

再審査報告書

令和元年 12 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ミニリンメルト OD 錠 60 µg ② ミニリンメルト OD 錠 120 µg ③ ミニリンメルト OD 錠 240 µg
有 効 成 分 名	デスモプレシン酢酸塩水和物
申 請 者 名	フェリング・ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. ②③ 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症 2. ①②③ 中枢性尿崩症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症 通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 120 µg から経口投与し、効果不十分な場合は、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 240 µg に増量することができる。 2. 中枢性尿崩症 通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120 µg を 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240 µg までとし、1 日投与量は 720 µg を超えないこと。
承 認 年 月 日	1. ②③ 平成 24 年 3 月 30 日 2. ②③ 平成 24 年 12 月 21 日（効能追加） 2. ① 平成 24 年 12 月 25 日（剤形追加）
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. ②③ 1.の残余期間（平成 24 年 12 月 21 日～平成 30 年 3 月 29 日） 2. ① 1.の残余期間（平成 24 年 12 月 25 日～平成 30 年 3 月 29 日）
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ミニリンメルト OD 錠 60 µg、同 OD 錠 120 µg 及び同 OD 錠 240 µg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症）	
目的	「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」の患者を対象に、以下の事項を目的として実施する。 - 使用実態下における安全性及び有効性等の情報を把握する。 - 夜尿症の治療経過を可能な限り継続的に調査し、使用実態下における夜尿症の経過観察をする。
重点調査事項	本剤の抗利尿作用に伴う低ナトリウム血症（水中毒）及びその関連症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現状況の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」の患者
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	600 例
観察期間	標準観察期間は 3 カ月、最長 12 カ月まで
実施施設数	140 施設
収集症例数	715 例
安全性解析対象症例数	661 例
有効性解析対象症例数	605 例

表 2 使用成績調査の概要

使用成績調査（中枢性尿崩症）	
目的	「中枢性尿崩症」の患者を対象に、使用実態下における新規投与例、高用量投与例、小児投与例を含む本剤使用症例の安全性及び有効性等の情報を把握すること。
重点調査事項	- 本剤の抗利尿作用に伴う低ナトリウム血症（水中毒）及びその関連症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現状況の把握 - 新規投与例での用量設定時の副作用等の発現状況並びに排尿状況の把握 - 高用量投与例及び小児投与例の本剤使用実態の確認と副作用等の発現状況並びに排尿状況の把握 - 本剤投与と食事の関係につき、安全性及び有効性への影響の有無
調査方法	可能な限り全例登録する中央登録方式
対象患者	「中枢性尿崩症」の患者
実施期間	平成 25 年 6 月～平成 28 年 6 月
目標症例数	400 例（新規投与例 50 例、高用量投与例 20 例、小児投与例 50 例を含む）
観察期間	標準観察期間は 1 年間
実施施設数	40 施設
収集症例数	486 例
安全性解析対象症例数	480 例（新規投与例 48 例、高用量投与例 49 例、小児投与例 50 例）
有効性解析対象症例数	463 例（新規投与例 47 例、高用量投与例 47 例、小児投与例 46 例）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 661 例のうち、5 例に副作用が認められた（表 3）。副作用発現割合は 0.8%（5/661 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 2.2%（1/45 例）に比べて高くなかった。

表 3 使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)
膀胱炎	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.2)
頭痛	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)
眼瞼浮腫	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)

MedDRA/J version 20.1

4.1.2. 重点調査事項

重点調査事項に該当する事象として、頭痛 1 例 1 件（非重篤）が認められたが、血清ナトリウム値は測定されていなかった。

4.2. 使用成績調査（中枢性尿崩症）

4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 480 例のうち、56 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 4 のとおりであった。副作用発現割合は 11.7%（56/480 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現割合 33.3%（13/39 例）に比べて高くなかった。

