

審議結果報告書

平成 24 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ミニリンメルトOD錠120 μ g、同錠240 μ g

〔一 般 名〕 デスモプレシン酢酸塩水和物

〔申 請 者〕 フェリング・ファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成23年4月26日

〔審 議 結 果〕

平成 24 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 24 年 2 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg
〔一 般 名〕	デスモプレシン酢酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	フェリング・ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 4 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にデスモプレシンとして 120 µg 又は 240 µg を含有する口腔内崩壊錠
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 2 月 7 日

[販 売 名] ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg
[一 般 名] デスモプレシン酢酸塩水和物
[申 請 者 名] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 4 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg の尿浸透圧あるいは尿比重の低下した夜尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、低ナトリウム血症の発現に関する安全性の情報、既承認経鼻製剤からミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg への切替え前後の情報等を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症
[用法・用量] 通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 120 µg 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 240 µg に増量することができる。

審査報告 (1)

平成 23 年 12 月 16 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg
〔一 般 名〕	デスモプレシン酢酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	フェリング・ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 4 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にデスモプレシンとして 120 µg 又は 240 µg を含有する口腔内崩壊錠
〔申請時効能・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
〔申請時用法・用量〕	通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 120 µg から経口投与（舌下）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として 240 µg に増量することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

デスモプレシン酢酸塩水和物（以下、「本薬」）は、アルギニン・バソプレシン（以下、「AVP」）の誘導体であり、Zaoral らにより合成され、Ferring Pharmaceuticals 社により開発された。本薬は、腎集合管のバソプレシン V₂ 受容体に作用し、水の再吸収を促進し、抗利尿ホルモン（バソプレシン）の分泌不足による尿濃縮機能の低下を改善する。

海外において本薬は、夜尿症、中枢性尿崩症、夜間頻尿又は軽症・中等症血友病 A（第Ⅷ因子凝固活性が 2%以上の患者）及び Type I・Type II の von Willebrand 病における自然発生性出血及び外傷性出血、抜歯時及び手術時出血の止血管理の治療薬として、経鼻製剤、口腔内崩壊錠、普通錠（口腔内崩壊性に関して特別な設計がされていない経口製剤、以下同様）及び注射剤が、1972 年以降 100 カ国以上で承認されている（2011 年 12 月現在）。海外では Ferring Pharmaceuticals 社により、経鼻製剤と比較して確実かつ簡便に投与可能である本薬の経口製剤として、普通錠及び口腔内崩壊錠の開発が行われた。ミニリンメルト OD 錠（以下、「本剤」）は、2005 年 2 月にデンマークで最初に承認されて以降、夜尿症の効能・効果において 2011 年 12 月時点で欧州を含む 60 カ国以上で承認されている。

国内における本薬の開発について、協和発酵キリン株式会社により本薬の経鼻製剤が開発され、1978 年に中枢性尿崩症の効能・効果で、2003 年に尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症の効能・効果で承認された。また、本薬の注射剤が、1988 年に軽症・中等症血友病 A（第Ⅷ因子凝固活性が 2%以上の患者）及び Type I・Type II の von Willebrand 病における自然発生性出血及び外傷性出血、抜歯時及び手術時出血の止血管理の効能・効果で承認された。

夜尿症患者に対するデスモプレシン製剤使用時に、まれではあるが重篤な副作用として水中毒（水分

貯留に起因する重篤な低ナトリウム血症）が発現することが知られており、欧米における安全性調査の結果、夜尿症患者に対する経鼻製剤投与時の低ナトリウム血症の発現が経口製剤投与時に比べ高かったことから、欧米では、2005 年以降経鼻製剤から夜尿症の適応が削除され、経口製剤への切り替えが進められている。

国内では、経口製剤が承認されていなかったこと、経鼻製剤の適正使用に関する医師や医療従事者の認識が高く、低ナトリウム血症の発現が重大な問題となっていなかったことから、欧米と同様の経口製剤への切り替えは行われていないものの、経鼻製剤と比較して確実かつ簡便に投与可能である本薬の経口製剤を日本においても開発する意義があると判断したフェリング・ファーマ株式会社により、夜尿症患者を対象とした本剤の国内臨床試験が、20 年 から開始された。なお、国内における経口製剤の開発では、夜尿症治療では水分摂取が制限されることを踏まえて口腔内崩壊錠が開発剤形として選択された。今般、国内外の本剤、普通錠又は注射剤を用いた非臨床及び臨床試験成績、並びに既承認経鼻製剤である「デスモプレシン・スプレー10 協和」の承認時まで実施された非臨床及び臨床試験成績に基づき製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤 120 µg 及び 240 µg は、1 錠中に本薬（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）133 及び 266 µg（デスモプレシンとして 120 µg 及び 240 µg）を含有する口腔内崩壊錠である。

(1) 原薬

原薬は、既承認製剤「デスモプレシン・スプレー10 協和、同 2.5 協和、デスモプレシン注 4 協和及びデスモプレシン点鼻液 0.01%協和」と同一であり、 下、 °C で密封保存するとき、 年は 年と設定されている。

(2) 製剤

1) 処方

製剤は、原薬、 剤（ゼラチン、D-マンニトール）、 剤（無水クエン酸）からなる口腔内崩壊錠である。

2) 製造方法

製剤は以下の 6 工程により製造される。

第一工程 (工程)

に を入れ、 及び を加えて し、混合する。 を した後、 にて し、 にて を調節した後、 及び を加え、攪拌し、 とする。

第二工程 (及び 工程)

を として作成した の に充てんする。

第三工程 ()工程)

()の()に充てんした()を()させる。

第四工程 ()工程)

()した()を()し、製剤を製する。

第五工程 (ブリスター包装工程)

製剤の入ったブリスターシートに背面シート ()

() を加熱シールし、切断する。

第六工程 (包装工程)

切断したブリスターシートを紙函に入れる。

第()、第()及び第()工程が重要工程とされ、それぞれに工程管理項目及び工程管理値が設定された。

3) 製剤の管理

製剤の規格(試験方法)として、性状(目視)、確認試験(液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」)、純度試験(分解生成物(HPLC))、水分(容量滴定法)、製剤均一性試験(質量偏差試験法)、崩壊性(崩壊試験法)、微生物限度試験(微生物限度試験法)及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 製剤の安定性

本剤 120 µg における安定性試験を表 1 に、本剤 240 µg における安定性試験を表 2 に示す。

表 1 本剤 120 µg の安定性試験における保存条件、保存形態、測定時点、測定項目

試験	保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
長期保存試験 ^a	25±2℃、 60±5%RH	ブリスターシート	0、3、6、9、12、18、24、 36、()ヵ月	性状 分解生成物 水分
加速試験 ^a	40±2℃、 75±5%RH	ブリスターシート	0、3、6ヵ月	崩壊性 含量(定量法) 微生物限度試験 ^c
光安定性試験 ^b	120 万 lux・hr、 200 W・hr/m ² (キセノンランプ)	() () ()及び未開封 のもの	—	性状 分解生成物 崩壊性 含量(定量法)

a：実生産スケールで製造された 3 ロットで()ヵ月、現在長期保存試験実施中の 1 ロットでは()ヵ月、及び 2 ロットでは()ヵ月までの成績が得られており、()ヵ月まで実施の予定。また、パイロットスケール製造された 1 ロットで()ヵ月までの成績が得られており、()ヵ月まで実施の予定。

b：パイロットスケールで製造された 1 ロットで実施された。

c：()、()、()、()、()ヵ月で実施。

表 2 本剤 240 µg の安定性試験における保存条件、保存形態、測定時点、測定項目

試験	保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
長期保存試験 ^a	25±2℃、 60±5%RH	ブリスターシート	0、3、6、9、12、18、24、 36、()ヵ月	性状 分解生成物

試験	保存条件	保存形態	測定時点	測定項目
加速試験 ^a	40±2℃、 75±5%RH	ブリスターシート ブリスターシート	0、3、6 ヶ月	水分 崩壊性 含量（定量法） 微生物限度試験 ^b

a：実生産スケール製造された3ロットで●●●ヵ月までの成績が得られた。また、パイロットスケールで製造された1ロットで●●●ヵ月までの成績が得られ、現在継続中。

b：●●●●●●●●●●ヵ月で実施。

本剤 120 µg 及び 240 µg について、長期保存試験では、分解生成物及び●●●の規格上限値を超えない範囲での増加が認められ、加速試験では、分解生成物及び●●●の規格上限値を超えない範囲での増加、並びに含量の規格下限値を超えない範囲での低下が認められた。●●●●●●●●●●した保存形態における本剤 120 µg の光安定性試験では、分解生成物の規格上限値を超える増加及び含量の規格下限値を超えない範囲での低下が認められた。

以上の安定性試験成績を踏まえ、ブリスターシートによる包装品を室温で保存するとき、本剤の有効期間は3年間と設定された。

<審査の概略>

(1) 崩壊性による溶出性の担保について

機構は、本剤の規格試験において、申請時には溶出試験が設定されずに崩壊試験が設定されていたことから、溶出試験を設定しなくても本剤の崩壊性を評価することにより本剤の溶出性を担保できるのか、本剤の崩壊性と溶出性の関連性について検討したデータを示した上で説明するよう求めた。

申請者は、本剤は、●●●に溶解しやすい原薬及び●●●●●●●●●●、並びに●●●に極めて溶解しやすい●●●●●●●●●●及び●●●●●●●●●●から調製した●●●●●●●●●●を●●●●●●●●●●により製造するため、崩壊すれば速やかに溶出するものと考えられること、及びプロセスバリデーションにより●●●●●●●●●●工程の堅牢性が示されていることから、溶出試験を設定しなくても崩壊試験より本剤の溶出性を担保できると説明した。

機構は、以下のように考える。本剤の崩壊性と溶出性の関連性を検討した結果が示されなかったが、本剤の●●●●●●●●●●の●●●●●●●●●●特性及び製造工程等を踏まえると、製造方法において本剤の各●●●●●●●●●●の●●●●●●●●●●特性が維持され、溶出性を恒常的に担保できることを説明できるのであれば、溶出試験の設定が不要となる場合もあるものとする。しかしながら、●●●●●●●●●●工程の工程パラメータが溶出性に及ぼす影響が検討されていないため、申請者が確立した製造方法が、溶出試験を設定しなくとも本剤の溶出性を担保できる製造方法であると判断できない。

以上を踏まえ、機構は、本剤の規格及び試験方法に溶出試験を設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の規格及び試験方法に溶出試験を設定する。なお、当該試験方法の詳細、分析法バリデーション結果、及び試験方法の妥当性の説明については、回答準備中である。

機構は、本剤の溶出試験の適切性については、申請者の回答を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 有効期間中における溶出性の担保について

機構は、本剤の安定性試験における本剤の溶出性についての結果が示されていないことから、本剤の溶出性は経時変化を受けることはないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。パイロットスケールで製造された●●● µg 錠及び本剤 240 µg（表2とは異なる製造ロット）を 25℃、60%RH の条件下で●●●●●●●●●●ヵ月間保存し、崩壊性及び溶出性を各測定時点

で評価したところ、●ヵ月まで経時変化は認められなかった。本剤 120 µg 錠は、本剤 240 µg 及び●µg 錠と●の●及び●並びに●方法が同一であるため、本剤 240 µg 及び●µg 錠の結果を踏まえると、本剤 120µg についても溶出性は経時的に変化しないと推測された。

機構は、回答中に示された本剤 240 µg 及び●µg 錠の溶出性についての●ヵ月までの安定性のデータを踏まえると、本剤の特性として、溶出性は少なくとも有効期間中は経時変化しないものと考えた。

以上を踏まえ、本剤の品質に関する提出資料等の妥当性については、本剤の溶出試験の適切性を評価した後、審査報告（2）で最終的に判断することとする。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

（1）効力を裏付ける試験

1) ヒト及びラットのV₂受容体に対するデスモプレシンの選択性（添付資料4.2.1.1-1）

ヒト又はラットのV₂受容体を発現させたHEK293細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、ヒト及びラットのV₂受容体に対するデスモプレシン及びアルギニン・バソプレシン（以下、「AVP」）の作用が検討された。その結果、ヒト及びラットのV₂受容体に対する50%効果濃度（EC₅₀値、平均値±標準偏差）は、デスモプレシンでそれぞれ0.3±0.1 nM及び0.017±0.006 nM、AVPでそれぞれ0.12±0.015 nM、及び0.055と0.098 nM¹であった。

（2）副次的薬理試験

今回の申請に当たり、新たな試験は提出されていない。

（3）安全性薬理試験

今回の申請に当たり、新たな試験は提出されていない。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請に当たり、新たな試験は提出されていない。

<審査の概略>

本申請に当たり、本薬の既承認経鼻製剤であるデスモプレシン・スプレー10 協和の、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症の効能・効果での承認申請時に提出された、本薬の各種受容体に対する結合親和性、雄ゴールデンハムスター腎臓の終末部の髄質内層部集合管における水及び尿素透過性亢進作用、ラットにおける尿排泄量に対する作用、水負荷ラットにおける抗利尿作用、遺伝性視床下部性尿崩症ラットにおける抗利尿作用及び下垂体AVP分泌への影響が検討された結果等（添付資料4.2.1.1-2～7、4.2.1.3-1～2）から、本薬が尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症に有効であることが推定できるものとする。

