

ミニリンメルト OD 錠 25  $\mu$ g  
ミニリンメルト OD 錠 50  $\mu$ g  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容に対する責任はフェリング・ファーマ株式会社であり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

フェリング・ファーマ株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 目次

|              |                         |           |
|--------------|-------------------------|-----------|
| <b>1.5.1</b> | <b>起原又は発見の経緯 .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>1.5.2</b> | <b>開発の経緯 .....</b>      | <b>3</b>  |
| 1.5.2.1      | 本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け ..... | 3         |
| 1.5.2.2      | 非臨床開発 .....             | 5         |
| 1.5.2.3      | 臨床開発 .....              | 6         |
| <b>1.5.3</b> | <b>開発の経緯図 .....</b>     | <b>8</b>  |
| <b>1.5.4</b> | <b>参考文献 .....</b>       | <b>10</b> |

## 表の目次

|          |                            |   |
|----------|----------------------------|---|
| 表 1.5- 1 | 国内承認申請における臨床データパッケージ ..... | 7 |
|----------|----------------------------|---|

## 図の目次

|          |              |   |
|----------|--------------|---|
| 図 1.5- 1 | 開発の経緯図 ..... | 9 |
|----------|--------------|---|

## 略語

|      |                                            |                    |
|------|--------------------------------------------|--------------------|
| AVP  | Arginine-vasopressin                       | アルギニン・バソプレシン       |
| BA   | Bioavailability                            | 生物学的利用率            |
| BPH  | Benign prostatic hyperplasia               | 前立腺肥大症             |
| CYP  | Cytochrome P450                            | チトクローム P450        |
| EAU  | European Association of Urology            | 欧州泌尿器学会            |
| ICS  | International Continence Society           | 国際禁制学会             |
| OAB  | Overactive bladder                         | 過活動膀胱              |
| PMDA | Pharmaceuticals and medical devices agency | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| QOL  | Quality of Life                            | クオリティ・オブ・ライフ（生活の質） |

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

デスモプレシンは、天然に存在する抗利尿ホルモンであるアルギニン・バソプレシン (AVP) の誘導体であり、AVP の 1 位のアミノ酸を脱アミノ化し、更に 8 位の L-アルギニンを D-アルギニンに置換した合成ペプチドとして、1967 年に Zaoral ら(1)により合成された。

バソプレシンと同様に抗利尿作用を有するデスモプレシンは、腎集合管に存在するバソプレシン V<sub>2</sub> 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能の低下を回復させる。また、第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を介した血液凝固活性作用も知られている。デスモプレシンの薬理作用は、バソプレシン V<sub>1</sub> 及び V<sub>2</sub> 受容体を介して発現するが、デスモプレシンはバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体への親和性が高く、V<sub>1</sub> 受容体への親和性の 1000 倍以上であることが *in vitro* での非臨床試験で確認されている。

デスモプレシンの薬理学上の特徴として、化学修飾による V<sub>2</sub> 受容体への親和性向上によりバソプレシンよりも昇圧作用を大幅に減弱させながらも、抗利尿作用がより長い時間持続するプロファイルを有する(2) (3)。この特徴に着目して、フェリング社はデスモプレシンを夜尿症、中枢性尿崩症及び夜間頻尿等の治療薬として国内外で開発し、製造販売してきた。

本剤の外国における承認状況の詳細は「[1.6 外国における使用状況等に関する資料](#)」に示した。

### 1.5.2 開発の経緯

デスモプレシンは、1972 年から経鼻製剤、注射剤、経口剤など種々の剤形で、夜間頻尿、中枢性尿崩症、夜尿症の治療薬、並びに腎濃縮検査薬として承認・販売されており、国内外において広く臨床使用され、長きにわたり安全に使用されてきた。

現在、デスモプレシン錠 100 及び 200 µg (1 日用量として 100、200、400 µg) 及びデスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 µg (1 日用量として 60、120、240 µg) が、「成人の特発性夜間多尿を伴う夜間頻尿」を適応症としてそれぞれ世界 80 カ国以上で承認を取得している (2017 年 12 月 31 日時点)。しかし、これらの用量は、夜間頻尿治療薬としての本剤の使用が承認されている国でも、安全性の観点から高齢者での使用は推奨されていないため、治療ニーズが最も高い患者層に使用しづらい難点があった。そこで、高齢者でもより安全に使用可能な低用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠の開発が進められ、女性に対し 25 µg、男性に対し 50 µg の用量で、カナダ、欧州、米国等の世界 35 カ国以上で承認され、治療対象は高齢者まで広がっている (2018 年 6 月現在)。

国内においても夜間頻尿の治療薬のニーズは高いと考え、高齢者でもより安全に使用可能な低用量でのデスモプレシン口腔内崩壊錠の開発を進めることとした。

#### 1.5.2.1 本剤の対象疾患及び臨床上的位置付け

夜間頻尿は、加齢に伴い男女ともに増加する下部尿路症状の代表的な症状の一つで、夜間排尿のため覚醒することで睡眠不足及び睡眠の質の低下に至り患者の QOL に対する支障度が高い症状である。その定義は 2002 年の国際禁制学会 (ICS) が「夜間排尿のために 1 回以上起きなければならないという訴え」としている(4) (5)。さらに夜間頻尿を伴う高齢者の場合、夜間の転倒や転倒を原因とする骨折の危険性も指摘されていることから(6)、夜間頻尿の適切な治療が求められている。

夜間頻尿の病態生理は複雑であり、多尿、夜間多尿、睡眠障害、膀胱蓄尿障害（例えば前立腺肥大症、過活動膀胱、間質性膀胱炎及び慢性前立腺炎／慢性骨盤痛）などの症状や疾患あるいは加齢など多くの因子が関係している。夜間多尿による夜間尿量の増加、多尿による 24 時間尿量の増加、及び膀胱蓄尿障害による機能的膀胱容量の減少から夜間頻尿に至るが、その中でも夜間頻尿に至る主な要因は夜間多尿と考えられている。夜間頻尿を引き起こす主な要因別では、多尿及び夜間多尿による 24 時間尿量及び夜間尿量の増加を原因とするものが 50%、夜間多尿と膀胱蓄尿障害による機能的膀胱容量の減少の混合型は 21.2%、膀胱蓄尿障害による機能的膀胱容量の減少のみは 16.2%という報告があり (7)、夜間頻尿の治療においては、夜間尿量の増加を抑えることが一つの鍵となる。

夜間頻尿の治療は、QOL の低下により患者本人又は介護者が治療を要望した時点で開始される。通常、夜間排尿回数が 2 回以上になると患者の QOL に支障を及ぼしやすくなり、臨床的な問題として治療の対象となる。

海外では、夜間多尿を伴う夜間頻尿の治療薬として、2009 年に European Association of Urology (EAU) より発行された「Guidelines on Urinary Incontinence」(8)で、デスモプレシンが最高位の推奨グレード A（レベル 1 のエビデンス）に位置付けられた。現在、口腔内崩壊錠又は錠剤として欧米を含む世界 100 カ国以上でこの適応症への使用が承認され、広く用いられている。

一方、国内の「夜間頻尿診療ガイドライン」(9)では、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する薬物治療としてデスモプレシン製剤、利尿薬、三環系抗うつ薬が挙げられている。国内ではデスモプレシン製剤の夜間頻尿に対する適応は未承認であるため、その推奨グレードは保留である。デスモプレシン製剤以外では、就寝時まで蓄積された尿を排泄するため昼間の利尿薬が有効で、小規模無作為化臨床試験で結果が得られており、推奨グレードは C（レベル II の臨床研究に裏付けられる）と評価されている。三環系抗うつ薬は、抗コリン作用、セロトニン及びノルアドレナリン再取込阻害、抗利尿作用を有し、夜間頻尿あるいは夜間多尿に間接的に効果があり得るが、無作為割付の臨床試験の成績はなく、適応は未承認であり、推奨グレードは D（最低一つ以上のレベル III の臨床研究に裏付けられる）である。また、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対して、飲水指導を含む生活指導又は行動療法は初期治療として推奨されているが、グレード E（レベル IV またはレベル V の臨床試験しか存在しない）の評価であり、これらの治療法の有効性を示す十分な臨床試験成績は得られていない。

国内の実際の臨床現場では、過活動膀胱（OAB）や前立腺肥大症（BPH）では昼間の下部尿路症状の他に夜間頻尿を伴うことも多く、このような患者に対し、夜間頻尿への効果も期待して、OAB 治療薬や BPH 治療薬が使用されている。しかしながら、現行の下部尿路症状に対する治療薬では、夜間頻尿に対して十分な治療ができておらず、特に夜間多尿による夜間頻尿に対する治療法の確立が求められている。

デスモプレシンは、その作用機序により夜間の尿量に対する直接的な減少効果が期待できることから、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対して、国内において新しい治療法となり得るものと考えられた。

デスモプレシン口腔内崩壊錠は、経口投与のベネフィットを維持し、吸収率及び生物学的利用能を更に高めた、Ferring Pharmaceuticals A/S が開発した製剤である。本剤は、舌下に置くと速やかに崩壊し、水なしで服用できることから投与が簡便である。また、夜間頻尿治療では過剰な水分摂取を避けることが望ましいことから、水なしで服用できる口腔内崩壊錠は医療上有益である。さらに、夜間頻

尿患者の多くを占める高齢者では嚥下障害や誤嚥も多く、口腔内崩壊錠は高齢患者のコンプライアンスを高めることも期待できる。

### 1.5.2.2 非臨床開発

デスモプレシンの非臨床試験は、フェリング社及び協和発酵工業株式会社（現、協和発酵キリン株式会社）で実施されている。その一連の非臨床試験成績は、デスモプレシン口腔内崩壊錠を「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」及び「中枢性尿崩症」を効能・効果として承認申請したときの承認申請資料で既に総括的に評価している。今回、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能・効果として承認申請するにあたり、新たに非臨床における薬理試験及び薬物動態試験を実施していない。夜尿症及び中枢性尿崩症を効能・効果とするデスモプレシン口腔内崩壊錠の日本での申請以降に、デスモプレシン錠とデスモプレシン口腔内崩壊錠の毒性を比較する目的で、イヌを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験（72837）が実施されたことから、当該試験報告書を申請資料として提出する。当該試験の詳細は [2.4 非臨床試験の概括評価] [2.6.6 毒性試験の概要文] [2.6.7 毒性試験の概要表] に示した。既提出試験も含めた非臨床試験成績についての要約を下記に示す。

デスモプレシンの薬理作用（抗利尿作用）はバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体を介した集合管細胞での水の再吸収を促進することにより発現することが、種々の薬理試験により示されている。

デスモプレシンを動物に経口投与すると速やかに吸収されるが、生物学的利用率（BA）は低く、ラット、イヌ及びブタの経口投与試験成績では、BA はラットで 0.2% 以下、イヌで 0.83%、ブタで 0.37 ~ 0.63% であった。ラット及びイヌに経口投与した場合の BA は、皮下及び鼻腔内投与に比し、著しく低かった。デスモプレシンの代謝に関しては、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験で、検出可能な代謝物は認められなかった。薬物相互作用の可能性については、デスモプレシンはチトクローム P450（CYP）には影響を及ぼさず、肝ミクロソームで代謝されないことから、CYP を介する薬物相互作用の可能性は極めて低いことが示唆された。

ラットの腎及び肝組織ホモジネートを用いたデスモプレシンの *in vitro* 代謝試験では、代謝物 M1（脱アルギニルグリシンアミド体）及び M2（デスモプレシンの二量体）の生成が認められ、ラットでのデスモプレシンの主代謝経路は肝臓での M1 への代謝であることが示唆された。

ラットに <sup>125</sup>I-デスモプレシン（1 µg/kg）を静脈内及び皮下投与した試験から、投与後の放射活性の尿中累積排泄率はそれぞれ 92% 及び 88% であり、いずれの投与経路においても尿中排泄が主排泄経路であることが認められた。イヌにおける <sup>125</sup>I-デスモプレシン静脈内投与試験（1 µg/kg）においても、投与後の主排泄経路は尿中排泄であった。

デスモプレシンの一連の毒性試験結果から得られた毒性プロファイルは、本薬の高い安全性を示唆しており、ヒトで約 40 年間にわたって安全に適用されてきたことを裏付ける結果であった。デスモプレシン投与時の主に懸念される安全性上の事象は、水の再吸収により生じる低ナトリウム血症である。種々の毒性試験で、循環血中のナトリウム及び塩素濃度の軽微な減少がみられているが、これは主に極めて高い用量を投与した際に認められた変動であった。

デスモプレシン錠（2 × 200 µg/匹/日）とデスモプレシン口腔内崩壊錠（1 × 240 µg/匹/日）とのイヌを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験（72837）において、新たな毒性所見は認められなかった。

### 1.5.2.3 臨床開発

デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内開発は、夜尿症治療薬としての開発が先行して行われ、20██年██月より日本人健康成人男性を対象した第 I 相試験（FE992026 CS32）を実施した。その第 I 相試験の結果及び海外での臨床試験の結果に基づき、夜間頻尿治療薬としての国内開発に着手した。

国内で実施したデスモプレシン口腔内崩壊錠の 6 試験〔第 I 相試験（FE 992026 CS32、000032）、第 II 相試験（FE 992026 CS36）、男性の夜間頻尿患者を対象とした後期第 II 相試験（000030）、第 III 相試験（000130）、第 III 相長期投与試験（000131）〕及び海外で実施された男性の夜間頻尿患者を対象とした 1 試験〔第 III 相試験（FE 992026 CS41）〕は、その試験デザイン及び結果を鑑み、本承認申請において本剤の有効性及び安全性を評価する上で主要な臨床試験（評価資料）として位置付け、本製造販売承認申請を行うこととした。また、国内で実施した女性の夜間頻尿患者を対象とした 2 試験〔後期第 II 相試験（000029）、第 III 相試験（000129）〕及び海外で実施された 8 試験〔第 I 相試験 4 試験、第 I / II 相試験 1 試験、第 II / III 相試験 1 試験、第 III 相試験 2 試験〕は、参考資料とした。

水負荷を実施した健康成人男性を対象とし、本剤 60、120 及び 240 µg 投与時の薬物動態／薬力学及び安全性を検討した国内第 I 相試験（FE 992026 CS32）及び健康成人を対象とし、本剤 120 µg 投与時の薬物動態に対する食事の影響及び性差の影響を検討した国内第 I 相試験（000032）の結果は、夜尿症及び中枢性尿崩症を対象とした製造販売承認申請の資料として提出済である。

国内で夜間頻尿患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量反応関係を評価するため実施した第 II 相試験（FE 992026 CS36）では、全被験者集団又は性別に層別した被験者集団のいずれでも用量反応関係が認められた(10)。また、薬力学的な評価の結果から、日本人の夜間頻尿治療におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の至適用量は男性より女性の方が低い可能性が示唆された。また、海外の低用量デスモプレシン口腔内崩壊錠を用いた海外第 II / III 相試験（FE 992026 CS29）の結果より、女性は男性に比べ少なくとも 2 倍デスモプレシンに対する腎感受性が高く、有効用量は女性で 25 µg、男性で 50 µg であることが示唆された(11)。

国内外で確認された有効用量に基づき、女性の夜間頻尿患者を対象とした後期第 II 相試験（000029）及び男性の夜間頻尿患者を対象とした後期第 II 相試験（000030）を計画した。その結果、女性患者に対してはデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、男性患者に対してはデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 又は 50 µg は夜間尿量を減らし、夜間頻尿に対する治療薬としての有効性及び安全性が示唆された。性別に実施した 2 試験の結果を受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との合意により、これらの用量における有効性及び安全性を更に検証するため、夜間多尿を伴う夜間頻尿を有する日本人女性患者を対象とした第 III 相試験（000129）及び日本人男性患者を対象とした第 III 相試験（000130）を実施し、さらにこれらの第 III 相試験を完了した女性及び男性患者を主な対象とし、一部新規患者も対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠の長期投与時の安全性及び忍容性を検証する試験（000131）を計画した。

さらに、海外で実施した夜間頻尿患者を対象に本剤 100、50、25 及び 10 µg の有効性及び安全性を検討した第 II / III 相試験（FE 992026 CS29）、その FE 992026 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヶ月継続長期投与時の有効性及び安全性を検討した長期投与試験（FE 992026 CS31）、女性の夜間頻尿患者を対象に本剤 25 µg の有効性及び安全性を検討した第 III 相試験（FE 992026 CS40）、男性の夜間頻尿患者を対象に本剤 75 及び 50 µg の有効性及び安全性を検討し、その後 100 µg の安全性を検討した第 III 相試験（FE

992026 CS41)、高齢者健康男性を対象にデスモプレシン錠 200 µg 及びデスモプレシン注射剤 2 µg の生物学的利用能及び薬物動態を検討した第 I 相試験 (45A07-39)、高齢者健康男性を対象にデスモプレシン 400 µg の薬物動態及びデスモプレシンの吸収と臨床効果の相関を検討した第 I 相試験 (MICP98-1) の結果を参考資料とした。また、健康成人及び腎機能障害患者を対象にデスモプレシン注射剤 2 µg の腎機能障害に及ぼす影響を検討した第 I /II 相試験 (FE 992026 CS001) を参考資料としたが、この結果は夜尿症及び中枢性尿崩症を対象とした製造販売承認申請の資料として提出済である。

本申請での臨床データパッケージとした臨床試験の一覧を表 1.5- 1 に示した。

表 1.5- 1 国内承認申請における臨床データパッケージ

| 資料区分                    | 試験コード                        | 試験薬剤           |                                      |       |                                                          |
|-------------------------|------------------------------|----------------|--------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------|
| 実施地域                    | 開発相                          | 対象             | 用量                                   | 被験者数  | 試験内容                                                     |
| 評価資料 <sup>a</sup><br>国内 | FE 992026<br>CS32<br>第 I 相   | 水負荷を実施した健康成人男性 | 口腔内崩壊錠<br>60、120、240 µg、<br>プラセボ     | 24 例  | 薬物動態／薬力学及び安全性の検討                                         |
| 評価資料<br>国内              | FE 992026<br>CS36<br>第 II 相  | 夜間頻尿患者         | 口腔内崩壊錠<br>10、25、50、100 µg、<br>プラセボ   | 139 例 | 水負荷下での単回投与時の薬力学的検討及び 28 日間反復投与による有効性、安全性の検討              |
| 参考資料<br>国内              | 000029<br>後期第 II 相           | 夜間頻尿女性患者       | 口腔内崩壊錠<br>10、25 µg、プラセボ              | 178 例 | 12 週間投与時の有効性及び安全性の検討                                     |
| 評価資料<br>国内              | 000030<br>後期第 II 相           | 夜間頻尿男性患者       | 口腔内崩壊錠<br>25、50 µg、プラセボ              | 183 例 | 12 週間投与時の有効性及び安全性の検討                                     |
| 参考資料<br>国内              | 000129<br>第 III 相            | 夜間頻尿女性患者       | 口腔内崩壊錠<br>25 µg、プラセボ                 | 190 例 | 12 週間投与時の有効性及び安全性の検討                                     |
| 評価資料<br>国内              | 000130<br>第 III 相            | 夜間頻尿男性患者       | 口腔内崩壊錠<br>25、50 µg、プラセボ              | 342 例 | 12 週間投与時の有効性及び安全性の検討                                     |
| 評価資料<br>国内              | 000131<br>第 III 相            | 夜間頻尿患者         | 口腔内崩壊錠<br>女性 25 µg、男性<br>25 µg、50 µg | 503 例 | 6 ヶ月間及び 1 年間長期投与時の安全性及び忍容性検討                             |
| 評価資料 <sup>a</sup><br>国内 | 000032<br>第 I 相              | 健康成人           | 口腔内崩壊錠<br>120 µg                     | 24 例  | 薬物動態に対する食事の影響及び性差の影響の検討                                  |
| 参考資料<br>海外              | FE 992026<br>CS40<br>第 III 相 | 夜間頻尿女性患者       | 口腔内崩壊錠<br>25 µg、プラセボ                 | 268 例 | 12 週間投与時の有効性及び安全性の検討                                     |
| 評価資料<br>海外              | FE 992026<br>CS41<br>第 III 相 | 夜間頻尿男性患者       | 口腔内崩壊錠<br>50、75、100 µg、<br>プラセボ      | 395 例 | 第 1 投与期：12 週間投与時の有効性及び安全性の検討<br>第 2 投与期：4 週間継続投与時の安全性の検討 |

| 資料区分<br>実施地域            | 試験コード<br>開発相                  | 対象                  | 試験薬剤<br>用量                        | 被験者数   | 試験内容                                                       |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------|------------------------------------------------------------|
| 参考資料<br>海外              | FE 992026<br>CS29<br>第II/III相 | 夜間頻尿患者              | 口腔内崩壊錠<br>10、25、50、100 µg<br>プラセボ | 799 例  | 第1投与期：4週間投与時の有効性及び安全性の検討<br>第2投与期：6ヵ月間継続投与時の有効性の持続及び安全性の検討 |
| 参考資料<br>海外              | FE 992026<br>CS31<br>第III相    | 夜間頻尿患者              | 口腔内崩壊錠<br>10、25、50、100 µg         | 1023 例 | FE 992026 CS29 試験から最長2年2.5ヵ月継続長期投与時の有効性及び安全性の検討            |
| 参考資料<br>海外              | 45A07-39<br>第I相               | 高齢者健康男性             | 錠剤 200 µg<br>注射剤 2 µg             | 16 例   | 生物学的利用能及び薬物動態を検討                                           |
| 参考資料<br>海外              | MICP98-1<br>第I相               | 高齢者健康男性             | 錠剤<br>400 µg                      | 25 例   | 薬物動態及びデスモプレシンの吸収と臨床効果の関連の検討                                |
| 参考資料 <sup>a</sup><br>海外 | FE 992026<br>CS001<br>第I/II相  | 健康成人及び異なる程度の腎機能障害患者 | 注射剤<br>2 µg                       | 24 例   | 腎機能障害に及ぼす影響の検討                                             |
| 参考資料 <sup>a</sup><br>海外 | MICP96-1<br>第I相               | 健康成人                | 錠剤<br>400 µg                      | 20 例   | 薬物相互作用（ロペラミド、エリスロマイシン）                                     |
| 参考資料 <sup>a</sup><br>海外 | 45A05/118<br>第I相              | 授乳中の健康女性            | 経鼻製剤<br>285～345 µg                | 6 例    | 乳汁中への移行                                                    |

a：夜尿症及び中枢性尿崩症を対象とした製造販売承認申請において資料提出済のため、本申請では詳細資料のモジュール5に添付しない。

### 1.5.3 開発の経緯図

本剤に関する開発の経緯を図 1.5- 1 に示す。

デスモプレシン酢酸塩水和物  
ミニリンメルト OD 錠 25 µg、同 50 µg  
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

| 試験項目 |  | 添付資料<br>番号<br>◎：評価資料 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------|--|----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|------|--|----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

po：経口投与

図 1.5- 1 開発の経緯図

#### 1.5.4 参考文献

- (1) Zaoral M, Kolc J, Sorm F. Synthesis of D-Arg-8- and D-Lys-8-vasopressin. Coll.Czech. Chem.Comm.1967;32:1242-9.
- (2) Sawyer WH, Acosta M, Balaspiri L, Judd J, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that enhance antidiuretic activity and specificity. Endocrinology. 1974;94(4):1106-15.
- (3) Sawyer WH, Acosta M, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. Endocrinology. 1974;95(1):140-9.
- (4) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:116-26.
- (5) 本間之夫, 西沢理, 山口脩. 下部尿路機能に関する用語基準. 国際禁制学会標準化部会報告. 日本排尿機能学会誌 2003;14(2):278-89.
- (6) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. J Urol. 2010;184(4):1413-8.
- (7) Klingler HC, Heidler H, Madersbacher H, et al. Nocturia: an Austrian study on the multifactorial etiology of this symptom. Neurourol Urodyn. 2009;28:427-31.
- (8) Guidelines on Urinary Incontinence 2009 (European Association of Urology)
- (9) 夜間頻尿診療ガイドライン 第1版: 日本排尿機能学会夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編, ブラックウェルパブリッシング, 2009.
- (10) Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV, Nørgaard JP. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. BJU Int. 2013;111(3):474-84.
- (11) Juul KV, Klein BM, Sandström R, et. al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;300(5):F1116-22.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 目次

|              |                                |           |
|--------------|--------------------------------|-----------|
| <b>1.6.1</b> | <b>外国における承認状況 .....</b>        | <b>3</b>  |
| <b>1.6.2</b> | <b>外国の添付文書 .....</b>           | <b>4</b>  |
| 1.6.2.1      | 欧州添付文書原文 .....                 | 4         |
| 1.6.2.2      | 欧州添付文書日本語訳 .....               | 13        |
| 1.6.2.3      | 米国添付文書原文 .....                 | 23        |
| 1.6.2.4      | 米国添付文書日本語訳 .....               | 36        |
| <b>1.6.3</b> | <b>企業中核データシート (CCDS) .....</b> | <b>48</b> |

### 1.6.1 外国における承認状況

本剤は、2012 年 12 月にカナダにおいてはじめて承認され、欧州では 2016 年 4 月に Decentralized Procedure (DCP) が終了し、各国で承認手続きが行われている。また、米国では、2018 年 6 月 21 日に承認された。現在、37 の国又は地域で承認されている。（表 1.6-1）

表 1.6-1 本剤の承認状況（2018 年 6 月現在）

| 国 名     | 承認日        | 国 名       | 承認日        | 国 名     | 承認日       |
|---------|------------|-----------|------------|---------|-----------|
| オーストラリア | 2016/11/30 | 香港        | 2017/5/11  | ノルウェー   | 2016/5/27 |
| オーストリア  | 2016/8/8   | ハンガリー     | 2016/5/19  | ポーランド   | 2016/6/10 |
| ベルギー    | 2016/5/4   | アイスランド    | 2016/5/18  | ポルトガル   | 2016/7/15 |
| カナダ     | 2012/12/6  | アイルランド    | 2016/7/8   | ルーマニア   | 2016/8/12 |
| クロアチア   | 2016/5/24  | 韓国        | 2017/10/24 | シンガポール  | 2018/4/3  |
| キプロス    | 2017/5/10  | ラトビア      | 2016/9/13  | スロバキア   | 2016/6/20 |
| チェコ     | 2016/6/15  | レバノン      | 2018/5/10  | スロベニア   | 2016/8/18 |
| デンマーク   | 2016/5/26  | リヒテンシュタイン | 2016/8/8   | スウェーデン  | 2016/6/16 |
| エストニア   | 2016/6/7   | リトアニア     | 2016/7/22  | スイス     | 2018/3/16 |
| フィンランド  | 2016/6/20  | ルクセンブルク   | 2016/10/20 | 台湾      | 2018/2/22 |
| フランス    | 2016/7/5   | マルタ       | 2017/4/6   | イギリス    | 2016/5/18 |
| ドイツ     | 2016/9/1   | オランダ      | 2016/6/21  | アメリカ合衆国 | 2018/6/21 |
| ギリシャ    | 2016/10/25 |           |            |         |           |

## 1.6.2 外国の添付文書

以下に、欧州 29 カ国において DCP で承認された添付文書 (Summary of Product Characteristics; SPC) の原文及び日本語訳、並びに米国添付文書の原文を示す。

### 1.6.2.1 欧州添付文書原文

#### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nocdurna 25 microgram oral lyophilisate

Nocdurna 50 microgram oral lyophilisate

#### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each oral lyophilisate contains desmopressin acetate equivalent to 25 or 50 microgram desmopressin.

For the full list of excipients, see section 6.1.

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral lyophilisate.

Nocdurna 25 microgram:

White, round, oral lyophilisate of approximately 12 mm marked with 25 on one side.

Nocdurna 50 microgram:

White, round, oral lyophilisate of approximately 12 mm marked with 50 on one side.

#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 4.1 Therapeutic indications

Nocdurna is indicated for symptomatic treatment of nocturia due to idiopathic nocturnal polyuria in adults (see section 5.1).

##### 4.2 Posology and method of administration

###### Posology

- Women: 25 microgram daily, one hour before bedtime, administered sublingually without water.
- Men: 50 microgram daily, one hour before bedtime, administered sublingually without water.

A dose increase with this product is not recommended in elderly patients  $\geq 65$  years.