表 4 使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
代謝および栄養障害	39 (8.1)
高ナトリウム血症	6 (1.3)
低ナトリウム血症	29 (6.0)
水中毒	2 (0.4)
脂質異常症	2 (0.4)
胃腸障害	7 (1.5)
下痢	2 (0.4)
悪心	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.6)
そう痒症	2 (0.4)
臨床検査	3 (0.6)
尿量減少	2 (0.4)

MedDRA/J version 20.1

4.2.2. 重点調査事項

重点調査事項である低ナトリウム血症及びその関連症状に該当する事象として、低ナトリウム血症が 29 例、水中毒及び悪心が各 2 例、頭痛が 1 例に認められた。低ナトリウム血症については、本剤の添付文書の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等で承認時より注意喚起しており、本調査においても経年的な増加傾向は認められていないことから、新たな対応は不要と判断した。

新規投与例（デスモプレシン経鼻製剤の使用歴のない症例）は 48 例収集された。副作用発現割合は 14.6%（7/48 例）であり、切替症例（デスモプレシン経鼻製剤の使用歴のある症例）における副作用発現割合（11.1%（48/431 例））との間に明確な差は認められなかった。

高用量投与例（投与量が 120 µg/回超もしくは 360 µg/日超で投与された症例）は 49 例収集された。副作用発現割合は 14.3%（7/49 例）であり、通常用量投与例における副作用発現割合（11.4%（49/431 例））との間に明確な差は認められなかった。

小児投与例（15 歳以下の症例）は 50 例収集された。副作用発現割合は 2.0%（1/50 例）であり、16 歳以上の症例（副作用発現割合は 12.8%（55/430 例））より高い傾向はなかった。

食事の影響について、本剤の服用タイミングを「食前後 1 時間以内」と「その他」に分けて検討したところ、「食前後 1 時間以内」の症例における副作用発現割合は 14.2%（21/148 例）であり、「その他」の症例における副作用発現割合（10.5%（35/332 例））との間に明確な差は認められなかった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 72 例 94 件、予測できない重篤な副作用は 40 例 63 件であった。また、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 139 例 189 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。高ナトリウム血症（重篤 3 例、非重篤 8 例）については、重篤症例のいずれからも医師意見等の詳細情報が得られていないが、うち 1 例は本剤中止後に発現していることから、本剤の効果の減弱によるものである可能性が高いと考える。非重篤症例はいずれも中枢性尿崩症の患者での報告であり、水分管理及び原疾患のコントロール不良によるものであった可能性が高いと考える。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	172	252	40	63	139	189
感染症および寄生虫症	12	14	1	1	11	13
膀胱炎	3	4	0	0	3	4
良性、悪性および詳細不明の新生物 （膿疱およびポリープを含む）	5	7	5	7	0	0
頭蓋咽頭腫	1	3	1	3	0	0

代謝および栄養障害	20	28	5	9	15	19
高ナトリウム血症	11	12	3	3	8	9
脱水	5	5	2	2	3	3
神経系障害	28	31	13	15	16	16
意識消失	3	3	3	3	0	0
味覚異常	10	10	0	0	10	10
心臓障害	6	7	3	3	3	4
動悸	4	4	1	1	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	13	2	4	9	9
鼻出血	3	3	0	0	3	3
咳嗽	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	36	41	3	3	33	38
下痢	12	12	0	0	12	12
便秘	6	6	0	0	6	6
口腔内不快感	3	3	0	0	3	3
嚥下障害	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	7	8	1	1	6	7
皮膚乾燥	3	3	0	0	3	3
筋骨格系および結合組織障害	9	9	3	3	6	6
背部痛	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	12	13	3	3	9	10
治療効果増強	3	3	1	1	2	2
異常感	2	3	0	0	2	3
臨床検査	31	34	4	4	27	30
血圧上昇	6	6	0	0	6	6
体重増加	3	3	0	0	3	3
尿量減少	6	6	0	0	6	6
尿量増加	4	4	0	0	4	4
傷害、中毒および処置合併症	3	4	2	3	1	1
転倒	3	3	2	2	1	1

