2.2 緒言

目次

2.2.1 緒言 3
2.2.2 参考文献 5

略語

AVP	Arginine-vasopressin	アルギニン・バソプレシン
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器学会
ICS	International Continence Society	国際禁制学会
QOL	Quality of Life	クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）

2.2.1 緒言

デスモプレシン（一般名：デスモプレシン酢酸塩水和物）は、フェリング社で開発されたアルギニン・バソプレシン（AVP）の誘導体で、AVP の 1 位のアミノ酸を脱アミノ化し、更に 8 位の L-アルギニンを D-アルギニンに置換した合成ペプチドである(1)。この化学修飾により、本薬はバソプレシン V_1 受容体に比べ V_2 受容体に対して高い選択性を有し、昇圧作用はほとんど有さず、用量に相関して抗利尿作用持続時間が長い特徴を有する(2) (3)。

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。抗利尿特性のほかに、デスモプレシンは血液凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子をいずれも有意に上昇させることから、出血性障害を改善する明確な止血特性を有し、軽度・中等症血友病 A（第Ⅷ因子凝固活性が 2%以上の患者）や Type Ⅰ・Type Ⅱ の von Willebrand 病の自然発生性出血、外傷性出血及び抜歯時、手術時出血の止血管理に適応を有している。1999 年から 2017 年までの販売量に基づくデスモプレシン錠（全適応症を含む）の累積曝露量は、1 日用量を 0.2 mg と仮定して 320 万人年と推定された。2017 年までのデスモプレシン口腔内崩壊錠（全適応症を含む）の累積曝露量は、1 日用量を 120 μg と仮定して 200 万人年と推定される。

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 ヵ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 ヵ国以上で承認され、治療対象は高齢者まで広がっている（2018 年 6 月時点）。

2002 年に国際禁制学会（ICS）は、夜間頻尿を「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」と定義した(4)。夜間頻尿は加齢に伴い発現する下部尿路症状のなかでも最も多くみられる煩わしい症状の一つであり(5) (6)、夜間排尿のため頻回に覚醒することで、睡眠不足及び睡眠の質の低下を引き起こし、患者の生活の質（QOL）が低下することが知られている(7)。また、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(8)、夜間頻尿の適切な治療が求められている。

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 時間尿量の 20～33%を超える状態）がみられ(9)、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(10)、高齢者では夜間頻尿患者の 3～5 割とする報告(11)がある。

デスモプレシンは、夜間多尿を伴う夜間頻尿の治療薬として欧州泌尿器学会（EAU）より発行された「Guidelines on Urinary Incontinence」(12)では推奨グレード A（レベル 1 のエビデンス）に位置付けられており、現在、口腔内崩壊錠又は錠剤として欧米を含む世界 100 ヵ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。

国内におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠 120 及び 240 μg は 2012 年 3 月に「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症（1 日 1 回 120～240 μg 投与）」、及び同 60 μg は 2012 年 12 月に「中枢性尿崩症（1 回 60～240 μg を 1 日 1～3 回投与）」の効能・効果で製造販売承認を取得しているものの、夜間頻尿における製造販売承認は取得しておらず、現在、国内において夜間頻尿の治療を目的として承認されている製剤はない。

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。

このような特性をもった夜間頻尿の治療薬のニーズは国内においても高いと考え、また夜間頻尿に対する治療の選択肢を広げると共に、より安全な製剤を医療現場に提供するため、夜間頻尿治療薬として本剤の国内開発に着手した。デスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性、安全性、及び高い利便性は海外の臨床試験等で既に示されており、国内においても、本剤は夜間頻尿を改善し、夜間頻尿患者の健康に関する QOL の向上に大きく寄与する薬剤となることが期待された。

今般、欧米を中心に実施した海外臨床試験データによる有効性及び安全性のプロファイルを踏まえ、国内において、デスモプレシン口腔内崩壊錠の第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験結果より、夜間多尿を伴う夜間頻尿の日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。また安全性においても新たに問題となる事象は認められず、忍容性に問題がないことが確認されたことから、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能・効果の取得を目的に、以下の用法・用量にて製造販売承認申請することとした。

一般名	デスモプレシン酢酸塩水和物（JAN）
有効成分	1 錠中デスモプレシンとして 25 μg 又は 50 μg を含有
剤形	口腔内崩壊錠
効能又は効果	男性における夜間多尿による夜間頻尿
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。

2.2.2 参考文献

(1) Zaoral M, Kolc J, Sorm F. Synthesis of D-Arg-8- and D-Lys-8-vasopressin. Coll.Czech. Chem.Commun. 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) 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) Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol. 2006;50(6):1306-15.

(6) Chapple CR, Batista JE, Berges R, et al. The impact of nocturia in patients with LUTS/BPH: need for new recommendations. Eur Urol. 2006;suppl 5:12-8.

(7) Fiske J, Scarpero HM, Xue X, Nitti VW. Degree of bother caused by nocturia in women. Neurourol Urodyn. 2004;23(2):130-3.

(8) 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.

(9) 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.

(10) 伊東晴喜, 増田憲彦ほか. 夜間頻尿外来における夜間多尿症例の予後解析. 第 19 回日本排尿機能学会 O-47, 2012.

(11) 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.

(12) Guidelines on Urianry Incontinence 2009 (Eurpean Association of Urology)