

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

第Ⅷ因子放出型 血友病A・von Willebrand病用剤

劇薬、処方箋医薬品

デスマプレシン[®]注4 協和

DESMOPRESSIN Injection 4 Kyowa

剤形	DDAVP注射剤
規格・含量	1管1mL中デスマプレシン酢酸塩水和物4 μ g含有
一般名	和名:デスマプレシン酢酸塩水和物 洋名:Desmopressin Acetate Hydrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 販売年月日	輸入承認年月日:1988年9月20日 薬価基準収載年月日:1988年11月16日 販売年月日:1988年12月1日
開発・製造 輸入・販売 提携・販売会社名	製造販売元:フェリング・ファーマ株式会社 販売元:キッセイ薬品工業株式会社
担当者 の 連絡先・電話番号 F A X 番号	

整理番号

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

自由にご利用ください

本IFは2020年4月改訂の添付文書(第11版)の記載に基づき改訂した

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品からの適用となり、即発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床実験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その扱いには慎重を要する。

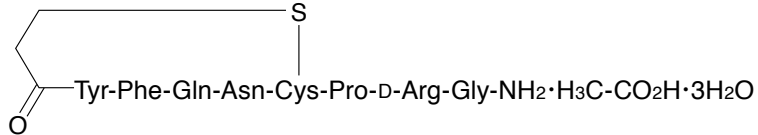
目 次

1. 概要に関する項目	1
2. 名称に関する項目	2
3. 有効成分に関する項目	3
4. 製剤に関する項目	4
5. 治療に関する項目	6
6. 薬効薬理に関する項目	7
7. 薬物動態に関する項目	9
8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	11
9. 非臨床試験に関する項目	15
10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	18
11. 文献	19
12. 参考資料	20
13. 備考	21

1. 概要に関する項目

<p>開 発 の 経 緯</p>	<p>デスマプレシン (DDAVP) は、Zoaralら (1967) によって合成されたアルギニンバソプレシンの誘導体であって、バソプレシンの1位のシステインを脱アミノ化し、8位のL-アルギニンにD-アルギニンに置換することによって昇圧作用をほとんど示さず強い抗利尿作用を長時間発揮することから中枢性尿崩症の治療に広く使用されている。(本邦では1978年8月1日デスマプレシン点鼻液協和が輸入承認され、市販されている)</p> <p>他方、デスマプレシンが血液凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を血漿中に上昇させることをCash (1974)、Mannucciら (1975) が報告して以来、血友病A及び von Willebrand 病の止血管理に対する臨床応用が試みられ、欧米諸国では1978年以後軽度・中等症血友病A及び von Willebrand病患者の新しい止血管理薬として承認されている。本邦では1981年「DDAVP止血研究会 (代表者: 吉田邦男 奈良医科大学名誉教授)」が設立され、同研究会を中心にDDAVPの注射投与による止血管理薬としての臨床的有用性が検討され、その有効性と安全性が確認され1988年9月20日に承認された。</p> <p>また、2010年3月に「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」との再審査結果が通知された。</p>
<p>製 品 の 特 徴 及 び 有 用 性</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 内因性自己由来の凝固因子を血中に高めて止血を可能にする薬剤であり、血液製剤と異なる単回投与の止血管理薬である。 2. 軽症・中等症血友病A、Type I、IIAの von Willebrand 病患者の出血に対して止血効果を示す。 3. 承認時までの調査95例 (血友病A65例、von Willebrand病30例) 中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は42例 (発現率44.2%)、77件であった。 主な副作用は、のぼせ19件 (20.0%)、熱感19件 (20.0%)、顔面潮紅8件 (8.4%)、頭痛7件 (7.4%)、結膜充血5件 (5.3%) 等であった。 市販後の使用成績調査212例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は66例 (発現率31.3%)、139件であった。主な副作用は、顔面潮紅39件 (18.4%)、熱感27件 (12.7%)、のぼせ18件 (8.5%)、頭痛13件 (6.1%) 等であった。 (再審査終了時) また、重大な副作用として脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒の報告がある。

2. 名称に関する項目

販売名	和名：デスモプレシン注4協和 洋名：DESMOPRESSIN Injection 4 kyowa 名称の由来：一般名に基づく
一般名(命名法)	和名：デスモプレシン酢酸塩水和物 (JAN) 洋名：Desmopressin Acetate Hydrate (JAN) Desmopressin (INN)
構造式又は示性式	構造式： 
分子式及び分子量	分子式：C ₄₆ H ₆₄ N ₁₄ O ₁₂ S ₂ ·C ₂ H ₄ O ₂ ·3H ₂ O 分子量：1183.31
化学名	1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate
慣用名、別名、略号、記号番号	略名：DDAVP 開発時治験番号：KW-8008
CAS登録番号	62357-86-2

3. 有効成分に関する項目

物理 化学的 性質	外 観・性 状	白色の粉末である。
	溶 解 性	水、エタノール(99.5)、酢酸(100)にやや溶けやすく、酢酸エチル、アセトンにほとんど溶けない。
	吸 湿 性	該当資料なし
	融点(分解点)、 沸点、凝固点	該当資料なし
	酸塩基解離定数	該当資料なし
	分 配 係 数	該当資料なし
	その他の主な示性値	水分含有率：5.0%以下
有効成分の安定性	本剤の原末を遮光し、乾燥した場所(デシケーター：ブルーシリカゲル)に $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ で保存した場合、4年間安定であることが確認されている。なお、ヨーロッパ局方では、遮光・防湿された密閉容器で、 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保存することとなっている。	
有効成分の確認試験法	(1) 本品の加水分解液のアミノ酸分析(アミノ酸自動分析計) (2) 質量分析(質量電荷比(m/z))	
有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー	

