

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ミニリンメルトOD錠60 µg、同OD錠120 µg

②ミニリンメルトOD錠240 µg

[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] ①平成24年3月30日

②平成24年9月7日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、ミニリンメルト OD 錠 60 µg を承認し、ミニリンメルト OD 錠 120 µg 及び同 OD 錠 240 µg の一部変更承認申請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、ミニリンメルト OD 錠 60 µg は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は既承認効能・効果の再審査期間（平成 24 年 3 月 30 日から 6 年間）終了までの残余期間とし、原体及び製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 24 年 11 月 19 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]	①ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同錠 120 µg、②ミニリンメルト OD 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]	①平成 24 年 3 月 30 日、②平成 24 年 9 月 7 日
[剤形・含量]	1 錠中にデスモプレシンとして 60 µg、120 µg 又は 240 µg を含有する口腔内崩壊錠
[申 請 区 分]	ミニリンメルト OD 錠 60 µg：医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの） ミニリンメルト OD 錠 120 µg 及び同錠 240 µg：医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[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 11 月 19 日

[販 売 名] ①ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同錠 120 µg、②ミニリンメルト OD 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] ①平成 24 年 3 月 30 日、②平成 24 年 9 月 7 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同錠 120 µg、同錠 240 µg（以下、「本剤」）の中枢性尿崩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状況、デスモプレシン経鼻製剤から本剤への切替え例、新規治療例、高用量使用例及び小児における安全性及び有効性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

中枢性尿崩症

（下線部追加。「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」については、ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg のみ承認を有する。）

[用法・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 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。

・中枢性尿崩症

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120 µg 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 240 µg までとし、1 日投与量は 720 µg を超えないこと。

（下線部追加。「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」については、ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg のみ承認を有する。）

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同錠 120 µg、②ミニリンメルト OD 錠 240µg
[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]	①平成 24 年 3 月 30 日、②平成 24 年 9 月 7 日
[剤形・含量]	1 錠中にデスモプレシンとして 60 µg、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夜尿症 <u>中枢性尿崩症</u> (下線部追加。「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」については、ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg のみ承認を有する。)
[申請時用法・用量]	・ <u>尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症</u> 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。 ・ <u>中枢性尿崩症</u> <u>通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120 µg 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。なお、最高 1 日投与量は 720 µg までとする。</u> (下線部追加。「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」については、ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同錠 240 µg のみ承認を有する。)

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。

本申請は新効能・新用量及び剤形追加に係るものであり、「臨床に関する資料」及び「品質に関する資料」が提出されている。機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかったため、本報告書では新効能・新用量の審査に係る事項のみを記載する。

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、水の再吸収を促進することにより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 ヶ国以上で承認されている（2011 年 12 月現在）。また、ミニリンメルト OD 錠（以下、「本剤」）は、海外では Ferring Pharmaceuticals 社により開発が行われ、2005 年 2 月にフィンランドで最初に承認されて以降、中枢性尿崩症、夜尿症及び夜間頻尿の効能・効果において 2012 年 9 月時点で欧州を含む 70 以上の国又は地域で承認されている。

国内では、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・効果で承認されている。水なしで経口投与可能な本薬の口腔内崩壊錠については、水分管理が必要な疾患では有用と考えられ、フェリング・ファーマ株式会社により開発され、2012 年 3 月に本剤の 120 及び 240 µg 製剤が「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。

本邦において、中枢性尿崩症の効能・効果で承認されている本薬の製剤は経鼻製剤のみであったことから、経口投与が可能な本剤について、フェリング・ファーマ株式会社により、中枢性尿崩症患者を対象とした国内臨床試験が 20 年 から開始され、今般、国内外の本剤の臨床試験成績に基づき製造販売承認申請がなされた。

デスマプレシン口腔内崩壊錠の中枢性尿崩症への適用は、2010 年 4 月 27 日開催の「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 5 月 21 日に厚生労働省より開発要請されている。

2. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

今回の申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

申請者は、本薬の抗利尿作用はバソプレシン V₂ 受容体を介した腎集合管における水の再吸収の促進によるもので、中枢性尿崩症及び夜尿症の治療薬に共通する作用機序であり、本剤の夜尿症に関する既承認申請資料から薬効を裏付けることができるため新たな試験は実施していない旨説明している。既承認効能・効果取得時に提出された薬理試験の成績から、抗利尿ホルモンである AVP の分泌低下により惹起される中枢性尿崩症に対し、本薬は有効性を示すことが期待できるため、機構は、本申請にあたり新たな薬理試験を実施しなかったことは受入れ可能と考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

今回の申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

今回の申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

3. 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>

デスモプレシンの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS 法) 及びラジオイムノアッセイ法により測定され、定量下限は 2.0 pg/mL (000032 試験) 及び 2.5 pg/mL (FE992026 CS32 試験) であった。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 CS43 試験及び FE992026 CS43E 試験) で使用した 60 及び 120 µg 製剤、ならびに市販予定の 60、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。

本剤は、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、本剤の投与量はデスモプレシンとしての量を示し、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で表記する。

(1) 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 60 µg 製剤と 120 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 ■ 水準に該当し、溶出試験により製剤間の生物学的同等性が示された。

(2) 食事の影響の検討 (000032 試験、添付資料 5.3.3.4-1、実施時期 20■ 年 ■ 月～■ 月)

日本人健康成人男性 16 例に、クロスオーバー法 (休薬期間: 48 時間以上) により本剤 120 µg を空腹時及び食後に単回投与したとき、血漿中デスモプレシン濃度の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) の中央値は、空腹時及び食後投与において 1 及び 3 時間、最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は 14.89 ± 5.951 及び 3.899 ± 1.974 pg/mL、投与 0 時間後から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_t 」) は 44.94 ± 19.83 及び 12.03 ± 8.970 pg·h/mL であった。空腹時投与に対する食後投与時の最小二乗平均値の比の推定値 (90%信頼区間) は、 C_{max} で 0.2815 (0.2308～0.3432)、 AUC_t で 0.2169 (0.1480～0.3178) あった。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響について

機構は、000032 試験において空腹時投与時の血漿中デスモプレシンの C_{max} 及び AUC_t が食後投与時の約 4 倍であったことを踏まえ、国内第 III 相試験 (FE992026 CS43 試験及び FE992026 CS43E 試験) における各患者の本剤投与と食事のタイミングの関係を把握した上で、投与と食事のタイミングの関係が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼしていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤投与時期が判明している FE992026 CS43 試験の入院下での用量調整期間 (5 日間) において、Full analysis set (以下、「FAS」) 20 例のうち初回用量である 180 µg/日から増量した患者 (以下、「増量例」) は 7 例 (投与回数合計 102 回)、増量しなかった患者 (以下、「非増量例」) は 13 例 (投与回数合計 146 回) であり、服薬と食事のタイミングの関係を増量例と非増

量例で比較したが、服薬と食事のタイミングの関係が同一患者内でも服薬時ごとに一定ではなく、服薬と食事のタイミングの関係が有効性に及ぼす影響は明らかではなかった。

また、有害事象は、増量例で3例に6件、非増量例で5例に8件発現したが、主な事象は、規定された来院時の臨床検査値より判明した低ナトリウム血症（7件）、血中ナトリウム低下（1件）、脂質異常症（1件）、肝機能異常（1件）であり、発現時期を特定することができないため、服薬と食事のタイミングの関係が安全性に及ぼす影響は検討できなかった。

機構は、以下のように考える。個々の症例の食事と本薬服用とのタイミングの確認したところ、本剤服用時期が判明している FE992026 CS43 試験の20例の多くは、食事と食事の間隔のバラツキに比べ、本剤投与の間隔の方が規則的であり、食事に関係なくある程度一定の間隔で本剤を内服している状況が窺えた。この FE992026 CS43 試験で有効性及び安全性に大きな問題があることは示唆されていないことや、本剤の投与タイミングは個々の患者の生活において多尿が特に支障をきたすタイミングを考慮することを踏まえると、本薬の薬物動態が食事により著しい影響を受けるとしても、一概に用法・用量で投与と食事のタイミングを規定することが妥当とは判断できない。しかしながら、食後に本剤 120 μg を投与したとき、血漿中デスモプレシン濃度は、定量下限付近で推移しており、目的とする有効性が得られない可能性があるため、食直後投与は選択すべきではないこと、及び投与と食事のタイミングを変更した際に空腹時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から、患者ごとに本剤の投与と食事のタイミングについて留意するよう注意喚起する必要があると考える。本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響、空腹時又は食直後に投与した際に懸念される有効性及び安全性の変化に関する情報提供や具体的な注意喚起については専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）本剤単回投与時の薬物動態

