

貯法：室温保存
有効期間：2年

承認番号	販売開始
22700AMX00738000	2015年12月

夜尿症用剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

デスモプレシン酢酸塩水和物スプレー

デスモプレシン点鼻スプレー0.01%「ILS」

Desmopressin Nasal Spray 0.01%「ILS」

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

デスモプレシン酢酸塩水和物経鼻製剤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]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	デスモプレシン点鼻スプレー0.01%「ILS」
有効成分	1瓶(5mL)中 デスモプレシン酢酸塩水和物500 μ g
添加剤	日局塩化ナトリウム、日局クエン酸水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、日局ベンザルコニウム塩化物液

3.2 製剤の性状

販売名	デスモプレシン点鼻スプレー0.01%「ILS」
性状	無色澄明の液
pH	4.8～5.2

4. 効能又は効果

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患
夜尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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800mOsm/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^{1),2)}。[17.1.1 参照]

5.2 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]

6. 用法及び用量

通常、1日1回就寝前にデスモプレシン酢酸塩水和物として10 μ g(1噴霧)から鼻腔内に投与を開始し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスモプレシン酢酸塩水和物として20 μ g(2噴霧)に増量する。

なお、1日最高用量はデスモプレシン酢酸塩水和物として20 μ g(2噴霧)とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

水中毒が発現しやすい。[11.1.1 参照]

9.1.3 アレルギー性鼻炎を起こしたことがある患者

9.1.4 鼻疾患を有する患者

鼻腔内投与のため吸収が安定しないおそれがある。

*9.1.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
アナフィラキシーが発現するおそれがある。[11.1.2 参照]

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。

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。

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有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[5.2 参照]

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒(頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行うこと。[1.、2.、8.1、8.2、9.1.2、10.2 参照]

*11.1.2 アナフィラキシー(頻度不明)[9.1.5 参照]

11.2 その他の副作用

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

注)発現頻度は、デスモプレシン点鼻液0.01%協和の承認時までの臨床試験及び1982年4月までの副作用頻度調査、スプレー2.5協和の承認時までの臨床試験、スプレー10協和の承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。

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、嘔気、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

13.2 処置

投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張若しくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 投与時

投与前には吸入を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

14.1.2 スプレーによる鼻腔内投与方法

製品に同封されている「デスモプレシン点鼻スプレー0.01%「ILS」のご使用にあたって」の説明書も参照すること。

- (1) 容器からオーバーキャップを外す。
- (2) 親指で底部を支え、人差指と中指でポンプを押えて容器を持つ。
注意：本剤を初めて使用するときは、ノズルが止まるまでポンプを数回(4回程度)強く押し込み空打ちして、薬液が霧状に出てくることを確認してから使用する。
また、長期間(1週間以上)使用していなかった場合等にもポンプを1回若しくは薬液が霧状に出てくるまで空打ちしてから使用する必要がある。
- (3) 頭を少し後ろに傾け、ノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーする。
スプレー回数が2回の場合は、左右の鼻腔にスプレーする。
- (4) スプレー後は薬液を鼻の奥まで行き渡らせるように、頭を後ろに傾けた状態で軽く鼻を押さえ、鼻から静かに息を吸うようにする。
- (5) 使用後はノズルの先端をふいて、オーバーキャップをする。
- (6) 本スプレー剤の1容器中の噴霧回数は30回である。

14.1.3 保管

使用しないときは、高温を避け、瓶を立てた状態にして保管する。
注意：ポケット等、体温が直接伝わる場所に入れて携帯すると液漏れを起こすおそれがあるので、携帯時にはオーバーキャップをして、バッグ等に入れて携帯する。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

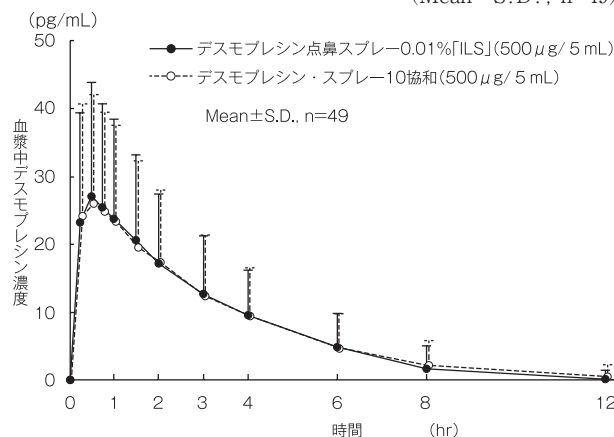
16.1.1 生物学的同等性試験

デスモプレシン点鼻スプレー0.01%「ILS」とデスモプレシン・スプレー10協和を、クロスオーバー法により左右鼻腔内に1噴霧ずつ(デスモプレシン酢酸塩水和物として20 μ g)それぞれ健康成人男子に絶食単回投与し、血漿中デスモプレシン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い統計解析を行った結果、判定基準を満たし、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→t} (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
デスモプレシン点鼻スプレー0.01%「ILS」(500 μ g/5mL)	93.4 ±64.7	29.1 ±17.2	0.58 ±0.26	3.03 ±1.27
デスモプレシン・スプレー10協和(500 μ g/5mL)	93.5 ±69.1	28.4 ±17.3	0.65 ±0.51	3.28 ±2.28