4. 製剤に関する項目

製剤の組成	剤形の区別、規格及び性状	1管 (1mL) 中にデスマプレシン酢酸塩水和物4 μ gを含有する無色澄明の注射液							
	溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	規格pH域：3.5～5.0 浸透圧比：約1 密度 (8/cm ³)：1.004 粘度 (mPa·S)：0.9200							
	酸価、ヨウ素価等	該当しない							
製剤の組成	注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	なし							
	有効成分 (活性成分) の含量	デスマプレシン酢酸塩水和物4 μ g/管 (1mL)							
製剤の組成	添加物	日局クロロブタノール 5mg 日局塩化ナトリウム pH調整剤							
	注射剤の調製法	本剤の1回用量を生理食塩液約20mLで希釈し使用する。							
製剤の各種条件下における安定性	長期保存試験 5℃、無色アンプル								
	試験項目	Initial	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	24ヵ月
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.14	4.12	4.14	4.11	4.09	4.13	4.20	4.12
	残存率	100.0	99.9	99.2	98.5	98.1	99.8	101.9	101.9
製剤の各種条件下における安定性	長期保存試験 室温、無色アンプル								
	試験項目	Initial	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月		
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
	pH	4.14	4.13	4.19	4.00	3.78	4.07		
	残存率	100.0	88.8	88.7	90.1	90.7	91.8		
製剤の各種条件下における安定性	苛酷試験 40℃、無色アンプル								
	試験項目	Initial	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月				
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし				
	pH	4.14	3.62	3.21	2.87				
	残存率	100.0	87.7	70.6	37.1				
製剤の各種条件下における安定性	苛酷試験 蛍光灯 (1,000Lux)、25℃、50%RH、無色アンプル								
	試験項目	Initial	1ヵ月						
	外観	無色澄明	変化なし						
	pH	4.14	4.08						
	残存率	100.0	97.6						

他剤との配合変化 (物理化学的变化)	本剤と各種止血剤〔アドナ注、トランサミン注〕との配合変化を生理食塩液20mL又は5%ブドウ糖注射液20mL中に混合し検討した。いずれの組合せにおいても配合後1時間までに外観変化は認められず、デスマプレシン酢酸塩水和物の残存率も90%以上を保っていた。
電解質の濃度	該当しない
混入する可能性のある夾雑物	加熱によりアスパラギン酸離脱物、グリシン離脱物が生じる可能性がある。
生物学的試験法	抗利尿試験 ラット(1群6匹)にデスマプレシン酢酸塩水和物10mgを皮下投与し、投与5時間後に6匹の尿量を測定する。デスマプレシン酢酸塩水和物投与の6匹の尿量は対照に比し少ない。
製剤中の有効成分の 確認試験法	薄層クロマトグラフィー
製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー
力価表示	本剤は力価表示に該当しない。
容器の材質	ガラスアンプル
その他	

5. 治療に関する項目

効 能 ・ 効 果	<p>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 II Aの von Willebrand 病</p>																																																										
用 法 ・ 用 量	<p>1. 通常、デスマプレシン酢酸塩水和物として血友病Aは0.2～0.4$\mu\text{g}/\text{kg}$を、von Willebrand 病は0.4$\mu\text{g}/\text{kg}$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。</p>																																																										
臨 床 成 績 ¹⁾	<p>国内における血友病A（中等症、軽症）、von Willebrand病（Type I・Type II A）を対象とした一般臨床試験（多施設臨床試験）成績の概要は次のとおりである。</p> <p style="text-align: center;">重症度あるいは病型別止血効果</p> <table border="1" data-bbox="408 656 1457 887"> <thead> <tr> <th>疾 病</th> <th>重症度あるいは病型</th> <th>有効以上/評価例数</th> <th>有効率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血 友 病 A</td> <td>中等症</td> <td>7/9</td> <td>77.8</td> </tr> <tr> <td>軽 症</td> <td>17/20</td> <td>85.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">von Willebrand 病</td> <td>Type I</td> <td>7/7</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Type II A</td> <td>6/7</td> <td>85.7</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（効果判定対象：出血症例）</p> <p style="text-align: center;">血友病A中等症例の投与前第Ⅷ因子活性別にみた第Ⅷ因子活性上昇率</p> <table border="1" data-bbox="408 1010 1457 1240"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前第Ⅷ因子凝固活性</th> <th rowspan="2">症例数①</th> <th colspan="2">投与1時間後の活性値/投与前活性値</th> <th rowspan="2">②/①%</th> </tr> <tr> <th>2倍以上の症例数②</th> <th>2倍未満の症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1～2%</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>33.3</td> </tr> <tr> <td>2～5%</td> <td>20</td> <td>17</td> <td>3</td> <td>85.0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">投与量別止血効果と因子活性上昇率</p> <table border="1" data-bbox="408 1319 1457 1550"> <thead> <tr> <th>疾 病</th> <th>投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)</th> <th>有効以上/評価例数</th> <th>有効率</th> <th>因子活性上昇率*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血 友 病 A</td> <td>0.2</td> <td>7/8</td> <td>87.5%</td> <td>3.7倍</td> </tr> <tr> <td>0.4</td> <td>17/21</td> <td>81.0%</td> <td>4.8倍</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">von Willebrand 病</td> <td>0.2</td> <td>2/3</td> <td>66.7%</td> <td>1.7倍</td> </tr> <tr> <td>0.4</td> <td>11/11</td> <td>100.0%</td> <td>8.0倍</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*投与前値に対する本剤投与1時間後の上昇率 （効果判定対象：出血症例）</p>	疾 病	重症度あるいは病型	有効以上/評価例数	有効率 (%)	血 友 病 A	中等症	7/9	77.8	軽 症	17/20	85.0	von Willebrand 病	Type I	7/7	100.0	Type II A	6/7	85.7	投与前第Ⅷ因子凝固活性	症例数①	投与1時間後の活性値/投与前活性値		②/①%	2倍以上の症例数②	2倍未満の症例数	1～2%	6	2	4	33.3	2～5%	20	17	3	85.0	疾 病	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	有効以上/評価例数	有効率	因子活性上昇率*	血 友 病 A	0.2	7/8	87.5%	3.7倍	0.4	17/21	81.0%	4.8倍	von Willebrand 病	0.2	2/3	66.7%	1.7倍	0.4	11/11	100.0%	8.0倍
疾 病	重症度あるいは病型	有効以上/評価例数	有効率 (%)																																																								
血 友 病 A	中等症	7/9	77.8																																																								
	軽 症	17/20	85.0																																																								
von Willebrand 病	Type I	7/7	100.0																																																								
	Type II A	6/7	85.7																																																								
投与前第Ⅷ因子凝固活性	症例数①	投与1時間後の活性値/投与前活性値		②/①%																																																							
		2倍以上の症例数②	2倍未満の症例数																																																								
1～2%	6	2	4	33.3																																																							
2～5%	20	17	3	85.0																																																							
疾 病	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	有効以上/評価例数	有効率	因子活性上昇率*																																																							
血 友 病 A	0.2	7/8	87.5%	3.7倍																																																							
	0.4	17/21	81.0%	4.8倍																																																							
von Willebrand 病	0.2	2/3	66.7%	1.7倍																																																							
	0.4	11/11	100.0%	8.0倍																																																							