¹ AVP のラットの V₂ 受容体に対する EC₅₀ 値については、n=2 での結果であることから、個々の値を示した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の非臨床薬物動態は、新たに実施されたデスモプレシン又はデスモプレシン酢酸塩を経口投与あるいは口腔内崩壊錠の舌下投与による試験及び本薬の代謝を検討する *in vitro* 試験の成績、反復投与毒性試験で実施されたトキシコキネティクスの成績並びに本薬の経鼻製剤の承認時まで実施された非臨床薬物動態試験の成績に基づき説明された。

デスモプレシンの血漿中濃度は、バリデートされたラジオイムノアッセイ（以下、「RIA」）法により測定された。定量下限はラットの試験では 25.0 及び 4.0 pg/mL（単回試験及び反復投与試験）、イヌ及びブタの試験では 5.0 pg/mL であった。*In vitro* 代謝試験におけるデスモプレシンの代謝分解については、HPLC により検討された。

なお、投与量は、普通錠ではデスモプレシン酢酸塩として、口腔内崩壊錠ではデスモプレシンとして示す。また、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは血漿中デスモプレシンの薬物動態パラメータを示し、平均値又は平均値±標準偏差で表記する。

(1) 吸収

1) 単回投与（添付資料 4.2.2.2-1～3）

雄ラット (n=10) にデスモプレシンとして 20、50 及び 100 µg/kg を絶食下单回経口投与した後 15、30、60、90、150、240 分における血漿中濃度の平均値の推移から薬物動態パラメータを算出した。20、50 及び 100 µg/kg 群におけるデスモプレシンの最高血漿中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」）は 1、0.25 及び 0.25 時間、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は 52.9、95.1 及び 246.8 pg/mL、最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{last} 」）は、57.8、85.2 及び 236.2 pg·h/mL であり、50 及び 100 µg/kg 群の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は、0.62 及び 0.81 時間（20 µg/kg 群の $t_{1/2}$ は算出できなかった）であった。雄ラット (n=8) にデスモプレシン酢酸塩 0.5 µg/kg を絶食下单回静脈内投与したとき、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）は 689.7 pg·h/mL、全身クリアランス（以下、「CL」）は 0.648 L/h/kg、定常状態における分布容積（以下、「 V_{ss} 」）は 0.427 L/kg であった。

雄イヌ (n=3) に普通錠 400 µg/body を絶食下单回経口投与したとき、 t_{max} は 0.44 ± 0.27 時間、 C_{max} は 300.1 ± 201.4 pg/mL、 AUC_{inf} は 508.5 ± 379.7 pg·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.96 ± 0.34 時間であり、クロスオーバー法により雄イヌにデスモプレシン酢酸塩 0.3 µg/kg を絶食下单回静脈内投与した時、 AUC_{inf} は 585.5 ± 87.2 pg·h/mL、CL は 0.444 ± 0.054 L/h/kg、 V_{ss} は 0.499 ± 0.015 L/kg であった。

雌ブタ (n=6) にデスモプレシン酢酸塩 200 及び 500 µg/body を絶食下单回経口投与、並びにデスモプレシン酢酸塩 0.1 µg/kg を絶食下单回静脈内投与するクロスオーバー試験が実施された。デスモプレシン酢酸塩 200 及び 500 µg/body を単回経口投与したとき、 t_{max} は 1.13 及び 0.75 時間、 C_{max} は 28.2 及び 124.4 pg/mL、 AUC_{inf} は 116.4 及び 395.9 pg·h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.65 及び 2.06 時間であり、デスモプレシン酢酸塩 0.1 µg/kg を単回静脈内投与したとき、 AUC_{inf} は、 528.6 ± 37.1 pg·h/mL、CL は 0.168 ± 0.011 L/h/kg、 V_{ss} は 0.417 ± 0.046 L/kg であった。

デスモプレシンの絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「F」）は、ラットでは 0.12～0.19%、イヌでは 0.83%、ブタではデスモプレシン酢酸塩 200 及び 500 µg/body 経口投与時で 0.37 及び 0.63% であった。

雌ブタ (n=6) に、クロスオーバー法により、バルーンによる食道閉塞下で本薬の口腔内崩壊錠 240 µg/body を単回舌下投与、並びに食道非閉塞下で口腔内崩壊錠 240 µg/body 及び普通錠 400 µg/body を単回舌下投与したとき、 C_{max} は 73.7 ± 54.4 、 37.4 ± 23.2 及び 21.2 ± 11.1 pg/mL、 AUC_{inf} は 442 ± 196 pg·h/mL、 276 ± 69.8 及び 131 ± 27.8 pg·h/mL であり、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ同様であった。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.3.2-1、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7)

雌雄ラット (各 n=2) にデスモプレシン 50、80 及び 130 µg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与 1、2、4 及び 28 日目の投与 30 分後のデスモプレシンの血漿中濃度は投与量にほぼ比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。

雌雄イヌ (各 n=4) にデスモプレシン 2.5、10 及び 40 µg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、投与 1、2、14 及び 28 日の投与前、投与 20 分、1、2 及び 4 時間後のデスモプレシンの血漿中濃度を測定したとき、 C_{max} 及び AUC_{last} は投与量にほぼ比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。

雌雄イヌ (各 n=4) にデスモプレシン 25、75 及び 200 µg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、22 週目の t_{max} は投与量によらず同様であり、 C_{max} は投与量にほぼ比例して増加した。

(2) 分布

今回の申請に当たり、新たな資料は提出されていない。

(3) 代謝

1) 肝ミクロソームによる代謝 (添付資料 4.2.2.4-1)

ラット肝ミクロソームにデスモプレシン 50 µM (最終濃度) を加え、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリドリン酸の還元型 (以下、「NADPH」) 存在下で 37°C、60 分間反応させたとき、反応終了後のデスモプレシンの残存率 (反応開始時のデスモプレシン量に対する割合) は $91 \pm 12\%$ であった。

(4) 排泄

今回の申請に当たり、新たな資料は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 製剤及び投与経路の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響について

ブタでの薬物動態試験 (添付資料 4.2.2.2.3) において、本薬の口腔内崩壊錠を食道非閉塞下で舌下投与及び普通錠を経口投与したとき、デスモプレシンの血漿中濃度は口腔内崩壊錠の方が高く推移したこと、並びに口腔内崩壊錠を食道閉塞下又は食道非閉塞下で舌下投与したとき、デスモプレシンの血漿中濃度は食道閉塞下で舌下投与した場合の方が高かったことから、機構は、製剤及び投与経路の違いによりデスモプレシンの血漿中濃度推移に違いが生じた理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。口腔内崩壊錠を舌下投与した場合では、薬剤は舌下で唾液により瞬時に崩壊して口腔粘膜から本薬の一部が吸収されると考えられ、残りは唾液とともに嚥下されて腸管吸収されると考えられる。一方、普通錠を経口投与した場合は腸管のみで吸収されることから、舌下投与した際に口腔粘膜からの吸収があることが、普通錠を経口投与した場合よりも口腔内崩壊錠を舌下投与した場合の方がデスモプレシンの血漿中濃度が高かった理由と考えている。また、2 時間食道閉塞したブタを用いて口腔内崩壊錠を舌下投与した場合では、2 時間にわたり消化管酵素による分解を免れて

口腔内にとどまるため、口腔内崩壊錠を食道非閉塞下で舌下投与した場合より食道閉塞下で舌下投与した場合の方がデスマプレシンの血漿中濃度が高かった理由と考えている。

機構は、以下のように考える。申請者が説明するとおり、上記のブタでの薬物動態試験成績より本薬は口腔粘膜からも吸収される可能性が高いと考える。ヒトに本剤を投与した際の口腔粘膜からの吸収の有無を検討した臨床試験成績はないが、ヒトを対象とした薬物動態試験（CS019 試験）において普通錠 400 μ g 経口投与時と口腔内崩壊錠 240 μ g 舌下投与時の血漿中濃度が同程度であることを踏まえると、ヒトにおいてもデスマプレシンの一部が口腔粘膜から吸収されることが示唆されているものとする。本剤の検証試験である国内 FE992026 CS35 試験における用法は舌下投与であったことから、検証試験で認められた本剤の有効性及び安全性を確保するためには、口腔内で溶解させ服用することは重要と考える。本剤の服用方法については、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 ＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項で引き続き議論する。

（2）本薬の組織分布について

申請者は、本申請にあたり経口投与により本薬の組織分布に関する新たな試験を実施しなかったが、経鼻製剤の既承認時資料において、静脈内投与時と鼻腔内投与時では消化管への分布が異なる旨説明されていたことから、機構は、経口投与時の消化管や肝臓への分布を確認しなかったことの妥当性を、経口投与による毒性試験の成績も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。吸収され体内循環に取り込まれた後のデスマプレシンの分布は、静脈内投与試験でみられた臓器・組織への分布と類似すると推測される。また、デスマプレシンはペプチド製剤であるため、経口投与した場合、そのほとんどが消化管内でペプチダーゼによりペプチド断片あるいはアミノ酸に分解され则认为られているが、ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験において、消化管あるいは肝臓で薬剤投与に起因する毒性所見は認められていない。したがって、経口投与後の消化管及び肝臓への分布については試験を実施して確認する必要性は低いと判断した。

機構は、経口投与において消化管あるいは肝臓への分布が他の投与経路と異なる可能性は否定できないと考えるが、消化管あるいは肝臓で薬剤投与に起因する毒性所見は認められていないことから、今回の申請に当たり、経口投与時の消化管や肝臓への分布を確認しないことを了承した。

（3）本薬の体内からの消失における肝臓での代謝の寄与について

ラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、デスマプレシンは代謝されなかった一方で、既承認時に提出された肝ホモジネートを用いた *in vitro* 試験ではデスマプレシンが代謝されることが示されていること、及び申請者が既承認時に提出された試験成績に基づき、ラットの全身クリアランスは糸球体濾過クリアランスよりも大きく、体内からの消失に関しては、胆汁排泄あるいは代謝の関与が考えられたと説明していることを踏まえ、デスマプレシンの体内からの消失における肝臓での代謝の寄与について再度説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ヒト及びラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、デスマプレシンは肝ミクロソームでは代謝されないことが示されたが、肝臓組織ホモジネートを用いた代謝実験では、代謝物 M1（脱アルギニルグリシンアミド体）及び M2（デスマプレシンの 2 量体）の生成が認められた。これらの試験成績は、デスマプレシンは肝ミクロソームではなく、肝細胞内でペプチダーゼにより分解されることを示唆している。また、肝臓、腎臓及び鼻粘膜の組織ホモジネートによる M1 への代謝活性を利用して算出した組織クリアランスは、腎臓あるいは鼻粘膜に比べて肝臓で 10 倍以上大

きく、また、肝臓、腎臓及び鼻粘膜のいずれの組織においても M1 への代謝クリアランスは M2 への代謝クリアランスよりも大きいことから、ラットではデスモプレシンの主代謝経路は肝臓での M1 への代謝であると考えられる。ラットにデスモプレシンの ^{125}I -標識体 $0.2\text{ }\mu\text{g/kg}$ を鼻腔内投与した時、投与 48 時間後までに投与量の 16%が胆汁中に排泄され、0～24 時間に胆汁中に排泄された放射能の 25.8%がペプチド性代謝物由来であることから、デスモプレシンの一部は肝臓で代謝された後に胆汁中に排泄されるものと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。また、本薬が肝臓で代謝されることを踏まえ、肝機能障害患者に対する注意喚起については、4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要 <審査の概略> (4) 肝機能障害患者に対する注意喚起について」の項で引き続き議論する。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たり、本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び不純物の毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

今回の申請に当たり、新たな資料は提出されていない。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌにおける経口投与試験が実施され、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。ラット (6 ヶ月) 及びイヌ (6 ヶ月) における無毒性量 ($200\text{ }\mu\text{g/kg/日}$) 投与時のデスモプレシンの曝露量 (AUC_{0-24}) は、ヒトに本剤の 1 日最大用量である $240\text{ }\mu\text{g}$ を反復投与したときの曝露量 (添付資料 5.3.3.1-1) と比較して、 AUC_{0-24} としてそれぞれ 3.4 倍及び 27.2 倍であった。

1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラット (各 $n=10$) にデスモプレシン (マイクロエマルジョン液) 0 、 50 、 80 及び $130\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ を 28 日間反復経口投与したとき、デスモプレシンの投与に起因した死亡例は認められなかった。 $80\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ 以上の群の雌及び $130\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ 群の雄で腎臓重量の高値、 $130\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ 群の雌雄で流涎、雄で心臓重量の高値、前立腺重量の低値が認められた。認められた臓器重量の変動は病理組織学的変化を伴わず、毒性学的意義は低いと考えられたこと、及び流涎は偶発的变化と考えられたことから、無毒性量は $130\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ と判断された。

2) ラットにおける 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラット (各 $n=20$) にデスモプレシン 0 、 25 、 75 及び $200\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ を 6 ヶ月間反復経口投与したとき、デスモプレシンの投与に起因した死亡例は認められなかった。 $25\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ 以上の群の雌で血液学的検査値の変動 (白血球数の減少等)、 $25\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ 以上の群の雌雄及び $75\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ 以上の群の雄で血液凝固第Ⅷ因子活性の低下が認められた。以上より、血液学的検査で観察された変化は、その他の諸検査及び病理組織学的な影響を伴わず、毒性学的意義の低い所見と考えられたことから、無毒性量は $200\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ と判断された。

3) イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-6)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=4) にデスモプレシン (マイクロエマルジョン液) 0、2.5、10 及び 40 µg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、デスモプレシンの投与に関連した変化はみられなかったことから、無毒性量は 40 µg/kg/日と判断された。

