

再審査報告書

平成 22 年 1 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	デスモプレシン・スプレー10 協和
有効成分名	デスモプレシン酢酸塩水和物
申請者名	協和発酵キリン株式会社
承認の効能・効果	尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症
承認の用法・用量	通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシン酢酸塩水和物として 10 μ g（1 噴霧）から鼻腔内に投与を開始し、効果不十分な場合は、1 日 1 回就寝前にデスモプレシン酢酸塩水和物として 20 μ g（2 噴霧）に増量する。 なお、1 日最高用量はデスモプレシン酢酸塩水和物として 20 μ g（2 噴霧）とする。
承認年月日	平成 15 年 1 月 31 日
再審査期間	4 年

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、デスモプレシン・スプレー10 協和（以下、「本剤」という。）の使用実態下における安全性及び有効性などの適正使用情報の把握と、夜尿症の自然経過において長期投与するに至った症例の検討を目的とし、中央登録方式にて平成 15 年 10 月から平成 18 年 9 月までに調査予定症例数を 600 例として実施され、全国 91 施設から 751 例が収集された。使用成績調査では、承認時の審査過程において、国内では夜尿症に対する本剤の長期使用時の安全性を支持するデータがないことから、夜尿症の自然経過において長期使用するに至った症例の収集・評価ができる市販後調査実施の必要性を指摘されたことを踏まえ、観察期間を、開発国であるスウェーデンの添付文書、諸外国の臨床試験、文献をもとに 3 ヶ月を標準と設定し、安全性等に問題がなく、本剤による継続的な治療を必要とする場合には、さらに 3 ヶ月毎に観察し、最長 12 ヶ月までとされた。

なお、特定使用成績調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 751 例のうち、本剤が投与されなかった症例 8 例、初回投与以降の来院がなかった症例 34 例、安全性評価不能症例（調査票の記載内容から有害事象の発現の有無が不明の症例）10 例及び前治療にデスモプレシン製剤が使用された症例 16 例の計 51 例（除外理由の重複有り）が除外され、700 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 0.7%（5/700 例、6 件）であり、承認時までの試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相一般臨床試験及び検証的試験）での副作用発現率 9.8%（31/315 例）と比べて高くはなかった。発現した副作用は、頭痛 2 件、傾眠、悪心、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件で、いずれも副作用の程度は軽微であった。

安全性解析対象除外症例のうち、安全性の評価が可能な症例（除外理由が「前治療にデスモプレシン製剤使用症例」のみの症例）14 例において、1 例 1 件の副作用（成長遅延）が認められた。本症例は 11 歳の男児であり、本剤 10 μ g/日の投与開始から約 8 ヶ月後に成長遅延が報告され、担当医師は、本剤との因果関係を「不明」と判断している。申請者は、本剤投与中のみに明らかな身長伸び率の低下が認められたわけではないため、本剤が関連した可能性は低いと説明した。

安全性に影響を及ぼす背景別要因の検討は、副作用発現症例数が少ないため実施されなかった。

以上より、申請者は、安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 700 例のうち、適応外使用症例 51 例（診断名が「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」以外の夜尿症等 22 例及び本剤投与前の夜尿翌朝「尿浸透圧」及び「尿比重」が共に未測定 of 症例 29 例）、データ不備や全般改善度判定不能の有効性評価不能症例 24 例、調査継続不能症例 1 例の計 73 例（除外理由の重複有り）が除外され、627 例が有効性解析対象症例とされた。また、本剤の適応は「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」であり、低下の目安として、重要な基本的注意において「尿浸透圧 $\leq 800\text{mOsm/L}$ 」あるいは「尿比重 ≤ 1.022 」と記載されているため、有効性の解析にあたっては、本剤投与前の「尿浸透圧」及び「尿比重」の値から、本剤の使用条件に該当する「低下型症例」577 例と、該当しない「目安超症例」50 例に分けての検討も実施された。

