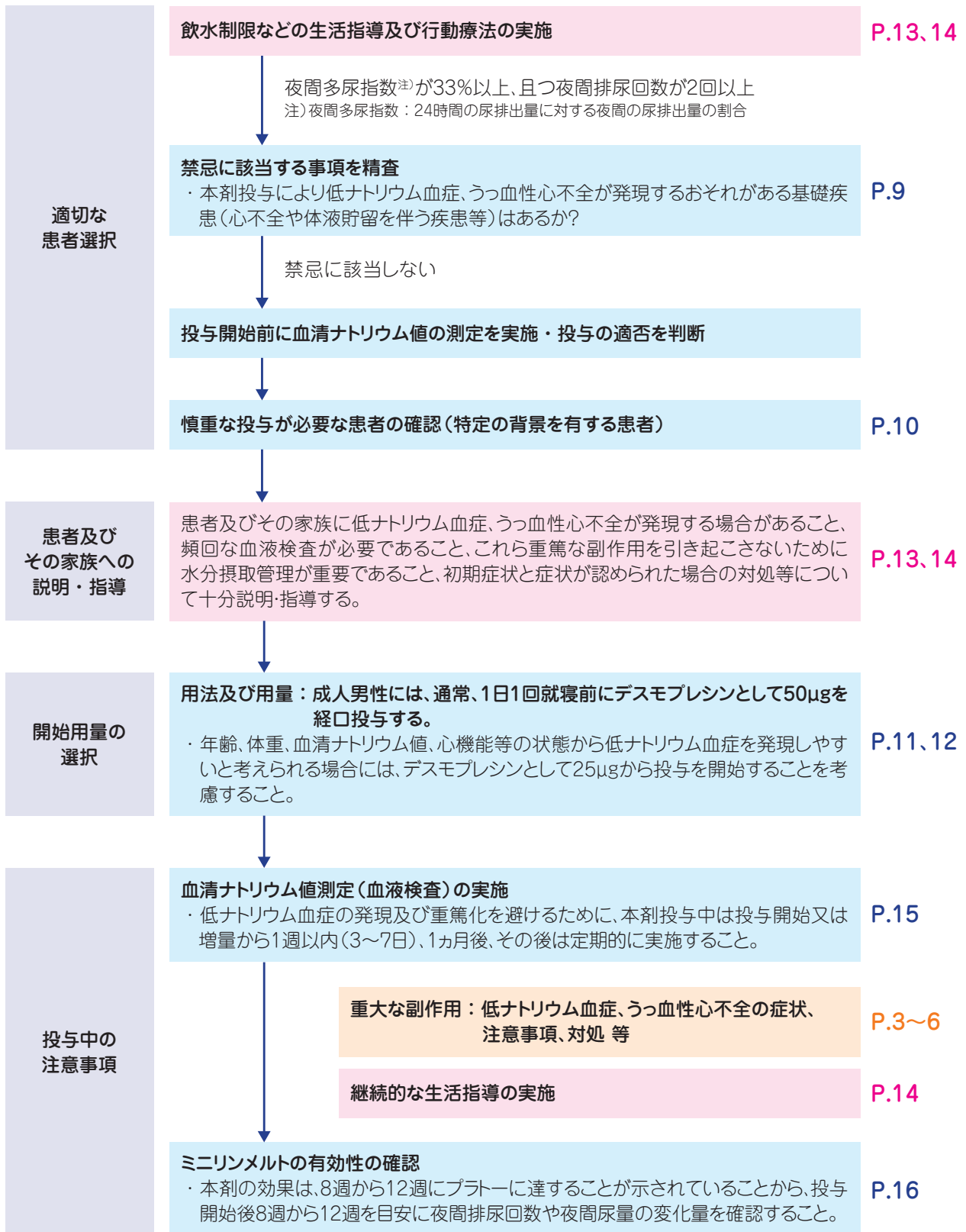
ミニリンメルト®OD錠（一般名：デスマプレシン酢酸塩水和物）は、脳下垂体後葉ホルモンであるアルギニン・バソプレシン（AVP）の誘導体であり、AVPと同様に、腎集合管細胞に分布するバソプレシンV₂受容体を活性化し、水の再吸収を促し、尿の産生を抑制します。