4) イヌにおける 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-7)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=4) にデスモプレシン 0、25、75 及び 200 µg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与したとき、デスモプレシンの投与に起因した死亡例は認められなかった。5 µg/kg/日以上以上の群の雄及び 200 µg/kg/日の群の雌で尿性状の変化 (尿量の減少及び pH の低下)、75 µg/kg/日以上以上の群の雌雄で血清総蛋白の高値、雌で血液凝固第Ⅷ因子活性の亢進が認められた。認められた変化は病理組織学的な影響を伴わず、毒性学的意義の低い所見と考えられたことから、無毒性量は 200 µg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

今回の申請に当たり、新たな資料は提出されていない。

(4) がん原性試験

今回の申請に当たり、新たな資料は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

今回の申請に当たり、新たな資料は提出されていない。

(6) 局所刺激性試験

1) ハムスターの局所刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-1)

雌雄シリアンハムスターの左側の頬袋にデスモプレシン酢酸塩 360 µg/body/日 (各 n=4) 又はプラセボ (各 n=3) を 4 週間挿入して刺激性について検討したとき、デスモプレシン酢酸塩投与に起因する変化は認められなかった。また、口腔粘膜内局所に刺激性及び病理組織学的変化も認められなかったことから、ハムスターの頬袋の粘膜に対し、本薬に刺激性はないと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験

本薬の不純物である Glu⁴-デスモプレシン、Gly⁹-OH-デスモプレシン及び βAsp⁵-デスモプレシンの毒性を検討する目的で、ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

①ラットにおける 13 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.6-1、4.2.3.7.6-2)

雌雄 SD ラット (各 n=20) にデスモプレシン 0.1、1 及び 10 µg/kg/日を 13 週間皮下投与したとき、デスモプレシンの投与に起因した死亡例は認められなかった。全ての群で尿性状の変化 (尿量の低値及び尿 pH の低値等)、1 µg/kg/日以上以上の群の雌で腎臓重量の高値、10 µg/kg/日群の雌で血液生化学的検査値の変化 (尿素の増加等) が認められた。これらの変化は、病理組織学的な影響を伴わず、毒性学的意義の低い所見と考えられたことから、無毒性量は 10 µg/kg/日と判断された。

雌雄SDラット(各n=10)に3種の不純物をそれぞれ約1.6%添加したデスモプレシン0.1、1及び10 µg/kgを13週間連日皮下投与したとき、デスモプレシンの投与に起因した死亡例は認められなかった。全ての群の雌雄で腎臓重量の高値、10 µg/kg/日群の雌雄で尿性状の変化(尿量の減少、尿pHの低値等)が認められた。これらの変化は、病理組織学的な影響を伴わず、毒性学的意義の低い所見と考えられたことから、上記の3種の不純物をそれぞれ々約1.6%添加したデスモプレシンの無毒性量は10 µg/kg/日と判断された。

②遺伝毒性試験(添付資料4.2.3.7.6-5、4.2.3.7.6-6)

遺伝毒性については、3種の不純物をそれぞれ約1.6%添加したデスモプレシンを用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験が実施され、いずれの試験においても陰性結果が得られたことから、当該不純物は遺伝毒性を示さないと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、投与経路の変更による新たな本薬の毒性に関する問題は認められないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

国内第I相試験(FE992026 CS32 試験)で使用した60、120及び240 µg 製剤、国内第III相試験(FE992026 CS35 試験)で使用した120及び240 µg 製剤、並びに市販予定の120及び240 µg 製剤の処方は、いずれも海外で市販されている製剤と同一である。

本薬の口腔内崩壊錠は、いずれの試験においても舌下で溶解させ、水を用いずに投与された。なお、本薬の普通錠及び経鼻製剤の投与量はデスモプレシン酢酸塩として、本剤の投与量はデスモプレシンとしての量を示す。また、特に記載のない限り薬物動態パラメータは血漿中デスモプレシンの薬物動態パラメータを示し、平均値±標準偏差で表記する。

(1) 血漿中デスモプレシン濃度測定法

デスモプレシンの血漿中濃度は、バリデートされたラジオイムノアッセイ法により測定された。定量下限は、国内で実施されたFE992026 CS32 試験では2.5 pg/mL、海外で実施されたFE992026 CS004 試験では5.00 pg/mL、FE992026 CS019、FE992026 CS020、FE992026 CS021 及びFE992026 CS30 試験では0.80 pg/mLであった。

(2) 申請製剤における含量が異なる製剤間の生物学的同等性

本剤120µg 製剤と240 µg 製剤の処方変更水準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日付、薬食審査発1124004号)におけるB水準に該当し、溶出試験により生物学的同等性が示された。

(3) 絶対的バイオアベイラビリティの検討 (添付資料 5.3.1.1-1、FE992026 CS004 試験、実施時期 20●●年●●月～●●月、参考資料)

外国人健康成人男性 24 例を対象に、本薬の口腔内崩壊錠 200、400 及び 800 μg を空腹時単回舌下投与、並びにデスモプレシン酢酸塩注射剤 2 μg を空腹時単回静脈内投与し、本剤の絶対的バイオアベイラビリティ (F) を検討する 4 群 4 期 (4 投与順序) のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 72 時間)。口腔内崩壊錠 200、400 及び 800 μg を空腹時単回舌下投与したとき、 t_{max} の中央値は 1.5、1.0 及び 1.5 時間、 C_{max} は 14.3、30.2 及び 65.3 pg/mL (幾何平均値、以下同様)、 AUC_{inf} は、63.8、150 及び 283 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であり、デスモプレシン酢酸塩注射剤 2 μg を空腹時単回静脈内投与したとき、 AUC_{inf} は 234.7 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、CL は 7.6 L/hr 、 V_{ss} は 26.5 L 、 $t_{1/2}$ は 2.8 時間であった。口腔内崩壊錠 200、400 及び 800 μg を空腹時単回舌下投与したときの F の幾何平均比 [95%信頼区間] は、0.23 [0.18～0.29]、0.27 [0.21～0.34] 及び 0.26 [0.20～0.33] %であった。

(4) 口腔内崩壊錠 240 μg と普通錠 400 μg のバイオアベイラビリティの比較

1) 相対的バイオアベイラビリティの検討 (添付資料 5.3.1.2-2、FE992026 CS020 試験、実施時期 20●●年●●月～●●月、参考資料)

外国人健康成人 28 例 (男性 14 例及び女性 14 例) を対象に、本薬の口腔内崩壊錠 240 μg を空腹時単回舌下投与及び普通錠 400 μg (デスモプレシンとして 356 μg) を空腹時単回経口投与する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 7 日)。 t_{max} の中央値 (範囲) は 1.5 (0.5～4.0) 及び 1.0 (0.5～3.0) 時間、 C_{max} は、18.0 [15～22] 及び 20.8 [17～26] pg/mL (幾何平均値 [95%信頼区間]、以下同様)、 AUC_{inf} は 79.0 [64～98] 及び 77.2 [63～94] $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であり、普通錠に対する口腔内崩壊錠の相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) の推定値 [95%信頼区間] は、1.52 [1.25～1.85] であった。

2) 口腔内崩壊錠と普通錠の生物学的同等性試験 (添付資料 5.3.1.2-1、FE992026 CS019 試験、実施時期 20●●年●●月～●●月、参考資料)

外国人健康成人 65 例 (男性 32 例及び女性 33 例) を対象に、本薬の口腔内崩壊錠 240 μg を空腹時単回舌下投与及び普通錠 400 μg (デスモプレシンとして 356 μg) を空腹時単回経口投与する 2 群 4 期 (2 投与順序) のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 72 時間以上)。 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} について、普通錠に対する口腔内崩壊錠投与時の幾何平均値の比の推定値 [90%信頼区間] は、0.8296 [0.7385～0.9320]、1.0581 [0.9137～1.2252] 及び 1.0561 [0.9179～1.2150] であり、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90% 信頼区間は、予め規定した生物学的同等性 (以下、「BE」) の許容範囲 (0.80～1.25) 内であったが、 C_{max} の 90% 信頼区間は BE の許容範囲 (0.75～1.33) を下回った。

(5) 普通錠の食事の影響の検討 (添付資料 5.3.3.4-1、45A01-20 試験、実施時期 19●●年●●月～●●月、参考資料)

外国人健康成人男性 16 例を対象に、投与前に水分負荷した上で、プラセボ錠を空腹時単回経口投与、本薬の普通錠 400 μg を空腹時、食直後、及び食後 1.5 時間に単回経口投与する 4 群 4 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 2～7 日間)。空腹時、食直後及び食後 1.5 時間投与における C_{max} は 24.8 [19.9～31.0]、11.8 [9.5～11.8] 及び 13.4 [10.7～16.7] pg/mL (最小二乗平均 [95%信頼区間]、以下同様)、 AUC_{inf} は 80.0 [68.6～93.1]、45.2 [38.8～52.6] 及び 47.5 [40.8～55.3] $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であり、食直後及び食後 1.5 時間投与に比べ空腹時では C_{max} 及び AUC_{inf} がいずれも有意に高かった。空腹時、食直後

及び食後 1.5 時間投与における $t_{\max}$ の中央値（範囲）は、1.0（0.5～3.0）、1.5（0.8～2.5）及び 1.5（1.3～2.5）時間、薬物投与後に血漿中薬物濃度が検出されるまでに要する時間（以下、「 t_{lag} 」）の中央値（範囲）は、0.25（0.00～0.75）、0.5（0.25～0.75）及び 0.5（0.25～1.0）時間であり、食直後及び食後 1.5 時間投与に比べ空腹時の方が有意に短かった。

薬力学的指標として評価した尿量の経時的変化及び尿浸透圧の経時的変化に対する食事の影響はみられなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の食事の影響について

本申請にあたり、口腔内崩壊錠である市販予定製剤（本剤）を用いた食事の影響試験が実施されておらず、本薬の普通錠の食事の影響試験（45A01-20 試験）の成績が提出された。機構は、FE992026 CS020 試験において、口腔内崩壊錠のバイオアベイラビリティが普通錠より高かった理由、及び 45A01-20 試験で普通錠の薬物動態に食事の影響が認められた理由を説明した上で、普通錠の食事の影響試験（45A01-20 試験）を利用して本剤の食事の影響を考察することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。口腔内崩壊錠の方が普通錠よりもバイオアベイラビリティが高いことには、口腔内崩壊錠は舌下に投与後速やかに溶解、口腔粘膜又は食道から吸収されることが関与していると考ええる。

普通錠について、45A01-20 試験の成績より、空腹時に経口投与した場合、標準食の食直後投与もしくは食後 1.5 時間投与と比較すると、 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は有意に高く、 $t_{\max}$ 及び t_{lag} は有意に短かったが、これらの食事の影響は、食後投与時に主にデスマプレシンの腸管での代謝が亢進したことやデスマプレシンが食物へ吸着したこと（*Clin Endocrinol* 48: 235-41, 1998）に起因すると考える。薬力学的指標である尿量の減少及び尿浸透圧の上昇作用は、空腹時、食直後、食後 1.5 時間のいずれでも同程度であり、薬力学的には食事の影響は認められないと考えられる。小児 19 例を対象に普通錠 200 μg と本剤 120 μg のいずれかを標準食の食後に投与した場合の抗利尿効果を評価した比較試験において、投与後 8 時間後まで評価した 1 時間毎の尿量に両製剤間で有意差は認められていない（*J Urol* 185: 2308-13, 2011）。以上、普通錠の薬物動態において、食事の影響は認められたが、薬力学的には食事の影響は認められず、本剤 120 μg と普通錠 200 μg に大きな薬力学的な差は認められないことから、普通錠を用いた 45A01-20 試験の成績を利用して本剤に対する食事の影響を考察することは妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。口腔内で溶解させた場合は口腔粘膜からの吸収も想定されるため、普通錠を経口投与したときの食事の影響よりは影響が少ない可能性はあるものの、普通錠 400 μg を空腹時と食後に投与したときの薬物動態に明らかな差があること、普通錠投与後の薬物動態が食事の影響を受けた原因として、申請者は腸管での代謝の亢進による分解促進とデスマプレシンの食物への吸着による吸収量の低下を挙げており、本剤を投与した場合でも嚥下された部分の薬物動態は食事の影響を受ける可能性が高いこと、FE992026 CS020 試験で検討した口腔内崩壊錠投与時及び普通錠投与時のバイオアベイラビリティは異なっており、食事によって受ける影響が製剤間で異なると考えられることから、本剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を普通錠の食事の影響試験から説明することには限界がある。また、投与経路が経口投与である本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は本剤を臨床現場で使用するに当たり重要な情報であることも踏まえ、本剤を用いた食事の影響を検討する臨床薬理試験を実施し、試験成績が得られ次第、添付文書等において情報提供すべきと考える。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) ヒト肝ミクロソームによる代謝 (添付資料 4.2.2.4-1)

ヒト肝ミクロソームとデスモプレシン 50 μ M (最終濃度) を、NADPH 存在下で 37°C、60 分間反応させた後のデスモプレシンの残存率 (反応開始時のデスモプレシン量に対する割合) は $87\pm3\%$ であった。

2) ヒト CYP に対するデスモプレシンの阻害作用 (添付資料 4.2.2.6-1)

ヒト CYP を発現させたバキュロウイルスのミクロソームにおいて、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP2E1 による 3-Cyano-7-ethoxycoumarin、Coumarin、7-Ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin、3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl] -7-methoxy-4-methylcoumarin 及び 7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin の代謝、並びに CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 による Dibenzylfluorescein の代謝に対し、デスモプレシン 10 μ M (最終濃度) は阻害作用を示さなかった。

