2025年7月改訂（第13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（2019年更新版）に準拠して作成

脳下垂体ホルモン剤

ミニリンメルト®OD錠 60μg
ミニリンメルト®OD錠 120μg
ミニリンメルト®OD錠 240μg

MINIRINMELT®OD Tablets 60μg/120μg/240μg

デスモプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠

剤形	口腔内崩壊錠			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	OD錠 60μg	1錠中デスモプレシン酢酸塩水和物66μg（デスモプレシンとして60μg）		
	OD錠120μg	1錠中デスモプレシン酢酸塩水和物133μg（デスモプレシンとして120μg）		
	OD錠240μg	1錠中デスモプレシン酢酸塩水和物266μg（デスモプレシンとして240μg）		
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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	OD錠 60μg	2012年12月25日	2013年 2月22日	2013年 3月25日
	OD錠120μg	2012年 3月30日	2012年 5月29日	2012年 5月29日
	OD錠240μg	2012年 3月30日	2012年 5月29日	2012年 5月29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			
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/			

本ＩＦは２０２５年６月改訂（第５版）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25μg、50μgにつきましては、当該製品のIFをご参照ください。

(01)14987051748125

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
6．RMPの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4
1．販売名 4
2．一般名 4
3．構造式又は示性式 4
4．分子式及び分子量 5
5．化学名（命名法）又は本質 5
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
2．有効成分の各種条件下における安定性 7
3．有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目 8
1．剤形 8
2．製剤の組成 8
3．添付溶解液の組成及び容量 9
4．力価 9
5．混入する可能性のある夾雑物 9
6．製剤の各種条件下における安定性 9
7．調製法及び溶解後の安定性 10
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9．溶出性 10
10．容器・包装 10
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10

Ⅴ. 治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 17

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 37
2. 薬理作用 37

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 41
1. 血中濃度の推移 41
2. 薬物速度論的パラメータ 46
3. 母集団（ポピュレーション）解析 48
4. 吸収 48
5. 分布 50
6. 代謝 53
7. 排泄 54
8. トランスポーターに関する情報 55
9. 透析等による除去率 55
10. 特定の背景を有する患者 55
11. その他 56

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 57
1. 警告内容とその理由 57
2. 禁忌内容とその理由 57
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 58
5. 重要な基本的注意とその理由 58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 61
7. 相互作用 64
8. 副作用 66
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 69
10. 過量投与 69
11. 適用上の注意 70
12. その他の注意 70

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 72
1. 薬理試験 72
2. 毒性試験 74

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 77
1. 規制区分 77
2. 有効期間 77
3. 包装状態での貯法 77
4. 取扱い上の注意 77
5. 患者向け資材 77
6. 同一成分・同効薬 77
7. 国際誕生年月日 78
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 78
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 78
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 78
11. 再審査期間 78
12. 投薬期間制限に関する情報 78
13. 各種コード 78
14. 保険給付上の注意 79

ⅩⅠ. 文献 80
1. 引用文献 80
2. その他の参考文献 83

ⅩⅡ. 参考資料 84
1. 主な外国での発売状況 84
2. 海外における臨床支援情報 88

ⅩⅢ. 備考 90
その他の関連資料 90
1. ブリスターシートからの取り出し方 90
2. 患者向け小冊子 91

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 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。

中枢性尿崩症及び夜尿症に対するデスモプレシン製剤としての開発は、欧米において経鼻製剤から始まり、本邦においても「デスモプレシン点鼻液 0.01％協和」[注)] が 1978 年 8 月に中枢性尿崩症を効能又は効果として承認されて以降、「デスモプレシン・スプレー 2.5 協和」が 1999 年 3 月に中枢性尿崩症を効能又は効果として、また、「デスモプレシン・スプレー10 協和」が 2003 年 1 月に尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症を効能又は効果として承認され、協和キリン株式会社により製造販売されていた。その後、2020 年 4 月 27 日に、フェリング・ファーマ株式会社へ製造販売承認を承継した。「デスモプレシン・スプレー2.5 協和」については、承継に伴い 2021 年 7 月に販売名を「デスモプレシン点鼻スプレー2.5μg「フェリング」」に変更した。

欧米では経鼻製剤に続いて経口製剤が開発された。経口製剤は経鼻製剤に比べて投与や携帯が簡便であることから、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。また、経鼻製剤を投与した夜尿症患者において低ナトリウム血症の発現が経口製剤に比べて多いという報告[2)] があったことから、経口製剤が承認されている一部の国では経鼻製剤の夜尿症に対する適応が削除されるなどの措置が講じられた。そのため、欧米では、経鼻製剤に比べて経口製剤のほうが汎用されるに至っている。以上の国内外の状況を踏まえ、本邦においても剤形の選択肢を広げるとともに、より安全な製剤を医療現場に提供するため、経口製剤を開発することとした。なお、海外において経口製剤は通常の錠剤（以降、普通錠）と口腔内崩壊錠の 2 種類があるが、中枢性尿崩症や夜尿症の治療における水分摂取管理の重要性を鑑み、水なしで服薬可能な口腔内崩壊錠を選択した。2012 年 3 月にミニリンメルト®OD 錠 120μg、同 240μg が“尿浸透圧あるいは尿比重低下に伴う夜尿症”を効能又は効果として承認され、同年 12 月には“中枢性尿崩症”の効能追加とミニリンメルト OD 錠 60μg の剤形追加が承認された。
2020 年 3 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。

注）「デスモプレシン点鼻液 0.01%協和」については現在製造販売していない。

2. 製品の治療学的特性

1. ミニリンメルト®OD 錠 60μg、120μg、240μg は、本邦初のデスモプレシン経口製剤である。
   （「Ⅴ-1. 効能又は効果」参照）
2. ［夜尿症[注)]］夜尿症診療ガイドライン 2021 において、デスモプレシンは夜尿症の治療薬として推奨グレード１A と位置付けられている（〈推奨の強さ〉１：強く推奨する、〈エビデンス総体の強さ〉A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある）[3)]。また、2020 年に改訂された ICCS（国際小児尿禁制学会）の治療指針では、デスモプレシンは、生活指導排尿指導や排便習慣などの行動療法で NE が改善しない 6 歳以上の患者に対する第一選択の治療薬としている[4)]。
3. ［夜尿症[注)]］「尿浸透圧低下型」夜尿症患児に対し、投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少日数はミニリンメルトで 3.3 日、プラセボで 1.5 日と有意な減少が認められた（p＝0.009、ANCOVA）。（p.25～27）
   ［中枢性尿崩症］デスモプレシン経鼻製剤（点鼻液、スプレー剤）により症状がコントロールされている中枢性尿崩症患者に対しミニリンメルトに切り換えたところ、24 時間尿量、尿浸透圧、尿比重は、同程度にコントロールされた。（p.30～33）
   （「Ⅴ-5. 臨床成績（4）検証的試験」参照）
4. 重大な副作用として脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒、アナフィラキシーが報告されている。
   また、主な副作用は低ナトリウム血症、頭痛、腹痛、全身倦怠感、口渇、肝機能異常等であった。
   （「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.66～68）

NE: nocturnal enuresis（夜尿症）

注）ミニリンメルト OD 錠 120μg、240μg は、「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」の効能又は効果で承認されている。

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.8、15）
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.9、10）

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

ミニリンメルト® OD 錠 60μg
ミニリンメルト® OD 錠 120μg
ミニリンメルト® OD 錠 240μg

（2）洋名

MINIRINMELT® OD Tablets 60μg
MINIRINMELT® OD Tablets 120μg
MINIRINMELT® OD Tablets 240μg

（3）名称の由来

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

2．一般名

（1）和名（命名法）

デスモプレシン酢酸塩水和物（JAN）

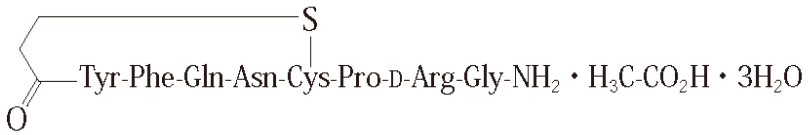
（2）洋名（命名法）

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

<table>
<tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>5℃</td><td rowspan="4">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</td><td>36 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>25℃/60％RH</td><td>24 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光安定性試験</td><td>120 万 lux･hr
200W･hr/m^2</td><td>－</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>苛酷試験
（高温下）</td><td>60℃</td><td>12 週間</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>苛酷試験
（高湿度下）</td><td>40℃/75％RH</td><td>開封</td><td>12 週間</td><td>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）</td></tr>
</table>

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

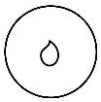
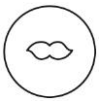
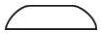
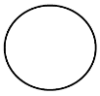
Ⅳ. 製剤に関する項目

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

注）割線無し

(3) 識別コード

なし

(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 60μg	ミニリンメルト®OD 錠 120μg	ミニリンメルト®OD 錠 240μg
有効成分	1 錠中デスモプレシン酢酸塩水和物 66μg（デスモプレシンとして 60μg）	1 錠中デスモプレシン酢酸塩水和物 133μg（デスモプレシンとして 120μg）	1 錠中デスモプレシン酢酸塩水和物 266μg（デスモプレシンとして 240μg）
添加剤	ゼラチン、D-マンニトール、無水クエン酸		

（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[5)]

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	36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2)]	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：分解生成物の総量は変化なし（ただし、一部の分解物量が規格外となった）。性状、崩壊試験、デスモプレシン含有量は変化なし
苛酷試験[注3)]（高湿度下）	40℃/75%RH	ブリスターシート穴あけ	4、8、12、18週（性状は1週時点も実施）	1週から徐々に黄変（規格外）となり、分解生成物の総量は8週で、含量は18週で規格外となった。

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、崩壊試験、含量を、苛酷試験においては性状、純度試験、含量を測定した。）

注1）60μg製剤、120μg製剤、240μg製剤
注2）120μg製剤
注3）480μg製剤（国内未承認）

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：水並びに pH1.2、5.5 及び 6.8 の緩衝液（900mL）

・パドル回転数：100rpm、試験液：pH6.8 の緩衝液（900mL）

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

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 60μg：100 錠［10 錠（ブリスター）×10］

ミニリンメルト®OD 錠 120μg：100 錠［10 錠（ブリスター）×10］

ミニリンメルト®OD 錠 240μg：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 〈製剤共通〉 　中枢性尿崩症 〈OD錠 120μg、OD錠 240μg〉 　尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

【解説】

〈夜尿症〉

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）において、デスモプレシン口腔内崩壊錠（120 及び 240μg）群の主要評価項目である投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数は、投与直前 14 日間あたりの夜尿日数（ベースライン）に比べ、デスモプレシン口腔内崩壊錠群ではプラセボ群に比べ有意な夜尿日数の減少が認められた（p＝0.009、ANCOVA）。副次評価項目である投与第 1～2 週の夜尿日数のベースラインからの減少量もプラセボ群に比べ有意な減少が認められた（ANCOVA、p=0.018）。

同じ試験デザインで実施されたデスモプレシン経鼻製剤の第Ⅲ相試験（8008-9907 試験）との比較において、主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても、両試験で同様の結果が得られ、デスモプレシン口腔内崩壊錠は、デスモプレシン経鼻製剤に類似の有効性を示した。国内及び海外臨床試験で報告された安全性に関する成績から、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 及び 240μgの忍容性及び安全性プロファイルが確認された。国内臨床試験では、デスモプレシン経鼻製剤と比較して、デスモプレシン口腔内崩壊錠で安全性上の懸念を新たに生じさせる有害事象の発現はなかった。参考資料とした海外臨床試験との比較においては、日本人と外国人の安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。以上の結果から、本剤の効能又は効果をデスモプレシン･スプレー10 協和と同様、「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」とした。

〈中枢性尿崩症〉

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）において、デスモプレシン経鼻製剤（点鼻液、スプレー剤）により中枢性尿崩症の薬力学的パラメーター（尿量、尿浸透圧及び尿比重）がコントロールされている日本人中枢性尿崩症患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠に切り換えた。切り換えによる 24 時間尿量の平均変化量（平均値±標準偏差）は切り換え投与後 4 週目で－306.8±771.8mL（95%CI：－678.8～65.1）であった。また、尿浸透圧及び尿比重の切り換えによる変化量は､切り換え投与後 4 週目でそれぞれ 107.6±254.4mOsm/kg（95%CI：－15.0～230.2）、0.0029±0.0087（95% CI：－0.0012～0.0071）となり、24 時間尿量、尿浸透圧、尿比重は、本剤投与により経鼻製剤の治療時と同程度にコントロールされた。

以上の結果及び海外臨床成績の結果から、デスモプレシンとして 1 回 60～120μg を 1 日 1～3 回経口投与し、投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μg までとし、1 日投与量は 720μg を超えないとした場合、忍容性及び安全性プロファイルは良好であると判断し、本剤の効能又は効果をデスモプレシン・ス

プレー2.5 協和[注1)]、デスモプレシン点鼻液 0.01%協和[注2)]と同様、「中枢性尿崩症」と設定した。

注 1)「デスモプレシン・スプレー2.5 協和」については、承継に伴い 2021 年 7 月に販売名を「デスモプレシン点鼻スプレー2.5μg「フェリング」」に変更した。