一方、本剤の抗利尿作用により水分貯留が過剰になると、低ナトリウム血症が起こり、重篤な水中毒が起こる可能性があります。また、海外で本剤との因果関係が否定できないうっ血性心不全が認められています。これら副作用の発現と重篤化を避けるため、低ナトリウム血症、うっ血性心不全に関する注意事項（P.3～6）を十分に理解した上で、以下の治療の流れに従い、本剤を使用してください。

本剤の使用に際しましては、最新の電子添文並びに本資料を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

治療の流れ





重大な副作用：低ナトリウム血症

監修：有馬 寛 先生 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

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。

国内臨床試験¹⁻⁴⁾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ませんが、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ります。また、デスマ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ります。

国内臨床試験¹⁻³⁾で血清ナトリウム値が125mEq/L以下となった4/480例（0.8%）の詳細は以下の表のとおりです。

<臨床試験での発現状況>

血清ナトリウム値が125mEq/L以下となった4症例：国内臨床試験（30試験、130試験及び131試験）¹⁻³⁾

	年齢 身長 体重	ミニリンメルト		発現日	重症度	血清ナトリウム値 (mEq/L)		転帰
		投与量	投与期間			投与前	発現日	
症例1	80歳代 約165cm 約60kg	50 μ g	5日間	3日 (4日)	軽度	139	128 (4日目: 124)	中止後 回復
症例2	70歳代 約155cm 約60kg	50 μ g	4日間	3日	軽度	130	123	中止後 回復
症例3	80歳代 約160cm 約50kg	50 μ g	5日間	3日	軽度	140	123	中止後 回復
症例4	60歳代 約160cm 約50kg	50 μ g	140日間	3日 (139日)	軽度	140	132* (139日目: 121)	中止後 回復

※7日目で135mEq/L、118日目で129mEq/L、139日目で121mEq/Lとなった。

国内臨床試験における主な選択基準、除外基準、中止基準（30、130及び131試験）

選択基準

- ・20歳以上の男性患者
- ・3日間の排尿日誌から夜間排尿回数が2回以上認められる患者
- ・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（130及び131試験のみ）

除外基準

- ・習慣性又は心因性多飲症（24時間尿量>2.8L）を合併している患者
- ・心不全を合併している又はその疑いのある患者（BNP>100pg/mL）
- ・コントロール不良の高血圧を合併している患者（収縮期血圧 \geq 160mmHg又は拡張期血圧 \geq 100mmHg）
- ・腎機能不全を合併している患者〔血清クレアチニン値>1.09mg/dL又はeGFR（糸球体ろ過量推算値） \leq 60mL/分）（30試験ではeGFR<50mL/分）

- ・低ナトリウム血症を合併している患者（血清ナトリウム値<135mEq/L）
- ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）を合併している患者
- ・デスマプレシン口腔内崩壊錠に過敏症を有する又はその疑いのある患者（130及び131試験のみ）

中止基準

- ・血清ナトリウム値が125mEq/L以下を示した又は水中毒と診断された場合
- ・BNP>100pg/mLを示した場合
- ・24時間尿量が>2.8Lを示した場合

<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⁵⁾。

低ナトリウム血症のリスク最小化のために、以下の対応をお願いします。

<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P.9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、デスマプレシンとして25μgから投与を開始することを考慮してください。なお、臨床試験や公表文献から示唆された低ナトリウム血症のリスク因子については、P.11をご参照ください。
- ・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（P13、14をご参照ください）。

<本剤投与中の注意事項>

- ・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。具体的な測定方法についてはP.15をご参照ください。
- ・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。飲水量の目安については、P.16をご参照ください。

1) 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]

2) 社内資料：国内長期投与試験（131試験）[承認時評価資料]

3) 社内資料：男性患者国内後期第Ⅱ相試験（30試験）[承認時評価資料]

4) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（CS36）[承認時評価資料]

5) 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]

<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⁶⁾。
- ・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。

6) 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]

重大な副作用：うっ血性心不全

監修：大石 充 先生 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心臓血管・高血圧内科学 教授

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。

<発現状況>

国内臨床試験において、うっ血性心不全の発現は認められませんでした。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（25 μ g 1例、50 μ g超 3例）報告されています。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ります。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本剤の投与を中止し、利尿剤の投与により回復しています。

<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⁷⁾ 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。

うっ血性心不全のリスク最小化のために、以下の対応をお願いします。

<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P.9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、P.13、14をご参照ください。