有効性は、主治医判定により全般改善度が、「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で判定された。最終評価時点（投与開始後 12 ヶ月又は 12 ヶ月以内の中止時）における「著明改善」及び「改善」の症例の占める割合（以下、「有効率」という。）は「低下型症例」で 70.4%（406/577 例）、「目安超症例」で 66.0%（33/50 例）、有効性解析対象症例全体では 70.0%（439/627 例）であった。使用成績調査における有効性解析対象症例のうち、承認時までの検証的試験と可能な限り背景因子を合わせた症例（6 歳未満の幼児、本剤投与前の夜尿頻度（=夜尿日数/観察日数 $\times 100\%$ ）が 70%以下の症例、鼻疾患を合併している症例等を除外）における有効率は 59.6%（224/376 例）であり、承認時までの検証的試験における有効率 44.7%（34/76 例）より低くはなかった。

有効性に影響を及ぼす要因については、「低下型症例」を対象として検討された。要因として性別、年齢（10 歳未満、10 歳以上 15 歳未満、15 歳以上）、診療区分（入院、外来、入院及び外来）、心理・環境因子の有無、夜尿の家族歴の有無、合併症の有無、過敏症体質の有無、本剤投与前の観察（機能的最大膀胱容量、夜間尿量、夜尿頻度）、前治療の有無、1 日投与量（10 又は 20 μg ）、投与継続日数、休薬の有無、初回休薬までの投与日数、併用薬の有無及び種類、併用療法の有無及び種類について検討された。そのうち、年齢、本剤投与前の夜尿頻度、1 日投与量、投与継続日数、休薬の有無及び併用薬（抗コリン剤の有無）で有効率に有意差が認められた。年齢別の有効率は、「10 歳未満」65.8%（225/342 例）、「10～15 歳未満」77.3%（170/220 例）、「15 歳以上」73.3%（11/15 例）であった。申請者は夜尿の原因として膀胱の機能的要素も加味される 10 歳未満の年齢層に比べ、多尿型（抗利尿ホルモンの分泌不足により夜間に多量の低張尿がみられる）の割合が高い 10 歳以上～15 歳未満の年齢層で有効率が高くなったと推察されたと説明した。本剤投与前の夜尿頻度別の有効率は、「0～25%未満」83.3%（10/12 例）、「25～50%未満」75.7%（53/70 例）、「50～75%未満」77.1%（91/118 例）、「75～100%未満」75.9%（85/112 例）及び「100%」62.7%（165/263 例）であり、本剤投与前の夜尿頻度が高いほど、有効率が低くなる傾向が認められた。申請者は夜尿頻度においては頻度が低いほど症状が軽度であり、一般的に、症状が軽い症例ほど治療効果が現れやすく、治療期間も短いと報告（小児科臨床 48:2657,1995、基礎と臨床 29(16):4219,1995）されており、実際、本調査において、本剤投与前の夜尿頻度別の平均投与継続日数は「0～25%未満」の患者が最も短く、夜尿頻度が低いほど、投与継続日数が短い傾向が認められたと説明した。1 日投与量別の有効率は、「10 μg 」の患者での有効率 73.9%（280/379 例）が、「20 μg 」の患者での 63.6%（126/198 例）に比し高かった。「20 μg 」群（198 例）のうち、65.7%（130/198 例）の症例において、本剤の 1 日投与量が 10 μg から 20 μg に増量されていたこと、各層における無効率は、「10 μg 」で 14.5%（55/379 例）、「20 μg 」で 20.7%（41/198 例）であったこと及び本剤の最終の投与状況が「中止」であった症例のうち、中止理由が「効果不十分」であった症例は、「10 μg 」では 20.8%（36/173 例）、「20 μg 」では 35.4%（28/79 例）であったことから、申請者は「20 μg 」の患者では、20 μg に増量しても効果が得られない難治性の症例が含まれていたと考えられ、有効率が低くなったものと説明した。投与継続日数別の有効率は、「1～30 日

