

## デスモプレシンの経口剤

今回は学習会の話題というよりも最近**デスモプレシン経口剤(ミニリンメルト®)**に**低用量規格**が新発売(2019年9月)になったことに関連します。デスモプレシン自体は昔(私が病院薬剤師をしていた時代を指す)から**尿崩症**に対して点鼻薬(チューブを使った変わった使用法)として利用されていました。

デスモプレシンは**8個のアミノ酸**からなる**ポリペプチド**製剤で、脳下垂体後葉ホルモンの**バソプレシン(9個のアミノ酸)**の類似体です。オクタペプチドで分子量も大きいので鼻粘膜から本当に吸収されるか疑問でしたが、どうやら**鼻粘膜ならば吸収される**ようです。鼻には蛋白質の消化酵素も無いのが強みかもしれません。昔問題にしていた**セラペプチダーゼ内服製剤(ダーゼン錠®等: 470個のアミノ酸で構成され分子量は約5万、詳細は本ニュース77号)**が結局エビデンスを証明されずに**発売中止**になったのが8年前になります。巨大蛋白質が消化酵素の分解を受けず、かつ消化管吸収されること自体無理があるのですが、デスモプレシンのような小さなペプチド製剤であれば**消化管吸収も可能**なのは、実際に薬理作用や血中濃度試験などからも確実なようです。

それでも・・・消化酵素の影響はもろに受けるのでは無いかと筆者は思った次第です。

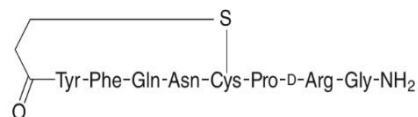
### 1) ミニリンメルトの低用量規格発売に至った経緯

従来品の適応は**尿浸透圧等の低下による夜尿症**に**眠前120~240 $\mu$ g**、**中枢性尿崩症**に**1回60~120 $\mu$ g**を**1日1~3回**が利用されていましたが、**高齢者**での夜間多尿に伴う夜間頻尿に利用するには**用量が多く安全性に問題**が提起されていました。それに対応すべく臨床試験が実施されて**男性夜間頻尿**に**眠前50 $\mu$ g**の適応が新たに設定されたわけです。

この記事を見て、より少量にしたペプチド製剤が消化酵素で分解されずに本当に効くのか?と思ったのが今回の話題になります。

### 2) デスモプレシンの元化合物のバソプレシンとは抗利尿ホルモン(ADH)

左下が生体内ホルモンの**バソプレシン**で**9個のアミノ酸**からなりシステイン間でS-S結合をしています。右下の**デスモプレシン**は左端の部分がシステインではなく炭素と水素で構成され、良く似てはいるのですが最終的に**8個のアミノ酸**で構成された、生体内ホルモンのバソプレシンとは少し異なった構造をしています(ArgがD体である点も含めて)。



バソプレシンの受容体は**V<sub>1A</sub>**、**V<sub>1B</sub>**、**V<sub>2</sub>**の3種類があり次のような特徴があります。

受容体名	バソプレシンが結合した時の主な作用
V <sub>1A</sub>	平滑筋収縮(血管では血圧上昇、狭心症誘発)。血小板凝集促進。第VIII因子増加。
V <sub>1B</sub>	脳下垂体前葉からACTH放出促進(主に糖質コルチコイド分泌促進につながる)。
V <sub>2</sub>	腎集合管(アポリン2発現促進→抗利尿)、遠位尿細管(Na <sup>+</sup> 再吸収の一過性増加)

☛バソプレシンの製剤は注射剤(ピトリン®)があり止血や消化管収縮に関する適応がある。

☛デスモプレシンは**V<sub>2</sub>受容体選択性**になるが、他の受容体に関連する副作用や注意もある。

### 3) デスモプレシンの薬物動態

【用量】デスモプレシン製剤には経口薬の他、点鼻スプレー剤と注射薬(筋注/皮下注)があります。注射薬のみ適応症が異なり血友病Aの出血予防等ですが、海外の注射薬での尿崩症へ用量で1日用量を比較してみると右のようになります。恐らく同じ臨床効果を得るためには経口投与の場合は大量に投与する必要があることを物語っています。