注 2)「デスモプレシン点鼻液 0.01%協和」については現在製造販売していない。

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

〈夜尿症〉

5.1 本剤は原則として6歳以上の患者に使用すること。
［9.7、17.1.1参照］

5.2 本剤使用前に観察期を設け、起床時尿を採取し、夜尿翌朝尿浸透圧の平均値が800 mOsm/L以下あるいは尿比重の平均値が1.022以下を目安とし、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認すること。［17.1.1参照］

〈中枢性尿崩症〉

5.3 多飲・多尿・低比重尿を示す疾患として中枢性尿崩症（バソプレシン感受性尿崩症）・心因性多飲症・腎性尿崩症・高カルシウム血症に基づく多尿症がある。これら各種疾患に基づく多尿を鑑別し、バソプレシン欠乏による尿崩症のみに使用すること。

【解説】

〈夜尿症〉

5.1 国内の臨床試験においては、6 歳以上の患者を対象に有効性が確認されていることから記載した。

5.2 本剤は、臨床試験の結果から尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症に高い効果を示していることから、本剤投与前に観察期間を設け尿浸透圧あるいは尿比重を確認したうえで投与を開始すること、また、投与の継続につき確認することが、適正使用を推進すると考え、記載した。

〈中枢性尿崩症〉

5.3 本剤においても多尿症との鑑別診断、水出納のバランスは重要であり、デスモプレシン点鼻スプレー2.5μg「フェリング」の使用上の注意と同様に、記載した。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして1回60～120μgを1日1～3回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1回投与量は240μgまでとし、1日投与量は720μgを超えないこと。

(1) 用法及び用量の解説

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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 例で検討した第Ⅰ相試験（FE992026 CS32 試験）で、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120μg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[注 1)]。

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）

〈中枢性尿崩症〉

日本人健康成人男性 16 例で検討した第Ⅰ相試験（FE992026 CS32 試験）で、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120μgは薬物動態に対して食事の影響を受けることがわかった[注 2)]。国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）において、1 日投与量の範囲は 120～360μg/日と、中枢性尿崩症の疾患特性から投与用量には個人差が大きかったという結果及び企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。（「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）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

国内で健康成人男性を対象に実施した第Ⅰ相試験（FE992026 CS32 試験）の薬力学的検討において、健康成人に本剤 60、120、240μg[注 1)]（各 6 人）を水負荷の条件下で単回経口投与した際、投与量 60、120、240μgでは用量に応じたAUC及びC_{max}の増加が認められ、本剤 240μgまでの忍容性が示された。

また、8008RTS-002 試験において、日本人健康成人男性（26 例）にデスモプレシン経鼻製剤（スプレー10 協和）20μg（10μg、2 噴霧）を投与した際の薬物動態について、デスモプレシン経鼻製剤（冷所保存）20μg群のPKパラメータとデスモプレシン口腔内崩壊錠 240μgのAUC、C_{max}は類似しており、デスモプレシン口腔内崩壊錠 240μgは、デスモプレシン経鼻製剤の 20μgに相当すると考えられた。

経鼻製剤の用法及び用量が、10μgで開始し、効果不十分な場合 20μgに増量することから、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）では本剤開始用量を 120μgとし、効果不十分な場合 240μgに増量することと設定して検討を行ったところ、デスモプレシン口腔内崩壊錠（120 及び 240μg）群の主要評価項目である投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数は、投与直前 14 日間あたりの夜尿日数（ベースライン）に比べ、デスモプレシン口腔内崩壊錠群ではプラセボ群に比べ有意な夜尿日数の減少が認められた（p＝0.009、ANCOVA）。副次評価項目である投与第 1～2 週の夜尿日数のベースラインからの減少量もプラセボ群に

比べ有意な減少が認められた（ANCOVA、p=0.018）。安全性の観点からも、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120、240μgの忍容性及び安全性プロファイルが確認された。
以上より、年齢や体格に差があることに基づき、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症において本剤 120μgから投与を開始し、効果不十分な場合に 240μgに増量することと設定した。

〈中枢性尿崩症〉

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）で、デスモプレシン経鼻製剤により中枢性尿崩症の薬力学的パラメーターがコントロールされている成人及び小児患者を対象に、経鼻製剤から本剤 60μgの 1 日 3 回投与に切り換え、尿量のコントロールが適切でない場合は適宜増減（60-720μg）し、4 週間投与した[注 2)]。ただし、最大用量は 720μg/日までとした[注 2)]。その結果、主要評価項目の 24 時間尿量、副次評価項目の尿浸透圧及び尿比重は、本剤投与により経鼻製剤の治療時と同程度にコントロールされていた。18 歳未満の小児群と 18 歳以上の成人群で層別した結果についても、両群ともに本剤により経鼻製剤投与時と同程度の抗利尿作用が認められた。
投与 2 週後及び投与 4 週後の本剤投与量の中央値はいずれも 180μg/日（範囲：120-360μg/日、1 日 2 回又は 3 回投与）であった。また、抗利尿効果を維持するために 360μg/日を超える用量を必要とした症例はなかった。副作用として低ナトリウム血症（血中ナトリウム減少を含む）7 例（35.0%）が認められ、そのほとんどが 4 日間の用量調節期間（Day 2～Day 5、3 例 3 件）又は、用量調節期間終了後（退院後）の投与期間 7 日間に発現した（3 例 3 件）。退院後の投与期間 8 日以降に発現したのは、2 例 2 件であった。重篤な有害事象として中等度の低ナトリウム血症が 1 例に認められた。
以上より、本剤の中枢性尿崩症に対する用量及び用法として、中枢性尿崩症の成人及び小児患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠を通常、1 回 60～120μg、1 日 1～3 回にて経口投与し、患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減し、1 日投与量は 720μg を超えないことと設定した。

注 1）本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。
4. 効能又は効果（一部抜粋）
〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉
尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症
6. 用法及び用量（一部抜粋）
〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉
通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 120μg から経口投与し、効果不十分な場合は、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 240μg に増量することができる。
注 2）本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。
4. 効能又は効果（一部抜粋）
中枢性尿崩症
6. 用法及び用量（一部抜粋）
〈中枢性尿崩症〉
通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μg を 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μg までとし、1 日投与量は 720μg を超えないこと。

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

〈効能共通〉

7.1 低ナトリウム血症の発現を防止するため、低用量から本剤の投与を開始すること。また、投与量の増量は慎重に行うこと。［11.1.1参照］

7.2 本剤を食後投与から食前投与に変更した場合、投与後に血漿中デスモプレシン濃度が高くなり有害事象の発現リスクが上昇する可能性があることに留意して、患者ごとに本剤の投与と食事のタイミングを検討すること。［16.2.1参照］

7.3 食直後投与では目的とする有効性が得られない可能性があるため、食直後の投与は避けることが望ましい。［16.2.1参照］

7.4 夜尿症及び中枢性尿崩症の治療における水分摂取管理の重要性を考慮し、本剤は水なしで飲むこと。なお、本剤は口の中（舌下）に入れると速やかに溶ける。

〈夜尿症〉

7.5 本疾患は年齢とともに自然に軽快、治癒する傾向がみられるので、定期的（3ヵ月前後）に治療を1～2週間中止して患者の夜尿状況を観察するなど、漫然と本剤の投与を継続しないこと。

〈中枢性尿崩症〉

7.6 小児の中枢性尿崩症の治療において本剤60μg投与で過量投与が懸念される場合は、デスモプレシン経鼻製剤の使用を考慮すること。［9.7参照］

【解説】

〈効能共通〉

7.1 デスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り換え例及び新規治療例のいずれにおいても、低ナトリウム血症発現のリスクを低減させるために、本剤の投与を低用量から開始し、慎重に用量調節する必要があるため、記載した。

7.2、7.3 食事の影響試験において、本剤の血中濃度は食事により影響を受け、空腹時と比較して、食後で血中濃度の低下が認められた。したがって、本剤を食後投与から食前投与に変更した場合、本剤の血中濃度が高くなり有害事象の発現リスクが上昇する可能性があること、また、食直後投与では目的とする有効性が得られない可能性があることから、記載した。

7.4 ミニリンメルトOD錠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。夜尿症及び中枢性尿崩症の治療において、不要な水分摂取を控えることが望ましいことから設定した。本剤でのヒト口腔粘膜からの吸収を検討した報告はないが、動物試験[6]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いる。（「Ⅶ-4. 吸収（2）吸収部位」参照）また、本剤 120μg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[7]があることから、本剤は口腔内で唾液により崩壊させ、水なしで服用することを推奨している。なお、本剤は消化器でも吸収されるため「舌下錠」ではなく「口腔内崩壊錠」と位置づけられる。

〈夜尿症〉

7.5 本剤は、臨床試験の結果から尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症に高い効果を示していることから、本剤投与前に観察期間を設け尿浸透圧あるいは尿比重を確認したうえで投与を開始すること、また、投与の継続につき確認することが、適正使用を推進すると考え、記載した。

〈中枢性尿崩症〉

7.6 小児の中枢性尿崩症の治療においては、1 回投与量として本剤 60μgよりも低用量での本剤の投与が必要になる可能性があることから、記載した。

＜参考：文献に記載の中枢性尿崩症に対するデスモプレシン投与開始方法等＞

1．投与方法

（1）一晩に 1 回トイレに起きる位の量で投与開始する[8)]。

（2）夜間にゆっくり眠れ、昼間に作用が一時切れる位の投与量となるよう調整する[8)]。
低ナトリウム血症を回避するため、次の投与タイミングの直前に多尿がしばしば（毎日ではなく）出現するようにする[9)]。

（3）昼間に何回もトイレに行くようであれば、朝の投与量を増量する[8)]。

2．留意点

（1）デスモプレシン投与で尿量が減少しているにもかかわらず、多量の飲水が習慣となっていることがあるので、投与開始当初は毎朝体重をはかり成人の場合 1kg以上の体重増加は注意するように指導する。1kg以上の体重増加の際は投与量を減量し、さらに体重が増加するときは血清ナトリウム値を測定する（低ナトリウム血症の確認）[10)]。

（2）軽度中枢性尿崩症患者においては、1 日の尿量のもっとも多い時間帯に合わせて、1 回投与することで 1 日効果が期待できる場合がある[11)]。

（3）小児の中枢性尿崩症患者においては、年齢や体格、残存する尿濃縮力などから至適用量を予測することは難しいため、症例毎に至適用量を決める必要がある[9)]。

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	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
参考	バイオアベイラビリティ（BA）［海外・第Ⅰ相］	FE992026 CS004	絶対的 BA、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 4 期クロスオーバー	本剤：200、400、800μg（経口投与） デスモプレシン：2μg（静脈内投与）	健康成人	単回
参考	比較 BA 及び生物学的同等性（BE）［海外・第Ⅰ相］	FE992026 CS019	デスモプレシン普通錠と本剤の BE、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 4 期クロスオーバー	本剤：240μg（経口投与） デスモプレシン普通錠：200μg 2 錠（経口投与）	健康成人	単回
参考	比較 BA 及び生物学的同等性（BE）［海外・第Ⅰ相］	FE992026 CS020	デスモプレシン普通錠と本剤の相対的 BA、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	本剤：240μg（経口投与） デスモプレシン普通錠：200μg 2 錠（経口投与）	健康成人	単回
参考	薬物相互作用［海外・第Ⅰ相］	MICP96-1	デスモプレシン普通錠とエリスロマイシン、ロペラミドとの相互作用の検討	非盲検 無作為化 3 期クロスオーバー	デスモプレシン普通錠：エリスロマイシンの最終投与後 1 時間に 200μg2 錠（経口投与） エリスロマイシン：普通錠投与の 3 日前から 250mg を 1 日 4 回 3 日間（経口投与） ロペラミド：普通錠投与の 24 時間前、12 時間前、1 時間前の 3 回に 4mg（経口投与）	健康成人	単回
評価	薬物動態（PK）／薬力学（PD）［国内・第Ⅰ相］	FE992026 CS32	PK/PD、安全性の検討	単盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 水負荷	本剤：60、120、240μg及びプラセボ（経口投与）	健康成人	単回
評価	薬物動態（PK）［国内・第Ⅰ相］	000032	PK に及ぼす食事の影響、性差、安全性の検討	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	本剤：120μg（経口投与）	健康成人	単回
評価	生物学的同等性（BE）［国内・第Ⅰ相］	8008RTS-002	室温保存製剤と冷所保存製剤の BE、安全性の検討	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	デスモプレシン経鼻製剤（KW-8008RTS スプレー、KW-8008 スプレー）：20μg（経鼻投与）	健康成人	単回
参考	薬物動態（PK）［海外・第Ⅰ相］	FE992026 CS021	PK の用量-曝露量線形性、PK、安全性、忍容性の検討	非盲検 無作為化 3 期クロスオーバー	本剤：60、120、240μg（経口投与）	健康成人	単回