If higher doses are considered for patients under the age of 65 years in case of an insufficient response to Nocdurna, other desmopressin oral lyophilisate products should be used (see sections 4.4, 4.8 and 5.1)

In the event of signs or symptoms of water retention and/or hyponatremia (headache, nausea/vomiting, weight gain, and, in severe cases, convulsions) treatment should be interrupted and reassessed. When restarting treatment strict fluid restriction should be enforced and serum sodium levels monitored (see section 4.4).

Nocdurna should be discontinued if the serum sodium level falls below the lower limit of normal range (i.e. 135 mmol/L)

###### Special Populations

###### *Elderly patients (65 years of age and older)*

Elderly patients are at increased risk of developing hyponatraemia with desmopressin treatment and may also have impaired renal function. Caution should therefore be exercised in this age group and daily doses above 25 microgram for females and 50 microgram for males should not be used. In elderly patients serum sodium must be

within the normal range, before initiating treatment, in the first week (4-8 days after initiation) and again at one month. Nocdurna should be discontinued if the serum sodium level falls below the lower limit of normal range (see section 4.4). Continued therapy must be carefully reconsidered in elderly patients who show no evidence of therapeutic benefit beyond 3 months.

#### *Renal impairment*

Nocdurna is contraindicated in patients with moderate and severe renal insufficiency (see section 4.3).

#### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is needed for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

#### *Paediatric population*

There is no relevant use of Nocdurna in the paediatric population for the indication of symptomatic treatment of nocturia due to idiopathic nocturnal polyuria.

#### Method of administration

Nocdurna is placed under the tongue where it dissolves without the need for water.

Food intake may reduce the intensity and duration of the antidiuretic effect at low doses of desmopressin (see section 5.2)

### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1
- Habitual or psychogenic polydipsia (resulting in a urine production exceeding 40 ml/kg/24 hours)
- Known or suspected cardiac insufficiency or other conditions associated with fluid overload, sufficient to require treatment with diuretics, including a history of such conditions
- Moderate and severe renal insufficiency (creatinine clearance below 50 ml/min)
- Known history of hyponatremia
- Syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Patients, in particular the elderly, should undergo clinical examination and questioning before commencing treatment with Nocdurna, given that nocturnal polyuria can be a symptom of cardiovascular or other medical conditions associated with fluid overload. If there is any suspicion of such coexistent conditions, treatment with desmopressin is not recommended (see also section 4.3).

Fluid intake must be limited to a minimum from 1 hour before until 8 hours after administration. Treatment without concomitant reduction of fluid intake may lead to prolonged fluid retention and/or hyponatremia with or without accompanying warning signs and symptoms (headache, nausea/vomiting, weight gain, and, in severe cases, convulsions).

Elderly patients with serum sodium levels in the lower range of normal may have an increased risk of hyponatremia. Patients 65 years and older should have their serum sodium monitored before initiating the treatment, in the first week of treatment (4-8 days) and again at one month after treatment initiation (see section 4.2).

At a 50 microgram dose level females may have an increased risk of hyponatraemia compared with males (see Section 5.1). It is therefore important that the gender-specific recommendations for dose are adhered to.

Nocurna should be discontinued if the serum sodium level falls below the lower limit of normal range.

Desmopressin should be used with caution in patients with conditions characterized by fluid and/or electrolyte imbalance.

Treatment with desmopressin should be interrupted and reassessed during acute intercurrent illnesses characterised by fluid and/or electrolyte imbalance (such as systemic infections, fever, and gastroenteritis).

Precautions to avoid hyponatremia including careful attention to fluid restriction and more frequent monitoring of serum sodium must be taken in case of concomitant treatment with drugs, which are known to induce SIADH, e.g. tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, chlorpromazine, diuretics and carbamazepine, and some antidiabetics of the sulfonylurea group, particularly chlorpropamide, and in case of concomitant treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Special caution should be exercised in patients taking thiazide or loop diuretics for hypertension or other medical conditions not associated with fluid overload. Sodium monitoring in these patients is warranted. Severe bladder dysfunction and outlet obstruction should be considered before starting treatment.

Caution is required in cases of cystic fibrosis, coronary heart disease, hypertensions, chronic renal disease and pre-eclampsia.

A diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus should be considered if there is no reduction in night-time urine output after commencement of desmopressin.

Special caution should be exercised in patients taking lithium in case of masking of early-stage lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus by administration of desmopressin for a nocturia indication. Desmopressin is not recommended in patients suspected of having lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### Pharmacodynamic interactions

Substances, which are known to induce SIADH, may cause an increased risk of water retention/hyponatremia (e.g. tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, chlorpromazine, diuretics and carbamazepine as well as some antidiabetics of the sulfonylurea group particularly chlorpropamide) (see section 4.4).

NSAIDs and oxytocin may potentiate the antidiuretic effect of desmopressin and may induce water retention/hyponatremia (see section 4.4).

Lithium may diminish the antidiuretic effect.

##### Pharmacokinetic interactions

Concomitant treatment with loperamide may result in a 3-fold increase of desmopressin plasma concentrations following oral administration, which may lead to an increased risk of water retention/hyponatremia. Although not investigated, other drugs slowing intestinal transport might have the same effect.

A standardised 27% fat meal significantly decreased absorption (rate and extent) of desmopressin tablets. No significant effect was observed with respect to pharmacodynamics (urine production or osmolality). Food intake may reduce the intensity and duration of the antidiuretic effect at low oral doses of desmopressin tablet.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Pregnancy

Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

Data on a limited number (n = 53) of exposed pregnancies in women with diabetes insipidus as well as data on a limited number of exposed pregnancies in women with bleeding complications (n=216) indicate no adverse effects of desmopressin on pregnancy or on the health of the foetus/newborn child. To date, no other relevant epidemiological data are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development.

Animal reproduction studies have shown no clinically relevant effects on parents and offspring. In-vitro analysis of human cotyledon models have shown that there is no transplacental transport of desmopressin when administered at therapeutic concentration corresponding to recommended dose.

### Breastfeeding

Results from analyses of milk from nursing mothers receiving high dose desmopressin acetate (300 microgram intranasal); indicate that the amounts of desmopressin that may be transferred to the child are considerably less than the amounts required to influence diuresis. Therefore it is not considered necessary to stop breastfeeding.

### Fertility

Studies with desmopressin in animals have shown no impairment of fertility in male and female rats.

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Nocdurna has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

Based on the frequency of adverse drug reactions reported in clinical studies with Nocdurna for nocturia indication conducted in male subjects (50 mcg; N=222) and in female subjects (25 mcg; N=219) the most commonly reported adverse reaction during treatment was dry mouth (13%), headache (3%), hyponatraemia (3%), and dizziness (2%).

### Description of selected adverse reactions:

The most serious adverse reaction with desmopressin is hyponatraemia, which is associated with headache, nausea, vomiting, decreased serum sodium, weight increase, malaise, abdominal pain, muscle cramps, dizziness, confusion, decreased consciousness and in severe cases convulsions and coma. The hyponatraemia is an antidiuretic effect, arising from increased water re-absorption by the renal tubules and osmotic dilution of plasma. In studies with adult subjects treated for nocturia, the majority of the subjects developed low serum sodium within the first days of treatment or in relation to dose increase. Special attention should be paid to the precautions addressed in section 4.4.

Females have a higher risk of hyponatraemia which may be due to increased sensitivity of the kidney tubules to vasopressin and its analogues in women compared with men. The risk of this is minimised by recommendation of a lower dose in women. The risk of hyponatraemia in the over 65 years age group is further reduced by monitoring of serum sodium in this age group (see section 4.2 and 4.4).

### Tabulated list of adverse reactions

The below table 1 shows the frequencies of adverse reactions reported. The frequencies are defined as follows: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ).

**Table 1 Frequency of adverse drug reactions reported (Phase III studies and Post-marketing reports)**

| <b>MedDRA System<br/>Organ Class</b>                 | <b>Very common<br/>(≥ 1/10)</b> | <b>Common<br/>(≥ 1/100 to &lt; 1/10)</b> | <b>Uncommon<br/>(≥ 1/1,000 to &lt; 1/100)</b> |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Metabolism and nutrition disorders                   |                                 | Hyponatraemia                            |                                               |
| Nervous system disorders                             |                                 | Headache<br>Dizziness                    |                                               |
| Gastrointestinal disorders                           | Dry mouth*                      | Nausea<br>Diarrhoea                      | Constipation<br>Abdominal discomfort          |
| General disorders and administration site conditions |                                 |                                          | Fatigue<br>Oedema peripheral                  |

*\*It is to be noted that subjects were specifically queried about dry mouth in some of the clinical studies.*

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

## **4.9 Overdose**

### Symptoms:

Overdose of Nocdurna leads to a prolonged duration of action with an increased risk of water retention and hyponatremia.

### Treatment:

Although the treatment of hyponatraemia should be individualised, the following general recommendations can be given. Hyponatraemia is treated by discontinuing the desmopressin treatment, fluid restriction and symptomatic treatment if needed.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin and analogues.

ATC code: H01B A02

### Mechanism of action

Nocdurna contains desmopressin a synthetic analogue of naturally occurring anti-diuretic hormone arginine vasopressin (AVP). Desmopressin mimics vasopressin's anti-diuretic effect, binding to the V2 receptors in the renal collecting tubules of the kidneys, causing reabsorption of water into the body. This reabsorption in turn decreases night-time urine production. Due to the proposed low gender-specific doses (25 microgram for females and 50 microgram for males), and the limited duration of action of Nocdurna, the antidiuretic activity is limited to the night-time sleep period.

### Pharmacodynamic effects

In study CS29, the weight-corrected Nocdurna dose that induced 50% maximum achievable drug effect on nocturnal urine volume differed significantly between females and males. The estimated exposure value for males was 2.7-fold (95% CI: 1.3-8.1) higher than the value for females to obtain an identical dynamic effect,

corresponding to higher desmopressin sensitivity among females. The development of hyponatremia is dose dependent. Females are at higher risk of developing hyponatraemia than males. The incidences of hyponatremia rises with increasing age (see section 4.2 and 4.4).

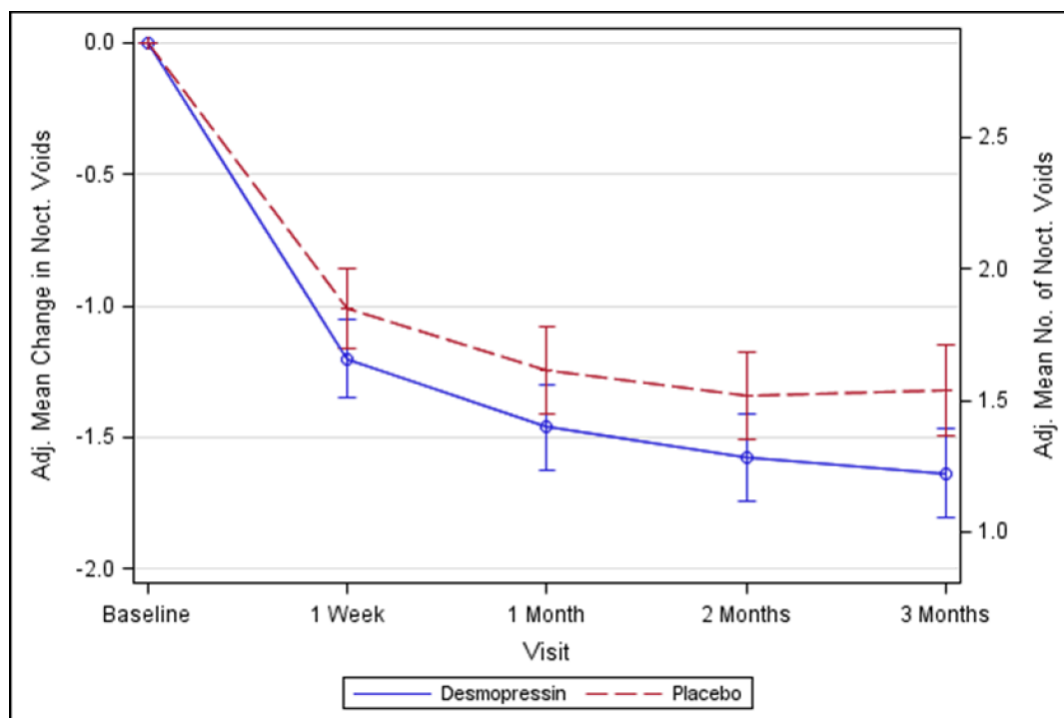
#### Clinical efficacy

The efficacy of Nocdurna has been demonstrated in two randomised double blinded placebo controlled studies in respectively 268 women (study CS40, desmopressin Melt 25 microgram versus placebo) and 395 men (study CS41, desmopressin Melt 50 microgram and 75 microgram versus placebo ) with nocturia defined as an average of  $\geq 2$  nocturnal voids per night and polyuria in 90% of women and 87% of men.

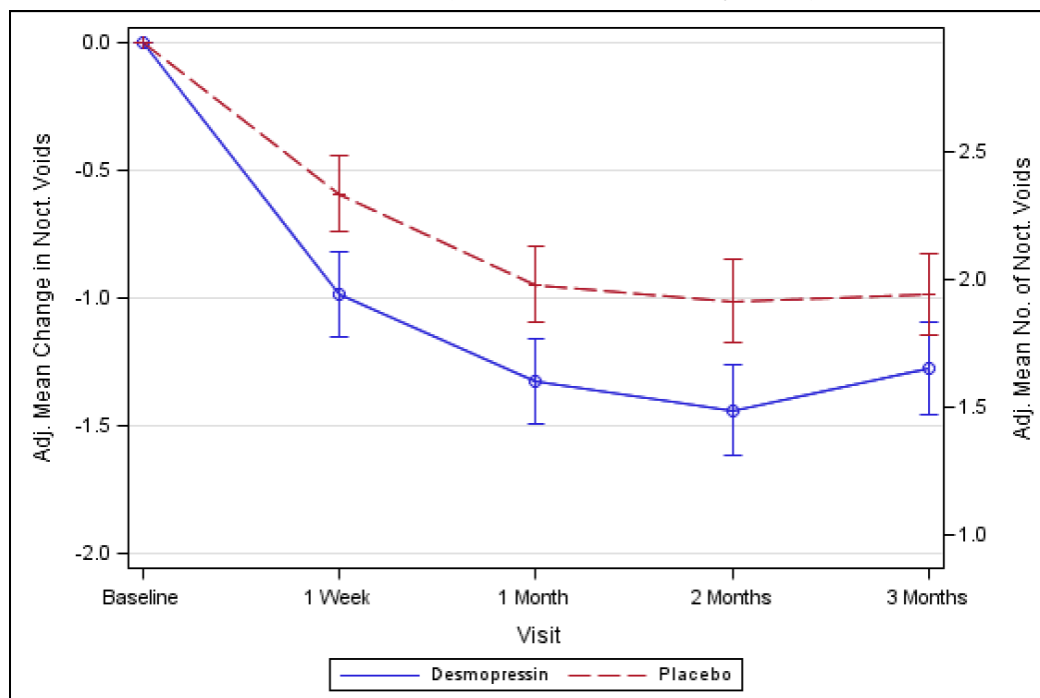
Both studies met the 2 co-primary endpoints with statistically significant differences favouring desmopressin Melt over the 3-month period. There was a statistically significant decrease in the adjusted mean number of nocturnal voids from the baseline on desmopressin Melt 25 microgram (-1.46) compared to placebo (-1.24) in the female study ( $p=0.028$ ) (Fig. 1) and on desmopressin Melt 50 microgram (-1.25) compared to placebo (-0.88) in the male study ( $p=0.0003$ ) (Fig. 2). The proportion of subjects with  $>33\%$  decrease in the mean number of nocturnal voids (responders) was significantly increased, nearly doubled. The odds ratio for  $>33\%$  decrease of desmopressin Melt 25 microgram compared to placebo was 1.85 ( $p=0.006$ ) in the female study and the odds ratio for  $>33\%$  decrease of desmopressin Melt 50 microgram compared to placebo was 1.98 ( $p=0.0009$ ) in the male study.

For secondary endpoints, there was an increase from baseline to 3 months in the first undisturbed sleep period (FUSP)/time to first void with a treatment contrast of 49 minutes in the female study and 39 minutes in the male study. There was a statistically significant improvement in quality of life for desmopressin Melt 25 microgram (N-QoL total score 27.24) compared to placebo (21.90) ( $p=0.0226$ ) in female and an improvement for desmopressin Melt 50 microgram (N-QoL total score 18.37) compared to placebo (13.88) ( $p=0.0385$ ) in male. There was a strong association ( $p<0.0001$ ) in the both studies between treatment response (reduction in number of nocturnal voids and increase in FUSP) and improvements in patients' quality of life.

**Figure 1. Co-Primary Endpoint: Adjusted mean change from baseline in nocturnal voids during 3 months of treatment – (Females, CS40 Full Analysis Set)**



**Figure 2. Co-Primary Endpoint: Adjusted mean change from baseline in nocturnal voids during 3 months of treatment – (Males, CS41 Full Analysis Set)**



In a double-blind randomised clinical study, the efficacy and safety of a combination therapy with desmopressin Melt and tolterodine extended release capsules was investigated for the treatment of overactive bladder with nocturia in women, for a period of 3 months. Forty-nine subjects were exposed to a combination of Nocdurna (desmopressin Melt) 25 microgram and tolterodine 4 milligram. No serious adverse events were observed in this study and safety profile of the combination treatment was similar to the safety profile of Nocdurna 25 microgram. The efficacy in terms of reduction from baseline in mean number of nocturnal voids during 3 months treatment was numerically greater in the combination therapy group versus tolterodine monotherapy group (treatment contrast, -0.34 voids) in full analysis set, and the difference reached statistical significance ( $p=0.049$ ) with a treatment contrast of -0.41 voids in the per protocol analysis set.

#### Gender differences in clinical safety and efficacy

Clinical study [FE992026 CS029] analysed the dose-response to Nocdurna in females and males at doses ranging from 10 to 100 microgram: In females, there was no further gain in pharmacodynamic effect above the dose of 25 microgram, indicating that the dose response plateau was reached at 25 microgram in females. In males, reduction in urine volume was greater at 50 microgram, but not substantially higher at 100 microgram. Increasing doses to 50 microgram dose level in females did not yield further efficacy, but was associated with a 5-fold increase in the risk of hyponatraemia compared with males in the age group above 50 years ( $p = 0.015$ ).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

The overall mean absolute bioavailability of desmopressin administered sublingually from earlier doseranging studies of doses of 200, 400 and 800 mcg is 0.25%, with a 95% confidence interval of 0.21 – 0.31%.

Desmopressin exhibits a moderate-to-high variability in bioavailability, both within and between subjects.

Desmopressin shows dose linearity regarding AUC and  $C_{max}$  in the range of 60 to 240 mcg. However, the bioavailability of doses below 60 has not been evaluated.

### Distribution

The distribution of desmopressin is best described by a two-compartment distribution model with a volume of distribution during the elimination phase of 0.3-0.5 L/kg.

### Biotransformation

The in-vivo metabolism of desmopressin has not been studied. In vitro human liver microsome metabolism studies of desmopressin have shown that no significant amount is metabolized in the liver by the cytochrome P450 system. Thus human liver metabolism *in vivo* by the cytochrome P450 system is unlikely to occur. The effect of desmopressin on the PK of other drugs is likely to be minimal due to its lack of inhibition of the cytochrome P450 drug metabolizing system.

### Elimination

The total clearance of desmopressin has been calculated to 7.6 L/hr. The terminal half-life of desmopressin is estimated to 2.8 hours. In healthy subjects the fraction excreted unchanged was 52% (44% - 60%).

### Linearity/non-linearity

There are no indications of non-linearities in any of the pharmacokinetic parameters of desmopressin.

## **Characteristics in specific groups of patients**

### *Renal impairment:*

Depending on the degree of renal impairment the AUC and half-life increased with the severity of the renal impairment. Desmopressin is contraindicated in patients with moderate and severe renal impairment (creatinine clearance below 50 mL/min).

**Table 2 Pharmacokinetic parameters for different degrees of renal impairment. Data from CS001.**

|          | <b>Creatinine Clearance</b> | <b>Renal Function</b> | <b>AUC (Hrs*pg/mL)</b> | <b>T<sub>1/2</sub> (Hrs)</b> |
|----------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------|
| Healthy  | >80 mL/min                  | Normal                | 186                    | 2.8                          |
| Mild     | 50-80 mL/min                | Mildly impaired       | 281                    | 4.0                          |
| Moderate | 30-49 mL/min                | Moderately impaired   | 453                    | 6.7                          |
| Severe   | 5-29 mL/min                 | Severely impaired     | 682                    | 8.7                          |

*Hepatic impairment:*

No studies have been performed in this population.

It is unlikely that desmopressin will interact with drugs affecting hepatic metabolism, since desmopressin has been shown not to undergo significant liver metabolism in *in vitro* studies with human microsomes

**5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and toxicity to reproduction.

Carcinogenicity studies have not been performed with desmopressin, because it is closely related to the naturally-occurring peptide hormone.

**6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

**6.1 List of excipients**

Gelatin

Mannitol (E 421)

Citric acid, anhydrous

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

**6.3 Shelf life**

4 years

**6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original package in order to protect from moisture and light.

Use immediately upon opening individual tablet blister

**6.5 Nature and contents of container**

Perforated unit dose blisters packed in a carton. The blister bottom foil and the blister lid foil are multilayer laminates consisting of PVC/OPA/Alu/OPA/PVC and heat seal laquer/Alu/PET/paper, respectively.

Pack size:

10x1, 30x1, 90x1 or 100x1 oral lyophilisates

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

### 1.6.2.2 欧州添付文書日本語訳

#### 1. 製品名

ノクダーナ 25 µg 経口凍結乾燥錠

ノクダーナ 50 µg 経口凍結乾燥錠

#### 2. 成分及び分量

本剤 1 錠中にデスモプレシンとして 25 又は 50 µg に相当するデスモプレシン酢酸塩を含有する。

全添加物一覧については、6.1 項を参照すること。

#### 3. 剤形

経口凍結乾燥錠

ノクダーナ 25 µg 経口凍結乾燥錠:

約 12 mm の白色、円形の経口凍結乾燥錠であり、一方の面に 25 の印がある。

ノクダーナ 50 µg 経口凍結乾燥錠:

約 12 mm の白色、円形の経口凍結乾燥錠であり、一方の面に 50 の印がある。

#### 4. 臨床的特長

##### 4.1 効能又は効果

成人における特発性夜間多尿による夜間頻尿の対症療法（5.1 項参照）

##### 4.2 用法及び用量

###### 用量

- 女性：1 日 25 µg を就寝 1 時間前に水なしで舌下に投与する。
- 男性：1 日 50 µg を就寝 1 時間前に水なしで舌下に投与する。

65 歳以上の高齢者では、投与量の増量は推奨されない。

本剤による十分な効果が得られない 65 歳未満の患者において、より高用量の投与を検討する場合には、他のデスモプレシン経口凍結乾燥製剤の使用を考慮すること（4.4 項、4.8 項及び 5.1 項参照）。

水分貯留及び/又は低ナトリウム血症の兆候（頭痛、悪心/嘔吐、体重増加、及び重度の症例では痙攣）が認められた場合、投与を中止し、評価すること。投与を再開する場合には、厳格な水分摂取の制限と血清ナトリウム値のモニタリングを行うこと。（4.4 項参照）

血清ナトリウム値が正常範囲の下限（例：135 mmol/L）を下回った場合には投与を中止すること。

###### 特殊な集団

###### 高齢者（65 歳以上）

高齢者では、デスモプレシン投与による低ナトリウム血症の発現リスクが増加するとともに、腎機能障害を有する場合がある。したがって、高齢者においては注意が必要となり、女性の場合は 1 日量 25 µg、男性の場合は 1 日量 50 µg を超えて投与してはならない。高齢者では、投与開始前、投与第 1 週目（投与開始 4～8 日）及び投与 1 カ月の時点において、血清ナトリウム値が正常範囲内になければなら

ない。血清ナトリウム値が正常範囲下限を下回った場合には投与を中止すること（4.4 項参照）。また、3 ヶ月を超えて治療効果が認められない場合には、投与の継続を慎重に検討すること。

#### 腎機能障害

中程度及び高度の腎機能障害患者には投与しないこと（4.3 項参照）。

#### 肝機能障害

肝機能障害患者において用量を調節する必要はない（5.2 項参照）。

#### 小児集団

小児における突発性夜間多尿による夜間頻尿の対症療法の適応に対して、本剤の使用経験はない。

#### 投与方法

本剤は水なしで舌下で溶解して投与すること。

デスモプレシンの投与量が低用量である場合、食事により抗利尿効果が減弱し、効果持続時間が短くなる可能性があるので注意すること（5.2 項参照）。

### 4.3 禁忌

- 有効成分又は 6.1 項に掲げる添加剤に対する過敏症
- 習慣性又は心因性多飲症（40 mL/kg/24 hours を超える尿産生）
- 心不全又はその疑い、又は利尿薬による治療を要するような体液貯留を伴うその他の症状及びその既往歴
- 中等度及び高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値 50 mL/min 未満）
- 低ナトリウム血症の既往歴
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

### 4.4 警告及び使用上の注意

夜間多尿が心血管系の症状もしくは体液貯留に伴う他の医学的要因である可能性があることを考慮し、特に高齢患者では、本剤による治療を開始する前に臨床検査や問診を実施すること。なお、このような合併症の疑いがある場合には、デスモプレシンの投与は推奨されない（4.3 項参照）。

本剤の投与後 1 時間前から 8 時間後まで水分の摂取を制限すること。水分摂取を制限することなく本剤による治療を行うと、初期症状（頭痛、悪心/嘔吐、体重増加、重篤な場合は痙攣）の有無に関わらず、体液貯留及び／又は低ナトリウム血症が遷延するおそれがある。

血清ナトリウム値が正常値ではあるものの低い高齢者では、低ナトリウム血症の発症リスクが高いと考えられる。65 歳以上の患者では、投与開始前、投与第 1 週目（4～8 日）及び投与開始 1 ヶ月後に血清ナトリウム値を測定すること（4.2 項参照）。

女性は男性に比べて、50 µg の投与量において低ナトリウム血症のリスクが増大する可能性がある（5.1 項参照）。したがって、性差を考慮した推奨用量を守ることが重要である。

血清ナトリウム値が正常下限値を下回った場合には、本剤の投与を中止すること。

体液平衡失調や電解質失調の状態にある患者には慎重に投与すること。

体液平衡失調や電解質失調を引き起こす急性疾患（全身性感染症、発熱、胃腸炎等）を併発した場合は、本剤の投与を中止し、本剤による治療について再評価すること。

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬物、例えば三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、クロルプロマジン、利尿薬、カルバマゼピン、クロルプロパミドのようなスルホニル尿素系の糖尿病薬と併用する場合、及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と併用する場合、低ナトリウム血症の発現を避けるため、水分摂取制限を十分に行い、血清ナトリウム値をより頻回に測定するなど、注意すること。

高血圧もしくは水分の過負荷に関連しないその他の内科的疾患によりチアジド系利尿薬又はループ利尿薬を服用している患者には特に注意し、血清ナトリウム値のモニタリングを行うこと。

治療を開始する前に、重度の膀胱機能障害及び膀胱下尿道閉塞を疑うこと。

嚢胞性線維症患者、冠動脈性心疾患患者、高血圧患者、慢性腎疾患患者及び子癇前症の患者には注意すること。

デスモプレシンの投与開始後に夜間尿量が減少しない場合、腎性尿崩症を疑う必要がある。

夜間頻尿の適応に対するデスモプレシン投与によってリチウム誘発性腎性尿崩症の初期段階が不顕化される場合があるので、リチウムを服用している患者には特に注意すること。リチウム誘発性腎性尿崩症の疑いのある患者にデスモプレシンの投与は推奨されない。

#### 4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

##### 薬力学的相互作用

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤（例；三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、クロルプロマジン、利尿薬、カルバマゼピン、並びにクロルプロパミドのようなスルホニル尿素系の糖尿病用薬）は、水分貯留や低ナトリウム血症の発症リスクを増加するおそれがある（4.4 項参照）。

NSAID 及びオキシトシンは、デスモプレシンの抗利尿効果を増強し、水分貯留や低ナトリウム血症を引き起こすおそれがある（4.4 項参照）。

リチウムは抗利尿効果を減少させるおそれがある。

##### 薬物動態学的相互作用

本剤とロペラミドの併用は、デスモプレシンの血漿中濃度を 3 倍増加させ、水分貯留や低ナトリウム血症のリスクを増大させるおそれがある。また、検討はされていないが、腸管運動を抑制する他の薬剤との併用でも同様なリスクの増大が認められるおそれがある。