<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>⁸⁾

- ・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。

7) 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) p.18

8) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「うっ血性心不全」(平成21年5月)

適切な患者選択

適応となる患者

4. 効能又は効果

男性における夜間多尿による夜間頻尿

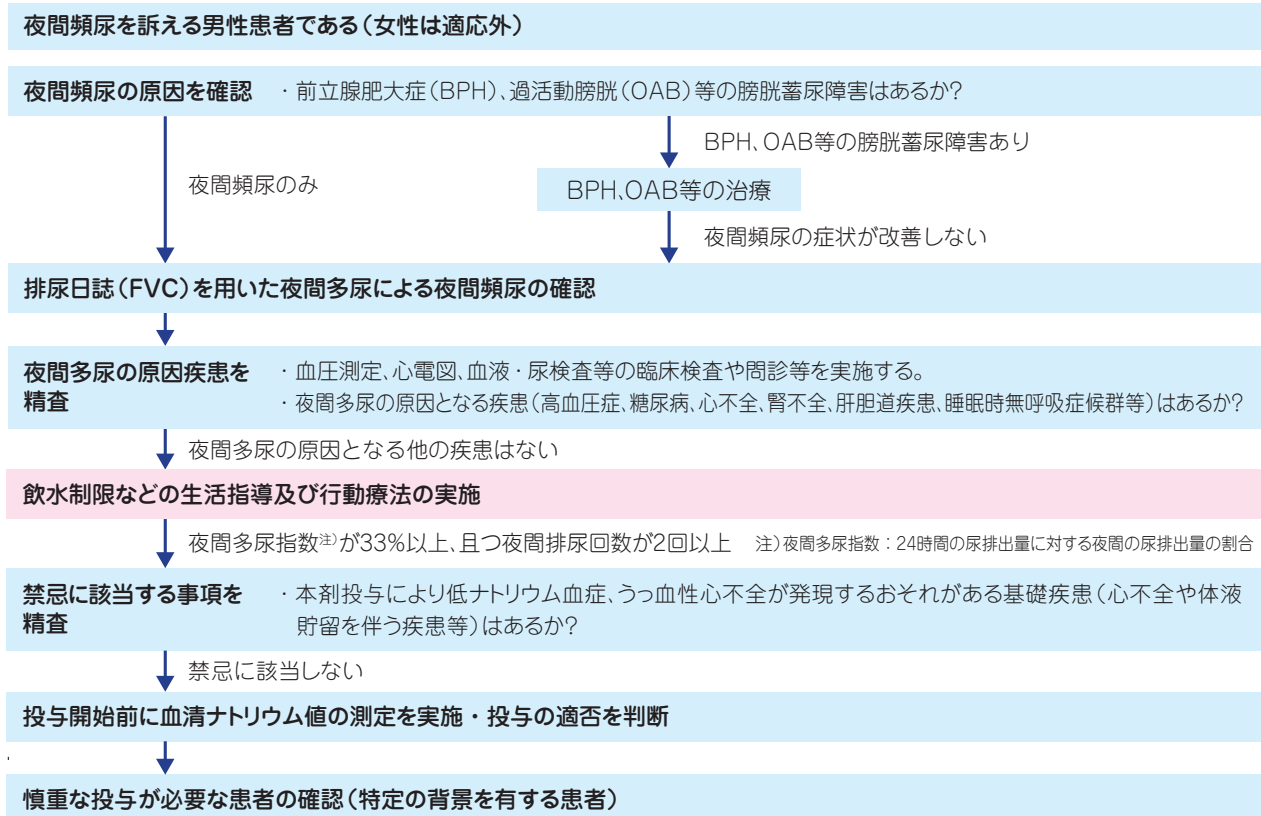
5. 効能又は効果に関連する注意

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。
- ・飲水制限などの生活指導及び行動療法を行うこと。

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

女性の夜間多尿による夜間頻尿患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（129試験）において、主要評価項目である12週間の夜間排尿回数のベースラインからの変化量でプラセボと有意差が認められなかったため、女性には投与できません。