1) FE992026 CS32 試験（添付資料 5.3.3.1-1、実施時期 20 年 月 月、評価資料（既承認時資料））

日本人健康成人男性 18 例（各群 6 例）に、本剤 60、120 及び 240 μg を空腹時に単回投与したとき、本剤 60、120 及び 240 μg 投与時の血漿中デスモプレシン濃度の 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 、投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{inf}) は、 35.61 ± 9.01 、 61.95 ± 9.96 及び 150.24 ± 14.17 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は、 1.631 ± 0.563 、 2.130 ± 0.664 及び 1.997 ± 0.145 時間であった。

2) 000032 試験（添付資料 5.3.3.4-1、実施時期 20 年 月 月）

日本人健康成人男女（男性 16 例、女性 8 例）に、本剤 120 μg を空腹時に単回投与したとき、血漿中デスモプレシン濃度の t_{max} の中央値は、男性及び女性で 1 及び 1.5 時間、 C_{max} は 14.89 ± 5.951 及び 14.29 ± 7.274 pg/mL 、 AUC_t は 44.94 ± 19.83 及び 36.19 ± 12.54 $\text{pg} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.194 ± 0.3818 及び 2.312 ± 0.6019 であった。

＜審査の概略＞

本申請では、用法・用量の追加が申請されているにもかかわらず、中枢性尿崩症に対する臨床推奨用

量での薬物動態が検討されていなかったことから、機構は、臨床推奨用量での反復投与時の薬物動態を検討しなかっ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。日本人健康成人男性を対象とした本剤 60、120 及び 240 µg 単回投与第Ⅰ相試験（FE992026 CS32 試験）では、デスモプレシンの $t_{1/2}$ は 1～2 時間であった。この結果に基づき、投与間隔を 8 時間としたシミュレーションでは、本剤単回投与時のデスモプレシンの血漿中濃度に対する反復投与時の血漿中濃度の上昇率は 3.5～8%と予測された（添付資料 5.3.5.4-1）。したがって、デスモプレシンの臨床推奨用量を 8 又は 12 時間ごとに投与した場合、血漿中デスモプレシンは次の投与までに消失するため、単回投与の繰り返しと同様の体内動態を示すと考えられた。また、FE992026 CS32 試験では、生物学的分析法の定量下限により、60 及び 120 µg 投与ではそれぞれ 3 及び 6 時間後までしか血中デスモプレシン濃度を測定することができなかった。したがって、反復投与試験を実施した場合でも、反復投与間隔中での血中デスモプレシンは全体的に低い濃度で推移すると予測され、 $t_{1/2}$ が短いこと及び血漿中デスモプレシン濃度は生物学的分析法の定量下限に近いことを考慮し、正確な血中濃度測定が困難と考えられた。国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）では、開始用法・用量である 1 回 60 µg、1 日 3 回投与時の血中デスモプレシン濃度は測定困難であると考えられること、用法・用量変更後の薬物動態を適切に評価するためには試験期間中に被験者から頻繁に採血を行う必要があり、倫理上の問題があると考えた。以上より、FE992026 CS43 試験でも薬物動態は検討しなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の半減期が短く、反復投与時の薬物動態は、単回投与試験の成績より推測可能である点には同意でき、1 日 3 回投与時の薬物動態を検討しなかったことが大きな問題とまでは言えないと考える。しかしながら、本剤の臨床推奨用法・用量投与時の薬物動態及び薬力学の情報が得られていないこと、FE992026 CS43 試験においても経鼻製剤投与時と本剤への切り替え時の薬物動態と薬力学の関係が検討されていないことから、薬物動態の観点から FE992026 CS43 試験の用法・用量の妥当性を説明することは困難と考える。したがって、開始用量を 1 回 60 µg、1 日 3 回投与としたことを含め、本剤の臨床推奨用量の妥当性については、引き続き「(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」の項にて議論する。

(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 2 試験、中枢性尿崩症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験、夜尿症患者を対象とした国内第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、本剤又は本剤と有効成分が同一の経口投与製剤を用いて海外で実施された第Ⅰ相試験 7 試験、第Ⅲ相試験 5 試験、本剤と有効成分が同一の経鼻投与製剤を用いた国内第Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。それらのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) 国内第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.2-1、FE992026 CS43 試験、実施時期 20 年 月～20 年 月、評価資料）

デスモプレシン経鼻製剤により中枢性尿崩症がコントロールされている、日本人中枢性尿崩症患者を対象とし、本剤を 1 回 60 µg、1 日 3 回投与で開始し、60 µg の 1 日 1 回投与から 240 µg の 1 日 3 回投与までの範囲内で 4 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験（目標被験者数 20 例）が国内 5 施設で実施された。

主な選択基準は、①水分摂取制限により血漿浸透圧が 295 mOsm/kg 以上に上昇し、かつ血清ナトリウム値が 148 mEq/L を超えるものの、尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以上に増加しない患者、②デスモプレシン投与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、③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、④頭部 MRI の T1 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の 4 基準のうち、少なくとも 2 つの基準を満たしている、6 歳以上 75 歳以下の患者とされた。

本試験は、前観察期間（30 日以内）、入院下での初期投与期間（用量調整期間：Day 1～Day 5）及び外来治療期間（退院後 4 週間）で構成された。初期投与期間 1 日目（Day 1）において、これまで投与していた経鼻製剤と同じ剤形及び含量の治験薬（デスモプレシン経鼻製剤点鼻液、スプレー剤 2.5 又はスプレー剤 10）が入院下で投与された。Day 2 において、朝は Day 1 と同様の方法で経鼻製剤が投与され、その後、昼及び夜は本剤 60 µg 錠が各 1 錠投与された。Day 3 においては、朝は本剤 60 µg 1 錠が投与され、投与 5±2 時間後に 24 時間尿量、1 時間あたりの尿量、尿浸透圧及び尿比重を測定し、Day 2 の昼、夜及び Day 3 の朝の連続した 3 回の投与により安定した状態が認められた場合は退院した。症状がコントロールされなかった場合、同じ用量の本剤を連続 3 回投与して、安定した状態が認められるまで入院下で用量調節がなされた。用量調節の方法については、本剤の 1 日あたりの用量範囲は 60 µg/日から 720 µg/日（1 回 240 µg、1 日 3 回）まで、1 回量の増減幅は 60 µg、1 日量の増減幅は最大 180 µg までとされ、多飲、多尿、口渇等の臨床症状が認められた場合、又は 1 時間あたり 300 mL を超える排尿が 2 回、尿比重が 1.010 g/mL 以下、尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以下である場合は増量、過量投与を示唆する体重増加の傾向、倦怠感、頭痛、冷感、悪心/嘔吐等の臨床症状が認められた場合、又は血清ナトリウム値が 136 mEq/L 未満であった場合は減量することとされた。退院後は上記の方法により決定された用量で本剤の投与が継続され、また、退院後においても、上記の基準に従い、用量の調節は可能とされた。

本試験への登録例 26 例のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された 20 例が安全性解析対象集団として採用された。安全性解析対象集団の全例において治験薬投与後の有効性データが得られたため、20 例が FAS として採用され、有効性の解析対象とされた。なお、有害事象発現により治験薬投与開始 7 日後に 1 例が中止となった。治験薬の投与量の要約は、下表のとおりであった。