6. 薬効薬理に関する項目

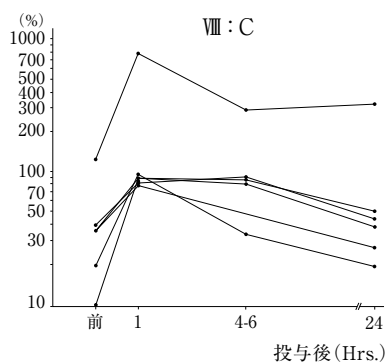
<p>薬理学的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>アルギニンバソプレシン リジンバソプレシン</p>
<p>薬 理</p> <p>作用部位・作用機序^{2)~6)}</p>	<p>作用部位：血管内皮細胞 間脳・下垂体→肝臓（推定）</p> <p>作用機序：本剤は「生体内」又は「血管内皮細胞」等にプールされている血液凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を放出させる作用を有し、自己由来の凝固因子により止血を可能とする薬剤である。健常人による用量反応試験（0.1、0.2、0.4 μg/kg）では、第Ⅷ因子凝固活性及び von Willebrand 因子活性は用量依存性に増加し、投与30分～1時間後に最大ピークに達した。</p> <p>また、血友病A患者における第Ⅷ因子凝固活性の増加及び von Willebrand 病患者における von Willebrand 因子活性の増加は、健常人と同様本剤投与後30分～1時間後に最大ピークに達した。なお、血友病A及び von Willebrand 病患者に本剤を24時間ごと3回反復投与し反応性を検討した結果投与ごとに反応性が低下する例、第2回目以後反応性がなくなった例が確認されている。</p>
<p>作 用</p> <p>薬効を裏付ける試験成績¹⁾</p>	<p>1. 血友病A患者の血漿第Ⅷ因子凝固活性（Ⅷ：C）に及ぼすDDAVPの投与効果</p> <p>DDAVP0.4 μg/kg 静脈内投与による軽症・中等症血友病A患者（出血例）のⅧ：Cの経時的推移は下図のとおりである。投与1時間後のⅧ：Cは、軽症約4倍、中等症約6倍にそれぞれ増加し、以後漸減し、24時間後にはほぼ前値に復した。¹⁾</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="539 1016 912 1048"> <p>軽症患者における活性の変動（14例）</p> </div> <div data-bbox="986 1016 1359 1048"> <p>中等症患者における活性の変動（7例）</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="491 1079 912 1482"> <p style="text-align: center;">Ⅷ：C</p> <p style="text-align: center;">投与後(Hrs.)</p> </div> <div data-bbox="954 1079 1375 1482"> <p style="text-align: center;">Ⅷ：C</p> <p style="text-align: center;">投与後(Hrs.)</p> </div> </div>

薬効を裏付ける
試験成績¹⁾

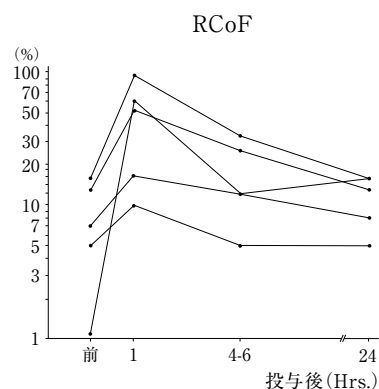
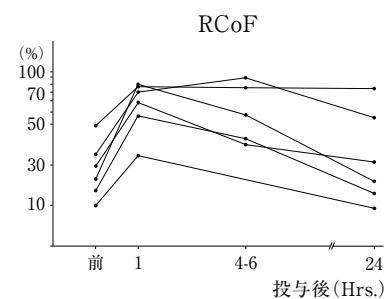
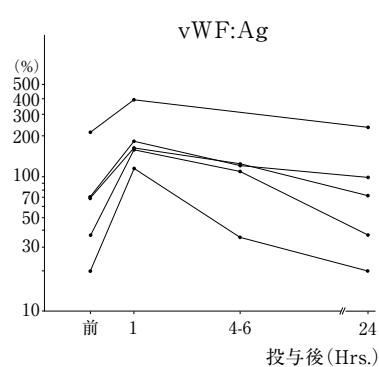
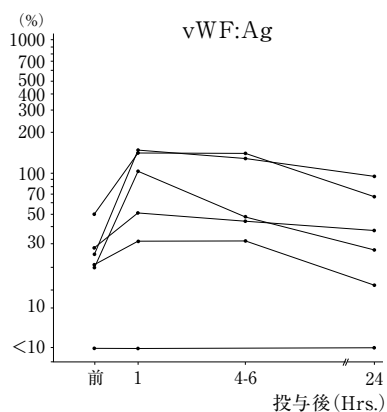
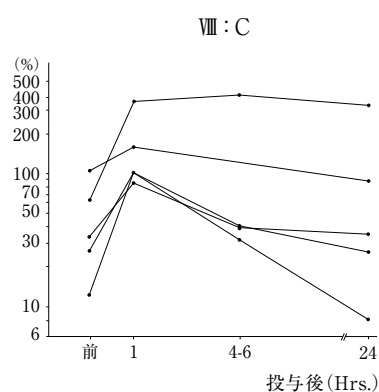
2. von Willebrand病患者の血漿中の第Ⅷ因子に関連するⅧ:C、vWF:Ag及びRCoFに及ぼすDDAVPの投与効果

