

中枢性尿崩症用剤

※ 劇薬、
処方箋医薬品*

デスマプレシン・スプレー2.5協和

DESMOPRESSIN・Spray 2.5 Kyowa
DDAVPスプレー

承認番号	21100AMY00100
薬価収載	1999年 7月
販売開始	1999年10月
国際誕生	1972年12月

※ *注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

1. 組成

デスマプレシン・スプレー 2.5協和は、1瓶5mL中に次の成分を含有する。

有効成分	デスマプレシン酢酸塩水和物125 μ g
添加物	日局クロロブタノール、日局塩化ナトリウム、pH調整剤

2. 製剤の性状

外 観	規格pH域	識別記号
無色澄明の液	3.5~5.0	KH407 (ラベルに表示)

* 定量噴霧式点鼻容器入り(褐色瓶)

【効能・効果】

中枢性尿崩症

【用法・用量】

小児: 通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回2.5 μ g~5 μ g(1~2噴霧)を1日1~2回鼻腔内に投与する。

成人: 通常デスマプレシン酢酸塩水和物として1回5 μ g~10 μ g(2~4噴霧)を1日1~2回鼻腔内に投与する。

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。

(鼻腔内投与法)

「適用上の注意」の項参照

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 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。]
- 2) 下垂体前葉不全を伴う患者[病状が不安定なため、水中毒等が発現しやすい。]
- 3) アレルギー性鼻炎を起こしたことがある患者
- 4) 鼻疾患を有する患者[鼻腔内投与のため吸収が安定しないおそれがある。]
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 多飲・多尿・低比重尿を示す疾患として中枢性尿崩症(バソプレシン感受性尿崩症)・心因性多飲症・腎性尿崩症・高カルシウム血症に基づく多尿症がある。これら各種疾患に基づく多尿を鑑別し、バソプレシン欠乏による尿崩症のみに使用すること。
- 2) 渴中枢異常を伴う症候性尿崩症の患者では水出納のバランスがくずれやすいので、本剤投与中は血清ナトリウム値に十分注意すること。
- 3) 本剤投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意すること。
 - (1) 過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。

- (2) 適正な飲水量、適正な用法の習得並びに維持量を決定するまで、入院するなど必要な処置をとることが望ましい。
- (3) 本剤投与中は患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)の発現に十分注意すること。
- 4) 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) 指示された飲水量、用法・用量を厳守すること。
 - (2) 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。
 - (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。
- 5) 尿量が自然に減少する患者がいるので観察を十分にし、漫然と投与しないこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等	低ナトリウム血症性の痙攣発作の報告があるので、血清Na、血漿浸透圧等をモニターすること。	左記薬剤は抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある。

4. 副作用

本剤の承認時までの調査、デスマプレシン点鼻液協和の承認時までの調査及び1982年4月までの市販後の副作用頻度調査において1,305例中、副作用の発現例は159例(発現率12.2%)、237件であった。主な副作用は、頭痛66件(5.1%)、嘔気・嘔吐41件(3.1%)、浮腫25件(1.9%)、鼻粘膜刺激21件(1.6%)、水中毒(低ナトリウム血症)20件(1.5%)等であった。

また、本剤と同一成分であるデスマプレシン・スプレー 10協和の承認時までの調査及び市販後の使用成績調査においては1,015例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は36例(発現率3.6%)、60件であった。主な副作用は頭痛6件(0.6%)、ヘモグロビン減少5件(0.5%)、食欲不振、嘔気各4件(0.4%)、顔面浮腫3件(0.3%)、嘔吐、腹痛、鼻出血、発熱、不眠、傾眠、鼻部不快感、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、BUN上昇、ヘマトクリット減少、尿蛋白陽性化各2件(0.2%)等であった。(スプレー 10再審査終了時)

1) 重大な副作用

脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒があらわれることがあるので、過量な水分の摂取には十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、高張食塩水の注入、フロセミドの投与等の適切な処置を行うこと。(頻度不明: 国外報告、国内自発報告に基づく)