以下」60.0% (15/25 例)、「31～60 日以下」47.5% (29/61 例)、「61～90 日以下」70.4% (50/71 例)、「91～180 日以下」64.3% (108/168 例)、「181～270 日以下」77.6% (76/98 例)、「271～360 日以下」85.3% (64/75 例) 及び「360 日超～」81.0% (64/79 例) であり、本剤の投与継続日数が長いほど、有効率が高くなる傾向を示した。本剤投与により夜尿状況の改善が認められない症例は、早期 (1～2 ヶ月) に治療を中止し、他剤へ変更する等、より有効な治療法への切り替えを行うが、本剤による効果が認められた症例は、本剤の短期投与では再発率が高いことが知られていることもあり、長期間に渡り投与を継続すると考えられることから、投与継続日数が長い患者では、有効率が高くなったものであると申請者は説明した。休薬の有無別では、休薬「有」の患者での有効率 78.1% (114/146 例) が休薬「無」の患者の有効率 67.8% (292/431 例) に比し高かった。患者背景要因等との関連について検討を行ったが、特に要因を見出すことはできなかった。併用薬種類別では、抗コリン剤の併用「無」の患者の有効率 72.4% (333/460 例) が併用「有」の患者の有効率 62.4% (73/117 例) に比し高かった。抗コリン剤の併用の有無別で有効率の差異が認められた点について、申請者は次のように説明している。夜尿症はその原因から「多尿型」、「膀胱型 (膀胱容量が正常より小さく尿を貯める力が弱い)」、「混合型 (多尿型+膀胱型)」に分類される。本剤は、抗利尿作用により「多尿型」又は「混合型」に対して高い有効性が期待されるが、一方、抗コリン剤は、抗コリン作用及び平滑筋への直接作用により、排尿運動の抑制や最大膀胱容量の増加等が期待され、「膀胱型」又は「混合型」に用いられるのが一般的である。本調査症例のうち、抗コリン剤の併用の有無毎に夜尿症の病型別の有効率を求めたところ、抗コリン剤の併用「無」の患者における、「多尿型」、「膀胱型」及び「混合型」の有効率はそれぞれ 81.7% (85/104 例)、63.2% (24/38 例) 及び 61.4% (62/101 例) であり、抗コリン剤の併用「有」の患者における、「多尿型」、「膀胱型」及び「混合型」の有効率はそれぞれ 63.6% (14/22 例)、53.3% (8/15 例) 及び 71.4% (20/28 例) であった。抗コリン剤の併用「無」の患者では本剤の有効性が奏効しやすい「多尿型」の占める割合が比較的高いと同時に「多尿型」の有効率が高く、抗コリン剤の併用「有」の患者では、本剤の有効性が奏効し難い「膀胱型」の占める割合が比較的高いと同時に「膀胱型」の有効率が低かったことが影響したものとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (6 歳未満の幼児、65 歳以上の高齢者、腎機能障害を有する患者及び長期使用の患者) について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、本調査において、妊産婦及び肝機能障害を有する患者への投与症例は収集されなかった。

6 歳未満の幼児：

「本剤は原則として 6 歳以上の患者に使用すること」と、使用上の注意に記載されているが、6 歳未満の幼児の症例が 24 例 (4 歳：2 例、5 歳：22 例) 収集され、副作用が認められた症例はなかった。なお、6 歳未満の幼児における投与継続日数は 201.0 ± 123.2 日 (38～386 日、平均±標準偏差) と、安全性解析対象症例全体の 181.8 ± 119.9 日より長かった。有効性については、6 歳未満の幼児の有効率は 54.6% (12/22 例) であり、有効性解析対象症例全体の 70.0% (439/627 例) に比べやや低かった。一般的に低年齢層では膀胱や排泄機能の発達が未熟で、これらが夜尿の原因に占める割合も高いと言われている。本調査において、機能的最大膀胱容量は、「6 歳以上 10 歳未満」が 194.7 ± 69.9 mL であるのに対して、「6 歳未満」は 160.7 ± 65.7 mL と小さく、膀胱機能が未発達であることが示唆されており、「6 歳未満」の幼児で有効率が低くなったと申請者は説明した。

65 歳以上の高齢者：

65 歳以上の高齢者が 6 例 (男：4 例、女：2 例) 収集され、副作用の発現は認められなかった。なお、このうち 4 例で本剤の投与継続日数が 365 日を超えていた。65 歳以上の高齢者における有効性については、「著明改善」5 例及び「やや改善」1 例であった。

腎機能障害を有する患者

腎機能障害を合併している症例が 2 例収集されたが、いずれの症例においても副作用は発現しておらず、有効性については水腎症の 1 例は全般改善度が「不変」、多嚢胞性腎疾患の 1 例は「やや改善」であった。

