

再審査報告書

平成 22 年 2 月 10 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	デスモプレシン注 4 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	下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理。 軽症・中等症血友病 A（第 VIII 因子凝固活性が 2%以上の患者） Type I・Type IIA の von Willebrand 病
承認の 用法・用量	1. 通常、デスモプレシン酢酸塩水和物として血友病 A は 0.2~0.4μg/kg を、 von Willebrand 病は 0.4μg/kg を生理食塩液約 20mL に希釈し、10~20 分か けて緩徐に静脈内投与する。 2. 本剤を術前に投与する場合は、予定される外科的処置の 30 分前に 1.と同 様の方法で静脈内投与する。
承認年月日	昭和 63 年 9 月 20 日
再審査期間	10 年
備考	* 「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）」（平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号）に基づき、有効成分名「酢酸デスモ プレシン」は平成 21 年 1 月 14 日付で「デスモプレシン酢酸塩水和物」に変 更された。 ** 本剤は平成 20 年 10 月 1 日に協和発酵工業株式会社から協和発酵キリン 株式会社に承継された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、デスモプレシン注 4 協和（以下、「本剤」という。）の市販後における有効性及び安全性に関する臨床的検討を目的として、昭和 63 年 9 月 20 日から平成 10 年 9 月 19 日までの 10 年間にレトロスペクティブに実施され、全国 82 施設から 234 例が収集された。

本剤は昭和 63 年 9 月 20 日に承認され、再審査期間は当初 6 年と指定されたが、希少疾病用医薬品に相当する医薬品として平成 6 年 5 月 26 日に再審査期間の延長申請が行われ、平成 6 年 9 月 8 日に再審査期間が 10 年に延長された。調査予定施設数及び調査予定症例数は設定されず、症例の選択は施設に一任された。

なお、特別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 234 例のうち、調査期間外症例¹11 例、重複症例² 2 例、複数回投与重複症例³ 9 例の計 22 例を除いた 212 例が安全性解析対象症例とされた。なお、使用成績調査においては、同一患者であっても出血部位及び出血症状発現日（以下、「使用目的」という。）が異なれば別症例として扱うこととされたため、総患者数は 194 例であった。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 31.1%（66/212 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 44.2%（42/95 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、一般的全身障害 22.2%（47/212 例）、中枢・末梢神経系障害 8.0%（17/212 例）、泌尿器系障害 5.7%（12/212 例）、代謝・栄養障害 4.2%（9/212 例）であった。

¹ 本剤の投与開始日が発売日（昭和 63 年 12 月 1 日）より前の症例を調査期間外症例とした。

² 同一患者で使用目的（出血部位、出血症状発現日）及び本剤の投与状況（投与日時、投与量）が同一であるにも関わらず、複数の調査票に記載された症例を重複症例とした。

³ 同一患者で同一の使用目的に対し複数回投与され、かつ複数の調査票に記載されている症例のうち、投与日時が最も早い症例（以下、「代表症例」）を安全性解析対象症例とし、それ以外を複数回投与重複症例とした。ただし、複数回投与重複症例で発現した副作用は代表症例の副作用として取り扱い、集計した。