(2) 日本人健康成人における薬物動態

1) 本剤単回投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-1、FE992026 CS32 試験、実施時期 20●●年●●月～●●月、評価資料)

日本人健康成人男性 18 例 (各群 6 例) に、本剤 60、120 及び 240 μ g を空腹時単回舌下投与したとき、本剤 60、120 及び 240 μ g 群の本薬の $t_{\max}$ の中央値は 0.750、0.875 及び 0.750 時間、 $C_{\max}$ は、 16.57 ± 2.52 、 33.26 ± 1.46 及び 56.80 ± 8.80 pg/mL、 $AUC_{\inf}$ は、 35.61 ± 9.01 、 61.95 ± 9.96 及び 150.24 ± 14.17 pg·h/mL、 $t_{1/2}$ は、 1.631 ± 0.563 、 2.130 ± 0.664 及び 1.997 ± 0.145 時間であった。

2) 経鼻製剤単回投与時の薬物動態① (添付資料 5.3.3.1-7、KW-8008 薬物動態試験、実施時期 19●●年●●月～19●●年●●月、参考資料 (デスモプレシン・スプレー10 協和申請資料))

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本薬の経鼻製剤 10、20 及び 40 μ g を空腹時単回経鼻投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：1 週間)。経鼻製剤 10、20 及び 40 μ g を空腹時単回経鼻投与したとき、 $t_{\max}$ は 0.52 ± 0.31 、 0.81 ± 0.57 及び 0.46 ± 0.23 時間、 $C_{\max}$ は 15.0 ± 13.0 、 30.2 ± 16.7 及び 57.7 ± 31.3 pg/mL、 $AUC_{\inf}$ は 50.2 ± 46.2 、 132 ± 80 及び 205 ± 106 pg·h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.56 ± 0.70 、 3.09 ± 1.26 及び 2.60 ± 0.53 時間であった。

3) 経鼻製剤単回投与時の薬物動態② (添付資料 5.3.3.1-2、8008RTS-002 試験、実施時期 20●●年●●月～●●月、評価資料 (デスモプレシン・スプレー10 協和申請資料))

日本人健康成人男性 28 例 (各群 14 例) を対象に、本薬の経鼻製剤の室温保存製剤 20 μ g 及び冷所保存製剤 20 μ g を空腹時単回経鼻投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：1 週間以上 4 週間以内)。室温保存製剤 20 μ g 及び冷所保存製剤 20 μ g を空腹時単回経鼻投与したときの本薬の $t_{\max}$ の中央値は 0.500 及び 0.750 時間、 $C_{\max}$ は 45.19 ± 9.04 及び 47.66 ± 10.90 pg/mL、 $AUC_{\inf}$ は 134.531 ± 56.530 及び 148.856 ± 66.600 pg·h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.119 ± 1.058 及び 2.271 ± 1.298 時間であった。

(3) 外国人健康成人における薬物動態

1) 口腔内崩壊錠単回投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-3、FE992026 CS021 試験、実施時期 20●●年●●月～●●月、参考資料)

外国人健康成人 24 例 (男性 14 例及び女性 10 例) を対象に、本薬の口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg を空腹時単回舌下投与する 3 群 3 期 (6 投与順序) クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 72 時間以上)。口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg 投与時の t_{max} の中央値は 1.500、1.500 及び 1.000 時間、 C_{max} は 4.033 ± 1.548 、 9.577 ± 7.123 及び 19.044 ± 15.003 pg/mL 、 AUC_{inf} は、 21.589 ± 9.157 、 39.283 ± 16.268 及び 79.555 ± 59.782 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 3.256 ± 1.213 、 2.738 ± 0.710 及び 2.813 ± 0.312 時間であった。

(4) 特殊な集団における薬物動態

1) 腎機能障害患者における薬物動態 (添付資料 5.3.3.3-1、FE992026 CS001 試験、実施時期 20●●年●●月～20●●年●●月、参考資料)

腎機能正常被験者 6 例 (クレアチニンクリアランス (以下、「 CL_{cr} 」): 80 mL/min 超)、軽度腎機能障害患者 6 例 (CL_{cr} : $50 \sim 80 \text{ mL/min}$)、中等度腎機能障害患者 6 例 (CL_{cr} : $30 \sim 49 \text{ mL/min}$) 及び重度腎機能障害患者 6 例 (CL_{cr} : $5 \sim 29 \text{ mL/min}$) にデスモプレシン酢酸塩注射剤 2 μg を単回静脈内投与したとき、 AUC_{inf} は 186.1 ± 64.1 、 280.8 ± 31.7 、 453.3 ± 174.7 及び 681.5 ± 226.1 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ (幾何平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 CL は 9.57 ± 3.3 、 6.34 ± 0.72 、 3.92 ± 2.08 及び 2.61 ± 0.78 L/h 、腎クリアランス (以下、「 CL_{R} 」) は 4.98 ± 1.14 、 2.7 ± 0.41 、 0.98 ± 0.35 及び 0.46 ± 0.35 L/h であり、消失相における消失半減期 (以下、「 $t_{1/2\beta}$ 」) は 2.91 ± 0.84 、 4.11 ± 0.77 、 6.82 ± 1.33 及び 9.31 ± 2.77 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 V_{ss} は 32.00 ± 7.78 、 32.37 ± 5.90 、 37.06 ± 17.07 及び 32.45 ± 6.18 L 、未変化体尿中排泄率 (以下、「 f_e 」) は 52.4 ± 6.6 、 42.8 ± 4.6 、 26.0 ± 7.4 及び $18.7 \pm 7.6\%$ であった。

2) 授乳中健康成人女性における薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-6、45A05/118 試験、実施時期 19●●年●●月～●●月、参考資料)

外国人健康授乳婦 6 例に本薬の経鼻製剤 285～345 μg を空腹時単回経鼻投与したとき、血漿中デスモプレシン濃度の t_{max} は 0.5～1 時間、 C_{max} は 233～1,520 pg/mL 、母乳中デスモプレシン濃度の t_{max} は 1～8 時間、 C_{max} は 9～595 pg/mL 、投与後 8 時間の母乳中デスモプレシン濃度は 4.16～101 pg/mL であった。投与後 8 時間までに母乳中に排泄されたデスモプレシンの総量は、投与量の 0.0001～0.005% である 0.49～16 ng であった。

(6) 薬物相互作用の検討 (添付資料 5.3.2.2-1、MICP96-1 試験、実施時期 19●●年●●月～●●月、参考資料)

外国人健康成人男女 (各 9 例) を対象に、本薬の普通錠 400 μg を空腹時単回経口投与する方法、ロペラミド 4 mg を普通錠の投与 24、12、1 時間前に経口投与した後に普通錠 400 μg を空腹時単回経口投与する方法、並びにエリスロマイシン 250 mg を 1 日 4 回 3 日間経口投与し、最終投与 1 時間後に普通錠 400 μg を空腹時単回経口投与する方法の 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 12～16 日間)。

普通錠 400 μg を単独投与したとき、 C_{max} (幾何平均値、以下同様) は 25.4 pg/mL 、 AUC_{inf} (幾何平均値、以下同様) は 90.4 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ (算術平均値、以下同様) は 2.4 時間、 t_{max} (算術平均値、以下同様) は 1.3 時間であった。ロペラミド投与後に普通錠 400 μg を投与したとき、デスモプレシンの C_{max} は 58.4 pg/mL (ロペラミド前投与なしの 2.3 倍)、 AUC_{inf} は 280.0 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ (同、3.1 倍)、 $t_{1/2}$ は 2.5 時

間、 $t_{\max}$ は 2.0 時間であった。エリスロマイシン投与後に普通錠 400 μg を投与したとき、デスモプレシンの $C_{\max}$ は 19.2 pg/mL 、 AUC_{inf} は 70.4 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.4 時間、 $t_{\max}$ は 0.9 時間であった。

(7) 薬力学

1) 本剤単回投与時の薬力学（添付資料 5.3.3.1-1、FE992026 CS32 試験、実施時期 2019 年 10 月～11 月、評価資料）

日本人健康成人男性 18 例（各群 6 例）に、本剤 60、120 及び 240 μg を空腹時単回舌下投与したときの薬力学が検討された。申請者が、抗利尿作用持続時間を判定する指標として一定の意義があると判断している「尿浸透圧が 200 mOsm/kg を上回っている時間」及び「尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分 未満であった時間」は、いずれの用量でもプラセボ投与に比べ有意に延長しており、用量反応性も示唆された。

<審査の概略>

(1) 本剤を経口投与とすることの妥当性について

本剤の申請時用法が「経口投与（舌下）」とされていたことを踏まえ、機構は、本剤は口腔粘膜からの吸収のみを目的とした製剤であるのか、あるいは水なしで経口投与し消化管からの吸収を目的とした製剤であるのか明確に示した上で、水で服用した場合の薬物動態、有効性及び安全性に関する情報が無いことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は[]吸収を目的とした製剤であり、投与経路は「経口投与」である。したがって、本剤の剤形は、第 16 改正日本薬局方製剤総則 1.経口投与する製剤の 1.1.1.口腔内崩壊錠に該当し、同製剤総則 2.口腔内に適用する製剤の 2.1.2.舌下錠には該当しない。申請時用法を「経口投与（舌下）」とした理由は、本剤を口の中で速やかに溶解させ水なしで服用させるために、唾液が多い舌下に置くことを推奨するためであるが、医療現場での誤解を避けるため、用法・用量（案）から「（舌下）」との記載を削除する。一般に、口腔内崩壊錠では、唾液又は水を用いて服用する旨を添付文書に記載するケースが多いが、本剤を服用する患者では水分摂取が制限されていること、及び本剤は少量の唾液で速やかに溶解することから、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意として、「本剤は口の中（舌下）に入れると速やかに溶けるので、水なしで飲み込むこと」と規定している。以上より、本剤を水で服用した場合の薬物動態、有効性及び安全性に関する情報を収集していないことは妥当である。

機構は、以下のように考える。本剤を口腔内で溶解させた場合、有効成分の一部は口腔粘膜から吸収されることが示唆されるものの、残りは嚥下され消化管からも吸収されることが考えられることから、本剤を舌下投与製剤ではなく、経口投与製剤と位置付けることが適切と考える。ただし、本剤の有効性を評価した国内第Ⅲ相試験（以下、「FE992026 CS35 試験」）で本剤を舌下に投与することが規定されていたこと、水中毒の発現を予防するため就寝前に飲水を行わない旨を注意喚起していることを踏まえ、水なしで飲み込む用法を明確に情報提供する必要がある。また、通常口腔内崩壊錠のように水なしと水ありの BE 試験成績はなく、口腔内で溶解させた場合に本薬の一部は口腔粘膜から吸収されることが示唆されていることから、水ありと水なしでは生物学的に同等ではない可能性が高い点に留意した注意喚起が必要と考える。以上を考慮した用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の詳細については専門協議での議論を踏まえ検討する。

(2) 本剤の国内第Ⅲ相試験の設定用量の妥当性について

申請者は、本剤の FE992026 CS35 試験の開始用量を 120 μg 、最大用量を 240 μg とした根拠として、本剤の国内第 I 相試験（以下、「FE992026 CS32 試験」）及び既承認の経鼻製剤の国内第 I 相試験（以下、「8008RTS-002 試験」）の成績の比較より、本剤 240 μg 及び経鼻製剤 20 μg （冷所保存製剤）を投与した際の AUC_{inf} は 150.24 $\pm$ 14.17 及び 148.856 $\pm$ 66.600 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{max} は 56.80 $\pm$ 8.80 及び 47.66 $\pm$ 10.90 pg/mL と類似しており、本剤 240 μg は経鼻製剤 20 μg に相当する用量と考えられたこと、並びに夜尿症に対する経鼻製剤の開始用量は 10 μg 、最大用量は 20 μg であることを挙げていることに関し、機構は、本剤 120 μg 及び経鼻製剤 10 μg を投与した際の薬物動態も比較した上で、FE992026 CS35 試験の検討用量の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。参考資料として提出した経鼻製剤 10 μg （冷所保存製剤）投与時の薬物動態（KW-8008 薬物動態試験）を FE992026 CS32 試験における本剤 120 μg 投与時の薬物動態と比較した結果、本剤 120 μg 及び経鼻製剤 10 μg （冷所保存製剤）を投与したときの AUC_{inf} は 61.95 $\pm$ 9.96 及び 50.2 $\pm$ 46.2 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であり、大きな差異は認められなかった。また、上記の FE992026 CS32 試験及び 8008RTS-002 試験の成績を比較した結果、本剤 240 μg 、経鼻製剤 20 μg （室温保存製剤）及び経鼻製剤 20 μg （冷所保存製剤）を投与したときの AUC_{inf} は 150.24 $\pm$ 14.17、134.531 $\pm$ 56.530 及び 148.856 $\pm$ 66.600 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であり、大きな差異は認められなかった。一方、本剤 120 μg 及び経鼻製剤 10 μg （冷所保存製剤）を投与したときの C_{max} は 33.26 $\pm$ 1.46 及び 15.0 $\pm$ 13.0 pg/mL であり、本剤 120 μg の方が高かった。本剤では、抗利尿効果の持続時間が臨床的に重要であると考えられることから C_{max} よりも AUC の方が臨床的に重要と考え、AUC の比較から、本剤 120 μg が経鼻製剤 10 μg に相応し、本剤 240 μg が経鼻製剤 20 μg に相応すると考えた。以上のことから、CS35 試験における本剤の開始用量については経鼻製剤の開始用量 10 μg に相応する 120 μg 、最大用量については経鼻製剤の最大用量 20 μg に相応する 240 μg と設定したことは妥当である。

