

主要評価項目として本剤の薬効を検証するため、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験を平成 年 月 日～平成 年 月 日に実施し、結果を提出するに至った。

<提出された臨床試験成績の概要>

評価資料は、承認申請時に提出された第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験（最高用量決定のための用量追加試験を含む）、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料トー1～4）及び今回新たに計画、実施し、提出された追加試験（追加資料トー5）である。また、臨床試験の試験成績に関する資料として、国内の報告5報（参考資料トー4～8）及び海外の報告5報（参考資料トー1～3、9、10）が提出された。

なお、申請者によれば、承認申請時に提出された臨床試験は、平成7年3月20日に通知された「治験中に得られる安全性情報の取り扱い」（薬審第227号）以前の平成3年3月～平成7年3月に実施されており、有害事象の概念は徹底されておらず、副作用として集積したものであるとのことである。

審査センターは、有害事象及び副作用の定義が徹底されたのは、追加試験のみと理解している。それ以前に実施された臨床試験については、試験実施当時の基準に基づいた集積をもとに副作用の評価を行った。

(1) 第Ⅰ相試験（添付資料トー1、公表論文なし）

健康成人男性を対象に、本剤の安全性の検討及び既存の酢酸デスモプレシン点鼻液製剤との比較を目的として、平成 年 月～平成 年 月に実施された。用量は、国内で既に行われている点鼻液の中枢性尿崩症に対する投与量（成人）が、1回5～10 μ g、1日1～2回とされていること、1回40 μ gまで投与された報告があること、外国では夜尿症に対して1回10～40 μ gが鼻腔内投与されていること、これらの臨床使用において特に問題となる重篤な副作用が認められていないことから、開始用量は10 μ gとされ、安全性を確認しながら20 μ g、40 μ gと順次高用量に移行することとされた。被験者24例は6例ずつ4群に分けられ、①10 μ g単回投与群、②6例を2群に分け本剤20 μ gと点鼻液20 μ gを1週間の休薬期間をおいてクロスオーバー法により単回投与した群、③40 μ g単回投与群、④20 μ g1日1回3日間反復投与群（それぞれ第Ⅰ～Ⅳ群）とされた。

安全性では、死亡症例や重篤な副作用を示した症例はなかった。軽度の頭痛（本剤との関連は多分あり）が2例（第Ⅲ群及びⅣ群各1例）、中等度の頭痛（本剤との関連は多分あり）が1例（第Ⅳ群）にみられた。そのうち20 μ g反復投与時に発現した頭痛2例に発熱が認められ、うち1例は関節痛（本剤との関連は多分あり）も認められた（関節痛を伴う発熱例は本剤との関連は多分あり、他の発熱例は本剤との関連は不明）。頭痛については本剤との因果関係は否定できなかった。

以上の結果及び点鼻液による副作用報告も参照し、第Ⅱ相試験への移行が可能と判断された。

(2) 第Ⅱ相試験－前期第Ⅱ相試験（最高用量決定のための用量追加試験を含む）（添付資料トー2、公表論文：小児科臨床48(11): 2657-2671, 1995)

夜尿症患者を対象に、鼻腔内スプレー剤（本剤及び1噴霧2.5 μ gの製剤）の夜尿症に対する有効性及び安全性を漸増法により検討することを目的として、平成4年3月～平成4年12月に前期第Ⅱ相試験、平成5年1月～平成5年4月に最高用量決定のための用量追加試験が実施された。前期第Ⅱ相試験において、平成4年12月25日の段階で集積された症例は61例であり、中間検討の結果、最高用量決定のために用量追加試験の検討が必要であるという結論に至った。