表 1 1 日あたりの治験薬の投与量の推移（FAS）

	Day 1*	治験薬投与後 2 週間**	治験薬投与後 4 週間***
症例数	20	19	19
平均値±標準偏差（µg/日）	8.86±4.49	221.1±85.0	208.4±75.8
中央値（µg/日）	8.50	180	180

*: デスモプレシン経鼻製剤投与時

**: Visit 3（Day 14±3）

***: Visit 4（Day 28±3）

有効性の主要評価項目とされた治験薬投与開始 4 週後の 24 時間尿量のベースラインからの変化量、及び副次評価項目とされた投与 4 週後の尿浸透圧、尿比重のベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

表 2 治験薬投与開始 4 週後の 24 時間尿量、尿浸透圧、尿比重のベースラインからの変化量 (FAS)

項目	ベースライン時*	治験薬投与後4週**	変化量
症例数	20	19	19
24時間尿量 (mL)	2,040.8±1,106.5	1,721.6±1,032.1	-306.8±771.8
尿浸透圧 (mOsm/kg)	597.2±212.0	711.7±198.6	107.6±254.4
尿比重 (g/mL)	1.0158±0.0068	1.0189±0.0072	0.0029±0.0087

平均値±標準偏差

*:前観察期間 (Visit 1 : Day -30±3) 及び入院直前 (Visit 2 : Day -1～Day 1) の測定値の平均値とした (いずれもデスマプレシン経鼻製剤投与時)。

** : Visit 4 (Day 28±3)

安全性について、有害事象の発現割合は、40.0% (8/20 例) であり、発現した有害事象とその発現割合は、低ナトリウム血症が 30.0% (6/20 例)、鼻咽頭炎、口内ヘルペス、脂質異常症、頭痛、肝機能異常、口渇、血中ナトリウム減少が各 5.0% (1/20 例) であった。重篤な有害事象として、低ナトリウム血症が 1 例認められた。この低ナトリウム血症は、Day 7 に発現し、Day 8 に治験薬の投与を中止したところ、発現 3 日目 (Day 9) には血清ナトリウム値は基準値内に回復した。また、治験薬との関連性は「あり」と判断された。重症度が高度の有害事象は認められず、また治験中止に至った有害事象は、上記の低ナトリウム血症のみであった。死亡は認められなかった。

(2) 国内第Ⅲ相長期継続投与試験 (添付資料 5.3.5.2-2、FE992026 CS43E 試験、実施時期 20 年 月 ～20 年 月、評価資料)

FE992026 CS43 試験を完了した被験者を対象に、本剤を 60 µg 1 日 1 回投与から 240 µg 1 日 3 回投与までの範囲内で 1 年間投与した際の安全性を検討する目的で、日本人中枢性尿崩症患者を対象とした非盲検非対照試験 (目標被験者数 20 例) が国内 5 施設で実施された。

主な選択基準及び用法・用量は、FE992026 CS43 試験と同様とされた。

本試験に組み入れられた 19 例全例に治験薬が少なくとも 1 回投与されたため 19 例が安全性解析対象集団として採用された。中止例は有害事象及び同意撤回による 2 例であった。治験薬の投与量の要約は、以下の表のとおりであった。

表 3 1 日あたりの治験薬の投与量の推移

治験薬投与後からの期間*	4 週間	1～2 ヶ月	3～4 ヶ月	5～6 ヶ月	7～8 ヶ月	9～10 ヶ月	11～12 ヶ月
症例数	19	19	19	19	18	18	17
平均値±標準偏差 (µg/日)	208.4±75.8	214.7±92.3	211.6±96.7	208.4±98.7	210.0±101.3	210.0±101.3	218.8±97.1
中央値 (µg/日)	180.0	180.0	180.0	180.0	180.0	180.0	180.0

* FE992026 CS43 試験での治験薬投与後からの期間

安全性について、有害事象の発現割合は、89.5% (17/19 例) であり、2 例以上発現した発現した有害事象とその発現割合は、鼻咽頭炎が 47.4% (9/19 例)、低ナトリウム血症及び頭痛が各 21.1% (4/19 例) インフルエンザが 15.8% (3/19 例)、中耳炎及び肝機能異常が各 10.5% (2/19 例) であった。重篤な有害事象として、インフルエンザ、鼻咽頭炎、心房細動が各 1 例、血中コルチゾール減少及び甲状腺機能検査異常が 1 例認められた。インフルエンザは、投与後 7～8 ヶ月の間に発現し、発現日から 3 日後に消失し、治験薬との関連性は「なし」と判断された。鼻咽頭炎は、投与後 9～10 ヶ月で発現し、治療のため入院した。治験薬の投与は中止され、発現日から 10 日後に消失した。治験薬との因果関係は「なし」

と判断された。心房細動は、投与後 1～2 ヶ月の間に発現し、発現日から 1 日後に消失した。治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。血中コルチゾール減少及び甲状腺機能検査異常は投与後 1～2 ヶ月の間に発現し、発現日から 1 ヶ月後に消失し、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。重症度が高度の有害事象は認められず、また治験中止に至った有害事象は、上記の鼻咽頭炎 1 例の他、肋骨骨折が認められた 1 例があり、計 2 例であった。肋骨骨折は投与後約 5 ヶ月に発現し、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。死亡は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明した。現在、本邦における中枢性尿崩症の治療の選択肢は、デスモプレシン経鼻製剤によるアルギニン・バソプレシン（以下、「AVP」）補充療法に限られる。本剤は、日本人中枢性尿崩症患者において、デスモプレシン経鼻製剤と同様の有効性を示した。また、本剤は、崩壊が速やかな口腔内崩壊錠であり、デスモプレシン経鼻製剤より投与方法が簡便で、鼻粘膜の状態による吸収の変動がなく、一定量を確実に投与できる点で、デスモプレシン経鼻製剤より優れており、服薬コンプライアンスが向上する可能性がある。さらに、本剤の安全性プロファイルはデスモプレシン経鼻製剤と同様であり、水分貯留及び低ナトリウム血症の発現に注意して投与する必要はあるものの、生涯治療が必要な患者への長期投与においても忍容性の高い製剤として位置付けられる。以上より、本剤が国内において使用可能となり、中枢性尿崩症に対する薬物治療の選択肢が増えることは、医療上有用であると考える。

機構は、以下のように考える。本邦の臨床現場においては、中枢性尿崩症の治療に既にデスモプレシン経鼻製剤が用いられており、デスモプレシン経鼻製剤の日本人中枢性尿崩症患者における有効性及び安全性は確立しているものと考える。また、日本人中枢性尿崩症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）において、デスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え時の有効性及び安全性が検討されており、当該試験において本剤の有効性及び安全性に問題がないと判断できれば、デスモプレシン経鼻製剤に加えて、水なしで経口投与が可能な本剤を中枢性尿崩症治療の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ものと考える。本剤の有効性及び安全性の詳細については、次項以降で検討する。

