

ト. 臨床試験成績

略号一覧表

本資料概要（区分ト）に用いた略号（略称）は次のとおりである。

略 号 (略 称)	化学名（一般名）または本質
KW-8008 KW DDAVP デスモプレシン点鼻液	1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (酢酸デスモプレシン)
IM イミプラミン	3-(10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5yl)-N, N-dimethylpropylamine monohydrochloride (塩酸イミプラミン)

目 次

【総括】	155
トーⅠ 臨床試験成績	158
トーⅠ-1 第Ⅰ相臨床試験	158
トーⅠ-2 臨床薬理成績	164
〔夜尿症の臨床試験の概要〕	166
トーⅠ-3 第Ⅱ相臨床試験〔前期第Ⅱ相臨床試験(最高用量決定の為の用量追加試験を含む)〕	169
トーⅠ-4 第Ⅲ相比較試験	184
トーⅠ-5 第Ⅲ相一般臨床試験	214
トーⅠ-6 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症に対する検証的試験	221
トーⅡ 臨床試験成績のまとめ	243
トーⅡ-1-1 有効性のまとめ	243
トーⅡ-1-2 臨床現場での有用性	243
トーⅡ-2 安全性のまとめ	246
トーⅡ-2-1 副作用	246
トーⅡ-2-2 臨床検査値異常	251
トーⅢ 外国での臨床試験成績	259
トーⅣ デスモプレシン点鼻液での国内の臨床試験成績	262

資料概要別冊

- 1) 第Ⅲ相比較試験症例一覧表
- 2) 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症に対する検証的試験症例一覧
- 3) 副作用発現症例および臨床検査値異常発現症例一覧表
- 4) 臨床検査値変動図

ト．臨床試験成績

【総括】

第Ⅰ相臨床試験において健康成人での安全性を確認した後、夜尿症児での前期第Ⅱ相臨床試験として有効性、安全性を漸増法により検討した。前期第Ⅱ相臨床試験の中間検討を経て最高用量決定の為の用量追加試験を実施し、至適用量を推定した。第Ⅲ相比較試験では塩酸イミプラミンを対照薬として比較試験を実施し、KW-8008の夜尿症における臨床的有用性を検討した。この他に、第Ⅲ相一般臨床試験を実施した。

以上の試験の成績より、輸入承認申請を行ったが、新医薬品第五調査会より「本剤の臨床的有用性が認められない」旨の調査会見解を受け、「夜間尿浸透圧低下型」*夜尿症を対象とし、プラセボを対照薬とした検証的試験を追加実施した(表ト-1)。

- 1) 第Ⅰ相臨床試験において健康成人で鼻腔内に単回および反復投与試験を行い、KW-8008の安全性を検討した。その結果、1回10 μ g～40 μ g/日の投与量でKW-8008との関連が考えられる頭痛などが認められたが重篤なものではなかった。[資料ト-1]

2) 臨床薬理試験

相川、Rittigらの報告によると夜尿症児の夜間血漿AVP(アルギニン・バソプレシン)分泌は夜尿のない児に比較し、有意に低値を示すことが認められている。

前期第Ⅱ相臨床試験において、検討された夜尿症児の病型について血漿・尿中AVP濃度を測定したところ、夜間多尿のⅠ-a、Ⅲ-a型における深夜の尿中AVPの分泌は昼間に対し増加せず、同時に測定した深夜の尿浸透圧も低値であった。さらに簡便な病型として「夜間尿浸透圧低下型」*についてみた場合も同様な傾向が認められた。また、前期第Ⅱ相臨床試験において「夜間尿浸透圧低下型」*の改善率は73.0%であった。

- 3) 前期第Ⅱ相臨床試験では夜尿症児に対して、1日1回就寝前にスプレー量としては最も少ない2.5 μ gから漸増法にて5.0 μ g、10 μ g、15 μ g、20 μ gまで一定の増量規定の基に増量して、有効性、安全性を検討した。その結果、増量に伴い改善率の上昇がみられたが、20 μ g以上の検討が必要と判断された。そのため最高用量決定の為の用量追加試験を、20 μ g投与例で効果不十分症例(「改善」以下)を対象とし、30 μ g、40 μ gまで増量した。その結果、20 μ gを超えての増量効果はあまりみられなかった。また各投与量とも副作用は発現せず安全性には問題なかった。以上の成績より、至適用量を1日1回就寝前20 μ gと推定した。この至適用量は外国の臨床試験成績および点鼻液での国内の臨床試験成績に照らしても適切と考えられた。なお、これらの結果からKW-8008の夜尿症に対する至適用量は20 μ gと推定できたことより、新たな用量設定のための後期第Ⅱ相臨床試験は実施しなかった。[資料ト-2]

- 4) 第Ⅲ相比較試験では塩酸イミプラミンを対照薬として比較試験を実施し、KW-8008の夜尿症における臨床的有用性を検討した。試験方法はダブル・ダミー法を用い、4週間の平行群間比較試験法によった。

その結果、KW-8008 の改善率は 47.3%、塩酸イミプラミンは 52.7%であり、両群間に有意差はなかった。また、両群ともに観察期に対して有意な夜尿日数の減少が認められた。副作用の発現頻度は両群間に差はなかったが、KW-8008 の副作用症状の程度は軽度のものが多かった。また、KW-8008 の薬理作用(抗利尿作用)から薬効の期待される「夜間尿浸透圧低下型」*では、患者背景の偏りを最尤推定法による調整を行った結果、調整後の改善率は KW-8008 は 53.9%、塩酸イミプラミンは 45.8%であり、KW-8008 の効果は塩酸イミプラミンと同等(非劣性)という結果が得られた。

[資料ト-3]

- 5) 第Ⅲ相一般臨床試験では本剤の有効性、安全性および再発治療の効果などについて検討した。まず、KW-8008 を 20 μ g、4 週間投与(初回治療)した。その改善率は 52.6%であり、副作用は軽度の頭痛が 2 例みられたのみであった。また、有効例を 4 週間無治療観察し、再発例 2 例について 20 μ g を再投与したが、初回治療と同等の効果が得られ、副作用はみられなかった。

[資料ト-4]

- 6) 検証的試験ではプラセボを対照薬とした比較試験を実施し、KW-8008 の「夜間尿浸透圧低下型」*夜尿症における臨床的有用性を検討した。試験方法は二重盲検法を用い、4 週間の平行群間比較試験法によった。その結果、主要エンドポイントである前観察期間と二重盲検投与期間(3・4 週)の夜尿日数の差(夜尿日数減少)について比較した結果、KW-8008 が 4.3 ± 4.1 日、プラセボが 1.7 ± 3.1 日であり、KW-8008 がプラセボに比し有意に夜尿日数を減少させることが検証された(t 検定: $p < 0.001$)。また、副次的エンドポイントである 10 μ g 投与(1・2 週)の夜尿日数減少においても、KW-8008 が 3.8 ± 3.9 日、プラセボが 1.3 ± 2.5 日であり、KW-8008 がプラセボに比し有意に夜尿日数を減少させることが示された(t 検定: $p < 0.001$)。もう一つの副次的エンドポイントである 1・2 週と 3・4 週の夜尿日数減少について KW-8008 は 1・2 週の夜尿日数の平均値が 8.5 日、3・4 週が 8.0 日で、その差は 0.5 ± 2.9 日であり、プラセボでは 1・2 週の夜尿日数の平均値が 11.3 日、3・4 週が 10.9 日で、その差は 0.4 ± 2.2 日であった。両群間に有意な差は認められず(t 検定: $p = 0.877$)、増量による明らかな効果は認められなかった。副作用は KW-8008 で 8/76 例(10.5%)、プラセボで 12/76 例(15.8%)の発現であり、両群間に有意な差は認められなかった($p = 0.472$)。最も発現率の高かった器官別大分類(MedDRA/J Ver.4)は「臨床検査」であり、KW-8008、プラセボともに 7.9%(6/76 例)であった。その内容を基本語で見ると、「ヘモグロビン減少」が KW-8008 で 4 例(5.3%)、プラセボで 3 例(3.9%)、「血中尿素増加」、「ヘマトクリット減少」が KW-8008 で 2 例(2.6%)、プラセボで 1 例(1.3%)などであり、プラセボと大きな違いはなかった。本剤のみで発現した副作用は「疲労」、「顔面浮腫」1 例であった。また、臨床検査値の推移から KW-8008 に臨床的に意義ある変動は認められなかった。

[追加資料ト-5]

以上の成績より、KW-8008 は尿浸透圧あるいは尿比重の低下を伴う夜尿症患者に対し、臨床的に有用な夜尿症治療薬と考えられた。

*：観察期の夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 ≤ 800 mOsm/L あるいは平均比重 ≤ 1.022

表ト-1 臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間	資料番号
第Ⅰ相試験	非盲検 非対照	健康成人 (男子)	24 例 (各群 6 例)	第Ⅰ群：1 日 1 回 10 μg 第Ⅱ群：1 日 1 回 20 μg および酢酸 デスモプレシン 点鼻液を 1 日 1 回 20 μg (クロス オーバー) 第Ⅲ群：1 日 1 回 40 μg 第Ⅳ群：1 日 1 回 20 μg	第Ⅰ群: 1 日 第Ⅱ群: 1 日, 1 週間の 休薬後, さらに 1 日 第Ⅲ群: 1 日 第Ⅳ群: 3 日		平成 年 月～平成 年 月	ト-1
第Ⅱ相臨床試験 [前期第Ⅱ相臨床 試験 (最高用量決定の 為の用量追加試 験を含む)]	非盲検 非対照 (漸増法)	夜尿症	115 例	2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 40 μg 就寝前 1 回 鼻腔内にスプレー	10～16 週間	国立小児病院 内分泌科, 泌尿器科 5 施設	平成 4 年 3 月～平成 5 年 4 月	ト-2
第Ⅲ相比較試験	二重盲検	夜尿症	治験薬； 122 例 塩酸 イミブ ラミン； 120 例	20 μg 就寝前 1 回 鼻腔内にスプレー 25mg 就寝前 1 回 経口投与	4 週間	国立小児病院 内分泌科, 泌尿器科 35 施設	平成 5 年 11 月～平成 6 年 12 月	ト-3
第Ⅲ相 一般臨床試験	非盲検 非対照	夜尿症	20 例	20 μg 就寝前 1 回 鼻腔内にスプレー	4, 8 週間	1 施設	平成 年 月～平成 年 月	ト-4
検証的試験	二重盲検 (漸増法)	「夜間尿 浸透圧低 下型」* 夜尿症	治験薬； 76 例 プラセボ； 77 例	10 μg, 20 μg 就寝前 1 回 鼻腔内にスプレー	4 週間	10 施設	平成 年 月～平成 年 月	追加 ト-5

*：夜尿翌朝起床尿の平均浸透圧 $\leq 800\text{mOsm/L}$ あるいは平均比重 ≤ 1.022

ト-Ⅰ. 臨床試験成績

ト-Ⅰ-1 第Ⅰ相臨床試験^[資料ト-1]

健康成人男子を対象に、KW-8008 を鼻腔内に単回および 3 日間反復投与し、安全性を検討した。

用法・用量の設定根拠は、国内で既に市販されているデスモプレシン点鼻液協和の中枢性尿崩症での投与量(成人)が 1 回 5～10 μg 、1 日 1～2 回とされているが、1 回 40 μg まで投与された臨床報告もあること、また、海外での臨床用量は、夜尿症に対して 1 回 10～40 μg が鼻腔内投与されているが、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、本治験における初回投与量は尿崩症に対する点鼻液投与での通常用量 20 μg の 1/2 量の 10 μg に設定した。安全性を確認しながら 20 μg 、40 μg と順次高用量に移行することとした。表ト-2 にその試験方法の概要を示す。