DDAVP0.4 μ g/kg静脈内投与によるType I、Type IIAの von Willebrand 病患者 (出血例) のⅧ:C、vWF:Ag (von Willebrand 因子関連抗原)、RCoF (リストセチンコファクター) の経時的推移は下図のとおりである。投与1時間後にⅧ:Cは3~4倍、vWF:Agは約3倍、RCoFは3~5倍にそれぞれ増加し、以後漸減し、24時間後にはほぼ前値に復した。

Type I患者における活性の変動(6例)

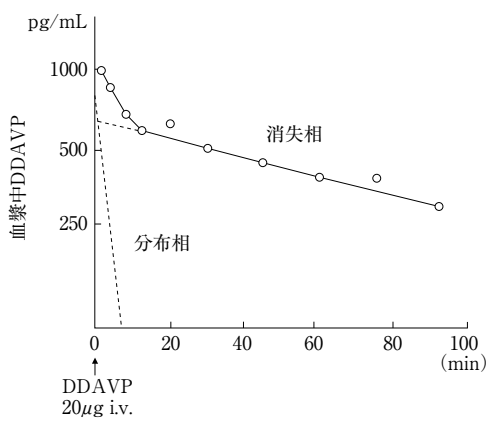


Type IIA患者における活性の変動(5例)



薬
理
作
用

7. 薬物動態に関する項目

血中濃度の推移・測定法	治療上有効な血中濃度	該当資料なし							
	最高血中濃度到達時間	注射終了時							
	通常用量での血中濃度 ⁷⁾	<p>病因の異なる中枢性尿崩症患者5例にデスマプレシン酢酸塩水和物 (DDAVP) 20μg静注後 (bolus) のDDAVP血漿中濃度の推移は下図のとおりである。本剤の血中動態は二相性を示し、分布相及び消失相から算出した平均血漿中半減期は124分 (89~158)であった。なお、$AUC_{0\sim\infty}=1335\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$と算出された。</p>  <table border="1" data-bbox="502 985 1268 1070"> <thead> <tr> <th>T_{1/2β} (min)</th> <th>V_d (L)</th> <th>CL (mL/min)</th> <th>AUC_{0~∞} (pg·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>124\pm31.6</td> <td>29.5\pm8.0</td> <td>75.2\pm23.7</td> <td>1335*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*AUCはパラメータより算出した。mean\pmS.D.</p>	T _{1/2β} (min)	V _d (L)	CL (mL/min)	AUC _{0~∞} (pg·hr/mL)	124 \pm 31.6	29.5 \pm 8.0	75.2 \pm 23.7
T _{1/2β} (min)	V _d (L)	CL (mL/min)	AUC _{0~∞} (pg·hr/mL)						
124 \pm 31.6	29.5 \pm 8.0	75.2 \pm 23.7	1335*						
中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし								
薬物速度論的パラメータ	吸収速度定数	該当資料なし							
	バイオアベイラビリティ	該当資料なし							
	消失速度定数	該当資料なし							
	クリアランス ⁷⁾	CL: 75.2 \pm 23.7 (mL/min)							
	分布容積 ⁷⁾	V _d : 29.5 \pm 8.0 (L)							
	血漿蛋白結合率 ⁸⁾	<p>蛋白結合率 (限外ろ過法)</p> <table border="1" data-bbox="399 1657 1468 1758"> <thead> <tr> <th>添加濃度 (pg/mL)</th> <th>2</th> <th>50</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清蛋白結合率 (%)</td> <td>76.3\pm3.3</td> <td>74.2\pm2.8</td> <td>74.0\pm3.4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align:right">mean\pmS.D.</p>	添加濃度 (pg/mL)	2	50	100	血清蛋白結合率 (%)	76.3 \pm 3.3	74.2 \pm 2.8
添加濃度 (pg/mL)	2	50	100						
血清蛋白結合率 (%)	76.3 \pm 3.3	74.2 \pm 2.8	74.0 \pm 3.4						
吸 収	該当しない								
分 布	血液-脳関門通過性	該当資料なし							
	胎児への移行性	該当資料なし							