(2) 有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について

本申請にあたり、デスモプレシン経鼻製剤により 24 時間尿量、尿浸透圧、尿比重及び血清ナトリウム値が正常に維持されている中枢性尿崩症患者を対象に、デスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え前後での有効性を比較する国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）が実施された。機構は、本剤と同一の有効成分を含有するデスモプレシン経鼻製剤が現在広く用いられており、中枢性尿崩症に対して経鼻製剤の有効性及び安全性は既に確立していると考えられること、本剤の抗利尿作用による臨床効果は日本人夜間尿浸透圧低下型夜尿症患者を対象としたプラセボ対照比較試験（FE992026 CS35 試験）において既に示されていることに加え、国内の中枢性尿崩症の患者数は限られているといった背景も踏まえて、中枢性尿崩症に関する本剤の国内開発にあたっては、実施可能性の観点から、組み入れ可能な規模の中枢性尿崩症患者を対象にデスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え前後の有効性を比較することにより本剤の有効性を評価するとして申請者の開発方針は受入れ可能と考えた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）における本剤の有効性について、以下のように説明した。FE992026 CS43 試験において、主要評価項目である投与 4 週後の 24 時間尿量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差（95%信頼区間）、以下同様）は -306.8 ± 771.8 （ $-678.8, 65.1$ ）mL であったことから、本剤への切り替え後もデスモプレシン経鼻製剤前投与時と同程度の抗利尿作用が維持されたものとする。また、副次評価項目のうち、投与 4 週後の尿浸透圧のベースラインからの変化量は、 107.6 ± 254.4 （ $-15.0, 230.2$ ）mOsm/kg、尿比重の投与 4 週後のベースラインからの変化量は 0.0029 ± 0.0087 （ $-0.0012, 0.0071$ ）g/mL であり、いずれも主要評価項目の結果を支持するものであった（表 2）。また、24 時間尿量が正常範囲であった被験者の割合はデスモプレシン経鼻製剤投与時及び本剤投与 4 週後で 85.0%（17/20 例）及び 84.2%（16/19 例）（以下同順）、尿浸透圧が正常範囲であった被験者の割合は 80.0%（16/20 例）及び 94.7%（18/19 例）、尿比重が正常範囲であった被験者の割合は 80.0%（16/20 例）及び 94.7%（18/19 例）であり、本剤によりデスモプレシン経鼻製剤投与時と同等以上のコントロールが可能であった。また、FE992026 CS43 試験の有効性の各評価時期において、被験者ごとの用法・用量と有効性の関係を確認した結果、被験者 20 例中 7 例で用量調節期に本剤が増量されており、増量された 7 例中 6 例で、有効性の主要評価項目である尿量が投与量の増加に伴い減少する傾向が認められた。以上より、本剤を増量することにより、さらなる有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。FE992026 CS43 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果に加えて個々の症例における尿量、尿浸透圧、尿比重等の有効性に関する評価項目の経過も詳細に確認した結果、当該試験で検討された対象患者及び用法・用量の範囲内においては、本剤の抗利尿作用とそれに伴う多尿のコントロール能はデスモプレシン経鼻製剤使用時と同程度であることが示されたものとする。以上より、日本人中枢性尿崩症患者にデスモプレシン経鼻製剤から切り替えて本剤を投与する場合の有効性は示されたものと判断する。また、FE992026 CS43 試験は経鼻製剤から本剤への切り替え前後の比較を行う非盲検非対照のデザインで実施されており、症例数も少ないことから考察には限界があるものの、一部の被験者では本剤が増量され、増量に伴う尿量の改善が認められたことから、個々の症例での症状に応じて用量を調節することによりさらなる有効性が得られる可能性はあるものとする。

2) 新規治療例における有効性について

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）の対象被験者は、デスモプレシン経鼻製剤により 24 時間尿量、尿浸透圧、尿比重及び血清ナトリウム値が正常に維持されている中枢性尿崩症患者とされ、当該試験では、中枢性尿崩症の治療に関しデスモプレシン製剤の前治療がなされていない患者（以下、「新規治療例」）における本剤の有効性及び安全性が検討できなかったことから、機構は、中枢性尿崩症の新規治療例においても本剤の有効性が期待できるのか、デスモプレシン普通錠やデスモプレシン経鼻製剤を用いた中枢性尿崩症に関する臨床試験成績、本剤の他の効能・効果に関する臨床試験成績、及び製造販売後の情報等のデータに基づき、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤やデスモプレシン普通錠について、国内外に中枢性尿崩症の新規治療例を対象とした臨床試験成績はない。中枢性尿崩症の新規治療例を対象としたデスモプレシン経鼻製剤（点鼻液）の国内臨床試験（KHK-1 試験）では、デスモプレシン経鼻製剤（点鼻液）の投与により全被験者において投与前と比べて多尿がコントロールされ、デスモプレシンの抗利尿効果が認められた。一方、本剤の新規治療例の臨床試験成績として、疾患は異なるものの、中枢性尿崩症と同じく AVP の不足が問題である、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験

では、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変化量を主要評価項目として、本剤の有効性はプラセボに比べて有意に大きいことが確認されている。以上より、中枢性尿崩症の新規治療例においても本剤の投与により有効性が期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。中枢性尿崩症及び尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症は共にデスマプレシンによる抗利尿作用に基づき症状が改善する疾患であり、海外では本剤が新規治療例を含め中枢性尿崩症及び夜尿症に既に使用されていること、国内で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臨床試験で新規治療例における本剤とデスマプレシン経鼻製剤の有効性が示され、夜尿症に対する承認を有しており、更に現在国内においてはデスマプレシン経鼻製剤が中枢性尿崩症の適応を有しており、本邦の臨床現場では日本人中枢性尿崩症患者の新規治療例に対して投与されていることを踏まえると、本剤が日本人の中枢性尿崩症の新規治療例に有効であることは期待できると考える。ただし、国内では中枢性尿崩症の新規治療例に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

1) 低ナトリウム血症について

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）における低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現割合はそれぞれ30.0%（6/20例）及び5.0%（1/20例）であり、発現時期は、そのほとんどが4日間の用量調節期間（Day 2～Day 5、3例）又は、用量調節期間終了後（退院後）1～7日（3例）であり、退院後8～28日間に発現したものは2例であった。機構は、FE992026 CS43 試験は、すでにデスマプレシン経鼻製剤の投与で水分管理に習熟し安定して治療されている患者が対象であったにもかかわらず、デスマプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え後の早期に低ナトリウム血症が頻発する傾向がみられた理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。FE992026 CS43 試験で発現した低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少は、いずれも一過性であり、用量調節あるいは投与中止後に速やかに回復している。FE992026 CS43 試験においては、被験者の治験参加時のデスマプレシン経鼻製剤の1日投与量は1.875～20 µg、1日投与回数は2～4回であり、各被験者で投与量及び投与回数が異なっていたが、本剤への切り替え時には一律に本剤60 µg、1日3回で投与を開始したことから、これまで安定していた血清ナトリウム値が変動し、適切な用量が決定するまでの早期の段階で血清ナトリウム値が減少したものと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）で認められた、デスマプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え後の早期に低ナトリウム血症が頻発する傾向について、申請者の説明のように、FE992026 CS43 試験において、一律に本剤60 µg、1日3回で投与を開始するとの規定に起因して生じた可能性があると考えられることから、デスマプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え時には、患者の状態に応じて慎重に投与量を決定し、水分管理、水中毒について注意喚起を徹底すること等により、低ナトリウム血症のリスクを最小限に抑える必要があると考える。さらに、長期継続投与試験（FE992026 CS43E 試験）においても低ナトリウム血症が認められていることを踏まえると、低ナトリウム血症については本剤への切り替え後の時期に関わらず継続して厳重に注意する必要がある。

水分管理や水中毒に関する注意喚起については、デスマプレシン経鼻製剤の添付文書において適切になされていると考えることから、本剤においてもデスマプレシン経鼻製剤における低ナトリウム血症に関連する注意喚起と同様の注意喚起を行うことが適切と考えるが、以上の機構の判断及び低ナトリウム血症に関する注意喚起の妥当性は専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

また、患者ごとに慎重に投与量を決定するにあたっての注意喚起の必要性については、「(5) 用法・用量 3) 本剤の開始時及び用量調節時の注意喚起について」の項で引き続き検討する。

2) その他の安全性について

申請者は、国内臨床試験で認められた低ナトリウム血症以外の有害事象について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (FE992026 CS43 試験) で発現した低ナトリウム血症以外の有害事象は、鼻咽頭炎、口内ヘルペス、脂質異常症、頭痛、肝機能異常及び口渇が各 5.0% (1/20 例) であった。また、国内長期継続投与試験 (FE992026 CS43E 試験) で 2 例以上に発現した低ナトリウム血症以外の有害事象は、鼻咽頭炎 47.4% (9/19 例)、頭痛 21.1% (4/19 例)、インフルエンザ 15.8% (3/19 例)、肝機能異常 10.5% (2/19 例)、胃腸炎及び中耳炎が各 10.5% (各 2/19 例) であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。また、本剤又はデスモプレシン普通錠を用いた海外臨床試験においても低ナトリウム血症以外の有害事象については、投与量及び投与期間との明らかな関連性は認められず、また、用量調節時あるいは長期投与時の安全性上の新たな懸念も認められなかった。