前期第Ⅱ相試験では、用量として2.5、5.0、10、15及び20 μ gの5用量が設定された。対象は、機能的夜尿症（一次性夜尿症）の患者で、年齢は6歳以上、夜尿頻度は観察期において1週間で4日以上頻度を示す患者とされ、二次性夜尿症、尿崩症や鼻粘膜からの吸収が悪く効果の低下が予想されるアレルギー性鼻炎及び鼻疾患を有する患者等は除外された。病型は、夜間多尿型（Ⅰ型）、膀胱機能未熟型（Ⅱ型）、混合型（Ⅲ型）に分類され、総症例数は115例であった。このうち、16例が完全除外され（二次性夜尿症1例、観察期の夜尿頻度不足6例、アレルギー性鼻炎で治験中症状あり8例、夜尿頻度不足とアレルギー性鼻炎1例）、全般改善度採用例91例、概括安全度採用例99例となった。全般改善度採用例における病型の内訳は、Ⅰ型24例、Ⅱ型27例、Ⅲ型40例、性別の内訳は男児69例、女児22例であった。年齢は9.1 $\pm$ 1.9歳（平均 $\pm$ 標準偏差）、年齢範囲は6～14歳であった。当初は、夜間尿量と夜尿の翌朝起床時の尿浸透圧、尿比重及び機能的最大膀胱容量からⅠ～Ⅲ病型に分類することになっていたが、患者の負担も大きいため、臨床試験の開始に際して「診断基準検討委員会」において協議した結果、簡便な病型診断である「夜間尿浸透圧低下型」（夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 $\leq$ 800mOsm/Lあるいは平均比重 $\leq$ 1.022のもの）と「その他の型」の分類が使用された（全般改善度採用例での夜間尿浸透圧低下型は37例、その他の型は54例であった）。用法・用量は、1日1回就寝前、鼻腔内に噴霧し、2.5 μ gより投与を開始し、効果不十分（対照観察期と比較した最終投与期2週間の夜尿頻度減少が75%未満）の場合、耐薬性が良好であれば5.0、10、15、20 μ gと漸増された。鼻腔内スプレー剤は製剤A及びBの2剤（Aは1噴霧2.5 μ g、Bは1噴霧10 μ g）とされた。2.5 μ gはAを1噴霧、5.0 μ gはAを2噴霧、10 μ gはBを1噴霧、15 μ gはAを2噴霧とBを1噴霧、20 μ gはBを2噴霧とされた。各投与量の投与期間は2週間、総投与期間は10～16週間とされた。

有効性は、全般改善度（対照観察期を2週間とし、最終投与期2週間の夜尿頻度と対照観察期との比較で頻度減少が75%以上は著明改善、50～75%未満は改善、25～50%未満はやや

改善、25%未満は不変、頻度の増加は悪化及び判定不能の6段階で評価)で評価された。改善以上は56.0% (51/91例)であった。改善以上の累積改善率は、2.5、5.0、10、15及び20 μ gそれぞれ、2.2% (2/91例)、6.6% (6/91例)、15.4% (14/91例)、25.3% (23/91例)及び56.0% (51/91例)であった。

安全性は、概括安全度(試験終了時に副作用及び臨床検査値異常の有無、程度、経過、試験薬剤との関連性等を総合して5段階で評価)で評価された。安全性では、全例で安全性に問題なしとされ、本剤に起因する自覚的副作用の報告はなかった。なお、本試験において、副作用は、対照観察期間に認められず、試験薬剤投与期に新たに出現した症状で、試験薬剤との関連性を否定できないものを副作用とし、試験薬剤との関連性は「関連性あり」又は「関連性不明」に分類されている。

さらに、前期第Ⅱ相試験において、最終判定(20 μ g投与例)の全般改善度で改善以下(夜尿頻度減少が75%未満)と判定され中断された症例で20 μ gを再投与して効果不十分(改善以下)と判定された症例及び継続投与症例で20 μ gの投与時に改善以下である症例に対して、引き続き30又は40 μ gが投与され、最高用量決定のための用量追加試験が実施された。30 μ gはBを3噴霧、40 μ gはBを4噴霧とされた。検討された症例は30例であったが、3例が完全除外され(アレルギー性鼻炎2例、夜尿頻度不足とアレルギー性鼻炎1例)、全般改善度採用例20例、概括安全度採用例26例、有用度採用例20例となった。全般改善度採用例での病型の内訳は、Ⅰ型7例、Ⅱ型5例、Ⅲ型8例(あるいは夜間尿浸透圧低下型8例、その他の型12例)、性別の内訳は、男児17例、女児3例であった。