分 布	乳汁中への移行性	<p>該当資料なし</p> <p>《参考：鼻腔内投与(ラット)》</p> <p>授乳ラットにおける乳汁移行性⁹⁾</p> <p>授乳ラットに¹²⁵I標識したデスマプレシン酢酸塩水和物0.3μg/head (約1μg/kg) 鼻腔内投与後30分、2時間、6時間、24時間に乳汁中放射能を測定した。その結果、投与後6時間で乳汁中放射能濃度は最高値に達し、血漿中濃度の約36倍を示し、投与後24時間では、乳汁/血漿放射能濃度比は約86となった。他の¹²⁵I標識化合物でも同様のことは認められており、本標識体由来の放射性成分は外分泌腺の一組織としての乳腺を経て体外へ排泄されることが示唆された。</p> <p>授乳ラットに¹²⁵I標識したデスマプレシン酢酸塩水和物0.3μg/headを鼻腔内投与後の乳汁中および血漿中放射能濃度 (mean\pmS.D., n=4)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">時 間</th> <th colspan="2">放射能濃度 (pg.eq./mL)</th> </tr> <tr> <th>乳 汁 中</th> <th>血 漿 中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30分</td> <td>373.8\pm68.5</td> <td>264.8\pm27.0</td> </tr> <tr> <td>2時間</td> <td>2095.6\pm697.5</td> <td>456.8\pm68.3</td> </tr> <tr> <td>6時間</td> <td>9808.7\pm1273.0</td> <td>287.3\pm87.8</td> </tr> <tr> <td>24時間</td> <td>4721.1\pm1772.1</td> <td>55.0\pm9.7</td> </tr> </tbody> </table>	時 間	放射能濃度 (pg.eq./mL)		乳 汁 中	血 漿 中	30分	373.8 \pm 68.5	264.8 \pm 27.0	2時間	2095.6 \pm 697.5	456.8 \pm 68.3	6時間	9808.7 \pm 1273.0	287.3 \pm 87.8	24時間	4721.1 \pm 1772.1	55.0 \pm 9.7
	時 間	放射能濃度 (pg.eq./mL)																	
		乳 汁 中	血 漿 中																
30分	373.8 \pm 68.5	264.8 \pm 27.0																	
2時間	2095.6 \pm 697.5	456.8 \pm 68.3																	
6時間	9808.7 \pm 1273.0	287.3 \pm 87.8																	
24時間	4721.1 \pm 1772.1	55.0 \pm 9.7																	
髄液への移行性	移行しない																		
その他の組織への移行性	<p>《参考》¹⁰⁾</p> <p>ラットに³H-DDAVPを静脈内投与したところ、体組織への分布は腎臓>小腸>肝臓>下垂体後葉>下垂体前葉の順であった。</p>																		
代 謝	代謝部位及び代謝経路 ¹¹⁾	<p>該当資料なし</p> <p>《参考》</p> <p>肝臓及び腎臓で代謝されると推定されている。</p>																	
	代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種とその比率	該当資料なし																	
	初回通過効果の有無及びその割合	該当しない																	
	代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし																	
	活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし																	
排 泄	排泄部位 ¹¹⁾	鼻腔内投与した場合、尿中へ排泄されることが確認されている。																	
	排泄率	該当資料なし																	
	排泄速度	該当資料なし																	
透析等による除去率	該当資料なし																		

8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

警告内容とその理由	設定されていない。										
禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div>										
効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	設定されていない。										
用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	設定されていない。										
慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 妊娠中毒症患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 3) 慢性腎障害患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 4) 下垂体前葉不全を伴う患者〔水中毒等が発現しやすい。〕 										
重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 本剤の投与により軽度の血圧上昇及び心拍数の増加を認めることがあるので観察を十分に行うこと。 3) 本剤の投与により、頭痛、冷感、嘔気等の水中毒症状を来たすことがあるので、次の点に注意すること。 (1) 血清ナトリウム値をモニターすることが望ましい。 (2) 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。 										
相 互 作 用	併用禁忌とその理由	設定されていない。									
	併用注意とその理由	<p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="402 1576 1465 1861"> <thead> <tr> <th data-bbox="402 1576 715 1626">薬剤名</th> <th data-bbox="721 1576 1088 1626">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1094 1576 1465 1626">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="402 1630 715 1709">昇圧剤</td> <td data-bbox="721 1630 1088 1709">血圧が過度に上昇するおそれがある。</td> <td data-bbox="1094 1630 1465 1709">本剤は弱い血圧上昇作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="402 1713 715 1861">三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等</td> <td data-bbox="721 1713 1088 1861">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。</td> <td data-bbox="1094 1713 1465 1861">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。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	昇圧剤	血圧が過度に上昇するおそれがある。	本剤は弱い血圧上昇作用を有する。	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。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
昇圧剤	血圧が過度に上昇するおそれがある。	本剤は弱い血圧上昇作用を有する。									
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。									