機構は、新規治療例における本剤投与時の安全性について、デスモプレシン経鼻製剤からの切り替え例と比較し、特段の対応が必要となる有害事象は発現しないと考えられる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。日本人中枢性尿崩症の新規治療例を対象とし、デスモプレシン経鼻製剤を用いた国内臨床試験 (KHK-1 試験) での有害事象の発現割合は、13.3% (13/98 例) であり、発現した主な有害事象とその発現割合は、頭痛及び浮腫 4.1% (4/98 例)、嘔気及び嘔吐 3.1% (3/98 例)、水中毒 2.0% (2/98 例) であった。ほとんどの有害事象は投与方法の変更あるいは投与量の減少により消失した。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、血中ナトリウム値が 135 mEq/L 以下に低下した症例は 6 例あった。本剤の新規治療例に関する情報として、夜尿症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (FE992026 CS35 試験) の成績があるが、当該試験の新規治療例における有害事象の発現割合は、本剤投与群で 40.0% (18/45 例) であり、発現した主な有害事象とその発現割合は、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、プラセボ群での有害事象の発現割合は 31.8% (14/44 例) で、発現した主な有害事象はその発現割合は、鼻咽頭炎 13.6% (6/44 例) であった。重症度が高度又は中等度の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。一方、中枢性尿崩症に対するデスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (FE992026 CS43 試験) においては、有害事象の発現割合は 40.0% (8/20 例) であり、発現した主な有害事象とその発現割合は、低ナトリウム血症 30.0% (6/20 例)、血中ナトリウム減少 5.0% (1/20 例) で、切り替えの初期に発現したものが 6 例と多かった。以上より、新規治療例において、切り替え例と比較して、特段の対応が必要となる有害事象は発現しないものと考ええる。

機構は、以下のように考える。本剤を用いた国内臨床試験において、低ナトリウム血症以外に大きな懸念点は示唆されておらず、またデスモプレシン経鼻製剤と比べて新規の有害事象も発現していないことから、低ナトリウム血症以外の注意喚起については、デスモプレシン経鼻製剤と同様の注意喚起を行うことは妥当と判断でき、現時点で、本剤の添付文書上にデスモプレシン経鼻製剤の添付文書と異なる新たな注意喚起を追記する必要はないと考える。

また、新規治療例における本剤投与時の安全性について、デスモプレシン経鼻製剤を中枢性尿崩症の新規治療例に投与した国内第Ⅲ相試験 (KHK-1 試験)、及び本剤を夜尿症の新規治療例に投与した国内第Ⅲ相試験 (FE992026 CS35 試験) で認められた副作用が、本剤を中枢性尿崩症の新規治療例に投与した

場合にも発現する可能性があるものの、本剤の添付文書においてこれらの副作用がすでに注意喚起されていることから、現在の対応で問題ないと考える。ただし、中枢性尿崩症の新規治療例における安全性については、臨床試験で検討されていないことから、製造販売後調査において情報収集を行う必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、本申請に当たり提出された国内外の臨床試験成績から、中枢性尿崩症患者における 24 時間尿量、尿浸透圧等に対する有効性が確認されていることから、本剤の効能・効果をデスモプレシン経鼻製剤と同一の「中枢性尿崩症」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

1) 通常用量について

申請者は、本剤の申請時用法・用量における通常用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。60 μg の 1 日 3 回から投与を開始し、必要に応じて 60～240 μg を 1 日 1～3 回投与することとして実施された国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）において、投与 2 週間後及び 4 週間後における本剤の投与量は、いずれも中央値で 180 $\mu\text{g}/\text{日}$ （範囲：120～360 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1 回 60～120 μg を 1 日 2 回又は 3 回投与）であり、投与後 2 週間の時点でデスモプレシン経鼻製剤投与時と同程度の抗利尿効果が得られ、試験終了時（投与 4 週時）までその効果は維持された。また、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から切り替えて本剤を一律に 60 μg を 1 日 3 回投与で開始した際に低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少が認められたこと、及び国内長期継続投与試験（FE992026 CS43E 試験）試験においては、60 μg の 1 日 1～2 回投与により中枢性尿崩症の症状がコントロールされていた症例も認められたことから、通常用法・用量は 60～120 μg を 1 日 1～3 回投与することと設定することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。デスモプレシン製剤を用いた中枢性尿崩症患者の治療においては、個々の患者について多尿症状が生活に支障を来す程度や時間帯等を考慮して用法・用量が調節されることから、投与量及び投与回数が調節可能な用法・用量を設定することが必要と考える。国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）及び長期継続投与試験（FE992026 CS43E 試験）において投与された本剤の用法・用量は、長期継続投与試験（FE992026 CS43E 試験）での 1 例（420 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）を除き、申請時用法・用量に設定された 60～120 μg 、1 日 1～3 回の範囲内に広く分布しており、当該用法・用量で有効性及び安全性が認められたこと（「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」の項参照）から、通常用法・用量は 1 回 60～120 μg を 1 日 1～3 回投与とすることが適切と考える。ただし、本剤の開始時及び用量調節時の注意喚起についての必要性については、「(5) 用法・用量 3) 本剤の開始時及び用量調節時の注意喚起について」の項で引き続き検討する。

2) 上限用量について

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）の対象患者で実際に投与された本剤の維持用量は 1 日 120～360 μg であつたにもかかわらず、申請時用法・用量において 1 日最高投与量として 720 μg が設定されており、本剤を 1 日 720 μg 投与した場合の本薬の曝露量は、日本人中枢性尿崩症患者に対する既承認デスモプレシン経鼻製剤の用法・用量での曝露量よりも高いと考えられることから、機構は、国内の臨床現場において日本人中枢性尿崩症患者におけるデスモプレシン経鼻製剤の高用量が投与されている実態を

示した上で、本剤の上限用量を、国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験及び FE992026 CS43E 試験）で用いられた用量よりも高い用量とすることの必要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。中枢性尿崩症患者が比較的多い医療機関から 5 施設及び関連 12 病院を調査対象医療機関として高用量の投与実態を調査した。中枢性尿崩症患者 382 例（成人 331 例、小児 51 例）のうち、成人では、デスモプレシン経鼻製剤の 1 日投与量が 20 µg を超える患者は 17 例、1 回投与量が 10 µg を超える患者は 5 例であり、この 5 例はいずれも、1 日投与量が 20 µg を超える患者 17 例に含まれていた。小児では、1 日投与量が 10 µg を超える患者は 6 例、1 回投与量が 5 µg を超える患者は 2 例であり、この 2 例はいずれも、1 日投与量が 10 µg を超える患者 6 例に含まれていた。調査を行った患者で最も高用量が投与されている患者（成人）では、1 回 15 µg を 1 日 3～4 回投与し、1 日投与量は 45～60 µg であった。これは、本剤に換算して 540～720 µg に相当する用量であった。限られた調査例数ではあったが、上記の調査により、中枢性尿崩症の治療においては、患者個々に用法・用量が調整されていること、また、デスモプレシン経鼻製剤の承認用法・用量を超える高用量が投与されている患者が少なからず存在し、中には本剤の 1 日投与量に換算して 720 µg に相当する用量が投与されている患者もいるという実態が確認された。以上より、本邦においても、本剤の上限用量を、国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験及び FE992026 CS43E 試験）で用いられた用量よりも高い 720 µg とすることの必要性が裏付けられたものと考えらる。