機構は、以下のように考える。本剤 120 μg 投与時の C_{max} が経鼻製剤 10 μg 投与時より高かったものの、経鼻製剤 20 μg 投与時に比べると十分低かったこと、本剤 120 μg 及び 240 μg の AUC_{inf} が、夜尿症の効能・効果を取得している経鼻製剤の 10 μg 及び 20 μg の AUC_{inf} とそれぞれ類似していたことを踏まえ、曝露量比較に基づき FE992026 CS35 試験の検討用量を本剤 120 μg 及び 240 μg としたことは妥当と判断した。本剤 120 及び 240 μg の用量の妥当性については、「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 ＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項で議論する。

（3）腎機能障害患者に対する注意喚起について

軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者にデスマプレシン酢酸塩 2 μg を単回静脈内投与したときの AUC_{inf} が、健康成人にデスマプレシン酢酸塩 2 μg を単回静脈内投与したときの AUC_{inf} の約 1.5、約 2.5 及び約 3.7 倍であったこと、申請者が「中等症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 50 mL/分未満）」を禁忌としていることを踏まえ、機構は、軽度腎機能障害患者についても添付文書の適切な項で曝露量の増加に関する注意を喚起する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害患者へのデスマプレシン製剤の投与経験は、当該患者を対象とした FE992026 CS001 試験のみであり、また、国内外のデスマプレシン製剤の製造販売後の安全性情報が全て集積されているスイスの Ferring Pharmaceuticals 社の Safety Database を精査した結果、腎機能障害を有する症例に関連した安全性情報を見出すことはできなかった。一方、静脈内投与では、軽度腎機能障害患者においても、健康成人と比較して約 1.5 倍の AUC_{inf} を示し、血中半減期の延長及び血

中濃度の増加が認められることから、本剤投与に際しては臨床経過を注意深く観察する必要があると考える。以上より、軽度腎機能障害患者を添付文書の「慎重投与」の項に記載し、注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験は夜尿症であることを除けば健康な小児（基礎疾患のない小児）が対象であり、腎機能障害患者におけるデスモプレシン製剤の投与経験は限られていることから、腎機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇することが示されていることを踏まえ、曝露量の増加に伴う有害事象の発現を回避するために、軽度腎機能障害患者を慎重投与とし、中等度以上の腎機能障害患者を禁忌とすることは適切と考える。

(4) 肝機能障害患者に対する注意喚起について

健康成人にデスモプレシン酢酸塩注射剤 2 μ g を静脈内投与したとき、全身クリアランスは 9.57 ± 3.3 L/h、腎クリアランスは 4.98 ± 1.14 L/h であり（FE992026 CS001 試験）、デスモプレシンの体内からの消失には腎排泄以外の経路が寄与している可能性が示されていること、及びラット肝ホモジネートではデスモプレシンが代謝されており、経口投与されたデスモプレシンが肝臓で代謝され胆汁中に排泄される経路が存在すると申請者が説明していること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <審査の概略> (3) デスモプレシンの体内からの消失における肝臓での代謝の寄与について」の項参照）を踏まえて、機構は、肝機能障害患者で血中濃度が上昇する可能性及び肝機能障害患者に対する注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。デスモプレシンは、9 アミノ酸残基からなるペプチドであり、肝臓で第一相代謝もしくは第二相代謝を受けず、ペプチダーゼによりアミノ酸や低分子のペプチドに分解される。デスモプレシンを分解するペプチダーゼは肝臓だけでなく体内に広く分布しており、肝臓機能障害患者でも、デスモプレシンは体内で分解されると推定される。したがって、肝機能障害患者で血中濃度が上昇する可能性はないと考えられた。肝機能障害患者を対象としたデスモプレシン製剤の臨床試験等は実施されておらず、海外の Safety Database に集積された国内外のデスモプレシン製剤の製造販売後の安全性情報を検索した結果、肝機能障害を有する症例として検出されたのは 6 症例のみであったものの、肝機能障害が本薬の安全性に影響を及ぼすことを明確に示唆する症例は認められなかった。以上より、肝機能障害患者に対する特段の注意喚起の必要性はないと考える。

機構は、肝機能障害者の国内外のデスモプレシン製剤の製造販売後の安全性情報は非常に限られているものの、現時点で肝機能障害が本薬の安全性に影響を及ぼすことは示唆されておらず、本剤の代謝への肝臓の寄与も限定的であることを踏まえ、肝機能障害患者に対する特段の注意喚起の必要性はないとの申請者の説明を了承した。ただし、製造販売後調査等において、当該患者についての安全性情報が収集された場合に、必要に応じて対応していく必要があると考える。

(5) ロペラミドとの併用時の注意喚起について

機構は、ロペラミドとデスモプレシンの併用によりデスモプレシンの血中濃度が増加する機序、並びにロペラミドと同じ機序でデスモプレシンとの間に薬物相互作用が起こりうる薬剤の有無及び注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ロペラミドは消化管輸送能抑制作用を有することから、ロペラミドとデスモプレシンを併用した場合にデスモプレシンの血中濃度が増加する機序の一つとして、消化管運動の変化が考えられる。また、膵液の分泌抑制、あるいは腸管におけるデスモプレシンの酵素分解の

阻害による影響も考えられる。現在のところ、ロペラミドと同様の機序によりデスモプレシンとの間に薬物相互作用を生じる薬剤はないと考えられ、ロペラミド以外は特段の注意喚起の必要性はないと考える。

機構は、現時点では、ロペラミドの腸管運動抑制作用のみがデスモプレシンとの薬物相互作用の原因であるとは言えないことから、ロペラミドと同様に腸管運動抑制作用を有する薬剤を一様に併用注意とする根拠は不十分であり、ロペラミド以外の薬剤を併用注意としないことは差し支えないと考えるが、申請時の、添付文書（案）では、ロペラミドとの併用により本薬の血漿中濃度が増加することに基づく注意喚起であることが不明であることから、ロペラミドとの薬物相互作用試験の成績を添付文書上で情報提供すべきと考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請にあたり、評価資料として、本剤を用いた国内第Ⅰ相試験 1 試験及び国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績、本剤と有効成分が同一の既承認製剤である経鼻製剤を用いた国内第Ⅰ相試験 1 試験及び国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、本剤又は本剤と同一の有効成分を含有する薬剤（口腔内崩壊錠、普通錠）を用いて海外で実施された第Ⅰ相試験 12 試験、第Ⅱ相試験 3 試験、第Ⅲ相試験 5 試験及び製造販売後臨床試験 1 試験が提出された。それらのうち、主な試験成績を以下に示す。

（1）国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相臨床試験（添付資料 5.3.3.1-1、FE992026 CS32 試験、実施時期 20()年()月～()月、評価資料）

本剤の単回投与時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する目的で、水負荷した日本人健康成人男性 24 例（各コホート 8 例（本剤投与 6 例及びプラセボ投与 2 例））を対象とした無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された。本試験では、本剤 60、120 及び 240 µg の用量別に 3 つのコホートが設定された。低用量のコホートより投与が開始され、各コホートで本剤又はプラセボが空腹時に単回舌下投与された。なお、バゾプレシンの内因的放出を抑制するための水負荷は、治験薬投与前 2 時間より体重の 2%に相当するミネラル水を摂取し、本剤服用後 45 分以降最大 12 時間まで、20 分ごとに測定される排尿量と同量のミネラル水を摂取することで実施した。治験薬投与前 20 分から 0 分で測定した尿排出速度が 0.12 mL/kg/分未満であった被験者は治験から除外された。

有害事象の発現割合は、本剤 60 µg 投与群 83.3%（5/6 例）、120 µg 投与群 50.0%（3/6 例）、240 µg 投与群 33.3%（2/6 例）及びプラセボ投与群 33.3%（2/6 例）であり、発現した事象は、血中ナトリウム減少（60 µg 投与群 5 例、120 µg 投与群 2 例、240 µg 投与群 2 例、プラセボ投与群 1 例）、血中ビリルビン増加（プラセボ投与群 1 例）及び白血球数減少（120 µg 投与群 1 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。血中ナトリウム減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少が異常変動と判定されたが、これら以外の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 経鼻製剤の国内第Ⅰ相試験（添付資料 5.3.3.1-2、8008RTS-002 試験、実施時期 20()年()月～20()年()月、評価資料（デスモプレシン・スプレー10 協和申請資料））

本薬の経鼻製剤の室温保存製剤と冷所保存製剤との生物学的同等性及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人男性 28 例を対象に無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー比較試験が国内 1 施設で実施された。第 I 期として、室温製剤投与先行例及び冷所保存製剤投与先行例に各 14 例が無作為割り付けされ、各製剤 20 μg (10 μg 2 噴霧) を左右の鼻腔に 1 噴霧ずつ単回経鼻投与することとされた。第 I 期治験薬投与後 1 週間以上 4 週間以内の休薬ののちに第 II 期治験薬投与が行われた。有害事象は 3/28 例 (10.7%) に 3 件認められ、その内訳は鼻咽頭炎、鼻出血及び下痢であり、それぞれ 1 例に 1 件発現したが、いずれの事象も軽度であり、処置せず回復した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) 国内第Ⅲ相臨床試験 (添付資料 5.3.5.1-1、FE992026 CS35 試験、実施時期 20()年()月～20()年()月、評価資料)

本剤 120 μg /日を 4 週間、又は 120 μg /日を 2 週間投与後に 240 μg /日を 2 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人夜間尿浸透圧低下型夜尿症 (夜尿がみられた翌朝の起床時の尿浸透圧が 800 mOsm/L 以下あるいは尿比重が 1.022 以下の夜尿症) 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数: 本剤群 40 例、プラセボ群 40 例) が国内 15 施設で実施された。なお、本試験においては、「性別」、「年齢区分 (6～9 歳、又は 10～15 歳)」及び「ベースラインの夜尿日数区分 (10～13 日、又は 14 日)」を因子とした動的割付けが実施された。

主な選択基準は、夜間尿浸透圧低下型夜尿症と診断され、治験薬投与開始日の直前 14 日間 (以下、「ベースライン」) に 10 日以上夜尿を有し、かつその 14 日間の前半・後半それぞれの 1 週間あたりの夜尿日数が 4 日以上である、6 歳以上 16 歳未満の外來患者とされた。

前観察期間において 4 週間以上の休薬期間が設けられ、治療期において各群に割り付けられた被験者には本剤又はプラセボが投与された。治験薬は就寝の約 1.5 時間前に舌下に投与された。治療期の投与第 1～2 週には本剤 120 μg 錠又はプラセボ 1 錠が舌下投与され、効果あり (投与第 1～2 週の夜尿日数がベースラインと比較して 75%以上減少) と判定され、かつ忍容性に問題がない被験者には、投与第 3～4 週においても本剤 120 μg 錠 1 錠又はプラセボ錠 1 錠が舌下投与され、投与第 1～2 週で効果不十分 (投与第 1～2 週の夜尿日数減少率がベースラインと比較して 75%未満) と判定され、かつ忍容性に問題がない被験者には、投与第 3～4 週に本剤 240 μg (120 μg 錠 2 錠) 又はプラセボ錠 2 錠が舌下投与された。

前観察期に組み入れられた 174 例のうち、前観察期に脱落した 85 例 (前観察期間の夜尿日数に関する選択基準からの逸脱、夜間尿浸透圧低下型夜尿症の選択基準からの逸脱等) を除く 89 例が治療期に組み入れられ、本剤群 (45 例) もしくはプラセボ群 (44 例) に無作為に割り付けられた。治療期に組み入れられた 89 例全例に治験薬が少なくとも一回投与され、かつ安全性評価が少なくとも一回実施されたため、89 例が安全性解析対象集団とされた。このうち治験終了後に夜間尿浸透圧低下型夜尿症の選択基準に違反することが判明した本剤群 1 例を除く 88 例 (本剤群 44 例及びプラセボ群 44 例) が有効性解析対象集団とされた。治療期における中止例は認められなかった。安全性解析対象集団のうち、治療期の投与第 3～4 週で 1 日用量を本剤 120 μg 錠 1 錠又はプラセボ 1 錠から本剤 240 μg (120 μg 錠 2 錠) 又はプラセボ錠 2 錠に増量した被験者の割合は、本剤群 91.1% (41/45 例)、プラセボ群 95.5% (42/44 例) であった。

有効性について、各期における夜尿日数は表 3 及び図 1 のとおりであり、主要評価項目とされた投与第 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 (ベースラインー投与第 3～4 週) は

本剤群 3.264 (95%信頼区間 : 2.126, 4.402) 日及びプラセボ群 1.451 (95%信頼区間 : 0.333, 2.570) 日、その群間差 (本剤群－プラセボ群) は 1.813 (95%信頼区間 : 0.462, 3.163) 日であり、本剤群とプラセボ群の夜尿日数の減少量に有意差が認められた (p=0.009、共分散分析)。

表 3 各期における夜尿日数及び減少量 (FE992026 CS35 試験)