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

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

資料区分	試験の種類［国内/海外・相］	試験番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
参考	有効性、安全性［国内・第Ⅲ相］	KHK-1	有効性、安全性の検討	非盲検	デスモプレシン経鼻製剤（点鼻液）：100μg/mL（経鼻投与）	中枢性尿崩症	2年3ヵ月
参考	有効性、安全性［国内・第Ⅲ相］	KHK-2	有効性、安全性の検討	非盲検	デスモプレシン経鼻製剤（スプレー剤）：0.125mg/5mL（経鼻投与）	中枢性尿崩症	4週
参考	有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	Cunnah, 1986	デスモプレシン普通錠の中枢性尿崩症患者における有効性の検討	非盲検	単回投与試験：デスモプレシン溶液50、100μg（経口投与） 長期投与試験：デスモプレシン普通錠100μg（経口投与）	中枢性尿崩症	単回 6ヵ月
参考	有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	45A01/AHs/AF/002	有効性、安全性の検討	非盲検	デスモプレシン普通錠：100、200μg(経口投与)	中枢性尿崩症	12ヵ月
参考	有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	45A01/AHs/MH/003	有効性、安全性の検討	非盲検 用量調節	デスモプレシン普通錠：100、200μg(経口投与)	中枢性尿崩症	18ヵ月
参考	有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	45A01/PR/3	有効性、安全性の検討	非盲検 用量調節	デスモプレシン普通錠：100、200μg(経口投与)	中枢性尿崩症	30ヵ月
参考	有効性、安全性［海外・第Ⅲ相］	45A01/001/BSg/10 years follow-up	有効性、安全性の検討（10年後追跡調査）	非盲検	デスモプレシン普通錠：100～600μg(経口投与)	中枢性尿崩症	10年

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験（FE992026 CS32）[12)]

日本人健康成人男性（各 6 例）に、本剤 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、有害事象として血中ナトリウム減少が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、白血球数減少が 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（白血球数減少）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下記のとおりである。
6. 用法及び用量
〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉
通常、1日1回就寝前にデスモプレシンとして120μgから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスモプレシンとして240μgに増量することができる。
〈中枢性尿崩症〉
通常、デスモプレシンとして1回60～120μgを1日1～3回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1回投与量は240μgまでとし、1日投与量は720μgを超えないこと。

(3) 探索的試験

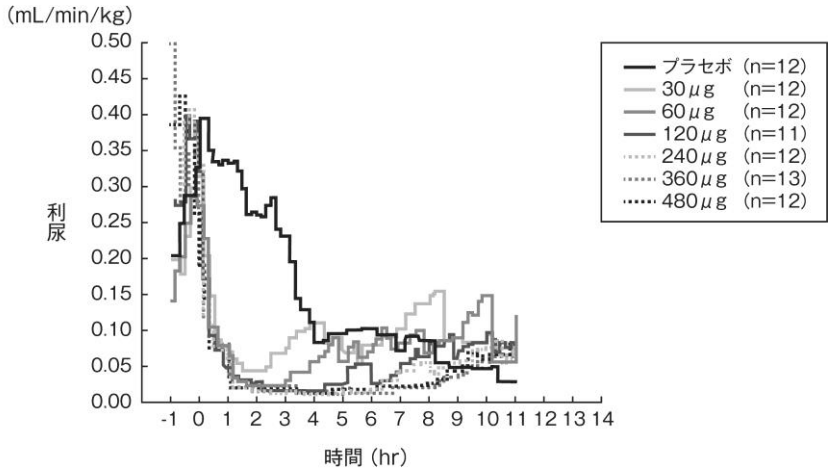
用量反応探索試験

＜参考：海外データ（実施国：ベルギー、スウェーデン）＞

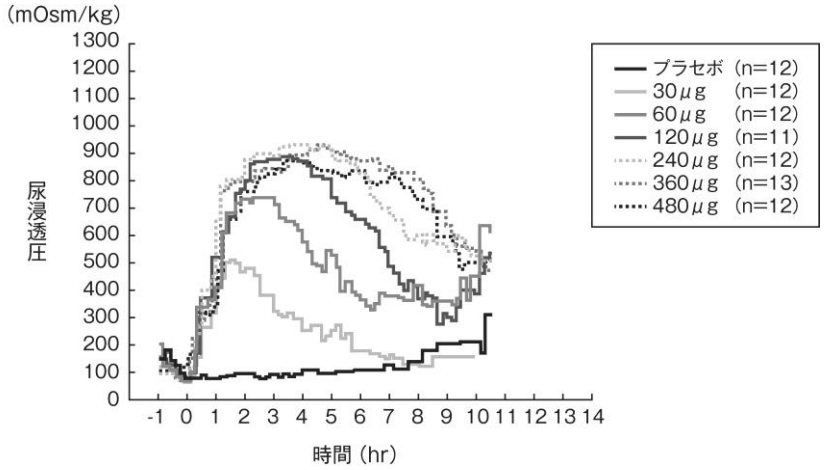
（デスモプレシン口腔内崩壊錠：FE992026 CS006）[13)]

目的：デスモプレシン口腔内崩壊錠 30～480μgの薬力学的効果を検討する	
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験
対象	一次性夜尿症患者（84 例）
主な登録基準	1. 6 歳以上 12 歳以下の男性又は女性患者 2. BMI（body mass index）が 14kg/m^{2}以上 25kg/m^{2}以下の患者 3. 一次性単一症状性夜尿症患者 4. 2 週間の観察期間中に平均 3 回以上/週の夜尿がある患者
主な除外基準	1. 器質性泌尿器疾患、昼間尿失禁、尿崩症、持続性の尿路感染、デスモプレシンに対する過敏症、評価を妨げる可能性がある臨床的に問題となる腎、肝、消化管、肺、心血管系、内分泌系又は神経系疾患の合併又は既往、全身性抗生物質を継続使用している、尿濃度に影響を及ぼす利尿薬又はその他の薬物使用、あるいは運動亢進に対する治療を受けている患者 2. 本治験前の 30 日間に、他の治験薬又は医療器具の治験に参加した、デスモプレシンや副交感神経遮断薬／抗ムスカリン薬などの夜尿症に対する薬物治療を受けた、又は条件付け療法を開始した患者
試験方法	デスモプレシン口腔内崩壊錠 30、60、120、240、360 及び 480μg又はプラセボの単回投与
主要評価項目	効果の持続時間、投与後の尿量、投与後の尿浸透圧

結果	**主要評価項目** ・効果の持続時間:プラセボ群では尿浸透圧に対する実際的な効果がなく、作用の持続は認められなかった。これに対して、本剤群では、用量の増加に伴って効果持続時間は延長したが、240μgを超える用量では効果持続時間の延長の程度は限られていた。 ・投与後の尿量：高用量群（240、360 及び 480μg/日群）において尿量が同程度の最小レベルであったことから、最大効果に達したことが示唆された。 ・投与後の尿浸透圧：最低用量である 30μg群を除くすべての用量群で投与 60 分後に平均最大尿浸透圧は 800mOsm/kgを超え、60μgを投与された患者の 50%で 800mOsm/kgを超える最大尿浸透圧が得られた。最大尿浸透圧、効果持続中の平均尿浸透圧、尿浸透圧の$AUC_{0\text{-}10\ hours}$について、用量と反応の間に明確な関係が見られ、240、360 及び 480μg/日群の差はほとんど無かった。



クレアチニンで補正した利尿の推移



尿浸透圧の推移

副作用

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

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

注）本剤の承認されている効能又は効果は下記のとおりである。

4. 効能又は効果（一部抜粋）

〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6. 用法及び用量（一部抜粋）

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

＜参考：海外データ（実施国：カナダ）＞

（デスモプレシン口腔内崩壊錠：CLN10.3.26）[14)]

目的：デスモプレシン口腔内崩壊錠120、240及び360μg/日の有効性及び安全性を検討する	
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	一次性夜尿症患者（132例）
主な登録基準	1. 5歳以上16歳以下の男性又は女性患者 2. BMI（body mass index）が14kg/m^{2}以上25kg/m^{2}以下の者 3. 2週間の前観察期間における1週間あたりの平均夜尿日数が3日以上であり、一次性単一症状性夜尿症の確定診断がなされた患者 4. 尿意切迫感、頻尿（日中の排尿回数が7回を超える）、排尿遅延又は排尿回数減少（日中の排尿回数が3回未満）、排尿障害（排尿痛又は尿勢低下）及び／又は昼間尿失禁（週2回以上）などの日中の症状がない患者
主な除外基準	1. 器質性泌尿器疾患、昼間尿失禁、多飲症、尿崩症、持続している尿路感染、評価を妨げる可能性がある臨床的に問題となる腎、肝、胃腸、肺、心血管、内分泌又は神経疾患のある患者又はこれらの疾患の既往歴のある患者 2. 全身性抗生物質を継続使用している、尿濃度に影響を及ぼす利尿薬又はその他の薬物使用、もしくは、膀胱の活動性亢進に対する治療を受けている患者 3. 本治験前の30日間に、他の治験薬又は医療機器の治験に参加した患者
試験方法	デスモプレシン口腔内崩壊錠120、240及び360μg/日を投与。試験期間は、前観察期間14日間（ベースライン）、用量漸増期12日間、維持期42日間（投与13～54日）。
主要評価項目	投与第54日の直前14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量
副次評価項目	夜尿日数の減少率、並びに反応例（夜尿日数の90%以上の減少）、部分反応例（50%以上、90%未満の減少）及び無反応例（50%未満の減少）の割合
結果	**主要評価項目** 投与第54日の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量（平均±標準偏差）は、本剤群が3.2±4.7日、プラセボ群が2.7±4.6日で、両群間に有意差は認められなかった（治験実施医療機関を変量効果、性別及び年齢群（5～8歳、9～11歳、12～16歳）を共変量とするMIXEDモデルを用いたANCOVA）。
	副次評価項目 両群間に有意差はみられなかった。
	副作用 特に安全性において問題となるものは認められなかった。

14）社内資料：小児一次性夜尿症における有効性と安全性の検討

注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6. 用法及び用量（一部抜粋）

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

国内第Ⅲ相試験（デスモプレシン口腔内崩壊錠：FE992026 CS35）[15)]

目的：小児の「尿浸透圧低下型」夜尿症患者におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性と安全性を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討する。	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間二重盲検、用量漸増試験
対象	「尿浸透圧低下型」夜尿症症例（年齢 8.1±1.5 歳［平均値±標準偏差］、年齢範囲 6～11 歳）89 例
主な登録基準	1.「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症と診断されている患者（夜尿の見られた翌朝起床時（起床後 1 時間以内）の尿浸透圧の平均値が 800mOsm/L以下あるいは尿比重の平均値が 1.022 以下） 2. 性別は不問、年齢が 6 歳以上、16 歳未満の患者（同意取得時） 3. 前観察期間 4 週間のうち治験薬投与開始日の直前 14 日間（以下、ベースライン）に 10 日以上の夜尿を有する患者で、かつ各々の 1 週間に 4 日以上の夜尿を有する患者 4. 夜尿症に対するデスモプレシン以外の薬物療法を行っている場合は、治験薬投与の 4 週間以上前、すなわち前観察開始時より休薬し、治験期間を通して投与中止が可能な患者
主な除外基準	1. 遺尿症の基礎疾患を有する患者 2. デスモプレシン経鼻製剤の使用経験のある患者 3. 抗生物質の全身投与、抗利尿薬又は尿濃度に影響を与える薬剤の投与、もしくは膀胱の活動性亢進に対する薬物療法を行っている患者 4. 就寝 2 時間前より水分摂取制限が不可能な患者（精神神経疾患（精神遅滞を含む）を有する患者）
試験方法	プラセボを対照とする漸増法で、1日1回就寝前にデスモプレシン口腔内崩壊錠120μg（又はプラセボ）を2週間経口投与、十分な効果が認められた場合は同用量を更に2週間継続し、十分な効果が認められない場合はデスモプレシン口腔内崩壊錠240μg（又はプラセボ）を2週間投与した。
主要評価項目	ベースライン期からの投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数減少量
副次評価項目	投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量 投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数から投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数の減少量

結果

主要評価項目

投与第3～4週の14日間あたりの夜尿日数は、投与直前14日間あたりの夜尿日数（ベースライン）に比べ、本剤群で3.3日、プラセボ群で1.5日の減少が認められたことから、本剤群ではプラセボ群に比べ有意な夜尿日数の減少が認められた（p＝0.009、夜尿日数の差を従属変数、性別、年齢、ベースライン期の夜尿日数、薬剤を独立変数としたANCOVA）。［本剤群において、診断が腎性尿崩症に変更された1例を有効性解析対象から除外した］

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

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

従属変数：ベースラインと比較した投与第 3～4 週における夜尿日数の差
独立変数：性別（男性、女性）、年齢区分（6≦x≦9、10≦x≦15）、ベースラインの夜尿日数区分（10≦x≦13、x＝14）、治療群（本剤群、プラセボ群）

副次評価項目

投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、投与第 3～4 週の夜尿日数のベースラインからの減少量と同様に両群間に有意差が認められた（p＝0.018、夜尿日数の差を従属変数、性別、年齢、ベースライン期の夜尿日数、薬剤を独立変数とした ANCOVA）。