デスモプレシン錠の吸収性（速度及び程度）は、脂肪分を 27%含有するように調整された食事によって有意に減少したが、薬力学的効果（尿量又は尿浸透圧）に影響は認められなかった。低用量のデスモプレシン錠では、食事の影響により抗利尿作用が減弱し、作用時間が短くなるおそれがある。

## 4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

### 妊婦

妊婦に処方する場合には注意すること。

限られた尿崩症患者の妊婦のデータ (n=53)、及び出血合併症患者の妊婦のデータ (n=216) ではあるが、妊婦あるいは胎児や新生児の健康に有害な作用は示さなかった。なお、現在までに、関連する他の疫学データは得られていない。また、動物実験においても妊娠、胎仔の発育、出生後の発育に対する直接的又は間接的な有害作用は認められていない。

動物の生殖発生毒性試験では、親動物及び子動物において臨床的に関連する影響は示されていない。ヒト胎盤小葉モデルの *in vitro* 分析では、臨床推奨用量に相当する治療濃度で投与した場合、デスモプレシンの経胎盤輸送は示されなかった。

### 授乳婦

300 µg の高用量デスモプレシンを授乳婦に経鼻投与した後、母乳中のデスモプレシン量を測定した結果、乳児が摂取するデスモプレシン量は極めて少なく、利尿に影響しないと考えられた。したがって、授乳の中止は不要と考えられる。

### 受胎能

雌雄ラットにおける動物試験で、デスモプレシンが受胎能に及ぼす影響は示されなかった。

## 4.7 運転及び機械操作への影響

本剤投与による運転及び機械操作能力への影響はないか、あっても無視し得るものである。

## 4.8 副作用

### 安全性プロファイルの要約

本剤の夜間頻尿を対象とした臨床試験において最も多く報告された副作用は、男性被験者 (50 µg; N=222) 及び女性被験者 (25 µg; N=219) において口腔乾燥 (13%)、頭痛 (3%)、低ナトリウム血症 (3%)、および浮動性めまい (2%) であった。

### 重大な副作用の説明：

デスモプレシンによる最も重篤な副作用は低ナトリウム血症であり、頭痛、悪心、嘔吐、血清ナトリウム低下、体重増加、倦怠感、腹痛、筋痙攣、浮動性めまい、錯乱、意識低下、重症例では痙攣及び昏睡と関連している。低ナトリウム血症は、腎尿細管による水の再吸収の増加及び血漿浸透圧の低下などの抗利尿作用によって生じる。夜間頻尿成人被験者を対象とした試験では、多くの被験者で投与開始から最初の数日以内に、もしくは投与量の増量時に血清ナトリウムの低値が認められた。4.4 項の使用上の注意に特に注意すること。

女性は男性と比較して低ナトリウム血症のリスクが高く、これはバソプレシン及びその誘導体に対する尿細管の感受性が男性に比べて高いためと考えられる。女性には低用量を投与することで低ナトリウム血症のリスクを最小限に抑えられる。65 歳以上の年齢層における低ナトリウム血症のリスクは、血清ナトリウム値のモニタリングを行うことで抑えられる (4.2 項及び 4.4 項参照)。

### 副作用の一覧表

以下の Table 1 に報告された副作用の頻度を示す。頻度は、1/10 以上を very common、1/100 以上 1/10 未満を common、1/1,000 以上 1/100 未満を uncommon と定義する。

**Table 1** 報告された副作用の頻度（第Ⅲ相試験及び市販後報告）

| MedDRA 器官別大分類    | Very common<br>(≥ 1/10) | Common<br>(≥ 1/100 to < 1/10) | Uncommon<br>(≥ 1/1,000 to < 1/100) |
|------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 代謝及び栄養障害         |                         | 低ナトリウム血症                      |                                    |
| 神経系障害            |                         | 頭痛<br>浮動性めまい                  |                                    |
| 胃腸障害             | 口内乾燥*                   | 悪心<br>下痢                      | 便秘<br>腹部不快感                        |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 |                         |                               | 疲労<br>末梢性浮腫                        |

\*いくつかの臨床試験において、被験者に対し口内乾燥について特別に質問したことに留意すること。

#### 副作用疑いの報告

医薬品の承認後において、副作用が疑われる事象を報告することは重要である。この報告により医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、Appendix V に示される国の報告システムを通じて、副作用が疑われる事象について報告することが求められる。

#### 4.9 過量投与

##### 症状：

本剤の過量投与によって、作用時間が延長し、水分貯留又は低ナトリウム血症のリスクを増大させる。

##### 処置：

低ナトリウム血症の治療は個々の症状に応じて行われるが、一般的には、本剤投与の中止、水分摂取の制限、並びに必要な場合には対症療法を行うことが推奨される。

#### 5. 薬理学的特性

##### 5.1 薬力学的特性

薬効分類：バソプレシン及びその誘導体

ATC コード：H01B A02

##### 作用機序

本剤は、天然型抗利尿ホルモンであるアルギニン・バソプレシン (AVP) の誘導体であるデスマプレシンを含有する。バソプレシンと同様に抗利尿効果を有するデスマプレシンは、腎集合管の V2 受容体に作用し、体内への水の再吸収を引き起こす。この再吸収が夜間の尿生産量を減少させる。性別毎に推奨される低用量（女性 25 µg、男性 50 µg）により、本剤の作用持続時間を制限することで、抗利尿効果は夜間の睡眠時間のみに発現する。

##### 薬力学的効果

CS29 試験において、夜間尿量に対して最大 50%の効果を発揮する体重補正後の投与量は、男女間で有意に差があった。男性が女性と同等の薬力学的効果を得るために必要な推定曝露値は女性の 2.7 倍 (95% CI: 1.3-8.1) であり、これは女性がデスマプレシンに対して高い感受性を有することを示してい

る。低ナトリウム血症の発現は投与量に依存する。女性は男性よりも低ナトリウム血症を発症するリスクが高い。低ナトリウム血症の発現率は加齢とともに上昇する（4.2 項及び 4.4 項参照）。

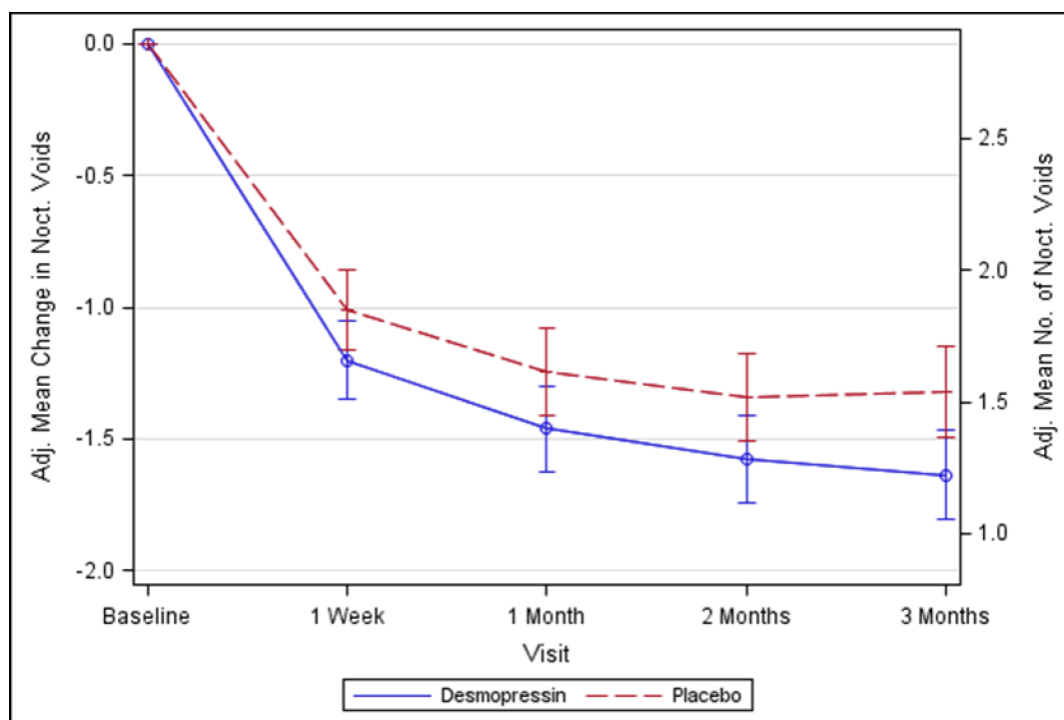
#### 臨床的有効性

本剤の有効性は、平均夜間排尿回数が 2 回以上の女性夜間頻尿患者 268 人（このうち 90%の被験者が夜間多尿患者であった）を対象にした試験（CS40 試験：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 対プラセボ）及び平均夜間排尿回数が 2 回以上の男性夜間頻尿患者 395 人（このうち 87%の被験者が夜間多尿患者であった）を対象にした試験（CS41 試験：デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg、75 µg 対プラセボ）の 2 つの無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験において示されている。

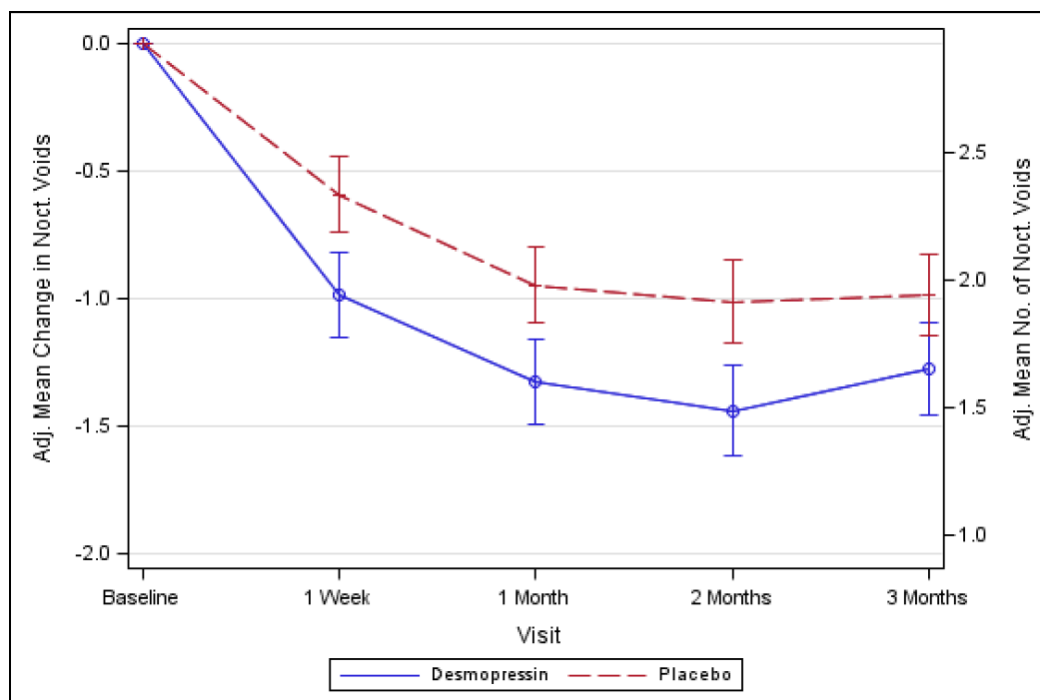
両試験とも 2 つの主要評価項目において、デスモプレシン口腔内崩壊錠 3 ヶ月投与は統計的に有意に優れていた。ベースラインからの夜間排尿回数における調整後平均変化量は、女性の試験ではプラセボ (-1.24) に対してデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg (-1.46) ( $p=0.028$ ) (Fig. 1)、男性の試験ではプラセボ (-0.88) に対してデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg (-1.25) ( $p=0.0003$ ) (Fig. 2) であり、いずれも統計的に有意な減少が認められた。平均夜間排尿回数が 33%以上減少した被験者（反応例）の割合は有意に高く、ほぼ 2 倍となった。女性の試験におけるプラセボと比較したデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg の減少率 33%以上のオッズ比は 1.85 ( $p=0.006$ )、男性の試験におけるプラセボと比較したデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg の減少率 33%以上のオッズ比は 1.98 ( $p=0.0009$ )であった。

副次評価項目については、就眠後第一排尿までの時間 (FUSP) が、ベースラインに比べて投与 3 ヶ月目において女性の試験では 49 分、男性の試験では 39 分増加した。QOL に関しては、女性ではプラセボ (N-QOL 合計スコア 21.90) に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg (27.24) ( $p=0.0226$ )、男性ではプラセボ (N-QOL 合計スコア 13.88) に対してデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg (18.37) ( $p=0.0385$ ) であり、いずれも有意な改善が認められた。両試験において、治療反応（夜間排尿回数の減少及び就眠後第一排尿までの時間の増加）と患者の QOL の改善との間に強い関連性 ( $p<0.0001$ ) が認められた。

**Figure 1.** 主要評価項目：投与3カ月間の夜間排尿回数の調整後平均値のベースラインからの変化量（女性、CS40 試験 Full Analysis Set）



**Figure 2.** 主要評価項目：投与3カ月間の夜間排尿回数の調整後平均値のベースラインからの変化量（男性、CS41 試験 Full Analysis Set）



夜間頻尿を伴う過活動膀胱の女性患者を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠及びトルテロジン徐放性カプセルの3ヵ月間の併用療法の二重盲検無作為化臨床試験が実施され、その有効性及び安全性が検討された。49名の被験者に本剤（デスモプレシン口腔内崩壊錠）25 µg 及びトルテロジン 4 mg が併用投与された。この試験では重篤な有害事象は認められず、併用療法の安全性プロファイルは本剤 25 µg 単剤投与の安全性プロファイルに類似していた。投与3ヵ月間の平均夜間排尿回数のベースラインからの減少から見た有効性は、FAS 解析では併用投与群はトルテロジン単独投与群に比べて数値的に大きく（平均夜間排尿回数の群間差 -0.34 回）、PP 解析では平均夜間排尿回数の群間差は-0.41 回であり統計的に有意であった ( $p = 0.049$ )。

#### 臨床的安全性及び有効性における性差

臨床試験 [FE992026 CS029 試験] では、10～100 µg の用量範囲にて、女性及び男性の本剤に対する用量反応性を検討した。女性においては、25 µg の用量を超えると薬力学的効果がそれ以上得られないが、これは用量反応が 25 µg でプラトーに達することを示している。男性では 50 µg でより大きく尿量が減少したが、100 µg ではそれほど大きく減少しなかった。女性の投与量を 50 µg に増量しても更なる有効性は見られなかったが、50 歳以上の年齢群において男性と比較して低ナトリウム血症のリスクは 5 倍に上昇した ( $p = 0.015$ )。

## 5.2 薬物動態学的特性

### 吸収

初期の用量設定試験において、デスモプレシン 200、400、及び 800 µg を舌下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは、平均 0.25%、95%信頼区間 0.21～0.31%であった。デスモプレシンは、被験者内及び被験者間のいずれにおいてもバイオアベイラビリティに中程度から高度の変動を示す。デスモプレシンは、投与量 60～240 µg の範囲において AUC 及び  $C_{max}$  が用量比例性を示す。ただし、60 µg 未満の用量でのバイオアベイラビリティは評価されていない。

### 分布

デスモプレシンの分布については、消失相の分布容積が 0.3～0.5 L/kg の 2-コンパートメントモデルに最もよくあてはまる。

### 代謝

デスモプレシンの *in vivo* 代謝試験は実施していない。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、デスモプレシンは肝臓ではチトクローム P450 によりほとんど代謝されないことが示された。したがって、*in vivo* においても肝臓においてチトクローム P450 で代謝される可能性は低いと考えられた。薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害しないことから、デスモプレシンが他の薬物の PK に影響を及ぼす可能性はごくわずかであると思われる。

### 排泄

デスモプレシンの総クリアランスは 7.6 L/hr であった。デスモプレシンの消失半減期は 2.8 時間と推定される。健康な被験者において、52% (44%～60%) が未変化体として排出された。

### 線形性／非線形性

デスモプレシンの薬物動態パラメータはいずれも非線形性を示さない。

## 特定の患者集団における特性

腎機能障害：

腎機能障害の重症度が高くなるにつれて、AUC は増加し、半減期は延長した。デスモプレシンは中程度及び重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満）には禁忌である。

**Table 2** 腎機能障害の重症度別の薬物動態パラメータ。CS001 試験データ

|     | クレアチニンクリアランス | 腎機能   | AUC (hrs*pg/mL) | T1/2 (hrs) |
|-----|--------------|-------|-----------------|------------|
| 健康  | >80 mL/min   | 正常    | 186             | 2.8        |
| 軽度  | 50-80 mL/min | 軽度障害  | 281             | 4.0        |
| 中等度 | 30-49 mL/min | 中等度障害 | 453             | 6.7        |
| 重度  | 5-29 mL/min  | 重度障害  | 682             | 8.7        |

#### 肝機能障害：

肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

デスモプレシンはヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で肝代謝を受けなかったことから、肝代謝に影響を与える薬物と相互作用が生じることは考えにくい。

### 5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性といった通常実施される非臨床試験の結果から、ヒトに対する特別な危険はないことが明らかとなった。

デスモプレシンは天然に存在するペプチドホルモンの誘導体であるため、発がん性試験は実施していない。

## 6. 製剤学的特性

### 6.1 添加物一覧

ゼラチン

マンニトール (E 421)

無水クエン酸

### 6.2 配合禁忌

該当しない

### 6.3 有効期間

4 年

### 6.4 保管に関する注意

本剤は特別な保管温度条件を必要としない。

湿度及び光から保護するために、包装されたままの状態での保管すること。

使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

### 6.5 包装・容器の性質及び容量

個装箱中にミシン目入りの単位投与ブリスター包装がバックされている。ブリスターの底材及び蓋材は、それぞれポリ塩化ビニル/ポリアミド/アルミニウム/ポリアミド/ポリ塩化ビニル及びヒートシールラッカー/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート/紙からなる多層ラミネートである。

包装単位：

10x1, 30x1, 90x1 or 100x1 経口凍結乾燥錠

すべての包装単位が上市されるとは限らない。

#### **6.6 廃棄及び取扱い上の注意**

特別な要求事項はない。

地域ごとの要件にしたがって、未使用の医薬品及び廃棄物を廃棄すること。

### 1.6.2.3 米国添付文書原文

#### **WARNING: HYPONATREMIA**

**NOCDURNA can cause hyponatremia. Severe hyponatremia can be life-threatening, leading to seizures, coma, respiratory arrest, or death [see Warnings and Precautions (5.1)].**

**NOCDURNA is contraindicated in patients at increased risk of severe hyponatremia, such as patients with excessive fluid intake, illnesses that can cause fluid or electrolyte imbalances, and in those using loop diuretics or systemic or inhaled glucocorticoids [see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)].**

**Ensure the serum sodium concentration is normal before starting or resuming NOCDURNA. Measure serum sodium within 7 days and approximately 1 month after initiating therapy, and periodically during treatment. More frequently monitor serum sodium in patients 65 years of age and older and in patients at increased risk of hyponatremia. [see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.1)].**

**If hyponatremia occurs, NOCDURNA may need to be temporarily or permanently discontinued [see Warnings and Precautions (5.1)].**

## **1 INDICATIONS AND USAGE**

NOCDURNA is indicated for the treatment of nocturia due to nocturnal polyuria in adults who awaken at least 2 times per night to void.

In the NOCDURNA clinical trials nocturnal polyuria was defined as night-time urine production exceeding one-third of the 24-hour urine production.

Before starting NOCDURNA:

- Evaluate the patient for possible causes for the nocturia, including excessive fluid intake prior to bedtime, and address other treatable causes of nocturia.
- Confirm the diagnosis of nocturnal polyuria with a 24-hour urine collection, if one has not been obtained previously.

## **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1 Dosing Recommendations**

Before starting or resuming NOCDURNA assess the sodium concentration and only start or resume NOCDURNA in patients with a normal serum sodium concentration [see Warnings and Precautions (5.1), Contraindications (4)].

The recommended NOCDURNA dosage in:

- Women is 27.7 mcg once daily, one hour before bedtime, administered sublingually without water.
- Men is 55.3 mcg once daily, one hour before bedtime, administered sublingually without water.

Keep the tablet under the tongue until it has fully dissolved.

The recommended dose for women is lower than for men because women are more sensitive to the effects of NOCDURNA and had a higher risk of hyponatremia with the 55.3 mcg dose in clinical trials.

Instruct patients to empty their bladder immediately before bedtime. Limit fluid intake to a minimum from 1 hour before until 8 hours after administration [*see Warnings and Precautions (5.1) and Patient Counseling Information (17)*].

## 2.2 Sodium Monitoring

Ensure serum sodium concentration is normal prior to initiating or resuming NOCDURNA. NOCDURNA is contraindicated in patients with hyponatremia or a history of hyponatremia [*see Contraindications (4)*].

Check the serum sodium concentration within the first week and again at one month after initiating or resuming therapy.

Periodically monitor serum sodium during NOCDURNA therapy, as clinically appropriate. More frequent serum sodium monitoring is recommended for patients 65 years and older and for those at risk of hyponatremia.

If the patient develops hyponatremia, NOCDURNA may need to be temporarily or permanently discontinued, and treatment for the hyponatremia instituted, depending on the clinical circumstances, including the duration and severity of the hyponatremia [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Sublingual tablets:

- 27.7 mcg of desmopressin acetate (equivalent to 25 mcg of desmopressin): White, round, with 25 on one side.
- 55.3 mcg of desmopressin acetate (equivalent to 50 mcg of desmopressin): White, round with 50 on one side.

## 4 CONTRAINDICATIONS

NOCDURNA is contraindicated in patients with the following conditions due to an increased risk of hyponatremia:

- Hyponatremia or a history of hyponatremia [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Polydipsia
- Concomitant use with loop diuretics [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Concomitant use with systemic or inhaled glucocorticoids [*see Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1)*]

- Renal impairment with estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [see *Use in Specific Population (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].
- Known or suspected syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion.
- During illnesses that can cause fluid or electrolyte imbalance, such as gastroenteritis, saltwasting nephropathies, or systemic infection

NOCDURNA is contraindicated in patients with the following conditions because fluid retention increases the risk of worsening the underlying condition:

- Heart failure [See *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Uncontrolled hypertension

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Hyponatremia

NOCDURNA can cause hyponatremia [see *Boxed Warning and Adverse Reactions (6.1)*]. Severe hyponatremia can be life-threatening if it is not promptly diagnosed and treated, leading to seizures, coma, respiratory arrest, or death.

NOCDURNA is contraindicated in patients at increased risk of severe hyponatremia, such as those with excessive fluid intake, those who have illnesses that can cause fluid or electrolyte imbalances, and in those using loop diuretics or systemic or inhaled glucocorticoids [see *Contraindications (4), and Drug Interactions (7.1)*].

Prior to starting or resuming NOCDURNA, ensure that the serum sodium concentration is normal.

Limit fluid intake to a minimum from 1 hour before administration until 8 hours after administration. Use of NOCDURNA without concomitant reduction of fluid intake may lead to fluid retention and hyponatremia. Advise patients to avoid drinks containing caffeine or alcohol before bedtime. Monitor the serum sodium concentration within 1 week and approximately 1 month of initiating NOCDURNA, and periodically thereafter. The frequency of serum sodium monitoring should be based on the patient's risk for hyponatremia. The incidence of hyponatremia was higher in patients 65 years of age or older compared to younger patients. More frequent monitoring is recommended for patients 65 years of age or older or those on concomitant medications that can increase the risk of hyponatremia, such as tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), chlorpromazine, opiate analgesics, carbamazepine, lamotrigine, thiazide diuretics and chlorpropamide [see *Drug Interactions (7.1)*].

If hyponatremia occurs, NOCDURNA may need to be temporarily or permanently discontinued and treatment for the hyponatremia instituted, depending on the clinical circumstances, including the duration and severity of the hyponatremia.

Women are more sensitive to the effects of NOCDURNA compared to men [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. The recommended dose for women is lower than for men because women had a higher risk of hyponatremia with the 55.3 mcg dose in clinical trials.

## 5.2 Fluid Retention

NOC DURNA can cause fluid retention, which can worsen underlying conditions that are susceptible to volume status. Therefore, NOCDURNA is contraindicated in patients with heart failure or uncontrolled hypertension [*see Contraindications (4)*]. In addition, NOCDURNA is not recommended in patients at risk for increased intracranial pressure or those with a history of urinary retention.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reaction is described elsewhere in the labeling:

- Hyponatremia [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]

### 6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse event rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety database includes three double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trials of NOCDURNA and one open-label extension trial. Study 1 (CS40) (NCT01262456) enrolled only women, Study 2 (CS41) (NCT01223937) enrolled only men, Study 3 (CS29) (NCT00477490) enrolled men and women and Study 4 (CS31) (NCT00615836) was an extension of Study 3 for up to 3 years [*see Clinical Studies (14)*].

At baseline, 196 women treated with NOCDURNA 27.7 mcg/day, 173 women given placebo, 195 men treated with NOCDURNA 55.3 mcg/day, and 213 men given placebo had nocturia due to nocturnal polyuria, with at least 2 nocturnal voids per night. The mean age of women treated with NOCDURNA 27.7 mcg was 59 years and 42% of women were aged 65 and older. The mean age of men treated with NOCDURNA 55.3 mcg was 62 years and 50% of men were aged 65 and older. Caucasians comprised 81%, Blacks 17%, and Asians 1% of the nocturia due to nocturnal polyuria population, and 12% were Hispanic.

Concomitant use of anti-muscarinic medications, alpha-blockers, and alpha-reductase inhibitors was permitted for patients on a stable dose prior to study entry. Serious adverse reactions included 2 reports of hyponatremia in men treated with NOCDURNA 55.3 mcg. These 2 reports occurred in a trial in which all cases of serum sodium <125 mmol/L were reported as serious adverse reactions.

#### Adverse Reactions Leading to Discontinuation

Among women with nocturia due to nocturnal polyuria, the discontinuation rate due to adverse reactions was 3% for those treated with NOCDURNA 27.7 mcg and 2% for those in the placebo group. Among men with nocturia due to nocturnal polyuria, the discontinuation rate due to adverse reactions was 4% for those treated with NOCDURNA 55.3 mcg and 3% in the placebo group.

Table 1 displays the most common adverse reactions leading to discontinuation in patients with nocturia due to nocturnal polyuria.

**Table 1: Most Common Adverse Reactions (≥2 Incidences) Leading to Discontinuation in Patients With Nocturia Due to Nocturnal Polyuria (Studies 1, 2 and 3)<sup>1</sup>**

| Adverse Reactions                      | Women              |                                  | Men                |                                  |
|----------------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|
|                                        | Placebo<br>(N=173) | NOC DURNA<br>27.7 mcg<br>(N=196) | Placebo<br>(N=213) | NOC DURNA<br>55.3 mcg<br>(N=195) |
| Hyponatremia or blood sodium decreased | 1 (<1%)            | 1 (<1%)                          | 0                  | 4 (2.1%)                         |

<sup>1</sup>Includes adverse reactions occurring during up to 3 months of treatment in patients who continued from Study 3 into Study 4

### Most Common Adverse Reactions

Table 2 displays the most common adverse reactions in patients with nocturia due to nocturnal polyuria in Studies 1, 2, and 3. The most common adverse reactions reported with both the 27.7 mcg/day and 55.3 mcg/day dosages included dry mouth, hyponatremia or blood sodium decreased, and dizziness.

The high incidence of dry mouth may have been affected by specific query about dry mouth in Study 3 (CS29). In Studies 1 and 2 where the adverse reaction was spontaneously reported, the incidence was ≤4%.

**Table 2: Common Adverse Reactions (Reported by >2% of NOC DURNA-Treated Patients and at a Higher Incidence With Either Dose Than With Placebo) in Patients With Nocturia Due to Nocturnal Polyuria (Studies 1, 2 and 3)<sup>1</sup>**

| Adverse Reactions                      | Women              |                                  | Men                |                                  |
|----------------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|
|                                        | Placebo<br>(N=173) | NOC DURNA<br>27.7 mcg<br>(N=196) | Placebo<br>(N=213) | NOC DURNA<br>55.3 mcg<br>(N=195) |
| Dry mouth                              | 19 (11%)           | 23 (12%)                         | 27 (13%)           | 27 (14%)                         |
| Hyponatremia or blood sodium decreased | 3 (2%)             | 6 (3%)                           | 1 (<1%)            | 8 (4%)                           |
| Headache                               | 5 (3%)             | 4 (2%)                           | 3 (1%)             | 7 (4%)                           |
| Dizziness                              | 0                  | 3 (2%)                           | 1 (<1%)            | 5 (3%)                           |

<sup>1</sup>Includes adverse reactions occurring during up to 3 months of treatment in patients who continued from Study 3 into Study 4

### Hyponatremia

Serum sodium was measured during screening, at baseline, and on all study visits during treatment including day 4, week 1, week 2 (males only), week 4 and then every month of the studies. Tables 3 and Table 4 show the incidence of serum sodium concentrations below the normal range based on the pooled analysis of three phase 3 studies.