表ト-2 第Ⅰ相臨床試験の方法

項 目	内 容
治 験 の 目 的	健康成人男子志願者に、KW-8008 を鼻腔内に単回及び 3 日間反復投与し、安全性の検討、また既存の点鼻液製剤との比較を目的とする。
試 験 の 種 類	非盲検非対照試験
対 象	健康成人(男子)
目 標 症 例 数	各群 6 例
症例数設定の根拠	例数は統計処理が可能な最少例数に基づいて設定した。
例 数	計 24 例の被験者を 1 群 6 例、4 群に分け試験を実施した。 第Ⅰ群(6 例)：KW-8008、10 μg を単回投与した。 第Ⅱ群(6 例)：2 群(1 群 3 例)に分け、KW-8008 と対照薬(酢酸デスモプレシン点鼻液) 各々 20 μg 1 日 1 回をスプレー投与と点鼻投与で 1 週間の休薬期間においてクロスオーバーで単回投与した。 第Ⅲ群(6 例)：KW-8008、40 μg を単回投与した。 第Ⅳ群(6 例)：KW-8008、20 μg を 1 日 1 回 3 日間連続投与した。
使 用 薬 剤	KW-8008(鼻腔内スプレー剤)：1 瓶 5 mL 中酢酸デスモプレシンを 0.5 mg 含有 (1 スプレー 10 μg) 酢酸デスモプレシン点鼻液：1 瓶 2.5 mL 中酢酸デスモプレシンを 0.25 mg 含有
用 法 ・ 用 量	1 回鼻腔内投与：10 μg 、20 μg 、40 μg 1 回鼻腔内 20 μg 、3 日間
検 査 ・ 観 察 項 目	問診、理学的検査、心電図、一般血液検査、血液凝固・線溶系検査、血液生化学的検査、尿検査、その他；HBs 抗原、HBs 抗体、梅毒血清反応(事前検診時のみ)
検 査 ・ 観 察 時 期	1 回投与：事前検診、投与前、投与後 2、8、24 時間目 反復投与：事前検診、各投与前、投与後 2、8 時間目、最終投与後 24 時間目
治 験 総 括 医 師	
実 施 施 設	
治 験 期 間	平成 年 月～ 月

[成績]

- 1) 自覚症状として軽度の頭痛が 2 例(スプレー製剤 40 μg 単回、20 μg 反復で各 1 例)、頭痛が 1 例、発熱が 2 例、そのうちの 1 例には関節痛を伴った(20 μg 反復)。頭痛は投与後 3～5 時間から発現しており、最高血漿中濃度の時間と一致していないこと、反復投与における頭痛には発熱が前後していること、日常生活でもよく認められる症状であることから頭痛が必ずしも本薬に起因するとは言い切れない。しかし、「デ

スモプレシン点鼻液協和」の副作用報告において 5.2%の頻度で発現しており、本薬の抗利尿作用による体液量の増加によるものとも考えられ、本薬との関連性は否定できない。

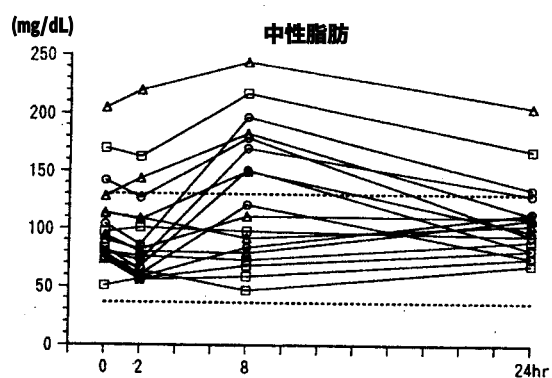
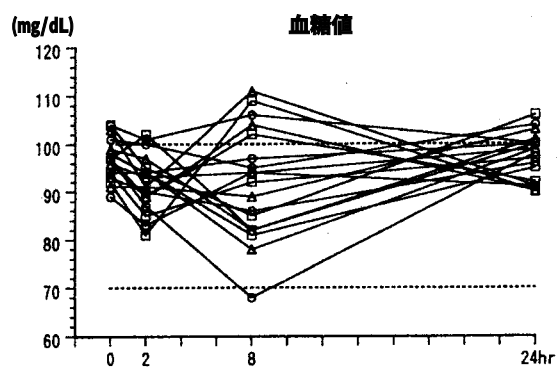
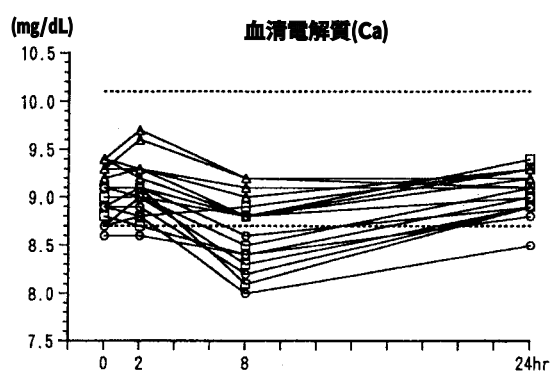
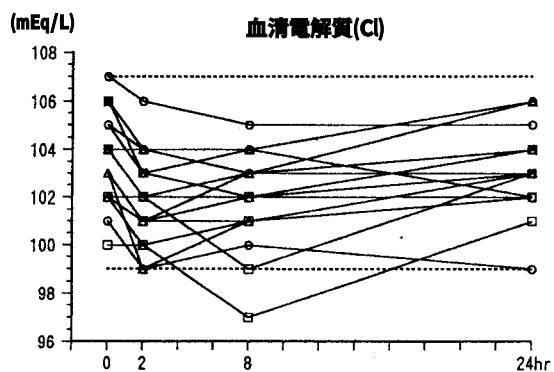
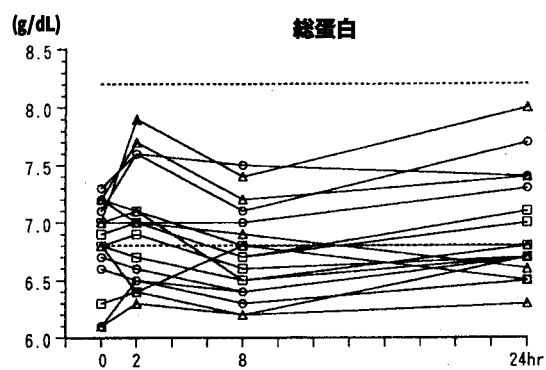
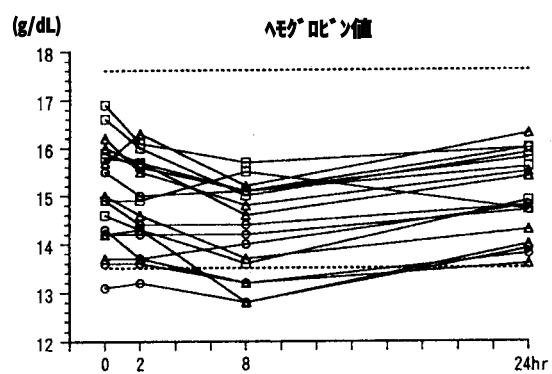
また、発熱のうち 1 例は投与 8 時間後に 38.6℃の発熱と頭痛を発現したが、2 日目の夜に頭痛の消失とともに平熱に戻った。関節痛は 3 日目に発現したが、翌日には消失した。他の 1 例については微熱であり、翌日には平熱に戻った(表ト-3)。

表ト-3 副作用症状発現件数(程度別)

副作用 症状	10 μg 単回投与(n=6)				20 μg 単回投与(n=6)				40 μg 単回投与(n=6)				20 μg 反復投与(n=6)				合計
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	
頭 痛									1			1	1*	1**		2	3
頭重感													1*			1	1
発熱													①*	1**		2	2
関節痛													1**			1	1
発現件数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	4	2	0	6	7
発現例数	0				0				1				2				3

薬剤との関連については以下の5段階で判定し、[5：関連なし]以外の判定を副作用症状とした。
 [1：明らかに関連あり，2：多分関連あり，3：関連ないともいえない，4：関連不明，5：関連なし]
 ○は[4：関連不明]，その他は[2：多分関連あり]と判定された。
 *，**：同一症例

- 2) 尿生成の抑制，水の負荷による血液希釈によると考えられるヘモグロビン，総蛋白，血清電解質(Na, Cl, Ca)等の低下がみられた(図ト-1, 2 および表ト-4)。
- 3) 単回および反復投与いずれにおいても投与 8 時間後に血糖値の増加，中性脂肪の増加が認められたが，これは食後 3 時間の検査であることから食事の影響と考えられた(図ト-1, 2 および表ト-4)。



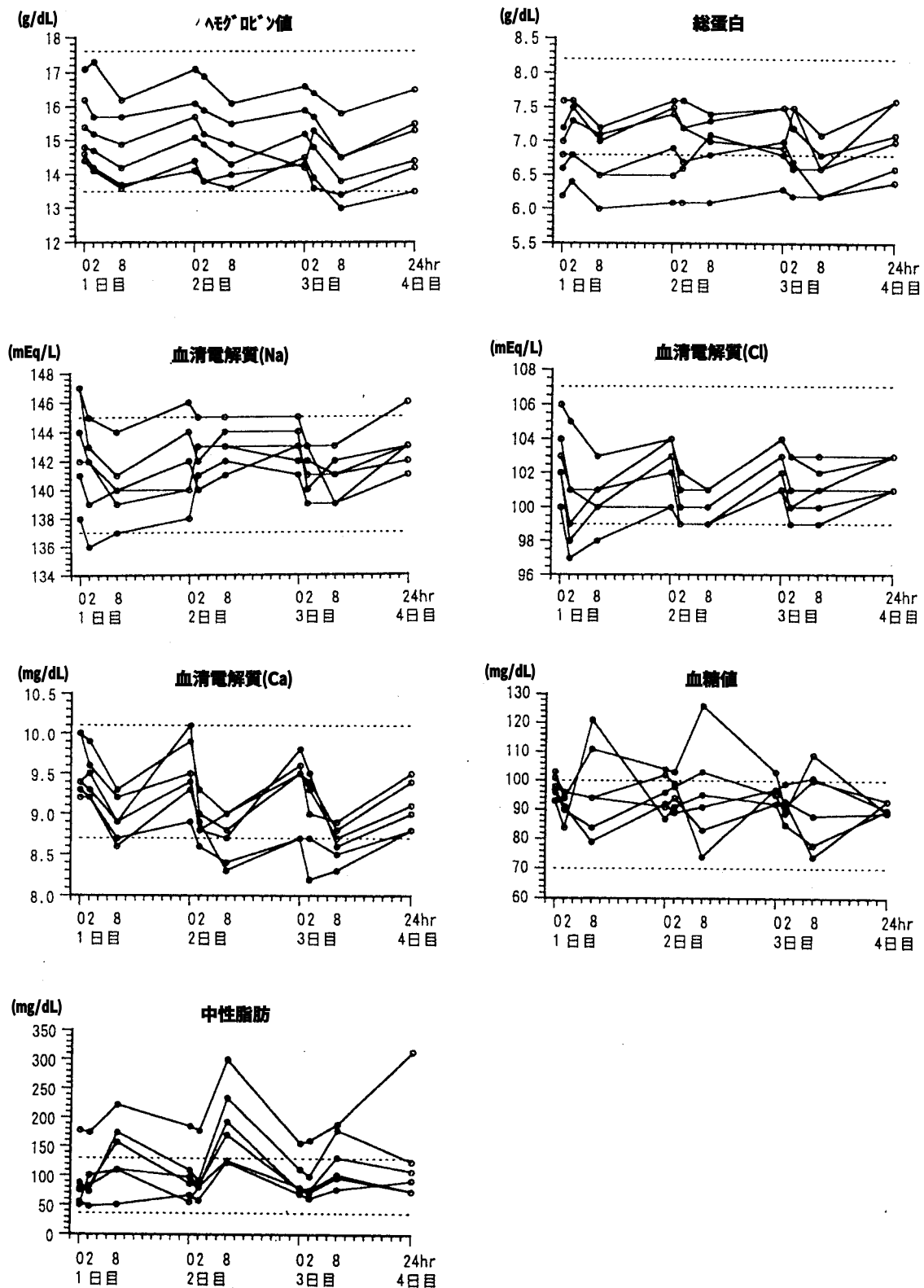
----- : 基準値の上限, 下限値

—△— : 10 µg

—○— : 20 µg

—□— : 40 µg

図ト-1 KW-8008 10, 20, 40 µg 単回投与時の臨床検査値変動



----- : 基準値の上限, 下限値

図ト-2 KW-8008 20 μ g 反復投与時の臨床検査値変動

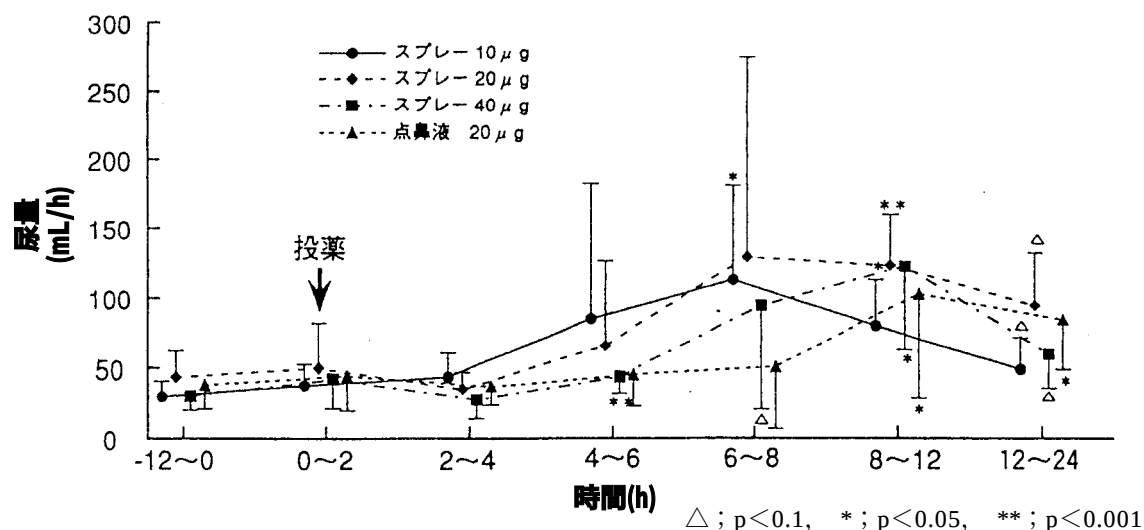
表ト-4 KW-8008 10, 20, 40 μ g 単回および 20 μ g 反復投与時の臨床検査値逸脱症例数