項目	本剤群 (n=44)	プラセボ群 (n=44)	群間差
各期における夜尿日数 ¹⁾			
ベースライン	12.2±1.5	12.4±1.5	—
投与第1～2週	8.955±4.211	10.834±3.188	
投与第3～4週	8.540±4.460	10.595±3.204	
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 ²⁾ (ベースライン－投与第1～2週)	2.946 [95%CI : 1.815, 4.078]	1.317 [95%CI : 0.205, 2.428]	1.629 [95%CI : 0.287, 2.972] p=0.018 ⁵⁾
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 ³⁾ (ベースライン－投与第3～4週)	3.264 [95%CI : 2.126, 4.402]	1.451 [95%CI : 0.333, 2.570]	1.813 [95%CI : 0.462, 3.163] p=0.009 ⁵⁾
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 ⁴⁾ (投与第1～2週－投与第3～4週)	0.318 [95%CI : -0.653, 1.289]	0.135 [95%CI : -0.819, 1.088]	0.183 [95%CI : -0.968, 1.335] p=0.752 ⁵⁾

1) 夜尿日数の単位は日 (平均値±標準偏差)

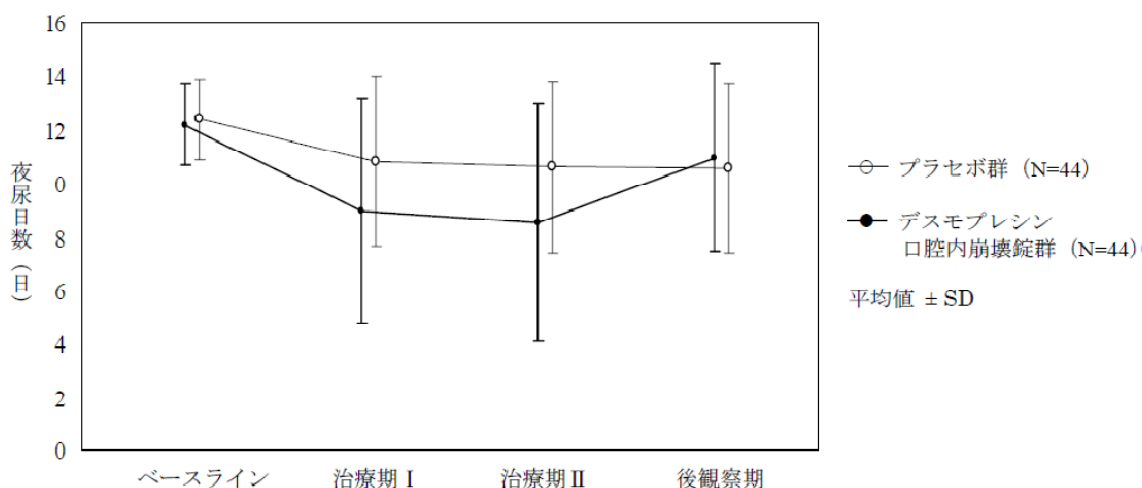
2) 投与第1～2週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量を従属変数とし、動的割付因子 (性別、年齢区分、ベースラインの夜尿日数区分) 及び薬剤群を説明変数とした共分散分析モデルより求めた。

3) 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を従属変数とし、動的割付因子 (性別、年齢区分、ベースラインの夜尿日数区分) 及び薬剤群を説明変数とした共分散分析モデルより求めた。

4) 投与第3～4週の14日間あたりの夜尿日数の投与第1～2週からの減少量を従属変数とし、動的割付因子 (性別、年齢区分、ベースラインの夜尿日数区分) 及び薬剤群を説明変数とした共分散分析モデルより求めた。

5) 群間比較結果 (共分散分析)

95%CI : 95%信頼区間



治療期 I : 投与第 1～2 週、治療期 II : 投与第 3～4 週、後観察期 : 2 週間

図 1 各治療期における夜尿日数 (FAS)

安全性について、死亡及びその他の重篤な有害事象、重症度が高度又は中等度の有害事象は発現せず、また治験中止に至った有害事象も認められなかった。有害事象の発現割合は、本剤群 40.0% (18/45 例) 及びプラセボ群 31.8% (14/44 例) であった。2 例以上に見られた有害事象とその発現割合は、本剤群で

鼻咽頭炎 13.3% (6/45 例)、口内炎 4.4% (2/45 例)、無力症 4.4% (2/45 例) であり、プラセボ群で鼻咽頭炎 13.6% (6/44 例) であった。

4) 経鼻製剤の国内第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-2、8008-9907 試験、実施時期 20()年()月～20()年()月、評価資料 (デスモプレシン・スプレー10 協和申請資料))

本薬の経鼻製剤 10 µg/日を 4 週間、又は 10 µg/日を 2 週間投与後に 20 µg/日を 2 週間、1 日 1 回就寝前に投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人尿浸透圧低下型夜尿症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数: 経鼻製剤 75 例、プラセボ群 75 例) が国内 10 施設で実施された。

主な選択基準は、夜間尿浸透圧低下型夜尿症と診断され、前観察期間の 2 週間に夜尿日数が 10 日以上で、かつそれぞれの 1 週間あたりの夜尿日数が 4 日以上である、6 歳以上 15 歳以下の外来患者とされた。なお、二次性夜尿症の患者 (1 年以上夜尿症消失後の再発例) は除外された。

治験薬は、1 スプレーの場合は被験者毎に原則として右あるいは左の鼻腔のいずれかを決めて、また 2 スプレーの場合は原則として左右の鼻腔それぞれに 1 スプレーずつ計 2 スプレーを、就寝前に 1 日 1 回投与することとされた。治療期の各群の投与方法は、投与第 1～2 週に治験薬 1 回 1 スプレー (経鼻製剤 10 µg 又はプラセボ) し、投与第 1～2 週ですでに効果が認められた場合 (前観察期間に比し夜尿日数の減少が 75%以上) は投与第 3～4 週においても治験薬 1 回 1 スプレー (10 µg 又はプラセボ) することとされ、投与第 1～2 週の薬効が不十分 (前観察期間に比し夜尿日数の減少が 75%未満) でかつ忍容性に問題がない場合は、投与第 3～4 週は治験薬 1 回 2 スプレー (20 µg 又はプラセボ) に増量することとされた。

前観察期に組み入れられた 202 例のうち、前観察期に脱落した 49 例 (前観察期間の夜尿日数に関する選択基準からの逸脱、夜間尿浸透圧低下型夜尿症との選択基準からの逸脱等) を除く 153 例が治療期に組み入れられ、経鼻製剤群 (76 例) もしくはプラセボ群 (77 例) に無作為に割り付けられた。無作為化された症例のうち治験薬交付直後に「重篤な肝機能障害」との除外基準に抵触したため治験薬投与前に治験を中止したプラセボ群の 1 例を除く 152 例 (経鼻製剤群 76 例、プラセボ群 76 例) に治験薬が少なくとも一回投与されたため 152 例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち除外基準に抵触したプラセボ群の 1 例を除く 151 例 (経鼻製剤群 76 例、プラセボ群 75 例) が有効性解析対象集団とされた。治療期における中止例は未投与にて治験を中止された、前述のプラセボ群の 1 例のみであった。

投与第 3～4 週で治験薬が 2 スプレー (経鼻製剤 20 µg/日又はプラセボ) に増量された被験者の割合は、経鼻製剤群 86.8% (66/76 例)、プラセボ群 97.3% (73/75 例) であった。

有効性について、各期における夜尿日数は表 4 のとおりであり、主要評価項目とされた夜尿日数減少 (前観察期間－投与第 3～4 週) は経鼻製剤群 4.3 ± 4.1 日及びプラセボ群 1.7 ± 3.1 日 (平均値 $\pm$ 標準偏差)、その群間差 (経鼻製剤群－プラセボ群) は 2.6 (95%信頼区間: 1.5, 3.8) 日であり、経鼻製剤群とプラセボ群の夜尿減少日数に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、Welch の t 検定)。

表 4 各期における夜尿日数及び減少量 (8008-9907 試験)

項目	経鼻製剤群 (n=76)	プラセボ群 (n=75)	群間比較結果
各期における夜尿日数			
前観察期	12.3±1.5	12.6±1.4	—
投与第1～2週	8.5±4.5	11.3±3.1	
投与第3～4週	8.0±4.8	10.9±3.6	
前観察期の夜尿日数と投与第1～2週の夜尿日数の差 (前観察期－投与第1～2週)	3.8±3.9	1.3±2.5	p<0.001*
前観察期の夜尿日数と投与第3～4週の夜尿日数の差 (前観察期－投与第3～4週)	4.3±4.1	1.7±3.1	p<0.001*
投与第1～2週と投与第3～4週の夜尿日数の差 (投与第1～2週－投与第3～4週)	0.5±2.9	0.4±2.2	p=0.877*

夜尿日数の単位は日 (平均値±標準偏差)

* Welch の t 検定

安全性について、死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至る有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は、経鼻製剤群 96.1% (73/76 例) 及びプラセボ群 98.7% (75/76 例) であり、器官別大分類 (SOC) 別の有害事象では、「臨床検査」の発現割合が最も高く、経鼻製剤群及びプラセボ群でいずれも 89.5% (68/76 例) であった。各臨床検査項目のうち、経鼻製剤群で発現割合が高かった有害事象は、血中アルカリフォスファターゼ増加 21.1% (16/76 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 19.7% (15/76 例)、ヘマトクリット 19.7% (15/76 例)、ヘモグロビン減少 14.5% (11/76 例) 及び白血球数増加 13.2% (10/76 例) 等であったが、いずれもプラセボ群と同程度の発現割合であった。

「臨床検査」以外の各項目についても、SOC 別の有害事象発現割合は、経鼻製剤群とプラセボ群で同程度であった。

(2) 海外臨床薬理試験

1) 薬物相互作用の検討 (添付資料 5.3.2.2-1、MICP96-1 試験、実施時期 1999 年 1 月～2 月、参考資料)

本薬の普通錠 400 µg の単回経口投与後の吸収とエリスロマイシン又はロペラミドとの相互作用、並びに普通錠の安全性及び忍容性を検討する目的で、外国人健康成人男女を対象に、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験がスウェーデンの 1 施設で実施された (休薬期間 12～16 日間)。各期の投与方法は、普通錠 400 µg (200 µg 2 錠) を単独で空腹時単回投与、エリスロマイシン 250 mg を 1 日 4 回 3 日間経口投与し最終投与後 1 時間に普通錠 400 µg を空腹時単回経口投与、又はロペラミド 4mg を普通錠投与前 24、12、1 時間前に経口投与したのちに普通錠 400 µg を空腹時単回経口投与のいずれかとされた。

20 例 (男性 10 例、女性 10 例) が治験薬の投与を受け、第 1 期投与後に脱落した 2 例 (日誌の紛失) を除く 18 例 (男性 9 例、女性 9 例) が試験を完了した。本治験において死亡例はみられなかった。重篤な有害事象として、高所からの落下による大腿骨骨折が 1 例、交通事故による打撲が 1 例に発現し、このうち骨折の 1 例は治験薬の投与が中止されたが、いずれも本薬との因果関係は多分なしと判定された。有害事象は 16 例に発現し、発現時期別の発現割合は普通錠投与時 2/18 例 (11%)、エリスロマイシン単独投与時 10/19 例 (53%)、普通錠及びエリスロマイシン併用投与時 3/19 例 (16%)、ロペラミド単独投与時 2/19 例 (11%)、普通錠及びロペラミド併用投与時 5/19 例 (26%) であった。最も発現率が高かった有害事象は腹痛 (上述の 5 つの発現時期において順に 0、6、0、2 及び 0 例) 及び頭痛 (同 1、1、3、0 及び 3 例) であり、次いで悪心 (エリスロマイシン単独投与時に 3 例) であった。

2) 腎機能障害患者における薬物動態（添付資料 5.3.3.3-1、FE992026 CS001 試験、実施時期 20●●年●●月～20●●年●●月、参考資料）

腎機能障害患者にデスモプレシン酢酸塩注射剤を 2 µg 静脈内投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、軽度（クレアチニンクリアランス 50 以上 80 mL/min 以下）、中等度（同 30 以上 49 mL/min 以下）及び重度（同 5 以上～29 mL/min 以下）腎機能障害患者並びに正常腎機能被験者（同 80 mL/min 超）を対象とした非盲検試験がドイツの 1 施設で実施された。

24 例（男性 16 例、女性 8 例）に治験薬が投与された。死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止例は認められなかった。軽度障害被験者 6 例、中等度障害被験者 6 例、重度障害被験者 6 例、腎機能正常被験者 6 例が組み入れられ、有害事象は 5 例 7 件に発現した。有害事象の内訳は、腎機能正常者と軽度障害者に頭痛 2 例 2 件、軽度障害者に浮動性めまい 1 例 1 件、中等度障害者に歯の障害 1 例 1 件、重度障害者に疲労 1 例 1 件、掻痒症 1 例 1 件、体重増加 1 例 1 件であった。有害事象の程度は、体重増加が中等度であり、他はいずれも軽度であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、夜尿症治療における本剤の臨床的位置付けについて、本薬の経鼻製剤を含む既存の薬物治療との比較、使い分けを含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。本邦において承認されている夜尿症の治療薬として、抗利尿ホルモン剤（デスモプレシン）と三環系抗うつ剤が代表的であり、本薬の経鼻製剤は国内外の夜尿症治療のガイドライン（「夜尿症治療のガイドライン 2004」日本夜尿症学会 ガイドライン作成委員会、「Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: A standardization document from the International Children's Continence Society」、*J Urol* 183: 441-7, 2010）において、有効性が証明された夜尿症治療薬として記載されている。