有効性は、全般改善度(上述)で評価され、改善以上は20.0% (4/20例)であった。改善以上の累積改善率は、30及び40 μ gでそれぞれ、15.0% (3/20例)及び20.0% (4/20例)であった。増量による改善率の増加はみられなかった。前期第Ⅱ相試験において、20 μ g投与での改善以上の改善率は、30.0% (6/20例)であった。

安全性は、全例で安全性に問題なしとされ、本剤に起因する自覚的副作用の報告はなかった。なお、副作用は前期第Ⅱ相試験と同様に評価された。

以上の結果より、本剤の至適用量は、1日1回就寝前20 μ gと推定された。

(3) 第Ⅲ相比較試験(添付資料ト-3、公表論文:基礎と臨床29(16):4219-4257, 1995)

夜尿症患者を対象に、既に遺尿症(昼、夜)に適応のある塩酸イミプラミンを対照薬として、本剤の有効性及び安全性を確認することを目的に、二重盲検並行群間比較試験が、平成5年11月～平成6年12月に実施された。対象は機能的夜尿症(一次性夜尿症)の患者で、年齢は6歳以上、夜尿頻度は観察期間(2週間)で10日以上頻度を示す患者とされ、二次性夜尿症、尿崩症や鼻炎及びその他の鼻疾患を有する患者、緑内障、三環系抗うつ剤に過敏症の患者等は除外された。用法及び用量は、ダブルダミー法により、1日1回就寝前、本

剤を鼻腔内に2噴霧し、同時に塩酸イミプラミンを1錠（25mg）経口投与、投与期間は4週間とされた。

対象症例数242例中、本剤群2例（投与開始予定日入院しなかった1例と保護者の申し出により中止1例）と塩酸イミプラミン群2例（投与開始予定日入院しなかった1例とてんかんを合併していたため担当医が錠剤を投与しなかった1例）は完全除外され、その他、選択基準違反例、服薬違反例、合併症悪化や症状悪化等の中止・脱落例も評価の際に除外された。夜尿減少度では、1～2週では222例（本剤群111例、塩酸イミプラミン群111例）、3～4週では218例（同109例、同109例）、全般改善度採用例224例（同112例、同112例）、概括安全度採用例238例（同120例、同118例）であった。性別は、全般改善度採用例で、本剤群では、男児89例、女児23例、塩酸イミプラミン群では、男児77例、女児35例であった。年齢は、本剤群では9.1±1.83歳（平均±標準偏差）、年齢範囲は6～13歳であった。塩酸イミプラミン群では、年齢は9.0±1.92歳（同）、年齢範囲は6～14歳であった。

有効性は、夜尿減少度（対照観察期間2週間と試験薬剤投与期間2週間毎の夜尿頻度の比較で頻度減少が75%以上は著明減少、50～75%未満は減少、25～50%未満はやや減少、25%未満は不変、頻度の増加の場合は増加の5段階で評価）と全般改善度（夜尿頻度を主とし、夜尿時間帯の推移を加味して、著明改善、改善、やや改善、不変及び悪化の5段階で評価）で評価された。夜尿減少度で減少以上（夜尿頻度減少50%以上）は、1～2週の本剤群で27.9%（31/111例）、塩酸イミプラミン群で29.7%（33/111例）（ χ^2 検定：減少以上の成績対それ未満、 $P=0.882$ ）、3～4週の本剤群で39.4%（43/109例）、塩酸イミプラミン群で43.1%（47/109例）（ χ^2 検定：減少以上の成績対それ未満、 $P=0.680$ ）であり、いずれの評価時期においても両群間で有意差はみられなかった。全般改善度で改善以上（観察期2週間の寝入りばな夜尿日数1～3日では後半2週間の夜尿減少率40%以上、4日以上では夜尿減少率25%以上）は、本剤群で47.3%（53/112例）、塩酸イミプラミン群で52.7%（59/112例）であり、有意差はみられなかった。（ χ^2 検定：改善以上の成績対それ未満、 $P=0.504$ ）。結果の解析において、全般改善度については、2群間に有意差が認められなかった場合、「改善」以上の比率の差の90%信頼区間を求めるとされていた。改善率の差は、-5.4%、90%信頼区間は、-16.3%～5.6%であった。また、対象を「夜間尿浸透圧低下型」とし、性別の偏りを調整した結果では、90%信頼区間は-7.5%～23.7%となったとされている。