臨床検査項目		KW-8008 10 μ g 単回投与 (n=6)	KW-8008 20 μ g 単回投与 (n=6)	KW-8008 40 μ g 単回投与 (n=6)	KW-8008 20 μ g 反復投与 (n=6)
ヘモグロビン値 総蛋白		2 例 減少 2 例 減少	2 例 減少 2 例 減少	0 5 例 減少	2 例 減少 4 例 減少
血 清 電解質	Na	0	0	0	1 例 低下
	Cl	0	0	1 例 低下	2 例 低下
	Ca	0	4 例 低下	4 例 低下	3 例 低下
血糖値 中性脂肪		3 例 上昇 3 例 上昇	2 例 上昇, 1 例 低下 4 例 上昇	4 例 上昇 1 例 上昇	4 例 上昇 4 例 上昇

減少, 低下: KW-8008投与時の臨床検査値が投与第1日目の投与直前値よりも低値で基準値を逸脱した症例数

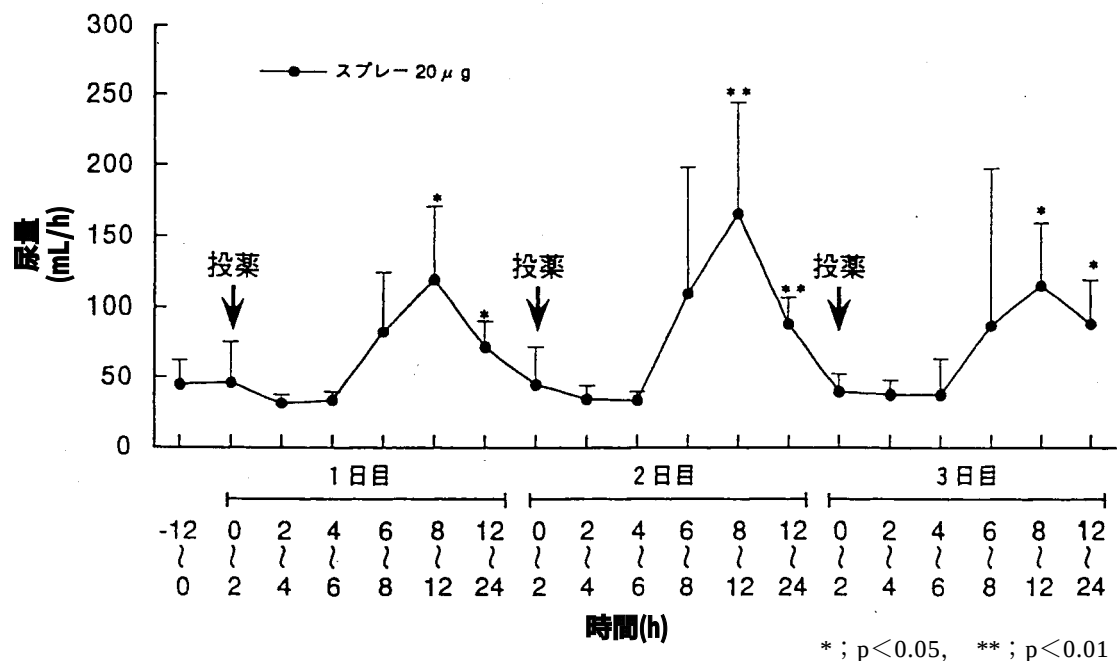
上昇: KW-8008投与時の臨床検査値が投与第1日目の投与直前値よりも高値で基準値を逸脱した症例数

- 4) 尿量については、単回投与ではいずれの投与群も水の負荷にもかかわらず、投与後 4 時間までは尿量の増加は認められなかった(図ト-3)。また、20 μ g を 1 日 1 回 3 日間反復投与群では、各投与後は抑制されるがその後は 4 時間程度まで増加し夜間に入り自然減少するパターンが認められた(図ト-4)。



図ト-3 KW-8008 の単回投与時における尿量の推移

(健康成人男子: 平均値 $\pm$ 標準偏差 n=6)



* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

図ト-4 KW-8008 の反復投与時における尿量の推移

(健康成人男子：平均値±標準偏差 n=6)

[結論]

自覚症状として頭痛、発熱(そのうち 1 例は関節痛を伴った)が発現し、本薬との関連性を否定できなかったが、発熱・関節痛については一過性であり、重篤な症状と認められなかったこと、また「点鼻液協和」による副作用の報告も参照し、KW-8008 の $10 \mu\text{g} \sim 40 \mu\text{g}$ 、鼻腔内投与(スプレー)における今回の安全性結果から第Ⅱ相臨床試験へ移行することを妥当と判断した。

ト-1-2 臨床薬理成績 [資料ト-2, 参考資料ト-5, 6, 9]

1. 尿浸透圧・比重の変動 [資料ト-2]

前期第Ⅱ相臨床試験において夜尿症児の KW-8008 の投与前(対照観察期)と最終投与期の起床時、尿浸透圧・比重を測定した。その変動を表ト-5 に示す。対照観察期の翌朝尿浸透圧は最終投与期には平均で 831.4 mOsm/L から 1011.9mOsm/L に、尿比重は 1.0226 から 1.0279 に有意に上昇し、KW-8008 の尿濃縮能がみられた。

表ト-5 尿浸透圧・比重の前後比較

測定時期 項目	対照観察期		最終投与期		前後比較 paired t-test
	例数	測定値(平均値±S.D.)	例数	測定値(平均値±S.D.)	
尿浸透圧 (mOsm/L)	84	831.4±164.8	87	1011.9±145.5	p<0.0001
尿比重	90	1.0226±0.0048	89	1.0279±0.0040	p<0.0001

2. 血漿・尿中 AVP (アルギニン・バソプレシン) の昼夜値 [資料ト-2, 参考資料ト-5, 6, 9]

Rittig らは夜尿症児と夜尿のない児の血漿 AVP の昼夜比を比較し、夜尿症児の夜間血漿 AVP 濃度が夜尿のない児に比し有意に上昇しないことを報告している(表ト-6)。また、相川は夜尿症児と対照児(夜尿のないコントロール)の 1 時間毎の血漿 AVP を測定し、夜尿症児は対照児に比し深夜血漿 AVP の分泌が有意に低値を示し(図ト-5)、0-3 時の平均血漿 AVP 濃度が 1.0 pg/mL 以下の場合に DDAVP の反応例が多いと報告している。

前期第Ⅱ相臨床試験にて対照観察期に血漿 AVP 濃度の昼(午前 9 時)夜(深夜 0 時)値を、また、尿中 AVP 濃度(尿中クレアチニン濃度で補正)の昼(正午)夜(深夜 0 時)値を測定し得たそれぞれ 25 例、44 例の結果を表ト-7 に示す。血漿中、尿中の AVP 濃度ともに昼夜値の変動に一定の傾向はみられなかった。そこで、血漿 AVP 濃度と相関し、信頼性も高い**深夜に低下のみられた尿中 AVP 濃度に注目し、本研究会にて定めた夜尿症児の病型との関係を検討した。夜間にうすい尿が多量にみられるⅠ-a、Ⅲ-a 型と夜間多尿のみられないⅡ型について比較すると、表ト-8 のごとく、Ⅰ-a、Ⅲ-a 型の深夜尿中 AVP 濃度(尿中クレアチニン濃度で補正)はⅡ型に比し有意に低値を示し、その際の尿浸透圧・比重も同様に有意に低かった。さらに、簡便な病型診断として、「夜間尿浸透圧低下型」と「その他の型」に分けて検討しても、表ト-9 のごとく、「夜間尿浸透圧低下型」*の深夜 AVP 濃度は低値を示し、深夜の尿浸透圧も「その他の型」に比し有意に低かった。したがって、起床時に尿浸透圧あるいは尿比重を測定し「夜間尿浸透圧低下型」*の診断にて夜間 AVP 分泌低下を推察することは治療上有意義なことと思われ、夜尿症の臨床試験に採用した。なお、前期第Ⅱ相臨床試験での「夜間尿浸透圧低下型」*の改善率は 73.0%であった。

*：観察期の夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧≤800mOsm/L あるいは平均比重≤1.022

**：山本英明ほか；尿中バソプレシン測定の研究. ホルモンと臨床：37(8), 87～92, 1989.

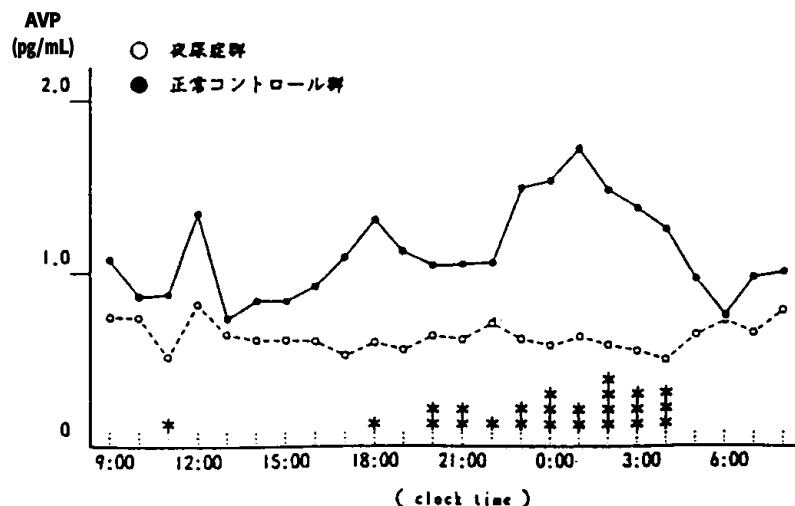
表ト-6 夜尿症児，夜尿のない児の昼夜値比較 (血漿 AVP, 尿量, 尿浸透圧, 血清浸透圧)

	昼夜比				p
	夜尿のない児	n	夜尿症児	n	
血漿 AVP	0.48 ± 0.18	22	0.98 ± 0.53	23	<0.001
尿 量	2.74 ± 1.15	20	1.39 ± 0.74	30	<0.001
尿 浸 透 圧	0.46 ± 0.14	20	1.11 ± 0.49	30	<0.001
血清浸透圧	1.00 ± 0.02	22	1.00 ± 0.01	28	N.S.

平均値±S.D. n: 検体数

N.S.: Not Significant

Rittig S., et al: Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. Am. J. Physiol. 256: F664-F691, 1989



注: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.005, **** P<0.001

図ト-5 夜尿症群，コントロール群の各時刻における平均血漿 AVP 濃度

表ト-7 血漿・尿中 AVP の昼夜値

測定時期		昼間値 (血漿; 午前 9 時) (尿 ; 正午)	深夜値 (0 時)	前後比較 paired t-test
項 目	例数			
血 漿 (pg/mL)	25	1.95 ± 0.42	2.88 ± 0.43	N.S.
尿 (pg/mg・cr.)	44	76.19 ± 8.59	70.86 ± 6.98	N.S.