例)、消化管障害 3.3% (7/212)、心拍数・心リズム障害 1.4% (3/212 例)、視覚障害、肝臓・胆管系障害及び白血球・網内系障害各 0.5% (各 1/212 例) で、副作用の種類別では、顔面潮紅 39 件、熱感 27 件、のぼせ (感) 18 件、頭痛 13 件、乏尿 12 件、嘔気、口渴各 7 件、動悸、倦怠 (感) 各 3 件、痙攣 2 件、めまい、嘔声、眼の充血、肝機能障害、体重増加、低ナトリウム血症、好酸球増加、眼瞼浮腫各 1 件であり、承認時までの臨床試験と同様の傾向であった。なお、調査期間外症例に副作用の発現は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、使用理由、投与量、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、併用療法の有無及び種類、既往歴の有無並びに過敏性体質の有無について解析が行われた。その結果、性別、使用理由 (von Willebrand 病の Type 別)、併用薬の種類 (ビタミン剤及び血液代用剤の各有無別) の 4 項目で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別では、男性の副作用発現率が 38.1% (45/118 例) であり、女性の 22.3% (21/94 例) と比較して有意に高かった。しかしながら、副作用の発現に影響を及ぼす可能性のある年齢、使用理由、投与量、治療区分 (入院又は外来)、合併症の種類、併用薬の種類及び出血原因の各要因について、男女別に副作用発現症例の分布を比較検討した結果、分布の偏りは認められず、要因の推定には至らなかった。なお、高頻度で発現した副作用はいずれも本剤のバソプレシン様作用に基づく顔面潮紅、熱感、のぼせ (感) であり、男女別で発現状況に差異は認められなかった。

使用理由 (von Willebrand 病の Type 別) では、Type IIA の副作用発現率が 59.3% (16/27 例) であり、Type I の 20.0% (16/80 例) と比較して有意に高かった。しかしながら、副作用の発現に影響を及ぼす可能性のある年齢、性別、投与量、治療区分、合併症の種類、併用薬の種類及び出血原因の各要因について、Type 別に副作用発現症例の分布を比較検討したが、分布の偏りは認められず、要因の推定には至らなかった。なお、高頻度で発現した副作用はいずれも本剤のバソプレシン様作用に基づく顔面潮紅、熱感、のぼせ (感) であり、Type 別で発現状況に差異は認められなかった。

併用薬の種類では、ビタミン剤及び血液代用剤において、併用「無」と「有」の副作用発現率に有意差が認められた。ビタミン剤では併用「無」が 34.2% (65/190 例)、併用「有」が 4.5% (1/22 例)、血液代用剤では併用「無」が 33.3% (64/192 例)、併用「有」が 10.0% (2/20 例) であり、いずれも併用「無」が「有」に比べて副作用発現率が有意に高かった。しかしながら、併用「有」における副作用発現症例数が少ないため、要因の推定には至らなかった。

さらに、安全性解析対象症例を対象に、安全性に影響を及ぼすと考えられる各要因 (性別、年齢、使用理由、投与量、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、併用療法の有無及び種類、既往歴の有無並びに過敏性体質の有無) についてロジスティック回帰分析 (変数減少法) を行った結果、ビタミン剤の併用が副作用発現に有意に影響を及ぼす要因とされ、前述の検討結果を支持した。しかしながら、薬理的に、ビタミン剤の投与が本剤の主な副作用 (顔面潮紅、熱感、のぼせ (感) 等) の発現を抑制する可能性は低いことから、本結果はビタミン剤併用「有」の副作用発現症例が少なかったために偶発的に生じたものと考えられる。また、重点調査項目に該当する副作用 (熱感、顔面潮紅、のぼせ (感)、頭痛、口渴、乏尿、痙攣、嘔気、体重増加、低ナトリウム血症、眼瞼浮腫) の発現症例を対象に同様の検討を行った結果、ビタミン剤の併用が副作用発現に有意に影響を及ぼす要因とされ、安全性解析対象症例全例を対象とした場合と同様であったが、これは、重点調査項目に該当する副作用を発現した症例が、副作用発現症例全体の 97.0% (64/66 例) と大半を占めていたためと考えられる。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 (212 例) のうち、適応外使用症例 53 例 (von Willebrand 病 Type 不明 21 例、術中術後出血又は術後出血 8 例、血小板無力症 3 例、肝出血 3 例等)、有効性評価判定不能