本剤の有効性が既承認の経鼻製剤と同程度であり、安全性に関して特段問題となる点は認められないことが国内第Ⅲ相臨床試験（以下、「FE992026 CS35 試験」）と経鼻製剤の国内第Ⅲ相試験（以下、「8008-9907 試験」）の成績の比較から示唆されており、本剤の臨床的位置付けは経鼻製剤と同様と考える。さらに、本剤は、口腔内崩壊錠であり、経鼻製剤と比較して服用が簡便であること、経鼻製剤とは異なり鼻粘膜炎症、鼻閉塞及び鼻汁等の鼻腔内の状態の影響による効果のばらつきが生じないこと、一定量を確実に投与でき、経鼻製剤の誤投与による安全性及び有効性への影響が低減されること等から、医療上の利便性がより高いと考える。したがって、本剤は、本薬の剤形の選択肢を増やし、患者毎の好みや使用状況に応じた剤形の使いわけを可能にするものと考ええる。

機構は、以下のように考える。FE992026 CS35 試験でプラセボと比較したときの本剤の有効性及び安全性が示されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）から、本剤はデスモプレシン製剤による夜尿症治療における選択肢の一つとして、本邦の臨床現場に提供する意義があると考ええる。また、本剤と経鼻製剤の有効性及び安全性を比較した試験成績はないものの、本剤は、国内の夜尿症治療のガイドラインで推奨される夜尿症治療薬である経鼻製剤と同様の臨床的位置付けで使用され得るものと考ええる。したがって、本剤は、経鼻製剤と比較して确实かつ簡便に投与可能な抗利尿ホルモン剤として、夜尿症治療における重要な選択肢の一つと位置付けられるものと考ええる。

(2) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

機構は、FE992026 CS35 試験の主要評価項目を「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」と設定した根拠及び妥当性について、臨床的意義を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。夜尿症の重症度は、14日間あたりの夜尿日数で評価することが国際小児禁制学会 (International Children's Continence Society、以下、「ICCS」) のTerminology for lower urinary tract function in children (J Urol 176: 314-24, 2006) に記載されている。また、本試験の対象被験者は6歳以上16歳未満であるため、成長の程度や膀胱容量に個人差があることから、被験者の本剤に対する反応性に応じて用量を調節することが適切と考え、FE992026 CS35試験では投与第1～2週に初回用量として本剤120 µg (又はプラセボ) を投与した後、改善の程度を勘案して240 µgまで漸増可能なデザインとしたため、被験者の本剤に対する反応が十分評価できると考えられる投与第3～4週を主要評価項目の評価時期とした。

機構は、ICCSによる一般的な夜尿症の重症度の評価方法を踏まえて本剤の有効性について14日間あたりの夜尿日数を有効性の評価指標としたこと、また本薬は被験者個々の反応性に応じて用量を調節して用いられる薬剤であるとの申請者の説明は理解できることから、評価時期について被験者毎に本剤への反応性を確認して用量を調節した後の投与第3～4週としたことは適切であると考え。また、デスモプレシン経鼻製剤の8008-9907試験においても、同じ主要評価項目が使用されていたことも踏まえ、夜尿症を対象としたFE992026 CS35試験における主要評価項目として「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」を設定したことは妥当と考える。

2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。夜尿症患者を対象としたFE992026 CS35試験において、主要評価項目である投与第3～4週の14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、本剤群で3.264 (2.126, 4.402) 日、プラセボ群で1.451 (0.333, 2.570) 日であり、群間に有意差 ($p=0.009$ 、共分散分析) が認められた。当該試験において認められた夜尿日数減少量 (最小二乗平均値) の群間差1.813 (95%信頼区間: 0.462, 3.163) 日は、本薬の夜尿症に対する複数の試験のメタアナリシスに基づくコクラン解析結果 (Desmopressin for nocturnal enuresis in children (Review) :THE COCHRANE COLLABORATION, 2009) において、本薬の1週間あたりの夜尿日数の減少量がプラセボよりもおよそ1～2日多い旨示されていることと矛盾ないこと、またFE992026 CS35試験は既承認の経鼻製剤の臨床試験である8008-9907試験と同様のデザインで実施され、両試験間では同様の有効性が示されたと考えられることを踏まえると、FE992026 CS35試験では、臨床的意義のある本剤の有効性が示されたものとする。以上より、本剤は尿浸透圧又は尿比重の低下した夜尿症患者に対して有効であることが示された。

機構は、以下のように考える。FE992026 CS35試験の有効性の主要評価項目とされた14日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量において、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められており、さらに、同試験で認められた本剤群とプラセボ群との夜尿日数の群間差1.813日についても、メタアナリシスの結果と大きく異なること、及び異なる試験間の比較ではあるものの既承認経鼻製剤の臨床試験成績と同様の成績が認められていることから、臨床的意義のある差であると考えられるため、FE992026 CS35試験において本剤の尿浸透圧又は尿比重の低下した夜尿症に対する有効性は示されたものと判断

する。

(3) 安全性について

1) 水中毒について

申請者は、本薬による水分貯留に起因する低ナトリウム血症、及び重篤な低ナトリウム血症である水中毒の発現について以下のように説明している。本剤の国内外の臨床試験において低ナトリウム血症を発現した被験者はいなかった。また、スイスの Ferring Pharmaceuticals 社が所有している自社の国内外の全てのデスマプレシン製剤（夜尿症以外の適応症も含む）の Safety database から 2010 年 12 月 31 日時点での自発報告が抽出され、このうち国内では低ナトリウム血症（水中毒）が 28 例発現していたものの、低ナトリウム血症は過剰な水分摂取を避けることにより管理可能であることから、国内外の全てのデスマプレシン製剤の添付文書において既に水分摂取管理に関する注意喚起がなされており、本剤においても経鼻製剤と同様の注意喚起を行っている。

機構は、以下のように考える。低ナトリウム血症は、本薬の薬理作用に基づく副作用であり、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等の臨床症状を伴い、痙攣、意識消失等に至りうる水中毒は、臨床的に本薬で最も注意すべき副作用である。水中毒は製剤や投与経路にかかわらずデスマプレシン投与中に水分を過剰摂取した場合に生ずるリスクが高まるが、適切な水分制限により予防は可能であることから、添付文書で十分に注意喚起する必要があると考える。本邦においては、経鼻製剤が適切な水分制限のもとで安全性上特段の懸念がなく使用されていることから、本剤においても経鼻製剤と同様の十分な注意喚起を行い、本剤を適正使用することは適切と考える。また、水中毒については製造販売後も引き続き情報収集を行う必要があると考える。

2) その他の安全性について

機構は、本剤に関する水中毒以外の安全性について、以下のように考える。本剤の国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS35 試験）では、臨床検査値異常が 1 例（本剤群 0/45 例、プラセボ群 1/44 例）にしか認められておらず、経鼻製剤の国内第Ⅲ相試験（8008-9907 試験）において、臨床検査値異常が経鼻製剤群、プラセボ群を問わず被験者の 89.5%（各群 68/76 例）に発現していたことと比較して、臨床検査値異常の発現割合が非常に低い。この点について申請者が、臨床検査の異常値の判定において、FE992026 CS35 試験では全ての治験実施施設で小児の臨床検査の基準値を使用したことに対し、8008-9907 試験では大部分の治験実施施設で成人の臨床検査値の基準値を使用したことが原因であると考察していること、8008-9907 試験における経鼻製剤群及びプラセボ群での各臨床検査値異常の測定値の分布が同様であったこと、臨床検査値異常以外の有害事象の発現状況が FE992026 CS35 試験と 8008-9907 試験で同様であったことを踏まえ、FE992026 CS35 試験において、本剤のリスクを過小評価することなく検出できており、基本的に、経鼻製剤と同様の注意喚起をすることが適切であることが示されているものと判断した。また、本剤の海外 COMPANY CORE DATA SHEET（以下、「CCDS」）に、副作用として精神障害（情緒不安定、攻撃性、不安症、気分変動、悪夢）が記載されていること、及び発現頻度や本剤との関連性を評価する上での十分な情報ではなく、国内での報告例もないものの、海外での本剤の最初の承認（2005 年 2 月）以降 2010 年 8 月 31 日までに、スイス Ferring Pharmaceuticals 社の Safety Database によると異常行動、攻撃性、情動障害、悪夢等の副作用が 28 件自発報告されていることを踏まえると、国内の添付文書においても海外添付文書及び CCDS と同様に情緒不安定等の注意喚起を記載する必要があるものと考ええる。

これらの注意喚起の必要性や添付文書上の記載については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、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FE992026 CS35試験で本剤の有効性及び安全性が示されたこと、FE992026 CS35試験と同じ試験デザインで実施された8008-9907試験において認められた経鼻製剤の有効性と大きく異なること、また、国内及び海外臨床試験で認められた本剤の安全性に関する成績から、本剤120 µg及び240 µgの忍容性及び安全性プロファイルは良好であり、経鼻製剤と比較しても本剤で新たなリスクの懸念は認められないと判断できることから、本剤は、本邦で夜尿症に既承認経鼻製剤と同様に用いることが可能と考えた。

以上より、本剤の効能・効果を「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」とすることが適切であると判断した。

(5) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。既承認のデスモプレシン経鼻製剤における開始用量及び最大用量投与時の薬物動態（曝露量）との類似性に基づいて、FE992026 CS35試験の本剤の検討用量は、投与第1～2週に120 µgを投与し、効果不十分な場合には投与第3～4週に240 µgへ増量して投与するよう設定した。その結果、FE992026 CS35試験においては、投与第1～2週及び投与第3～4週の両時点のベースラインからの夜尿日数の減少について、本剤群とプラセボ群との間に有意差が示された。また、FE992026 CS35試験における本剤の安全性については、プラセボ群と比較して有害事象の発現率は同程度であり、特に問題となる副作用の発現もなかった。

本剤120 µgから必要に応じて240 µgへ増量することの意義について以下のように考える。FE992026 CS35試験の投与第3～4週において、本剤群では44例中40例が240 µgに増量され、当該増量症例における夜尿日数のベースラインからの減少量は、増量前（投与第1～2週）2.635日から増量後（投与第3～4週）3.156日と、0.521日の変化が認められている。一方、プラセボ群では44例中42例で増量の判断がなされ、当該症例における夜尿日数のベースラインからの減少量は、増量前（投与第1～2週）1.173日から増量後（投与第3～4週）1.639日と、0.466日の変化が認められている。以上より、本剤群における増量効果は、プラセボ群と比べて著しくはないものの大きかった。また、2006年のICCSによる分類（*J Urol* 176: 314-24, 2006）に基づいて判定された、本剤群及びプラセボ群の反応例（ベースラインからの夜尿日数の減少率が90%以上）、部分反応例（同50%以上90%未満）及び無反応例（同50%未満）の分布は、プラセボ群では投与第1～2週から投与第3～4週にかけ反応例（0例→0例）、部分反応例（4例→4例）、無反応例（40例→40例）の変化はなかったが、本剤群では、無反応例が3例減り（34→31例）、部分反応例が2例増え（9→11例）、反応例が1例増えた（1→2例）。これらの結果を踏まえると、本剤120 µgから必要に応じて240 µgへ増量する際の、有効性に関する増量効果は認められたものと考ええる。したがって、本剤120 µgで開始し、効果不十分な場合に240 µgに増量するとした用法・用量の設定は妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の開始用量として120 µgを選択することについては、FE992026 CS35試験において被験者全員に本剤120 µg又はプラセボを投与した投与第1～2週における夜尿日数の減少について本剤のプラセボに対する優越性が認められていること、本剤120 µg投与で夜尿日数が75%以上減少する症例も少数ながら存在していること、既承認のデスモプレシン経鼻製剤においても曝露量比較で

本剤120 µgに対応するとされる低用量（10 µg）からの用量調節が可能となっていることから、適切であると考ええる。また、本剤120 µgから必要に応じて240 µgへ増量することについては、FE992026 CS35試験が本剤120 µgと本剤240 µgの有効性を並行群間比較するデザインではなかったため、本剤120 µgと本剤240 µgの有効性を厳密に比較することは困難であるものの、当該試験の治験薬の増量前後における、夜尿日数の減少量及びICCSによる分類の変化に基づき、本剤120 µgから240 µgへ増量したときに更なる有効性の改善が期待できるとの申請者の主張を否定するものではない。また、FE992026 CS35試験では、主要な有効性の評価時期に本剤群の有効性解析対象集団である44例のうち40例で240 µgに増量された上で主要評価項目において本剤の有効性が示されたこと、安全性上の特段の問題はなかったこと、及び本薬の既承認の経鼻製剤の用法・用量においても、本剤120 µgに相当する用量とされる経鼻製剤10 µgで開始し、本剤240 µgに相当する用量とされる経鼻製剤20 µgへの増量が可能とされていることを踏まえ、本剤を120 µgで開始し、忍容性が確認されかつ有効性が不十分な症例に対し240 µgへの増量を可能とすることは適切であると考ええる。

なお、本剤の用法について、本剤が速やかに体内に吸収され、経鼻製剤と同様の血中濃度推移を示し作用が発現すると考えられること、経鼻製剤と同じ1日1回就寝前投与の用法で実施されたFE992026 CS35試験で本剤による夜尿日数の減少が確認されていることを踏まえ、1日1回就寝前投与することが適切と考える。

以上より、機構は、本剤の用法・用量を、「通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして120 µgから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシンとして240 µgに増量することができる」と設定することで差し支えないと考える。