安全性は、概括安全度（試験終了時に副作用及び臨床検査値異常の有無、程度、経過、試験薬剤との関連性等を総合して4段階で評価）で評価された。概括安全度において、安全性に問題なしは、本剤群86.7%（104/120例）及び塩酸イミプラミン群85.6%（101/118例）であった。副作用（対照観察期間に認められず、試験薬剤投与期間中に新たに出現した症状で、試験薬剤との関連性を否定できないものを副作用とし、試験薬剤との関連性は、治験担当医師の判断により「関連性あり」又は「関連性不明」に分類されている）は、本剤

群13.3% (16/120例、16例29件) 及び塩酸イミプラミン群13.6% (16/118例、16例29件) と報告された。そのうち、試験薬剤と関連性ありとされたのは、本剤群10件及び塩酸イミプラミン群17件であった。本剤群の副作用で高度 (副作用の程度は、治験実施計画書に規定されていない。副作用の内容は、症状、発現時期、持続期間及び処置の有無等から担当医師の判断により分類) なものは認められず、中等度13.8% (4/29件) 及び軽度86.2% (25/29件) であり、塩酸イミプラミン群では、高度6.9% (2/29件)、中等度24.1% (7/29件) 及び軽度69.0% (20/29件) であった。内訳は、本剤群の中等度では、食欲不振、嘔吐、下痢、鼻出血 (各1件ずつ、いずれも「関連性不明」)、軽度は食欲不振、口渇、眠気、不眠、浅眠、頭を振る、鼻出血、鼻粘膜刺激、顔面・足の浮腫、顔が少しむくむ (各1件ずつ、いずれも「関連性あり」)、嘔気3件、食欲不振2件、腹痛2件、頭痛2件、発熱2件、嘔吐1件、倦怠感1件、眼瞼部腫脹1件、眼瞼部発赤1件 (いずれも「関連性不明」) であった。塩酸イミプラミン群では、高度は2件で嘔気と嘔吐 (いずれも「関連性あり」)、中等度は食欲不振、悪心、嘔吐、眠気、鼻粘膜刺激 (各1件ずつ、いずれも「関連性あり」)、その他鼻閉、鼻汁 (各1件ずつ、いずれも「関連性不明」)、軽度は頭痛3件、食欲不振2件、嘔気2件、頭重1件、嘔吐1件、眠気1件 (いずれも「関連性あり」)、めまい1件、鼻出血1件等 (いずれも「関連性不明」) であった。

以上の結果より、当初対象とした患者集団に対する夜尿症治療において、本剤の塩酸イミプラミンに対する優越性は検証されなかった。また、全般改善度の改善率に対する検討において、同等性 (非劣性) も検証されなかった。

(4) 第Ⅲ相一般臨床試験 (添付資料トー4、公表論文なし)