(Mean $\pm$ S.D., n=49)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに¹²⁵I-デスモプレシン0.2 μ gを点鼻投与したとき、30分後の放射能濃度は甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順であった⁴⁾。

16.3.2 胎児への移行性

妊娠ラットに¹²⁵I-デスモプレシン0.3 μ gを点鼻投与したとき、30分後の胎児における放射能濃度は母体血漿中の約1/10であった⁵⁾。

16.3.3 母乳中への移行性

授乳期のラットに¹²⁵I-デスモプレシン0.3 μ gを点鼻投与したとき、30分後の乳汁中放射能濃度は母体血漿中の約1.4倍であった⁵⁾。

16.3.4 蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は以下のとおりであった⁶⁾(*in vitro*)。

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

限外ろ過法による

(Mean $\pm$ S.D., n=4)

16.5 排泄

尿崩症患者の糸球体でろ過されたDDAVPの約60%が尿中に排泄された⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内二重盲検比較試験

夜尿症患児(夜尿翌朝の起床時尿の平均尿浸透圧 $\leq$ 800mOsm/Lあるいは平均尿比重 $\leq$ 1.022)を対象とし、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。デスモプレシン スプレー剤(10 μ g)又はプラセボを2週間1日1回就寝前に鼻腔内投与し、その後2週間、デスモプレシン スプレー剤の投与量を20 μ gに増量又は10 μ g継続投与したとき、年齢8.9 $\pm$ 1.8歳(平均 $\pm$ 標準偏差)、年齢範囲6～14歳患児の夜尿日数の減少(平均 $\pm$ 標準偏差)は、デスモプレシン スプレー剤(76例)が4.3 $\pm$ 4.1日、プラセボ(75例)が1.7 $\pm$ 3.1日であったことから、デスモプレシン スプレー剤はプラセボに比べ有意に夜尿日数を減少させることが確認された(p<0.001)⁸⁾。

副作用の発現率はデスモプレシン スプレー剤10.5%(8/76例)、プラセボ15.8%(12/76例)であり、両群間に有意差は認められなかった。(p=0.472)。主な副作用は、ヘモグロビン減少5.3%(4/76例)、ヘマトクリット減少及び血中尿素増加各2.6%(2/76例)であった。[5.1、5.2 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 バソプレシンV₂受容体に対する作用

デスモプレシンのラットにおけるバソプレシンV₁、V₂受容体およびオキシトシン受容体に対する結合親和性(K_i)はそれぞれ1748、1.04、481nmol/Lであり、バソプレシンV₂受容体を選択的な結合親和性を示した(K_i: 1.04nmol/L)。またムスカリン受容体(M1, M2, M3)への結合親和性はほとんど認められなかった(K_i>1×10⁵nmol/L)⁹⁾。

18.1.2 水及び尿素透過性亢進作用

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¹⁰⁾。

18.2 抗利尿作用

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¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

デスモプレシン酢酸塩水和物(Desmopressin Acetate Hydrate)

化学名

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

略名

DDAVP

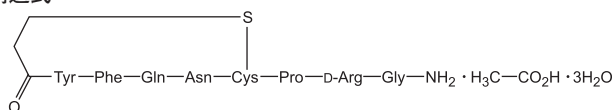
分子式

C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂・C₂H₄O₂・3H₂O

分子量

1183.31

構造式



性状

白色の粉末である。

溶解性

水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。アセトニトリルにほとんど溶けない。

22. 包装

5mL[1瓶]

23. 主要文献

- 1) 赤司俊二：小児科，1994；35：263-272
- 2) 赤司俊二：小児科診療，1990；53：722-725
- 3) 社内資料：デスモプレシン点鼻スプレー0.01%「ILS」-生物学的同等性試験-
- 4) 西垣淳子ほか：基礎と臨床，1995；29：2517-2539
- 5) 西垣淳子ほか：基礎と臨床，1995；29：2553-2560
- 6) たん白結合(*in vitro*) (販売名：デスモプレシン・スプレー10協和、承認年月日：2003年1月31日、申請資料概要へ-Ⅱ-2、6. 1))
- 7) 清水倉一ほか：最新医学，1978；33：1875-1882
- 8) 帆足英一ほか：小児科臨床，2003；56：965-982
- 9) バソプレシンV₂受容体に対する結合親和性(販売名：デスモプレシン・スプレー10協和、承認年月日：2003年1月31日、申請資料概要へ-Ⅰ-2、1))
- 10) 水及び尿素透過性亢進作用(販売名：デスモプレシン・スプレー10協和、承認年月日：2003年1月31日、申請資料概要へ-Ⅰ-2、2))
- 11) 尿排泄量に対する作用(販売名：デスモプレシン・スプレー10協和、承認年月日：2003年1月31日、申請資料概要へ-Ⅰ-1、1))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口
〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号
電話 0120-989-813
FAX 048-838-2121

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ILS 株式会社

茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1

26.2 販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1