

再審査報告書

令和6年7月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミニリンメルト OD錠 25 µg ミニリンメルト OD錠 50 µg
有 効 成 分 名	デスマ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	男性における夜間多尿による夜間頻尿
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして50 µgを経口投与する。
承 認 年 月 日	令和元年6月18日
再 審 査 期 間	4年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

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 25 µg 及び同 OD 錠 50 µg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 低ナトリウム血症 うっ血性心不全 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (ミニリンメルト OD 錠 25 µg、50 µg における副作用「低ナトリウム血症」「うっ血性心不全」のマネジメント) の作成と提供 患者向け資材 (患者さんとご家族の方へ) の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (長期使用に関する特定使用成績調査)	
目的	日常診療下における男性の夜間多尿による夜間頻尿に対する本剤の長期投与 (1 年間 (52 週)) 時の低ナトリウム血症の発生率とリスク因子を検討すること及び使用実態下における本剤の適正使用遵守状況を確認しリスク最小化活動の適切性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> <ul style="list-style-type: none"> 低ナトリウム血症
有効性に関する検討事項	なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が初めて投与された夜間多尿による夜間頻尿の男性患者
実施期間	令和 2 年 3 月～令和 5 年 9 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年 (52 週) 間。投与を中止*した場合、本剤による治療の中止日までを観察期間とする。観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合、観察が不可能となった時点までを観察期間とする。 * 症状改善 (著効等) による本剤の投与終了も含む。
実施施設数	204 施設
収集症例数	1,087 例
安全性解析対象症例数	1,049 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（ミニリンメルト OD 錠 25 µg、50 µg における副作用「低ナトリウム血症」「うっ血性心不全」のマネジメント）の作成と提供	
目的	本剤による低ナトリウム血症及びうっ血性心不全の発現予防のために必要な情報（適切な患者選択、本剤投与前及び投与中に必要な検査、患者及びその家族に対し指導すべき事項等）、及び早期発見と適切な処置のための情報を提供する。
安全性検討事項	低ナトリウム血症、うっ血性心不全
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・処方医以外の医療従事者が容易にアクセス可能となるよう携帯用患者向け資材に企業ホームページの URL を掲載する。
実施期間	令和元年 9 月～継続中

表 5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（患者さんご家族の方へ）の作成と提供	
目的	説明用資材：本剤による低ナトリウム血症及びうっ血性心不全の発現予防と、早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促す。 携帯用資材：他科受診時に、医療従事者に本薬の作用機序、体液貯留による低ナトリウム血症やうっ血性心不全の可能性の考慮等の注意を促す。
安全性検討事項	低ナトリウム血症、うっ血性心不全
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	令和元年 9 月～継続中

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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 1,049 例のうち 259 例に副作用が認められ、発現した副作用は、低ナトリウム血症 140 例、倦怠感 22 例、頭痛 19 例等であった。副作用発現割合は 24.7%（259/1,049 例）であり、承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合 10.0%（48/480 例）より高かった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。低ナトリウム血症の発現割合 13.3%（140/1,049 例）は、承認時までの臨床試験における低ナトリウム血症の発現割合 3.8%（18/480 例）と比べて高かったが、重篤な低ナトリウム血症の発現割合は承認時までの臨床試験の 0.4%（2/480 例）と異ならなかった。

1) 国内第Ⅱ相試験（030 試験）及び国内第Ⅲ相試験（130 試験及び 131 試験〔男性症例のみ〕）の 25 µg 並びに 50 µg 群の併合

表 6 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,049 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
低ナトリウム血症 ^{※1}	4 (0.4%)	136 (13.0%)
うっ血性心不全 ^{※2}	1 (0.1%)	1 (0.1%)

下記において、MedDRA 標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

MedDRA/J version 26.0

※1：MedDRA PT「低ナトリウム血症」又は「血中ナトリウム減少」に該当する事象。

※2：MedDRA PT「うっ血性心不全」、「心不全」、「急性心不全」、「慢性心不全」、「放射線関連心不全」、「新生児心不全」又は「高拍出性心不全」に該当する事象。