長期使用の患者

夜尿症の自然経過を長期的に追跡するために、標準的な観察期間である 3 ヶ月以降も継続して本剤が投与された症例（継続観察症例）を対象に、安全性及び有効性について検討された。なお、安全性解析対象症例 700 例のうち、標準観察症例は 297 例、継続観察症例は 403 例、有効性解析対象症例 627 例のうち、標準観察症例は 264 例、継続観察症例は 363 例であった。標準観察症例における副作用発現率は 1.0%（3/297 例）、継続観察症例における副作用発現率は 0.5%（2/403 例）であった。継続観察症例で発現した副作用は、悪心及び頭痛各 1 件であり、このうち継続観察期間中に発現した副作用は悪心（軽微、回復）であった。本剤投与継続日数が 365 日を超えていた症例は 12.6%（88/700 例）で、最長投与継続日数は 455 日であった。副作用はいずれの症例にも認められず、88 例中 77 例はその後本剤の投与を継続予定の症例であった。標準観察症例の有効率は 59.1%（156/264 例）、継続観察症例の有効率は 65.3%（237/363 例）であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特別な背景を有する患者（6 歳未満の幼児、65 歳以上の高齢者、腎機能障害を有する患者及び長期使用の患者）において特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-4 重点調査事項

本剤承認申請時の臨床試験では認められていないが、同一成分の他の剤型や外国において重篤な水中毒が報告されていることから、本調査では、「本剤の抗利尿作用に伴う水中毒に関連する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、浮腫等）の発現状況の把握」が重点調査事項とされた。

水中毒を示唆する血清ナトリウム及び血漿浸透圧の検査値、自他覚症状の情報を可能な限り収集する調査が実施された。臨床検査（血清ナトリウム、血漿浸透圧）の実施率は 39.3%（275/700 例）であった。臨床検査が実施された症例において、各検査値の一般的な基準値（血清ナトリウム：135～149mEq/L、血漿浸透圧：275～295mOsm/L）を大幅に逸脱した症例はなく、いずれも軽微な検査値変動のみで自他覚症状の発現も認められなかった。なお、本調査症例において、副作用の程度が軽微である頭痛 2 例 2 件、悪心 1 例 1 件が報告されているが、いずれの症例も臨床検査は未実施であり、水中毒を示唆する症状であるか否かは不明であった。

以上、本調査において水中毒に関連する検査値異常や自他覚症状の発現は認められず、特記すべき事項はなかった。なお、水中毒については、承認時より使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載され、注意喚起されている。

以上より、機構は、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に収集された副作用のうち、重篤な副作用はなかった。再審査期間終了から再審査申請時まで、使用上の注意から予測できる重篤な副作用として低ナトリウム血症 1 件が報告された。本症例は神経因性膀胱を有する患者（60 代男性）で、本剤を投与したところ、投与開始 59 日後に歩行困難、意識障害を認め入院を要した症例である。入院日の血清ナトリウムは 136mEq/L を示しており、その後血清ナトリウムが低値（投与 93 日後 119mEq/L）となったため、本剤の投与を中止したところ、中止 20 日後に回復が認められている。申請者は、経過より本剤との関連性が疑われる症例であるが、本剤の使用上の注意の「重大な副作用」の項に「水中毒」、その他の副作用の項に「低ナトリウム血症」の記載を行っているため、新たな対応は不要と考えたと説明した。

再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない副作用は 7 例 8 件であり、内訳は血中尿素窒素増加 2 件、光視症、皮膚疼痛、水疱、成長遅延、アラニン・アミノトラ

ンスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件で、いずれも非重篤であった。申請者は、血中尿素窒素増加 2 件について、1 件は尿浸透圧値と同時に変動しており、本剤の減量によって軽快したことより本剤との関連性は否定できない。他の 1 件は本剤投与中に一過性の上昇が認められたが、施設基準値内の上昇であり、他の臨床検査値に異常がないことから生理的変動と考えると説明した。なお、再投与によって再発していないことから本剤との関連性は考えにくい。さらに、転帰は 2 件とも回復しており、血中尿素窒素増加は承認時においても 2 件の発現が認められている。以上より、必ずしも本剤との関連性が明確ではないため、特に対応は行わない。この他の副作用については、集積数が少ないため、特に対応は行わないこととすると説明した。なお、再審査期間中に感染症症例報告に該当する症例はなかった。