剤形	1日用量(μg)
経口	60~360
経鼻	5~20
注射	1~8

【生物学的利用率】カッシング薬理学によると注射薬は経鼻薬より10倍高い生物学的利用率を示すがあります。またミニリンメルトのインタビューフォームから経口薬の絶対的バイオアベラビリティは0.25%とありますから、いかに経口薬が吸収されづらいかが分かります(前表で単純に注射薬最小量1と経口最大量360を比較しても0.28%のバイオアベラビリティになります)。おそらく消化酵素達が口を開けて彼らを待っているのでしょう。食事の影響も気になるところです。食後と空腹時の比較では食後でAUCが27%へ減、Cmaxで26%へ減と食事下の消化酵素の影響をもろに受けている感じです。しかし用法は眠前なので消化酵素の影響は回避できているでしょう。

【半減期】血中濃度半減期は2時間です(ラングデール薬理学では75分)。元化合物のバソプレシンの半減期はインタビューフォームから10分~35分(ラングデール薬理学では10分未満)となっています。この違いは肝臓や腎臓にある組織プロテアーゼの作用をバソプレシンがより強く受けるためと説明されています。つまりデスモプレシンは持続型V<sub>2</sub>受容体選択的刺激薬という位置づけになります。

☛トルバプタン(サムスカ錠®)はV<sub>2</sub>受容体阻害薬なのでデスモプレシンとは敵同士になります。

【排泄】軽度腎障害(Ccr 50~80)でAUCが1.5倍で慎重投与、中等度腎障害(Ccr 30~49)で2.4倍と禁忌扱いとなっています。尿中未変化体排泄率は静注時で52%となっていますから腎・肝両排泄型と言えるのですが、腎障害の影響をより強く受けるようです。ペプチド製剤は一般に腎臓と肝臓のプロテアーゼにより分解されるので、その影響が出ている可能性があります。

### 4) 臨床効果は

オクタペプチドであれば何とか微量でも吸収されてホルモンだからこそ微量でも作用を発揮しそうだとは理解できそうでした。では実際の臨床試験はどうか?右はインタビューフォームから取ってきた日本人における第3相試験結果です。50μgを寝る前に毎日飲めば夜間排尿回数を確実に0.45回減らしています。これは目出度し、めでたしなのでしょうか?0.45回ってどういう事なの?2日に1回は確実にトイレに行く回数を1回減らしているのか?就寝中に1回でもトイレに行けば夜間頻尿とされてしまいますが、特に困っている人は何回も行く人でしょう。その人達にとって統計学的には有意な数値もQOLでは無意味に近い数値ではないのでしょうか?

投与12週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量

	n	プラセボ群との比較	
		群間差 (95%信頼区間)	p値*
50μg群	108	-0.45 (-0.61, -0.28)	<0.0001
25μg群	113	-0.20 (-0.36, -0.04)	0.0143

### 5) 余話; 2ページ内に収めるため、中途半端に終わらせてます m( )m

蛋白質やポリペプチドの体内吸収の話をしたつもりなのですが、インスリンの点鼻薬の話題もありますね。昔は糖尿病治療で注射より手軽な手技の点鼻薬の開発がされていましたが、最近では認知症治療薬としての研究開発が進んでいるようです。インスリンは51個のアミノ酸からなる分子量5,800の蛋白質ですが、点鼻をすると鼻粘膜の鼻静脈叢を介して脳内に移行して末梢血中にはほとんど移行しないとされています(つまり糖尿病では意味がない?)。アルツハイマー型認知症ではインスリン作用不足との関連が指摘されているため、点鼻をすると改善効果が見られるというものですが・・・(終わり)