**Table 3: Incidence of Hyponatremia by Sex in Patients with Nocturia due to Nocturnal Polyuria (Studies 1, 2, and 3)<sup>1</sup>**

| Serum Sodium (mmol/L) | Women           |                               | Men             |                               |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
|                       | Placebo (N=171) | NOCDURNA 27.7 mcg/day (N=191) | Placebo (N=207) | NOCDURNA 55.3 mcg/day (N=192) |
| 130-134               | 7 (4%)          | 13 (7%)                       | 6 (3%)          | 33 (17%)                      |
| 126-129               | 0 (0%)          | 7 (4%)                        | 0 (0%)          | 1 (<1%)                       |
| ≤125                  | 1 (<1%)         | 0 (0%)                        | 0 (0%)          | 3 (2%)                        |

Some subjects received different doses over the course of Study 3 and are in more than one dose-group.

n is number observed post baseline

<sup>1</sup>Includes adverse reactions occurring during up to 3 months of treatment in patients who continued from Study 3 into Study 4

**Table 4: Incidence of Hyponatremia by Sex and Age in Patients with Nocturia due to Nocturnal Polyuria (Studies 1, 2 and 3)<sup>1</sup>**

| Serum Sodium (mmol/L) | Women <65 years |                               | Women ≥ 65 years |                              | Men < 65 years |                              | Men ≥ 65 years  |                              |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
|                       | Placebo (N=95)  | NOCDURNA 27.7 mcg/day (N=113) | Placebo (N=76)   | NOCDURNA 27.7 mcg/day (N=78) | Placebo (N=95) | NOCDURNA 55.3 mcg/day (N=98) | Placebo (n=112) | NOCDURNA 55.3 mcg/day (N=94) |
| 130-134               | 2 (2%)          | 4 (4%)                        | 5 (7%)           | 9 (12%)                      | 5 (5%)         | 11 (11%)                     | 1 (<1%)         | 22 (23%)                     |
| 126-129               | 0 (0%)          | 2 (2%)                        | 0 (0%)           | 5 (6%)                       | 0 (0%)         | 0 (0%)                       | 0 (0%)          | 1 (1%)                       |
| ≤125                  | 0 (0%)          | 0 (0%)                        | 1 (1%)           | 0 (0%)                       | 0 (0%)         | 0 (0%)                       | 0 (0%)          | 3 (3%)                       |

Some subjects received different doses over the course of study 3 and are in more than one dose-group.

n is number observed post baseline

<sup>1</sup>Includes adverse reactions occurring during up to 3 months of treatment in patients who continued from Study 3 into Study 4

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Drugs That May Increase the Risk of Hyponatremia

Concomitant use of NOCDURNA and loop diuretics or systemic or inhaled glucocorticoids is contraindicated because of the risk of severe hyponatremia [see *Boxed Warning, Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1)*]. NOCDURNA can be started or resumed three days or five half-lives after the glucocorticoid is discontinued, whichever is longer.

Drugs such as tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, chlorpromazine, opiate analgesics, thiazide diuretics, carbamazepine, lamotrigine, sulfonyleureas, particularly chlorpropamide, and NSAIDs may increase the risk of hyponatremia. Monitor serum sodium more frequently in patients taking NOCDURNA concomitantly with these drugs and when doses of these drugs are increased [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

NOCDURNA is not recommended for the treatment of nocturia in pregnant women. Nocturia is usually related to normal, physiologic changes during pregnancy that do not require treatment with NOCDURNA.

There are no data with NOCDURNA use in pregnant women to inform any drug-associated risks. No adverse developmental outcomes were observed in animal reproductive and developmental studies following administration of desmopressin acetate during organogenesis to pregnant rats and rabbits, at exposures 92- and 8-times, respectively, the maximum recommended dose in women, based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>) (*see Data*).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

Desmopressin acetate, administered during organogenesis did not cause fetal harm in teratology studies in rats at intravenous doses up to 238 mcg/kg/day or in rabbits at subcutaneous doses up to 10 mcg/kg/day, representing 92- and 8-times, respectively, the maximum recommended dose in women of 27.7 mcg, based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>).

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

Desmopressin is present in small amounts in human milk (*see Data*).

There is no information on the effects of desmopressin on the breastfed infant or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's need for NOCDURNA and any potential adverse effects on the breastfed child from NOCDURNA or from the underlying maternal condition.

#### Data

##### *Human Data*

The breast milk of lactating women was collected over 8 hours following desmopressin (300 mcg) administration using nasal spray. Based on the measured concentrations of desmopressin, the amounts of desmopressin that may be transferred to a breastfed infant correspond to 0.0001-0.0005% of the dose administered.

### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of NOCDURNA have not been established in pediatric patients.

## 8.5 Geriatric Use

A total of 562 subjects 65 years or older were enrolled in the clinical trials, about 48% of the study population.

Clinical studies of desmopressin have shown an increased risk of hyponatremia in patients 65 years of age or older compared to those younger than 65 years of age [see *Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)*].

## 8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of NOCDURNA is required for patients with an eGFR at or above 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. NOCDURNA is contraindicated in patients with an eGFR below 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [see *Contraindications (4)*].

## 10 OVERDOSAGE

Overdosage of desmopressin leads to an increased risk of prolonged fluid retention and hyponatremia. Signs of overdosage may include nausea, headache, drowsiness, confusion, and rapid weight gain due to fluid retention [See *Warnings and Precautions (5.1)*].

In case of overdosage, NOCDURNA must be discontinued, serum sodium assessed, and hyponatremia treated appropriately.

## 11 DESCRIPTION

NOCDURNA is a sublingual tablet containing desmopressin acetate, a synthetic analog of the endogenous pituitary hormone, 8-arginine vasopressin (ADH), an antidiuretic hormone. It is chemically defined as follows:

Molecular weight of 1183.34 with the following empirical formula:



1-(3-mercaptopropionic acid)-8-D-arginine vasopressin monoacetate (salt) trihydrate.

NOCDURNA (desmopressin acetate) sublingual tablets are available in two strengths. Each sublingual tablet contains 27.7 mcg or 55.3 mcg of desmopressin acetate, equivalent to 25 mcg or 50 mcg of desmopressin as free base, respectively. The inactive ingredients are gelatin, NF (fish source), mannitol, and anhydrous citric acid.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The antidiuretic effects of desmopressin are mediated by stimulation of vasopressin 2 (V2) receptors, thereby increasing water re-absorption in the kidneys, and reducing urine production.

### 12.2 Pharmacodynamics

In a pharmacodynamic study following sublingual administration of 60 mcg desmopressin (1.2 and 2.4 times the maximum recommended dose in men and women, respectively) with suppression of the endogenous vasopressin release by continuous intake of water, the mean time to onset of antidiuretic action was observed within 30 minutes and lasted 6 hours after dosing.

In a study in patients with nocturia due to nocturnal polyuria, the weight-corrected NOCDURNA dose that induced 50% maximum achievable drug effect on nocturnal urine volume (ED<sub>50</sub>) differed significantly between women and men. The ED<sub>50</sub> value for men was 2.7-fold (95% CI 1.3-8.1) higher than the value for women, corresponding to higher desmopressin sensitivity among women [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Dose, sex, age and renal impairment affect the risk of developing hyponatremia [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

### 12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of desmopressin following sublingual administration of NOCDURNA has not been characterized. The pharmacokinetic information provided below is from studies following sublingual administration of higher doses or intravenous injection of desmopressin.

#### Absorption

The overall mean absolute bioavailability of desmopressin administered sublingually (at doses of 200, 400 and 800 mcg, which represents 4, 8, and 16 times the maximum recommend dosage in men) was 0.25% (95% CI 0.21–0.31%).

#### Distribution

The volume of distribution of desmopressin after intravenous administration of 2 mcg is 26.5 L.

#### Elimination

The geometric mean terminal half-life is 2.8 hours.

#### *Metabolism*

*In vitro* studies in human liver microsome preparations have shown that desmopressin is not a substrate for the human CYP450 system.

### *Excretion*

Desmopressin is mainly excreted in the urine. After intravenous administration of 2 mcg, 52% of the dose was recovered in the urine within 24 hours as unchanged desmopressin.

### Drug Interaction Studies

In vitro studies in human liver microsome preparations have shown that desmopressin does not inhibit the human CYP450 system. No *in vivo* interaction studies have been performed with NOCDURNA.

### *Patients with Renal Impairment*

A pharmacokinetic study was conducted in subjects with normal renal function and patients with mild, moderate, and severe renal impairment (n=24, 6 subjects in each group) who received a single 2 mcg dose of desmopressin intravenous injection.

The geometric mean terminal half-life was 2.8 hours in subjects with normal renal function, and 4, 6.6, and 8.7 hours in patients with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively. In patients with mild, moderate and severe renal impairment, mean desmopressin area under the plasma drug concentration time curve (AUC) was 1.5-fold, 2.4-fold and 3.7-fold higher, respectively, compared to that of subjects with normal renal function [see *Contraindications (4)*, *Use in Specific Populations (8.6)*].

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Studies with desmopressin have not been performed to evaluate carcinogenic potential.

Desmopressin was not mutagenic in bacterial mutagenicity (Ames) and mouse lymphoma assays.

Animal studies with desmopressin showed no impairment of fertility in male and female rats at doses up to 200 mcg/kg/day.

## **14 CLINICAL STUDIES**

The efficacy of NOCDURNA in the treatment of adults with nocturia due to nocturnal polyuria was established in two 3-month randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trials in adults over 18 years of age. Study 1 enrolled only women and Study 2 enrolled only men. At baseline, patients were required to document at least two nocturnal voids per night in a consecutive 3-day diary collected during screening. Randomization for studies 1 and 2 was stratified by age group (<65 vs. ≥65 years). Subjects with severe daytime voiding dysfunction and other possible causes of nocturia (e.g., uncontrolled diabetes mellitus, obstructive sleep apnea) were excluded.

In Studies 1 and 2, the mean age was approximately 60 years and the ethnic/racial distribution was approximately 80% Caucasian, 20% African American, and 1% Asian.

In Study 1, a total of 237 women with nocturia due to nocturnal polyuria were randomized to receive either sublingual NOCDURNA 27.7 mcg (n=121) or placebo (n=116) every night approximately 1 hour prior to bedtime for 3 months. In Study 2, a total of 230 men with nocturia due to nocturnal polyuria were randomized to receive sublingual NOCDURNA 55.3 mcg (n=102) or placebo (n=128) every night approximately 1 hour prior to bedtime for 3 months. Nocturnal polyuria was defined as nighttime urine production exceeding one-third of the 24-hour urine production confirmed with a 24-hour urine frequency/volume chart.

The co-primary efficacy endpoints in each trial were 1) the change in number of nocturia episodes per night from baseline during the 3-month treatment period, and 2) 33% responder status during three months of treatment. A 33% responder was defined as a subject with a decrease of at least 33% in the mean number of nocturnal voids compared to baseline.

Many conditions can cause nocturia. The efficacy and safety of NOCDURNA have not been established for the treatment of all causes of nocturia. NOCDURNA is indicated only for patients who have nocturia due to nocturnal polyuria.

The results for the co-primary efficacy endpoints among patients with nocturia due to nocturnal polyuria are shown in Table 5.

**Table 5. Primary Efficacy Results in Subjects with Nocturia due to Nocturnal Polyuria in Studies 1 and 2 (mITT population)**

|                                                             | Women (Study 1)      |                                             | Men (Study 2)        |                                             |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|
|                                                             | Placebo<br>N=114     | NOCDURNA<br>27.7 mcg once<br>daily<br>N=118 | Placebo<br>N=128     | NOCDURNA<br>55.3 mcg once<br>daily<br>N=102 |
| Mean number of nocturnal voids                              |                      |                                             |                      |                                             |
| Baseline (mean)                                             | 2.9                  | 2.9                                         | 3.0                  | 3.0                                         |
| Change from baseline <sup>1</sup>                           | -1.2                 | -1.5                                        | -0.9                 | -1.3                                        |
| Difference from placebo <sup>1</sup><br>95% CI <sup>1</sup> | -0.3<br>(-0.5, -0.1) |                                             | -0.4<br>(-0.6, -0.2) |                                             |
| 33% responder status                                        |                      |                                             |                      |                                             |
| Probability <sup>2</sup>                                    | 0.62                 | 0.78                                        | 0.50                 | 0.67                                        |
| Odds Ratio <sup>2</sup><br>95% CI <sup>2</sup>              | 2.15<br>(1.36, 3.41) |                                             | 2.02<br>(1.30, 3.14) |                                             |

mITT: modified Intent-to-Treat (including all randomized patients who received at least one dose of study drug)

CI = confidence interval

<sup>1</sup> Repeated measures ANCOVA of change from baseline at Week 1, Month 1, Month 2 and Month 3, adjusted for age stratification factor (<65, ≥65 years), visit, and baseline nocturnal voids

<sup>2</sup> GEE Method for 33% responder status at Week 1, Month 1, Month 2 and Month 3, adjusted for age stratification factor (<65, ≥65 years), visit, and baseline nocturnal voids

To help interpret the clinical meaningfulness of the efficacy findings, results of the additional analyses for the percentage of nights during the 3-month treatment period with no nocturia and the percentage of nights during the 3-month treatment period with at most one nocturia episode, are displayed in Table 6.

**Table 6 Summary of Additional Analysis Results in Subjects with Nocturia due to Nocturnal Polyuria in Studies 1 and 2 (mITT population)**

|                                                             | <b>Women (Study 1)</b>   |                                                        | <b>Men (Study 2)</b>     |                                                        |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                             | <b>Placebo<br/>N=114</b> | <b>NOC DURNA<br/>27.7 mcg once<br/>daily<br/>N=118</b> | <b>Placebo<br/>N=128</b> | <b>NOC DURNA<br/>55.3 mcg once<br/>daily<br/>N=102</b> |
| <b>Percentage of nights with at most one nocturnal void</b> |                          |                                                        |                          |                                                        |
| Baseline (mean)                                             | 0%                       | 1%                                                     | 1%                       | 0%                                                     |
| Percentage <sup>1</sup>                                     | 45%                      | 58%                                                    | 32%                      | 44%                                                    |
| Difference from placebo <sup>1</sup>                        |                          | 13%                                                    |                          | 11%                                                    |
| 95% CI <sup>1</sup>                                         |                          | (4%, 21%)                                              |                          | (3%, 20%)                                              |
| <b>Percentage of nights with no nocturnal voids</b>         |                          |                                                        |                          |                                                        |
| Baseline (mean)                                             | 0%                       | 0%                                                     | 0%                       | 0%                                                     |
| Percentage <sup>1</sup>                                     | 15%                      | 19%                                                    | 7%                       | 15%                                                    |
| Difference from placebo <sup>1</sup>                        |                          | 4%                                                     |                          | 9%                                                     |
| 95% CI <sup>1</sup>                                         |                          | (-3%, 11%)                                             |                          | (4%, 14%)                                              |

mITT: modified Intent-to-Treat (including all randomized patients who received at least one dose of study drug)

CI: confidence interval

<sup>1</sup> ANCOVA model adjusted for treatment, age stratification factor (<65, ≥65 years), and baseline nocturnal voids

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NOC DURNA (desmopressin acetate) sublingual tablets are available as:

27.7 mcg of desmopressin acetate (equivalent to 25 mcg of desmopressin): White, round, sublingual tablet with “25” on one side.

NDC 55566-5050-1 Carton of 30 sublingual tablets (3 blister packs with 10 tablets each)

55.3 mcg of desmopressin acetate (equivalent to 50 mcg of desmopressin): White, round, sublingual tablet with “50” on one side.

NDC 55566-5070-1 Carton of 30 sublingual tablets (3 blister packs with 10 tablets each)

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted between 15° and 30°C (59° and 86°F) [See USP Controlled Room Temperature]. Keep in original package to protect from moisture and light. Use immediately upon opening individual tablet blister.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Fluid Restriction, Hyponatremia, Sodium Monitoring and Acute Illnesses

- Instruct patients to place one tablet under the tongue one hour before bedtime and to empty their bladder immediately prior to bedtime. The tablet should remain under the tongue until it dissolves. [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- Advise patients to limit fluid intake to a minimum starting one hour prior to NOCDURNA administration and for eight hours following NOCDURNA administration. Advise patients to avoid caffeine and alcohol before bedtime [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Inform patients that NOCDURNA may cause severe hyponatremia, which may be lifethreatening, if it is not promptly diagnosed and treated. Inform them about the signs and symptoms associated with hyponatremia, to undergo recommended serum sodium measurements, and to inform their health care provider about new medications [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Inform patients that NOCDURNA should be stopped during acute intercurrent illnesses that cause fluid or electrolyte imbalance [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

#### 1.6.2.4 米国添付文書日本語訳

##### 警告：低ナトリウム血症

本剤により低ナトリウム血症が生じる可能性がある。重度の低ナトリウム血症では、痙攣、昏睡、呼吸停止、または死亡に至り、生命を脅かすことがある [\[警告および使用上の注意 \(5.1\) 参照\]](#)。

本剤は、水分を過度に摂取している患者、水分または電解質のバランスを崩す可能性のある疾患を有する患者、およびループ利尿薬あるいは全身または吸入グルココルチコイドを使用している患者など、重度の低ナトリウム血症のリスクが高い患者では禁忌である [\[禁忌 \(4\) ならびに警告および使用上の注意 \(5.1\) 参照\]](#)。

本剤投与開始前または再開前には、血清ナトリウム濃度が正常であることを確認すること。投与開始後 7 日以内および投与開始の約 1 ヶ月後、ならびに投与中は定期的に血清ナトリウム値を測定すること。65 歳以上の患者および低ナトリウム血症のリスクが高い患者では、血清ナトリウム値のモニタリング頻度を上げること [\[用法及び用量 \(2.2\) ならびに警告および使用上の注意 \(5.1\) 参照\]](#)。

低ナトリウム血症を認めた場合は、本剤を一時的または永久に中止する必要がある可能性がある [\[警告および使用上の注意 \(5.1\) 参照\]](#)。

## 1 効能又は効果

本剤は、排尿のため夜間に 2 回以上起きる成人における夜間多尿による夜間頻尿の治療を適応とする。

本剤の臨床試験では、夜間の尿量が 24 時間尿量の 3 分の 1 を超えることを夜間多尿と定義した。

本剤投与開始前：

- 就寝前の過度の水分摂取など、夜間頻尿の原因の有無について患者を評価し、夜間頻尿の治療可能なその他の原因について対処する。
- 以前に評価を実施していない場合には、24 時間の蓄尿を行い夜間多尿の診断を確定する。

## 2 用法及び用量

### 2.1 推奨用量

本剤の開始または再開前には血清ナトリウム濃度を評価し、血清ナトリウム濃度が正常である患者でのみ本剤を開始または再開する [\[警告および使用上の注意 \(5.1\)、禁忌 \(4\) 参照\]](#)。

本剤の推奨用量：

- 女性：1 日 1 回 27.7 µg を就寝 1 時間前に水なしで舌下に投与する。
- 男性：1 日 1 回 55.3 µg を就寝 1 時間前に水なしで舌下に投与する。

錠剤は、完全に溶けるまで舌下に保持すること。

女性は本剤の作用に対する感受性が比較的高く、臨床試験では 55.3 µg の用量に伴う低ナトリウム血症のリスクが高かったため、女性での推奨用量は男性よりも低い。

患者には、就寝の直前に排尿を済ませるよう指示すること。投与の 1 時間前から投与後 8 時間までは水分摂取を最小限に制限すること [警告および使用上の注意 (5.1) ならびに患者カウンセリング情報 (17) 参照]。

## 2.2 ナトリウム値のモニタリング

本剤投与開始前または再開前には、血清ナトリウム濃度が正常であることを確認すること。本剤は、低ナトリウム血症または低ナトリウム血症の既往歴を有する患者では禁忌である [禁忌 (4) 参照]。

投与開始または再開後 1 週間以内および 1 ヶ月後に再度、血清ナトリウム濃度を確認すること。

臨床的に必要である場合には、本剤投与中に血清ナトリウム値を定期的にモニタリングする。65 歳以上の患者および低ナトリウム血症のリスクがある患者では、より頻回の血清ナトリウム値のモニタリングを推奨する。

患者が低ナトリウム血症を発症した場合には、本剤を一時的または永久に中止する必要がある可能性がある。低ナトリウム血症の持続時間および重症度を含めた臨床状況に応じて、低ナトリウム血症の治療を開始する [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。

## 3 剤型および含量

舌下錠：

- デスモプレシン酢酸塩 27.7 µg (デスモプレシン 25 µg に相当)：白色、円形であり、一方の面に 25 の印がある。
- デスモプレシン酢酸塩 55.3 µg (デスモプレシン 50 µg に相当)：白色、円形であり、一方の面に 50 の印がある。

## 4 禁忌

低ナトリウム血症のリスクが高いため、以下の病態を有する患者では本剤は禁忌である：

- 低ナトリウム血症または低ナトリウム血症の既往歴 [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。
- 多飲症
- ループ利尿薬の併用 [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]
- 全身または吸入グルココルチコイドの併用 [警告および使用上の注意 (5.2)、薬物相互作用 (7.1) 参照]
- 推算糸球体濾過量 (eGFR) が 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害 [特定の背景を有する患者に関する注意 (8.6) および臨床薬理 (12.3) 参照]。
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の既往歴またはその疑い。
- 胃腸炎、塩類喪失性腎症、または全身性感染症など、水分または電解質のバランスが崩れる可能性のある疾患に罹患している患者

体液貯留により基礎疾患増悪のリスクが高まるため、以下の病態を有する患者では本剤は禁忌である：

- 心不全 [\[警告および使用上の注意 \(5.2\) 参照\]](#)
- コントロール不良の高血圧

## 5 警告および使用上の注意

### 5.1 低ナトリウム血症

本剤により低ナトリウム血症が生じる可能性がある [\[枠囲警告および副作用 \(6.1\) 参照\]](#)。重度の低ナトリウム血症は、速やかに診断および治療を行わないと痙攣、昏睡、呼吸停止、または死亡に至り、生命を脅かすことがある。

本剤は、水分を過度に摂取している患者、水分または電解質のバランスを崩す可能性のある疾患を有する患者、およびループ利尿薬あるいは全身または吸入グルココルチコイドを使用している患者など、重度の低ナトリウム血症のリスクが高い患者では禁忌である [\[禁忌 \(4\)、および相互作用 \(7.1\) 参照\]](#)。

本剤投与開始前または再開前には、血清ナトリウム濃度が正常であることを確認すること。

投与の1時間前から投与後8時間までは水分摂取を最小限に制限すること。水分摂取を制限せずに本剤を使用した場合には、体液貯留および低ナトリウム血症に至るおそれがある。就寝前にはカフェインまたはアルコールを含む飲料を避けるよう患者に指導すること。本剤投与開始後1週間以内および投与開始の約1ヵ月後、ならびにその後は定期的に血清ナトリウム濃度を測定すること。血清ナトリウムのモニタリング頻度は、患者の低ナトリウム血症のリスクに応じて定めること。低ナトリウム血症の発現率は、若年患者よりも65歳以上の患者の方が高かった。65歳以上の患者または三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、クロルプロマジン、オピオイド鎮痛薬、カルバマゼピン、ラモトリジン、サイアザイド系利尿薬、およびクロルプロパミドなどの低ナトリウム血症のリスクを増大させる可能性のある薬剤を併用している患者では、より頻回のモニタリングを推奨する [\[相互作用 \(7.1\) 参照\]](#)。

低ナトリウム血症を認めた場合は、本剤を一時的または永久に中止する必要がある可能性がある。低ナトリウム血症の持続時間および重症度を含めた臨床状況に応じて、低ナトリウム血症の治療を開始する。

女性は本剤の作用に対する感受性が男性よりも高い [\[臨床薬理 \(12.2\) 参照\]](#)。臨床試験では 55.3 µg の用量に伴う低ナトリウム血症のリスクが高かったため、女性に対してはより低い投与量を推奨する。

### 5.2 体液貯留

本剤により体液貯留が生じることがあり、その結果体液状態の影響を受けやすい基礎疾患が増悪する可能性がある。このため、心不全またはコントロール不良の高血圧を有する患者では、本剤は禁忌である [\[禁忌 \(4\) 参照\]](#)。また、頭蓋内圧亢進のリスクがある患者または尿閉の既往歴のある患者では、本剤は推奨されない。

## 6 副作用

以下の副作用については、本添付文書の別の項で詳細を記載する：

- 低ナトリウム血症 [\[枠囲警告ならびに警告および使用上の注意 \(5.1\) 参照\]](#)

### 6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で広く行われるため、ある薬剤の臨床試験で発現した副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、また実臨床で観察される発現率を反映していない可能性がある。

安全性データベースには、本剤に関する 3 件の二重盲検プラセボ対照多施設共同無作為化試験と 1 件の非盲検延長試験が含まれる。試験 1 (CS40) (NCT01262456) には女性のみ、試験 2 (CS41) (NCT01223937) には男性のみが参加し、試験 3 (CS29) (NCT00477490) には男性と女性が参加した。試験 4 (CS31) (NCT00615836) は、試験 3 の延長試験（最大 3 年間）であった [\[臨床成績 \(14\) 参照\]](#)。

ベースライン時点では、本剤 27.7 µg/日を投与した女性 196 例、プラセボを投与した女性 173 例、本剤 55.3 µg/日を投与した男性 195 例、プラセボを投与した男性 213 例が夜間多尿による夜間頻尿を呈し、一晚あたりの夜間排尿回数は 2 回以上であった。本剤 27.7 µg を投与した女性の平均年齢は 59 歳であり、42%が 65 歳以上であった。また、本剤 55.3 µg を投与した男性の平均年齢は 62 歳であり、50%が 65 歳以上であった。夜間多尿による夜間頻尿を呈する母集団のうち、白人が 81%、黒人が 17%、アジア人が 1%を占め、ヒスパニック系は 12%であった。

抗ムスカリン薬、α遮断薬、およびα-リダクターゼ阻害薬の併用は、試験参加前の用量が安定している患者では許可された。重篤な副作用は、本剤 55.3 µg を投与した男性で報告された低ナトリウム血症 2 件であった。この 2 件の副作用は、血清ナトリウム値が 125 mmol/L 以下となった全例を重篤な副作用として報告した試験で報告された。

#### 中止に至った副作用

夜間多尿による夜間頻尿を有する女性の副作用による中止率は、本剤 27.7 µg 投与群で 3%、プラセボ群で 2%であった。夜間多尿による夜間頻尿を有する男性の副作用による中止率は、本剤 55.3 µg 投与群で 4%、プラセボ群で 3%であった。

[表 1](#)に、夜間多尿による夜間頻尿を有する患者における投与中止に至った最も発現頻度の高い副作用を示す。

**表 1： 夜間多尿による夜間頻尿を有する患者における投与中止に至った最も発現頻度の高い (≥ 2 件) 副作用 (試験 1、2、3) <sup>1</sup>**

| 副作用                      | 女性              |                             | 男性              |                             |
|--------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
|                          | プラセボ<br>(N=173) | ノクダーナ<br>27.7 µg<br>(N=196) | プラセボ<br>(N=213) | ノクダーナ<br>55.3 µg<br>(N=195) |
| 低ナトリウム血症または<br>血中ナトリウム減少 | 1 (<1%)         | 1 (<1%)                     | 0               | 4 (2.1%)                    |

<sup>1</sup> 試験 3 から試験 4 に継続した患者で最大 3 カ月の投与中に発現した副作用を含む。

### 最も発現頻度の高い副作用

表 2 に、試験 1、2、3 において夜間多尿による夜間頻尿を有する患者で発現した最も発現頻度の高い副作用を示す。27.7 µg/日および 55.3 µg/日の両方で報告された最も発現頻度の高い副作用は、口内乾燥、低ナトリウム血症または血中ナトリウム減少、および浮動性めまいであった。

口内乾燥の発現率が高くなっているのは、試験 3 (CS29) で口内乾燥について特別な質問が行われたことの影響を受けているものと思われる。副作用が自発的に報告された試験 1 および試験 2 では、発現率は 4% 以下であった。