機構は、再審査申請後に報告された重篤な副作用及び現行の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況について尋ねたところ、申請者は、以下のように回答した。再審査申請後に入手した重篤な副作用は、「虚血性腸炎」1 件、「水中毒」3 件であった。また、再審査申請後に入手した「使用上の注意」から予測できない重篤でない副作用は「脱毛」の 1 件であった。「虚血性腸炎」の症例は、以前より軽度の便秘、下痢を繰り返して発現していた高齢女性であり、本剤の再投与にて再発が認められていないことから、患者要因が考えられる症例であった。「虚血性腸炎」は初めての報告であり、本剤との関連性は低いと考えられたため、対応は不要と判断した。「脱毛」の症例は、本剤投与後に発現し、中止後に回復した経過より、本剤との関連性は否定できない症例であったが、国内初めての報告であるため、現時点での対応は不要と判断した。また、「水中毒」の 3 例については、いずれも経過より本剤と「水中毒」の関連性が疑われる症例であったが、患者要因が疑われる症例や投与量が過量であった症例であり、本剤の通常の使用実態とは異なる状況下での発現であった。本剤の使用上の注意の「重大な副作用」の項に「水中毒」、その他の副作用の項に「低ナトリウム血症」の記載を行っており、更に「警告」、「重要な基本的注意」の項に水中毒発現の危険性及び水分摂取管理の重要性について記載し注意喚起を行っているため、特に対応は行わないこととした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用について

市販後調査の情報から相互作用によると考えられる副作用発現症例は認められなかった。なお、再審査期間中に行われた相互作用に関する研究（2 報）については、「6. 研究報告」の項において後述する。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、2009 年 10 月時点、83 カ国で承認されている。

再審査期間中に国内において、緊急安全性情報の配布等、安全性に関する重大な措置はなかった。また、外国における措置として、再審査期間中に機構へ報告された措置報告は 6 報であった。その概要について、申請者は以下のように説明した（記載は報告順）。

1 報目（2004 年 2 月 12 日付提出）：米国におけるデスモプレシン酢酸塩水和物製剤〔販売剤型：注射剤、点鼻チューブ、点鼻スプレー、錠剤（錠剤は国内未発売）〕に関して、警告の項に水中毒の具体的な兆候・症状が追記され、また、従来は注射剤のみで記載されていた警告の項のアナフィラキシーに関する事項が経鼻吸収剤にも記載された。「水中毒、低ナトリウム血症」の兆候・症状の追記については、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項及び「重大な副作用」の項に記載を行い、既に注意喚起を行っている。また、「アナフィラキシー」については、国内で本剤と同一成分の注射剤で、適応外である尿崩症に対し反復投与された症例で「アナフィラキシー様症状」が 1 例報告されているのみであることから、特に対応は行わない。

2 報目（2004 年 3 月 4 日付提出）：米国において酢酸デスモプレシン注射液（製造元：

米国 Abott Laboratories 社、対象 Lot : 014203A) が回収 (クラス II) の対象となった。回収の理由は、ANDA (簡略新薬承認申請) の事前承認なしに製造方法の変更がなされたことであり、また、対象製品は提携企業である Ferring 社製品とは無関係であったため、特に対応は行わない。

3 報目 (2005 年 3 月 4 日付提出) : 経鼻吸収剤及び注射剤の CCDS (企業中核データシート) について、経鼻吸収剤の「禁忌」の項に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)」、注射剤の「禁忌」の項に「低ナトリウム血症」、両製剤の「禁忌」の項に「心不全の既往又は疑いのある及び利尿剤での治療が必要なその他の症状」の下線部、両製剤の Precautions の項に「SIADH を誘発するおそれのある薬剤 (選択的セロトニン再取込阻害薬)」「非ステロイド性抗炎症薬 (以下、NSAIDs) という。」との併用時における注意、注射剤の Precautions の項に「中等度から重度の腎機能不全 (クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満)」、両製剤の相互作用の項に「NSAIDs、選択的セロトニン再取込阻害薬」の追記がなされた。