夜尿症患者を対象に、本剤の再発治療における使用と内因性ホルモンに及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が、平成 年 月～平成 年 月に実施された。対象は、機能的夜尿症 (一次性夜尿症) の患者で、年齢は6歳以上、夜尿頻度は観察期2週間で8日以上頻度を示す患者とされ、二次性夜尿症、尿崩症や鼻炎及びその他の鼻疾患を有する患者等は除外された。用法及び用量は、対照観察期2週間の後、初回治療期間 (4週間) では、1日1回就寝前、本剤を左右の鼻腔内に1噴霧ずつ (1噴霧10 μ g、計2噴霧20 μ g) 投与するとされた。初回治療期間の後半2週間の夜尿頻度が対照観察期2週間と比較し50%以上減少した症例は、4週間を無治療とし (再発観察期間)、その間の2週間毎の観察で再発 (夜尿頻度が25%未満の減少に戻ったあるいは増加した場合) がみられた症例に対しては、初回治療期間と同様の用法・用量で4週間の本剤による治療を行う (再発治療期間) とされた。病型は、膀胱内圧脳波終夜同時測定による分類 () と夜間尿浸透圧低下型 (観察期の夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 $\leq$ 800mOsm/Lあるいは平均比重 $\leq$ 1.022)、その他の型で診断された。

症例は20例であったが、鼻炎で概括安全度以外は不採用が1例あったため、全般改善度採用例は19例（男児16例、女児3例）となった。夜間尿浸透圧低下型は12例であった。年齢は 9.8 ± 1.5 歳（平均±標準偏差）、年齢範囲は6～12歳であった。

有効性は、夜尿減少度（対照観察期間2週間と初回及び再発治療期間の各々後半2週間の夜尿頻度の比較で頻度減少が75%以上は著明減少、50～75%未満は減少、25～50%未満はやや減少、25%未満は不変、頻度の増加は増加の5段階で評価）と再発治療の評価（再発治療終了時に初回と再発治療後半2週間の夜尿減少度と概括安全度を比較し、①夜尿減少度、安全度ともに変化なし、あるいは評価が上がった、②どちらか一方の評価が下がった、③両方とも評価が下がったの3段階で評価）で評価された。夜尿減少度で減少以上（夜尿頻度減少50%以上）は36.8%（7/19例）であった。再発治療の評価における対象は2例のみであり、結果は、著明減少及び減少各1例であった。なお、内因性ホルモン（血漿中AVP、レニン、アルドステロン）の変動について、血漿中AVPは、本剤投与前（ 4.942 ± 3.754 pg/mL）から初回治療終了時（ 3.192 ± 2.229 pg/mL）には有意に低下した（paired t-test、 $p=0.020$ ）。レニン、アルドステロン及び血漿浸透圧には変動がみられず、血漿中AVP低下の原因は不明であるが、生理的に意味のあるものとは考えられなかったとされた。

安全性は、概括安全度（初回及び再発治療終了時に副作用及び臨床検査値異常の有無、程度、経過、試験薬剤との関連性等を総合して4段階で評価）で評価された。概括安全度では、20例中18例が安全性に問題なし、2例がほぼ安全であった。副作用（対照観察期間に認められず、初回治療期間あるいは再発治療期間中に新たに出現した症状で、試験薬剤との関連性を否定できないものを副作用とし、試験薬剤との関連性は、「関連あり」又は「関連不明」に分類されている）は10%（2/20例）と報告された。内訳は、軽度の頭痛が2例（「関連あり」）であり、1～2日間持続したが、投与継続にて消失した。

以上の結果より、夜尿症の再発治療では、初回治療の再現性が得られたとされた。

（5）追加試験－第Ⅲ相試験（添付資料ト－5、プロトコル番号8008-9907、公表論文なし）

一次性の夜間尿浸透圧低下型夜尿症患者を対象に、本剤の薬効を検証する目的で、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験法が、平成 年 月～平成 年 月に実施された。対象は、一次性の夜間尿浸透圧低下型夜尿症で、年齢は6歳以上15歳以下、夜尿頻度は前観察期2週間で10日以上頻度かつ各々の1週間では4日以上頻度を示す患者とされ、二次性夜尿症（1年以上夜尿消失後の再発例）、尿崩症、鼻汁や鼻閉症状で鼻腔内投与に支障を来す患者等は除外された。用法・用量は、プラセボ（本剤とは外見上識別不能で酢酸デスモプレシンを含まない鼻腔内スプレー製剤を使用）を対照とし、1日1回就寝前1噴霧10μg から、1～2週で効果が認められれば（1～2週の夜尿日数が前観察期間に比較し75%以上減少）、3～4週は1日1回就寝前1噴霧10μgを継続投与、1～2週で効果が認められなければ（夜尿頻度