表 2： 夜間多尿による夜間頻尿を有する患者における発現頻度の高い副作用（ノクダーナ投与患者の 2% 超で報告され、プラセボ群よりもいずれかの投与群の発現率が高い副作用）（試験 1、2、3）<sup>1</sup>

| 副作用                      | 女性              |                             | 男性              |                             |
|--------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
|                          | プラセボ<br>(N=173) | ノクダーナ<br>27.7 µg<br>(N=196) | プラセボ<br>(N=213) | ノクダーナ<br>55.3 µg<br>(N=195) |
| 口内乾燥                     | 19 (11%)        | 23 (12%)                    | 27 (13%)        | 27 (14%)                    |
| 低ナトリウム血症または<br>血中ナトリウム減少 | 3 (2%)          | 6 (3%)                      | 1 (<1%)         | 8 (4%)                      |
| 頭痛                       | 5 (3%)          | 4 (2%)                      | 3 (1%)          | 7 (4%)                      |
| 浮動性めまい                   | 0               | 3 (2%)                      | 1 (<1%)         | 5 (3%)                      |

<sup>1</sup> 試験 3 から試験 4 に継続した患者で最大 3 ヶ月の投与中に発現した副作用を含む。

### 低ナトリウム血症

スクリーニング中、ベースライン時点、および投与中の全来院時（Day 4、Week 1、Week 2 [男性のみ]、Week 4、およびその後毎月）に血清ナトリウム値を測定した。表 3 および表 4 に、3 件の第 III 相試験の併合解析から、正常範囲を下回る血清ナトリウム濃度の発現率を示す。

表 3： 夜間多尿による夜間頻尿を有する患者の性別ごとの低ナトリウム血症の発現率（試験 1、2、3）<sup>1</sup>

| 血清ナトリウム<br>(mmol/L) | 女性              |                               | 男性              |                               |
|---------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
|                     | プラセボ<br>(N=171) | ノクダーナ<br>27.7 µg/日<br>(N=191) | プラセボ<br>(N=207) | ノクダーナ<br>55.3 µg/日<br>(N=192) |
| 130-134             | 7 (4%)          | 13 (7%)                       | 6 (3%)          | 33 (17%)                      |
| 126-129             | 0 (0%)          | 7 (4%)                        | 0 (0%)          | 1 (<1%)                       |
| ≤125                | 1 (<1%)         | 0 (0%)                        | 0 (0%)          | 3 (2%)                        |

一部の被験者は、試験 3 の間は異なる用量の投与を受けたため、複数の投与群に算入されている。

n はベースライン後に確認された人数を示す

<sup>1</sup> 試験 3 から試験 4 に継続した患者で最大 3 ヶ月の投与中に発現した副作用を含む。

表 4： 夜間多尿による夜間頻尿を有する患者の性別および年齢ごとの低ナトリウム血症の発現率（試験 1、2、3）<sup>1</sup>

| 血清<br>ナトリウム<br>(mmol/L) | 女性<br>65 歳未満   |                               | 女性<br>65 歳以上   |                              | 男性<br>65 歳未満   |                              | 男性<br>65 歳以上    |                              |
|-------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
|                         | プラセボ<br>(N=95) | ノクダーナ<br>27.7 µg/日<br>(N=113) | プラセボ<br>(N=76) | ノクダーナ<br>27.7 µg/日<br>(N=78) | プラセボ<br>(N=95) | ノクダーナ<br>55.3 µg/日<br>(N=98) | プラセボ<br>(N=112) | ノクダーナ<br>55.3 µg/日<br>(N=94) |
| 130-134                 | 2 (2%)         | 4 (4%)                        | 5 (7%)         | 9 (12%)                      | 5 (5%)         | 11 (11%)                     | 1 (<1%)         | 22 (23%)                     |
| 126-129                 | 0 (0%)         | 2 (2%)                        | 0 (0%)         | 5 (6%)                       | 0 (0%)         | 0 (0%)                       | 0 (0%)          | 1 (1%)                       |
| ≤125                    | 0 (0%)         | 0 (0%)                        | 1 (1%)         | 0 (0%)                       | 0 (0%)         | 0 (0%)                       | 0 (0%)          | 3 (3%)                       |

一部の被験者は、試験 3 の間は異なる用量の投与を受けたため、複数の投与群に算入されている。

n はベースライン後に確認された人数を示す

<sup>1</sup> 試験 3 から試験 4 に継続した患者で最大 3 ヶ月の投与中に発現した副作用を含む。

## 7 相互作用

### 7.1 低ナトリウム血症のリスクを増大させるおそれのある薬剤

重度の低ナトリウム血症のリスクがあるため、本剤とループ利尿薬あるいは全身または吸入グルココルチコイドとの併用は禁忌である [[枠囲警告](#)、[禁忌 \(4\)](#)]、ならびに[警告及び使用上の注意 \(5.1\) 参照](#)。本剤は、グルココルチコイドの中止から 3 日または 5 半減期のうちいずれか長い期間を経過後に開始または再開することができる。

三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、クロルプロマジン、オピオイド鎮痛薬、サイアザイド系利尿薬、カルバマゼピン、ラモトリジン、スルホニル尿素、特にクロルプロパミド、および NSAID などの医薬品は、低ナトリウム血症のリスクを増大させるおそれがある。以上の薬剤を本剤と併用している患者および以上の薬剤を増量する際には、血清ナトリウム値のモニタリング頻度を上げること [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。

## 8 特定の背景を有する患者に関する注意

### 8.1 妊婦

#### リスクの概要

妊婦における夜間頻尿の治療には本剤を推奨しない。夜間頻尿は通常妊娠中の正常な生理学的変化に関連するものであり、本剤を用いた治療は不要である。

妊婦での本剤使用に関するデータは存在しないため、薬剤関連リスクに関する情報は提供できない。動物における生殖試験および発生試験では、妊娠ラットおよび妊娠ウサギの器官形成期に、デスモプレシン酢酸塩を女性での最大推奨用量のそれぞれ 92 倍および 8 倍の曝露量（体表面積 [mg/m<sup>2</sup>] に基づく）で投与したが、発達に関する有害転帰は認められなかった（[データ参照](#)）。

米国の一般集団では、主要な先天異常および流産の推定背景リスクは、臨床的に確認された妊娠のそれぞれ 2%～4%および 15%～20%である。

#### データ

##### 動物データ

器官形成期投与試験では、デスモプレシン酢酸塩をラットに最大 238 µg/kg/日静脈内投与またはウサギに最大 10 µg/kg/日皮下投与したが（それぞれ体表面積 [mg/m<sup>2</sup>] に基づき女性での最大推奨用量

[27.7 µg] の 92 倍および 8 倍に相当)、器官形成期の投与は胎仔に有害作用を及ぼさなかった。

## 8.2 授乳婦

### リスクの概要

デスモプレシンはヒト母乳中に少量検出されている (データ参照)。

デスモプレシンが母乳栄養児または母乳産生に及ぼす作用に関するデータは存在しない。授乳が発達および健康に及ぼす利益を、母親の本剤の必要性および本剤または母親の基礎疾患が母乳栄養児に及ぼす潜在的な有害作用と勘案する必要がある。

### データ

#### ヒトでのデータ

デスモプレシン (300 µg) を経鼻投与後、授乳婦の母乳を 8 時間にわたり収集した。デスモプレシンの測定濃度によると、母乳栄養児に移行するデスモプレシンの量は、投与量の 0.0001~0.0005%に相当すると考えられる。

## 8.4 小児等への投与

小児患者では、本剤の安全性および有効性は確立していない。

## 8.5 高齢者への投与

臨床試験には、65 歳以上の被験者が試験集団の約 48%に相当する計 562 例参加した。

デスモプレシンの臨床試験において、65 歳以上の患者では、65 歳未満の患者よりも低ナトリウム血症のリスクが増大することが示された [警告および使用上の注意 (5.1) および副作用 (6.1) 参照]。

## 8.6 腎機能障害

eGFR が 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の患者では、本剤の用量調整は不要である。eGFR が 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者では、本剤は禁忌である [禁忌 (4) 参照]。

## 10 過量投与

デスモプレシンの過量投与により、体液貯留および低ナトリウム血症が遷延するリスクが増大する。過量投与の徴候には、悪心、頭痛、傾眠、錯乱、および体液貯留による急速な体重増加などがある [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。

過量投与が生じた場合には、本剤投与を中止して血清ナトリウム値を評価し、低ナトリウム血症に対する適切な治療を行うこと。

## 11 組織・性状

本剤はデスモプレシン酢酸塩を含有する舌下錠である。デスモプレシン酢酸塩は、内因性下垂体ホルモンである抗利尿ホルモン 8-アルギニンバソプレシン（ADH）の合成誘導体である。本剤の化学的定義は以下の通りである：

分子量は 1183.34 であり、実験式は以下の通りである：

C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>N<sub>14</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・3H<sub>2</sub>O

SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>・CH<sub>3</sub>COOH・3H<sub>2</sub>O

1-(3-mercaptopropionic acid)-8-D-arginine vasopressin monoacetate (salt) trihydrate.

ノクダーナ（デスモプレシン酢酸塩）舌下錠は、2 種類の含量が市販されている。舌下錠 1 錠中に、デスモプレシン遊離塩基として 25 µg または 50 µg に相当するデスモプレシン酢酸塩 27.7 µg または 55.3 µg を含有する。医薬品添加物は、ゼラチン、NF（魚由来）、マンニトール、および無水クエン酸である。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

デスモプレシンの抗利尿作用は、バソプレシン 2（V<sub>2</sub>）受容体に作用し、腎での水の再吸収を増加させ、尿生産量を抑制することにより生じる。

### 12.2 薬力学

デスモプレシン 60 µg（男性および女性での最大推奨用量のそれぞれ 1.2 倍および 2.4 倍）の舌下投与とともに、持続的な水分摂取によりバソプレシンの内因性放出を抑制した薬力学試験では、抗利尿作用の発現は平均 30 分以内に認められ、投与後 6 時間持続した。

夜間多尿による夜間頻尿を有する患者を対象とした試験では、夜間尿量に対して最大 50%の効果を発揮する体重補正後の投与量（ED<sub>50</sub>）は、男女間で有意差があった。男性では、ED<sub>50</sub>の値は女性よりも 2.7 倍（95%CI：1.3～8.1）高く、これは女性がデスモプレシンに対して高い感受性を有することを示している [用法及び用量 (2.1) 参照]。

投与量、性別、および腎機能障害は、低ナトリウム血症の発症リスクに影響を及ぼす [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。

### 12.3 薬物動態

本剤舌下投与後のデスモプレシンの薬物動態は明らかにされていない。薬物動態に関して以下に示す情報は、高用量を舌下投与した、またはデスモプレシンを静脈内投与した試験から得たものである。

#### 吸収

デスモプレシンを男性での最大推奨用量の 4、8、16 倍に相当する 200、400、800 µg の用量で舌下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、平均 0.25%（95%CI：0.21～0.31%）であった。

#### 分布

2 µg を静脈内投与したときのデスモプレシンの分布容積は、26.5 L である。

#### 消失

消失半減期の幾何平均値は 2.8 時間である。

## 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、デスモプレシンはヒト CYP450 システムの基質ではないことが示された。

## 排泄

デスモプレシンは主に尿中に排泄される。2 µg を静脈内投与したとき、投与量の 52% が 24 時間以内にデスモプレシン未変化体として尿中に回収された。

## 薬物相互作用試験

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、デスモプレシンはヒト CYP450 システムを阻害しないことが示された。本剤では *in vivo* 相互作用試験は実施していない。

## 腎機能障害患者

腎機能が正常な被験者ならびに軽度、中等度、および重度の腎機能障害患者（n=24、各群 6 例）を対象に薬物動態試験を実施し、デスモプレシン 2 µg を単回静脈内投与した。

消失半減期の幾何平均値は、腎機能が正常な被験者では 2.8 時間であり、軽度、中等度、および重度の腎機能障害患者では、それぞれ 4 時間、6.6 時間、および 8.7 時間であった。軽度、中等度、および重度の腎機能障害患者では、デスモプレシンの平均血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）は、腎機能が正常な被験者に比べてそれぞれ 1.5 倍、2.4 倍、および 3.7 倍増加した [禁忌 (4)、特定の背景を有する患者に関する注意 (8.6) 参照]。

## 13. 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能の低下

デスモプレシンではがん原性を評価する試験は実施していない。

細菌を用いた変異原性試験（エイムス試験）およびマウスリンフォーマ試験では、デスモプレシンに変異原性は認められなかった。

デスモプレシンを用いた動物試験では、200 µg/kg/日までの用量では雌雄ラットに生殖能障害は認められなかった。

## 14 臨床成績

18 歳超の成人を対象とした 2 件の 3 ヶ月無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で、夜間多尿による夜間頻尿を有する成人の治療における本剤の有効性が確立された。試験 1 には女性のみ、試験 2 には男性のみが参加した。ベースライン時点で、患者はスクリーニング期間中に収集した連続 3 日間の日誌で 1 晩につき 2 回以上の夜間排尿が記録されている必要があった。試験 1 および 2 では、年齢群（65 歳未満と 65 歳以上）で層別化して無作為化を実施した。日中に重度の排尿機能障害を有する被験者および夜間頻尿の別の原因（コントロール不良の糖尿病、閉塞性睡眠時無呼吸など）がある可能性のある被験者は除外した。

試験 1 および試験 2 では、平均年齢は約 60 歳、民族／人種分布は約 80% が白人、20% がアフリカ系アメリカ人、1% がアジア人であった。

試験 1 では、夜間多尿による夜間頻尿を有する女性 237 例を、本剤 27.7 µg（n=121）またはプラセボ（n=116）を 3 ヶ月間毎晩就寝の約 1 時間前に舌下投与する群に無作為に割り付けた。試験 2 では、夜間多尿による夜間頻尿を有する男性 230 例を、本剤 55.3 µg（n=102）またはプラセボ（n=128）を 3 ヶ月間毎晩就寝の約 1 時間前に舌下投与する群に無作為に割り付けた。夜間多尿は、夜間の尿量が 24 時

間尿量の 3 分の 1 を超えることが 24 時間排尿頻度／尿量チャートで確認されることと定義した。

各試験における有効性の複合主要評価項目は、1) 3 ヶ月間の治療期間における夜間排尿回数のベースラインからの変化量、2) 3 ヶ月間の治療期間における 33%反応例であった。33%反応例は、平均夜間排尿回数がベースラインよりも 33%以上減少した被験者と定義した。

様々な原因で夜間頻尿は引き起こされるが、本剤の有効性および安全性は、夜間頻尿のあらゆる原因の治療に対して確立されているわけではない。本剤は、夜間多尿を伴う夜間頻尿を有する患者にのみ適応される。

夜間多尿による夜間頻尿を有する患者での有効性の複合主要評価項目の結果を表 5 に示す。

表 5： 夜間多尿による夜間頻尿を有する被験者の試験 1 および試験 2 での有効性の主要評価項目の結果 (mITT 集団)

|                                                | 女性（試験 1）                 |                                   | 男性（試験 2）                 |                                   |
|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
|                                                | プラセボ<br><br>N=114        | ノクダーナ<br>1 日 1 回 27.7 µg<br>N=118 | プラセボ<br><br>N=128        | ノクダーナ<br>1 日 1 回 55.3 µg<br>N=102 |
| 平均夜間排尿回数                                       |                          |                                   |                          |                                   |
| ベースライン（平均）                                     | 2.9                      | 2.9                               | 3.0                      | 3.0                               |
| ベースラインからの変化量 <sup>1</sup>                      | -1.2                     | -1.5                              | -0.9                     | -1.3                              |
| プラセボとの差 <sup>1</sup><br><br>95%CI <sup>1</sup> | -0.3<br><br>(-0.5, -0.1) |                                   | -0.4<br><br>(-0.6, -0.2) |                                   |
| 33%反応例                                         |                          |                                   |                          |                                   |
| 確率 <sup>2</sup>                                | 0.62                     | 0.78                              | 0.50                     | 0.67                              |
| オッズ比 <sup>2</sup><br><br>95%CI <sup>2</sup>    | 2.15<br><br>(1.36, 3.41) |                                   | 2.02<br><br>(1.30, 3.14) |                                   |

mITT：modified Intent-to-Treat（治験薬を 1 回以上投与された無作為化患者全例を含む）、CI=信頼区間

<sup>1</sup> 年齢層別化因子（65 歳未満と 65 歳以上）、来院、およびベースラインの夜間排尿回数で補正した Week 1、Month 1、Month 2、および Month 3 でのベースラインからの変化量については反復測定 ANCOVA を用いた

<sup>2</sup> 年齢層別化因子（65 歳未満と 65 歳以上）、来院、およびベースラインの夜間排尿回数で補正した Week 1、Month 1、Month 2、および Month 3 での 33%反応例については GEE 法を用いた

有効性に関する知見の臨床的意味の解釈に役立つよう、3 ヶ月の投与期間における夜間頻尿のない夜の割合および 3 ヶ月の投与期間において夜間頻尿回数が最大 1 回の夜の割合に関する追加解析の結果を表 6 に示す。

表 6： 夜間多尿による夜間頻尿を有する被験者の試験 1 および試験 2 での追加解析の要約 (mITT 集団)

|                      | 女性 (試験 1)     |                                   | 男性 (試験 2)     |                                   |
|----------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------|
|                      | プラセボ<br>N=114 | ノクダーナ<br>1 日 1 回 27.7 µg<br>N=118 | プラセボ<br>N=128 | ノクダーナ<br>1 日 1 回 55.3 µg<br>N=102 |
| 夜間排尿回数が最大 1 回の夜の割合   |               |                                   |               |                                   |
| ベースライン (平均)          | 0%            | 1%                                | 1%            | 0%                                |
| 割合 <sup>1</sup>      | 45%           | 58%                               | 32%           | 44%                               |
| プラセボとの差 <sup>1</sup> |               | 13%                               |               | 11%                               |
| 95%CI <sup>1</sup>   |               | (4%, 21%)                         |               | (3%, 20%)                         |
| 夜間排尿のない夜の割合          |               |                                   |               |                                   |
| ベースライン (平均)          | 0%            | 0%                                | 0%            | 0%                                |
| 割合 <sup>1</sup>      | 15%           | 19%                               | 7%            | 15%                               |
| プラセボとの差 <sup>1</sup> |               | 4%                                |               | 9%                                |
| 95%CI <sup>1</sup>   |               | (-3%, 11%)                        |               | (4%, 14%)                         |

mITT：modified Intent-to-Treat (治験薬を 1 回以上投与された無作為化患者全例を含む)、CI：信頼区間

<sup>1</sup> 投与、年齢層別化因子 (65 歳未満と 65 歳以上)、およびベースラインの夜間排尿回数で補正した ANCOVA モデル

## 16 包装/貯法および取扱い

ノクダーナ (デスモプレシン酢酸塩) 舌下錠は、以下の剤型が市販されている：

デスモプレシン酢酸塩 27.7 µg (デスモプレシン 25 µg に相当)：白色で円形の舌下錠であり、一方の面に「25」の印がある。

NDC 55566-5050-1 1 箱に舌下錠 30 錠入り (10 錠入りのブリスター包装 3 パック)

デスモプレシン酢酸塩 55.3 µg (デスモプレシン 50 µg に相当)：白色で円形の舌下錠であり、一方の面に「50」の印がある。

NDC 55566-5070-1 1 箱に舌下錠 30 錠入り (10 錠入りのブリスター包装 3 パック)

20°C～25°C (68°F～77°F) で保管する。15°C～30°C (59°F～86°F) の一時的変動は許容される [USP (米国薬局方) の Controlled Room Temperature 参照]。湿度および光から保護するため、包装されたままの状態での保管すること。使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

## 17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済の患者向け添付文書 (医薬品ガイド) を読むよう患者に指導すること。

水分摂取の制限、低ナトリウム血症、ナトリウム値のモニタリング、および急性疾患

- 患者には、就寝 1 時間前に 1 錠を舌下に置き、就寝の直前には排尿を済ませるよう指示すること。錠剤は溶けるまで舌下に保持すること [用法及び用量 (2.1) 参照]。

- 本剤投与の 1 時間前から投与後 8 時間は水分摂取を最小限に制限するよう患者に指導すること。就寝前にはカフェインまたはアルコールを避けるよう患者に指導すること [〔警告および使用上の注意 \(5.1\) 参照〕](#)。
- 本剤により重度の低ナトリウム血症が生じる可能性があり、速やかに診断および治療を行わないと生命を脅かすおそれがある旨を患者に知らせること。低ナトリウム血症に伴う徴候および症状について患者に伝えること。また、推奨される血清ナトリウムの測定を受け、新しい薬があれば主治医に知らせるよう患者に伝えること [〔警告および使用上の注意 \(5.1\) 参照〕](#)。
- 水分または電解質のバランスが崩れるような急性併発疾患に罹患している間は本剤を中止するよう患者に伝えること [〔警告および使用上の注意 \(5.2\) 参照〕](#)。

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## 1.7 同種同効品一覧表

## 目次

|       |              |   |
|-------|--------------|---|
| 1.7.1 | 同種同効品一覧..... | 3 |
|-------|--------------|---|

### 1.7.1 同種同効品一覧

本申請品目の予定効能・効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。  
有効成分であるデスマプレシン酢酸塩水和物は抗利尿ホルモンのアナログである。  
「夜間多尿による夜間頻尿」を効能・効果とする既承認医薬品はない。

## 1.8 添付文書（案）

## 目次

|       |                         |    |
|-------|-------------------------|----|
| 1.8.1 | 添付文書（案） .....           | 3  |
| 1.8.2 | 効能・効果の設定根拠 .....        | 9  |
| 1.8.3 | 用法・用量の設定根拠 .....        | 12 |
| 1.8.4 | 使用上の注意（案）及びその設定根拠 ..... | 14 |

### 1.8.1 添付文書（案）

注：本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。

**ミニリンメルト® OD錠 25 µg**  
**ミニリンメルト® OD錠 50 µg**

MINIRINMELT® OD Tablets 25 µg/50 µg

|      | 25 µg | 50 µg |
|------|-------|-------|
| 承認番号 | —     | —     |
| 販売開始 | —     |       |

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスモプレシン酢酸塩水和物を使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する場合があること、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）**

- 1 低ナトリウム血症の患者又はその既往歴のある患者 [低ナトリウム血症が増悪又は発現するおそれがある。] [11.1.1 参照]
- 2 習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が 40 mL/kg/24 時間を超える） [低ナトリウム血症が発現しやすい。] [5、11.1.1 参照]
- 2.3 心不全又はその既往歴あるいはその疑いがある患者 [低ナトリウム血症が発現しやすい。また、心不全が増悪又は発現するおそれがある。] [5、8.3、11.1.1、11.1.2 参照]
- 2.4 利尿薬による治療を要する体液貯留又はその既往歴のある患者 [低ナトリウム血症が発現しやすい。] [8.3、11.1.1 参照]
- 2.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者 [低ナトリウム血症が発現しやすい。] [11.1.1 参照]
- 2.6 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満） [5、9.2.1 参照]
- 2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.8 チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.9 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者 [10.1 参照]

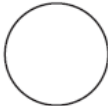
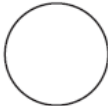
**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

| 販売名  | ミニリンメルト®OD錠<br>25 µg                      | ミニリンメルト®OD錠<br>50 µg                      |
|------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 有効成分 | 1 錠中デスモプレシン酢酸塩水和物 28 µg（デスモプレシンとして 25 µg） | 1 錠中デスモプレシン酢酸塩水和物 55 µg（デスモプレシンとして 50 µg） |
| 添加剤  | ゼラチン、D-マンニトール、無水クエン酸                      |                                           |

**3.2 製剤の性状**

| 販売名   | ミニリンメルト®OD錠<br>25 µg | ミニリンメルト®OD錠<br>50 µg |
|-------|----------------------|----------------------|
| 性状・剤形 | 白色の口腔内崩壊錠            |                      |
| 外形    | 上面                   | 25 50                |
|       | 側面                   |                      |

|     |    |                                                                                     |                                                                                     |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 下面 |  |  |
| 大きさ | 直径 | 12 mm                                                                               | 12 mm                                                                               |
|     | 厚さ | 3 mm                                                                                | 3 mm                                                                                |

**4. 効能又は効果**

男性における夜間多尿による夜間頻尿

**5. 効能又は効果に関連する注意**

本剤投与は、以下の精査及び治療等を行った上でも、夜間多尿指数<sup>注)</sup>が 33%以上、且つ夜間排尿回数が 2 回以上の場合にのみ考慮すること。

- ・ 夜間頻尿の原因には、夜間多尿の他に、前立腺肥大症、過活動膀胱等の膀胱蓄尿障害等があることから、夜間頻尿の原因が夜間多尿のみによることを確認すること。前立腺肥大症及び過活動膀胱で夜間頻尿の症状を呈する場合には当該疾患の治療を行うこと。その上で、夜間頻尿の症状が改善しない場合には、次に示す夜間多尿の精査及び治療を行った上で、本剤の投与の可否を考慮できる。
- ・ 夜間多尿の原因となる疾患（高血圧症、糖尿病、心不全、腎不全、肝胆道疾患、睡眠時無呼吸症候群など）があることに留意し、本剤投与前に血圧測定、心電図、血液・尿検査等の臨床検査や問診等を実施すること。これらの疾患が認められた場合は、当該疾患の治療を行うこと。 [2.3、2.6 参照]
- ・ 飲水制限などの生活指導及び行動療法を行うこと。 [2.2 参照]

注) 夜間多尿指数：24 時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合

**6. 用法及び用量**

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

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 1 年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる場合には、デスモプレシンとして 25 µg から投与を開始することを考慮すること。 [9.8、11.1.1、17.3 参照]
- 2 夜間多尿による夜間頻尿の治療における飲水制限などの生活指導及び行動療法の必要性、並びに本剤投与中の低ナトリウム血症の発現予防における水分管理の必要性を考慮し、本剤は水なしで飲むこと。なお、本剤は口の中（舌下）に入れたと速やかに溶ける。
- 3 投与開始後 8 週から 12 週を目安に、症状の改善が認められない場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

**8. 重要な基本的注意**

- 1 本剤投与中に低ナトリウム血症による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]

- ・ 飲水制限を行い、点滴・輸液による水分摂取量も考慮すること。
  - ・ 本剤投与開始前に血清ナトリウム値の測定を行い、投与の適否を判断すること。
  - ・ 本剤投与中は投与開始又は増量から1週以内（3～7日）、1ヵ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135 mEq/L未満を認めた場合には、投与を中止すること。
  - ・ 本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）が認められた場合には、直ちに投与を中断し、血清ナトリウム値を測定すること。
- 8.2 低ナトリウム血症による水中毒症状の発現及び重篤化を避けるために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]
- ・ 本剤の投与初期には頻回の血液検査（血清ナトリウム値測定）が必要であり、医師の指示に従い検査を受けること。
  - ・ 食事を含め、投与の2～3時間前より起床時迄の水分の摂取は最小限とすること。過度に水分を摂取してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。
  - ・ 水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症、発熱、胃腸炎等）を合併している場合は本剤の投与を中断すること。
  - ・ 低ナトリウム血症による水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。
  - ・ 他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。
- 8.3 本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、本剤投与により低ナトリウム血症が発現するおそれがある基礎疾患（心不全や体液貯留を伴う疾患等）が認められた場合には、本剤の投与を行わないこと。[2.3、2.4 参照]

## 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 下垂体前葉不全を有する患者

低ナトリウム血症が発現しやすい。[11.1.1 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

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

投与しないこと。血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。[2.6、16.6.1 参照]

#### 9.2.2 軽度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50～80 mL/分）

血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。[16.6.1 参照]

### 9.8 高齢者

患者の状態を勘案してデスモプレシンとして25 µgから投与を開始することも十分に検討すること。また、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。低ナトリウム血症が発現しやすい傾向がある。[7.1、11.1.1、17.3 参照]