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症）

有効性の評価項目である全般改善度は、調査終了時に、調査担当医師により、本剤の有効性が総合的に評価され、6段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）で判定された。有効性解析対象 605 例における全般改善度は表 6 のとおりであり、「著明改善」及び「改善」と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は 71.6%（433/605 例）であった。評価指標が異なることから、夜尿症患者を対象とした国内臨床試験成績との比較は困難であったが、デスモプレシン経鼻製剤の「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」に関する製造販売後調査での有効率は 70.0%（439/629 例）であり、本調査結果に問題はないと考える。

表 6 全般改善度

	全般改善度				
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
例数	221	212	103	69	0

本剤投与前後の夜間尿量及び夜尿回数が得られている症例における、本剤投与前及び投与後の各評価期間での夜間尿量及び夜尿回数とその本剤投与前からの変化量（いずれも平均値±標準偏差）は表 7 のとおりであり、本剤投与開始後の減少が確認された。

表 7 夜間尿量及び夜尿回数と変化量

評価期間	夜間尿量 (mL)				夜尿回数 (回)			
	測定値		変化量		測定値		変化量	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
本剤投与前	240	314.8±111.0	—	—	357	1.30±0.63	—	—
～3 カ月	208	220.9±99.9	208	-98.2±103.9	318	0.73±0.70	318	-0.55±0.80
4～6 カ月	168	228.5±107.1	168	-94.2±96.5	253	0.63±0.65	253	-0.67±0.82
7～9 カ月	126	223.0±96.2	126	-102.1±107.5	202	0.66±0.84	202	-0.64±0.89
10～12 カ月	109	227.0±97.2	109	-104.9±105.0	160	0.49±0.59	160	-0.79±0.79
最終評価時点	240	219.3±102.0	240	-95.5±101.8	357	0.53±0.75	357	-0.77±0.86

5.2. 使用成績調査（中枢性尿崩症）

5.2.1. 有効性の評価結果

有効性の評価項目である全般改善度は、調査終了時に、調査担当医師により、本剤の有効性が総合的に評価され、6 段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）で判定された。有効性解析対象 463 例における全般改善度は表 8 のとおりであり、有効率は 62.2%（288/463 例）であった。「不変」と判定された症例も多く認められたが、これは、有効性解析対象症例のうち多くがデスモプレシン経鼻製剤の使用歴を有しており、その 97.6%（405/415 例）がデスモプレシン経鼻製剤による治療が有効であった症例のため、有効な状態を維持していた症例は「不変」が選択されたものとする。

表 8 全般改善度

	全般改善度				
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
例数	75	213	59	108	8

5.2.2. 重点調査事項

新規投与例（デスモプレシン経鼻製剤の使用歴のない症例）での有効率は 89.4%（42/47 例）であり、切替症例（デスモプレシン経鼻製剤の使用歴のある症例）での有効率（59.0%（245/415 例））より高かった。これは、5.2.1.項で先述したとおり、デスモプレシン経鼻製剤による治療が有効で、

その有効な状態を維持していた症例では「不変」が多く選択されたためと考える。

高用量投与例（投与量が 120 µg／回超もしくは 360 µg／日超で投与された症例）での有効率は 51.1%（24/47 例）であり、通常用量投与例での有効率（63.5%（264/416 例））との間に明確な差は認められなかった。

小児投与例（15 歳以下の症例）での有効率は 76.1%（35/46 例）で、16 歳以上の症例での有効率（60.7%（253/417 例））より高く、小児での有効性に問題は認めなかった。

食事の影響について、本剤の服用タイミングが「食前後 1 時間以内」の症例での有効率は 64.1%（93/145 例）であり、「その他」の症例での有効率（61.3%（195/318 例））との間に明確な差は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していないが、高齢者における低ナトリウム血症及び水中毒の発現例が多く報告されている状況、本剤の適応外使用において重篤な副作用が報告されている状況等を踏まえ、医療従事者向け資材（適正使用のお願い）を複数回作成して配布を行った。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上