機構は、申請時用法・用量では、720 µg を 1 回で投与することが可能となることから、現在までに実施された日本人を対象とした臨床試験成績等から、1 回あたりの上限用量はどの程度まで許容できる根拠があるのか説明するよう求めた。また、本剤の中枢性尿崩症患者に対する用法・用量の上限について、1 日投与量ではなく、1 回あたりの投与量として規定することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。現在までに実施された日本人を対象とした本剤の臨床試験において、日本人健康成人男性及び夜尿症患者では 1 回 240 µg、中枢性尿崩症患者では 1 回 180 µg の使用実績がある。健康成人男性を対象に実施した国内第Ⅰ相試験（FE992026 CS32 試験）では、本剤 60、120 及び 240 µg 又はプラセボを各 6 例に単回投与した結果、健康成人に対する本剤 60～240 µg の忍容性が確認された。また、国内第Ⅰ相試験（FE992026 CS32 試験）の結果から 1 回 240 µg の 1 日 3 回投与を継続投与したときの蓄積性は低いと推定された。夜尿症患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS35 試験）では、本剤 120 µg を 1 日 1 回就寝前に 2 週間投与し、効果不十分の場合は 240 µg に増量し更に 2 週間投与された結果、本剤投与群の 91.1%（41/45 例）は 240 µg に増量され、増量後の忍容性は良好であった。以上より、夜尿症患者に、本剤 120～240 µg を 1 日 1 回就寝前に投与した場合の忍容性は良好であったと判断した。中枢性尿崩症を対象とした国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）では、本剤 60 µg の 1 日 3 回投与を開始用量とし、被験者の症状等に応じて用量を適宜増減した結果、維持用量は 1 日 120～360 µg（1 回 60～120 µg を 1 日 2～3 回）であった。その結果、7 例が開始用量から増量したが（1 回最高用量 120 µg、1 日最高用量 360 µg）、増量時における安全性上の懸念は特段認められていない。FE992026 CS43 試験において 4 週間の投与が完了した 19 例が長期安全性評価試験（FE992026 CS43E 試験）に移行し、これら 19 例には、維持用量として本剤が 1 日 60～420 µg（1 回 60～180 µg を 1 日 1～3 回）投与された。長期投与による新たな安全性上の懸念は認められず、忍容性は良好であった。

以上の試験成績を踏まえ、1 回あたりの用量の上限は 240 µg と設定することが適切と判断し、これに伴い、ミニリンメルト OD 錠 240 µg についても中枢性尿崩症の適応を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。一方、1 日あたりの用量の上限は、本剤の Company Core Data Sheet に 720 µg と規定されており、海外の添付文書においても 1 日 720 µg を超える投与量は推奨されていない。以

上より、1回投与量の上限を 240 µg とすることに加えて、1日投与量の上限を 720 µg と規定する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の投与量が中枢性尿崩症患者の個々の症状に応じて調節されるのは、デスモプレシン経鼻製剤の中枢性尿崩症での国内承認用量や海外における本剤の中枢性尿崩症での承認用量においても上限はあり、得られている試験成績等に基づき安全性が許容されることが推定可能な用量を本剤の投与量の上限として規定し、慎重に用量調節が行われるよう注意徹底することが必要と考える。日本人の中枢性尿崩症患者に対して本剤を1回 240 µg 投与した経験はないものの、日本人健康成人男性及び夜尿症患者を対象とした国内臨床試験において1回投与量として 240 µg まで忍容性が確認されていること、本剤の半減期は短く反復投与による血漿中濃度の蓄積性は懸念されないことを踏まえると、1回あたりの上限用量を 240 µg と規定することは妥当と考える。また、1日投与回数は3回までの投与経験があることや、海外での承認されている1日投与量の上限は 720 µg であることを踏まえ、1回上限用量を1日3回投与した場合にあたる 720 µg を1日あたりの上限用量として明記し、当該用量を超える投与を行わないよう規定することは適切であると考ええる。

3) 本剤の開始時及び用量調節時の注意喚起について

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）では、一律に本剤 60 µg、1日3回で投与を開始されたが、デスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え後の早期に低ナトリウム血症が発現する傾向がみられた（「(3) 安全性について」の項）。一方、申請時用法・用量は、患者の症状に応じて1回 60～120 µg を1日1～3回の範囲内で経口投与する旨設定されており、開始用量や安全性を考慮した用量調節に関する具体的な規定又は注意喚起が行われていない。

機構は、デスモプレシンの作用機序を踏まえると、本剤の投与量が少ないほど作用時間が短く、低ナトリウム血症を発現しにくいと考えられること、FE992026 C43 試験で本剤への切り替え後の早期に低ナトリウム血症が発現した7例のうち、4例では投与4週間後における本剤の維持用量が 60 µg の1日2回投与であったことから、デスモプレシン経鼻製剤から本剤に切り替える場合であっても、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する必要があると考える。したがって、基本的に本剤は低用量から投与を開始することが適切である旨を添付文書上で注意喚起する必要があると考える。また、本剤への切り替え後の用量調節に際しても、低ナトリウム血症発現のリスクを考慮し慎重に決定することが重要であることから、臨床試験で実施した増量の幅（1回 60 µg、1日 180 µg）を情報提供した上で、投与量の増量は慎重に行うよう添付文書上で注意喚起する必要があると考える。なお、FE992026 CS43 試験では、本剤への切り替え前に投与されたデスモプレシン経鼻製剤の1日投与量と、切り替え後にデスモプレシン経鼻製剤投与時と同様の抗利尿作用を維持するために必要とされた本剤の投与4週後の1日投与量との関係は被験者によって大きく異なっていたことから、個々の患者において経鼻製剤の投与量をもとに本剤の適切な投与量を推測することは困難であると考えられ、本剤への切り替え時には患者の症状や安全性を考慮しつつ低用量から慎重に用量調節を行うことが重要と考える。

また、新規治療症例においては、個々の症例のデスモプレシンへの治療反応性が不明な状況であり、中枢性尿崩症に対するデスモプレシン経鼻製剤による治療においては一般に少量から開始し用量を調節することを考慮すると、新規治療例に対しても、本剤を低用量から開始し慎重に用量調節を行うよう適切に情報提供を行う必要があると考える。

以上より、新規治療例とデスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え例において、同様に低用量から投与を開始することが適切である旨及び慎重に投与量を調節する旨を添付文書上で注意喚起することが適切と考えるが、開始用量に関する注意喚起の適切性等については専門協議で最終的に判断したい。

4) 小児における用法・用量について

機構は、デスモプレシン経鼻製剤の承認用量は小児では成人の半量であるのに対し、本剤では小児と成人に対して同一の用法・用量を設定したことの妥当性について、国内外でのデスモプレシン経鼻製剤を含むデスモプレシン製剤の中枢性尿崩症の承認用法・用量、国内外で実施された中枢性尿崩症に関する臨床試験の成績等を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。デスモプレシン経鼻製剤では、国内外ともに小児用量は成人用量の半量であるが、海外におけるデスモプレシン普通錠及び本剤の用法・用量は成人と小児で同一である。FE992026 CS43 試験においては 6 歳から 75 歳までの患者が対象とされ、本剤の投与 4 週後の投与量（平均値±標準偏差）は、成人が 204.0±84.2 µg/日（n=15；範囲：120～360 µg/日）、小児が 225.0±30.0 µg/日（n=4；範囲：180～240 µg/日）とほぼ同じ投与量であり、成人及び小児いずれも、デスモプレシン経鼻製剤投与時と同程度の十分な抗利尿作用が得られ、安全性においても特記すべき違いは認められなかった。長期投与試験（FE992026 CS43E 試験）でも成人と小児の投与量はほぼ同じであった。また、中枢性尿崩症患者を対象に、海外でデスモプレシン普通錠を用いて実施された臨床試験（Cunnah1986 試験（添付資料 5.3.5.2-3）、45A01/AHs/MH/003 試験（添付資料 5.3.5.2-4）、45A01/PR/3 試験（添付資料 5.3.5.2-5）、45A01/AHs/AF/002 試験（添付資料 5.3.5.2-6）及び 45A01/001/BSg/10 years follow-up 試験（添付資料 5.3.5.2-7））、及び国内でデスモプレシン経鼻製剤を用いて実施された臨床試験（KHK-1 試験（添付資料 5.3.5.2-8）、KHK-2 試験（添付資料 5.3.5.2-9））においても成人と小児の用法・用量、有効性及び安全性には、特記すべき差が認められなかった。以上のように、国内外の臨床試験成績からはデスモプレシン経口製剤及び経鼻製剤のいずれにおいても小児と成人で用法・用量が異なるというエビデンスは得られていないこと、及び海外でのデスモプレシン経口製剤の承認用法・用量は小児と成人で同一であること、ならびに、新規治療例に本剤を投与する際には安全性確保の方策を徹底することから、小児と成人で同一の用法・用量としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）では 6 歳以上の小児が組み入れられており、投与 4 週後の小児と成人での用量に大きな差は認められなかったこと、海外ではデスモプレシン普通錠及び本剤の承認用量は成人と小児で同一であること、臨床現場においては、承認用量の範囲内で小児においても個々の症例で反応性を確認しながら本剤の維持用量が決められることが想定され、本剤が適正に使用されれば過剰量を投与されるリスクは低いこと、更に低ナトリウム血症についての注意喚起を十分に行うことを考慮すると、本剤の小児での用法・用量は成人と同一の用法・用量に設定して差し支えないと考える。本剤の用法・用量を成人と小児で同一とすることの妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