症例 15 例、複数回投与症例⁴ 34 例の計 89 例（重複含まず）を除いた 123 例（軽症・中等症血友病 A 37 例、Type I・Type IIA の von Willebrand 病 86 例）が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例のうち、出血例（自然発生性出血・外傷性出血の治療及び抜歯時・手術時の止血管理に使用した症例）は軽症・中等症血友病 A 31 例、Type I・Type IIA の von Willebrand 病 77 例、非出血例（凝血学的検討を目的に使用した症例）は軽症・中等症血友病 A 6 例、Type I・Type IIA の von Willebrand 病 9 例であった。有効性については、出血例では止血効果及び凝血検査改善度、非出血例では凝血検査改善度のみが検討された。

（1）軽症・中等症血友病 A

1) 止血効果

止血効果は、主治医判定により「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「著明改善」及び「改善」の割合が有効率、「不変」及び「悪化」の割合が無効率とされた。使用成績調査において、止血効果は軽症血友病 A（以下、「軽症」という。）の出血例 23 例、中等症血友病 A（以下、「中等症」という。）の出血例 8 例の合計 31 例（うち 1 例は投与量 0.2 μ g/kg 未満）で評価され、有効率は、軽症で 65.2%（15/23 例）、中等症で 62.5%（5/8 例）、合計で 64.5%（20/31 例）であり、無効率は軽症で 13.0%（3/23 例）、中等症で 12.5%（1/8 例）、合計で 12.9%（4/31 例）であった。なお、投与量 0.2~0.4 μ g/kg の症例における有効率は軽症で 65.2%（15/23 例）、中等症で 71.4%（5/7 例）、合計で 66.7%（20/30 例）であり、無効率は軽症で 13.0%（3/23 例）、中等症で 14.3%（1/7 例）、合計で 13.3%（4/30 例）であった。

承認時までの臨床試験では、主治医判定により出血症状改善度（投与前、4~6 時間後及び 24 時間後の出血症状の推移）及び凝血検査改善度（後述）を合わせた止血効果が「著効、有効、やや有効、無効、悪化」の 5 段階で評価され、「著効」及び「有効」の割合が有効率とされた。使用成績調査と承認時までの臨床試験の評価方法は異なるため直接比較することは困難であるが、参考までに比較した結果、使用成績調査における有効率は承認時までの臨床試験における有効率（軽症 85.0%（17/20 例）、中等症 77.8%（7/9 例）、合計 82.8%（24/29 例））を下回ったが、有意差は認められなかった。

止血効果に影響を及ぼす背景因子については、無効例が 31 例中 4 例のみであったことから検討されなかった。

2) 凝血検査改善度

凝血検査改善度は、本剤投与前及び投与 1 時間後の第 VIII 因子凝固活性（以下、「VIII:C」という。）を基に、「改善（VIII:C が投与前値の 2 倍以上の上昇）、やや改善（VIII:C が投与前値の 2 倍未満の上昇）、改善せず」の 3 段階で評価された。VIII:C は通常投与 1 時間後にピークに達するため、凝血検査改善度は、投与前及び投与 1 時間後の検査値が記載された 27 例（出血例 21 例、非出血例 6 例）から、評価に適さない症例（投与前の日付が投与開始日より後である症例及び投与 1 時間後の日付が投与開始日と異なる症例）を除いた 17 例（出血例 11 例、非出血例 6 例）において評価され、「改善」の割合（以下、「改善率」という。）は出血例で軽症 55.6%（5/9 例）、中等症 100%（2/2 例）、合計 63.6%（7/11 例）、非出血例で軽症 100%（4/4 例）、中等症 100%（2/2 例）、合計 100%（6/6 例）であった。