また、本剤の用法として、舌下投与であることを規定すると、口腔内の舌下からの粘膜吸収を意図した製剤であるとの誤解を生じる可能性があること、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験の概要 ＜審査の概略＞（1）本剤を経口投与とすることの妥当性について」の項で議論したように、本剤を口腔内で崩壊させた場合、有効成分の一部は口腔粘膜から吸収されることが示唆されるものの、残りは嚥下され消化管からも吸収されることが考えられることから、本剤の用法として舌下投与ではなく、経口投与を規定することが適切と考える。ただし、本剤の検証試験である FE992026 CS35 試験においては本剤が舌下に置き溶解後に水なしで嚥下する方法で服用されていること、及び水中毒の発現を予防するため就寝前に飲水を行わない旨を注意喚起する必要があることから、口腔内で溶解させてから服用する旨を注意喚起することは重要であり、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意として、「本剤は口の中（舌下）に入れると速やかに溶けるので、水なしで飲み込むこと。」と記載すると申請者の対応は妥当であると考ええる。用法・用量に関連する使用上の注意の記載の妥当性については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

（6）製造販売後調査等

申請者は、製造販売後調査として、尿浸透圧あるいは尿比重低下に伴う夜尿症を対象に、使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施する計画を提出した。調査期間は概ね 3 年とされ、調査予定症例数は 600 例、症例毎の観察予定期間は最長 12 ヶ月まで（3 ヶ月毎の定期的な観察を予定）とされている。また、当該調査では、「本剤の抗利尿作用に伴う低ナトリウム血症（水中毒）及び関連症状（倦怠感、頭痛、悪心、嘔吐、浮腫等）の発生状況の把握」が重点調査事項とされており、関連症状、定期的に実施される血清電解質検査結果並びに抗利尿作用に影響を及ぼすと考えられている

薬剤との併用状況に関する情報を収集する等して、本剤の使用実態の把握に努める予定であるとされている。

機構は、以下のように考える。使用成績調査においては申請者が確認を予定している腎機能障害の有無に加えて肝機能障害の有無についても確認し、当該患者の安全性情報について新たな知見が得られた場合には必要に応じた対応を行う必要があるものの、製造販売後調査の実施及びその計画案の骨子については概ね妥当と考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、重篤な副作用等の発現症例一覧等が定められた期間内に治験責任医師及び実施医療機関の長に通知されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症患者における夜尿日数の減少効果に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤の有効性及び安全性は既承認の経鼻製剤と大きく変わるものではないものの、経鼻製剤と比較して確実かつ簡便に投与可能な本剤が夜尿症治療における選択肢の一つとして提供されることは有益であるとする。また、本剤の抗利尿作用に伴う低ナトリウム血症（水中毒）及び関連症状（倦怠感、頭痛、悪心、嘔吐、浮腫等）の発生状況、腎機能障害及び肝機能障害による安全性上のリスクの有無等について、適切な製造販売後の情報収集が必要であるとする。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 2 月 7 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg
〔一 般 名〕	デスモプレシン酢酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	フェリング・ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 4 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

プラセボと比較したときの本剤の有効性及び安全性が示された国内第Ⅲ相試験（以下、「FE992026 CS35 試験」）を踏まえ、本剤を夜尿症治療に使用するデスモプレシン製剤の選択肢の一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断、並びに本剤とデスモプレシン酢酸塩水和物の経鼻製剤（以下、「経鼻製剤」）の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績はないものの、FE992026 CS35 試験の成績から、本剤は、国内の夜尿症治療のガイドラインで推奨される夜尿症治療薬である経鼻製剤と同様の臨床的位置付けで 사용할ことが可能と判断でき、本剤は経鼻製剤と比較して、確実かつ簡便に投与可能であるという点では医療上有用であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

FE992026 CS35試験の主要評価項目において本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められたこと、並びに同試験での本剤群とプラセボ群との夜尿日数の群間差1.8日について、本剤の夜尿症に対する臨床試験のメタアナリシスに基づくコクラン解析結果（Desmopressin for nocturnal enuresis in children (Review) :THE COCHRANE COLLABORATION, 2009）と大きく異なること、及び異なる試験間の比較ではあるものの既承認の経鼻製剤の臨床試験成績と同様であり、臨床的意義のある差であると考えられたことから、本剤の有効性は示されたとした機構の判断について議論された。専門委員より、本薬が夜尿日数を有意に減らすこと自体の意義を認める意見の他に、FE992026 CS35試験で認められた本剤群とプラセボ群との夜尿日数の群間差1.8日は、夜尿症患者のQuality of Life (QOL) 向上の観点からも臨床的に意義があると考えられるとの意見、夜尿日数の群間差1.8日は大きな差ではないように見えるが、実際に夜尿日数があまり減少しなくとも夜尿量や夜尿回数の減少を認める症例はおり、そのような反応にも臨床的意義はあることから、本剤の有効性に疑いはないとの意見等が出され、機構の判断は支持された。

3. 安全性について

(1) 低ナトリウム血症及び水中毒について

本剤の薬理作用に基づく副作用である低ナトリウム血症及び水中毒について、臨床的に最も注意すべき副作用であり、適切な水分摂取制限による予防に関する十分な注意喚起が必要とした機構の判断、本邦においては経鼻製剤が適切な水分摂取制限のもとで安全性上特段の問題なく使用されていることから、本剤においても経鼻製剤と同様の十分な注意喚起を行えば、本剤を適正使用することが可能であるとした機構の判断、製造販売後も引き続き低ナトリウム血症及び水中毒に関する情報収集を行うことが必要とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 腎機能及び肝機能障害患者に対する注意喚起について

中等症以上の腎機能障害のある患者を禁忌、軽度腎機能障害患者を慎重投与とすること、及び肝機能障害患者に対しては特段の注意喚起をしないことでも支障はないとした機構の判断、及び製造販売後調査等において、当該患者についての安全性情報が収集された場合に、必要に応じて添付文書に注意喚起する等の対応を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) その他の安全性について

本剤の FE992026 CS35 試験と経鼻製剤の国内第Ⅲ相試験（8008-9907 試験）で示された安全性の成績より、基本的に、本剤の添付文書では経鼻製剤の国内添付文書と同様の注意喚起をすることが適切であると判断でき、本剤の海外添付文書及び海外 COMPANY CORE DATA SHEET（以下、「CCDS」）にある最新の情報も含む注意喚起を記載することが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、海外添付文書も参考とした最新の副作用情報の記載を含め添付文書の記載を整備するよう申請者に求めたところ、申請者は、本剤との関連性については明確ではないが、海外添付文書及び CCDS に記載されている有害事象を「その他の副作用」の項に頻度不明の副作用として追記すると回答し、機構は申請者の回答を了承した。

4. 効能・効果について

本剤の効能・効果を「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 用法・用量について

(1) 用法・用量について

本剤の用法・用量を、「通常、1日1回就寝前にデスモプレシンとして120 µg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240 µgに増量することができる」とすることは妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員より、FE992026 CS35試験で採用された漸増法のデザインでは、本剤120 µgから240 µgへの有効性に関する増量効果を厳密に検討することは困難であり、プラセボ群において投与第1～2週から第3～4週にかけて有効性の増加が認められていることを踏まえると、本剤群における投与第1～2週と第3～4週の成績の差の一部をプラセボ効果が占める可能性があるとも考えられるため、安直に本剤120 µgから240 µgへ増量されないよう、また本剤の効果が不十分な場合に本剤を長期にわたり漫然と投与し

ないよう注意すべきとの意見が出され、製造販売後調査においては、本剤の投与量の選択理由、各用量の有効性、及び漫然と長期にわたり投与されていないかについて、確認する必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意について

本剤の申請時用法・用量では「経口投与（舌下）」とされていたが、本剤は、口腔内の舌下からの粘膜吸収を意図した製剤ではなく、本剤の有効成分は口腔粘膜と消化管の双方で吸収されると考えられることから、本剤の用法・用量では経口投与のみを規定した上で、本剤の有効性が検証された FE992026 CS35 試験では、本剤が舌下に置き溶解後に水なしで嚥下する方法で服用されたことを添付文書上で情報提供することが適切とした機構の判断について議論された。専門委員より、検証試験で舌下に置き服用したことが重要なのであれば用法・用量として舌下への投与を明記すべきとの意見が出された一方、本剤は早期の治療効果を得るために舌下からの速やかな吸収を意図した薬剤ではなく、また本剤の有効成分が消化管からも吸収されることから、現在市販されている舌下錠とは特徴が異なるとの意見も出され、最終的に機構の意見は支持された。また、水中毒の発現を予防するため夜尿症では一般的に夜間の水分摂取管理がなされることを考慮し、口腔内で溶解させてから水なしで服用する本剤の用法の特徴を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意として注意喚起する必要があるとした機構の判断について議論された。専門委員より、小児領域の医薬品では服用時に水を必要としない場合の方が稀であるため、本剤が水とともに服用されることを防ぐための注意喚起は必要との意見等が出され、機構の意見は支持されるとともに、水なしで服用する本剤の具体的な服用方法や注意事項等が記載された情報提供資材を患者用と医療従事者用に作成し、適正使用の周知を徹底する必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意を「夜尿症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。」とするとともに、上記情報提供資材の作成を検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、当該記載を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に明記するとともに、製造販売に際して、本製剤の特性を踏まえて適正使用のための情報提供資材を作成し、情報提供に努める旨回答したことから、機構は申請者の回答を了承した。

6. 製造販売後調査について

申請者より提示された調査項目は概ね妥当と考えるものの、使用成績調査において申請者が確認を予定している腎機能障害の有無に加えて、肝機能障害の有無についても情報収集が必要であり、必要に応じ、臨床現場に情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、製造販売後調査計画に関し、専門委員より、経鼻製剤から本剤への切り替えの理由、切り替え前後の有効性及び安全性と等について情報収集することも有用との意見、用量間で有効性の増量効果が明白とはいえない本剤 120 µg と 240 µg の選択理由や有効性について情報収集する必要があるとの意見、漫然と長期にわたり投与されていないか確認する必要があるとの意見等が出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、使用成績調査において肝機能障害の有無についても情報収集すること、経鼻製剤から本剤へ切り替えられた症例では、前治療の内容、切り替えの理由、及び切り替え前後の有効性及び安全性について情報収集すること、本剤 120 µg と 240 µg の間で用量調節する症例では、用量調節前後の有効性及び安全性を確認すること、本剤の投与期間、休薬期間等を情報収集すること、

並びに夜尿日数の減少以外にも、夜尿量、夜尿頻度等の有効性評価も含め、有効性に関する評価が行われた際には漏らさず収集できる工夫をすることを申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査計画を以下のとおり修正すると回答した。

- 1) 患者背景として、肝機能障害の有無についても情報を収集できるよう、使用成績調査を計画する。
- 2) 有効性に関する情報として、夜尿量及び一晩の夜尿頻度を測定した場合は、データ収集できるよう、使用成績調査を計画する。
- 3) 本剤を増量した場合は、増量の理由及び増量前後の有効性について収集できるよう、使用成績調査を計画する。
- 4) 経鼻製剤から本剤へ切り替えられた症例では、患者背景として、前治療の内容（経鼻製剤の使用の有無、経鼻製剤の投与量等）、経鼻製剤から本剤に切り替えた理由及び切り替え前後の有効性について情報を収集できるよう、使用成績調査を計画する。
- 5) 本剤の効果が不十分な症例に対して本剤を長期に漫然と投与することは不適切と考えられることを踏まえ、本剤の有効性の確認方法（本剤投与期間、休薬の有無及び期間等を含む）、本剤の有効性の判断及び判断理由についても情報を収集し、臨床現場での使用実態が確認できるよう、使用成績調査を計画する。

機構は、申請者の回答を了承した。

7. 溶出試験について

申請者は、審査報告（1）の時点において未提出であった本剤の規格及び試験方法の溶出試験の成績を踏まえ、以下のように説明した。本剤120 µg及び240 µgの規格及び試験方法に溶出試験を「試験液に溶出試験液●●mLを用い、パドル法により、毎分●●回転で試験を行うとき、本品の●●分間の溶出率は●●%以上である。」と設定する。本試験方法の分析法バリデーションの結果より、試験方法の妥当性は示された。

機構は、設定された溶出試験により本剤の溶出性に関する品質特性を担保可能と考えることから、本剤の品質に特段の問題はないと判断した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
3	33	2005年2月にデンマークで最初に承認され	2005年2月にフィンランドで最初に承認され
8	5	デスモプレシン又はデスモプレシン酢酸塩を経口投与	デスモプレシン、デスモプレシン酢酸塩又は普通錠を経口投与
12	25-26	デスモプレシン酢酸塩	口腔内崩壊錠
13	25	デスモプレシン酢酸塩として	デスモプレシン酢酸塩水和物として
17	19	32.45±6.18 L	32.48±6.18 L
21	16	口腔内崩壊錠、普通錠	口腔内崩壊錠、普通錠、経鼻製剤、注射剤
21	27	バゾプレシン	バゾプレシン
21	39	実施時期 20●●年●●月～20●●年●●月	実施時期 20●●年●●月～●●月
22	27, 36-37	本剤 240 µg（120 µg 錠 2 錠）又はプラセボ錠	本剤 240 µg 錠 1 錠又はプラセボ錠 1 錠

		2錠	
25	10	ヘマトクリット	ヘマトクリット減少
28	30	各臨床検査値異常の測定値の分布	各臨床検査値の測定値の分布
28	27	FE992026 CS3 試験	FE992026 CS3 ₅ 試験

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は6年とすることが妥当であり、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

[用法・用量] 通常、1日1回就寝前にデスモプレシンとして120 µg 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240 µg に増量することができる。