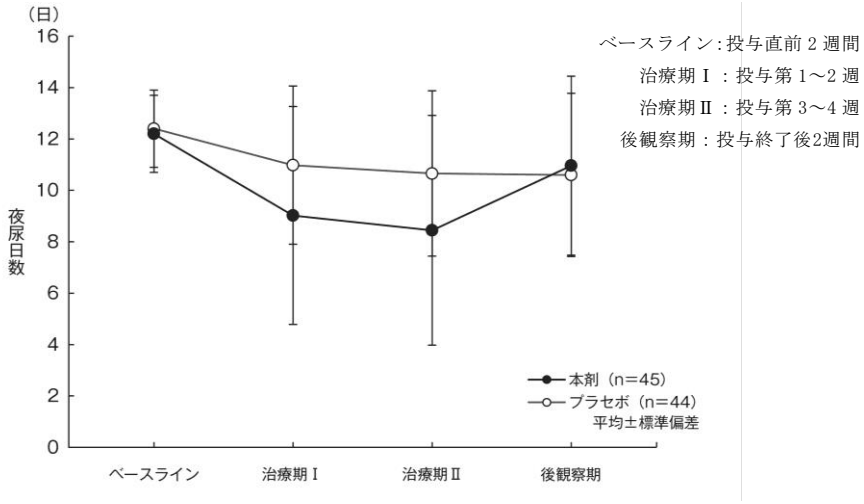
投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数の ベースラインからの減少量（FAS）

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

従属変数：ベースラインと比較した投与第 1～2 週における夜尿日数の差
独立変数：性別（男性、女性）、年齢区分（6≦x≦9、10≦x≦15）、ベースラインの夜尿日数区分（10≦x≦13、x＝14）、治療群（本剤群、プラセボ群）

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

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

<table>
<tr>
<td>結果</td>
<td>


各治療期における夜尿日数
</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>
副作用
副作用は、本剤群45例中1例（2.2%）、プラセボ群44例中2例（4.5%）に発現した。副作用の内訳は、本剤群では腹痛、倦怠感が各1例（2.2%）、プラセボ群では熱感、血中カルシウム減少が各1例（2.3%）であった。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は報告されなかった。
<table>
<tr><td></td><td>本剤
（n＝45）</td><td>プラセボ
（n＝44）</td></tr>
<tr><td>副作用発現例数</td><td>1 例（2.2%）</td><td>2 例（4.5%）</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

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

国内第Ⅲ相試験（デスモプレシン経鼻製剤：8008-9907）[16)]

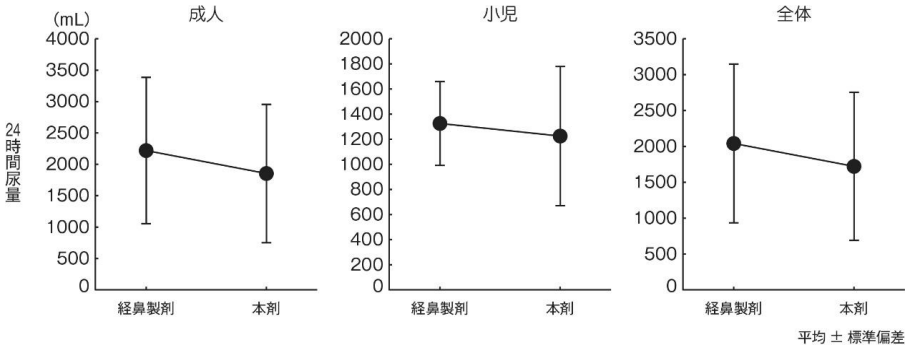
目的：デスモプレシン経鼻製剤 10～20μg/日の有効性及び安全性を検証する	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検群間比較、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	尿浸透圧低下型夜尿症患者（152 例）
主な登録基準	1. 前観察期間の 2 週間（ベースライン）に 10 日以上の夜尿頻度を示す患者で、かつ各々の 1 週間では 4 日以上の夜尿頻度を示す患者 2. 年齢が 6 歳以上、15 歳以下の患者（性別は問わない）
主な除外基準	1. 二次性夜尿症（1 年以上夜尿消失後の再発例）の患者 2. 昼間遺尿のある患者 3. 就寝 2 時間前より飲水制限が不可能な患者 4. 腎・泌尿器の器質的疾患及び尿路感染症を有する患者 5. 尿崩症、糖尿病、下垂体前葉機能不全などの内分泌疾患を有する患者 6. 鼻汁又は鼻閉症状を有し、スプレー投与に支障をきたす患者
試験方法	投与第 1～2 週（14 日間）に、デスモプレシン経鼻製剤 10μg/日（デスモプレシン酢酸塩水和物として 10μg）又はプラセボを投与。投与第 1～2 週に十分な効果（75%以上の夜尿日数の減少）がみられ、安全性に問題がない場合は、投与第 3～4 週（14 日間）に移行し、10μg/日又はプラセボを継続投与。十分な効果（75%以上の夜尿日数の減少）が得られず、安全性に問題がない場合は、投与第 3～4 週で 20μg/日又はプラセボを投与。
主要評価項目	投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量
副次評価項目	投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量、及び投与第 1～2 週と比較した投与第 3～4 週における夜尿日数の減少量
結果	**主要評価項目** 投与第 3～4 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、実薬群で 4.3±4.1 日（平均±標準偏差）、プラセボ群で 1.7±3.1 日であり、両群間に有意差が認められた（t 検定〔Welch 検定〕：p＜0.001）。実薬群とプラセボ群の夜尿日数の減少の差は 2.6 日と推定された（95%CI：1.5～3.8）。
	副次評価項目 投与第 1～2 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、実薬群で 3.8±3.9 日、プラセボ群で 1.3±2.5 日であり、投与第 3～4 週の夜尿日数のベースラインからの減少量と同様に有意差が認められた（t 検定〔Welch 検定〕：p＜0.001）。 投与第 1～2 週の夜尿日数の平均値は、実薬群及びプラセボ群それぞれ、8.5±4.5 日及び 11.3±3.1 日、投与第 3～4 週では、それぞれ 8.0±4.8 日及び 10.9±3.6 日であった。投与第 1～2 週と投与第 3～4 週の夜尿日数減少量の差は、実薬群 0.5±2.9 日、プラセボ群 0.4±2.2 日であった（t 検定：p＝0.877、Wilcoxon の 2 標本検定：p＝0.892）。
	副作用 副作用の発現率は、実薬群 76 例中 8 例（10.5%）、プラセボ群 76 例中 12 例（15.8%）であった。主な副作用は、実薬群ではヘモグロビン減少 4 例（5.3%）、血中尿素増加、ヘマトクリット減少各 2 例（2.6%）、プラセボ群でヘモグロビン減少 3 例（3.9%）、頭痛及び鼻部刺激感各 2 例（2.6%）であった。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は報告されなかった。

	実薬群 (n＝76)	プラセボ (n＝76)
副作用発現例数	8 例（10 .5%）	12 例（1 5.8%）

16) 帆足英一 他:小児科臨床 2003 : 56(5), 965-982

国内第Ⅲ相試験（デスモプレシン口腔内崩壊錠：FE992026 CS43）[17)]

<table>
<tr><td colspan="2">目的
［主要目的］中枢性尿崩症に対するミニリンメルトの有効性、安全性をオープン試験により検討する。
［副次目的］デスモプレシン経鼻製剤からミニリンメルトに切り換えた際に、中枢性尿崩症患者の薬力学的指標（24時間尿量、尿浸透圧、尿比重）が同程度にコントロールされることを確認する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、用量調節試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>中枢性尿崩症患者（年齢 39.6±19.5 歳［平均値±標準偏差］、年齢範囲 8～71 歳）（20 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>以下の 4 基準（a～d）のうち、少なくとも 2 つの基準を満たす。
a. 水分摂取制限により十分に血漿浸透圧が上昇し、血清Na値が基準値上限を超えても（それぞれ、通常 295mOsm/kgと 148mEq/L）、尿浸透圧が 300mOsm/kg以上に増加しない患者
b. デスモプレシン投与による治療により完全にかつ継続的に中枢性尿崩症がコントロールされ、過度の利尿、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、もしくは水中毒の症状又は徴候が認められない患者
c. 浸透圧あるいは非浸透圧刺激に対する血漿バソプレシンの反応性が欠如している患者
d. 頭部 MRI の T-1 強調画像において下垂体後葉に高信号領域が認められない患者
以下の基準を満たしていなくてはならない。
1. 中枢性尿崩症と診断されている患者（続発性、特発性、家族性は問わない）
2. デスモプレシン経鼻製剤（デスモプレシンスプレー製剤等）により、24 時間尿量（mL）、尿浸透圧（mOsm/kg）、尿比重（g/mL）、及び血清 Na（mEq/L）が正常値を示している患者
3. 性別は不問、6 歳以上、75 歳以下の患者（同意取得時点）</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>1. 腎性尿崩症、糖尿病を合併している患者、又はそれらの既往歴のある患者
2. 甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全症、性腺機能低下症の治療中でコントロールできない患者
3. 口腔内に薬剤の吸収に影響を及ぼすおそれがある異常又は疾患を有する患者
4. 就寝 2 時間前より水分摂取制限が不可能な患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>用法・用量及び投与期間：
デスモプレシン口腔内崩壊錠の経口投与の用量が至適用量に至るまで入院（4 泊 5 日）。
【初期投与期間 1 日目（Day1）】
入院後にこれまで投与していた同じ剤形、含量の経鼻製剤（デスモプレシン点鼻液、スプレー2.5 又はスプレー10）を投与。
【初期投与期間 2 日目（Day2）】
1 回目は経鼻製剤を投与。その後、デスモプレシン口腔内崩壊錠（本剤）へ変更し、昼と夜は本剤 60μgを投与。
【初期投与期間 3 日目（Day3）】
朝に本剤 60μgを投与して、投与 5±2 時間後に 24 時間尿量（mL）、1 時間あたりの尿量(mL/hr)、尿浸透圧(mOsm/kg)及び尿比重(g/mL)を測定。連続した 3 回の投与により安定した状態が認められた場合、至適用量まで漸増されたと判断し、退院。症状がコントロールできない場合又は忍容性の問題が観察された場合、増量及び減量基準に従い、本剤の用量は直ちに調整。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>**用量範囲**：
60μg/日から 720μg/日（1 回 240μg、1 日 3 回）。
至適用量に達するまでの入院での用量調整期間を初期投与期間とし、退院後、至適用量とされた本剤の投与を継続。
試験期間：
初期投与期間は至適用量に達するまでの 5 日間における入院での用量調整期間とした。その後、初期投与期間を含めた 4 週間を投与期間とした。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>ベースライン期（経鼻製剤投与時）からの投与4週後の24時間尿量変化量</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>投与 4 週後の薬力学的パラメータのベースラインからの変化量（1 時間当たりの尿量(mL/hr)、尿浸透圧(mOsm/kg)及び尿比重(g/mL)）</td></tr>
<tr><td>その他の副次評価項目</td><td>投与 4 週後と Day1（経鼻製剤投与）での尿排泄速度、尿浸透圧、尿比重及び 24 時間尿量の各測定値が正常範囲にある症例数の割合</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**主要評価項目**
切り換えによる24時間尿量の平均変化量（平均値±標準偏差）は切り換え投与後4週目で－306.8±771.8mL（95%CI：－678.8～65.1）であった。以下の表に示すように、24時間尿量は、本剤投与により経鼻製剤の治療時と同程度にコントロールされていた。18歳未満の小児群と18歳以上の成人群で層別しても、両群ともに本剤により経鼻製剤投与時と同程度の抗利尿作用が認められた。
本剤及び経鼻製剤の比較
平均24時間尿量（mL）
<table>
<tr><td></td><td>全体
［主要評価項目］</td><td>成人
［サブグループ解析］</td><td>小児
［サブグループ解析］</td></tr>
<tr><td>経鼻製剤
（ベースライン期）</td><td>2040.8±1106.5
（20例）</td><td>2219.6±1165.3
（16例）</td><td>1325.5±334.1
（4例）</td></tr>
<tr><td>本剤
（投与4週目）</td><td>1721.6±1032.1
（19例）※</td><td>1854.0±1102.1
（15例）※</td><td>1225.0±554.5
（4例）</td></tr>
<tr><td>ベースライン期からの変化量
（95%CI）</td><td>－306.8±771.8
（－678.8～65.1）</td><td>－361.9±773.9
（－790.4～66.7）</td><td>－100.5±841.0
（－1438.8～1237.8）</td></tr>
</table>
平均±標準偏差
※：成人1例は中止
 

24時間尿量の変化</td></tr>
<tr><td></td><td>**主な副次評価項目**
投与4週後の尿浸透圧のベースラインからの変化量※（平均±標準偏差）：107.6±254.4（mOsm/kg）であり、経鼻製剤の治療時と同程度にコントロールされていた（95%CI：-15.0～230.2）。また、18歳未</td></tr>
</table>

満の小児群と18歳以上の成人群で層別した結果、成人群では137.1±213.7（mOsm/kg）であり、小児群では、-3.3±393.0（mOsm/kg）であり、経鼻製剤投与時と同程度の抗利尿作用が認められた。小児群で尿浸透圧の平均変化量は低下していた。

	尿浸透圧（mOsm/kg）		
	全体 ［副次評価項目］	成人 ［サブグループ解析］	小児 ［サブグループ解析］
経鼻製剤	597.2±212.0 （20例）	544.8±176.1 （16例）	806.5±237.6 （4例）
本剤	711.7±198.6 （19例）※	687.3±193.7 （15例）※	803.3±217.7 （4例）
切り換えによる変化量 （95%CI）	107.6±254.4 （−15.0〜230.2）	137.1±213.7 （18.8〜255.5）	−3.3±393.0 （−628.6〜622.1）