承認時までの臨床試験では、本剤投与前、投与 1 時間後及び 24 時間後の VIII:C 又は活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」という。）を基に、「改善（投与前値に比べて、VIII:C が 2 倍以上の上昇又はそれに相当する APTT の短縮）、やや改善（投与前値に比べて、VIII:C が 2 倍未満の上昇又はそれに相当する APTT の短縮）、改善なし」の 3 段階で評価された。改善率は出血例で軽症 95.0%（19/20 例）、中等症 88.9%（8/9 例）、合計 93.1%（27/29 例）、非出血例で軽症 60.0%（9/15 例）、中等症 70.0%（7/10 例）、合計 64.0%（16/25 例）であった。使用成績調査と承認時までの臨床試験の評価方法は異なるため直接比較することは困難であるが、参考までに比較した結果、軽症の出血例で使用成績調査における改善率が承認時までの臨床試験における改善率を下回っていた（使用成績調査：55.6%（5/9 例）、承認時までの臨床試

⁴ 同一患者で同一の使用目的に対し複数回投与されている症例を複数回投与症例とした。

験：95.0%（19/20例）。この結果は、使用成績調査では凝血検査が可能な症例でのみ検査を行っているため実施率が低いこと、測定項目及び測定ポイント数が承認時までの臨床試験と異なることが一因と考えられた。

(2) Type I・Type IIA の von Willebrand 病

1) 止血効果

止血効果は軽症・中等症血友病 A と同様に、主治医判定により「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「著明改善」及び「改善」の割合が有効率、「不変」及び「悪化」の割合が無効率とされた。使用成績調査において、止血効果は Type I の出血例 58 例、Type IIA の出血例 19 例の合計 77 例（うち 22 例は投与量 0.4 μ g/kg 未満）で評価され、有効率は Type I で 93.1%（54/58 例）、Type IIA で 94.7%（18/19 例）、合計で 93.5%（72/77 例）であり、無効率は Type I で 1.7%（1/58 例）、Type IIA で 5.3%（1/19 例）、合計で 2.6%（2/77 例）であった。なお、投与量 0.4 μ g/kg の症例における有効率は Type I で 90.5%（38/42 例）、Type IIA で 92.3%（12/13 例）、合計で 90.9%（50/55 例）であり、無効率は Type I で 2.4%（1/42 例）、Type IIA で 7.7%（1/13 例）、合計で 3.6%（2/55 例）であった。

承認時までの臨床試験における有効性は、主治医判定により、出血症状改善度（投与前、4～6 時間後及び 24 時間後の出血症状の推移）及び後述する凝血検査改善度を合わせた止血効果が「著効、有効、やや有効、無効、悪化」の 5 段階で評価され、「著効」及び「有効」の割合が有効率とされた。使用成績調査と承認時までの臨床試験の評価方法は異なるため直接比較することは困難であるが、参考までに比較した結果、使用成績調査及び承認時までの臨床試験における有効率（Type I 100%（7/7 例）、Type IIA 85.7%（6/7 例）、合計 92.9%（13/14 例））は同程度であった。

止血効果に影響を及ぼす背景因子については、無効例が 77 例中 2 例のみであったことから検討されなかった。

2) 凝血検査改善度

凝血検査改善度は、本剤投与前及び投与 1 時間後の von Willebrand 因子活性（VIII R:RCo）を基に、「改善（VIII R:RCo が投与前値の 2 倍以上の上昇）、やや改善（VIII R:RCo が投与前値の 2 倍未満の上昇）、改善せず」の 3 段階で評価された。VIII R:RCo は通常投与 1 時間後にピークに達するため、凝血検査改善度は、投与前及び投与 1 時間後の検査値が記載された 47 例（出血例 39 例、非出血例 8 例）から、評価に適さない症例（投与前の日付が投与開始日より後である症例及び投与 1 時間後の日付が投与開始日と異なる症例）を除いた 31 例（出血例 23 例、非出血例 8 例）において評価され、改善率は出血例で 87.0%（20/23 例）、非出血例で 100%（8/8 例）であった。