4 報目 (2005 年 12 月 16 日付提出) : 経鼻吸収剤の CCDS が改訂された。改訂内容は、Special Warnings and Precautions for Use の項に、①MINIRIN nasal spray の使用は経口製剤投与が不可能な場合のみとすること、②投与開始用量、水分摂取制限の遵守、投与量の増量時の注意、成人の監督下で小児への投与を行うことが追記され、Posology and Method of administration の項において夜尿症に対する投与量が「10-40µg」から「10-20µg」に変更された。国内では本剤の 1 日最高投与量は 20µg と既に設定されていること、また、本剤の「重要な基本的注意」の項には水中毒に関する注意喚起を既に行っていることから、特に対応は行わない。

5 報目 (2006 年 2 月 17 日付提出) : 米国における酢酸デスマプレシン製剤 [販売剤型 : 注射剤、点鼻チューブ、点鼻スプレー、錠剤 (国内未発売)] に関して、禁忌の項に「中等度から重度の腎障害 (クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以下) のある患者」が追記され、Precautions の項に高齢者への投与時には投与量の選択や水分摂取制限を慎重に行うべきである旨が追記された。

6 報目 (2006 年 2 月 24 日付提出) : 経鼻吸収剤の CCDS の禁忌の項に、①中等度から重度の腎機能不全 (クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満)、②低ナトリウム血症が追記された。

3、5 及び 6 報目の措置報告について、禁忌の項に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)」、「低ナトリウム血症」が追記された件については、本剤の国内外の副作用症例においてこれらの疾患に対して本剤が使用され副作用が発現した症例の情報は入手していないことを踏まえ、特に対応は行わない。禁忌の項に「心不全の既往または疑いのある患者」の下線部が追記された件について、Ferring 社に確認したところ、注意喚起を強化するためとの回答であり、改訂の明確な根拠が得られていないことから、特に対応は行わない。Precautions 及び相互作用の項に「SIADH を誘発するおそれのある薬剤 (選択的セロトニン再取込阻害薬)」が追記された件について、申請者が文献検索を実施した結果、本剤との相互作用に関する文献は入手しておらず、関連性は明確ではないことから、特に対応は行わない。「NSAIDs」については、申請者が入手した国内外の副作用症例を検討したところ、相互作用が疑われる症例は 1 例であり、その 1 例も薬物相互作用の根拠に乏しいことから、特に対応は行わない。禁忌の項に腎機能不全及び Precaution の項に「中等度から重度の腎機能不全 (クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満)」が追記された件について、デスマプレシン点鼻液及び注射剤の使用成績調査結果を検討したところ、副作用発現頻度において腎障害合併有無による有意な差は認められなかった。さらに、国内外の副作用症例の検討においても、腎障害合併に起因すると思われる重篤な副作用発現例はなかった。以上より、副作用症例の検討結果から腎障害合併患者について禁忌とすべき根拠に乏しいと判断し、特に対応は行わない。Precaution の項に「高齢者への投与時には投与量の選択や水分摂取制限を慎重に行うべきである旨」が追記された件に関しては、錠剤の CCDS の用法・用量の項に高齢者への注意が記載された際に検討し、国内での適応症や剤型においては高齢者での副作用の発現率が高いとは考え難く、本剤の使用上の注意の「高齢者への

投与」の項において高齢者には慎重に投与すべきである旨を記載しているため、特に対応は行わないと回答した。

機構は、再審査期間終了後の措置報告について確認したところ、申請者は以下のように回答した。2009年10月時点で、6報の措置報告が行われている。

1 報目（2007年4月27日提出）：英国において、デスモプレシン経鼻製剤における「一次性夜尿」の適応削除

2 報目（2007年12月14日提出）：米国において、デスモプレシン経鼻製剤における「一次性夜尿」の適応削除周知及びデスモプレシン製剤による低ナトリウム血症と痙攣に関する警告文書発出

3 報目（2008年1月11日提出）：英国において、デスモプレシン製剤による「低ナトリウム血症」に関する注意喚起及び Melt 製剤(口腔内崩壊錠)による副作用報告の要請

4 報目（2008年3月7日提出）：スイスにおいて、デスモプレシン経鼻製剤の「一次性夜尿」の適応削除

5 報目（2008年8月1日提出）：カナダにおいて、デスモプレシン経鼻製剤における「一次性夜尿」の適応削除周知及び医療関係者・患者向け情報の改訂

6 報目（2008年8月8日提出）：オーストラリアにおいて、デスモプレシン製剤による「低ナトリウム血症」発現リスク周知

英国における重大な措置以降、2009年10月時点で、38ヵ国において同様の措置が講じられている。ただし、経口剤が承認されていない国においては、経鼻製剤の夜尿症への使用が認められており、日本を含む26ヵ国が夜尿症の適応を有している。