以上より、機構は、用法・用量を「通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120 µg 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 240 µg までとし、1 日投与量は 720 µg を超えないこと。」とすることが妥当と判断した。また、デスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え後の低ナトリウム血症の発現の回避、及び新規治療例における慎重な用量調節の必要性等を考慮し、基本的に本剤は低用量から投与を開始することが適切である旨及び慎重

に投与量を調節する旨を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起することが適切と考える。用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。本剤の長期投与を必要とする中枢性尿崩症患者を対象に、使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的として、調査期間は概ね3年、評価予定症例数を300例、観察期間を1年間とした使用成績調査を実施する。本調査において腎機能障害の有無、ならびに肝機能障害の有無に加えて、新規治療例や小児患者における用法・用量、有効性及び安全性、経鼻製剤から本剤への切り替え例における用法・用量、低ナトリウム血症の発現状況、本剤の服用と食事のタイミングに関する情報を収集する予定である。中枢性尿崩症は主に内分泌専門医が診断及び治療方針を決定していることから、専門医が所属する施設で重点的に調査を実施することで、経鼻製剤から本剤への切り替え例だけでなく、新規治療例も調査に組み入れられることが想定される。新規治療例は、専門医への意見聴取の結果、全国で年間100例程度であり、また、治験実施施設を中心に調査した結果、回答が得られた4施設では年間計40～60例（小児25例程度を含む）であることから、これらの施設を調査実施施設に含めた場合、3年間の調査期間で100例程度は収集されること、及び中枢性尿崩症の患者数が4,700～6,200例と推定されていること（難病情報センター ADH 分泌異常症）を踏まえ、評価予定症例数は300例と設定した。当該症例数により、発現率1.0%の副作用を95%以上の確率で1件以上検出できる。デスモプレシン経鼻製剤が日本人患者において十分な使用経験があり、日本人中枢性尿崩症患者に対するデスモプレシンとしての有効性及び安全性プロファイルが確立されていると考えることから、上記の調査を実施することにより、本剤の使用実態下での有効性及び安全性の情報収集は可能と考える。

機構は、以下のように考える。使用成績調査において申請者が予定している調査項目については、概ね妥当と考える。一方、目標とする症例数については、経鼻製剤では既に本邦において中枢性尿崩症患者への投与経験はあるものの、本剤を日本人中枢性尿崩症患者に投与した経験は極めて少なく、臨床試験に組み入れられた患者の背景も限られていたことや、臨床試験で認められた本剤使用上の懸念を踏まえて、必要とする情報が収集できることを目指して検討する必要がある。国内第Ⅲ相試験では経鼻製剤から本剤への切り替え後早期に低ナトリウム血症が多く発現したこと、1回240 µg、1日3回までの用法・用量の有効性及び安全性は国内臨床試験では確認されていないこと、経鼻製剤とは成人と小児における用量比が異なることを踏まえると、本剤の対象となる中枢性尿崩症の中でも更に限られた症例数しかないと考えられる新規治療例、高用量使用例、小児等における安全性及び有効性をある程度評価可能とするために、当該症例の情報も確実に収集できる製造販売後調査の調査方法を立案する必要があると考える。製造販売後調査等の計画の詳細については、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（添付資料 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の中枢性尿崩症患者における尿量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デスマプレシン経鼻製剤と大きく変わるものではなく、水なしで経口投与が可能な本剤を中枢性尿崩症治療薬の選択肢の一つとして臨床現場に提供することは有用であると考ええる。なお、新規治療例、高用量使用例における安全性及び有効性、成人と小児における安全性及び有効性の異同、及び本剤の抗利尿作用に伴う低ナトリウム血症及び関連症状（倦怠感、頭痛、悪心、嘔吐、浮腫等）の発生状況等について、適切な製造販売後の情報収集が必要であると考ええる。

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 11 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同錠 120 µg、②ミニリンメルト OD 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〕	①平成 24 年 3 月 30 日、②平成 24 年 9 月 7 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

本邦の臨床現場では日本人中枢性尿崩症患者に対するデスモプレシン経鼻製剤の有効性及び安全性は確立しており、また国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）で認められた本剤の有効性及び安全性を踏まえ、水なしで経口投与が可能な本剤を、中枢性尿崩症治療の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

(1) 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）ではデスモプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え前後での有効性を比較するとした申請者の開発方針は受入れ可能であるとした機構の判断、当該試験で検討された対象患者及び用法・用量の範囲内において本剤の有効性は示され、また個々の症例での症状に応じて増量することによりさらなる有効性が得られる可能性はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 新規治療例における有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）では、中枢性尿崩症の治療に関しデスモプレシン製剤の前治療がなされていない患者（以下、「新規治療例」）は対象とされていないものの、現在国内ではデスモプレシン経鼻製剤が中枢性尿崩症の効能・効果で承認され、新規治療例に投与されていること、及び中枢性尿崩症と同じくデスモプレシンによる抗利尿作用に基づき症状が改善する尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症については、国内臨床試験で新規治療例における本剤の有効性が示されていることを踏まえ、本剤が日本人の中枢性尿崩症の新規治療例にも有効であることは期待できると判断した。これに対し、専門委員より、新規治療例においてもデスモプレシン経鼻製剤と同様に本剤の有効性が期待できるとの意見、中枢性尿崩症とは異なり、夜尿症では、病因が複雑で、デスモプレシン経鼻製

剤の使用の目的は単なる生理的補充療法ではなく、奏功率も低いことから、両疾患を抗利尿ホルモン分泌不全という点で同等に議論することは困難であるため、国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）のデスマプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え例において有効性が示されていることの方が、新規治療例に対しても本剤の有効性は期待できると判断できる根拠となるとの意見等が出されたが、最終的に日本人の中枢性尿崩症の新規治療例に対しても本剤の有効性が期待できるとの意見で専門委員の意見は一致した。

3. 安全性について

(1) 低ナトリウム血症について

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）でデスマプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え後の早期に低ナトリウム血症は頻発した理由として、デスマプレシン経鼻製剤の投与から一律に本剤 60 µg、1 日 3 回投与へ切り替えられたことが考えられることから、デスマプレシン経鼻製剤から本剤への切り替え時には低用量から慎重に投与を開始する必要があるとした機構の判断、及び長期継続投与試験（FE992026 CS43E 試験）においても低ナトリウム血症が認められたことから、本剤への切り替え早期でなくとも継続して低ナトリウム血症の発現に注意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、水分管理や水中毒に関する注意喚起については、デスマプレシン経鼻製剤の添付文書において適切になされており、本剤においてもデスマプレシン経鼻製剤における低ナトリウム血症に関連する注意喚起と同様の注意喚起を行う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。

(2) その他の安全性について

低ナトリウム血症以外の安全性に関して、現時点ではデスマプレシン経鼻製剤の添付文書と異なる新たな注意喚起を本剤の添付文書に追記する必要はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 効能・効果について