平均±標準偏差
※：成人1例は中止

投与4週後の尿比重のベースラインからの変化量（平均±標準偏差）：0.0029±0.0087（g/mL）であり、経鼻製剤の治療時と同程度にコントロールされていた。18歳未満の小児群と18歳以上の成人群で層別した結果、成人群では0.0032±0.0065（g/mL）、小児群では0.0020±0.0159（g/mL）であり、経鼻製剤投与時と同程度の抗利尿作用が認められた。

尿比重（g/mL）			
	全体 ［副次評価項目］	成人 ［サブグループ解析］	小児 ［サブグループ解析］
経鼻製剤	1.0158±0.0068 （20例）	1.0139±0.0053 （16例）	1.0233±0.0076 （4例）
本剤	1.0189±0.0072 （19例）※	1.0173±0.0058 （15例）※	1.0253±0.0092 （4例）
切り換えによる変化量 （95%CI）	0.0029±0.0087 （−0.0012 〜0.0071）	0.0032±0.0065 （−0.0004 〜0.0068）	0.0020±0.0159 （−0.0233 〜0.0273）

平均±標準偏差
※：成人1例は中止

	その他の副次評価項目 投与 4 週後に尿排泄速度、尿浸透圧、尿比重及び 24 時間尿量が正常範囲内であった患者の割合について事後解析を実施した。 尿排泄速度については、Day1 及び投与 4 週後に正常範囲であった割合はいずれも 100%であった。 尿浸透圧、尿比重については、投与 4 週後に正常範囲であった患者の割合はいずれも 94.7%であり、Day1（80%）と比べ増加した。24 時間尿量については、Day1 では 85.0%であったが、投与 4 週後では 84.2%であった。15 歳以下の 3 例では、Day1 及び投与 4 週後のいずれも 100%であり、15 歳を超える 17 例ではそれぞれ 82.4%及び 81.3%であった。
	副作用 副作用は20例中8例（40.0%）に発現した。主な副作用は低ナトリウム血症6例（30.0%）であった。本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用として低ナトリウム血症が1例報告された。

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

2）安全性試験

＜参考：海外データ（実施国：アメリカ）＞

（デスモプレシン普通錠（国内未承認）：RG84063-608）[18)]

目的：デスモプレシン普通錠の長期投与試験の有効性及び安全性を検討する	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節試験
対象	夜尿症患者（232 例）
主な登録基準	1．6～17 歳の男性及び女性 2．スクリーニング期間中の夜尿発現日が 2 週間続けて週 3 日以上の患者
主な除外基準	1．本治験の組入れ前 30 日以内に治験薬（デスモプレシン以外）又は治験医療機器を使用した患者 2．本治験開始前 60 日以内に夜尿症に対する条件付け療法を受けた患者 3．器質的な泌尿器疾患が認められる患者 4．昼間尿失禁が認められる患者 5．中枢性尿崩症が認められる患者
試験方法	患者を、デスモプレシン普通錠（国内未承認）初期用量 200μg/日に非盲検で、無作為に割り付けた。夜尿が完全に止まるか、最大用量の 600μg/日に達するまで、2 週間間隔で 200μg/日ずつ漸増した。毎晩就寝 1～2 時間前に服用することとし、最長 6 ヵ月間投与した。就寝 2 時間前から水分摂取を制限した。
主要評価項目	投与第 1～2、第 3～4、第 5～6、第 11～12 及び第 25～24 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量
副次評価項目	①投与第 1～2、第 3～4、第 5～6、第 11～12 週及び第 25～24 週の 14 日間あたりの治療効果のカテゴリー（夜尿日数に基づく）ごとの患者の割合 ②用量漸増した患者の割合 ③治療反応が不十分なため早期中止した患者の割合
結果	**主要評価項目** デスモプレシン普通錠200μg/日は、14日間以内に夜尿日数平均を減少させ、一部の患者では夜尿を完全に抑制した。投与第6週に225例中177例（79%）の用量は、最高レベル（デスモプレシン普通錠600μg/日）まで増量された。低用量に反応した患者のベースラインにおける夜尿日数は、高用量群の患者より少なく、夜尿症の症状の軽い患者ほど低い用量のデスモプレシン普通錠に反応した。6ヵ月間投与後に最高用量群の患者では夜尿日数が平均6日減少した。すなわち、14日間あたりに夜尿のなかった日の平均日数が4日から10日に改善した。
	副次評価項目 ①投与第 1～2、第 3～4、第 5～6、第 11～12 週及び第 25～24 週の 14 日間あたりの治療効果のカテゴリー（夜尿日数に基づく）ごとの患者の割合： 投与開始 14 日間以内に約 22%が、投与第 4 週には 226 例中 63 例（28%）が、それぞれ夜尿日数が 14 日あたり 2 日未満を示した。夜尿日数が 14 日あたり 2 日以下を示した患者の割合は、デスモプレシン普通錠 3 ヵ月間投与後には 40%（191 例中 76 例）、6 ヵ月間投与後には 53%（144 例中 77 例）に上昇した。

結果	②用量漸増した患者の割合： 投与第 4 週に約 85%の患者で増量が必要になり、本治験終了時までに 87%の患者が最高用量(デスモプレシン普通錠 600μg/日)まで増量されたことから、大多数の患者で夜尿のない状態を維持するためにデスモプレシン普通錠 600μg/日を維持する必要があることが示された。 ③治療反応が不十分なため早期中止した患者の割合： 49 例（21%）が治療効果不十分のために投与を中止した。1 例はデスモプレシン普通錠 400μg/日服用中に中止したが、残りのすべての患者は中止時にデスモプレシン普通錠 600μg/日を服用していた。その内訳は 49 例中 42 例(86%)が男性、7 例(14%)が女性であった。
	副作用 副作用はデスモプレシン普通錠200μg/日を投与した11/232例（4.7%）、400μg/日を投与した5/221例（2.3%）、600μg/日を投与した16/200例（8.0%）に発現した。

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

注）本剤の承認されている効能又は効果は下記のとおりである。

4. 効能又は効果（一部抜粋）

〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6. 用法及び用量（一部抜粋）

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

国内第Ⅲ相試験（デスモプレシン口腔内崩壊錠 60μg、120μg：FE992026 CS43E）[19)]

目的：中枢性尿崩症に対する安全性をオープン試験により検討する（長期安全性評価）	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量調節試験
対象	中枢性尿崩症患者（19 例）〔FE992026 CS43 試験を終了し、長期安全性評価に移行〕
主な登録基準及び除外基準	FE992026 CS43 試験と同一（P.30）
試験方法	FE992026 CS43 試験終了後、引き続きデスモプレシン口腔内崩壊錠を継続投与し、安全性（有害事象、血清ナトリウム値）を 2 ヵ月毎に 1 年間評価。 用量範囲：60μg/日から 720μg/日（1 回 240μg、1 日 3 回）
主要評価項目	安全性の評価（有効性評価は実施していない）
結果	**副作用** 19 例における副作用発現率は 26.3%であり、5 例に 9 件の副作用が認められた。最も高頻度に発現した副作用は低ナトリウム血症で発現率は 15.8%（3 例、6 件）であった。1 年間の長期投与において、不可逆性の低ナトリウム血症はみられず、また、低ナトリウム血症の発現が経時的に増加する傾向は認められなかった。その他、高カリウム血症、味覚異常及び心房細動が各 5.3%（1 例、1 件）発現した。 なお、心房細動は、長期安全性評価期間 1～2 ヵ月にて発現し、発現日翌日に回復した（同患者にて高カリウム血症及び肋骨骨折（因果関係なし）が発現）。

19）社内資料：中枢性尿崩症における長期安全性評価

（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*）[20)]

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、バソプレシン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：＞1×10^5nmol/L）。

各種受容体に対する結合親和性[20)]

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	＞1×10^6
M_3	4-DAMP	ラット	顎下線	＞1×10^6
D_1	SCH23390	ラット	線条体	＞1×10^6
D_2	Sulpiride	ラット	線条体	＞1×10^6
H_1	Pyrilamine	ラット	前大脳皮質	＞1×10^6
H_2	Tiotidine	モルモット	大脳皮質	＞1×10^6
VasopressinV_1	d $(CH_2)_5$Try Me-AVP	ラット	肝臓	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[21]。

ヒト及びラットのV_2受容体に対する作用活性の比較[21]

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*）[22]

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。

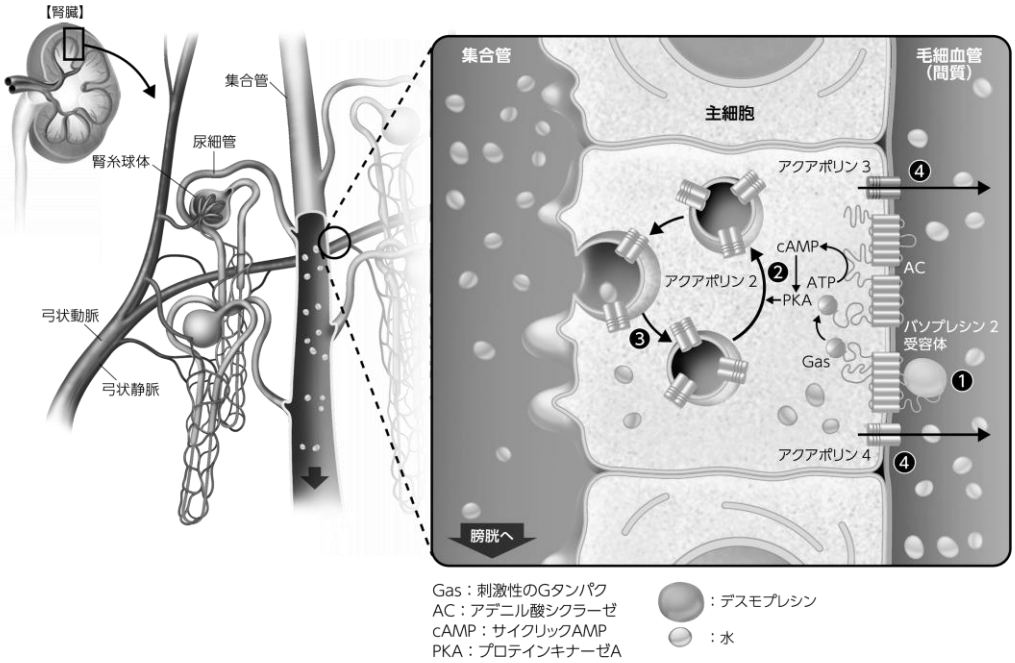
＜参考＞

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[23)24)]。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[25)26)]、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[27]。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[28]。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[29]。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[30]。

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）[31)]

ラットに蒸留水を 25mL/kg 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。
＊:vs対照群（Dunnett test）　　平均±標準誤差

(3) 作用発現時間・持続時間

1)日本人健康成人男性[12)]

日本人健康成人男性（各 6 人）に本剤 60、120、240μg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）

2)夜尿症患児（海外データ）[13)]

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

注）本剤の承認されている効能又は効果は下記のとおりである。
4. 効能又は効果（一部抜粋）
〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉
尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症
注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
6. 用法及び用量（一部抜粋）
〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉
通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 120μgから経口投与し、効果不十分な場合は、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 240μgに増量することができる。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

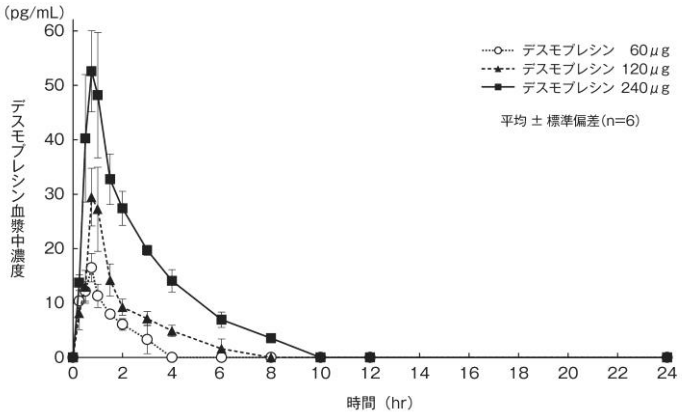
(1) 治療上有効な血中濃度

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[12)]

日本人健康成人男性に本剤60、120、240μg（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。



血漿中デスモプレシン濃度推移

薬物動態パラメータは表のとおりであり、投与量60、120、240μg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	120μg	240μg
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

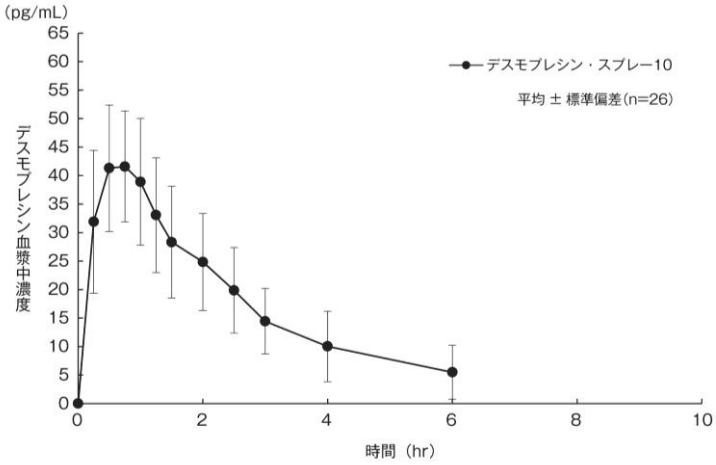
本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与、各群n=6

