

第Ⅷ因子放出型 血友病A・von Willebrand病用剤

劇薬、  
処方箋医薬品\*

# デスモプレシン注4 協和

DESMOPRESSIN Injection 4 Kyowa  
DDAVP注射液

\*注意－医師等の処方箋により使用すること

|       |               |
|-------|---------------|
| 承認番号  | 16300AMY00153 |
| 薬価収載  | 1988年11月      |
| 販売開始  | 1988年12月      |
| 再審査結果 | 2010年 3月      |
| 国際誕生  | 1972年12月      |

## 【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

## 【組 成・性 状】

### 1. 組成

デスモプレシン注4協和は、1管1mL中に次の成分を含有する。

|       |                 |     |
|-------|-----------------|-----|
| 有効成分  | デスモプレシン酢酸塩水和物   | 4μg |
| 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 |     |

### ※ 2. 製剤の性状

|          |         |      |
|----------|---------|------|
| 外 観      | 規格pH域   | 浸透圧比 |
| 無色澄明・注射液 | 3.5～5.0 | 約1   |

## 【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 II A のvon Willebrand病

## 【用 法・用 量】

- 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。
- 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。

## 【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)

- 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。]
- 妊娠中毒症患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 慢性腎障害患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 下垂体前葉不全を伴う患者[水中毒等が発現しやすい。]

### 2. 重要な基本的注意

- 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**。
- 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。
- 本剤の投与により、頭痛、冷感、嘔気等の**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) **血清ナトリウム値**をモニターすることが望ましい。
  - (2) 過度の飲水避け、**点滴・輸液による水分摂取**にも注意すること。

### 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                            |
|-----------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|
| 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<br>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

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)

#### 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

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。

|       | 5%以上            | 0.1～5%未満        | 頻度不明                |
|-------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 代 謝   |                 | 口渇、<br>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、<br>眠気        |
| 過敏症   |                 |                 | 全身痒痒感、<br>蕁麻疹、発疹    |
| 消化器   |                 | 嘔気              | 腹痛、嘔吐               |
| 循環器   | 顔面潮紅、<br>熱感、のぼせ | 結膜充血、<br>動悸、徐脈  | 顔面蒼白                |
| その他   |                 | 乏尿、<br>全身倦怠感    | 投与部位の紅斑、<br>腫脹又は灼熱感 |

### 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

- 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。]
- 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。

9. 適用上の注意

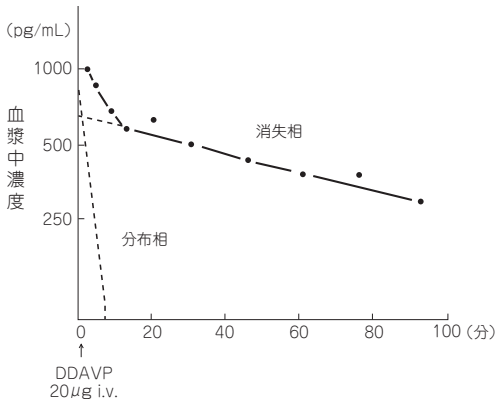
反復投与

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度（参考：オーストラリアでの試験成績）<sup>1)</sup>

中枢性尿崩症患者5名にデスモプレシン酢酸塩水和物(DDAVP) 20μg静注後（bolus）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。本剤の静脈内投与による血中動態は二相性を示した。



薬物動態パラメータ

| T <sub>1/2β</sub> (min) | Vd(L)    | CL(mL/min) | AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL) |
|-------------------------|----------|------------|-------------------------------|
| 124±31.6                | 29.5±8.0 | 75.2±23.7  | 1335*                         |

\*AUCはパラメータより算出した。 mean±S.D.

●作用発現時間と作用持続時間<sup>1)</sup>

投与後1時間以内で発現し、4～6時間持続する。（血液凝固因子活性の上昇度を指標とする。）

2. 分布

●体組織への分布（参考：ラットでのデータ）<sup>2)</sup>

ラットに<sup>3</sup>H-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。

●蛋白結合率（限外ろ過法）<sup>3)</sup>

| 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.

【臨床成績】<sup>4)</sup>

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。

●重症度あるいは病型別止血効果

| 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    |

(効果判定対象：出血症例)

●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

| 投 与 前<br>第Ⅷ因子<br>凝固活性 | 症例数 <sup>①</sup> | 投与1時間後の活性値/投与前活性値<br>2倍以上の症例数 <sup>②</sup> | 2倍未満の症例数 | ②/①% |
|-----------------------|------------------|--------------------------------------------|----------|------|
| 1～2%                  | 6                | 2                                          | 4        | 33.3 |
| 2～5%                  | 20               | 17                                         | 3        | 85.0 |

●投与量別止血効果と因子活性上昇率

| 疾 病             | 投与量<br>(μg/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     |

\*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)

【薬効薬理】<sup>5)～9)</sup>

本剤は「生体内」又は「血管内皮細胞」等にプ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。健康人による用量反応試験(0.1、0.2、0.4μg/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が増加し、投与30分～1時間後に最大ピークに達した。

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、健康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。

【有効成分に関する理化学的知見】

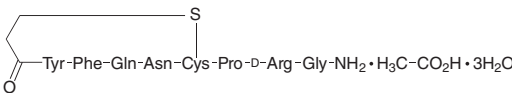
一般名：デスモプレシン酢酸塩水和物

Desmopressin Acetate Hydrate

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

分子式：C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>N<sub>14</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・3H<sub>2</sub>O=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】

10管

【主要文献及び文献請求先】

| 〈主要文献〉                                                                  | 〈文献請求No.〉 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1) Pullan P. T., et al.: Clinical Endocrinology, <b>9</b> , 273, (1978) | 008-600   |
| 2) Janaky T., et al.: Horm. metab. Res., <b>14</b> , 385, (1982)        | 013-073   |
| 3) 社内資料：倉光智子, 他: <sup>125</sup> I-KW8008の <i>in vitro</i> 蛋白結合          |           |
| 4) 吉田邦男, 他: 臨床と研究, <b>63</b> , (4), 329, (1986)                         | 008-601   |
| 5) Mannucci P. M., et al.: Br. J. Haematol., <b>30</b> , 81, (1975)     | 008-595   |
| 6) 高瀬俊夫, 他: 奈良医学雑誌, <b>35</b> , (5), 540, (1984)                        | 008-596   |
| 7) Hoyu T., et al.: Tohoku. J. exp. Med., <b>132</b> , 133, (1980)      | 008-597   |
| 8) Mannucci P. M., et al.: Br. J. Haematol., <b>47</b> , 283, (1981)    | 008-598   |
| 9) 安部 英, 他: 臨床と研究, <b>63</b> , (4), 312, (1986)                         | 008-599   |

※※〈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