本剤の投与対象である「夜間多尿による夜間頻尿」を確認するためには排尿日誌を用いて、夜間多尿指数と夜間排尿回数を評価します。

<排尿日誌>

・排尿日誌（FVC）は、日常生活の詳細な排尿状態を評価することができ、夜間頻尿を診断する上で最も有効かつ簡便なツールとされています⁹⁾。

就寝時間を明記することで、夜間頻尿の初期評価と治療効果判定にも活用できます⁹⁾。

（日本排尿機能学会 排尿日誌作成委員会による記録用紙）

<http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/special/?id=15894>

・夜間排尿回数とは、寝ようと思って床に入ってから起きようと思って床を離れるまでの排尿回数を意味します¹⁰⁾。すなわち、床に入って入眠するまでの排尿や早朝に覚醒し排尿した後、再び眠りたいのだがそれを妨げる排尿も含まれます¹⁰⁾。

・夜間尿量は就寝後から起床時までの排尿量の合計であり、起床後の最初の排尿量は就寝中に産生された尿であるため夜間尿量に含めます¹¹⁾。

・本剤における夜間排尿回数の確認：2回以上

<夜間多尿指数>

・夜間多尿指数は、24時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合を指します。下部尿路機能に関する用語基準¹²⁾、夜間頻尿診療ガイドライン¹³⁾では、年齢によって夜間多尿指数が異なることが示されていますが、本剤では年齢にかかわらず、この割合が33%以上の場合を夜間多尿としています。

・24時間尿量や夜間尿量は、患者に排尿の状況を排尿日誌（FVC）に記録してもらい、それをもとに計算します。

・本剤における夜間多尿の確認

$$\text{夜間多尿指数} = \frac{\text{夜間尿量}}{\text{24時間尿量 (夜間尿量 + 昼間尿量)}} \times 100 : 33\% \text{以上}$$

9) 村岡邦康：臨床泌尿器科 2015; 69(6), 448-454 [FP04087]
10) 武田正之，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; 10-12 [FP08327]
11) 鳥本一匡，他：臨床泌尿器科 2015; 69(6), 464-468 [FP04086]
12) 本間之夫，他：日本排尿機能学会雑誌 2003; 14(2), 278-289 [FP08433]
13) 笠原正登：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; 13-18 [FP08328]

禁忌

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でください。

禁忌（次の患者には投与しないでください。）	
低ナトリウム血症の患者／ 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ります。既往歴がある患者では低ナトリウム発現リスクが高いと考えられるため、投与しないでください。
習慣性／心因性多飲症の患者 （尿生成量が40mL/kg/24時間を超える）	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おそれがあります。
心不全／その既往歴／その疑いがある患者	低ナトリウム血症が発現しやすく、また、心不全が増悪又は発現するおそれがあります。
利尿薬による治療を要する体液貯留／ その既往歴のある患者	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おそれがあります。
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者	
中等度以上の腎機能障害のある患者 （クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）	血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められることから、作用持続時間が長くなる可能性があり、水分貯留等を引き起こし、重篤な副作用が発現するおそれがあります。
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、より重篤な過敏性反応が発現するおそれがあります。
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	いずれも腎臓で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作用を示します。低ナトリウム血症の発現リスクが高まる可能性があるため、本剤との併用は禁忌です。
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	海外において、デスモプレシン点鼻製剤（同種同効薬）の臨床試験で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ました。デスモプレシン製剤と副腎皮質ステロイド剤の併用により低ナトリウム血症発現のリスクが高まる可能性が否定できないことから、本剤の米国添付文書で併用禁忌とされ、それに準じて設定しました。なお、全身曝露量が少ない外用剤等を除く、注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤が併用禁忌となります。

特定の背景を有する患者

これらの背景を有する患者に対しては、患者の状態を勘案し、本剤投与あるいは本剤開始用量を十分に検討してください。また、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

合併症・既往歴等 のある患者	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	本剤の抗利尿作用により過度に水分が貯留した場合、血圧上昇により症状を悪化させるおそれがあります。
	下垂体前葉不全を有する患者	高齢の下垂体前葉不全患者の80%以上で低ナトリウム血症が報告されています ¹⁴⁾ 。
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)		腎機能障害のある患者では血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められることから、副作用の発現に注意してください。
高齢者		高齢者では尿希釈能が低下し水の排泄が低下するとともに、水分摂取後の水の排泄に時間がかかるため、水分摂取過剰により低ナトリウム血症になりやすい ¹⁵⁾ とされています。そのため、患者の状態を勘案してデスマプレシンとして25μgから投与を開始することも十分に検討してください。