副作用	<p>副作用の概要</p> <p>承認時までの調査95例(血友病A65例、von Willebrand病30例)中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は42例(発現率44.2%)、77件であった。</p> <p>主な副作用は、のぼせ19件(20.0%)、熱感19件(20.0%)、顔面潮紅8件(8.4%)、頭痛7件(7.4%)、結膜充血5件(5.3%)等であった。</p> <p>市販後の使用成績調査212例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は66例(発現率31.3%)、139件であった。</p> <p>主な副作用は、顔面潮紅39件(18.4%)、熱感27件(12.7%)、のぼせ18件(8.5%)、頭痛13件(6.1%)等であった。(再審査終了時)</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>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)</p> <p>2) その他の副作用</p> <p>下記のような副作用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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>口渇、低ナトリウム血症</td> <td>浮腫</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>めまい</td> <td>強直性痙攣、眠気</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>全身痒痒感、蕁麻疹、発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気</td> <td>腹痛、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>顔面潮紅、熱感、のぼせ</td> <td>結膜充血、動悸、徐脈</td> <td>顔面蒼白</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>乏尿、全身倦怠感</td> <td>投与部位の紅斑、腫脹又は灼熱感</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	代謝		口渇、低ナトリウム血症	浮腫	精神神経系	頭痛	めまい	強直性痙攣、眠気	過敏症			全身痒痒感、蕁麻疹、発疹	消化器		嘔気	腹痛、嘔吐	循環器	顔面潮紅、熱感、のぼせ	結膜充血、動悸、徐脈	顔面蒼白	その他		乏尿、全身倦怠感	投与部位の紅斑、腫脹又は灼熱感
		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明																									
代謝		口渇、低ナトリウム血症	浮腫																										
精神神経系	頭痛	めまい	強直性痙攣、眠気																										
過敏症			全身痒痒感、蕁麻疹、発疹																										
消化器		嘔気	腹痛、嘔吐																										
循環器	顔面潮紅、熱感、のぼせ	結膜充血、動悸、徐脈	顔面蒼白																										
その他		乏尿、全身倦怠感	投与部位の紅斑、腫脹又は灼熱感																										
<p>項目別副作用発現率及び臨床検査値異常(副作用として)一覧表</p>	<p>承認時までの調査及び市販後の使用成績調査での副作用及び臨床検査異常は下表とおりである。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>承認時までの調査</th> <th>使用成績調査 (1988年9月~1998年9月)</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>調査施設数</td> <td>32</td> <td>82</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>調査症例数</td> <td>95</td> <td>212</td> <td>307</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現症例数</td> <td>42</td> <td>66</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現件数</td> <td>77</td> <td>139</td> <td>216</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現症例率</td> <td>44.2%</td> <td>31.1%</td> <td>35.2%</td> </tr> </tbody> </table>		承認時までの調査	使用成績調査 (1988年9月~1998年9月)	合計	調査施設数	32	82	105	調査症例数	95	212	307	副作用等の発現症例数	42	66	108	副作用等の発現件数	77	139	216	副作用等の発現症例率	44.2%	31.1%	35.2%				
	承認時までの調査	使用成績調査 (1988年9月~1998年9月)	合計																										
調査施設数	32	82	105																										
調査症例数	95	212	307																										
副作用等の発現症例数	42	66	108																										
副作用等の発現件数	77	139	216																										
副作用等の発現症例率	44.2%	31.1%	35.2%																										

項目別副作用発現率 及び臨床検査値異常 (副作用として)一覧表	種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)				
		承認時までの調査		使用成績調査 (1988年9月~1998年9月)		合計
	中枢・末梢神経系障害	8	(8.4)	17	(8.0)	25 (8.1)
	めまい	1	(1.1)	1	(0.5)	2 (0.7)
	頭痛	7	(7.4)	13	(6.1)	20 (6.5)
	* 嘔声	0	(0.0)	1	(0.5)	1 (0.3)
	痙攣	0	(0.0)	2	(0.9)	2 (0.7)
	視覚障害	5	(5.3)	1	(0.5)	6 (2.0)
	結膜充血	5	(5.3)	0	(0.0)	5 (1.6)
	眼の充血	0	(0.0)	1	(0.5)	1 (0.3)
	消化管障害	1	(1.1)	7	(3.3)	8 (2.6)
	嘔気	1	(1.1)	7	(3.3)	8 (2.6)
	肝臓・胆管系障害	1	(1.1)	1	(0.5)	2 (0.7)
	* 肝機能障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1 (0.3)
	* 血清ビリルビン上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	代謝・栄養障害	6	(6.3)	9	(4.2)	15 (4.9)
	* 血清カリウム上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	* 血清クロール上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	* LDH上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	口渇	3	(3.2)	7	(3.3)	10 (3.3)
	体重増加	0	(0.0)	1	(0.5)	1 (0.3)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.5)	1 (0.3)
	心拍数・心リズム障害	2	(2.1)	3	(1.4)	5 (1.6)
	徐脈	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	動悸	1	(1.1)	3	(1.4)	4 (1.3)
	赤血球障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	* ヘマトクリット値減少	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	* ヘモグロビン減少	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	白血球・網内系障害	3	(3.2)	1	(0.5)	4 (1.3)
	* 好酸球増多(症)	1	(1.1)	1	(0.5)	2 (0.7)
	* 白血球増多(症)	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	* 分節核球増多	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	血小板・出血凝血障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	* 血小板減少(症)	1	(1.1)	0	(0.0)	1 (0.3)
	泌尿器系障害	2	(2.1)	12	(5.7)	14 (4.6)
	乏尿	2	(2.1)	12	(5.7)	14 (4.6)
	眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)	1 (0.3)
	一般的全身障害	35	(36.8)	47	(22.2)	82 (26.7)
	熱感	19	(20.0)	27	(12.7)	46 (15.0)
	顔面潮紅	8	(8.4)	39	(18.4)	47 (15.3)
	のぼせ(感)	19	(20.0)	18	(8.5)	37 (12.1)
	倦怠(感)	0	(0.0)	3	(1.4)	3 (1.0)

*: 現行の使用上の注意から予測できない副作用

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。
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。]
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。
臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
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も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。
適用上の注意及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	反復投与 本剤は反復投与しないことを原則とするが、やむを得ず24時間以内に反復投与する場合は反応性が減弱することがあるので、患者の反応性を十分観察すること。
その他の注意	