2) その他の副作用

次のような副作用(点鼻液、スプレー 2.5、スプレー 10)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	0.5~5%未満	0.5%未満
代謝	浮腫、 低ナトリウム血症	
精神神経系	頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、 不眠
過敏症		全身痒痒感、発疹、 顔面浮腫、蕁麻疹
消化器	嘔気・嘔吐	食欲不振、腹痛
循環器		顔面蒼白、のぼせ
その他	鼻粘膜刺激	鼻炎、発汗、全身倦怠感、 鼻出血、発熱

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので症状を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、嘔気、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

処置：投与を中止し、水分を制限する。症状がある場合は等張若しくは高張食塩水の注入、フロセミドの投与等適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

1) 投与时

投与前には吸収を安定させるため鼻をかむなどの注意をすること。

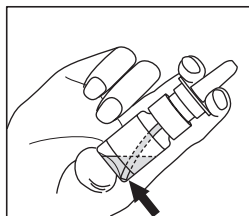
2) スプレーによる鼻腔内投与法

- (1) 容器から保護キャップを外す。(図①参照)
- (2) 容器からストッパーを外す。(図②参照)
- (3) 親指で底部を支え、人差し指と中指でポンプを押えて容器を持つ。(図③参照)

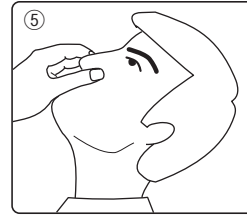
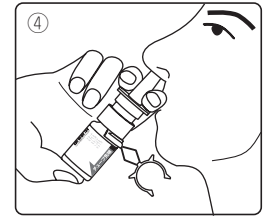
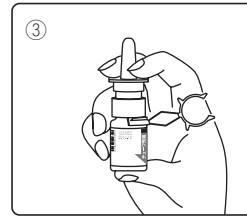
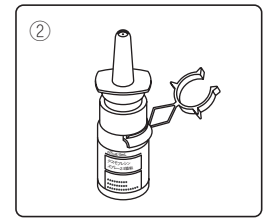
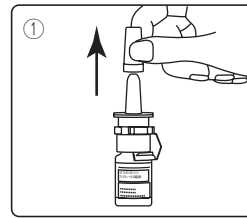
注意1：本剤を初めて使用するときは、ポンプを数回(4回程度)押し、チューブに薬液が吸い上げられるようにし、薬液が霧状に出てくることを確認してから使用する。

また、長期間(1週間以上)使用していなかった場合等にもポンプを1回若しくは薬液が霧状に出てくるまで空打ちしてから使用する必要がある。

注意2：スプレー使用時には、瓶の内側のチューブの先端が必ず薬液の中に入っている状態で使用する。



- (4) 頭を少し後ろに傾け、ノズルの先端を鼻腔に入れ、息を止めてスプレーする。(図④参照)
スプレー回数が複数の場合は、左右の鼻腔に交互にスプレーする。
- (5) スプレー後は薬液を鼻の奥まで行き渡らせるように、頭を後ろに傾けた状態で軽く鼻を押え、鼻から静かに息を吸うようにする。(図⑤参照)
- (6) 使用後はストッパーを取り付けノズルの先端をふいて、保護キャップをする。



* 製品に同封されている「デスマプレシン・スプレー 2.5 協和のご使用にあたって」の説明書もご参照ください。

3) 保管

使用しないときは、冷蔵庫等で瓶を立てた状態にして保管する。

注意：ポケット等、体温が直接伝わる場所に入れて携帯すると液漏れを起こすおそれがあるので、携帯時には収納ケースにおさめてバッグ等に入れて携帯する。

10. その他の注意

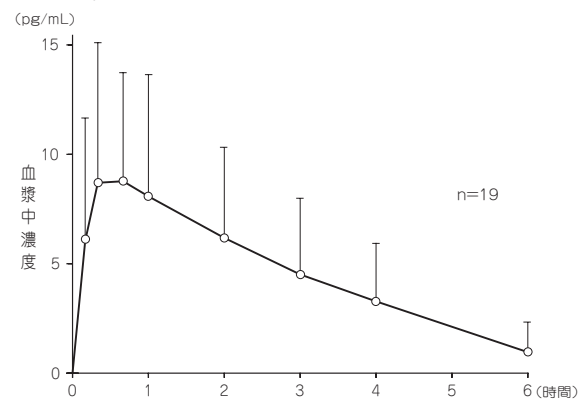
動物実験(ラット)で泌乳低下(母乳の出が悪くなる)の可能性が示唆されている。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