承認時までの臨床試験では、本剤投与前、投与 1 時間後及び 24 時間後の出血時間（Duke 法）及び VIII R:RCo を基に、「改善（投与前値に比べて出血時間が短縮し、VIII R:RCo が 2 倍以上の上昇）、やや改善（投与前値に比べて出血時間が短縮し、VIII R:RCo が 2 倍未満の上昇）、改善なし」の 3 段階で評価された。使用成績調査と承認時までの臨床試験の評価方法は異なるため直接比較することは困難であるが、参考までに比較した結果、使用成績調査における改善率は承認時までの臨床試験における改善率（出血例で 71.4%（10/14 例）、非出血例で 100%（6/6 例））を下回ることにはなかった。

機構は、安全性解析対象症例の 1/4 を占める 53 例が適応外使用症例（von Willebrand 病 Type 不明 21 例、術中術後出血又は術後出血 8 例、血小板無力症 3 例、肝出血 3 例等）であったことについて、本剤の適正使用のために何らかの対策を講じる必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の薬理作用に基づき、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に「本剤は、血液凝固因子を直接体内へ補充する血液製剤とは異なり、単回投与して体内に生産・貯蔵されている第 VIII 因子及び von Willebrand 因子を血中に放出させて止血をもたらすものである。従って、こ

これらの因子を全く欠く患者及び本剤を投与してもこれら因子の明らかな活性増加が期待できない患者へは使用しないこと。また、本剤は短期の止血に用いられるものであり、原則として反復、継続して使用しないこと。」との記載を行っているが、使用成績調査において多くの適応外使用が認められたことから、本剤の使用に際しては、前述の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に十分留意し、適切に症例を選択するよう注意喚起することを考えている。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、それぞれ安全性及び有効性が検討された。

小児（15歳未満）については、安全性解析対象症例として86例が収集された。小児における副作用発現率は31.4%（27/86例）であり、15歳以上の症例における副作用発現率31.0%（39/126例）と比べて有意差は認められなかった。小児において発現した主な副作用は顔面潮紅15件、熱感7件等であり、15歳以上と同様であった。小児において重篤な副作用が1例に1件（痙攣）認められたが、転帰は回復であった（詳細については、「3.副作用及び感染症について」の項参照）。有効性については、軽症・中等症血友病Aの出血例20例及びType I・Type IIAのvon Willebrand病の出血例29例の止血効果が検討され、それぞれ有効率は70.0%（14/20例）及び100%（29/29例）であり、15歳以上の症例における有効率（54.5%（6/11例）及び89.6%（43/48例））と比べて有意差は認められなかった。

高齢者（65歳以上）については、安全性解析対象症例として13例が収集され、副作用発現率は15.4%（2/13例）であり、65歳未満の症例における副作用発現率32.2%（64/199例）と比べて有意差は認められなかった。高齢者において発現した副作用は、顔面潮紅2件、熱感、のぼせ（感）及び乏尿各1件で、いずれも重篤ではなかった。なお、有効性については、止血効果を検討した出血例の中に、高齢者への投与例がなかったため検討されなかった。

妊産婦については、von Willebrand病Type Iの患者1例に対し2回（妊娠28週における自然発生性出血時及び36週における出産時出血時）投与されたため、安全性解析対象症例として2例収集されたが、副作用は認められず、また、追跡調査により、出産2年9か月後までにおける母体及び出生児の健康状態は正常であることが確認された。有効性については、止血効果の有効率は100%（1/1例）であった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として5例が収集され、副作用発現率は40.0%（2/5例）であり、腎機能障害「無」の症例における副作用発現率30.9%（64/207例）と比べて有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の症例において発現した副作用は、顔面潮紅、熱感、口渇及び乏尿各1件で、いずれも重篤ではなかった。なお、使用上の注意の「慎重投与」の項に、「慢性腎障害患者〔症状が悪化するおそれがある〕」との記載があるが、使用成績調査で収集された慢性腎不全の患者1例において、副作用の発現は認められなかった。有効性については、軽症・中等症血友病A及びType I・Type IIAのvon Willebrand病の出血例各1例の止血効果が検討され、それぞれ有効率は0%（0/1例）及び100%（1/1例）であった。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として26例収集され、副作用発現率は23.1%（6/26例）であり、肝機能障害「無」の症例における副作用発現率32.3%（60/186例）と比べて有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の症例において発現した副作用は、乏尿3件、口渇、頭痛、嘔気、顔面潮紅及び好酸球増加各1件で、いずれも重篤ではなかった。有効性については、軽症・中等症血友病Aの出血例6例及びType I・Type IIAのvon Willebrand病の出血例7例の止血効果が検討され、それぞれ有効率は66.7%（4/6例）及び85.7%（6/7例）であり、肝機能障害「無」の症例における有効率（64.0%（16/25例）及び94.3%（66/70例））と比べて有意差は認められなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の安全性、有効性に関して現時点で新たな対応が必要となる