9. 非臨床試験に関する項目

試験項目	試験方法	動物	投与経路	n/群	投与量 (g/kg)	試験結果	
一般症状観察	Irwinの方法	マウス、♂ (ICR)	皮下	6	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし	
		ラット、♂ (SD)		6	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし	
中枢神経系	自発運動に及ぼす影響	マウス、♂ (ICR)	皮下	15	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし	
	麻酔作用	ヘキシバルビタール		10	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}$	作用なし	
	抗痙攣作用	ペンテトラゾール		10	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}$	作用なし	
		電撃痙攣		10	10^{-6}	作用なし	
	鎮痛作用	酢酸writhing		10	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし	
		熱板法		10	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし	
	体温	直腸温		ウサギ、♂ (日本白色種)	皮下	4	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}$
自立神経系及び平滑筋	各種アゴニストによる摘出平滑筋の収縮反応に対する作用	摘出回腸 1) アセチルコリン 2) ヒスタミン 3) 塩化バリウム 4) セロトニン	モルモット、♂ (Hartley)	<i>in vitro</i>	5	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$ (g/mL)	1) 作用なし 2) 作用なし 3) 作用なし 4) 作用なし
		摘出気管 ヒスタミン	モルモット、♂ (Hartley)				10^{-7} g/mL以上で軽度の弛緩(10~17%)
		摘出輸精管 ノルアドレナリン	ラット、♂ (SD)				作用なし
		摘出血管 1) 弛緩作用 フェニレフリン 2) 収縮作用	モルモット、♂ (Hartley)				1) 作用なし 2) 作用なし
	子宮自動運動に対する作用	摘出子宮 1) 非妊娠-発情期 2) 妊娠子宮	ラット、♀ (SD)	<i>in vitro</i>	5	$10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}$ (g/mL)	1) 10^{-7} g/mL以上で収縮頻度の増加及び収縮期張力の上昇 10^{-6} g/mLで休止期張力の上昇 2) 10^{-6} g/mLで収縮頻度の増加、休止期張力の軽度上昇

一 般 薬 理

試験項目	試験方法	動物	投与経路	n/群	投与量 (g/kg)	試験結果	
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心電図に対する作用	麻酔下 1)呼吸数 2)平均血圧 3)心拍数 4)心電図	イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	1) 3×10 ⁻⁶ g/kgで投与直後に軽度増加(15%) 2) 10 ⁻⁶ g/kg以上で投与直後に低下 3) 3×10 ⁻⁵ g/kgで投与直後に増加(6%)、投与5、10分後に減少(9、12%) 4) 10 ⁻⁶ g/kgで投与直後に軽度減少(8%)、3×10 ⁻⁵ g/kgで投与5、10分後にPR間隔のごく軽度の延長(4、9%)
		無麻酔 1)血圧 2)心拍数	ラット、♂ (SD)	鼻腔内	5	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ ,	1)作用なし 2)作用なし
	血流量に及ぼす影響	麻酔下 1)大腿動脈血流量 2)腎動脈血流量	イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	1) 3×10 ⁻⁶ g/kgで投与30秒後に増加(47%)、3×10 ⁻⁵ g/kgで、投与3~10分後に減少(21~37%) 2)作用なし
	心収縮力に及ぼす影響	麻酔下 1)左心室ピーク収縮期内圧 2)LVdp/dt max	イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	1)作用なし 2) 10 ⁻⁶ g/kg、3×10 ⁻⁶ g/kgでそれぞれ投与1~10分後、30秒~5分後に増加、3×10 ⁻⁵ g/kgで投与5、10分後に減少
	摘出心房標本に対する作用	摘出右心房	モルモット、♂ (Hartley)	<i>in vitro</i>	5	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ (g/mL)	10 ⁻⁵ g/mLで収縮力軽度増加(15%) 拍動数は変化せず
消化器系	胃腸管内輸送能	小腸炭末輸送能	ラット、♂ (SD)	皮下	5	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	作用なし
水及び電解質		無麻酔 1)尿量 2)尿中Na排泄 3)尿中K排泄 4)尿中Cl排泄 5)尿中尿酸排泄	ラット、♂ (SD)	鼻腔内	5	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶	1) 10 ⁻⁶ g/kgで減少 2)作用なし 3)作用なし 4)作用なし 5)作用なし
		麻酔下 1)尿量	麻酔イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	1) 3×10 ⁻⁷ g/kgで投与10分後に減少(31%)、3×10 ⁻⁵ g/kgで投与10、20分後に増加(38及び60%)
その他	血液凝固系	1)PT 2)APTT	ラット、♂ (SD)	皮下	10	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	作用なし
	血小板凝集	1)ADP 2)コラーゲン	ウサギ、 (日本白色種)	<i>in vitro</i>	3	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ (g/mL)	1) 10 ⁻⁶ g/mLで血小板凝集の増加(11%) 2)作用なし
	腎機能	1)GFR 2)RPF	麻酔イヌ、♂ (Beagle)	静脈内	3	3×10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	1)作用なし 2)作用なし