14) Asano T et al. : Endocr J 2012; 59(11), 1015-1020 [FP08422]

15) Clark BA et al. : J Am Soc Nephrol 1994; 5(4), 1106-1111 [FP08423]

開始用量の選択

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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、デスマプレシンとして25 μ gから投与を開始することを考慮すること。

<投与量の目安>

通常1日1回50 μ gを投与しますが、以下のリスク因子を考慮して、低ナトリウム血症が発現しやすいと考えられる場合には25 μ g/日から投与を開始することを考慮してください。

<低ナトリウム血症のリスク因子>

国内臨床試験において、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ました。海外文献¹⁶⁾¹⁷⁾では、デスマプレシンの投与量が高いこと、高年齢（65歳以上の高齢者）、投与前の血清ナトリウム値が低いこと（135mEq/L未満）、クレアチニンクリアランスが低いこと（60mL/分未満）、関節炎や骨疾患治療薬使用（骨はナトリウムの貯蔵組織であり、骨粗鬆症や骨折に伴って慢性的な軽度の低ナトリウム血症との関連性が知られている）も低ナトリウム血症のリスクとして挙げられています。

16) Juul KV et al.: BJU Int 2017; 119(5), 776-784 [FP05896]

17) Hoorn EJ et al.: Nat Rev Endocrinol 2011; 8(1), 33-39 [FP08429]

<年齢層別、体重層別の低ナトリウム血症発現リスク>

国内臨床試験において、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ており、高齢や低体重はリスク因子である可能性が考えられます。

年齢層別：投与後^{*}の血清ナトリウム値135mEq/L未満の分布(12週評価併合解析)¹⁸⁾

	65歳未満		65歳以上	
	25μg	50μg	25μg	50μg
≤125	0% (0/88)	0% (0/76)	0% (0/93)	2.3% (2/86)
126 - 129	0% (0/88)	1.3% (1/76)	1.1% (1/93)	3.5% (3/86)
130 - 134	1.1% (1/88)	1.3% (1/76)	5.4% (5/93)	9.3% (8/86)

^{*}投与開始後の全Visitで得られた血清ナトリウム値のうち最も低い値を用いて分類

体重層別：血清ナトリウム値低下(135mEq/L未満)の発現率(男性患者併合解析)¹⁹⁾

	プラセボ n=180	25μg n=227	50μg n=253
40~50kg未満	12.5% (1/8)	28.6% (2/7)	44.4% (4/9)
50~60kg未満	0% (0/39)	7.0% (4/57)	14.8% (8/54)
60~70kg未満	1.4% (1/73)	9.6% (8/83)	10.3% (11/107)
70~80kg未満	0% (0/43)	1.9% (1/53)	1.8% (1/56)
80kg以上	0% (0/17)	0% (0/27)	7.4% (2/27)
合計	1.1% (2/180)	6.6% (15/227)	10.3% (26/253)

国内臨床試験における主な選択基準、除外基準、中止基準 (30、130及び131試験)

選択基準

- ・20歳以上の男性患者
- ・3日間の排尿日誌から夜間排尿回数が2回以上認められる患者
- ・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（130及び131試験のみ）

- ・低ナトリウム血症を合併している患者（血清ナトリウム値<135mEq/L）
- ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）を合併している患者
- ・デスマプレシン口腔内崩壊錠に過敏症を有する又はその疑いのある患者（130及び131試験のみ）

中止基準

- ・血清ナトリウム値が125mEq/L以下を示した又は水中毒と診断された場合
- ・BNP>100pg/mLを示した場合
- ・24時間尿量が>2.8Lを示した場合
- ・習慣性又は心因性多飲症（24時間尿量>2.8L）を合併している患者
- ・心不全を合併している又はその疑いのある患者（BNP>100pg/mL）
- ・コントロール不良の高血圧を合併している患者（収縮期血圧≥160mmHg又は拡張期血圧≥100mmHg）
- ・腎機能不全を合併している患者〔血清クレアチニン値>1.09mg/dL又はeGFR（糸球体ろ過量推算値）≤60mL/分）（30試験ではeGFR<50mL/分）