平均値±S.E. N.S.: Not Significant

表ト-8 尿中 AVP の昼夜値 [病型(1)別]

測定時期			昼間値(正午)		深夜値(0 時)	
項 目	病 型	例数	平均値(S.E.)	群間比較 t-test	平均値(S.E.)	群間比較 t-test
尿中 AVP (pg/mg・cr.)	I -a+III-a	18	57.87(9.27)	p=0.0649†	55.03(11.58)	p=0.0125*
	II	16	99.48(19.28)		95.65(9.75)	
尿浸透圧 (mOsm/L)	I -a+III-a	18	787.7(63.0)	p=0.1216 N.S.	727.9(57.8)	p=0.0006*
	II	17	939.2(71.9)		989.1(33.4)	
尿 比 重	I -a+III-a	18	1.0238(0.0021)	p=0.2659 N.S.	1.0233(0.0021)	p=0.0314*
	II	17	1.0272(0.0021)		1.0288(0.0012)	

N.S.: Not Significant

†: p<0.1

*: p<0.05

表ト-9 尿中 AVP の昼夜値 [病型(2)別]

測定時期			昼間値(正午)		深夜値(0 時)	
項 目	病 型	例数	平均値(S.E.)	群間比較 t-test	平均値(S.E.)	群間比較 t-test
尿中 AVP (pg/mg・cr.)	夜間尿浸透圧低下型*	19	57.51(8.78)	p=0.0427*	59.34(11.77)	p=0.1526 N.S.
	その他の型	25	90.38(13.02)		79.62(8.21)	
尿浸透圧 (mOsm/L)	夜間尿浸透圧低下型*	19	801.3(61.1)	p=0.0586†	752.1(59.8)	p=0.0173*
	その他の型	26	953.2(49.7)		927.6(36.0)	
尿 比 重	夜間尿浸透圧低下型*	19	1.0239(0.0020)	p=0.1531 N.S.	1.0239(0.0020)	p=0.2391 N.S.
	その他の型	26	1.0274(0.0015)		1.0268(0.0011)	

N.S. : Not Significant

† : p<0.1

* : p<0.05

* : 夜尿翌朝起床尿の平均浸透圧≤800mOsm/L あるいは平均比重≤1.022

[夜尿症の臨床試験の概要]

一次性の夜尿症を対象とした比較試験 122 例を含む計 257 例および「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症を対象とした比較試験 76 例の総症例数 333 例が全国 38 施設で実施された(表ト-10, 11)。

有効性評価(全般改善度)対象とされた 298 例の患者背景分布および、このうち夜間尿浸透圧低下型*と診断された 179 例の患者背景分布を表ト-12 に示す。主な背景因子として、性別では男性が 70%以上を占め、年齢は 6 歳～9 歳と 10 歳～14 歳で各々ほぼ同数であった。

表ト-10 試験別症例数

	第Ⅱ相臨床試験	第Ⅲ相比較試験	第Ⅲ相一般臨床試験	検証的試験	計
資料番号	ト-2	ト-3	ト-4	追加ト-5	
総 症 例 数	115(30)	122	20	76	333
完 全 除 外 例	16(3)	2	0	0	18
有効性採用例	91(20)	112	19	76	298
安全度採用例	99(26)	120	20	76	315
有用度採用例	91(20)	115	19	—	225

()内, 最高用量決定の為の用量追加試験症例数

表卜-11 臨床試験参加施設一覧

表ト-12 有効性評価対象例における患者背景

		全評価対象例 (%)		「夜間尿浸透圧低下型」* 対象例 (%)	
性別	男	222	(74.5)	130	(72.6)
	女	76	(25.5)	49	(27.4)
年齢(歳)	6～9	163	(54.7)	94	(52.5)
	10～14	135	(45.3)	85	(47.5)
合併症の有無	なし	231	(77.5)	136	(76.0)
	あり	67	(22.5)	43	(24.0)
前治療歴	なし	157	(52.7)	98	(54.7)
	あり	141	(47.3)	81	(45.3)
併用薬使用の有無	なし	243	(81.5)	141	(78.8)
	あり	55	(18.5)	38	(21.2)
観察期の夜尿頻度** (日数)	10(8)～14 未満	169	(56.7)	105	(58.7)
	14	129	(43.3)	74	(41.3)
病型	夜間尿浸透圧低下型*	179	(60.1)	179	(100.0)
	その他の型	118	(39.6)	0	(0.0)
	不明	1	(0.3)	0	(0.0)
夜尿翌朝尿浸透圧 (mOsm/L)	～800	155	(52.0)	147	(82.1)
	801～	133	(44.6)	26	(14.5)
	欠測	10	(3.4)	6	(3.4)
夜尿翌朝尿比重	～1.022	160	(53.7)	149	(83.2)
	1.023～	108	(36.2)	6	(3.4)
	欠測	30	(10.1)	24	(13.4)
機能的最大膀胱容量 (mL)	200 未満(6～9 歳)	102	(34.2)	54	(30.2)
	200 以上(6～9 歳)	61	(20.5)	40	(22.3)
	250 未満(10 歳～)	83	(27.9)	49	(27.4)
	250 以上(10 歳～)	49	(16.4)	34	(19.0)
	未測定	3	(1.0)	2	(1.1)
日中の排尿回数	7 回未満(6～9 歳)	99	(33.2)	42	(23.5)
	7 回以上(6～9 歳)	10	(3.4)	3	(1.7)
	6 回未満(10 歳～)	80	(26.8)	38	(21.2)
	6 回以上(10 歳～)	13	(4.4)	7	(3.9)
	未測定	96	(32.2)	89	(49.7)
全体		298		179	

* : 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

** : 第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相一般臨床試験は観察期の2週間で8日以上、また第Ⅲ相比較試験と検証的試験は観察期の2週間で10日以上のもをを対象とした。

ト-Ⅰ-3 第Ⅱ相臨床試験[前期第Ⅱ相臨床試験(最高用量決定の為の用量追加試験を含む)] [資料ト-2]

夜尿症患者を対象に、KW-8008 の就寝前 1 回、鼻腔内投与(スプレー)による有効性、安全性を検討した。初回投与量は 2.5 μg とし、2 週間を 1 用量の検討期間とする漸増法にて実施した。中間検討会にて最高用量決定の為の用量追加試験を実施することとし、20 μg 投与で効果不十分症例に 40 μg まで増量し、至適用量を検討した。表ト-13 に試験方法の概要を示す。

表ト-13 前期第Ⅱ相臨床試験(最高用量決定の為の用量追加試験を含む)の方法(1)

項 目	内 容
治 験 の 目 的	デスモプレシンの鼻腔内スプレー製剤である KW-8008 の夜尿症に対する有効性、安全性を漸増法による非盲検非対照試験にて検討する(前期第Ⅱ相臨床試験)。前期第Ⅱ相臨床試験における効果不十分症例(20 μg で改善以下)について、30 μg, 40 μg に増量し、最高用量を検討する(用量追加試験)。
試 験 の 種 類	非盲検非対照試験(漸増法)
対 象 疾 患 及 び 選 択 基 準 , 除 外 規 定	対象疾患：夜尿症 選択基準：1) 機能的夜尿症(一次性夜尿症)の患者 2) 夜尿頻度：観察期 1 週間で 4 日以上頻度を示す患者 3) 年齢：6 歳以上の患者 4) 性別：不問 5) 入院・外来：不問 6) 本試験の被験者となることの同意が保護者、可能であれば被験者本人よりも得られていること。 除外規定：1) 二次性夜尿症(1 年以上にわたって夜尿消失後の再発例)の患者 2) 腎・泌尿器の器質的疾患を有する患者 3) 尿崩症の患者 4) 糖尿病の患者 5) 重篤な肝、腎、心、肺機能障害を有する患者 6) アレルギー性鼻炎および鼻疾患を有する患者(鼻粘膜からの吸収が悪く、効果の低下が予想されるため) 7) 授乳婦、妊婦及び妊娠している可能性を有する患者 8) その他、治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
用量追加試験の 対 象 疾 患 及 び 選 択 基 準 , 除 外 規 定	対象疾患：・前期第Ⅱ相臨床試験の対象疾患患者のうち、最終判定(20 μg 投与例)の全般改善度で「改善(夜尿頻度減少 75%未満)以下」と判定された症例で、KW-8008 を 20 μg 再投与して、夜尿頻度減少が改善(夜尿頻度減少 75%未満)以下であることが確認された症例 ・継続投与症例では 20 μg 投与時、「改善(夜尿頻度減少 75%未満)以下」であること。 選択基準：前期第Ⅱ相臨床試験と同じ 除外規定：前期第Ⅱ相臨床試験と同じ
目 標 症 例 数	病型Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ：各 30 例以上 全体：100 例
症例数設定の根拠	本試験は、「診断基準検討委員会」を設けて夜尿症の病型診断を行い、夜尿症児の病型と夜尿翌朝起床時の尿浸透圧・比重、血漿中・尿中 AVP の昼夜値の関係を臨床薬理学的に推定するとともに、各病型の発生比率をつかみ、本剤がどのタイプの夜尿症に有効であるかを探索することを目的とした。 そのため、これらを推定できる評価可能症例として各「病型」毎に 30 例以上、計 100 例とした。
使 用 薬 剤	鼻腔内スプレー剤：1 瓶 5 mL 中酢酸デスモプレシンを 0.125 mg 含有(1 スプレー 2.5 μg) および 1 瓶 5 mL 中酢酸デスモプレシンを 0.5 mg 含有(1 スプレー 10 μg)
用 法 ・ 用 量	1 日 1 回就寝前、鼻腔内にスプレーする。 2.5 μg より投与を開始し、効果不十分(75%未満の頻度減少)の場合耐薬性が良好であれば、5.0, 10, 15, 20, 30, 40 μg と漸増していく。 各投与量の投与方法(製剤 A: 1 スプレー 2.5 μg, 製剤 B: 1 スプレー 10 μg) 2.5 μg : A を 1 スプレー, 5 μg : A を 2 スプレー, 10 μg : B を 1 スプレー 15 μg : A を 2 スプレー, B を 1 スプレー, 20 μg : B を 2 スプレー 30 μg : B を 3 スプレー, 40 μg : B を 4 スプレー
投与期間	各投与量の投与期間は 2 週間、総投与期間は 10~16 週間

表ト-13 前期第Ⅱ相臨床試験(最高用量決定の為の用量追加試験を含む)の方法(2)

項 目	内 容
検査・観察項目 及 び 時 期	1) 昼間尿量, 排尿回数, 昼間遺尿, 機能的最大膀胱容量(2日間以上, 対照観察期) 2) 夜尿の時間帯, 夜尿量(7日間以上, 対照観察期) 3) 起床時尿の浸透圧, 比重(7日間以上, 対照観察期, 最終投与期) 1)～3)のデータより夜尿症の病型診断を行う。 4) 夜尿の有無(対照観察期, 試験薬剤投与期) 5) 試験薬剤の投与状況(試験薬剤投与期) 6) 副作用(試験薬剤投与期) 7) 臨床検査: 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査(投与開始時, 終了あるいは中止時) 8) 血漿・尿中 AVP(アルギニン・バソプレシン)-入院可能な症例について, 対照観察期の深夜, 昼間
評価方法(項目 及び評価基準)	1) 全般改善度: 試験薬剤投与終了時, 最終投与期(2週間)と対照観察期(2週間)の夜尿頻度(夜尿日数で算定)の状況を比較し, 次の6段階で評価する。 1.著明改善(頻度減少 $\geq 75\%$) 2.改善(頻度減少 $50 < 75\%$) 3.やや改善(頻度減少 $25 < 50\%$) 4.不変(頻度減少 25% 未満) 5.悪化(頻度の増加) 8.判定不能 2) 概括安全度: 試験終了時, 副作用および臨床検査値異常変動の有無, 程度, 経過, 試験薬剤との関連性などを総合して, 次の5段階で評価する。 1.安全性に問題なし 2.ほぼ安全 3.安全性に多少問題あり 4.安全性にかなり問題あり 8.判定不能 3) 有用度: 全般改善度および概括安全度を総合して, 次の6段階で評価する。 1.極めて有用 2.有用 3.やや有用 4.有用とは思われない 5.好ましくない 8.判定不能
治験総括医師	日比 逸郎(国立小児病院, 内分泌科)
代表施設及び 施設数	国立小児病院, 内分泌科・泌尿器科 5施設
治験期間	前期第Ⅱ相臨床試験: 平成4年3月～12月 最高用量決定の為の用量追加試験: 平成5年1月～4月

[投与量の設定と投与法に漸増法を用いた理由]

投与量は本邦における点鼻液製剤の臨床試験成績から, プロトコール検討委員から至適投与量は $5 \sim 15 \mu\text{g}$ と考えられるとの意見が出されたため, 有効性は $5 \mu\text{g}$ より少ない用量からの検討が望ましいと考え, 前期第Ⅱ相臨床試験では $2.5 \mu\text{g}$, $5 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{g}$, $15 \mu\text{g}$, $20 \mu\text{g}$ を, 用量追加試験では $30 \mu\text{g}$, $40 \mu\text{g}$ を設定した。

投与法に漸増法を用いた理由は, スエーデンで実施された薬物動態試験で本薬の血中からの消失は比較的速い(血中半減期は約 $2.5 \sim 3$ 時間)との結果を参考に, 本薬には蓄積性がなく, 持ち越し効果がないと考えられたことによる。

[中間検討を妥当と判断した理由]