毒 性 各種動物及び細菌を用いて単回・反復投与毒性、生殖に及ぼす影響、抗原性、変異原性及び類縁物質の毒性を検討した。

試験結果の概要を以下に示す。

試験項目	動物種または試験条件	投与(処理)経路 期間	投与量(μg/kg/日) または処理濃度	成績 (μg/kg/日)		
単回投与毒性	ラット(雌雄) イヌ(雄)	皮下、静脈内 皮下	2000 2000	概略 致死 の量	>2000 >2000	
反復投与毒性 13),14)	ラット(雌雄)	経口、4週間	50, 80, 130	無 毒 性 量	130	
	イヌ(雌雄)	経口、6ヵ月	25, 75, 200		200	
	幼若ラット(雌雄)	経口、4週間	2.5,10, 40		40	
	ラット(雌雄)	経口、6ヵ月	25, 75, 200		200	
	ラット(雌雄)	皮下、1回/日 4週間	2, 20, 200		2	
	ラット(雌雄)	皮下、1回/日 6ヵ月	0.1, 1, 10, 100		1	
ラット(雌雄)	静脈、6ヵ月 (3回投与・週)	9.47, 47.4, 238	9.47			
イヌ(雌雄)	皮下、1回/日 4週間	2, 20, 200	2			
イヌ(雌雄)	皮下、1回/日 6ヵ月	1, 10, 100	1			
生殖発生毒性	妊娠前および妊娠初期投与試験 (Segment-I)	ラット	皮下、1回/日	2, 20, 200	親動物 ^{a)} : >200 生殖 ^{b)} : >200 次世代 ^{c)} : >200	
	胎児の器官形成期投与試験 (Segment-II) ¹⁵⁾	ラット	静脈内、1回/日	9.68, 48.4, 241	ラット親動物 ^{a)} : >241 生殖 ^{b)} : >241 次世代 ^{c)} : >241	
		ウサギ	皮下、1回/日	2, 20, 200	ウサギ親動物 ^{a)} : >200 生殖 ^{b)} : >200 次世代 ^{c)} : >200	
	周産期および授乳期投与試験 (Segment-III)	ラット	皮下、1回/日	2, 20, 200	親動物 ^{a)} : >20 生殖 ^{b)} : >200 次世代 ^{c)} : >20	
Segment-III、追加試験	ラット	皮下	200	出生児の発育抑制は乳汁摂取量低下によると考えられた。		
抗原性	モルモット マウス	皮下、2回/週×3 腹腔内、 1回/週×3	3, 30, 300μg/kg 0.2, 2μg/body	ASA, PCA, PHA反応陰性 PCA反応陰性		
遺伝毒性	復帰突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	1.05~262μg/ プレート	陰性 陰性	
	染色体異常	CHL細胞	直接法 代謝活性化法	0.5, 1, 2 μg/mL 0.5, 1, 2 μg/mL	陰性 陰性	
	小核試験	マウス	皮下、1回	0.5, 1, 2mg/kg	陰性	
局所刺激性	ハムスター (雌雄)	口腔内局所 (頬袋)、28日間	360μg	陰性		
不純物の毒性 (反復投与試験)	ラット	皮下・13週間 反復投与	0.1, 1, 10 (不純物添加)	無 毒 性 量	10	
	ラット	皮下・13週間	0.1, 1, 10 (不純物添加)		10	
復帰突然変異	サルモネラ菌	S9mix存在下及び 非存在下	50~5000μg/ プレート(不純物添加)	陰性		
復帰突然変異	サルモネラ菌	S9mix存在下及び 非存在下	17~5000μg/ プレート(不純物添加)	陰性		
マウスリンフォーマ	L5178Y-2.7.2c 株	S9mix存在下及び 非存在下	125~5000μg/mL (不純物添加)	陰性		
類縁物質の毒性	マウス(雄)	静脈内、1回	40	無 性 毒 量	>40	

- a) 親動物に対する一般毒性学的無毒性量
b) 親動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量
c) 次世代の発生に関する無毒性量

10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

有効期間又は使用期限	2年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）
貯法・保存条件	凍結を避け5℃以下に保存すること。
薬剤取扱い上の注意点	本剤は劇薬、処方箋医薬品*である。 *注意－医師等の処方箋により使用すること。
包装	4μg/管（1ml）：10管
同一成分薬、同効薬	同一成分薬：デスマプレシン点鼻液0.01%協和、デスマプレシンスプレー2.5協和、デスマプレシンスプレー10協和、ミニリンメルトOD錠 ※製剤、主剤含量によって適応症が異なります 同効薬：人全血液、乾燥人血凝固因子抗体迂回活性複合体、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、オクトコゲアルファ（遺伝子組換え）等
製造承認年月日 承認番号	輸入承認年月日：1988年9月20日 承認番号：16300AMY00153
薬価基準収載年月日	1988年11月16日
効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知日：2010年3月24日付（再審査申請日：1998年12月17日） 再審査結果：「薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」
再審査期間の年数	10年（1988年9月20日～1998年9月19日）
長期投与の可否	本剤は投与期間制限医薬品に該当しない。 なお、本剤は反復投与しないことを原則とするが、やむを得ず24時間以内に反復投与する場合は反応性が減弱することがあるので、患者の反応性を十分観察すること。
厚生省薬価基準収載医薬品コード	2419400A1024
保険給付上の注意	特になし

11. 文献

	〈文献請求No.〉
1) 吉田邦男, 他: 臨床と研究, 63 (4), 1385 (1986)	FP00479
2) 高瀬俊夫, 他: 奈良医学雑誌, 35 (5), 540 (1984)	FP09124
3) Mannucci P. M., et al.: Br. J. Haematol., 30 , 81 (1975)	FP09127
4) Hoyu T., et al.: Tohoku. J. exp. Med., 132 , 133 (1980)	FP09125
5) Mannucci P. M., et al.: Br. J. Haematol., 47 , 283 (1981)	FP09128
6) 安部 英, 他: 臨床と研究, 63 (4), 1368, (1986)	FP00477
7) Pullan P. T., et al.: Clinical. Endocrinology. 9 , 273 (1978)	FP00478
8) 社内資料: 倉光智子, 他; ¹²⁵ I-KW8008の <i>in vitro</i> 蛋白結合	FP03766
9) 西垣淳子, 他: 基礎と臨床, 29 , (10), 2553 (1995)	FP00485
10) Janaky T., et al.: Horm. metab. Res., 14 , 385 (1982)	FP00483
11) 清水倉一, 他: 最新医学, 33 , 1875 (1978)	FP00465
12) 社内資料: KW-8008 の一般薬理試験	FP03769
13) 納屋聖人, 他: 基礎と臨床, 29 (7), 1837 (1995)	FP00490
14) 山代 修, 他: 基礎と臨床, 29 (7), 1869 (1995)	FP00491
15) 納屋聖人, 他: 基礎と臨床, 29 (7), 1905 (1995)	FP00492

文献請求先・製品情報お問い合わせ先	
フェリング・ファーマ株式会社	キッセイ薬品工業株式会社
くすり相談室	くすり相談センター
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号	〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル: 03-3596-1109	フリーダイヤル: 0120-007-622
FAX: 03-3596-1107	受付時間: 土日祝日・当社休日を除く 月～金 9:00～17:40

12. 参考資料

主な外国での販売状況	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 か国で承認されている。
------------	--

13. 備考