18) 社内資料：男性患者国内第Ⅱ相（30試験）及び第Ⅲ相（130試験）併合解析

19) 社内資料：男性患者国内臨床試験（30、130及び131試験）併合解析における体重層別低ナトリウム血症発現率

患者及びその家族に対する説明・指導

本剤の投与前に、次の点について説明してください。

低ナトリウム血症及びうっ血性心不全を避けるために

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水分摂取管理が重要であること、うっ血性心不全が発現する可能性があること等、患者及びその家族に十分説明・指導してください。

<副作用及び必要な血液検査>

- ・低ナトリウム血症及びうっ血性心不全が発現する可能性があること
- ・血清ナトリウム値測定のために指示された受診日を守り、必ず受診すること。特に、投与初期には頻回の受診が必要となること
- ・血清ナトリウム値の測定結果の確認が、患者が施設内にいないタイミングとなる場合には、測定結果が得られ次第、医師が結果を確認するとともに、135mEq/L未満の場合には患者及びその家族に連絡する可能性があることを伝え、連絡があった場合には医師の指示に従うこと

<気をつける症状>

- ・低ナトリウム血症（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投与を中断して、すぐに医師・薬剤師に連絡すること
- ・うっ血性心不全の初期症状としてみられる、下半身のむくみ（下腿浮腫）、急激な体重増加、労作時の息切れ、起座呼吸などの症状を認めた場合には本剤の投与を中断して、すぐに医師・薬剤師に連絡すること

<日常の注意>

- ・食事を含め、投与の2～3時間前より起床時までの水分の摂取は最小限とすること

具体的な水分摂取量の上限は設定していない。そのため、食事は就寝2～3時間前（すなわち本剤服用の2～3時間前）までに済ませ、その後は口渇がない限り飲水を避けること

口渇があるときは口の中を湿らす程度とすること

- ・過度の飲水を避け、他の病院などで点滴等を受ける際の水分にも注意すること
- ・以下の場合には本剤を中断すること
 - ・投与の2～3時間前より起床時まで水分を多く摂取した場合
 - ・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）が認められる場合
- ・定期的に体重測定を行うこと。3日間で2kg以上の体重増加がみられた場合は本剤の投与を中断してすぐに医師・薬剤師に連絡すること
- ・季節や生活環境の変化によって適切な飲水量も変化することから、適宜医師と相談しながら調整すること
- ・「ミニリンメルト[®]OD錠25µg、50µgカード」を常に携行すること、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・薬剤師に伝えること

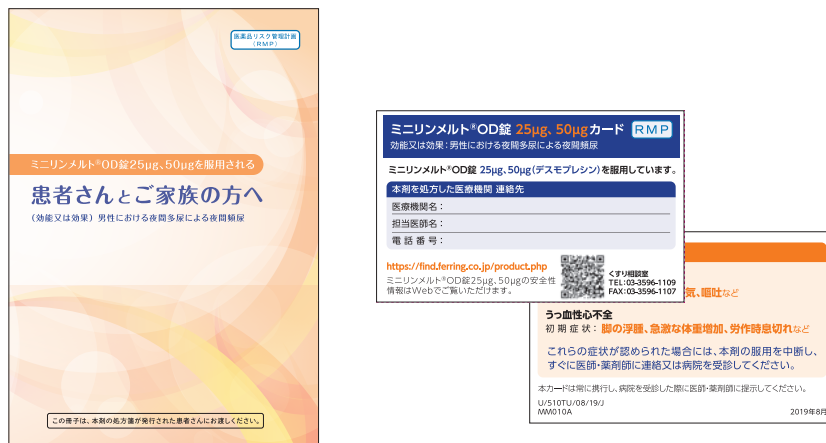
患者への説明にあたり

「ミニリンメルト®OD錠25μg、50μgを服用される患者さんにご家族の方へ」をご活用ください。

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://www.kissei.co.jp/di_enter/



<生活指導及び行動療法>²⁰⁻²²⁾

生活指導及び行動療法は、夜間多尿の初期治療として行うべき治療であり、また本剤による低ナトリウム血症の発現及び重篤化を避けるためにも重要です。

以下を参考に生活習慣の改善と行動療法について、継続的に指導してください。

(主な指導項目)

- ・水分の摂りすぎに注意する
- ・就寝前のカフェインやアルコールの摂取を控える
- ・塩分を控える
- ・規則正しい就寝・起床・食事時間を心がける
- ・脚のむくみ対策として短めの昼寝をする
- ・夕方あるいは夜間の運動（軽い散歩、ダンベル運動、スクワットなど）
- ・就寝前1時間以内のぬるめの入浴
- ・寝室の温度と湿度を調整する
- ・弾性ストッキングを使用する