平均±標準偏差

＜参考：経鼻投与＞[32)]

国内のデスモプレシン経鼻製剤の薬物動態

日本人健康成人男性（26 例）にデスモプレシン経鼻製剤（スプレー10 協和）20μg（10μg、2 噴霧）を投与したとき、デスモプレシンの血漿中濃度推移は下図のとおりであった。



経鼻製剤の血漿中濃度推移

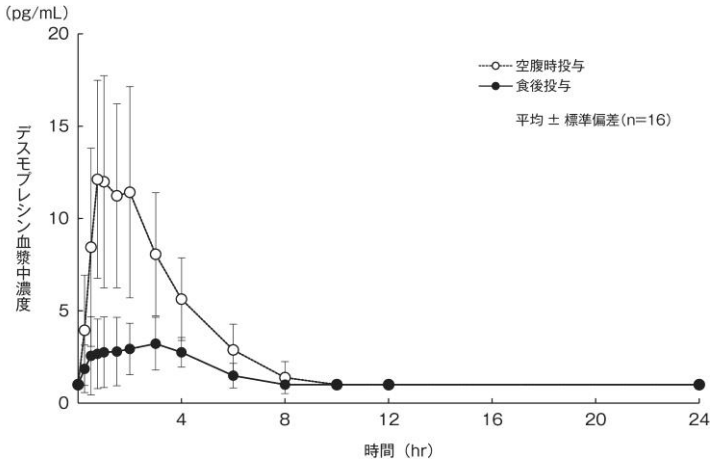
(3) 中毒域

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 例）に本剤 120μg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)]）。



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

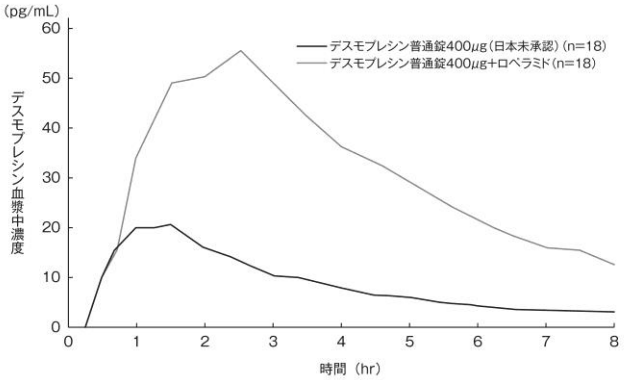
注）食事を含め、投与の2～3時間前（夕食後）より翌朝迄の飲水は極力避けること。

2）併用薬の影響

「Ⅷ-7．相互作用」参照

＜参考：外国人データ、デスモプレシン錠投与＞[34)]

外国人健康成人男女 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下記のとおりである。

4．効能又は効果

〈製剤共通〉

中枢性尿崩症

〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6．用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μgを超えないこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

PK パラメータは 2-コンパートメントモデルを用いて評価した（CCDS）。

(2) 吸収速度定数

＜外国人データ、本剤 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 例に本剤 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}

外国人夜尿児 84 例に本剤 240μg[注)] 又はデスモプレシン普通錠 400μgを投与したときの吸収速度定数（mean±R.E.）：6.55±11hr^{-1}

(3) 消失速度定数

＜外国人データ＞[36)]

外国人健康成人男性 24 例に本剤 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効能又は効果は下記のとおりである。

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

中枢性尿崩症

〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μgを超えないこと。

＜参考：鼻腔内投与＞[32)]

日本人健康成人男性（24 例）にデスモプレシン経鼻製剤（スプレー10 協和）20μg（10μg、2 噴霧）を投与したときの消失速度定数：0.4172±0.2226（/hr）

(4) クリアランス

＜外国人データ、単回静脈内投与＞[36)]

外国人健康成人男性 23 例にデスモプレシン 2μg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効能又は効果は下記のとおりである。

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

中枢性尿崩症

〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μgを超えないこと。

(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 例にデスモプレシン 2μg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効能又は効果は下記のとおりである。

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

中枢性尿崩症

〈OD 錠 120μg、OD 錠 240μg〉

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

注）本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μgを超えないこと。

(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)]

外国人健康成人に本剤 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。

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＞[38)]

健康成人に本剤 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。

＜注意＞

本剤を水なしと水ありで服用した場合の生物学的同等性試験はないが、動物試験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、本剤 120μg（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）が同等の薬物動態を示した報告[7)]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下記のとおりである。

6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μg を超えないこと。

(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下記のとおりである。

6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μg を超えないこと。

＜参考：ブタ＞[6)]

雌ブタ（n＝6）に 2 時間の食道閉塞（食道閉塞群）を行い、本剤 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）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下記のとおりである。

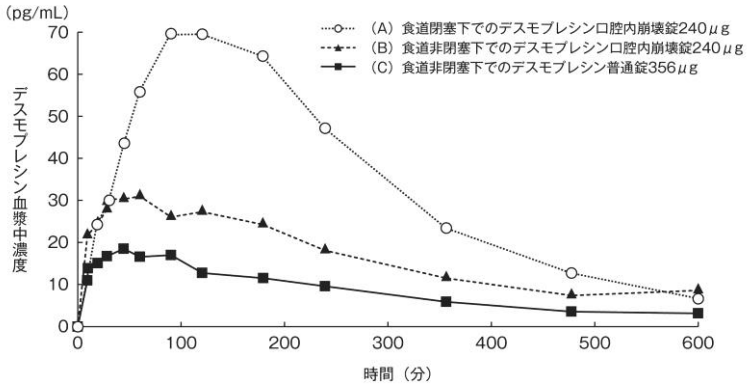
6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μg を超えないこと。



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

該当資料なし

＜参考：ラット、鼻腔内投与＞[41)]

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

妊娠19日目のラットに^{125}I標識したデスモプレシン酢酸塩水和物0.3μg/headを鼻腔内投与後の放射能濃度

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

平均±標準偏差、n=4
*：投与量に対する％

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：外国人データ、鼻腔内投与＞[42)]

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

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

本試験で認められた最も高い乳汁中デスモプレシン濃度は 595pg/mLであったが、乳児がこの濃度の乳汁を 24 時間あたり 2000mL飲んだ場合でも、乳児が経口摂取する 1 日あたりのデスモプレシン総量は 1.2μgであった。以上より、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する必要があると考える。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考：ヒツジ、静脈内投与＞[43)]

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）を頸動脈に投与し、経時的に血中及び脳脊髄液中の放射能濃度を測定したところ、脳脊髄液中の定常状態の濃度は血中濃度の 2.5±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

平均±標準偏差、n＝4
*：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）**[44)]

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[45)-47)]

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）＞[48)]

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[49)]

薬物代謝酵素に対する阻害作用

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＞[50)]

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[51)52)]

＜外国人データ、静脈内投与＞

外国人の健康成人（6例）にデスモプレシン酢酸塩2μgを静脈内投与したところ、尿中未変化体排泄率は52.4±6.6％（平均±標準偏差）であった。

＜外国人データ、デスモプレシン普通錠投与＞[53)]

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（普通錠（国内未承認）200μg[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＞[54)]

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下記のとおりである。

6. 用法及び用量

〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉

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

〈中枢性尿崩症〉
通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μgを超えないこと。

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＞[55)]

^{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＞[56)]

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下記のとおりである。
6. 用法及び用量
〈尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症〉
通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 120μgから経口投与し、効果不十分な場合は、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 240μgに増量することができる。
〈中枢性尿崩症〉
通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μgを超えないこと。

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＞[51)52)]

デスモプレシン 2μg 静脈内単回投与時の PK に対する腎機能障害の影響を腎機能(クレアチニンクリアランス）に基づき、被験者を腎機能正常（＞80mL/分）、腎機能障害が軽度（50～80mL/分）、中等度（30～49mL/分）及び高度（5～29mL/分）の 4 群に層別し検討したところ、腎機能障害の重症度に応じて全身クリアランスが低下し、中等度及び高度の腎機能障害患者では正常者と比較して統計学的な有意差が認められた（$p<0.05$、ANOVA）。正常者の AUC は 186.1±64.1pg･h/mL（平均値±標準偏差）であったが、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者では、それぞれ 280.8±31.7、453.3±174.7 及び 681.5±226.1pg･h/mL に増加し、中等度及び高度の腎機能障害患者では正常者に比し統計学的に有意な差が認められた（$p<0.05$、ANOVA）。分布相の半減期（$t_{1/2}\lambda_1$）は腎機能障害の程度に影響されなかった。一方、消失相の半減期（$t_{1/2}\lambda_2$）は、正常者で 2.77 時間で

あったのに対し、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者ではそれぞれ 3.99、6.57 及び 8.74 時間に延長した。

（「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

デスモプレシン酢酸塩水和物を夜尿症に対し使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する場合があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること。［8.1、8.2、11.1.1 参照］

【解説】

欧米においてデスモプレシン経鼻製剤を夜尿症に対し使用した例で「低ナトリウム血症による痙攣」が集積された等の理由から、この適応が削除され、経口製剤への切り換えが行われた。日本においては、水分摂取管理の指導が徹底されており、また、経口製剤が承認されていなかったという点で背景が異なるため、夜尿症の適応を有するスプレー10に対する同様の措置は行われなかったが、水中毒の予防において重要な「水分摂取管理」に関する説明・指導について、特に注意を喚起する目的で「警告」欄を設けた経緯があった。水中毒（低ナトリウム血症）の発現は、剤形を問わずデスモプレシンの最も留意すべき副作用であり、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［低ナトリウム血症を増悪させるおそれがある。］［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。］［11.1.1 参照］

2.3 心不全の既往歴又はその疑いがあり利尿薬による治療を要する患者［低ナトリウム血症が発現しやすい。］［11.1.1 参照］

2.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者［低ナトリウム血症が発現しやすい。］［11.1.1 参照］

2.5 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）［9.2.1 参照］

2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.2 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。

2.2、2.4 いずれの疾患においても水分貯留を引き起こし、本剤による低ナトリウム血症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。

2.5 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）

2.6 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。

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

〈夜尿症〉

8.1 本剤投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意すること。［1.、11.1.1参照］

・過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。

・本剤による治療を1週間以上続ける場合には、血漿浸透圧及び血清ナトリウム値の検査を実施すること。

・本剤投与中は定期的（1ヵ月毎）に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意すること。

8.2 水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明･指導すること。［1.、11.1.1参照］

・投与の2～3時間前（夕食後）より翌朝迄の飲水は極力避けること。過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症、発熱、胃腸炎等）を合併している場合は本剤の投与を中止すること。

・就眠前の排尿を徹底し、指示された投与量を厳守すること。

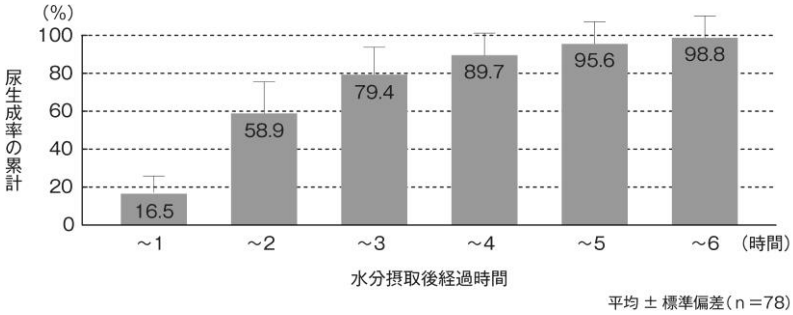
・水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。

・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。

【解説】

8.1 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 の記載に準じて設定した。本剤投与後 1 週間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[57)58)]、1 週間以上続ける場合には安全性を考慮し血中の浸透圧と血清ナトリウム濃度を測定するように記載した。

8.2 水中毒の予防には、「水分摂取管理」について患者やその家族への説明・指導が重要であることから、その重要性及び具体的な方法を記載した。飲水してから尿になるまで 2～3 時間かかる[59)]ため、余計な水分を排泄してから本剤の効果を発揮させるべく「投与 2～3 時間前（夕食後）から」から飲水を避けるとしている。なお、「過度な飲水」とは「コップ 1 杯を超えた場合」と患者指導箋等に記載しているが、夜尿症学会[60)]では 240mL、ICCS[61)]では 200mLと記載している一方、10mL/体重kg[62)]との報告もある。患者の状況に合わせて、摂取量を検討すること。



尿生成率の経時的変化（累積）[59)]

〈中枢性尿崩症〉

8.3 口渇中枢異常を伴う症候性尿崩症の患者では水出納のバランスがくずれやすいので、本剤投与中は血清ナトリウム値に十分注意すること。

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

・過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。

・適正な飲水量及び適正な用法の習得並びに維持量を決定するまで、入院するなど必要な処置をとることが望ましい。

・本剤投与中は患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意すること。

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

・指示された飲水量、用法・用量を厳守すること。

・過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。発熱、喘息等の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意すること。