特定使用成績調査で副作用発現割合が高い主な要因として、承認までの臨床試験と比較して、観察期間が長い（承認時までの臨床試験は 12 週間、特定使用成績調査は 1 年間）こと、また、特定使用成績調査の組入れ患者の年齢が高い（中央値：承認時までの第Ⅱ相臨床試験 64.5 歳、同じく第Ⅲ相臨床試験 66 歳、特定使用成績調査 77 歳）ことが考えられた。後者の要因について、年齢別の副作用発現割合は 60 歳以上 70 歳未満の副作用発現割合 11.0% (16/145 例) に対し、70 歳以上 80 歳未満では 26.7% (133/498 例)、80 歳以上 90 歳未満では 31.3% (98/313 例) と 70 歳以上で高くなる傾向が認められた。承認までの臨床試験との副作用発現割合の違いは、主に低ナトリウム血症の発現割合の差（特定使用成績調査 13.3% (140/1,049 例)、承認時までの臨床試験 3.8% (18/480 例)）によると考えられた。一方で、重篤症例の発現割合に差はなく、非重篤の低ナトリウム血症とその随伴症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、浮腫）の増加以外には発現状況に特定の傾向は認められなかった。低ナトリウム血症の発現及び高齢がリスク因子である旨は添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起済みであり、今後も注意喚起を継続する。他、本剤投与開始前尿素窒素が高く腎機能の低下が疑われる患者、本剤投与前の血清ナトリウム値が正常範囲内だが低値の患者において低ナトリウム血症の発現が高くなる傾向が示唆されたため、今後も添付文書等での適正使用及び注意喚起を継続する。

うっ血性心不全については発現頻度が低いと予測されたことから、特定使用成績調査の安全性検討事項としては挙げられていないが、当該調査において重篤と非重篤各 1 例のうっ血性心不全が認められた。重篤な症例は、軽度の腎機能障害と高血圧を罹患する、本剤投与前から NT-proBNP 値²⁾が高値の症例であり、本剤投与開始 3 カ月後に腎機能の低下、NT-proBNP 値の上昇が確認され、他院にてうっ血性心不全と診断され入院した症例であった。3 週間後には回復した。非重篤な症例は本剤投与後の NT-proBNP 値が高値となったことから心不全とされた症例である。当該測定値は他院での採血であり、自覚症状、治療及び転帰に関する情報は不明であった。うっ血性心不全については、添付文書の「禁忌」にて、心不全の既往歴又はその疑いのある患者には投与しないよう注意喚起を行っており、当該注意喚起を今後も継続する。

以上のことから、安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

2) 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント。心臓機能の低下により、心臓の負担が大きくなる時に放出されるホルモンであり、高値の場合には心不全の可能性が示唆される。

4.2. 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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 64 例 91 件、予測できない重篤な副作用は 35 例 45 件、予測できない非重篤な副作用は 251 例 288 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な³⁾副作用は表 7 のとおりであった。その他の重篤な症例が 2 件以上集積した副作用については、いずれも情報不足により本剤投与との因果関係が不明な症例であった。また、非重篤な症例が集積した副作用については、以下のように考えられた。

- ・口渇：多くの場合は、本剤投与時の飲水制限に伴うものと考えられた。
- ・頻尿：本剤の効果が不十分な場合の原疾患の症状と考えられた。
- ・治療効果増強：規定用量投与時の効果が強く現れやすい症例であると考えられ、用量調節により対応が可能と考えられた。
- ・体重増加：9 例のうち 2 例で浮腫に伴う体重増加を認めており、体内に保持される水分量の増加による影響が考えられた。

以上より、現時点で新たな安全対策は不要と考えられた。

表 7 「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	281	333	35	45	251	288
代謝および栄養障害	16	19	3	3	13	16
食欲減退	7	7	2	2	5	5
神経系障害	10	12	3	4	8	8
脳梗塞	2	2	2	2	0	0
腎および尿路障害	46	50	5	7	41	43
腎機能障害	8	8	2	2	6	6
尿閉	4	4	2	2	2	2
頻尿	13	13	0	0	13	13
一般・全身障害および投与部位の状態	55	55	3	3	52	52
有害事象	5	5	2	2	3	3
口渇	14	14	0	0	14	14
治療効果増強	11	11	0	0	11	11
臨床検査	44	47	2	2	42	45
体重増加	9	10	0	0	9	10
外科および内科処置	5	5	5	5	0	0
入院	4	4	4	4	0	0

MedDRA/J version 26.0

5. 有効性

該当なし。

3) 重篤な副作用の件数が 2 件以上又は非重篤な副作用が 10 件以上とされた。

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。また、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、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。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上