本剤の効能・効果を「中枢性尿崩症」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) 通常用量について

デスマプレシン製剤を用いた中枢性尿崩症患者の治療においては、患者毎に多尿症状が生活に支障を来す程度や時間帯等を考慮して投与量及び投与回数が調節されること、及び本剤の有効性及び安全性が示された国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）及び長期継続投与試験（FE992026 CS43E 試験）において投与された本剤の用法・用量は、60～120 µg、1 日 1～3 回の範囲内に広く分布していたことから、通常用法・用量は「60～120 µg を 1 日 1～3 回投与する」とすることが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 上限用量について

日本人の中枢性尿崩症患者に本剤を 1 回 240 µg で投与した経験はないものの、日本人健康成人男性及び夜尿症患者を対象とした国内臨床試験において 1 回投与量として 240 µg まで忍容性が確認されていること、及び海外で承認されている 1 日投与量の上限が 720 µg であること等を踏まえ、本剤の投与量の上

限として「1回あたり 240 µg」、「1日あたり 720 µg」と設定することは適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 本剤の開始時及び用量調節時の注意喚起について

本剤 60 µg、1日3回で投与が開始された場合に過量となることもあるため（「3. 安全性について、(1) 低ナトリウム血症について」の項参照）、デスモプレシン経鼻製剤からの切り替え例及び新規治療例のいずれに対しても、基本的に本剤は低用量から投与を開始し慎重に用量調節を行うことが必要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、国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）で規定されていた増量幅（1回 60 µg、1日 180 µg）に沿った用法・用量の調節方法を規定する必要性について議論された。専門委員より、効果不十分な場合に行われる用法・用量の調節は患者の症状の程度や症状が問題となる時間帯によって様々であり、一律に用法・用量調節に関する規定を設けることは現実的でないと意見が出されたが、注意喚起として慎重に用法・用量の調節を行うことの必要性を明記することが適切であるとの意見で専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、本剤は低用量から投与を開始し慎重に用量調節を行う旨の注意喚起を追記するよう申請者に求めたところ、申請者より、低ナトリウム血症の発現を防止するため、基本的に本剤を低用量から投与を開始すること、及び投与量の増量は慎重に行うことを記載する旨回答されたことから、機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 小児における用法・用量について

国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）では、投与開始4週後の用法・用量が6歳以上の小児と成人で大きな差は認められなかったこと、海外では普通錠及び本剤の承認用量は成人と小児で同一であること、臨床現場では、小児においても成人と同様個々の症例で反応性を確認しながら本剤の維持用量が決められること等を考慮し、本剤の用法・用量は成人と同一の設定で差し支えないとした機構の判断について議論された。専門委員より、6歳以上の小児における本剤の用法・用量は成人と同一の設定で差し支えないとの意見が出された一方、小児では成人に比べデスモプレシン経鼻製剤を低用量で使用していることもあり、本剤 60 µg の投与では過量となる場合も想定されるため、用法・用量を成人と同様とすることが問題となることもあり得るとの意見が出された。以上を踏まえ、基本的に小児における本剤の用法・用量は成人と同一の設定で差し支えないものの、6歳未満の小児では投与経験がないこと、及び小児に対し本剤 60 µg よりも低用量での投与が必要と判断される場合には、デスモプレシン経鼻製剤を使用すべきであることを注意喚起するとのことで専門委員の意見は一致した。

専門協議の議論を踏まえ、添付文書（案）の「小児等への投与」の項に、小児に対し本剤 60 µg よりも低用量での投与が必要と判断される場合には、デスモプレシン経鼻製剤を使用する旨を追記するよう申請者に求めたところ、申請者より当該記載を追記するとの回答が得られたことから、機構は申請者の回答を了承した。

上記（1）から（4）での議論を踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、デスモプレシンとして1回 60～120 µg 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 240 µg までとし、1日投与量は 720 µg を超えないこと。」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(5) 本剤の食事の影響と用法・用量の規定の要否について

食事の影響試験（000032 試験）の成績の他、本剤の投与タイミングは個々の患者の生活において多尿が特に支障をきたすタイミングを考慮して決めること、国内第Ⅲ相試験（FE992026 CS43 試験）の症例の多くで、本剤投与の間隔は食事に関係なくある程度一定の間隔で本剤を内服され、有効性及び安全性に問題は示唆されていないことも考慮し、一律に本剤と食事のタイミングを用法・用量に規定せず、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で以下の内容を注意喚起することが適切であるとした機構の判断について議論された。

- ・ 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ため、食直後の投与は選択すべきでないこと。
- ・ 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。

専門委員より、本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響に関する注意喚起は必須との意見、一概に用法・用量で本剤投与と食事のタイミングを規定することは妥当でないものの、食事の影響試験（000032 試験）において血漿中デスモプレシン濃度は明らかに食事の影響を受けており、本剤の食事の影響について注意喚起することが必要との意見が出されたが、上記の注意喚起を追記するとの意見で専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、申請者に対して、本剤の食事の影響に関する上記の注意喚起を添付文書（案）「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に追記するよう求めたところ、当該記載を追記するとの回答が得られたことから、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

申請者より提出された、経鼻製剤から本剤への切り替え例における用法・用量、低ナトリウム血症の発現状況、本剤の服用と食事のタイミング等の情報を収集する使用成績調査の計画に関し、本剤を日本人中枢性尿崩症患者に投与した経験は極めて少なく、更に国内臨床試験では投与経験のない新規治療例及び高用量使用例での情報、及び小児等での情報を収集する必要があることから、当該症例の情報も確実に収集できる製造販売後調査の調査方法と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、中枢性尿崩症の患者数が少ないこと等から本申請での臨床データパッケージで承認することはやむを得ないものの、その分、製造販売後調査における情報収集の役割は大きいことから適切な調査の立案が必要であるとの意見、申請者が提示した調査項目に加えて、本剤の中止例、本剤使用後に経鼻製剤に切り替えた例、及び小児における本剤の用法・用量の使用実態に関する情報収集を行うことが重要であるとの意見、並びにデスモプレシン経鼻製剤からの切り替え例における鼻粘膜の状況、及び飲水量に関する情報収集が必要との意見が出されたが、本剤の臨床試験で収集された情報の少なさを考慮すると、一定の症例数が収集されるまでは全例登録方式での調査を実施し、確実な情報収集を行う必要で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、専門委員より提示された調査項目を追加するとともに、国内での施設数や患者数を踏まえ、全例登録方式での使用成績調査を実施する計画とするよう申請者に求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本剤の有効性及び安全性に関する情報、特に新規投与例、高用量使用例、小児等における情報が不足していることを踏まえ、調査予定症例数として 400 例が収集されるまでは全例調査を行うこととした。

症例毎の観察期間は1年間、調査期間は概ね2年間で予定している。本調査を実施した場合、新規投与例は50例以上、小児投与例は50例以上の情報が収集され则认为。高用量使用例に関しては、国内臨床試験において本剤の1回投与量120 µg又は1日投与量360 µgを超える用量が必要とされた患者数を考慮すると、本調査において当該用量を超えるような症例として20例程度が収集できると考えられる。なお、使用成績調査における患者の登録状況や使用成績調査の結果から、新規投与例、高用量使用例又は小児の評価症例数が十分ではないと判断された場合には、別途、当該不足情報を収集するために特定使用成績調査等の実施を計画する。また、指摘された調査項目は調査計画に追加する。

機構は申請者の回答を了承した。

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
9	28	2例以上発現した発現した有害事象と	2例以上発現した有害事象と
9	30	中耳炎及び肝機能異常が各10.5%	胃腸炎、中耳炎及び肝機能異常が各10.5%
13	25	発現した主な有害事象はその発現割合は	発現した主な有害事象とその発現割合は

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は既承認効能・効果の再審査期間（平成24年3月30日から6年間）終了までの残余期間と設定することが妥当であり、ミニリンメルト OD 錠60 µgは劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症
中枢性尿崩症
（下線部追加。「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」については、ミニリンメルト OD 錠120 µg、同錠240 µgのみ承認を有する。）
- [用法・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。
- ・中枢性尿崩症
通常、デスモプレシンとして1回60～120 µg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240 µgまでとし、1日投与量は720 µgを超えないこと。
（下線部追加。「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」については、ミニリンメルト OD 錠120 µg、同錠240 µgのみ承認を有する。）