当時, 本試験は目標症例数を100症例, 治験期間を平成4年3月～平成4年12月と設定していたが, 平成4年12月25日時点で61症例の集積しかなく, 治験実施期間の延長を治験総括医師に相談した。その際, 61例中42例(68.8%)が最高用量 $20 \mu\text{g}$ まで増量しており, その累積改善率は60.7%(37/42例)と高い改善率を示し, 副作用も全く発現していなかったことより, $30 \mu\text{g}$ あるいは $40 \mu\text{g}$ のさらなる高用量の検討が必要

であるとの指示を受けた。

これに対し、治験依頼者としては、①本試験は二重盲検法ではなく非盲検非対照であること、②本試験は比較試験ではなく任意漸増試験であり、本来の試験目的「十分明確に定義された望ましい反応あるいは望ましくない反応の出現に至るまで投与量を漸増する」に達していないこと、③評価方法が客観的な評価(夜尿日記を用いた夜尿日数の減少)であることより、この時点で中間検討を実施しても今後の成績に影響は及ぼさないと判断し、高用量の追加試験を引き続き実施した。

【成績】

- 1) KW-8008 の効果を 2.5 μ g より漸増法にて 20 μ g まで投与し中間検討を実施した。解析対象症例は 61 例であり、全般改善度は 60.7%(61 例中 37 例が「改善」以上)と評価された。投与量別累積改善率(「改善」以上)は 2.5 μ g, 5.0 μ g, 10 μ g, 15 μ g, 20 μ g でそれぞれ 3.3%, 6.6%, 18.0%, 27.9%, 60.7%であった。安全性は全例問題なかった。
- 2) 中間検討の結果より、20 μ g が最高用量であるかを確認する為に、20 μ g 投与終了時、効果不十分な症例を対象に用量追加試験(30 μ g, 40 μ g)を実施した。症例数は前期第Ⅱ相臨床試験で各投与量の症例数として設定した 30 例以上を目標とし、同意の得られた 30 例について実施した。対象症例は原則として前期第Ⅱ相臨床試験の 20 μ g 投与で効果不十分で投与を中断されていた症例に、20 μ g を再投与し、効果不十分なことが確認された症例とした。データの取り扱いは前期第Ⅱ相臨床試験と同様に行った。その結果、全般改善度評価可能症例は 20 例であり、うち 3 例が 30 μ g で、1 例が 40 μ g で「改善」以上と評価されたものの、他の症例には増量効果はみられなかった。
- 3) 前期第Ⅱ相臨床試験(最高用量決定の為に用量追加試験を含む)の総症例は 115 例であり、うち全般改善度、有用度の解析対象症例は 91 例、概括安全度解析対象症例は 99 例であった。

最終投与での全般改善度は解析対象症例 91 例中 49 例(53.8%)が「改善」以上と評価された。

前期第Ⅱ相臨床試験(20 μ g まで)の成績は、全般改善度は解析対象症例 91 例中 51 例(56.0%)が「改善」以上と評価された。また、累積改善率(「改善」以上)は 2.5 μ g, 5.0 μ g, 10 μ g, 15 μ g, 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), 56.0%(51/91 例)であった。

用量追加試験(30 μ g, 40 μ g)の成績は、全般改善度は解析対象症例 20 例中 4 例(20.0%)が「改善」以上と評価された。累積改善率(「改善」以上)は 30 μ g, 40 μ g それぞれ 15.0%(3/20 例), 20.0%(4/20 例)であった。用量追加試験の解析対象症例 20 例についての解析で、前期第Ⅱ相臨床試験(20 μ g 投与終了時)の改善率(「改善」以上)は 30.0%(6/20 例)であったが、用量追加試験(30 μ g, 40 μ g に増量時)では 20.0%(4/20 例)であり、増量による改善率の増加はみられなかった。
- 4) 概括安全度の解析対象症例 99 例は、全例「安全性に問題なし」と評価された。
- 5) 本剤に起因する自覚的副作用の報告はなかった。臨床検査値は血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査において全て正常範囲内の変動であった。
- 6) 有用度は解析対象症例 91 例中 53 例(58.2%)が有用と評価された。
- 7) 病型別では「夜間尿浸透圧低下型」*に有効性が高かった。

*：観察期の夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 $\leq$ 800 mOsm/L あるいは平均比重 $\leq$ 1.022

以上より、KW-8008 の夜尿症に対する治療薬としての臨床的有用性が示唆され、至適用量は 1 日 1 回就寝前、20 μ g と推定された。

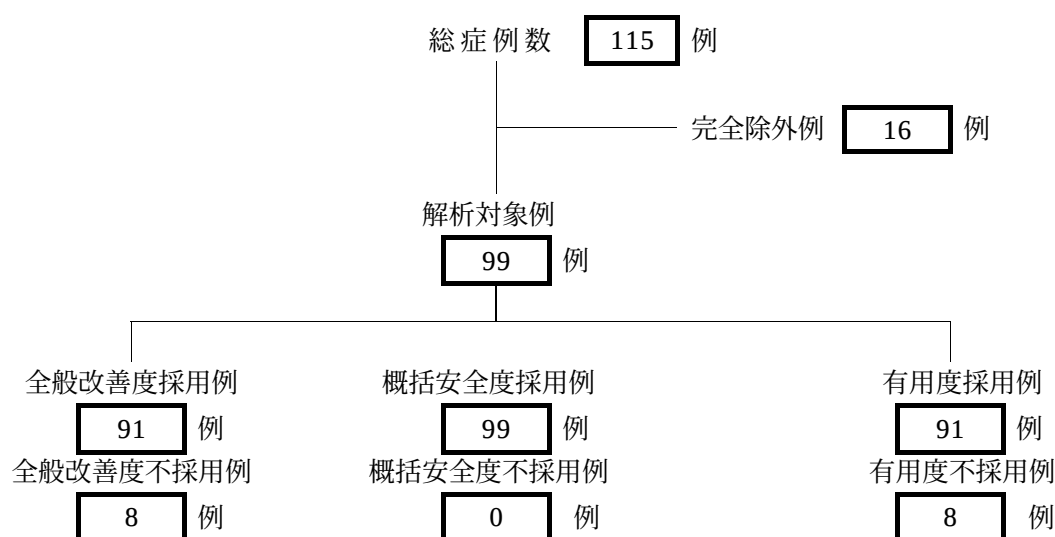
これは、欧州で承認の用量(就寝前 10 μ g～40 μ g の範囲で 20 μ g から開始)や米国で承認の用量(就寝前 20 μ g～40 μ g)に照らしても、あるいはすでに公表されている点鼻液での国内の臨床試験成績からみても適切と考えられた。

一方、改めて用量設定試験を実施するとなると、対象となる小児に対し複雑な観察期データを取り直したり、効果不十分な投与量を含めた検討をするなどの負担を強いることになる。

以上、前期第Ⅱ相臨床試験および用量追加試験の成績ならびに上述の事情を考慮し、新たな用量設定のための後期第Ⅱ相臨床試験は実施しなかった。

① 症例の内訳

症例数の内訳を図ト-6(前期第Ⅱ相臨床試験, 20 μ g まで)、図ト-7(用量追加試験, 30 μ g, 40 μ g)に、除外症例の内訳を表ト-14(前期第Ⅱ相臨床試験, 20 μ g まで)、表ト-15(用量追加試験, 30 μ g, 40 μ g)に、それぞれ前期第Ⅱ相臨床試験と用量追加試験に分けて示す。



図ト-6 症例の内訳 (前期第Ⅱ相臨床試験, 20 μ g まで)

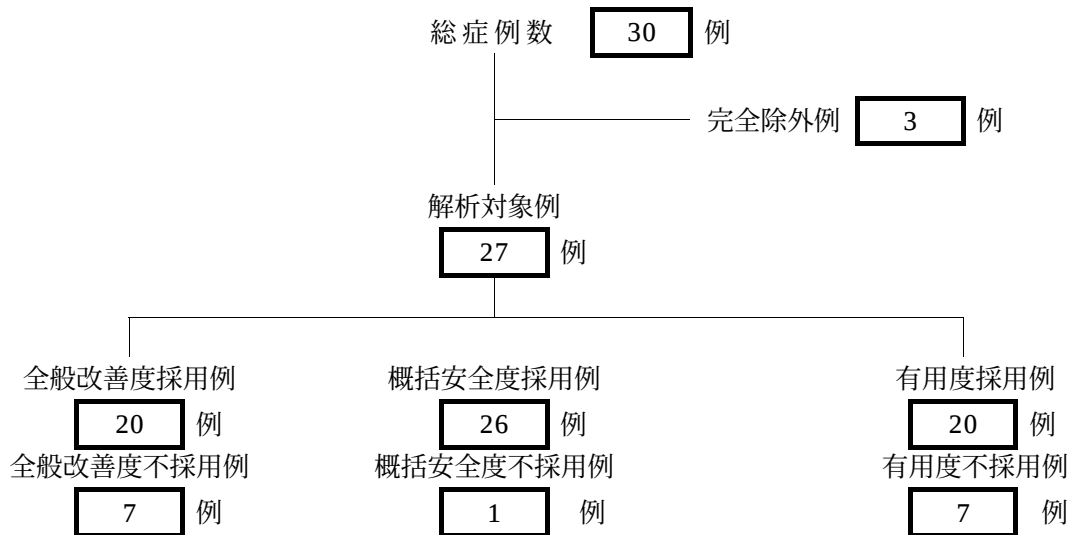
表ト-14-1 完全除外症例

除外理由	対象症例数
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
観察期の夜尿頻度不足, アレルギー性鼻炎で治験中症状あり	1 例

表ト-14-2 部分除外症例 (概括安全度のみ採用)

除外理由	対象症例数
合併症(精神遅滞, 難聴)	2 例
服薬不規則	2 例
服薬不規則 偶発症(水痘, 百日咳)	1 例
既薬物療法の wash out 期間不足, 服薬規則, 偶発症(鼻出血) *	1 例
増量規定違反	2 例

*: 治験以前にもときどき鼻出血がみられたことから, 治験担当医師が本剤による副作用とは考えず, 偶発症と判断した。

図ト-7 症例の内訳 (用量追加試験, 30 μ g, 40 μ g)

表ト-15-1 完全除外症例

除外理由	対象症例数
アレルギー性鼻炎で治験中症状あり	2 例
観察期の夜尿頻度不足, アレルギー性鼻炎で治験中症状あり	1 例

表ト-15-2 部分除外症例 (概括安全度のみ採用)

除外理由	対象症例数
服薬不規則	1 例
増量規定違反	3 例
維持規定違反	1 例
再投与時再現性が得られず	1 例
増量時アレルギー性鼻炎で症状あり*	1 例

*: 概括安全度は前期第Ⅱ相臨床試験終了時(20 μ g)を採用

② 患者背景

患者背景を表ト-16(前期第Ⅱ相臨床試験, 20 µg まで)と表ト-17(用量追加試験, 30 µg, 40 µg)に, それぞれ前期第Ⅱ相臨床試験と用量追加試験に分けて示す。

表ト-16 前期第Ⅱ相臨床試験(20 µg まで)の患者背景(全般改善度採用例)

背景因子		症例数(%)
性 別	男	69(75.8)
	女	22(24.2)
年 齢 (歳)	6～9	47(51.6)
	10～14	44(48.4)
	Mean(S.D.) min～max	9.1(1.9) 6～14 歳
入 院・外 来	外 来	75(82.4)
	入院→外来	16(17.6)
家 族 歴	な し	48(52.7)
	あ り	43(47.3)
合併症の有無	な し	70(76.9)
	あ り	21(23.1)
薬物治療歴*	な し	49(53.8)
	あ り	42(46.2)
対照観察期の 夜尿頻度	100%	42(46.2)
	100%未満 (57.1%～)	49(53.8)

背景因子		症例数(%)
昼 間 遺 尿	な し	81(89.0)
	あ り	10(11.0)
病 型 (1)	I - a	20(22.0)
	I - b	4(4.4)
	II	27(29.7)
	III - a	24(26.4)
	III - b	16(17.6)
病 型 (2)	低下型	37(40.7)
	その他	54(59.3)
対照観察期の 夜尿翌朝浸透圧 (mOsm/L)	～800	40(44.0)
	801～	50(54.9)
	欠測(未測定)	1(1.1)
対照観察期の 夜尿翌朝比重	～1.022	48(52.7)
	1.023～	43(47.3)