75%未満の減少)、3~4週は2噴霧20 μ gに漸増するとされた。

症例数153例中、治験薬投与前の中止がプラセボ群で1例、除外基準違反がプラセボ群で1例、併用禁止薬使用がプラセボ群で1例、服薬不足が本剤群で1例であり、安全性解析対象例は本剤群で76例、プラセボ群で76例の計152例、Full Analysis Set (FAS) 対象例は本剤群で76例、プラセボ群で75例の計151例 (男児98例、女児53例、また増量症例は本剤群で66例、プラセボ群で73例、継続症例は本剤群で10例、プラセボ群で2例)、Per Protocol Set (PPS) 対象例は本剤群で75例、プラセボ群で74例の計149例であった。年齢は、全体では 8.9 ± 1.8 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差)、本剤群で 9.1 ± 1.8 歳 (同)、プラセボ群で 8.8 ± 1.8 歳 (同) であった。

有効性は、主要評価項目である夜尿日数減少 (前観察期間と二重盲検投与期間3~4週の夜尿日数の差) と副次的評価項目である1~2週における夜尿日数減少及び1~2週と3~4週の夜尿日数減少比較により評価された。夜尿日数減少は、本剤群で 4.3 ± 4.1 日 (前観察期 $12.3 \pm 1.5 \rightarrow 8.0 \pm 4.8$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差)、プラセボ群で 1.7 ± 3.1 日 (前観察期 $12.6 \pm 1.4 \rightarrow 10.9 \pm 3.6$ 、同) であり、本剤群ではプラセボ群に比して有意に夜尿日数を減少させることが検証された (t検定: $p < 0.001$)。1~2週における夜尿日数減少は、本剤群で 3.8 ± 3.9 日、プラセボ群で 1.3 ± 2.5 日であり、本剤群はプラセボ群に比して有意に夜尿日数を減少させることが示された (t検定: $p < 0.001$)。1~2週と3~4週の夜尿日数減少差の比較では、その差は、本剤群で 0.5 ± 2.9 日、プラセボ群で 0.4 ± 2.2 日であり、有意差はみられなかった (t検定: $p = 0.877$)。

なお、申請者は、夜尿日数減少が自然変動や生活指導によるものも含まれていることから、治験薬投与終了後2週間の後観察期間を設けて解析しており、後観察期間での夜尿日数は、本剤群 11.6 ± 2.8 日、プラセボ群で 11.2 ± 3.8 日であり、ほぼ同様の分布となった。後観察期間での夜尿日数増加は本剤群に多く (3.4週 $\rightarrow$ 後観察期の変化、t検定: $t = -6.39$ 、 $df = 115.63$ 、 $p < 0.001$)、本剤による効果の持続は期待できないことが確認されたとしている。さらに、FAS対象例で患者背景を層別因子として二重盲検投与期間の夜尿日数減少を解析しており、年齢、性別、夜尿の家族歴の有無、心理・環境因子の有無、合併症の有無、既往歴の有無の各因子では層による大きな違いは認められなかったとしている。

安全性については、死亡症例はなく、重篤な有害事象もみられなかった。有害事象の発現率は、本剤群96.1% (73/76例) (73例304件)、プラセボ群98.7% (75/76例) (75例338件) であった。試験薬剤との関連を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、本剤群10.5% (8/76例) (8例15件)、プラセボ群15.8% (12/76例) (12例19件) であった。重症度が高度 (治験実施計画書の規定では、日常的活動が不能となる、または臨床状態に重大な影響が認められるとされている)、中等度 (同、不快感のため日常的活動が妨げられる、または臨床状態に影響が認められ処置を要するもの) の副作用はいずれも報告されなかつ