問題点はないと判断した。

2-4 重点調査項目

本剤の承認時までの臨床試験における副作用発現状況より、本剤のバソプレシン様作用に由来する循環器系の副作用である「熱感、顔面潮紅、のぼせ等」及び抗利尿作用に基因する副作用である「口渇、乏尿等」が重点調査項目として設定された。使用成績調査において、これらに該当すると考えられる副作用は 64 例 (128 件) 収集され、副作用発現率は 30.2% (64/212 例) であり、承認時までの臨床試験における発現率 38.9% (37/95 例) と比較して高くはなかった。副作用の内訳は、頭痛 13 件、痙攣 2 件、嘔気 7 件、口渇 7 件、体重増加 1 件、低ナトリウム血症 1 件、乏尿 12 件、眼瞼浮腫 1 件、熱感 27 件、顔面潮紅 39 件、のぼせ (感) 18 件であり、承認時までの臨床試験における副作用発現件数率と比較すると、乏尿及び顔面潮紅がやや高く、熱感及びのぼせ (感) がやや低かったが、他の副作用は同程度であった。また、使用成績調査において重点調査項目に該当する副作用を発現した症例の割合は、副作用発現症例全体の 97.0% (64/66 例) であり、承認時までの臨床試験における割合 71.4% (30/42 例) と比べて高かった。これについて申請者は、重点調査項目のうち高頻度の発現が予測された 7 項目の副作用 (のぼせ、熱感、顔面潮紅、頭痛、嘔気、口渇、乏尿) を予め調査票の副作用欄に記載し、注意喚起したことが影響しているものと考えられたと説明し、機構はこれを了承した。

重点調査項目に該当する副作用のうち、使用成績調査において発現した重篤な副作用は痙攣 1 件であったが、本件については「3.副作用及び感染症について」の項にて後述する。なお、その他の副作用のうち、頭痛、嘔気、口渇、低ナトリウム血症、乏尿、浮腫、熱感、顔面潮紅、のぼせについては、使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載され、注意喚起されている。

以上より、機構は、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に報告された重篤な副作用は、使用成績調査の 1 例における痙攣 1 件であった。本症例は、軽症血友病 A の 1 歳の男児の舌咬傷による出血 (高度の貧血状態) に対して本剤 0.35µg/kg を投与したところ、投与翌日に軽度の脳浮腫を認めた後、間代性痙攣を約 5 分間認め、同時に低ナトリウム血症及び低クロール血症も発現したが、ジアゼパムの静脈内投与及び対症療法により回復した症例であった。医師は、貧血状態に対し通常の輸液を投与したことも原因として考えられることから、本剤との因果関係は低いとコメントしたが、申請者は、本症例は症状から水中毒が疑われ、本剤との関連性が否定できないと判断した。この副作用について申請者は、デスマプレシン点鼻液 (以下、「点鼻液」という。) で 19 例 (国内 1 例、海外 18 例) 及びデスマプレシン注射剤 (以下、「注射剤」という。) で 6 例 (いずれも海外) に重篤な水中毒が報告されたことを踏まえ、平成 10 年 8 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に「脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒」の記載を行っているため、新たな対応は不要と考えるとして説明した。なお、再審査期間中に使用成績調査で報告された痙攣は前述の 1 例を含めた 2 例 2 件であったが、残りの 1 例 (von Willebrand 病の 7 か月の女児) は低ナトリウム血症を同時に発現していたものの、重篤ではなく、転帰は回復であった。