## 10. 相互作用

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------|-----------|---------|
|------|-----------|---------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| チアジド系利尿剤<br>トリクロルメチアジド含有製剤（フルイトラン、イルトラ）、ヒドロクロチアジド含有製剤（ヒドロクロチアジド、エカード、ミカトリオ、ミコンビ、コディオ、プレミネント）、ベンチルヒドロクロチアジド含有製剤（ベハイド）<br>チアジド系類似剤<br>インダパミド（ナトリックス）、トリパミド（ノルモナール）、メフルシド（パイカロン）、メチ克蘭（アレステン）<br>ループ利尿剤<br>フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、トラセミド（ルプブラック）、アゾセミド（ダイアート）<br>[2.8、11.1.1 参照]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 | いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 |
| 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）<br>プレドニゾロン（プレドニン）、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム（プレドネマ）、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（水溶性プレドニン）、ベタメタゾン含有製剤（リンデロン、セレスタミン）、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（リンデロン）、デキサメタゾン（デカドロン）、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デカドロン）、デキサメタゾンパルミチン酸エステル（リメタゾン）、ヒドロコルチゾン（コートリル）、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム（ハイドロコートン）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・コーテフ）、トリアムシノロン（レダコート）、トリアムシノロンアセトニド（ケナコルト-A）、ブデソニド含有製剤（パルミコート、シムビコート）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（キュパール）、メチルプレドニゾロン（メドロール）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）、メチルプレドニゾロン酢酸エステル（デポ・メドロール）、モメタゾンフランカルボン酸エステル（アズマネックス）、フルチカゾンプロピオン酸エステル含有製剤（フルタイド、アドエア、フルティフォーム）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（アニュイティ、レルベア、テルリジー）、シクレソニド（オルベスコ）、コルチゾン酢酸エステル（コートン）、フルドロコルチゾン酢酸エステル（フロリネフ）<br>[2.9、11.1.1 参照] | 低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 | 機序不明。                    |

### 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）<br>選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩等） | 低ナトリウム血症による痙攣発作の報告があるので、血清ナトリウム値等をモニターすること。 | 抗利尿ホルモンを分泌し、体液貯留のリスクを増すことがある。 |

|                                                                       |                                                       |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| その他の抗利尿ホルモン不適分泌症候群を惹起する薬剤<br>(クロルプロマジン、カルバマゼピン、クロルプロパミド等) [11.1.1 参照] |                                                       |                                           |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤<br>(インドメタシン等) [11.1.1 参照]                                | 低ナトリウム血症による中毒症状が発現するおそれがあるため、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等の発現に注意すること。 | 体液貯留のリスクを増すことがある。                         |
| ロペラミド塩酸塩<br>[11.1.1、16.7 参照]                                          | 本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長するおそれがある。                            | 抗利尿作用が持続することで、体液貯留/低ナトリウム血症のリスクを増すおそれがある。 |
| 低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤<br>(スピロノラクトン、オメプラゾール等) [11.1.1 参照]               | 低ナトリウム血症が発現するおそれがある。                                  | いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。                  |

## 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 低ナトリウム血症 (0.8%)

低ナトリウム血症による脳浮腫、昏睡、痙攣等の重篤な中毒症状があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。[1、2.1-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.2、9.8、10.1、10.2 参照]

#### 11.1.2 うっ血性心不全 (頻度不明)

うっ血性心不全の初期症状 (下腿浮腫、急激な体重増加、労作時息切れ、起座呼吸など) の発現に注意し、これらの症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。うっ血性心不全が認められた患者では、投与を再開しないこと。[2.3 参照]

### 11.2 その他の副作用

|                   | 0.5～5%未満         | 0.5%未満        | 頻度不明               |
|-------------------|------------------|---------------|--------------------|
| 代謝および栄養障害         | 血中ナトリウム減少、BNP 増加 |               |                    |
| 神経系障害             |                  | 頭痛、浮動性めまい、傾眠  | 情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動   |
| 胃腸障害              |                  | 便秘、口内乾燥、下痢    | 悪心、腹部不快感、口腔浮腫、口唇浮腫 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 |                  | 末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫 | 疲労                 |
| 血管障害              |                  | 血圧上昇          |                    |
| 腎および尿路障害          |                  |               | 血中尿素増加             |
| 肝胆道系障害            | 肝機能異常            |               |                    |
| 皮膚および皮下組織障害       |                  |               | 発疹、じん麻疹、全身性そう痒感、湿疹 |

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

過量投与 (用法及び用量を超える量) による過剰な水分貯留に伴い低ナトリウム血症のリスクが高まり、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

### 13.2 処置

投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮すること。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

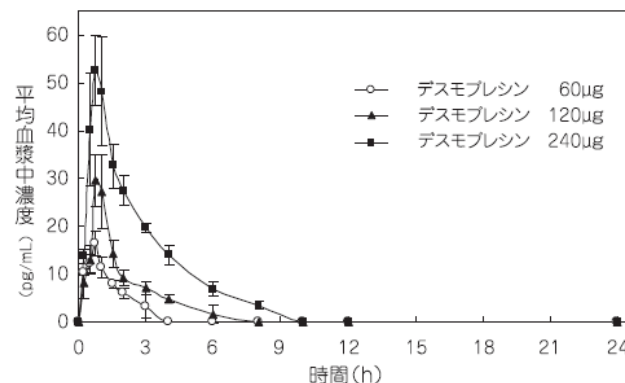
14.1.2 本剤は開封したとき水分と光に不安定なため、乾いた手で使用直前にブリスターシートから取り出すこと。

14.1.3 ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤 60, 120, 240  $\mu\text{g}$  <sup>注)</sup> (各 6 人) を水負荷の条件下で単回経口投与したときの血漿中デスモプレシン濃度推移は下図のとおりである。



薬物動態パラメータを下表に示した。投与量 60, 120, 240  $\mu\text{g}$  に応じて AUC 及び  $C_{\text{max}}$  の増加が認められた <sup>1)</sup>。

### 薬物動態パラメータ

| パラメータ                         | 60 $\mu\text{g}$ | 120 $\mu\text{g}$ | 240 $\mu\text{g}$ |
|-------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| AUC <sub>t</sub> (pg·hr/mL)   | 23.25±4.48       | 50.84±7.46        | 139.90±10.99      |
| AUC <sub>inf</sub> (pg·hr/mL) | 35.61±9.01       | 61.95±9.96        | 150.24±14.17      |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)      | 16.57±2.52       | 33.26±1.46        | 56.80±8.80        |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 0.71±0.10        | 0.88±0.14         | 0.79±0.19         |
| t <sub>1/2</sub> (hr)         | 1.63±0.56        | 2.13±0.66         | 2.00±0.15         |

本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与 (mean±S.D.)

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性 16 人に本剤 120  $\mu\text{g}$  <sup>注)</sup> を食後に経口投与したとき、空腹時と比較し平均 AUC<sub>t</sub> は 27% に、平均 C<sub>max</sub> は 26% に減少した <sup>2)</sup>。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 体組織への分布

外国人健康成人男性 23 人にデスモプレシン 1.78 µg を単回静脈内投与<sup>3)</sup>した結果、定常状態における分布容積は 26.5 L であった<sup>3)</sup>。ラットに <sup>125</sup>I で標識したデスモプレシン 0.2 µg を点鼻投与し、30 分後に放射能濃度を測定したところ、甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順での分布が認められた<sup>4)</sup>。

### 16.3.2 蛋白結合率

限外ろ過法により、ヒト血清タンパクに対する 2～100 pg/mL の <sup>125</sup>I で標識したデスモプレシンの結合率を *in vitro* 試験にて検討したところ、結合率は 74.0%～76.3% であった<sup>5)</sup>。

### 16.4 代謝

ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験においてデスモプレシンは肝臓では CYP450 による代謝はほとんどないことが示された。したがって、*in vivo* においてヒトの CYP450 で代謝される可能性は低いと考えられた。一方、ラット肝臓組織ホモジネートを用いた *in vitro* 試験においては、デスモプレシンの代謝物の生成が認められており、本剤の一部は肝臓で代謝されると考えられる<sup>6)7)</sup>。

### 16.5 排泄

外国人健康成人男性 23 人にデスモプレシン 1.78 µg を単回静脈内投与<sup>3)</sup>した結果、全身クリアランスは 7.6 L/hr であった<sup>5)</sup>。外国人健康成人男女 6 人にデスモプレシン 1.78 µg を単回静脈内投与した結果、52% (44%～60%) が未変化体として尿中に排泄された<sup>8)</sup>。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

外国人成人男女 22 人を対象として、デスモプレシンの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した。デスモプレシン 1.78 µg を腎機能の正常者（クレアチニンクリアランス：>80 mL/分、5 人）、軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：50～80 mL/分、6 人）、中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30～49 mL/分、5 人）及び高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：5～29 mL/分、6 人）に単回静脈内投与<sup>3)</sup>した結果、腎機能障害の重症度に応じて全身クリアランスが低下し、正常者に比べ軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者ではそれぞれ 0.7 倍、0.4 倍、0.3 倍に低下した。また、正常者に比べ軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者では、AUC はそれぞれ 1.5 倍、2.4 倍、3.7 倍に増加し、消失相半減期はそれぞれ 1.4 倍、2.4 倍、3.2 倍に延長した<sup>9)</sup>。[9.2.1、9.2.2 参照]

### 16.7 薬物相互作用

外国人健康成人男女 20 人にロペラミド投与後にデスモプレシン 400 µg<sup>3)</sup>を含有する錠剤（デスモプレシン錠：国内未承認）を経口投与した場合、デスモプレシン錠を単独で投与した場合と比較して、デスモプレシンの AUC、C<sub>max</sub> はそれぞれ 3.1 倍、2.3 倍に増加した。また、エリスロマイシン投与後にデスモプレシン錠を投与した場合には、デスモプレシンの AUC、C<sub>max</sub> に有意な変化は認められなかった<sup>9)</sup>。[10.2 参照]

注）本剤の承認された用法及び用量は「成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50 µg を経口投与する。」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者を対象に、本剤 50 µg、25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回、就寝前に 12 週間経口投与して有効性及び安全性を評価する無作為化二重盲検

並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である投与 12 週間の一晚あたりの平均夜間排尿回数の変化量において、本剤 50 µg、25 µg はプラセボ群に比して有意な減少を認めた<sup>10)</sup>。

平均夜間排尿回数における変化量<sup>注)</sup>

| 投与群   | 症例数 | 変化量（回）<br>（95%信頼区間）      | プラセボとの比較<br>（95%信頼区間）    |          |
|-------|-----|--------------------------|--------------------------|----------|
| 50 µg | 108 | -1.21<br>(-1.33 ; -1.09) | -0.45<br>(-0.61 ; -0.28) | P<0.0001 |
| 25 µg | 113 | -0.96<br>(-1.08 ; -0.84) | -0.20<br>(-0.36 ; -0.04) | P=0.0143 |
| プラセボ  | 117 | -0.76<br>(-0.88 ; -0.64) | —                        | —        |

注）最小二乗平均値と 95%信頼区間の結果を示す。解析には投与群、Visit（1 週、4 週、8 週、12 週）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした反復測定の変分分析を用いた。

副作用の発現割合は、本剤 25 µg 7.0%（8/115）、50 µg 5.5%（6/109）、プラセボ 6.0%（7/117）で、1%以上に認められた副作用は、本剤 25 µg で脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 1.7%（2/115）、50 µg で低ナトリウム血症 1.8%（2/109）であった<sup>10)</sup>。

### 17.3 その他

国内臨床試験の併合解析の結果、高齢の患者や低体重の患者では低ナトリウム血症が発現しやすい傾向が認められた。[7.1、9.8 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 バソプレシン V<sub>2</sub> 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 V<sub>1</sub>、V<sub>2</sub> 受容体及びオキシトシン受容体に対する結合親和性（K<sub>i</sub>）はそれぞれ 1748, 1.04, 481 nmol/L であり、バソプレシン V<sub>2</sub> 受容体に選択的な結合親和性を示した（K<sub>i</sub>：1.04 nmol/L）<sup>11)</sup>。またムスカリン受容体（M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>）への結合親和性はほとんど認められなかった（K<sub>i</sub>>1×10<sup>5</sup> nmol/L）<sup>12)</sup>。

#### 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 0.01 nmol/L 以上、0.1 nmol/L 以上の濃度で亢進した<sup>13)</sup>。

### 18.2 抗利尿作用

ラットに蒸留水を 25 mL/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、0.1 ng/kg 以上で用量の増加に伴い尿量は減少した<sup>14)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

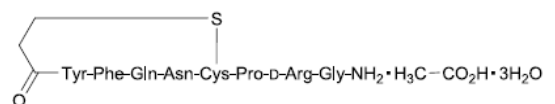
一般名：デスモプレシン酢酸塩水和物（Desmopressin Acetate Hydrate）

化学名：1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate  
略 名：DDAVP

分子式：C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>N<sub>14</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・3H<sub>2</sub>O

分子量：1183.31

構造式：



性 状：白色の粉末である。

水、エタノール（99.5）、酢酸（100）にやや溶けや

すく、酢酸エチル、アセトンにほとんど溶けない。

## 22. 包装

〈ミニリンメルト® OD錠 25 µg〉

100錠 [10錠 (ブリスター) ×10]

〈ミニリンメルト® OD錠 50 µg〉

100錠 [10錠 (ブリスター) ×10]

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料: 健康成人における薬物動態及び薬力学的検討  
(2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.6)
- 2) 社内資料: 薬物動態に及ぼす食事の影響 (2012年12月21日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.7)
- 3) 社内資料: 絶対的生物学的利用率 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.2)
- 4) 西垣淳子, 相原道明, 向井真, 重松昭世, 桑原隆, 小林智. KW-8008の体内動態(I)-<sup>125</sup>I-KW-8008のラットにおける単回鼻腔内投与後の吸収・分布・代謝および排泄-  
基礎と臨床. 1995; 29(10): 2517-39.
- 5) 社内資料: <sup>125</sup>I-KW-8008の *in vitro* 蛋白結合 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.4.4.3)
- 6) 社内資料: ヒト及びラット肝ミクロソームにおける代謝試験 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.4.5.1)
- 7) 社内資料: 組織ホモジネートにおける代謝物の構造 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.4.5.2)
- 8) 社内資料: 腎機能障害における薬物動態への影響 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.7.6.12)
- 9) Callréus T, Lundahl J, Höglund P, Bengtsson P. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55(4): 305-9.
- 10) 社内資料: 男性患者国内第Ⅲ相試験 (XXXX年X月X日承認、CTD 2.7.6.8)
- 11) 社内資料: KW-8008の受容体結合能測定試験 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.2)
- 12) 社内資料: KW-8008のOxytocin受容体に対する親和性の検討 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.2)
- 13) 社内資料: 水及び尿素透過性亢進作用 (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.3)
- 14) 社内資料: 尿排泄量に対する作用 (ラット) (2012年3月30日承認ミニリンメルト®OD錠、CTD 2.6.2.2.5)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号  
虎ノ門2丁目タワー  
フリーダイヤル: 0120-093-168  
F a x : 03-3596-1107

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元 (輸入)



フェリング・ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

## 1.8.2 効能又は効果の設定根拠

### 1.8.2.1 効能又は効果（案）

男性における夜間多尿による夜間頻尿

### 1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

夜間頻尿は加齢に伴い男女ともに増加する下部尿路症状の代表的な症状の一つであり、排尿のため夜間覚醒し、睡眠の質を悪化させる。その定義は 2002 年の国際禁制学会（ICS）が「夜間排尿のために 1 回以上起きなければならないという訴え」としている。

夜間頻尿の病態生理は複雑であり、多尿、夜間多尿、睡眠障害、膀胱蓄尿障害（例えば前立腺肥大症、過活動膀胱、間質性膀胱炎及び慢性前立腺炎／慢性骨盤痛）などの症状や疾患あるいは加齢など多くの因子が関係している。夜間多尿による夜間尿量の増加、多尿による 24 時間尿量の増加、及び膀胱蓄尿障害による機能的膀胱容量の減少から夜間頻尿に至る。

その中でも夜間頻尿に至る主要因は夜間多尿と考えられている。夜間多尿による夜間頻尿は、抗利尿ホルモンであるアルギニン・バソプレシン（別名、抗利尿ホルモン、以下 AVP と略す）の分泌減少に関連していることが報告されている。デスモプレシンは、抗利尿ホルモン AVP の誘導体の合成ペプチドであり、尿産生量を抑制し、抗利尿作用を示す。

欧米の大規模試験では、年齢、性別及び人種に関係なく、夜間頻尿患者の多くに夜間多尿（起床後最初の排尿を含む夜間尿量が 24 時間排尿量の 20～33%以上を占める状態）がみられ、海外では、夜間頻尿を訴える患者の最大 75%に夜間多尿を伴う夜間頻尿が生じている。国内では、夜間頻尿患者全体に占める夜間多尿を伴う夜間頻尿患者の割合に関する大規模疫学調査はないが、夜間排尿回数が 2 回以上の夜間頻尿患者の 7 割程度とする報告、高齢者では夜間頻尿患者の 3～5 割とする報告がある。

海外では、夜間多尿を伴う夜間頻尿の治療薬として、2009 年に European Association of Urology より発行された Guidelines on Urinary Incontinence では、デスモプレシンが最高位の推奨グレード A（レベル 1 のエビデンス）に位置付けられた。現在、口腔内崩壊錠又は錠剤として欧米を含む世界 100 カ国以上でこの適応症への使用が承認され、広く用いられている。

一方、国内の「夜間頻尿診療ガイドライン」では、夜間多尿による夜間頻尿に対する薬物治療としてデスモプレシン製剤、利尿薬、三環系抗うつ薬が挙げられている。国内ではデスモプレシン製剤の夜間頻尿に対する適応は未承認であるため、その推奨グレードは保留である。デスモプレシン製剤以外では、就寝時までに蓄積された尿を排泄するため昼間の利尿薬が有効で、小規模無作為化臨床試験で結果が得られており、推奨グレードは C と評価されている。三環系抗うつ薬は、抗コリン作用、セロトニン及びノルアドレナリン再取込阻害、抗利尿作用を有し、夜間頻尿あるいは夜間多尿に間接的に効果があり得るが、無作為割付の臨床試験はなく、適応は未承認であり、推奨グレードは D である。また、夜間多尿による夜間頻尿に対して、飲水指導を含む生活指導又は行動療法は初期治療として推奨されているが、グレード E の評価であり、これらの治療法の有効性を示す十分な臨床試験成績は得られていない。

国内の実際の臨床現場では、過活動膀胱（OAB）や前立腺肥大症（BPH）では昼間の下部尿路症状の他に夜間頻尿を伴うことも多く、このような患者に対し、夜間頻尿への効果も期待して、OAB 治療

薬や BPH 治療薬が使用されている。しかし、現行の下部尿路症状に対する治療薬では夜間排尿に対する効果は限定的で、十分な治療ができておらず、特に夜間多尿による夜間頻尿に対する治療法の確立が求められている。一方、デスモプレシンは、夜間の尿量に対する直接的な減少効果が期待できることから、夜間多尿による夜間頻尿に対して、国内において新しい治療法となり得ると考えられる。

夜間多尿による夜間頻尿に対する本剤の有効性について、用法・用量を検討した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、本剤の有効性を確認する目的で実施した女性対象の国内後期第Ⅱ相試験（000029）、国内第Ⅲ相試験（000129）、及び男性対象の国内後期第Ⅱ相試験（000030）、国内第Ⅲ相試験（000130）の結果を用いて、総合的に評価した。

本剤の用量反応を探索した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）において、女性患者では 25 及び 50 µg の用量群でプラセボと比べて平均夜間排尿回数が有意に減少し、また、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）等の結果から、本剤の女性患者に対する有効性は 25 µg からプラトーに達することが示唆された。一方、男性患者では、いずれの用量群もプラセボと比べて平均夜間排尿回数の有意な減少が認められたが、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）等の結果から、本剤 50 µg の有効性が示唆された。これらの試験の結果は、有効性に性差があることを示唆した海外臨床試験（FE 992026 CS29、FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）の結果と整合するものであった。

これらのことから、本剤の有効性を確認することを目的に、女性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000029）及び男性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000030）を計画し、000029 試験では 25 及び 10 µg を、000030 試験では 50 及び 25 µg を用いて、本剤の有効性と安全性をプラセボを対照に検討した。

女性を対象とした 000029 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、プラセボに対し統計的に有意な差は認められなかったが、本剤 25 及び 10 µg はプラセボより高い減少効果を示した。また、本剤の有用性を示す就眠後第一排尿までの時間や本剤の薬理作用を示す夜間尿量等の他の有効性の評価項目の結果からも、本剤 25 及び 10 µg は、女性患者に対して有効であると判断した。

男性を対象とした 000030 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、50 及び 25 µg のいずれの用量群においてもプラセボと比べて高い改善を示し、またその差は統計的に有意であった。また、就眠後第一排尿までの時間や夜間尿量等の他の有効性を示す評価項目の結果から、本剤 25 及び 50 µg は男性患者に対する夜間頻尿治療薬として有効であると判断した。また、50 µg と 25 µg との間には、平均夜間排尿回数では大きな差は認められなかったが、その他の有効性の項目では、50 µg の有効性は 25 µg より高い傾向が認められた。

これらの後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、女性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000129）、及び男性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000130）を計画し、000129 試験では本剤 25 µg、000130 試験では本剤 50 及び 25 µg の有効性と安全性についてプラセボを対照に検討した。

女性を対象とした 000129 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、本剤 25 µg はプラセボと比べて改善を示したが、プラセボに対する差は統計的に有意でなかった。

男性を対象とした 000130 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、本剤 25 及び 50 µg はいずれの用量群においてもプラセボと比べ高い改善を示し、またプラセボとの差は統計的に有意であった。夜間頻尿治療の目的である一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合においても、25 及び 50 µg はプラセボと比較して改善を示し、その差は統計学的に有意であった。さらに、本剤の有用性を示す就眠後第一排尿までの時間や本剤の薬理作用を示す夜間尿量等、他の有効性評価項目においてプラセボに対し統計学的に有意であったことから、本剤 25 及び 50 µg は男性患者に対して夜間頻尿治療薬として有効であることが確認された。投与 12 週間の QOL 評価でも、夜間頻尿による健康に関する QOL を評価した N-QoL 総スコア及び全般的な日常生活の障害スコア、不眠重症度指数並びに Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度において、25 及び 50 µg はいずれの評価項目においてもプラセボを上回る改善効果を示した。

国内第Ⅲ相試験（000129、000130）の被験者及び新たに組み入れた夜間頻尿患者に対し、本剤 50 及び 25 µg を最長 1 年間投与する長期投与試験（000131）では、平均夜間排尿回数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点まで継続した減少効果が認められ、平均夜間排尿回数の減少効果は持続した。同様に、就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量においても、全ての投与群で投与後 1 週時点から効果を認め、投与後 52 週時点まで概ね経時的に有効性が確認された。さらに、夜間頻尿による健康に関する QOL の改善効果を評価する N-QoL の総スコア、不眠重症度指数の総スコア、Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度の全ての評価において、いずれの投与群でも、投与後 52 週時点まで改善効果は持続し、時間の経過とともにより改善する傾向が認められた。

以上より、男性の夜間多尿による夜間頻尿に対して、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 及び 50 µg は改善効果を示し、また 25 µg と比較し 50 µg でより高い有効性が示され、さらに、長期投与時ににおいて改善効果が持続したことから、本剤の効能又は効果を「男性における夜間多尿による夜間頻尿」と設定した。

### 1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）

本剤投与は、以下の精査及び治療等を行った上でも、夜間多尿指数<sup>注）</sup>が 33%以上、且つ夜間排尿回数が 2 回以上の場合にのみ考慮すること。

- ・ 夜間頻尿の原因には、夜間多尿の他に、前立腺肥大症、過活動膀胱等の膀胱蓄尿障害等があることから、夜間頻尿の原因が夜間多尿のみによることを確認すること。前立腺肥大症及び過活動膀胱で夜間頻尿の症状を呈する場合には当該疾患の治療を行うこと。その上で、夜間頻尿の症状が改善しない場合には、次に示す夜間多尿の精査及び治療を行った上で、本剤の投与の可否を考慮できる。
- ・ 夜間多尿の原因となる疾患（高血圧症、糖尿病、心不全、腎不全、肝胆道疾患、睡眠時無呼吸症候群など）があることに留意し、本剤投与前に血圧測定、心電図、血液・尿検査等の臨床検査や問診等を実施すること。これらの疾患が認められた場合は、当該疾患の治療を行うこと。〔2.3、2.6 参照〕
- ・ 飲水制限などの生活指導及び行動療法を行うこと。〔2.2 参照〕

注）夜間多尿指数：24 時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合

#### 1.8.2.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

- ・ 本剤の検証試験の対象患者は、夜間多尿指数が 0.33 以上の夜間多尿を認め、且つ夜間排尿回数が 2 回以上の患者であることから設定した。
- ・ 前立腺肥大症、過活動膀胱等を認める場合は、その治療を先に実施することが夜間頻尿診療ガイドラインで推奨されていることから設定した。
- ・ 夜間多尿の原因には内科的疾患等もあるため鑑別診断を行い、原因疾患を認めた場合は、その治療を行った上で本剤投与の適否を判断することが重要であることから設定した。
- ・ 飲水に関する生活指導・行動療法を行うことが重要であることから設定した。

#### 1.8.3 用法及び用量の設定根拠

##### 1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

##### 1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

###### 用法の設定根拠

デスモプレシンの食直後投与について、男性日本人健康被験者 16 例で検討した 000032 試験で、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 µg を空腹時及び食後経口投与についてクロスオーバー法を用いて検討した結果、AUC<sub>t</sub>はそれぞれ 44.94 及び 12.03 pg·h/mL、C<sub>max</sub>はそれぞれ 14.89 及び 3.90 pg/mL であった。デスモプレシン口腔内崩壊錠を食直後投与した場合、食事の影響を受け、食事摂取直後の服用は避けることが望ましいと考える。また本剤の半減期が約 2 時間であることから、睡眠の最初の 3～4 時間に訪れる深い徐波の回復睡眠中における夜間排尿による覚醒を避けるため、就寝前投与とした。

###### 用量の設定根拠

女性の夜間頻尿患者に対する有効性は現時点で確認されなかったことから、男性の夜間頻尿患者について記載する。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25 及び 10 µg の用量反応関係を探索した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）において、男性被験者で用量反応が見られ、25、50、100 µg でプラセボと比べて平均夜間排尿回数の有意な減少が認められた。また、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧 >200 mOsm/kg を示す時間）から、50 µg で有効性が確認された。

男性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000030）において、本剤 50 及び 25 µg の有効性と安全性についてプラセボを対照に検討した。その結果、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、50 及び 25 µg のいずれの用量群においてもプラセボと比べて高い改善を示し、またその差は統計的に有意であった。また、就眠後第一排尿までの時間や夜間尿量等の他の有効性を示す評価項目においても、本剤 50 及び 25 µg はプラセボに対して統計的に有意であった。また、50 µg と 25 µg との間には、平均夜間排尿回数では大きな差は認められなかったが、その他の有効性の項目では、50 µg の有効性は 25 µg より高い傾向が認められた。一方、本剤 50 µg の投与により、血清ナトリウム値が 130 mmol/L 未満であった被験者が 4 例（8%）認められたものの、臨床症状を伴う

ものではなく、安全性が問題となる他の事象も観察されず、本剤 50 及び 25 µg の安全性と忍容性が確認された。

男性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000130）において、本剤 50 及び 25 µg の有効性と安全性についてプラセボを対照に検討した。その結果、主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量において、本剤 50 及び 25 µg はいずれの用量群においてもプラセボと比べ高い改善を示し、またプラセボとの差は統計的に有意であった。また 50 及び 25 µg の平均夜間排尿回数の変化量はプラセボに対してそれぞれ、-0.45 回〔95%CI（-0.61, -0.28）〕、-0.20 回〔95%CI（-0.36, -0.04）〕で、50 µg は 25 µg よりも高い改善を示した。夜間頻尿治療の目的である一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合においても、50 及び 25 µg はプラセボと比較して改善を示し、その差は統計学的に有意であった。さらに、本剤の有用性を示す就眠後第一排尿までの時間や本剤の薬理作用を示す夜間尿量等、他の有効性評価項目においてプラセボに対し統計学的に有意であったことから、本剤 50 及び 25 µg は男性患者に対して夜間頻尿治療薬として有効であることが確認された。投与 12 週間の QOL 評価でも、夜間頻尿による健康に関する QOL を評価した N-QoL 総スコア及び全般的な日常生活の障害スコア、不眠重症度指数並びに Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度において、50 及び 25 µg はいずれの評価項目においてもプラセボを上回る改善効果を示した。これらの有効性評価においても 50 µg の方が 25 µg よりも効果が大きかった。一方、本剤 50 µg の投与により、血清ナトリウム値が 130 mmol/L 未満が 2 例（1.8%）、25 µg の投与により血清ナトリウム値が 130 mmol/L 未満が 1 例（0.9%）に認められたものの、臨床症状を伴うものではなく、安全性が問題となる他の事象も観察されず、本剤 50 及び 25 µg の安全性と忍容性が確認された。