た。軽度（同、徴候又は症状が認められるが、日常的活動が妨げられず処置を要さないもの）の副作用は、本剤群で、ヘモグロビン減少4件、血中尿素増加2件、ヘマトクリット減少2件、鼻道刺激感、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労、血清総蛋白減少、白血球数減少及び顔面浮腫各1件ずつであり、プラセボ群では、ヘモグロビン減少3件、鼻道刺激感2件、頭痛NOS2件、血中尿素増加、ヘマトクリット減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、悪心、嘔吐NOS、血中ビリルビン増加、赤血球数減少、好中球百分率減少、リンパ球百分率増加、咽喉頭疼痛及びくしゃみ各1件であった。臨床検査以外の本剤でのみ発現した副作用は、疲労、顔面浮腫であり、投与終了後消失した。

以上の結果より、本剤はプラセボに比し、夜尿日数を有意に減少させ、安全性においても特に問題となる副作用はないことから、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症患者に対して有用な薬剤であると考えられたとされた。

なお、追加臨床試験成績を踏まえ、効能・効果及び用法・用量は下記とし、新たに効能・効果に関連する使用上の注意を設定するとされた。

〔効能・効果〕 夜尿症

〔用法・用量〕 通常、1日1回就寝前に酢酸デスマプレシンとして10 μ g（1噴霧）から鼻腔内に投与を開始し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前に酢酸デスマプレシンとして20 μ g（2噴霧）に漸増する。なお、1日最高用量は酢酸デスマプレシンとして20 μ g（2噴霧）とする。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤使用前に観察期を設け、起床時尿を採取し、夜尿翌朝尿浸透圧の平均値が800mOsm/L以下あるいは尿比重の平均値が1.022以下を目安とし、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認のうえ本剤を使用すること。

<審査センターにおける審査の概略>

（1）調査会における審議結果と追加試験実施に至った経緯

調査会における審議の結果、以下の見解が示された。

①国内においては、第Ⅱ相試験における用量反応性の検討が不十分であり、第Ⅲ相比較試験においては、塩酸イミプラミンに対する同等性（非劣性）が検証されなかったこと。更に、プラセボを対照とした比較臨床試験が実施されておらず、本剤のプラセボに比較した有効性が証明されていないこと。

②第Ⅲ相比較試験成績の層別解析の結果を基に、夜間尿浸透圧低下型に対する有効性を主張しているが、背景因子の偏りを修正した結果であり、しかも両群間の男女比に大きな差があることを考慮すると検証的な結果とはみなせないこと。

従って、本剤の臨床的有用性を証明するためには、再度厳密な計画による第Ⅲ相比較試験を適切な被験者（例えば、夜間浸透圧低下型等）を対象として実施し、プラセボ及び適切な対照薬との比較による有効性等を示す必要があると考えられる。また、その際、効果の持続性の調査のため、治験終了後のフォローアップデータも合わせて収集する必要があると考えられる。

これに対し、申請者は、一次性の夜間尿浸透圧低下型夜尿症を対象として、プラセボを対照に、夜尿日数減少を主要評価項目として本剤の薬効を検証するため、二重盲検群間比較試験を平成 年 月 日～平成 年 月 日に実施し、結果を提出した。

(2) 本剤の臨床的位置付け

審査センターは、夜尿症治療における本剤の位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

夜尿症における薬物療法はいずれも対症療法であり、夜尿症に対して薬剤を使用する場合には、まず生活指導を十分行うことが前提である。現在、本邦で夜尿症（遺尿症）として承認を取得している薬剤は、三環系抗うつ剤3品目、副交感神経遮断薬3品目、漢方製剤4品目であるが、いずれも本剤とは異なる作用機序を有している。本剤は、抗利尿作用による作用機序を有し、三環系抗うつ剤あるいは副交感神経遮断薬（作用機序は、抗コリン作用で膀胱平滑筋を弛緩させ、膀胱容量を増大させることによる）とは異なり、特に中枢神経系に対しての作用（夜間中途覚醒や浅眠等）はほとんど認められない。したがって、小児夜尿症治療において安全性の高い薬剤と考えられ、また、作用機序からみて、夜間尿浸透圧低下型夜尿には第1選択となるものと考えられる。