・水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。

・他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。

8.6 尿量が自然に減少する患者がいるので観察を十分にし、漫然と投与しないこと。

【解説】

8.3 口渇中枢異常を伴う患者の場合、「水分摂取管理」が困難である場合があるため、記載した。

8.4、8.5 水中毒を防ぐため、本剤投与中の水分摂取と本剤投与量を厳守すること。適正な飲水量及び用法並びに維持量が決定されるまで、水中毒の発現を予防する必要がある。早期に水中毒の発現を確認するために、目安となる症状を記載した。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。

8.6 頭部外傷等による尿崩症の場合は自然治癒することや、視床下部にある浸透圧受容器の感受性変化により尿量が自然減少することがあることから、記載した。

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 下垂体前葉不全を伴う患者

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[63]があることから設定した。

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る。［2.5、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。（2.5 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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中の投与に関する観察研究において、新生児1例に奇形が認められ、また、文献報告にて、新生児6例に本剤投与と直接的な影響は考えにくいが低出生体重児・先天性奇形等の異常が認められている。

【解説】

中枢性尿崩症における諸外国の製造販売後の妊婦・産婦に関する観察研究[64]、文献報告レビューの情報[65]に基づき設定した。妊産婦に関する臨床試験は実施されていないが、動物実験では妊娠、胎仔の発育、出生後の発育に対する直接的又は間接的な有害作用は認められていない。現在までに妊産婦に関連する明確な疫学的データは得られていないが、文献報告[64)65)]から、妊娠期間中にデスモプレシン経鼻製剤が投与された中枢性尿崩症患者の子どもに、まれに奇形等が認められているので、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましく、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、投与すべきと考える。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

【解説】

授乳婦にデスモプレシン経鼻製剤を大量投与した結果、極めて少量であるが、デスモプレシンが乳汁中に移行した。デスモプレシンの乳児における安全性は確立されていないため、授乳中の女性に対してやむを得ず投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する必要があると考える。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (3) 乳汁への移行性」参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。［5.1、7.6参照］

【解説】

国内の臨床試験では6歳未満の幼児等への使用経験がないため、設定した。なお、夜尿症においては効能又は効果に関連する注意にも原則として6歳以上の患者に使用する旨の注意を記載している。

（8）高齢者

9.8 高齢者

症状を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している。

【解説】

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等） 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］	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある。
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］	水中毒が発現しやすい可能性があるため、浮腫等の発現に注意すること。	水分貯留のリスクを増すことがある。
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、薬効が延長する可能性がある。	抗利尿作用が持続することで、水分貯留/低ナトリウム血症のリスクを増す可能性がある。
低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤 チアジド系利尿剤（トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等） チアジド系類似剤（インダパミド等） ループ利尿剤(フロセミド等) 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】

［抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤］

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

［非ステロイド性消炎鎮痛剤（以降、NSAIDとする）］

インドメタシン併用で夜間尿量を30%減少させたとの海外報告[66]、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[67]がある。NSAIDは、PGE_2（プロスタグランジンE_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Na排泄能の低下により水の排泄が低下する。よって、本剤にNSAIDを併用することで水分貯留がより増加し、低Na血症や水中毒の発現リスクが高まると考えられている。

［ロペラミド塩酸塩］

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］

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

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

なお、当該利尿剤以外の併用注意薬剤としての注意喚起に関して、低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤との併用は、低ナトリウム血症が発現するリスクを増大させる可能性があるため、代表薬剤としてナトリウム排泄作用を有する抗アルドステロン剤（スピロノラクトン）[68]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）[69]をミニリンメルト®OD錠25μg及びミニリンメルト®OD錠50μgと同様に記載し注意喚起を行うこととした。

8. 副作用

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】

国内臨床試験（FE992026 CS35試験、FE992026 CS43試験、FE992026 CS43E試験）における副作用、経鼻製剤で認められた副作用及び重要な基本的注意をもとに記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止して、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。［1.、2.1-2.4、7.1、8.1、8.2、8.4、8.5、9.1.2、10.2参照］

【解説】

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。

1）症状

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

一般的に血清ナトリウム濃度が120mEq/L以下、血漿浸透圧が250mOsm/kg以下に低下すると、全身倦怠感、食欲不振、頭痛、悪心、嘔吐、無気力、傾眠などの症状があらわれ、血清ナトリウム濃度が110mEq/L以下、血漿浸透圧が230mOsm/kg以下になると昏迷、昏睡、痙攣などが起こるといわれている[70]。

2）予防法

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

3）対処

・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、投与を中止する。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する。

・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する。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る。補正速度として、1日5～10mEq/Lずつゆっくりと行う[71]。

・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う。

・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こと。

4）報告例（海外データ）

デスモプレシン治療による低ナトリウム血症発現例54例を分析したところ、半数が投与開始14日以内で発現、重症の低ナトリウム血症が生じた患者の57%にて前駆症状として頭痛、悪心・嘔吐が発現したとの海外報告[58]がある。

5）低ナトリウム血症（水中毒）の市販後の状況（国内外）

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

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

［2.6参照］

【解説】

製造販売後においてアナフィラキシー等の重篤な過敏症発現例の報告が国内外で集積され、デスモプレシン注射用製剤のCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）が改訂されたため、同一有効成分を含有する製剤においても同様の注意喚起を行うこととした。

（2）　その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～2%未満	頻度不明
代　　謝	低ナトリウム血症		浮腫
精神神経系		頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、不眠、情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動
過　敏　症			全身そう痒感、発疹、顔面浮腫、じん麻疹
消　化　器		腹痛	悪心・嘔吐、食欲不振
循　環　器			顔面蒼白、のぼせ
そ　の　他		全身倦怠感、口渇、肝機能異常	発汗、発熱

【解説】

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

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

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・用量を超える量）により水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、悪心、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

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症状と処置について記載した。なお、等張もしくは高張食塩水の注入やフロセミドの投与により積極的に治療することは、血清ナトリウム値の急速な上昇を引き起こし、浸透圧性脱髄症候群（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よう指導すること。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、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。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. 備考 1. 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

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（ラット）で泌乳低下（母乳の出が悪くなる）の可能性が示唆されている。

【解説】

15.1 デスモプレシン酢酸塩水和物の経鼻製剤について、夜間頻尿を対象とした海外臨床試験[72) 73)] の結果を受け、本剤と副腎皮質ステロイド剤との併用に関する注意を記載した。

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125mmol/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[72) 73)]。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、本剤と副腎皮質ステロイド剤の併用については本項に記載することで注意喚起を行うこととした。

15.2 ラットによる実験で、乳汁が乳腺内に貯留したために、母乳の出が悪くなった可能性が示唆されたことから記載した。

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 [74)]

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 [75)76)]

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 [77]

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 [78]

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	無毒性量	ラット親動物 a)：＞241 生　殖 b)：＞241 次世代 c)：＞241 ウサギ親動物 a)：＞200 生　殖 b)：＞200 次世代 c)：＞200
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	無毒性量	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 [77]

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[77)]

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 60μg、120μg、240μg

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 錠を使用されている皆様とご家族の方へ（夜尿症編）」

・「ミニリンメルト OD 錠を使用されている皆様とご家族の方へ（中枢性尿崩症編）」

・「ミニリンメルト OD 錠の取り出し方」

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

6. 同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞

ミニリンメルト®OD 錠 25μg、ミニリンメルト®OD 錠 50μg

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」

＜同効薬＞

イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩

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 60μg	ミニリンメルト®OD 錠 120μg	ミニリンメルト®OD 錠 240μg
製造販売承認年月日	2012 年 12 月 25 日	2012 年 3 月 30 日	2012 年 3 月 30 日
承認番号	22400AMX01504000	22400AMX00662000	22400AMX00663000
薬価基準収載年月日	2013 年 2 月 22 日	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 日
販売開始年月日	2013 年 3 月 25 日	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 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

効能又は効果、用法及び用量追加（中枢性尿崩症）：2012 年 12 月 21 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2020 年 3 月（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

6 年間（2012 年 3 月 30 日～2018 年 3 月 29 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（9 桁）番号	レセプト電算処理コード
ミニリンメルト® OD 錠 60μg	2419001F3026	2419001F3026	122253103	622225302
ミニリンメルト® OD 錠 120μg	2419001F1023	2419001F1023	121348503	622134801
ミニリンメルト® OD 錠 240μg	2419001F2020	2419001F2020	121349203	622134901

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

		文献請求 No.
1)	Zaoral M et al.: Collect Czech Chem Commun 1967: 32, 1242-1249	FP00487
2)	Robson WLM et al.: J Urol 2007: 178(1), 24-30	FP00767
3)	日本夜尿症学会：夜尿症診療ガイドライン，診断と治療社 2021: vi-xiii	
4)	ICCS: Nevés T et al.: J Pediatr Urol 2020: 16, 10-19	
5)	社内資料：ミニリンメルト®OD 錠の安定性「ミニリンメルト OD 錠 60/120/240 の安定性」	FP09767
6)	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	FP03774
7)	De Bruyne P et al.: Eur J Pediatrics 2014: 173(2), 223-228	FP02430
8)	Jane JA Jr et al.: Pituitary 2006: 9(4), 327-329	FP01781
9)	横谷　進：小児科診療 1993: 56(9), 1799-1804	FP00904
10)	阿部好文：薬局 1993: 44(6), 799-803	FP00906
11)	田苗綾子 他：日本内分泌学会雑誌 1978: 54(5), 676-691	FP00468
12)	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）「ミニリンメルト OD 錠 60/120/240」（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1、2.7.6.6）	FP08533
13)	Vande Walle JG et al.: BJU Int 2006: 97(3), 603-609	FP00740
14)	社内資料：小児一次性夜尿症における有効性と安全性の検討[CLN10.3.26]（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.7.6.19）	FP03777
15)	横谷　進 他：Prog Med 2013: 33(11), 2445-2454	FP02071
16)	帆足英一 他：小児科臨床 2003: 56(5), 965-982	FP00503
17)	Arima H et al.: Endocrine J 2013: 60(9), 1085-1094	FP01909
18)	社内資料：デスモプレシン普通錠の長期投与における有効性及び安全性の検討（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.7.6.25）	FP03771
19)	社内資料：中枢性尿崩症における長期安全性評価[CS43E]（2012 年 12 月 21 日承認、CTD 2.7.6.12）	FP03782
20)	社内資料：各種受容体に対する結合親和性（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.6.2.2.2）	FP03767
21)	社内資料：バソプレシン V_2受容体に対する作用（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.6.2.2.1）	FP03772
22)	社内資料：水及び尿素透過性亢進作用（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.6.2.2.3）	FP03779
23)	Kam PC et al.: Anaesthesia 2004: 59(10), 993-1001	FP00872
24)	Ranger GS: Int J Clin Pract 2002: 56(10), 777-782	FP00882
25)	Bourque CW et al.: Front Neuroendocrinol 1994: 15(3), 231-274	FP00870
26)	Schrier RW et al.: Am J Physiol 1979: 236(4), F321-332	FP00889
27)	Snyder HM et al.: Am J Physiol 1992: 263(1Pt1), C147-C153	FP00890
28)	Agre P et al.: J Biol Chem 1998: 273(24), 14659-14662	FP00868
29)	Nielsen S et al.: Physiol Rev 2002: 82(1), 205-244	FP00874

30) Marples D et al.: Am J Physiol 1999: 276(3Pt2), F331-F339 FP00873
31) 社内資料：水負荷ラットにおける抗利尿作用（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.6.2.2.4） FP03784
32) 社内資料：室温保存製剤の生物学的同等性試験[8008RTS-002]（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.7.6.7） FP03776
33) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響（032 試験）「ミニリンメルト OD 錠 60/120/240」［承認時評価資料］ FP03785
34) Callreus T et al.: Eur J Clin Pharmacol 1999: 55(4), 305-309 FP01186
35) Osterberg O et al.: J Clin Pharmacol 2006: 46(10), 1204-1211 FP01812
36) 社内資料：絶対的生物学的利用率（CS004 試験） FP03780
37) van Kerrebroeck P: Pediatric Health 2009: 3(4), 311-327 FP03085
38) 社内資料：相対的生物学的利用率（CS020 試験） FP03781
39) d'Agay-Abensour L et al.: Eur J Clin Pharmacol 1993: 44(5), 473-476 FP00799
40) 西垣淳子 他：基礎と臨床 1995: 29(10), 2517-2539 FP00484
41) 西垣淳子 他：基礎と臨床 1995: 29(10), 2553-2560 FP00485
42) 社内資料：デスモプレシン経鼻製剤投与時の乳汁への移行[45A05/118]（2012 年 12 月 21 日承認、CTD 2.7.6.5） FP03770
43) Stegner H et al.: Neuroendcrinol 1983: 37, 262-265 FP03421
44) 社内資料：^{125}I-KW-8008 の *in vitro* 蛋白結合 FP03766
45) Fjellestad A et al.: Regulatory Peptides 1996: 67(1), 27-32 FP01672
46) 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（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.6.4.5.1） FP08531
47) 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（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.6.4.5.2） FP08534
48) Lundin S et al.: Pharmacol Toxicol 1989: 65(2), 92-95 FP00887
49) 社内資料：ヒト肝薬物代謝酵素系に対する代謝試験 FP03773
50) Lundin S et al.: Pharmacol Toxicol 1991: 68(3), 177-180 FP03423
51) Agerso H et al.: Br J Clin Pharmacol 2004: 58(4), 352-358 FP00867
52) 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）「ミニリンメルト OD 錠 60/120/240」 FP03778
53) Fjellestad-Paulsen A: Clin Endocrinol 1993: 38(2), 177-182 FP01289
54) Callreus T et al.: Eur J Clin Pharmacol 1999: 55(4), 293-298 FP03422
55) Pantzar N et al.: J Pharma Sciences 1995: 84(10), 1245-1248 FP01428
56) Aunsholt NA et al.: Acta Pharmacol et Toxicol 1986: 59(4), 332-333 FP02371
57) Vande Walle J et al.: Current Drug Safety 2007: 2(3), 232-238 FP01299
58) Lucchini B et al.: Journal of Pediatric Urol 2013: 9(6), 1049-1053 FP02011
59) 相川　務：夜尿症研究 2007: 12, 45-49 FP00654
60) 河内明宏 他：夜尿症研究 2005: 10, 5-13 FP00635
61) Neveus T et al.: J Urol 2010: 183(2), 441-447 FP00739
62) 大友義之 他：小児科診療 2013: 76(4), 661-666 FP01755
63) 長浜一史：血圧 2013: 20(10), 998-1001 FP08336
64) Kallen BA et al.: Eur J Endocrinol 1995: 132(2), 144-146 FP00753
65) Ray JG: Obstet Gynecol Surv 1998: 53(7), 450-455 FP00754
66) Kamperis K et al.: J Urol 2012: 188(5), 1915-1923 FP01864
67) Verrua E et al.: Hormones (Athens, Greece) 2013: 12(1), 135-141 FP01950
68) Erbler HC: Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1974: 286, 145-156 FP08355