また、国内第Ⅲ相試験の被験者及び新たに組み入れた夜間頻尿患者に対し、本剤 50 及び 25 µg を最長 1 年間投与する長期投与試験（000131）では、平均夜間排尿回数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点まで継続した減少効果が認められ、平均夜間排尿回数の減少効果は持続した。同様に、就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量においても、全ての投与群で投与後 1 週時点から効果を認め、投与後 52 週時点まで概ね経時的に有効性が確認された。さらに、夜間頻尿による健康に関する QOL の改善効果を評価する N-QoL の総スコア、不眠重症度指数の総スコア、Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度の全ての評価において、いずれの投与群でも、投与後 52 週時点まで改善効果は持続し、時間の経過とともにより改善する傾向が認められた。一方、低ナトリウム血症の発現も含め、長期投与による有害事象の重症化もなく安全性の新たな懸念は認められなかった。

以上より、男性の夜間多尿による夜間頻尿に対して、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 及び 25 µg は夜間頻尿治療薬としての改善効果があり、低ナトリウム血症も含め安全性に問題ないことが確認されたこと、また 25 µg と比較し 50 µg でより高い有効性が示されたこと、さらに、長期投与時において改善効果が持続し、安全性に新たな懸念も認められなかったことから、男性の夜間多尿による夜間頻尿に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量は、50 µg を投与することが適切であると考えた。

#### 1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）

1. 年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる場合には、デスモプレシンとして 25 µg から投与を開始することを考慮すること。〔9.8、11.1.1、17.3 参照〕

2. 夜間多尿による夜間頻尿の治療における飲水制限などの生活指導及び行動療法の必要性、並びに本剤投与中の低ナトリウム血症の発現予防における水分管理の必要性を考慮し、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。
3. 投与開始後 8 週から 12 週を目安に、症状の改善が認められない場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

#### 1.8.3.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1. 年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能は、本剤による低ナトリウム血症発現のリスク因子となる可能性がある。このような因子を含め、患者の状態を踏まえて、適切な開始用量を選択する必要があることから設定した。
2. 不要な水分摂取を控えることが望ましいことから設定した。
3. 本剤の効果は、3 ヶ月までに認められることが想定される。投与開始 3 ヶ月後までに症状の改善が認められない場合には、投与を継続する有益性を再検討する必要があるため設定した。

#### 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

非臨床及び臨床試験成績に基づき、企業中核データシート（以下、CCDS）並びに既承認製剤である「ミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg」の「使用上の注意」記載内容等を参考に設定した。

##### 1.8.4.1 警告

###### 1.8.4.1.1 警告（案）

本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスモプレシン酢酸塩水和物を使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する可能性があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

###### 1.8.4.1.2 警告（案）の設定根拠

本剤の国内臨床試験においては、臨床症状を伴うような重篤な低ナトリウム血症は認められていないものの、重篤な低ナトリウム血症はデスモプレシン製剤の留意すべき副作用であるため、ミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。

##### 1.8.4.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

###### 1.8.4.2.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）

1. 低ナトリウム血症の患者又はその既往歴のある患者 [低ナトリウム血症が増悪又は発現するおそれがある。] [11.1.1 参照]
2. 習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が 40 mL/kg/24 時間を超える） [低ナトリウム血症が発現しやすい。] [5.、11.1.1 参照]

3. 心不全又はその既往歴あるいはその疑いがある患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。また、心不全が増悪又は発現するおそれがある。〕〔5.、8.3、11.1.1、11.1.2 参照〕
4. 利尿薬による治療を要する体液貯留又はその既往歴のある患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕〔8.3、11.1.1 参照〕
5. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕〔11.1.1 参照〕
6. 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満）〔5.、9.2.1 参照〕
7. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
8. チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤、ループ利尿剤を投与中の患者〔10.1 参照〕
9. 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者〔10.1 参照〕

#### 1.8.4.2.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠

1. デスモプレシン製剤の投与により、重篤な低ナトリウム血症の報告がある。低ナトリウム血症患者に本剤を投与した場合、悪化するおそれがあることから設定した。また、過去に低ナトリウム血症の既往がある場合には、再発の可能性が高いため、投与を避けるよう CCDS の記載に準拠して設定した。
- 2., 4., 5. いずれの疾患においても水分貯留を引き起こし、本剤による低ナトリウム血症が発現する可能性があるため、CCDS の記載に準拠して設定した。
3. 水分貯留を引き起こし、本剤による低ナトリウム血症が発現する可能性があること、及び心不全の増悪又は発現する可能性があることから設定した。
6. 海外の臨床薬理試験において、中等度以上の腎機能障害患者の血中半減期が、健常人に比べ 2～3 倍に延長していること、血中濃度の増加が認められることから、作用時間が長くなる可能性があり、水分貯留等を引き起こすと推測されるため設定した。
7. 過去に過敏症の既往がある場合、より重篤な過敏症反応が発現する可能性を考慮し設定した。
8. チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤及びループ利尿剤は、いずれも腎臓における Na の再吸収を抑制し尿中への排泄を増加させることにより利尿効果を示すことから、水分貯留が認められる場合は低ナトリウム血症を引き起こすことが知られている。また、国内臨床試験において、チアジド系利尿剤、チアジド系類似剤又はループ利尿剤を併用した患者に、軽度の血清ナトリウム値の低下が認められており、本剤とチアジド系利尿剤、チアジド系類似剤及びループ利尿剤の併用により低ナトリウム血症発現のリスクが増す可能性があること、及び海外ではループ利尿剤が併用禁忌であることから設定した。
9. 機序は不明であるが、海外におけるデスモプレシン経鼻製剤の臨床試験において、血清ナトリウム値が 125 mmol/L 以下となった 5 例のうち 4 例に副腎皮質ステロイド剤が併用されていたとの報

告があり、本剤と副腎皮質ステロイド剤との併用により低ナトリウム血症発現のリスクが増す可能性が否定できないこと、及び海外では副腎皮質ステロイド剤が併用禁忌であることから設定した。なお、外用剤等、全身曝露量が経口等と比較し少ない剤形を除く、注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤を禁忌の対象とした。

#### 1.8.4.3 重要な基本的注意

##### 1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

1. 本剤投与中に低ナトリウム血症による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〕
  - ・ 飲水制限を行い、点滴・輸液による水分摂取量も考慮すること。
  - ・ 本剤投与開始前に血清ナトリウム値の測定を行い、投与の適否を判断すること。
  - ・ 本剤投与中は投与開始又は増量から1週以内（3～7日）、1ヵ月後、及びその後は定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、血清ナトリウム値が急激な低下を認めた場合や目安として135 mEq/L未滿を認めた場合には、投与を中止すること。
  - ・ 本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）が認められた場合には、直ちに投与を中断し、血清ナトリウム値を測定すること。
2. 低ナトリウム血症による水中毒症状の発現及び重篤化を避けるために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〕
  - ・ 本剤の投与初期には頻回の血液検査（血清ナトリウム値測定）が必要であり、医師の指示に従い検査を受けること。
  - ・ 食事を含め、投与の2～3時間前より起床時迄の水分の摂取は最小限とすること。過度に水分を摂取してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。
  - ・ 水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症、発熱、胃腸炎等）を合併している場合は本剤の投与を中断すること。
  - ・ 低ナトリウム血症による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。
3. 本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、本剤投与により低ナトリウム血症が発現するおそれがある基礎疾患（心不全や体液貯留を伴う疾患等）が認められた場合には、本剤の投与を行わないこと。〔2.3、2.4 参照〕

#### 1.8.4.3.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

- 1., 3. 重篤な低ナトリウム血症は、デスモプレシン製剤の留意すべき副作用であるため、発現及び重篤化を予防するために、CCDS 及びミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。
2. 低ナトリウム血症の予防及び重篤化を予防するためには、血清ナトリウム値の測定や水分摂取管理の重要性について患者やその家族への説明・指導が重要であることから、CCDS 及びミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。

#### 1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 1.8.4.4.1 合併症・既往歴のある患者（案）

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。
2. 下垂体前葉不全を有する患者  
低ナトリウム血症が発現しやすい。[11.1.1 参照]

##### 1.8.4.4.2 合併症・既往歴のある患者の設定根拠（案）

1. 本剤は、V2 受容体に対して高い選択性を有するため極めて弱いものの、昇圧作用、血管収縮作用が認められる可能性がある。従って、これらの疾患の症状を悪化させる可能性があることから、CCDS 及びミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。
2. 下垂体前葉不全は、下垂体から分泌される ADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRL の単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多様な症状を呈する疾患であり、その症状の一つとして低ナトリウム血症が挙げられる。下垂体前葉不全を有する患者に本剤を投与することにより、低ナトリウム血症が発現する可能性があるため設定した。

##### 1.8.4.4.3 腎機能障害患者（案）

1. 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満）  
投与しないこと。血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。[2.6、16.6.1 参照]
2. 軽度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50～80 mL/分）  
血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められ重篤な副作用が発現することがある。[16.6.1 参照]

##### 1.8.4.4.4 腎機能障害患者（案）の設定根拠

1. 禁忌の第 6 項参照。

2. 軽度の場合においても、作用時間が長くなる可能性は否定できず、水分貯留を引き起こす可能性があるため設定した。

#### **1.8.4.4.5 高齢者（案）**

患者の状態を勘案してデスモプレシンとして 25 µg から投与を開始することも十分に検討すること。また、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。低ナトリウム血症が発現しやすい傾向がある。

[7.1、11.1.1、17.3 参照]

#### **1.8.4.4.6 高齢者（案）の設定根拠**

高齢者は、本剤による低ナトリウム血症発現のリスク因子となる可能性がある。患者の状態を勘案してデスモプレシンとして 25 µg から投与を開始することを十分に検討すること、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要であることから設定した。

#### 1.8.4.5 相互作用

##### 1.8.4.5.1 併用禁忌（併用しないこと）（案）

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 臨床症状・措置方法            | 機序・危険因子                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| チアジド系利尿剤<br>トリクロルメチアジド含有製剤（フルイトラン、イルトラ）、ヒドロクロロチアジド含有製剤（ヒドロクロロチアジド、エカード、ミカトリオ、ミコンビ、コディオ、プレミネント）、ベンチルヒドロクロロチアジド含有製剤（ベハイド）<br>チアジド系類似剤<br>インダパミド（ナトリックス）、トリパミド（ノルモナール）、メフルシド（パイカロン）、メチクラン（アレステン）<br>ループ利尿剤<br>フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、トラセミド（ルブラック）、アゾセミド（ダイアート） [2.8、11.1.1 参照]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 | いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 |
| 副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）<br>プレドニゾロン（プレドニン）、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム（プレドネマ）、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（水溶性プレドニン）、ベタメタゾン含有製剤（リンデロン、セレスタミン）、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（リンデロン）、デキサメタゾン（デカドロン）、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デカドロン）、デキサメタゾンパルミチン酸エステル（リメタゾン）、ヒドロコルチゾン（コートリル）、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム（ハイドロコートン）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・コーテフ）、トリアムシノロン（レダコート）、トリアムシノロンアセトニド（ケナコルト-A）、ブデソニド含有製剤（パルミコート、シムピコート）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（キュパール）、メチルプレドニゾロン（メドロール）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）、メチルプレドニゾロン酢酸エステル（デボ・メドロール）、モメタゾンフランカルボン酸エステル（アズマネックス）、フルチカゾンプロピオン酸エステル含有製剤（フルタイド、アドエア、フルティフォーム）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル含有製剤（アニュイティ、レルベア、テリルジー）、シクレソニド（オルベスコ）、コルチゾン酢酸エステル（コートン）、フルドロコルチゾン酢酸エステル（フロリネフ） [2.9、11.1.1 参照] | 低ナトリウム血症が発現するおそれがある。 | 機序不明。                    |

##### 1.8.4.5.2 併用禁忌（併用しないこと）（案）の設定根拠

禁忌の第 8 項及び第 9 項参照。

#### 1.8.4.5.3 併用注意（併用に注意すること）（案）

| 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<br>（イミプラミン塩酸塩等）<br>選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>（フルボキサミンマレイン酸塩等）<br>その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群<br>を惹起する薬剤<br>（クロルプロマジン、カルバマゼピン、ク<br>ロルプロパミド等） [11.1.1 参照] | 低ナトリウム血症による痙攣発作の報告<br>があるので、血清ナトリウム値等をモニ<br>ターすること。                | 抗利尿ホルモンを分泌し、体液貯留のリ<br>スクを増すことがある。                 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤<br>（インドメタシン等） [11.1.1 参照]                                                                                                            | 低ナトリウム血症による水中毒症状が発<br>現するおそれがあるため、倦怠感、頭<br>痛、悪心・嘔吐等の発現に注意するこ<br>と。 | 体液貯留のリスクを増すことがある。                                 |
| ロペラミド塩酸塩 [11.1.1、16.7 参照]                                                                                                                         | 本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長す<br>るおそれがある。                                     | 抗利尿作用が持続することで、体液貯留<br>/低ナトリウム血症のリスクを増すおそ<br>れがある。 |
| 低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬<br>剤<br>（スピロノラクトン、オメプラゾール等）<br>[11.1.1 参照]                                                                                    | 低ナトリウム血症が発現するおそれがあ<br>る。                                           | いずれも低ナトリウム血症が発現するお<br>それがある。                      |

#### 1.8.4.5.4 併用注意（併用に注意すること）（案）の設定根拠

【三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤】

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤との併用は、水分貯留のリスクを増大させ、低ナトリウム血症が発現することがあることから、CCDS 及びミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。

##### 【非ステロイド性消炎鎮痛剤】

プロスタグランジン合成の抑制により、腎血流量が減少し、抗利尿ホルモンの分泌を惹起する可能性があることから、CCDS 及びミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。

##### 【ロペラミド塩酸塩】

ロペラミド塩酸塩による腸管運動の低下により、本剤の AUC 及び C<sub>max</sub> が増加（約 3 倍）し、作用持続時間を延長する可能性が示唆されたことから、CCDS 及びミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。

##### 【低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤】

低ナトリウム血症を起こすおそれがある薬剤との併用は、低ナトリウム血症が発現するリスクを増大させる可能性がある。ナトリウム排泄作用を有する抗アルドステロン剤（スピロノラクトン）や低ナトリウム血症を引き起こすとの報告があるプロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール）を代表薬剤として設定した。

#### 1.8.4.6 副作用

※頻度は、男性の国内臨床試験（000030、000130 及び 000131 試験）における発現頻度とした。

#### 1.8.4.6.1 副作用（案）

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。

#### 1.8.4.6.2 重大な副作用（案）

##### 1. 低ナトリウム血症（0.8%）

低ナトリウム血症による脳浮腫、昏睡、痙攣等の重篤な水中毒症状があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。低ナトリウム血症が認められた患者では、投与を再開しないこと。〔1.、2.1-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.2、9.8、10.1、10.2 参照〕

##### 2. うっ血性心不全（頻度不明）

うっ血性心不全の初期症状（下腿浮腫、急激な体重増加、労作時息切れ、起座呼吸など）の発現に注意し、これらの症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。うっ血性心不全が認められた患者では、投与を再開しないこと。〔2.3 参照〕

#### 1.8.4.6.3 重大な副作用（案）の設定根拠

- 本剤の国内臨床試験においては、臨床症状を伴うような重篤な低ナトリウム血症は認められていないものの、重篤な低ナトリウム血症はデスモプレシン製剤の留意すべき副作用であるため、ミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。
- 海外において、夜間頻尿の患者に本薬を投与した場合にうっ血性心不全が発現したとの報告がある。夜間多尿による夜間頻尿を有する患者は高齢である場合が多く、高齢の場合は一般的に心予備能が低下しておりうっ血性心不全が発現しやすいこと、また本薬の薬理作用からうっ血性心不全が発現する可能性を否定できないことから設定した。

#### 1.8.4.6.4 その他の副作用（案）

|                   | 0.5～5%未満         | 0.5%未満        | 頻度不明               |
|-------------------|------------------|---------------|--------------------|
| 代謝および栄養障害         | 血中ナトリウム減少、BNP 増加 |               |                    |
| 神経系障害             |                  | 頭痛、浮動性めまい、傾眠  | 情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動   |
| 胃腸障害              |                  | 便秘、口内乾燥、下痢    | 悪心、腹部不快感、口腔浮腫、口唇浮腫 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 |                  | 末梢性浮腫、顔面浮腫、浮腫 | 疲労                 |
| 血管障害              |                  | 血圧上昇          |                    |
| 腎および尿路障害          |                  |               | 血中尿素増加             |
| 肝胆道系障害            | 肝機能異常            |               |                    |
| 皮膚および皮下組織障害       |                  |               | 発疹、じん麻疹、全身性そう痒感、湿疹 |

#### 1.8.4.6.5 その他の副作用（案）の設定根拠

以下に該当する事象を副作用として設定した。

- 本剤の CCDS に記載されている副作用

- ・ 国内臨床試験（FE 992026 CS36、000029、000030、000129、000130 及び 000131 試験）において 2 例以上報告された副作用
- ・ ミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg に記載している副作用のうち、本剤でも認められると考えられる副作用
- ・ 本剤に対する過敏症と考えられる副作用

#### 1.8.4.7 過量投与

##### 1.8.4.7.1 過量投与（案）

###### 1. 症状

過量投与（用法及び用量を超える量）による過剰な水分貯留に伴い低ナトリウム血症のリスクが高まり、倦怠感、頭痛、冷感、悪心・嘔吐、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

###### 2. 処置

投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮すること。

##### 1.8.4.7.2 過量投与（案）の設定根拠

本剤の最も留意すべき副作用である低ナトリウム血症が発現する可能性があるため、CCDS 及びミニリンメルト OD 錠 60 µg、120 µg、240 µg の記載に準拠して設定した。なお、等張若しくは高張食塩水の注入やフロセミドの投与により積極的に治療することは、血清ナトリウム値の急速な上昇を引き起こし、浸透圧性脱髄症候群等の神経障害が発現する可能性があり、慎重な治療が必要となることから、一般的な処置方法としては記載せず、専門的知識を有する医師による処置の必要性を記載することとした。

#### 1.8.4.8 適用上の注意

##### 1.8.4.8.1 薬剤交付時の注意（案）

1. 本剤はブリスターシートから取り出して服用すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
2. 本剤は開封したとき水分と光に不安定なため、乾いた手で使用直前にブリスターシートから取り出すこと。
3. ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。

#### 1.8.4.8.2 薬剤交付時の注意（案）の設定根拠

1. 本剤の包装は PTP シートではないものの、ブリスターシートの誤飲により、同様の合併症併発が懸念されるため、「PTP の誤飲対策について」（日薬連発第 240 号、平成 8 年 3 月 27 日）に基づき設定した。
- 2., 3. 本剤の性状から、裸錠にした場合、水分及び光に不安定であること、また、シートから取り出すとき強く押すと割れてしまうことがあるため、適正に服用できるよう記載した。

## 1.9 一般的名称に係る文書

## 目次

|       |                     |   |
|-------|---------------------|---|
| 1.9.1 | 医薬品一般的名称 (JAN)..... | 3 |
| 1.9.2 | 国際一般名 (INN) .....   | 3 |

### 1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

本薬の医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names (JAN)）は、昭和 52 年 11 月 24 日の医薬品名称調査会において決定された。

その後、第 15 改正日本薬局方（平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 285 号）において、医薬品の日本名命名法が変更された。これに伴い、第 15 改正日本薬局方に収載されていない医薬品に係る JAN についても、平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称 (JAN) の取扱いについて」において、新命名法に従い変更することとされ、本薬の JAN は、平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」にて、その変更が通知され、下記のとおりとなった。

〔日本名〕 デスモプレシン酢酸塩水和物

〔英 名〕 Desmopressin Acetate Hydrate

### 1.9.2 国際一般名 (INN)

本薬の国際一般名（International Nonproprietary Names (INN)）は、Supplement to WHO Chronicle, Vol. 29, No. 10, 1975, Recommended INN: List 15 において、以下のとおり掲載されている。

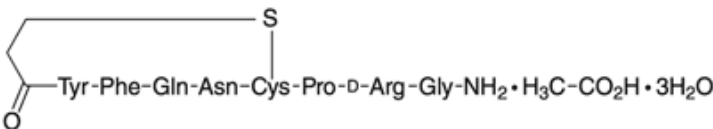
desmopressin

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

## 目次

|        |                             |   |
|--------|-----------------------------|---|
| 1.10.1 | 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行） ..... | 3 |
| 1.10.2 | 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加） ..... | 7 |

### 1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学名・別名    | 1-デアミノ-8-D-アルギニン- バソプレシン（別名デスモプレシン）、その塩類及びそれらの製剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 構 造 式     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 効 能 ・ 効 果 | <p>デスモプレシン点鼻液 0.01%協和、デスモプレシン・スプレー2.5 協和<br/> 中枢性尿崩症</p> <p>デスモプレシン・スプレー10 協和<br/> 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患<br/> 夜尿症</p> <p>ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同 240 µg<br/> 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症</p> <p>ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同 120 µg、同 240 µg<br/> 中枢性尿崩症</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 用 法 ・ 用 量 | <p>デスモプレシン点鼻液 0.01%協和</p> <p>小児： 通常デスモプレシン酢酸塩水和物として 1 回 2.5 µg～5 µg（0.025～0.05 mL）を 1 日 1～2 回鼻腔内に投与する。</p> <p>成人： 通常デスモプレシン酢酸塩水和物として 1 回 5 µg～10 µg（0.05～0.1 mL）を 1 日 1～2 回鼻腔内に投与する。</p> <p>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。</p> <p>デスモプレシン・スプレー2.5 協和</p> <p>小児： 通常デスモプレシン酢酸塩水和物として 1 回 2.5 µg～5 µg〔1～2 噴霧〕を 1 日 1～2 回鼻腔内に投与する。</p> <p>成人： 通常デスモプレシン酢酸塩水和物として 1 回 5 µg～10 µg〔2～4 噴霧〕を 1 日 1～2 回鼻腔内に投与する。</p> <p>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。</p> <p>デスモプレシン・スプレー10 協和</p> <p>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 µg（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 µg（2 噴霧）に増量する。</p> <p>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 µg（2 噴霧）とする。</p> |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |                  |                   |                                              |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------|-------------------|----------------------------------------------|
|              | <p>ミニリンメルト OD 錠 120 µg、同 240 µg</p> <p>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。</p> <p>ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同 120 µg、同 240 µg</p> <p>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。</p>         |       |       |                  |                   |                                              |
| 劇薬等の指定       | 原体：劇薬<br>製剤：劇薬、処方箋医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |       |                  |                   |                                              |
| 市販名及び有効成分・分量 | デスモプレシン点鼻液 0.01%協和（1 瓶 2.5 mL 中デスモプレシン酢酸塩水和物 250 µg 含有）<br>デスモプレシン・スプレー2.5 協和（1 瓶 5 mL 中デスモプレシン酢酸塩水和物 125 µg 含有）<br>デスモプレシン・スプレー10 協和（1 瓶 5 mL 中デスモプレシン酢酸塩水和物 500 µg 含有）<br>ミニリンメルト OD 錠 60 µg（1 錠中デスモプレシンとして 60 µg を含有）<br>ミニリンメルト OD 錠 120 µg（1 錠中デスモプレシンとして 120 µg を含有）<br>ミニリンメルト OD 錠 240 µg（1 錠中デスモプレシンとして 240 µg を含有） |       |       |                  |                   |                                              |
| 毒性           | [単回投与毒性（概略の致死量：µg/kg）]                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |       |                  |                   |                                              |
|              | 動物種                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 皮下    | 静脈    |                  |                   |                                              |
|              | ラット（雌雄）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | >2000 | >2000 |                  |                   |                                              |
|              | イヌ（雄）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | >2000 | -     |                  |                   |                                              |
|              | [反復投与毒性]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |                  |                   |                                              |
|              | 動物種                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 投与期間  | 投与経路  | 投与量<br>(µg/kg/日) | 無毒性量<br>(µg/kg/日) | 主な所見<br>(病理組織学的検査)                           |
|              | 幼若ラット<br>（雌雄）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4 週間  | 皮下    | 2, 20, 200       | 2                 | 腎臓の遠位尿細管、乳頭管、集合管の上皮の腫大、腎臓重量の増加<br>(20 µg/kg) |
|              | ラット<br>（雌雄）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4 週間  | 経口    | 0, 50, 80, 130   | 130               | 投薬の影響と考えられる毒性変化なし                            |
|              | ラット<br>（雌雄）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 ヶ月  | 皮下    | 0.1, 1, 10, 100  | 1                 | 集合管上皮の腫大、集合管拡張、尿細管腔拡張、乳頭部壊死<br>(10 µg/kg)    |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |    |                |     |                                                        |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|----------------|-----|--------------------------------------------------------|
|       | ラット<br>(雌雄)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6 ヶ月 | 経口 | 0, 25, 75, 200 | 200 | 投薬の影響と考えられる毒性変化なし                                      |
|       | イヌ<br>(雌雄)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4 週間 | 皮下 | 2, 20, 200     | 2   | 腎臓上皮の変性、腎臓間質への細胞浸潤と線維化、乳頭管・集合管上皮・乳頭部被覆上皮の腫大 (20 µg/kg) |
|       | イヌ<br>(雌雄)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4 週間 | 経口 | 0, 2.5, 10, 40 | 40  | 投薬の影響と考えられる毒性変化なし                                      |
|       | イヌ<br>(雌雄)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6 ヶ月 | 皮下 | 1, 10, 100     | 1   | 腎臓重量の増加、糸球体のボーマン嚢壁の肥厚、乳頭部の被覆上皮の腫大 (10 µg/kg)           |
|       | イヌ<br>(雌雄)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6 ヶ月 | 経口 | 0, 25, 75, 200 | 200 | 投薬の影響と考えられる毒性変化なし                                      |
| 副 作 用 | <p>デスモプレシン点鼻液 0.01% 協和</p> <p>副作用発現率 13 例 / 98 例 = 13.3%</p> <p>頭痛、浮腫 (4 件)、鼻粘膜刺激・鼻炎、嘔気・嘔吐 (3 件)、水中毒、顔面蒼白 (2 件)</p> <p>臨床検査異常発現率 4 例 / 98 例 = 4.1%</p> <p>ALT (GPT) 上昇 (3 件)、AST (GOT) 上昇、血清 Na 低下、血清 Cl 低下 (1 件)</p> <p>デスモプレシン・スプレー2.5 協和</p> <p>副作用発現率 3 例 / 55 例 = 5.5%</p> <p>めまい感 (2 件)、頭痛、嘔気 (1 件)</p> <p>臨床検査異常発現率 4 例 / 55 例 = 7.3%</p> <p>血清 Na 低下 (2 件)、白血球数上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血清 Cl 低下、トリグリセライド上昇 (1 件)</p> <p>デスモプレシン・スプレー10 協和</p> <p>副作用発現率 20 例 / 315 例 = 6.3%</p> <p>食欲不振、頭痛 (4 件)、嘔気 (3 件)、腹痛、嘔吐、発熱、不眠症、鼻出血、鼻道刺激感、顔面浮腫 (2 件)</p> <p>臨床検査異常発現率 18 件 / 315 例 = 5.7%</p> <p>ヘモグロビン上昇 (5 件/298 例)、ヘマトクリット減少 (2 件/298 例)、白血球数減少 (1 件/298 例)、血小板数減少 (1 件/297 例)、AST (GOT) 増加 (1 件/295 例)、ALT (GPT) 増加 (1 件/294 例)、LDH 増加 (1 件/293 例)、血清総蛋白減少 (1 件/284 例)、BUN 増加 (1 件/292 例)、血清 Na 減少 (1 件/295 例)、血清</p> |      |    |                |     |                                                        |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>浸透圧低下（1 件/262 例）、尿蛋白陽性（1 件/295 例）、尿ウロビリノーゲン陽性（1 件/295 例）</p> <p>ミニリンメルト OD錠 120 µg、同 240 µg（夜尿症）</p> <p>[国内]</p> <p>副作用発現率 1/45 例 = 2.2%</p> <p>腹痛、倦怠感（1 件）</p> <p>臨床検査異常発現率 0/45 例 = 0.0%</p> <p>[海外]</p> <p>副作用発現率 9/388 例 = 2.3%</p> <p>悪心、頭痛（3 件）、治療効果遷延（2 件）、嘔吐、腹部不快感、腹痛、乏尿、尿失禁、ウイルス性胃腸炎、会陰痛（1 件）</p> <p>臨床検査異常発現率 0/388 = 0.0%</p> <p>ミニリンメルト OD錠 60 µg、同 120 µg、同 240 µg（中枢性尿崩症）</p> <p>副作用発現率 8/20 例 = 40.0%</p> <p>低ナトリウム血症・血中ナトリウム減少（7 件）、頭痛、口渇、肝機能異常（1 件）</p> <p>臨床検査異常発現率 0/45 例 = 0.0%</p> |
| 会 社 | 協和発酵キリン株式会社 製剤：輸入<br>フェリング・ファーマ株式会社 製剤：輸入                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

|              |                                                                                                                                  |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学名・別名       |                                                                                                                                  |
| 構 造 式        |                                                                                                                                  |
| 効 能 ・ 効 果    | 男性における夜間多尿による夜間頻尿                                                                                                                |
| 用 法 ・ 用 量    | 成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50 µg を経口投与する。                                                                                   |
| 劇薬等の指定       |                                                                                                                                  |
| 市販名及び有効成分・分量 | ミニリンメルト OD 錠 25 µg（1 錠中デスモプレシンとして 25 µg を含有）<br>ミニリンメルト OD 錠 50 µg（1 錠中デスモプレシンとして 50 µg を含有）                                     |
| 毒 性          |                                                                                                                                  |
| 副 作 用        | ミニリンメルト OD 錠 25 µg、同 50 µg<br>副作用発現率 48/480 例 = 10.0%（臨床検査値異常を含む）<br>低ナトリウム血症・血中ナトリウム減少（18 件）、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（8 件）、肝機能異常、頭痛（2 件） |
| 会 社          | フェリング・ファーマ株式会社 製剤：輸入                                                                                                             |