審査センターは、他剤でみられる副作用を考えれば、小児夜尿症に対して、有効性及び安全性が示されかつ簡便な鼻腔内スプレーである本剤の臨床使用は適当であると考え、この回答を了承した。

(3) 有効性に関する評価

1) 有効性の評価について

調査会は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ともプラセボ群を置かなかった根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

第Ⅱ相試験開始時点で、それまで国内での夜尿症に対する薬物療法の有効性について一定の評価方法が存在していなかったため、当領域専門医による「診断基準検討委員会」で有効性の評価方法について協議した。その結果、海外の文献では、本剤、プラセボ群の夜尿日数減少率の比較による有効性評価をしているが、ほとんどで本剤がプラセボに比し、

有意に優れていることが示されていた。多くの試験で採用されていたクロスオーバー法では先行薬剤の影響があるが、一方、並行群間比較法で行われた試験では、本剤がプラセボに比し高い減少率を示していた。このことより、夜尿日数減少率を主とした有効性の評価方法を用いれば、プラセボ効果はそれ程小さくなく、プラセボ群を置かなくても本剤の有効性は客観的に評価が可能と判断した。

この回答に対して、調査会は、論理に飛躍があり、再度回答するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

当初、被験者が小児のため、プラセボ群を用いる臨床試験の実施は極めて困難であると考えていたが、本剤の薬効を明確に証明するには、プラセボを対照とした二重盲検比較試験が必要と考え、追加第Ⅲ相試験を実施した。また、追加試験におけるプラセボ群の夜尿日数減少率を算出すると14.3%であり、海外の文献における結果と同程度であった。

審査を引き継いだ審査センターは、プラセボ群の設定に関する上記説明も踏まえ、追加提出された臨床試験成績により、本剤の有効性の検証は可能であると考えている。

2) 夜尿症の分類について

調査会は、夜尿症の分類のⅠ-a、Ⅰ-b、Ⅱ、Ⅲ-a、Ⅲ-b及び臨床試験において対象患者とした「夜間尿浸透圧低下型」について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

Ⅰ型は多尿型であり、そのなかでもⅠ-a型は夜間に薄い尿が多量に生成される病型で、抗利尿作用を機序とする本剤の有効性が最も期待される型である。Ⅱ型は膀胱機能未熟型であり、膀胱平滑筋を弛緩させる作用が主体の三環系抗うつ剤の効果が期待される型である。Ⅲ型は夜間多尿で膀胱機能も未熟と考えられる混合型であり、Ⅲ-aは夜間に薄い尿が多量に生成される型である。夜尿症分類による病型において、低年齢では膀胱機能未熟型が多いが、年長児では多尿型が多くなる（小児科診療 54(1): 41-48, 1991）。これらの厳密な鑑別診断には、夜間尿量と夜尿の翌朝起床時の尿浸透圧、尿比重及び機能的最大膀胱容量等が必須であるため、患者や保護者の負担が大きく、「夜間尿浸透圧低下型」の分類を用いて臨床試験を実施するに至った。夜間尿浸透圧低下型は、夜尿症分類のⅠ-a及びⅢ-a型に相当し、本剤の抗利尿作用による有効性の高い型と考えられるが、診断基準検討委員会で、尿浸透圧 $\leq 800\text{mOsm/L}$ 、尿比重 ≤ 1.022 のものが約50%存在すること等より設定されたため（小児科 35(3): 263-272, 1994）、Ⅰa型やⅢ-a型以外の型も含まれる場合がある。なお、この病型分類は、日本夜尿症学会の専門医で広く使用されている。

審査を引き継いだ審査センターは、調査会からの質問に対する以上の回答については了承できるものと判断している。