*前治療薬

単 剤		2 剤		3 剤以上	
三環系抗うつ剤	3	三環系抗うつ剤(2 剤)	2	三環系抗うつ剤(3 剤)	1
塩酸イミプラミン	(2)	三環系抗うつ剤+DDAVP	2	三環系抗うつ剤(3 剤)+その他	1
塩酸アミトリプチリン	(1)	三環系抗うつ剤	5	三環系抗うつ剤(2 剤)	1
平滑筋弛緩剤	9	+平滑筋弛緩剤		+平滑筋弛緩剤	
塩酸オキシブチニン	(9)	平滑筋弛緩剤+抗コリン剤	1	三環系抗うつ剤(2 剤)	1
その他	9	DDAVP+平滑筋弛緩剤	1	+抗コリン剤	
漢方製剤	(2)	その他(2 剤)	1	平滑筋弛緩剤(2 剤)	1
薬剤名不明	(7)			+三環系抗うつ剤	
				平滑筋弛緩剤(2 剤)	1
				+三環系抗うつ剤+抗コリン剤	
				平滑筋弛緩剤	2
				+抗コリン剤+三環系抗うつ剤	
				DDAVP+抗コリン剤(2 剤) ^{a)}	1
				+三環系抗うつ剤	
計	21 例		12 例		9 例

a)：抗コリン剤(臭化プロパンテリン, 塩酸テロジリン)

表ト-17 用量追加試験(30 μ g,40 μ g)の患者背景(全般改善度採用例)

背景因子		症例数(%)	背景因子		症例数(%)
性 別	男	17(85.0)	昼 間 遺 尿	な し	17(85.0)
	女	3(15.0)		あ り	3(15.0)
年 齢 (歳)	6～9	13(65.0)	病 型 (1)	I -a	7(35.0)
	10～12	7(35.0)		I -b	0
	Mean(S.D.) min～max	8.6(1.8) 6～12		II	5(25.0)
入 院・外 来	外 来	16(80.0)		III-a	6(30.0)
	入院→外来	4(20.0)		III-b	2(10.0)
家 族 歴	な し	11(55.0)	病 型 (2)	低下型	8(40.0)
	あ り	9(45.0)		その他	12(60.0)
合併症の有無	な し	16(80.0)	対照観察期の 夜尿翌朝浸透圧 (mOsm/L)	～800	12(60.0)
	あ り	4(20.0)		801～	8(40.0)
薬物治療歴*	な し	12(60.0)	対照観察期の 夜尿翌朝比重	～1.022	12(60.0)
	あ り	8(40.0)		1.023～	8(40.0)
対照観察期 の夜尿頻度	100%	12(60.0)			
	100%未満 (57.1%～)	8(40.0)			

*前治療薬

単 剤		2 剤		3 剤以上	
平滑筋弛緩剤	2	平滑筋弛緩剤	1	三環系抗うつ剤(3 剤)	1
塩酸オキシブチニン	(2)	+抗コリン剤		+その他	
その他	2			三環系抗うつ剤(2 剤)	1
薬剤名不明	(2)			+抗コリン剤	
				DDAVP+抗コリン剤(2 剤) ^{a)}	1
				+三環系抗うつ剤	
計	4 例		1 例		3 例

a)：抗コリン剤(臭化プロパンテリン,塩酸テロジリン)

病型(1), 病型(2)の説明

病型(1):前期第Ⅱ相臨床試験の開始に際し、「診断基準検討委員会」を設けて夜尿症の病型診断を協議した。その基準は表ト-18 に病型診断「夜尿症分類」として示すごとく、夜尿症児の夜間尿量と夜尿のあった翌朝起床時尿の尿浸透圧、尿比重および機能的最大膀胱容量より病型を診断するものである。Ⅰ-a型は夜間にうすい尿が多量にみられる病型で、夜間睡眠中の抗利尿ホルモン(AVP)の分泌増加が十分でない病型である。Ⅱ型は夜間多尿がなく、膀胱容量の低下が夜尿の原因であり、Ⅲ型は夜間多尿と膀胱容量の低下を同時に有する病型である。

病型(2):病型(1)の診断は患者の負担が多いため、尿の低浸透圧、低比重に注目したより簡便な分類として、夜尿のあった翌朝起床時尿の平均浸透圧が 800mOsm/L 以下あるいは平均比重が 1.022 以下の症例を「夜間尿浸透圧低下型」とし、「その他の型」と分けて検討した。ただし、「夜間尿浸透圧低下型」を厳密に分類するために、観察期の夜尿頻度が2週間換算で10日未満、昼間遺尿および治療中に環境変化(入院、外来)のみられたものは「その他の型」に分類した。この分類は簡便に実施可能で、本剤の薬理作用(抗利尿作用)より有意義と考えられたので、以後の臨床試験においても検討した。

表ト-18 病型診断「夜尿症分類」

	Ⅰ 型		Ⅱ 型	Ⅲ 型	
	Ⅰ - a	Ⅰ - b		Ⅲ - a	Ⅲ - b
イ. 夜間尿量 6～9 歳 10 歳以上	$\geq 200\text{mL}$ $\geq 250\text{mL}$		$< 200\text{mL}$ $< 250\text{mL}$	$\geq 200\text{mL}$ $\geq 250\text{mL}$	
ロ. 尿浸透圧 尿 比 重	$\leq 800\text{mOsm/L}$ ≤ 1.022	$\geq 801\text{mOsm/L}$ ≥ 1.023	$\geq 801\text{mOsm/L}$ ≥ 1.023	$\leq 800\text{mOsm/L}$ ≤ 1.022	$\geq 801\text{mOsm/L}$ ≥ 1.023
ハ. 機能的最大膀胱容量 6～9 歳 10 歳以上	$> 200\text{mL}$ $> 250\text{mL}$		$\leq 200\text{mL}$ $\leq 250\text{mL}$	$\leq 200\text{mL}$ $\leq 250\text{mL}$	
ニ. 日中の排尿回数 6～9 歳 10 歳以上	< 7 回 < 6 回		≥ 7 回 ≥ 6 回	≥ 7 回 ≥ 6 回	
ホ. 昼間遺尿	なし		あり	あり	

注1：イ. 夜間尿量は観察期7日間以上の測定値の平均値

注2：ロ. 尿浸透圧および尿比重は観察期7日間以上測定し、夜尿のあった翌朝起床時尿の平均値

注3：ハ. 機能的最大膀胱容量は観察期2日間以上の測定値の最大値

注4：ニ. 日中の排尿回数は観察期2日以上の毎日中の回数の平均値

③ 全般改善度, 累積改善度

全般改善度を表ト-19(前期第Ⅱ相臨床試験, 用量追加試験の比較)に、前期第Ⅱ相臨床試験の累積改善度を表ト-20、図ト-8 に、用量追加試験(30 μg , 40 μg)の全般改善度を表ト-21 に示す。

前期第Ⅱ相臨床試験では KW-8008 を就寝前1回 2.5 μg から 5 μg , 10 μg , 15 μg , 20 μg まで増量し、有効性, 安全性を検討した。その中間検討にて 61 例が集計され、投与量別累積改善率(「改善」以

上)は 2.5 μ g, 5 μ g, 10 μ g, 15 μ g, 20 μ g 投与でそれぞれ 3.3%, 6.6%, 18.0%, 27.9%, 60.7%であり, 20 μ g が最高有効用量との結論は得られなかった。そこで, 以下の用量追加試験にて増量効果を検討することとした。なお, 91 例における最終成績は表ト-19, 表ト-20, 図ト-8 に示すごとく, 20 μ g での累積改善率は 56.0% (「改善」以上: 51/91 例)であり, 中間検討結果と同様の成績であった。

用量追加試験の用量は第 I 相臨床試験で安全性が確認され, 外国で広く使用されている 30 μ g, 40 μ g とした。対象症例は原則として前期第 II 相臨床試験の 20 μ g 投与で効果不十分[「改善」(夜尿頻度減少 75%未満)以下]で投与を中断されていた症例に, 20 μ g を再投与し, 効果不十分なことが確認された症例とした。20 μ g の継続投与症例では条件を満たしていれば, 続けて増量することとした。その結果, 用量追加試験が実施されたのは 30 例で, データの取り扱いを前期第 II 相臨床試験と同様に行った結果, 表ト-15-1 の完全除外例, 表ト-15-2 の部分除外例の 10 例を除く, 20 例(前期第 II 相臨床試験の中断症例; 19 例, 20 μ g 継続投与症例; 1 例)が全般改善度解析対象症例となった。20 例の患者背景を表ト-17 に示す。この 20 例の用量追加試験での 20 μ g 投与による改善度は表ト-21 に示すとおり, 5 例が改善例(改善率 25.0%, 5/20 例)であった。増量は表ト-21 に示すとおり 3 例が 30 μ g, 17 例が 40 μ g まで実施された。その結果, 改善度が上昇したのは 20 μ g で改善 5 例のうち, 30 μ g で 2 例, 40 μ g で 1 例の計 3 例が著明改善になったのみであった。残りの 2 例は 1 例が 30 μ g で改善のまま, 1 例は 40 μ g でやや改善に改善度が低下した。その他の症例(15 例)については用量追加試験による改善度の変動はみられなかった。従って, 20 例中, 3 例が改善から著明改善に改善度の上昇がみられたものの, 改善率の増加はみられなかったので, 20 μ g を超えての効果の増加はあまりないものと思われた。

増量による安全性には全く問題なかった。

以上の試験結果から, 20 μ g を至適投与量と推定した。これは外国の臨床試験成績や, すでに公表されている国内の点鼻液での臨床試験成績^[資料参考ト-4, 6~8]に照らしても適切と判断した。

表ト-19-1 全般改善度 (中間検討成績)

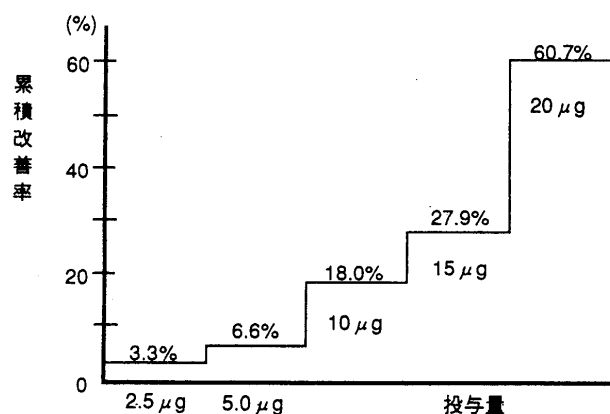
試験 \ 改善率(夜尿減少率)	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	症例数計
前期第 II 相臨床試験 (20 μ g まで, 中間検討)	24(39.3%)	13(21.3%)	9(14.8%)	15(24.6%)	0	61

表ト-19-2 全般改善度

改善率(夜尿減少率) 試 験	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	症例数 計
前期第Ⅱ相臨床試験 (20 μg まで)	33(36.3%)	18(19.8%)	9(9.9%)	27(29.7%)	4(4.4%)	91
用量追加試験 (30 μg, 40 μg)	3(15.0%)	1(5.0%)	2(10.0%)	13(65.0%)	1(5.0%)	20

表ト-20-1 前期第Ⅱ相臨床試験(20 μg まで)の累積改善度(「改善」以上)－中間検討成績

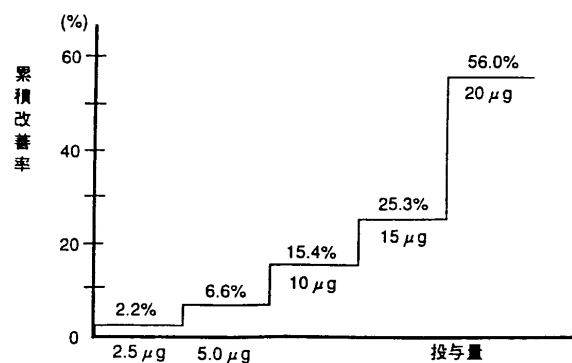
改善度 最終投与量	著明改善	改善	やや改善	不変	計	「改善」以上の 累積症例数	累 積 改善率
2.5 μg	2	0	0	0	2	2	3.3 %
～5.0 μg	1	1	0	0	2	4	6.6 %
～10 μg	7	0	0	0	7	11	18.0 %
～15 μg	5	1	1	1	8	17	27.9 %
～20 μg	9	11	8	14	42	37	60.7 %
計	24	13	9	15	61		



図ト-8-1 20 μg までの累積改善率(「改善」以上)－中間検討成績

表ト-20-2 前期第Ⅱ相臨床試験(20 μg まで)の累積改善度(「改善」以上)

改善度 最終投与量	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	「改善」以上の 累積症例数	累 積 改善率
2.5 μg	2	0	0	0	0	2	2	2.2%
～5.0 μg	1	3	0	0	0	4	6	6.6%
～10 μg	8	0	1	0	0	9	14	15.4%
～15 μg	8	1	1	1	0	11	23	25.3%
～20 μg	14	14	7	26	4	65	51	56.0%
計	33	18	9	27	4	91		



図ト-8-2 前期第Ⅱ相臨床試験(20 μg まで)の累積改善率(「改善」以上)