20) 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: 49-59 [FP08332]

21) 後藤百万: Prog Med 2016: 36(1), 45-49 [FP08434]

22) Matsuo T et al.: Neurourol Urodyn 2019: 38(3), 927-933 [FP08185]

投与中の注意事項

血清ナトリウム値測定（血液検査）

- 低ナトリウム血症の重篤化を避けるために、投与開始前と服用開始（又は増量）から1週間以内、1ヵ月後、その後は定期的に血液検査（血清ナトリウム値測定）を行ってください。
国内長期投与試験（131試験）では、約1ヵ月毎の血清ナトリウム値測定を行いました。年齢や合併症、食事量（低栄養状態）や体重、運動量等²³⁾の患者個々の状況や変化並びに外部要因（気温の変動による飲水や塩分の変動）にも留意し、血清ナトリウム値の測定を実施してください。
また、血清ナトリウム濃度が緩やかに低下し慢性的に120mEq/L台を呈していると無症状の場合もある²⁴⁾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してください。さらに、検査結果を踏まえて迅速な対応を行ってください。
- 患者及びその家族に対しても、頻回の血液検査の必要性を説明し、検査が予定されている受診日を守るよう指導してください。

本剤投与に際しての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				

- 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、直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて対症療法を行ってください。

年齢層別：血清ナトリウム値が初めて135mEq/L未満となった時期（12週評価併合解析）¹⁸⁾

	65歳未満		65歳以上	
	25µg	50µg	25µg	50µg
1週以内	1.1% (1/88)	2.6% (2/76)	4.3% (4/93)	9.3% (8/86)
1週後~2週	0% (0/86)	0% (0/74)	0% (0/92)	2.5% (2/81)
2週後~4週	0% (0/85)	0% (0/73)	1.1% (1/92)	0% (0/80)
4週後~8週	0% (0/84)	0% (0/73)	1.2% (1/86)	2.6% (2/77)
8週後~12週	0% (0/83)	0% (0/73)	0% (0/85)	1.3% (1/75)

18) 社内資料：男性患者国内第II相（30試験）及び第III相（130試験）併合解析

23) 植田裕太郎, 他：自立支援介護学 2017: 10(2), 198-203 [FP08342]

24) 有馬 寛：日本内科学会雑誌 2014: 103(4), 849-854 [FP08435]

飲水量の評価

- ・ 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。

・ 1日の飲水量の基準²⁰⁾

- ・ 24時間尿量がおおよそ20~25mL/kgとなるような飲水指導を行う。これは1日の飲水量として、体重の2~2.5%に相当する。

ミニリンメルトの有効性の確認

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

- #### 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。

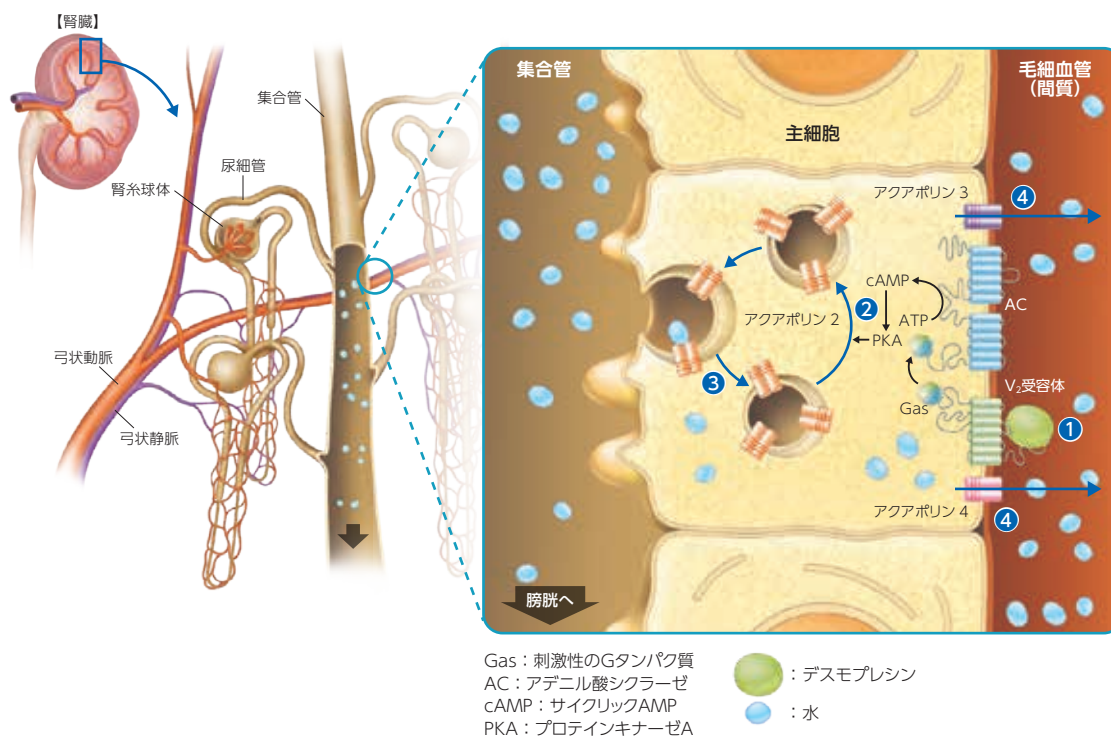
- ・ 本剤の効果は、8週から12週にプラトーに達することが示されている¹⁾ことから、投与開始後8週から12週を目安に、夜間排尿回数や夜間尿量の変化量を確認してください。
なお、効果不十分と判断された場合、25μg投与例においては50μgへの増量を、50μg投与例においては投与中止を検討してください。