健常成人男子20名に本剤5 μ g(2噴霧量)を鼻腔内投与した場合のデスマプレシン酢酸塩水和物(DDAVP)の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。主薬の濃度はradioimmunoassay法(RIA法)により測定した。

* 本試験データはデスマプレシン点鼻液とのクロスオーバー法で実施された結果の一部(スプレー製剤投与19名)を提示したものである。



薬物動態パラメータ

C _{max} (pg/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (pg·min/mL)
10.53±6.20	42±31	153±122	1683±1146

mean±S.D.

2. 分布

● 体組織への分布 (参考:ラットでの試験データ)²⁾

ラットに¹²⁵Iで標識したデスモプレシン0.2 μgを点鼻投与し、30分後に放射能を測定したところ、甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順での分布が認められた。

● 移行性 (参考:ラットでの試験データ)³⁾

胎児への移行性	¹²⁵ I-デスモプレシン0.3 μgを点鼻投与30分後の胎児における放射能は母体血漿中の約1/10であった。
母乳中への移行性	¹²⁵ I-デスモプレシン0.3 μgを点鼻投与30分後の乳汁中放射能は母体血漿中の約1.4倍であった。

● 蛋白結合率 (限外ろ過法)⁴⁾

添加濃度(pg/mL)	2	50	100
血清蛋白結合率(%)	76.3±3.3	74.2±2.8	74.0±3.4

mean±S.D.

3. 排泄⁵⁾

尿崩症患者の糸球体でろ過されたDDAVPの約60%が尿中に排泄される。

【臨床成績】⁶⁾⁷⁾

中枢性尿崩症の患者57例を対象として国内において実施した第Ⅲ相臨床試験の結果、デスモプレシン・スプレー 2.5協和はデスモプレシン点鼻液協和と同等の有効性・安全性を有し、かつ点鼻液製剤より投与方法が簡便で扱いやすい製剤であると結論された。

【薬効薬理】^{8)~10)}

腎の尿細管における水の再吸収を促進し、抗利尿ホルモン(バソプレシン)不足による尿濃縮能の低下を回復させる。また、バソプレシンと比較して次の3つの作用特性を示す。

1. 抗利尿作用が、長時間持続する。
2. 血管収縮作用(昇圧作用)が極めて弱く、他の平滑筋に及ぼす影響も少ない。
3. 鼻腔内投与で確実な抗利尿効果を発現する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: デスモプレシン酢酸塩水和物

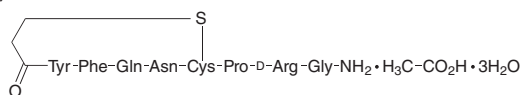
Desmopressin Acetate Hydrate

化学名: 1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate

略名: DDAVP

分子式: C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂ · C₂H₄O₂ · 3H₂O = 1183.31

構造式:



性状: 白色の粉末である。

溶解性: 水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

【包装】

1瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 1) 社内資料:角尾道夫, 他:酢酸デスモプレシン製剤の生物学的同等性試験
- 2) 西垣淳子, 他:基礎と臨床, **29**, (10), 2517, (1995) 013-226
- 3) 西垣淳子, 他:基礎と臨床, **29**, (10), 2553, (1995) 013-227
- 4) 社内資料:倉光智子, 他:¹²⁵I-KW-8008の*in vitro*蛋白結合
- 5) 清水倉一, 他:最新医学, **33**, (9), 1875, (1978) 000-818
- 6) 田苗綾子, 他:日内分泌会誌, **54**, 676, (1978) 003-974
- 7) 寺野 隆, 他:ホルモンと臨床, **44**, (6), 651, (1996) 013-228
- 8) Vávra L, et al.:Lancet, **1**, 948, (1968) 000-824
- 9) Anderson K. E., et al.:Acta. Endocrinol., **69**, 640, (1972) 004-293
- 10) 清水倉一, 他:内科, **37**, 838, (1976) 004-182

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

プロモーション提携

フェリング・ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門2-3-17

提携

フェリング インターナショナルセンター SA

スイス

IG