表ト-21 用量追加試験(30 μg, 40 μg)の全般改善度

評価時期 症例 No.	20 μg 投与 (用量追加前 2 週間, 再投与)	用量追加 2 週間後	用量追加 4 週間後	投与形式*	最 終 評価判定
102	やや改善	改善↑	やや改善	◎	やや改善
103	不変	不変	不変	◎	不変
105	不変	不変	不変	◎	不変
109	悪化	悪化	悪化	◎	悪化
133**	改善	やや改善↓	やや改善↓	◎	やや改善
144	不変	不変	不変	◎	不変
206	不変	不変	不変	◎	不変
207	不変	不変	不変	◎	不変
217	不変	悪化↓	不変	◎	不変
224	不変	不変	不変	◎	不変
227	不変	悪化↓	不変	◎	不変
231	不変	不変	不変	◎	不変
233	不変	不変	不変	◎	不変
234	不変	不変	不変	◎	不変
303	不変	不変	不変	◎	不変
604	不変	不変	不変	◎	不変
606	改善	著明改善↑	著明改善↑	○	著明改善
607	改善	著明改善↑	改善	○	改善
614	改善	著明改善↑	著明改善↑	○	著明改善
617	改善	改善	著明改善↑	◎	著明改善
計	20 例	20 例	20 例		20 例
改善率	25.0% (5/20)	25.0% (5/20)	20.0% (4/20)		20.0% (4/20)

*: ◎; 30 μg(2 週)→40 μg(4 週), ○; 30 μg(2 週)→30 μg(4 週)

** : 継続投与症例

↑ : 20 μg の再投与時に比べ改善度が上昇

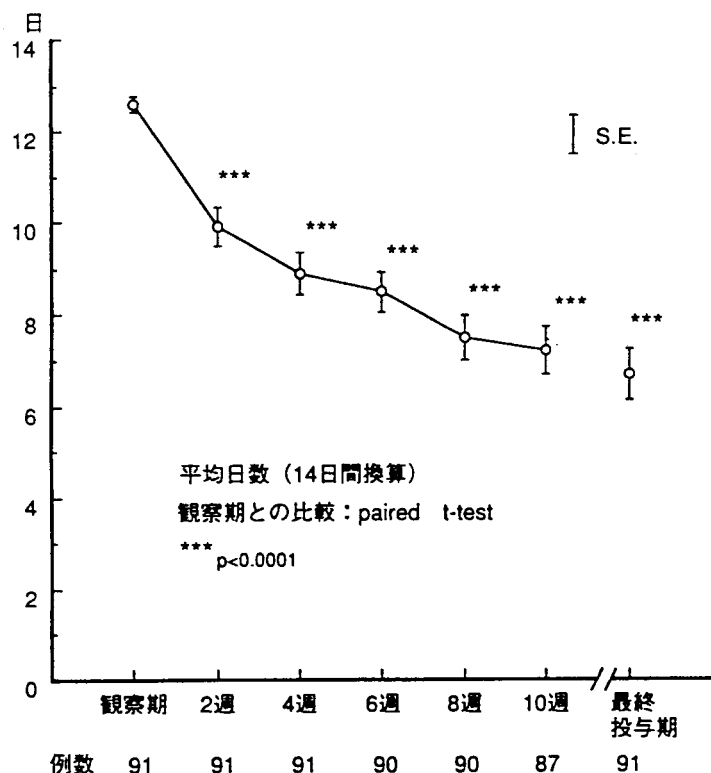
↓ : 20 μg の再投与時に比べ改善度が低下

改善 著明改善

④ 夜尿減少（日数換算）

2 週毎の夜尿減少(日数換算)を図ト-9 に示す。KW-8008 の投与により観察期に対する夜尿日数は有意に減少した。

2 週間毎の夜尿日数をみると対照観察期では 12.6 ± 1.7 (平均 $\pm$ S.D.)であったものが投与量の増加とともに夜尿日数は減少し、最終投与期には 6.7 ± 5.2 日となり 48.4%の減少がみられた(図ト-9)。



図ト-9 夜尿日数の推移(全般改善度採用例)

⑤ 病型別全般改善度

②にて説明した病型(1)の全般改善度は表ト-22 に示すごとくであり、I -a, III-a 型の改善率が高いが、II型は低かった。

また、病型(2)の全般改善度は表ト-23 に示すごとくであり、「夜間尿浸透圧低下型」の改善率は「その他の型」に対して有意に高かった。「夜間尿浸透圧低下型」に改善率が高い理由として、KW-8008 の主薬である酢酸デスモプレシンが腎尿細管の V_2 -receptor に特異的に作用して尿濃縮作用をもたらす結果と考えられた。

表ト-22 病型(1)全般改善度

改善度 病型		著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	「改善」以上/ 評価例数 (%)	Wilcoxon 二標本検定	χ ² 検定
I	I - a	10	4	2	4	0	14/20 (70.0)	I -a> II*	I -a> II [†] 他は N.S.
	I -b	0	1	0	3	0	1/4 (25.0)		
II		8	3	4	9	3	11/27 (40.7)	I -a> I -b*	
								III-a> I -b [†]	
III	III-a	11	4	1	8	0	15/24 (62.5)	他は N.S.	
	III-b	7	1	2	5	1	8/16 (50.0)		

χ²検定：「改善」以上 vs 「やや改善」以下
[†] : p<0.1 * : p<0.05 N.S. : Not Significant

表ト-23 病型(2)全般改善度

改善度 病型		著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	「改善」以上/ 評価例数 (%)	Wilcoxon 二標本検定	χ ² 検定
夜間尿浸透圧 低下型(a)		20	7	3	7	0	27/37 (73.0)	a > b (p<0.005)	a > b (p<0.005)
その他(b)		16	6	6	22	4	22/54 (40.7)		

χ²検定：「改善」以上 vs 「やや改善」以下
 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≤800 mOsm/L あるいは平均比重≤1.022

⑥ 病型以外の層別解析

病型以外の背景因子で改善度に有意差のみられたのは、性別(女>男)、年齢(10～14 歳>6～9 歳)、
 昼間遺尿(なし>あり)、薬物治療歴(なし>あり)、対照観察期の夜尿頻度(100%未満>100%)などであっ
 た(表ト-24)。

表ト-24 全般改善度に有意差のみられた背景因子

病 型 \ 改善度		著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	「改善」以上/ 評価例数 (%)	Wilcoxon 二標本検定	χ^2 検定
性 別	男	22	9	9	25	4	31/69(44.9)	女>男**	女>男**
	女	14	4	0	4	0	18/22(81.8)		
年 齢 (歳)	6～9	15	4	5	21	2	19/47(40.4)	10～14>	10～14>
	10～14	21	9	4	8	2	30/44(68.2)	6～9 歳*	6～9 歳*
入 院 来	外 来	34	11	6	23	1	45/75(60.0)	外来>入院	外来>入院
	入院→外来	2	2	3	6	3	4/16(25.0)	→外来**	→外来*
薬 物 治療歴	な し	28	8	2	9	2	36/49(73.5)	なし>	なし>
	あ り	8	5	7	20	2	13/42(31.0)	あり**	あり**
観察期 夜尿頻度	100%未満	27	8	4	6	4	35/49(71.4)	100%未満>	100%未満>
	100%	9	5	5	23	0	14/42(33.3)	100%**	100%**
昼 間 尿 遺 尿	な し	35	12	9	21	4	47/81(58.0)	なし>	なし>
	あ り	1	1	0	8	0	2/10(20.0)	あり*	あり†
尿比重	1.022 以下	24	8	4	12	0	32/48(66.7)	1.022 以下>	1.022 以下>
	1.023 以上	12	5	5	17	4	17/43(39.5)	1.023 以上**	1.023 以上*

χ^2 検定：「改善」以上 vs 「やや改善」以下
†：p<0.1 *：p<0.05 **：p<0.01

⑦ 概括安全度

概括安全度は解析対象症例 99 例，全例「安全性に問題なし」と評価された。

⑧ 有用度

有用度を表ト-25 に示す。解析対象症例 91 例中 53 例(58.2%)が「有用」以上と評価された。

表ト-25 有用度

有 用 度	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	計
症 例 数	35(38.5%)	18(19.8%)	17(18.7%)	20(22.0%)	1(1.1%)	91

⑨ 副作用，臨床検査値異常変動

KW-8008 に起因する自覚的副作用の報告はなかった。

臨床検査値は投与前後で表ト-26 に示す血清 Na，血清浸透圧のほか，単球，GOT，総ビリルビンの低下が，また，BUN，尿中 Na，尿中クレアチニンの増加がみられたが，正常範囲内の変動であった。その他の血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査においても異常変動はみられなかった。

起床時の尿浸透圧・尿比重(4日以上測定例で，前後対応のある症例での平均値)は投与前(対照観察期)と比べ投与後(最終投与期)には有意な上昇がみられた。

表ト-26 血清 Na, 血清浸透圧および尿浸透圧・比重の前後値比較

項 目	例 数	投与前 平均値±S.D.	投与後 平均値±S.D.	paired t-test
尿浸透圧(mOsm/L)	80	841.1±160.93	1027.1±138.88	**
尿比重	87	1.0228±0.00466	1.0278±0.00402	**
血清 Na(mEq/L)	98	139.7±2.1	139.0±2.5	*
血清浸透圧(mOsm/kg)	94	284.5±5.3	282.1±7.1	**

* : p<0.05, ** : p<0.01

⑩ GCP 逸脱事例

前期第Ⅱ相臨床試験での「最高用量決定の為の用量追加試験」において、表ト-27 に示す GCP 逸脱事例が 5 症例(うち 1 例は完全除外)にみられたので、これらの症例を除外して集計・解析を実施した。

その結果、全般改善度は「改善」以上の改善率で 55.2%(全例では 53.8%), 有用度は有用以上で 59.8%(全例では 58.2%), また、概括安全度は全例「安全性に問題なし」(全例も同様)と判定され、全例の結果とほとんど差はみられなかった。

表ト-27 GCP 逸脱症例一覧

症例 No.	GCP 逸脱の内容	備 考
	治験審査委員会承認以前に増量(30 µg)開始 治験審査委員会承認日 ; H5.1.21 前期第Ⅱ相終了日(20 µg) ; H5.1.3 増量(30 µg)開始日 ; H5.1.4	完全除外例(観察期の夜尿頻度不足, 治験中アレルギー性鼻炎の症状あり) 20 µg からの継続症例
	医療機関の長(病院長)の通知前に用量追加試験(20 µg の再投与)を開始した。 承認通知日 ; H5.1.14 前期第Ⅱ相終了日(20 µg) ; H4.8.25 再投与開始日 ; H5.1.8 増量(30 µg)開始時 ; H5.1.22	
	治験審査委員会承認以前に用量追加試験(20 µg の再投与)を開始した。 治験審査委員会承認日 ; H5.3.15 前期第Ⅱ相終了日(20 µg) ; H4.8.31 再投与開始日 ; H5.2.1 増量(30 µg)開始時 ; H5.3.1	用量追加試験部分; 維持規定違反にて概括安全度のみ採用 期間延長は H4.12.25 付承認: 用量追加試験「次回の治験審査委員会で報告」と付記
	治験審査委員会承認以前に用量追加試験(20 µg の再投与)を開始した。 治験審査委員会承認日 ; H5.3.15 前期第Ⅱ相終了日(20 µg) ; H4.8.16 再投与開始日 ; H5.1.23 増量(30 µg)開始時 ; H5.2.16	用量追加試験部分; 増量規定違反にて概括安全度のみ採用 期間延長は H4.12.25 付承認: 用量追加試験「次回の治験審査委員会で報告」と付記
	治験審査委員会承認以前に増量(30 µg)を予定したが, 実際は 20 µg で継続された。 治験審査委員会承認日 ; H5.3.15 前期第Ⅱ相終了日(20 µg) ; H5.1.24 増量(30 µg)予定日 ; H5.1.25	用量追加試験部分; 増量規定違反にて概括安全度のみ採用 20 µg からの継続症例 期間延長は H4.12.25 付承認: 用量追加試験「次回の治験審査委員会で報告」と付記

注: 本一覧表の治験審査委員会の承認あるいは通知とは用量追加試験(試験計画書には一部変更試験と明記)に対するものである。

ト-1-4 第III相比較試験^[資料ト-3]

KW-8008(KW と略)の夜尿症に対する臨床的有効性を検証するために、塩酸イミプラミン(IM と略)を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

表ト-28 に試験方法の概要を示す。

表ト-28 二重盲検比較試験の方法(1)