再審査期間中に報告された使用上の注意から予測できない副作用は、使用成績調査の 3 例 3 件であった。発現した副作用は、嗄声、肝機能障害及び好酸球増加各 1 件であったが、いずれも重篤ではなく、転帰はすべて回復であった。申請者は、再審査申請後にはこれらの副作用の報告がなく、現時点で新たな対応の必要はないと考えるが、今後も情報の収集に努めたいと説明した。

なお、再審査期間中に報告された感染症発現症例はなかった。

機構は、再審査申請後に報告された副作用発現症例について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

再審査申請後に、使用上の注意から予測できない重篤な副作用として、アナフィラキシー様反応が 1 件報告された。本症例は尿崩症と診断された 19 歳の女性で、点鼻液による尿量コント

ロールが不良であり、本剤を皮下投与したところ効果が認められなかったため、さらに点滴静注したところ投与中にアナフィラキシー様反応を発現した症例であった。医師による報告は非重篤であったが、四肢及び末梢にチアノーゼが認められ、酸素飽和度が90%前後となり、脈拍が触知できない状態となったことから、申請者は重篤と判断した。本症例は、本剤では適応外である尿崩症に対する使用であり、さらに原則として行われることのない反復継続投与がなされたために、アナフィラキシー様反応が発現したと考える。また、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項にて、「本剤は短期の止血に用いられるものであり、原則として反復、継続して使用しないこと」との記載を行っている。以上より、特段の対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

4. 相互作用について

点鼻液とイミプラミンとの併用により痙攣が発現したとの文献及び企業中核データシート（以下、「CCDS」という。）の改訂を踏まえ、三環系抗うつ剤の併用は付加的な抗利尿効果をもたらす水分貯留のリスクを増す可能性があると考えられたことから、平成10年8月に使用上の注意の「相互作用」の項に「三環系抗うつ剤（塩酸イミプラミン⁵等）」が自主改訂により追記された。なお、再審査申請後の相互作用に関する報告については、「6. 研究報告について」の項で後述する。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成21年10月22日現在、血友病A及びvon Willebrand病の効能で米国、英国、フランス及びドイツの他46か国で承認されており、中枢性尿崩症、腎臓の濃縮検査、出血時間延長、その他の効能を含めると57か国で承認され、49か国で販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

なお、再審査申請後に注射剤に関する5報の措置報告がなされた。以下に概要を示す。

- 1) 米国にて注射剤、点鼻液、デスモプレシン点鼻スプレー（以下、「点鼻スプレー」という。）及びデスモプレシン錠剤（以下、「錠剤」という、国内未承認）の添付文書が改訂され、「警告」の項に水中毒の具体的な兆候及び症状が追記された。申請者は、水中毒の兆候及び症状については使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載を行っていることから、特に対応の必要はないと説明した。
- 2) 米国にてアボット社製の注射剤1ロットが回収された。回収の理由は、米国食品医薬品局の承認なしに製造方法の変更がなされたことによるものであり、申請者は、アボット社は本剤を製造するフェリング社とは無関係であることから、特に対応の必要はないと説明した。
- 3) 注射剤、点鼻液及び点鼻スプレーのCCDSが改訂され、「禁忌」の項に「低ナトリウム血症」が追記された。また、「注意」の項に「中等度から重度の腎不全（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）」、「注意」及び「相互作用」の項に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群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等）及び「非ステロイド性抗炎症薬」が追記された。申請者は、「中等度から重度の腎不全（クレアチニンクリアランスが50mL/分未満）」、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群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等）及び「非ステロイド性抗炎症薬」については根拠が不足していることから、特に対応の必要はないと説明した。なお、「低ナトリウム血症」については5)にて後述する。
- 4) 米国にて注射剤、点鼻液、点鼻スプレー及び錠剤の添付文書が改訂され、「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/分未満）」が追記された。申請