### 3.2 データ又は報告書

#### 3.2.S 原薬（デスモプレシン酢酸塩水和物、XXXXXXXXXX）

##### 3.2.S.3 特性（デスモプレシン酢酸塩水和物、XXXXXXXXXX）

| 項番号       | 資料名        | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|-----------|------------|--------|-------|-------|
| 3.2.S.3.2 | Impurities | スウェーデン | 海外    | 評価    |

##### 3.2.S.4 原薬の管理（デスモプレシン酢酸塩水和物、XXXXXXXXXX）

| 項番号       | 資料名            | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|-----------|----------------|--------|-------|-------|
| 3.2.S.4.4 | Batch Analyses | スウェーデン | 海外    | 評価    |

#### 3.2.P 製剤（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

##### 3.2.P.1 製剤及び処方（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号     | 資料名                                             | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---------|-------------------------------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.1 | Description and Composition of the Drug Product | デンマーク  | 海外    | 評価    |

##### 3.2.P.2 製剤開発の経緯（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号     | 資料名                        | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---------|----------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.2 | Pharmaceutical Development | 英国     | 海外    | 評価    |

##### 3.2.P.3 製造（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号       | 資料名                                                       | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|-----------|-----------------------------------------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.3.1 | Manufacturer(s)                                           | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.3.2 | Batch Formula                                             | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.3.3 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.3.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates              | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and/or Evaluation                      | 英国     | 海外    | 評価    |

##### 3.2.P.4 添加剤の管理（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号       | 資料名                                              | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|-----------|--------------------------------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.4.1 | Specifications (Excipients)                      | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures (Excipients)               | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures (Excipients) | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications (Excipients)     | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin             | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients                                 | デンマーク  | 海外    | 評価    |

##### 3.2.P.5 製剤の管理（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号       | 資料名                                                                                                                                                           | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.5.1 | Specification(s)                                                                                                                                              | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.5.2 | Analytical Procedure: Determination of desmopressin identity, content and degradation products in desmopressin ODT units by LC-UV                             | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.5.3 | Validation of Analytical Procedure: Determination of desmopressin identity, content and degradation products in desmopressin oral lyophilisate units by LC-UV | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.5.4 | Batch Analyses                                                                                                                                                | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.5.5 | Characterisation of Impurities                                                                                                                                | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.5.5 | Appendix 1: Assessment for the potential of Elemental Impurities in Desmopressin products                                                                     | 英国     | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.5.6 | Justification of Specification(s)                                                                                                                             | デンマーク  | 海外    | 評価    |

##### 3.2.P.6 標準品又は標準物質（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号     | 資料名                              | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---------|----------------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.6 | Reference Standards or Materials | デンマーク  | 海外    | 評価    |

##### 3.2.P.7 容器及び施栓系（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号     | 資料名                      | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---------|--------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.7 | Container Closure System | 英国     | 海外    | 評価    |

3.2.P.8 安定性（ノクダーナOD錠、口腔内崩壊錠）

| 項番号       | 資料名                                                       | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|-----------|-----------------------------------------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.P.8.1 | Stability Summary and Conclusion                          | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.8.2 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | デンマーク  | 海外    | 評価    |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data                                            | デンマーク  | 海外    | 評価    |

3.2.A その他

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

| 項番号     | 資料名                                   | 試験実施場所 | 国内/海外 | 評価/参考 |
|---------|---------------------------------------|--------|-------|-------|
| 3.2.A.2 | Adventitious Agents Safety Evaluation | デンマーク  | 海外    | 評価    |

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.3 毒性試験

##### 4.2.3.7 その他の毒性試験

| 資料番号      | 資料名                                                                                                                | 著者 | 試験実施期間    | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|--------|-----------|-----------|
| 4.2.3.7-1 | DDAVP Tablets & Desmopressin Orally<br>Disintegrating Tablets -1- Month Bridging<br>Toxicity Study in Dogs (72837) |    | 20～<br>20 |        | 海外        | 評価        |

## 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

### 5.2 臨床試験一覧表

#### 5.3 試験報告書及び関連情報

##### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

| 資料番号      | 資料名                                                                          | 著者                          | 試験実施期間                | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------|-----------|-----------|
| 5.3.1.2-1 | Dissolution study of Nocdurna 25 and 50 µg and MINIRIN Melt 120 µg for Japan | Ferring Pharmaceuticals A/S | 2019年11月～<br>2020年11月 | 英国     | 海外        | 評価        |

##### 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

##### 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

| 資料番号      | 資料名                                                                                                                                                                                                                                                         | 著者                          | 試験実施期間                | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------|-----------|-----------|
| 5.3.3.3-1 | Bioavailability and Pharmacokinetics of Desmopressin in Elderly Men Age Group 55-75 Years. A phase II study of 0.2 mg peroral desmopressin and 2 µg i.v. desmopressin given at two occasions each, at day and at night, in a randomised fashion. (45A07-39) | Ferring AB                  | 1999年11月～<br>1999年11月 | デンマーク  | 海外        | 参考        |
| 5.3.3.3-2 | Pharmacokinetics of 400 µg desmopressin p.o. in elderly nocturia patients and correlation between absorption of desmopressin and clinical effect. (MICP98-1)                                                                                                | Ferring Pharmaceuticals A/S | 1999年11月～<br>2000年11月 | デンマーク  | 海外        | 参考        |

##### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

##### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 資料番号      | 資料名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 著者            | 試験実施期間              | 試験実施場所  | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|---------|-----------|-----------|
| 5.3.5.1-1 | A Multi-centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Comparative Trial to Investigate the Dose-Response of 4 Different Dose Levels of Minirin Melt and Placebo in Water-loaded Male and Female Japanese Nocturia Patients (Single Dose), and to Study the Efficacy of 4 Different Dose Levels of Minirin Melt and Placebo after 28 Days of Dosing (Multiple Doses) (FE 992026 CS36) | フェリング・ファーマ(株) | 2010年7月～<br>2011年4月 | 他 計36施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.5.1-2 | A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets after 12 Weeks of Dosing for the Treatment of Nocturia in Adult Women (000029)                                                                                                               | フェリング・ファーマ(株) | 2012年9月～<br>2013年6月 | 他 計36施設 | 国内        | 参考        |
| 5.3.5.1-3 | A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets after 12 Weeks of Dosing for the Treatment of Nocturia in Adult Men (000030)                                                                                                                 | フェリング・ファーマ(株) | 2012年9月～<br>2013年6月 | 他 計35施設 | 国内        | 評価        |

1.12 添付資料一覧

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                      |                       |             |    |    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|----|----|
| 5.3.5.1-4 | A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets During 12 Weeks of Treatment for Nocturia due to Nocturnal Polyuria in Japanese Female Subjects (000129) | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計50<br>施設 | 国内 | 参考 |
| 5.3.5.1-5 | A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets During 12 Weeks of Treatment for Nocturia due to Nocturnal Polyuria in Japanese Male Subjects (000130)   | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計57<br>施設 | 国内 | 評価 |
| 5.3.5.1-6 | A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Desmopressin Orally Disintegrating Tablet for the Treatment of Nocturia in Adult Females (FE 992026 CS40)                                      | Ferring International PharmaScience Center U.S. Inc. | 2010年11月～<br>2011年11月 | 米国、カナダ      | 海外 | 参考 |
| 5.3.5.1-7 | A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-Label Extension to Demonstrate the Efficacy and Safety of Desmopressin Orally Disintegrating Tablet for the Treatment of Nocturia in Adult Males (FE 992026 CS41)           | Ferring International PharmaScience Center U.S. Inc. | 2011年2月～<br>2012年1月   | 米国、カナダ      | 海外 | 評価 |
| 5.3.5.1-8 | A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study with a Double Blind Extension Investigating the Efficacy and Safety of a Fast-Dissolving (“Melt”) Formulation of Desmopressin for the Treatment of Nocturia in Adults (FE 992026 CS29)   | Ferring Pharmaceuticals Inc.                         | 2007年6月～<br>2008年2月   | 米国、カナダ      | 海外 | 参考 |

5.3.5.2 非対照試験報告書

| 資料番号      | 資料名                                                                                                                                                                                                                      | 著者                           | 試験実施期間               | 試験実施場所      | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|-------------|-----------|-----------|
| 5.3.5.2-1 | A Multi-Centre Trial Investigating the Long Term Safety and Tolerability of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets for the Treatment of Nocturia due to Nocturnal Polyuria in Japanese Subjects (000131) | フェリング・ファーマ(株)                | 2017年1月～<br>2018年9月  | 他 計56<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.5.2-2 | A Multi-Center Extension Study Investigating the Long Term Efficacy and Safety of a Fast-Dissolving (“Melt”) Formulation of Desmopressin for the Treatment of Nocturia in Adults (FE 992026 CS31)                        | Ferring Pharmaceuticals Inc. | 2007年12月～<br>2010年5月 | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 資料番号      | 資料名                                                                    | 著者            | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|---------------|--------|--------|-----------|-----------|
| 5.3.5.3-1 | Statistical Report of Pooled Analysis for Clinical Efficacy and Safety | フェリング・ファーマ(株) | —      | —      | 国内        | 評価        |

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

| 資料番号    | 資料名                                                                                              | 著者                               | 試験実施期間                                   | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|--------|-----------|-----------|
| 5.3.6-1 | PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR<br>DESMOPRESSIN<br>MINIRIN/OCTOSTIM/NOCDURNA/DDAVP/S<br>TIMATE | Ferring<br>Pharmaceutical<br>A/S | 01 January<br>2017 - 31<br>December 2017 | —      | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

#### 5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

| 資料番号       | 資料名                                                         | 著者                                                            | 試験実施期間                | 試験実施場所      | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------|
| 5.3.7.1-1  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(FE992026 CS36)  | フェリング・<br>ファーマ(株)                                             | 2010年7月～<br>2011年4月   | 他 計36<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.1-2  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(000029)         | フェリング・<br>ファーマ(株)                                             | 2012年9月～<br>2013年6月   | 他 計36施設     | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.1-3  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(000030)         | フェリング・<br>ファーマ(株)                                             | 2012年9月～<br>2013年6月   | 他 計35施設     | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.1-4  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(000129)         | フェリング・<br>ファーマ(株)                                             | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計50<br>施設 | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.1-5  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(000130)         | フェリング・<br>ファーマ(株)                                             | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計57<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.1-6  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(FE 992026 CS40) | Ferring<br>International<br>PharmaScience<br>Center U.S. Inc. | 2010年11月～<br>2011年11月 | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.1-7  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(FE 992026 CS41) | Ferring<br>International<br>PharmaScience<br>Center U.S. Inc. | 2011年2月～<br>2012年1月   | 米国、カナダ      | 海外        | 評価        |
| 5.3.7.1-8  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(FE 992026 CS29) | Ferring<br>Pharmaceuticals<br>Inc.                            | 2007年6月～<br>2008年2月   | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.1-9  | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(000131)         | フェリング・<br>ファーマ(株)                                             | 2016年9月～<br>2018年9月   | 他 計56<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.1-10 | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主<br>要な有効性の検証試験の症例一覧表<br>(FE 992026 CS31) | Ferring<br>Pharmaceuticals<br>Inc.                            | 2007年12月～<br>2010年5月  | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |

#### 5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表

| 資料番号      | 資料名                                                    | 著者                | 試験実施期間              | 試験実施場所      | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------|-----------|-----------|
| 5.3.7.2-1 | 実施された全ての臨床試験において副作用<br>が観察された症例の一覧表<br>(FE992026 CS36) | フェリング・<br>ファーマ(株) | 2010年7月～<br>2011年4月 | 他 計36<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.2-2 | 実施された全ての臨床試験において副作用<br>が観察された症例の一覧表<br>(000029)        | フェリング・<br>ファーマ(株) | 2012年9月～<br>2013年6月 | 他 計36施設     | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.2-3 | 実施された全ての臨床試験において副作用<br>が観察された症例の一覧表<br>(000030)        | フェリング・<br>ファーマ(株) | 2012年9月～<br>2013年6月 | 他 計35施設     | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.2-4 | 実施された全ての臨床試験において副作用<br>が観察された症例の一覧表<br>(000129)        | フェリング・<br>ファーマ(株) | 2016年9月～<br>2017年9月 | 他 計50<br>施設 | 国内        | 参考        |

| 資料番号       | 資料名                                                 | 著者                                                            | 試験実施期間                | 試験実施場所      | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------|
| 5.3.7.2-5  | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表<br>(000130)         | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計57<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.2-6  | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS40) | Ferring<br>International<br>PharmaScience<br>Center U.S. Inc. | 2010年11月～<br>2011年11月 | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.2-7  | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS41) | Ferring<br>International<br>PharmaScience<br>Center U.S. Inc. | 2011年2月～<br>2012年1月   | 米国、カナダ      | 海外        | 評価        |
| 5.3.7.2-8  | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS29) | Ferring<br>Pharmaceuticals<br>Inc.                            | 2007年6月～<br>2008年2月   | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.2-9  | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表<br>(000131)         | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2016年9月～<br>2018年9月   | 他 計56<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.2-10 | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS31) | Ferring<br>Pharmaceuticals<br>Inc.                            | 2007年12月～<br>2010年5月  | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

| 資料番号      | 資料名                                                     | 著者                                                            | 試験実施期間                | 試験実施場所      | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------|
| 5.3.7.3-1 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(FE992026 CS36)  | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2010年7月～<br>2011年4月   | 他 計36<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.3-2 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(000029)         | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2012年9月～<br>2013年6月   | 他 計36施設     | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.3-3 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(000030)         | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2012年9月～<br>2013年6月   | 他 計35施設     | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.3-4 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(000129)         | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計50<br>施設 | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.3-5 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(000130)         | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計57<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.3-6 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS40) | Ferring<br>International<br>PharmaScience<br>Center U.S. Inc. | 2010年11月～<br>2011年11月 | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.3-7 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS41) | Ferring<br>International<br>PharmaScience<br>Center U.S. Inc. | 2011年2月～<br>2012年1月   | 米国、カナダ      | 海外        | 評価        |
| 5.3.7.3-8 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS29) | Ferring<br>Pharmaceuticals<br>Inc.                            | 2007年6月～<br>2008年2月   | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.3-9 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(000131)         | フェリング・ファーマ(株)                                                 | 2016年9月～<br>2018年9月   | 他 計56<br>施設 | 国内        | 評価        |

| 資料番号       | 資料名                                                     | 著者                           | 試験実施期間               | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|------------|---------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|--------|-----------|-----------|
| 5.3.7.3-10 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS31) | Ferring Pharmaceuticals Inc. | 2007年12月～<br>2010年5月 | 米国、カナダ | 海外        | 参考        |

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

| 資料番号       | 資料名                                                       | 著者                                                   | 試験実施期間                | 試験実施場所  | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|---------|-----------|-----------|
| 5.3.7.4-1  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(FE992026 CS36)  | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2010年7月～<br>2011年4月   | 他 計36施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.4-2  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(000029)         | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2012年9月～<br>2013年6月   | 他 計36施設 | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.4-3  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(000030)         | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2012年9月～<br>2013年6月   | 他 計35施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.4-4  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(000129)         | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計50施設 | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.4-5  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(000130)         | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2016年9月～<br>2017年9月   | 他 計57施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.4-6  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS40) | Ferring International PharmaScience Center U.S. Inc. | 2010年11月～<br>2011年11月 | 米国、カナダ  | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.4-7  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS41) | Ferring International PharmaScience Center U.S. Inc. | 2011年2月～<br>2012年1月   | 米国、カナダ  | 海外        | 評価        |
| 5.3.7.4-8  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS29) | Ferring Pharmaceuticals Inc.                         | 2007年6月～<br>2008年2月   | 米国、カナダ  | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.4-9  | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(000131)         | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2016年9月～<br>2018年9月   | 他 計56施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.4-10 | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表<br>(FE 992026 CS31) | Ferring Pharmaceuticals Inc.                         | 2007年12月～<br>2010年5月  | 米国、カナダ  | 海外        | 参考        |

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

| 資料番号      | 資料名                                                      | 著者            | 試験実施期間              | 試験実施場所  | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|-----------|----------------------------------------------------------|---------------|---------------------|---------|-----------|-----------|
| 5.3.7.5-1 | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図<br>(FE992026 CS36) | フェリング・ファーマ(株) | 2010年7月～<br>2011年4月 | 他 計36施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.5-2 | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図<br>(000029)        | フェリング・ファーマ(株) | 2012年9月～<br>2013年6月 | 他 計36施設 | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.5-3 | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図<br>(000030)        | フェリング・ファーマ(株) | 2012年9月～<br>2013年6月 | 他 計35施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.5-4 | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図<br>(000129)        | フェリング・ファーマ(株) | 2016年9月～<br>2017年9月 | 他 計50施設 | 国内        | 参考        |
| 5.3.7.5-5 | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図<br>(000130)        | フェリング・ファーマ(株) | 2016年9月～<br>2017年9月 | 他 計57施設 | 国内        | 評価        |

| 資料番号       | 資料名                                                    | 著者                                                   | 試験実施期間                | 試験実施場所      | 国内/<br>海外 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------|
| 5.3.7.5-6  | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 (FE 992026 CS40) | Ferring International PharmaScience Center U.S. Inc. | 2010年11月～<br>2011年11月 | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.5-7  | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 (FE 992026 CS41) | Ferring International PharmaScience Center U.S. Inc. | 2011年2月～<br>2012年1月   | 米国、カナダ      | 海外        | 評価        |
| 5.3.7.5-8  | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 (FE 992026 CS29) | Ferring Pharmaceuticals Inc.                         | 2007年6月～<br>2008年2月   | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |
| 5.3.7.5-9  | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 (000131)         | フェリング・ファーマ(株)                                        | 2016年9月～<br>2018年9月   | 他 計56<br>施設 | 国内        | 評価        |
| 5.3.7.5-10 | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 (FE 992026 CS31) | Ferring Pharmaceuticals Inc.                         | 2007年12月～<br>2010年5月  | 米国、カナダ      | 海外        | 参考        |

#### 5.4 参考文献

| 資料番号   | 資料名                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.4-1  | Vilhardt H. Basic pharmacology of desmopressin: a review. Drug Invest. 1990;2 (suppl 5):2-8.                                                                                                                                                                             |
| 5.4-2  | Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:116-26.                                     |
| 5.4-3  | 本間之夫、西沢理、山口脩. 下部尿路機能に関する用語基準. 国際禁制学会標準化部会報告. 日排尿機能会誌2003;14:278-89.                                                                                                                                                                                                      |
| 5.4-4  | van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardisation sub-committee of the Internal Continence Society. Neurourol Urodynam 2002;21:179-83.                                                      |
| 5.4-5  | Hofmeester I, Kollen BJ, Steffens MG, et. al. Impact of the International Continence Society (ICS) report on the standardisation of terminology in nocturia on the quality of reports on nocturia and nocturnal polyuria: a systematic review. BJU Int. 2015;115:520-36. |
| 5.4-6  | Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. J Intern Med. 1991;229(2):131-4.                                                                                                                                             |
| 5.4-7  | George CP, Messerli FH, Genest J, et. al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. J Clin Endocrin Met. 1975;41:332-8.                                                                                                                                            |
| 5.4-8  | Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, et. al. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. J Urol. 1996;156:1292-9.                                                                                               |
| 5.4-9  | Bodo G, Gontero P, Casetta G, et al. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal. Scan J Urol Nephrol. 1998;32:320-4.                                                              |
| 5.4-10 | Kikuchi Y. Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nocturia. Jpn J Urol. 1995;86:1651-9.                                                                                                                        |
| 5.4-11 | Moon DG, Jin MH, Lee JG, et. al. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study. BJU Int. 2004;94:571-5.                                                                                                                          |
| 5.4-12 | Graugaard-Jensen C, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. J Urol. 2006;176:1034-9.                                                                                                                    |
| 5.4-13 | Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. J Urol. 2006;176:660-4.                                                             |
| 5.4-14 | Weiss JP, van Kerrebroeck PE, Klein BM, Nørgaard JP. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. J Urol. 2011;186:1358-63.                                                                                          |
| 5.4-15 | Homma Y, Yamaguchi O, Kageyama S, et al. Nocturia in the adult: Classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. J Urol. 2000;163:777-81.                                                                                            |
| 5.4-16 | Bliwise DL, Dijk DJ, Juul KV. Nocturia is associated with loss of deep sleep independently from sleep apnea. Neurourol Urodyn. 2015;34(4):392.                                                                                                                           |
| 5.4-17 | Chartier-Kastler E, Tubaro A. The measurement of nocturia and its impact on quality of sleep and quality of life in LUTS/BPH. Eur Urol. 2006;suppl 5:3-11.                                                                                                               |

| 資料番号   | 資料名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.4-18 | Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Nørgaard JP. The effect of nocturia on sleep. <i>Sleep Med Rev.</i> 2011;15(2):91-7.                                                                                                                                                                                                    |
| 5.4-19 | Fiske J, Scarpero HM, Xue X, Nitti VW. Degree of bother caused by nocturia in women. <i>Neurourol Urodyn.</i> 2004;23(2):130-3.                                                                                                                                                                                      |
| 5.4-20 | Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. <i>J Urol.</i> 2010;184(4):1413-8.                                                                                                                                 |
| 5.4-21 | Guidelines on Urinary Incontinence 2009 (European Association of Urology)                                                                                                                                                                                                                                            |
| 5.4-22 | Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV, Nørgaard JP. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized,                                                                                   |
| 5.4-23 | Juul KV, Klein BM, Sandström R, et. al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. <i>Am J Physiol Renal Physiol.</i> 2011;300(5):F1116-22.                                                                                                                                                         |
| 5.4-24 | Lose G, Lalos O, Freeman RM, van Kerrebroeck P; Nocturia Study Group. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2003;189(4):1106-13.                                                                            |
| 5.4-25 | Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, et. al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Eur Urol.</i> 2007;52(1):221-9.                                                                                                                                           |
| 5.4-26 | Holm-Larsen T, Klein BM, Weiss JP. Correlation between voiding/sleep diaries, and nocturia and sleep quality of life questionnaires. <i>J Urol.</i> 2009;181;suppl 4:538-539.                                                                                                                                        |
| 5.4-27 | Dmochowski RR, Sanders SW, Appell RA, et. al. Bladder-health diaries: an assessment of 3-day vs 7-day entries. <i>BJU Int.</i> 2005;96(7):1049-54.                                                                                                                                                                   |
| 5.4-28 | Tikkinen KA, Johnson TM 2nd, Tammela TL, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. <i>Eur Urol.</i> 2010 Mar;57(3):488-98.                                                                                                                |
| 5.4-29 | Stanley N. The underestimated impact of nocturia on quality of life. <i>Eur Urol.</i> 2005;Suppl 4:17-9.                                                                                                                                                                                                             |
| 5.4-30 | Tikkinen KA, Auvinen A, Johnson TM 2nd, et al. A systematic evaluation of factors associated with nocturia—the population-based FINNO study. <i>Am J Epidemiol.</i> 2009 Aug 1;170(3):361-8.                                                                                                                         |
| 5.4-31 | Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. <i>J Urol.</i> 2000 Jan;163(1):5-12.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 5.4-32 | Rembratt A, Nørgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. <i>BJU Int.</i> 2003;91:642-6.                                                                                                                     |
| 5.4-33 | Liu J, Sharma N, Zheng W, et al. Sex differences in vasopressin V2 receptor expression and vasopressin-induced antidiuresis. <i>Am J Physiol Renal Physiol.</i> 2011;300(2):F433-40.                                                                                                                                 |
| 5.4-34 | Weiss JP, Bosch J, Drake M, et al. Nocturia Think Tank: Focus on Nocturnal Polyuria ICI-RS 2011. <i>Neurourol Urodyn</i> 2012;31(3):330-9.                                                                                                                                                                           |
| 5.4-35 | Ray JG. DDAVP use during pregnancy: An analysis of its safety for mother and child. <i>Obstet Gynecol Surv.</i> 53(7):450-5.                                                                                                                                                                                         |
| 5.4-36 | Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, et al. The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. <i>Hemophilia.</i> 2012;18:25-33.                                                                                                                                              |
| 5.4-37 | Yokoyama O, Yamaguchi O, Kakizaki H, et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: Impact on sleep evaluated by bladder diary. <i>J Urol.</i> 2011;186:170-4.                                                                                                             |
| 5.4-38 | Yokoyama O, Hiro S, Hotta S, et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. <i>Urology.</i> 2014;83:750-5.                                                                                                                                              |
| 5.4-39 | Yoshida M, Gotoh M, Kageyama S. Mirabegron improves nocturia, Nocturia-associated quality of life, and sleep quality in female patients with overactive bladder. <i>Austin J Urol.</i> 2017;4(1),id1054:01-05.                                                                                                       |
| 5.4-40 | Oelke M, Weiss JP, Mamoulakis C, et al. Effect of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. <i>World J Urol.</i> 2014;32:1127-32. |
| 5.4-41 | Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, et al. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. <i>Urology.</i> 2003;61(4):786-90.                                                                                                                                                                                                |
| 5.4-42 | Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, et al. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. <i>World J Urol.</i> 2014;32:1119-25.         |
| 5.4-43 | Weiss JP, Zinner NR, Klein BM, et al. Desmopressin Orally Disintegrating Tablet Effectively Reduces Nocturia: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Neurourol Urodyn.</i> 2012;31:441-7.                                                                                               |
| 5.4-44 | Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, et al. Efficacy and Safety of Low Dose Desmopressin Orally Disintegrating Tablet in Women with Nocturia: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study. <i>J Urol.</i> 2013;190:958-64.                                              |
| 5.4-45 | Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, et al. Efficacy and Safety of Low Dose Desmopressin Orally Disintegrating Tablet in Men with Nocturia: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study.                                                                                |
| 5.4-46 | Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K, the member of the Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. <i>Urology.</i> 2006;68:560-4.                                                                                                                               |

| 資料番号   | 資料名                                                                                                                                                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.4-47 | Homma Y, Yamaguchi O, Kageyama S, et al. Nocturia in the adult: classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. J Urol. 2000;163:777-81. |
| 5.4-48 | Aydur E, Dmochowski R. Nocturia: Causes, Consequences and Clinical Approches. New York: Springer; c2012. Chapter 2, Medical Conditions Associated with Nocturia: p.11-36.     |
| 5.4-49 | Kallas HE, Chintanadilok J, Maruenda J. et al. Treatment of Nocturia in the Elderly. Drugs Aging. 1999;15(6):429-37.                                                          |
| 5.4-50 | Weiss JP. Nocturia: "Do the math". J Urol. 2006;175:S16-S18.                                                                                                                  |
| 5.4-51 | Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. Am J Physiol 1989; 256: F664-71.         |
| 5.4-52 | Robertson, Nocturnal polyuria, BJU International. 1999;84 Suppl 1; 17-19.                                                                                                     |