1) 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]

20) 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 2009：49-59 [FP08332]

<参考> デスモプレシンの作用機序²⁵⁻³⁵⁾

- デスモプレシンは、脳下垂体後葉ホルモンであるアルギニン・バソプレシン（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す。
- デスモプレシンはAVPと同様に、腎集合管細胞に分布するV₂受容体を活性化し、水の再吸収を促進し（抗利尿作用）、就寝前投与により、夜間尿量を直接的に減少させます。
- デスモプレシンはバソプレシンV₁受容体に比べV₂受容体に対して高い選択性を有し、昇圧作用をほとんど示すことなく、用量依存的に抗利尿作用が持続します。



- ① デスモプレシンがV₂受容体に結合し、V₂受容体を活性化させる。
- ② V₂受容体活性化によりGタンパク質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）の産生を促進し、プロテインキナーゼA（PKA）を介してアクアポリン2（AQP2）の制御タンパク質をリン酸化する。
- ③ AQP2のリン酸化が開始され、水はAQP2の間隙を通過して集合管から細胞内に再吸収される。
- ④ その後、水はAQP3及びAQP4を通過して細胞内から血管側に移動する。

AQP：細胞膜に存在し、水チャンネルとして知られる四量体の膜タンパク質。水が通過できる程度の狭い間隙を有し、水分子のみを選択的に通過させることができる。

- 25) 社内資料：各種受容体に対する結合親和性
 26) 社内資料：バソプレシンV₂受容体に対する作用
 27) 社内資料：水及び尿素透過性亢進作用
 28) Kam PC et al. : Anaesthesia 2004; 59(10), 993-1001 [FP00872]
 29) Ranger GS : Int J Clin Pract 2002; 56(10), 777-782 [FP00882]
 30) Bourque CW et al. : Front Neuroendocrinol 1994 ; 15(3), 231-274 [FP00870]
 31) Schrier RW et al. : Am J Physiol 1979 : 236(4), F321-F332 [FP00889]
 32) Snyder HM et al. : Am J Physiol 1992 : 263(1Pt1), C147-C153 [FP00890]
 33) Agre P et al. : J Biol Chem 1998 : 273(24), 14659-14662 [FP00868]
 34) Nielsen S et al. : Physiol Rev 2002 : 82(1), 205-244 [FP00874]
 35) Marples D et al. : Am J Physiol 1999 : 276(3Pt2), F331-F339 [FP00873]



製造販売元

フェリング・ファーマ株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番4号

〈文献請求先〉 くすり相談室

フリーダイヤル：0120-093-168



販売元

キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野19番48号

文献請求先および問い合わせ先

〈文献請求先〉 くすり相談センター

東京都文京区小石川3丁目1番3号 TEL 0120-007-622

〈販売情報提供活動問い合わせ先〉 0120-115-737