⁵ 第15改正日本薬局方（平成18年3月31日付厚生労働省告示第285号）において「イミプラミン塩酸塩」に変更された。

者は、3)と同様に使用上の注意の改訂を行うには根拠が不足しているため、特に対応の必要はないと説明した。

- 5) 米国にてデスマプレシンによる低ナトリウム血症に関して通知が発出され、痙攣や死亡に至る重篤な低ナトリウム血症を発現する可能性があるため、経鼻製剤（点鼻液及び点鼻スプレー）について一次性夜尿の適応が削除された⁶。これに伴い、点鼻液、点鼻スプレー、錠剤及び注射剤について、添付文書の「禁忌」、「警告」、「用法・用量」等の項に低ナトリウム血症に関する追記がなされた。申請者は、本報告がなされた平成19年12月14日までに本邦において報告された重篤な水中毒、低ナトリウム血症は11例（点鼻液7例、点鼻スプレー2例、本剤1例、不明1例）であり、すべて回復していたこと、これらの症例では何らかの要因で水分摂取量が増加した際に発現する傾向がみられたこと、水分摂取、水中毒等については使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起されていることから、本剤について特段の対応は必要ないと説明した。なお、平成19年12月14日から平成21年12月18日までに本邦で本剤による重篤な水中毒の報告はない。

機構は、3)及び4)にて「中等度から重度の腎不全（腎障害）」の注意喚起がなされたことについて、使用成績調査において腎機能障害を有する患者の副作用発現状況に大きな問題が認められなかったこと、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に、「慢性腎障害患者〔症状が悪化するおそれがある〕」と記載されていることから、特段の対応の必要はないと判断した。

また、再審査申請後に米国等で「低ナトリウム血症」が禁忌に設定されたことについて、①本邦では本剤の適応は血友病A及びvon Willebrand病のみであり、これらの疾患では医師の管理下で、原則として単回投与されるものであること、②本剤投与による重篤な水中毒として、これまでに国内で痙攣1件が報告されているものの回復しており、それ以外の報告例はないこと（「3. 副作用及び感染症について」参照）から、「低ナトリウム血症」を禁忌にはしないものの、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項等でさらなる注意喚起を行う必要はないか、申請者に検討を求めた。

申請者は、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に血清電解質への注意についてより具体的に記載する等、適切に注意喚起を行うこととすると回答した。

機構はこれを了承した。

6. 研究報告について

再審査期間中に、安全性に関する1報の研究報告がなされた。心筋梗塞の既往のあるvon Willebrand病類似の後天性出血症候群の患者に注射剤0.2µg/kgを投与したところ、心筋梗塞に類似した胸痛を発現したとの報告であり、「冠動脈機能の障害を有する高齢患者にはデスマプレシンの投与は好ましくない」と考察されている。この報告について申請者は、本剤では使用上の注意の「慎重投与」の項に「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〕」との記載を行っていることから、特段の対応は行わないと説明した。

また、再審査申請後に安全性に関する1報の研究報告がなされた。中枢性尿崩症治療において、点鼻液とカルバマゼピン、ラモトリギンの併用により、症状を伴う低ナトリウム血症の頻度が高まるとの報告であり、これについて申請者は以下のように説明した。

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な根拠は提示されておらず、また国内において同様の報告が認められていないことから、特段の対応は行わない。ただし、CCDSには本剤とカルバマゼピンの相互作用について記載されていることから、国内外で根拠となりうる報告がなされた場合には改めて使用上の注意における注意喚起を検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

⁶ 英国、スイス、カナダ等でも経鼻製剤について一次性夜尿の適応が削除されている。

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、カテゴリー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