機構は、海外での措置報告を踏まえた国内での対応状況について尋ね、申請者は以下のように回答した。2007年以降、欧米において、デスモプレシン経鼻製剤を夜尿症に使用した例で低ナトリウム血症による痙攣が集積された等の理由から夜尿症の適応が削除され、経口剤への切り替えが勧められた。日本においては、デスモプレシン製剤の経口剤が承認されていないため代替薬がないこと、水分摂取管理指導が十分に行われており夜尿症への使用において重大な安全性の問題が発生していないことより、機構安全部と協議の上、欧米と同様の適応削除等の措置は行わなかった。ただし、欧米における措置内容を鑑み、本剤使用患者への水中毒の危険性及び水分摂取管理の重要性についてより一層の注意喚起が必要と考え、添付文書における最大限の注意喚起方法として警告欄を設定するとともに、水分摂取管理の具体的な内容についても「重要な基本的注意」の項に記載を行った。

警 告

酢酸デスモプレシン経鼻製剤を夜尿症に対し使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する可能性があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

重要な基本的注意

2.水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること。

(1) 投与の2～3時間前(夕食後)より翌朝迄の飲水は極力避けること。過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。発熱、喘息等の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意すること。

(2) 就眠前の排尿を徹底し、指示された投与量を厳守すること。

(3) 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。

(4) 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。

(下線部が追加部分)

さらに、同時期に「適正使用情報」の配布も合わせて行い、注意喚起の徹底に努めている。

機構は、2007 年 12 月に米国で経口剤及び経鼻製剤の禁忌の項に低ナトリウム血症に関する注意喚起が追記されたこと、デスモプレシン経鼻製剤について米国や英国等の 38 カ国で夜尿症の適応削除がなされていることを踏まえ、低ナトリウム血症患者を禁忌に設定することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を治療に用いている医師は、低ナトリウム血症患者に本剤を投与すべきでないことは当然のこととして認識している。しかし、禁忌の項に低ナトリウム血症を記載することにより、今後も低ナトリウム血症患者への投与が誤って行われないよう予防的措置を図ることができること、適正使用の更なる強化となることから、以下のように添付文書を修正し、低ナトリウム血症患者を禁忌に設定する。

【禁忌(次の)患者には投与しないこと】

低ナトリウム血症の患者[低ナトリウム血症を増悪させるおそれがある。]

機構は、以上の申請者の回答は妥当なものとする。

6. 研究報告について

再審査期間中に、安全性に関する研究報告が 4 報、機構へ報告された。1 報は、中枢性尿崩症の治療のためにデスモプレシン酢酸塩（以下、本薬）が投与された患者 103 例について、レトロスペクティブに低ナトリウム血症発現の有無を検討したところ、本薬とカルバマゼピン及びピラモトリギンとの併用により、中枢性尿崩症の治療に関連した合併症の発現頻度が高まる可能性があることが報告された。申請者は、本研究報告は、レトロスペクティブに低ナトリウム血症発現の有無を検討したものであり、薬物血中濃度、個々の症例の詳細な経過等、薬物相互作用を立証する具体的根拠は提示されていないこと、国内において本薬とカルバマゼピンとの相互作用に言及した発表、症例報告は認められていないことから、「相互作用」の項への追記等の対応は行わないと説明した。他の 3 報は、本薬の錠剤（国内未承認）の CCDS の改訂がなされた報告及び Ferring 社より入手した CCDS 改訂の根拠情報についての報告であり、主な改訂内容は、①夜間頻尿の適応において、高齢者への投与は望ましくない旨の追記、②禁忌として中等度から重度の腎機能不全、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、DDAVP 又は添加剤に対する過敏症の追記、③NSAIDs 及びロペラミドとの相互作用に関する記載の追記であった。これら CCDS の改訂に基づく本剤の使用上の注意の改訂について検討された結果、根拠となる情報が不足しているため、本剤を含めた非経口投与製剤に関しては対応を行わないこととしたと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上