69) Shiba S et al.: Dig Dis Sci 1996: 41(8), 1615-1617 FP08354
70) 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
71) 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
72) Food and Drug Administration: Briefing Document Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee 2019: https://public4.pagefreezer.com/browse/FDA/05-08-2021T07:34/https://www.fda.gov/media/100776/download FP08736
73) Kaminetsky J: J Urol. 2018: 200(3), 604-11. FP07857
74) 社内資料：KW-8008 の一般薬理試験 FP03769
75) 納屋聖人 他：基礎と臨床 1995: 29(7), 1837-1867 FP00490
76) 山代　修 他：基礎と臨床 1995: 29(7), 1869-1903 FP00491
77) 社内資料：毒性試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD 2.4.4） FP03783
78) 納屋聖人 他：基礎と臨床 1995: 29(7), 1905-1917 FP00492

2. その他の参考文献

本邦の「夜尿症診療ガイドライン」では夜尿症の治療薬としてデスモプレシンが記載されている。［推奨グレード１A（〈推奨の強さ〉１：強く推奨する、〈エビデンス総体の強さ〉A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある）。］

日本夜尿症学会：夜尿症診療ガイドライン，診断と治療社 2021: vi-xiii

ⅩⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

2024 年 3 月現在、100 以上の国と地域で承認を取得している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

・中枢性尿崩症

＜参考＞

効能又は効果	OD 錠 60μg	OD 錠 120μg	OD 錠 240μg
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

用法及び用量

・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

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

・中枢性尿崩症

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μgを 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μgまでとし、1 日投与量は 720μgを超えないこと。

以下にイギリス、フランス及びドイツの承認状況を示す。

国名	イギリス
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	〈中枢性尿崩症〉 DDAVP Melt 60 micrograms oral lyophilisate DDAVP Melt 120 micrograms oral lyophilisate DDAVP Melt 240 micrograms oral lyophilisate 〈夜尿症〉 DesmoMelt 120 micrograms oral lyophilisate DesmoMelt 240 micrograms oral lyophilisate
承認年月	2006 年 1 月

効能又は効果	〈DDAVP Melt〉 ・バソプレシン感受性中枢性尿崩症 ・下垂体切除による多尿症及び多飲症 〈DesmoMelt〉 ・一次性夜尿症
用法及び用量	舌下に投与。 〈DDAVP Melt〉 ・中枢性尿崩症 用法及び用量は患者毎に異なるが、通常、1 日用量は舌下で 120～720μg である。成人、小児とも 1 日 3 回、1 回 60μgから開始し、患者の反応性に応じて適宜増減する。一般的には 1 日 3 回、1 回 60～120μgを舌下投与している。 ・多尿症／多飲症 用量は尿浸透圧の測定により調整すること。 〈DesmoMelt〉 ・一次性夜尿症 小児（5 歳以上）と成人（65 歳まで）に対し就寝前に 120μgから投与開始し、必要に応じて 240μgに増量する。

国名	フランス
会社名	FERRING S.A.S.
販売名	MINIRINMELT 60 micrograms, oral lyophilisate MINIRINMELT 120 micrograms, oral lyophilisate MINIRINMELT 240 micrograms, oral lyophilisate
承認年月	2005 年 8 月
効能又は効果	・バソプレシン感受性中枢性尿崩症 ・6 歳以上の小児又は成人における器質的疾患を伴わない夜尿症 ・65 歳未満の成人における夜間多尿に伴う夜間頻尿
用法及び用量	舌下に投与。 投与量は個々の患者の有効性及び忍容性（副作用）に基づき決めること。すべての患者において、十分に時間をかけて徐々に増量すること。 ・中枢性尿崩症 通常、1 日 3 回、1 回 60μgから舌下にて投与開始し、年齢や患者の尿量に応じて適宜増減する。 なお、維持用量は、通常 1 日 120～720μg、1 日至適投与量は 180～360μgである（通常 1 日 3 回投与とするが、場合によっては 1 日 2 回投与としてもよい）。 ・一次性夜尿症 1 日 1 回就寝前に 120μgから投与開始し、効果不十分な場合は 1 週間毎に 60μgずつ漸増する。1 日最大用量は 240μgとし、各投与量で少なくとも 1 週間は観察すること。なお、例外的に 360μgまで増量が必要なこともある。 至適投与量で 3 ヵ月投与した後に一旦中止し、少なくとも 1 週間は夜尿の状況を観察すること。 本剤を再投与する場合には、初回投与量と同じルール（用量漸増法、観察、投与期間）を適用するが、再投与は 1 回限りとする。 ・夜間頻尿 1 日 1 回就寝前に 60μgから投与を開始し、効果不十分な場合は 1 日 1 回 120μgに増量する。1 日 1 回 240μgまで増量することができる。なお、各投与量で少なくとも 1 週間は観察すること。至適用量で 4 週間以内に十分な効果が認められない場合には投与を中止する。

国名	ドイツ
会社名	Ferring GmbH
販売名	MINIRIN 60 micrograms oral lyophilisate MINIRIN 120 micrograms oral lyophilisate MINIRIN 240 micrograms oral lyophilisate
承認年月	2011 年 1 月
効能又は効果	・一次性夜尿症 　-他の非薬物療法あるいは他剤による治療が奏効しなかった場合 　-夜間 ADH 欠乏症を原因とする場合 ・成人における夜間多尿を伴う夜間頻尿（夜間排尿が少なくとも 2 回） ・下垂体切除術、下垂体領域の手術又は頭蓋内脳損傷後の一過性の ADH 欠乏による外傷性多尿症及び多飲症 ・中枢性尿崩症
用法及び用量	舌下に投与。 ・一次性夜尿症 通常、1 日 1 回就寝前に 120μgから投与開始し、効果不十分な場合には 240μgまで増量。水分の摂取量を減らすこと。 水分貯留及び／又は低ナトリウム血症の症状（頭痛、悪心／嘔吐、体重増加、重篤な場合には痙攣）があらわれた場合、完全に回復するまで投与を中止すること。投与を継続する場合には、水分摂取を厳格に管理すること。治療は 3 ヵ月までとし、継続投与の必要性は少なくとも 1 週間の休薬期間後に評価すること。 ・夜間頻尿 通常、1 日 1 回就寝前に 60μgから投与開始し、1 週間後に効果不十分な場合には 120μgに増量できる。さらに 1 週間後、効果不十分な場合には 240μgに増量できる。夜間の水分摂取の減少量を観察すること。 ・中枢性尿崩症 成人及び小児：患者毎に投与量を調整するが、通常、1 日用量は 120～720μgである。成人、小児いずれの場合も 1 日 3 回、1 回 60μgから開始し、適宜増減する。維持用量は通常、1 日 3 回、1 回 60～120μgである。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

FDA 分類

Pregnancy category：B（DDAVP® Tablets　2007 年 7 月）

分類の概要

・Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women

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

オーストラリア分類

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

分類の概要

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

本邦における該当の項の記載は以下のとおりであり、FDA 分類、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中の投与に関する観察研究において、新生児 1 例に奇形が認められ、また、文献報告にて、新生児 6 例に本剤投与と直接的な影響は考えにくいが低出生体重児・先天性奇形等の異常が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し､授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

小児に関する情報

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

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

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

本邦における該当の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。［5.1、7.6参照］

ⅩⅢ．備考

その他の関連資料

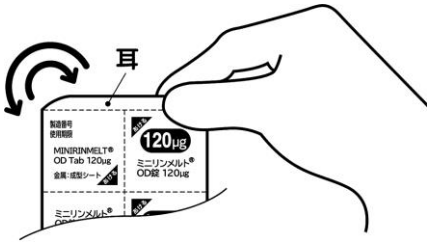
1. ブリスターシートからの取り出し方

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。

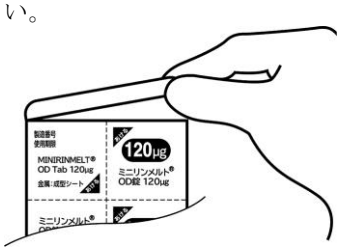
※シート上部の耳の部分がすでに切り離されている場合は

4.に進んでください。



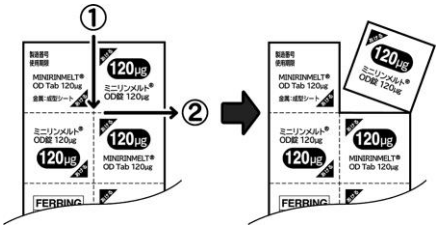
3. 耳の部分を右側から切り離します。

※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。

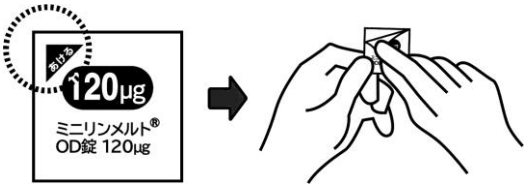


4. シート中央のミシン目から下向き（矢印①）、外側（矢印②）に向かって1錠分を切り離します。

※シート両端にミシン目は入っていません。

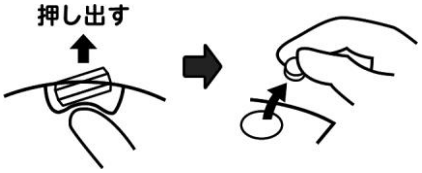


5. 「あける」の角から、シールをはがします。



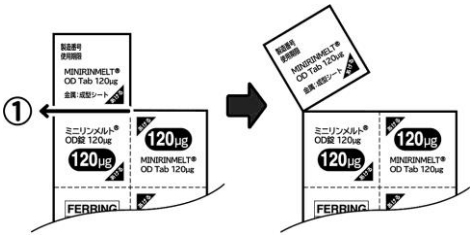
6. 爪を立てずに指の腹で、ふくらんだ部分の中央を押し出し、くすりを取り出します。

※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。



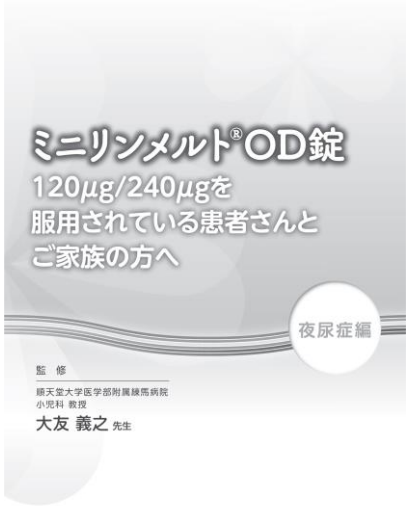
7. 取り出したくすりは、水なしで飲んでください。舌の下に置くと、速やかに溶けます。

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。

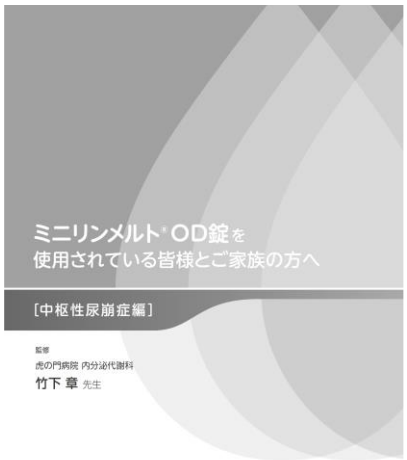


2. 患者向け小冊子

（1）夜尿症編



（2）中枢性尿崩症編



製造販売元

フェリング・ファーマ株式会社

©2025 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.
Minirinmelt®、ミニリンメルト®はフェリングB.V.の登録商標です

UMH/002/PX/07/25/J