項 目	内 容
治 験 の 目 的	デスモプレシンの鼻腔内スプレー製剤である KW-8008 の夜尿症に対する臨床的有効性を夜尿減少度を主たる評価指標とし、その有効性、安全性を塩酸イミプラミンを対照薬とした二重盲検法により比較検討する。
試 験 の 種 類	二重盲検平行群間比較法
対象疾患及び 選 択 基 準 , 除 外 規 定	対象疾患：夜尿症 選択基準：1) 機能的夜尿症(一次性夜尿症)の患者 2) 夜尿頻度：観察期 2 週間で 10 日以上頻度を示す患者 3) 年齢：6 歳以上の患者 4) 性別：不問 5) 入院・外来：不問(但し、観察期間および試験期間中に環境変化を行わないこと) 6) 本試験の被験者となることの同意が保護者、可能であれば被験者本人よりも得られていること。 除外規定：1) 二次性夜尿症(1 年以上にわたって夜尿消失後の再発例)の患者 2) 昼間遺尿のある患者 3) 就寝前の飲水制限が不可能な患者 4) 腎・泌尿器の器質的疾患および尿路感染症を有する患者 5) 尿閉(前立腺疾患等)を有する患者 6) 尿崩症、糖尿病、下垂体前葉機能不全などの内分泌疾患を有する患者 7) 重篤な肝、腎、心、肺機能障害を有する患者 8) てんかんを有する患者 9) 精神神経疾患(精神遅滞を含む)を合併する患者 10) 鼻炎およびその他鼻疾患を合併する患者 11) 緑内障を有する患者 12) 三環系抗うつ剤に過敏症の患者 13) 授乳婦、妊婦及び妊娠している可能性を有する患者 14) その他、塩酸イミプラミン錠の使用上の注意も参考にして担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
目 標 症 例 数	全体の目標症例数：240 例(1 群 120 例)
症 例 数 設 定 の 根 拠	対照薬の夜尿症における有効性評価論文は発売(1959 年)当初のものしかないので、本評価方法でみた場合の有効性を世話人に推定してもらい、それを参考に対照薬の有効率を 40%と推定した。KW-8008 の有効率は前相の結果より 55%と推定した。安全性は前相の結果や他の公表論文より、KW-8008 が対照薬より優ると推定した。 一方、本治験対象症例は特定の医療機関に限定され、また、疾患の特性から試験期間が長びくと均質なデータを確保できなくなることが予想された。そこで、これらの医療機関での集積可能な症例数を見積もると 200 例/年程度であった。 以上より、治験参加施設で集積可能な上限の症例数(全体で 240 例、各群 120 例)を目標症例数とした。統計学的には各群 120 例以上集積された場合、KW-8008 の有効率が 55%では対照薬の有効率との差約 15%を、$\alpha=0.05$(片側)、$\beta=0.2$ で検出できる。
割 付 方 法	各群 2 例ずつ計 4 例 1 組のコントローラー 2 人による無作為ダブル割付を行った。
使 用 薬 剤	1 瓶(5 mL)中に酢酸デスモプレシン 0.5 mg(1 スプレー10 μ g)を含有するスプレー剤およびプラセボスプレー剤、1 錠中に塩酸イミプラミン 25 mg を含有する錠剤およびプラセボ錠
用 法 ・ 用 量	1 日 1 回就寝前、KW を鼻腔内に 2 スプレー投与する。同時に IM を 1 錠経口投与する。(いずれか一方が実薬で、もう一方がプラセボのダブル・ダミー法)

表ト-28 二重盲検比較試験の方法(2)

項 目	内 容																																																				
投 与 期 間	4 週間																																																				
検査・観察項目 及 び 時 期	1) 日中の排尿状況： 排尿回数, 昼間遺尿, 機能的最大膀胱容量(2 日間以上, 投与前 4 週以内) 2) 起床時尿の浸透圧, 比重(7 日間以上, 投与前 4 週以内) 3) 夜尿の有無および時間帯, 覚醒排尿の有無および回数(対照観察期, 試験薬剤投与期) 4) 鼻症状の有無(試験薬剤投与期) 5) 試験薬剤の投与状況(試験薬剤投与期) 6) 副作用(試験薬剤投与期) 7) 臨床検査： 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査(投与開始時, 終了あるいは中止時)																																																				
評価方法(項目 及び評価基準)	1) 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(夜尿日数)を比較し, その減少率より次の 5 段階で評価する。 1. 著明減少(頻度減少 $\geq 75\%$) 2. 減少(頻度減少 50 $\sim$ <75%) 3. やや減少(頻度減少 25 $\sim$ <50%) 4. 不変(頻度減少 25%未満) 5. 増加(頻度の増加) 2) 全般改善度：試験薬剤投与終了時, 夜尿減少度を主とし, 夜尿時間帯の推移を加味(付表参照)して, 次の 5 段階で評価する。 1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善 4. 不変 5. 悪化																																																				
	付表:夜尿時間帯(寝入りばな夜尿)***における全般改善度の評価判定																																																				
	<table><tr><th rowspan="2">夜尿減少度</th><th rowspan="2">夜尿減少率 (後半 2 週間)</th><th colspan="3">観察期 2 週間の寝入りばな夜尿日数</th></tr><tr><th>1~3 日</th><th>4~6 日</th><th>7 日以上</th></tr><tr><td rowspan="3">減 少</td><td>70-<75%</td><td>著明改善*</td><td>著明改善</td><td>著明改善</td></tr><tr><td>60-<70%</td><td>改善</td><td>著明改善</td><td>著明改善</td></tr><tr><td>50-<60%</td><td>改善</td><td>改善</td><td>著明改善</td></tr><tr><td rowspan="3">やや減少</td><td>40-<50%</td><td>改善</td><td>改善</td><td>改善</td></tr><tr><td>30-<40%</td><td>やや改善</td><td>改善</td><td>改善</td></tr><tr><td>25-<30%</td><td>やや改善</td><td>改善</td><td>改善</td></tr><tr><td rowspan="3">不 変</td><td>20-<25%</td><td>やや改善</td><td>やや改善</td><td>やや改善</td></tr><tr><td>10-<20%</td><td>不変</td><td>やや改善</td><td>やや改善</td></tr><tr><td>0-<10%</td><td>不変</td><td>やや改善</td><td>やや改善</td></tr><tr><td>増 加**</td><td><0%</td><td>不変</td><td>不変</td><td>不変</td></tr></table>	夜尿減少度	夜尿減少率 (後半 2 週間)	観察期 2 週間の寝入りばな夜尿日数			1~3 日	4~6 日	7 日以上	減 少	70-<75%	著明改善*	著明改善	著明改善	60-<70%	改善	著明改善	著明改善	50-<60%	改善	改善	著明改善	やや減少	40-<50%	改善	改善	改善	30-<40%	やや改善	改善	改善	25-<30%	やや改善	改善	改善	不 変	20-<25%	やや改善	やや改善	やや改善	10-<20%	不変	やや改善	やや改善	0-<10%	不変	やや改善	やや改善	増 加**	<0%	不変	不変	不変
	夜尿減少度			夜尿減少率 (後半 2 週間)	観察期 2 週間の寝入りばな夜尿日数																																																
		1~3 日	4~6 日		7 日以上																																																
	減 少	70-<75%	著明改善*	著明改善	著明改善																																																
		60-<70%	改善	著明改善	著明改善																																																
		50-<60%	改善	改善	著明改善																																																
	やや減少	40-<50%	改善	改善	改善																																																
		30-<40%	やや改善	改善	改善																																																
25-<30%		やや改善	改善	改善																																																	
不 変	20-<25%	やや改善	やや改善	やや改善																																																	
	10-<20%	不変	やや改善	やや改善																																																	
	0-<10%	不変	やや改善	やや改善																																																	
増 加**	<0%	不変	不変	不変																																																	
* : 観察期 2 週間の寝入りばなの夜尿が投与後半 2 週間に「消失」, または「ほとんど消失」したもの(観察期 2 週間の寝入りばな 4~6 日は残存 1 日まで, 7 日以上は残存 1~3 日まで)の全般改善度を示す。 ** : 投与後半 2 週間の「夜尿増加の程度」と「時間帯の推移」を勘案し, 加算する。 その他: 夜尿時間帯の悪化は「観察期にみられなかった寝入りばなの夜尿が投与後半の 2 週間に出現あるいは増加したもの」とし, 全般改善度の判定に加味する。 ***: 就寝後 2 時間までの夜尿																																																					
3) 概括安全度：試験薬剤投与終了時, 副作用および臨床検査値異常変動の有無, 程度, 経過, 試験薬剤との関連性などを総合して, 次の 4 段階で評価する。 1.安全性に問題なし 2.ほぼ安全 3.安全性に多少問題あり 4.安全性にかなり問題あり																																																					
4) 患者の総合的印象： 試験薬剤終了時に患者の印象を調査し, 次の 5 段階で評価する。 1. 大変良い 2. 良い 3. 少し良い 4. どちらとも言えない 5. 悪い																																																					
5) 有用度:全般改善度, 概括安全度および患者の総合的印象を総合し, 次の 5 段階で評価する。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用とは思われない 5. 好ましくない																																																					

表ト-28 二重盲検比較試験の方法(3)

項 目	内 容
病型による解析	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 $\leq 800\text{mOsm/L}$ あるいは平均比重 ≤ 1.022 とする)での評価を行う。
検 定 方 法	治験実施計画書作成時、以下のとおり解析・検定方法を設定した。 患者背景、副作用発現率および臨床検査値異常出現率の解析は、分類データはχ^2 検定を、順序データについては Wilcoxon の二標本検定を用いる。全般改善度、概括安全度、患者の総合的印象、有用度、2 週間毎の夜尿減少度の解析は Wilcoxon の二標本検定を用いる。また、副次的に全般改善度は「改善」以上、概括安全度は「安全性に問題あり」、患者の総合的印象は「良い」以上、有用度は「有用」以上、2 週間毎の夜尿減少度は「減少」以上に関して、χ^2 検定の結果を提示する。なお、Wilcoxon の二標本検定では「判定不能」または「わからない」を除き、χ^2 検定ではそれらを例えば「改善」で区切る場合は非改善例に、「悪化」で区切る場合は非悪化例に含めることとする。総合評価(全般改善度、概括安全度、有用度、患者の総合的印象)についてはχ 検定で区切った場合に応じ、その 95%信頼区間を示す。夜尿時間帯、夜尿日数、覚醒排尿の推移については、各時期の群間比較は Wilcoxon の二標本検定を、群内比較は Wilcoxon の一標本検定で行う。臨床検査値の投与前後の比較には対応のある t 検定を用いる。有意差検定の有意水準は両側 5%とし、5%未満の場合を有意差ありとする。参考に 10%未満を有意差傾向とし示す。 また、患者背景に偏り ($p < 0.15$) が認められたものについては、統計的調整により検討を行う。なお、調整法は Mantel-Haenszel 型モデルに対する交互作用の尤度比検定により適合性を確認したのち、最尤推定法にて行う。 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。また、参考のため 10%上乗せ方式による同等性の検証結果を副次的に示し、この場合の有意水準は片側 5%とする。 解析可能症例全例での評価の他、本剤の重要な仮説として分類した病型：夜間尿浸透圧低下型「夜間尿浸透圧低下型(観察期の夜尿翌朝尿浸透圧$\leq 800 \text{ mOsm/L}$ あるいは尿比重≤ 1.022)」でも上記と同様の解析を行う。 また、開鍵前の世話人会において、患者背景に偏りが認められた場合の統計的調整法について、以下の手順が説明され、承認された。 調整を行う前提条件として患者背景と薬剤に交互作用がないことを確認するに当り、統計ガイドラインで一般的に言われている Mantel-Haenszel 法に対しては Breslow-Day test を、拡張 Mantel 法に対しては対応する Interaction の検定を用いる。一方、上記の Mantel-Haenszel 法に関しては、合わせて対応する信頼区間を求め(両側 90%)、それを主たる結果として扱うことが最終決定された。信頼区間の構成は、Gart and Nam の方法(1990)による歪度修正方式を用い、前提となる交互作用の検定は改めて尤度比検定を行うこととする。 Gart, J.J. and Nam, J.; Approximate interval estimation of the difference in Binomial parameters : Correction for skewness and extension to multiple tables. Biometrics : 46, 637-643, 1990
治験総括医師	日比 逸郎(国立小児病院, 内分泌科)
コントローラー	清水 直容(帝京大学医学部, 第三内科) 広津 千尋(東京大学工学部, 計数工学科)
解 析	コントローラー委員会
代表施設及び施設数	国立小児病院, 内分泌科・泌尿器科 35 施設
治 験 期 間	平成 5 年 11 月～平成 6 年 12 月

[対照薬の選択理由]

遺(夜)尿症の適応症があり、臨床医家に広く処方され、小児用量が設定されていることより、対照薬に塩酸イミプラミン錠を選択した。なお、IM 錠およびそのプラセボ錠は日本チバガイギー(株)より提供を受けた。KW-8008 は鼻腔内スプレー剤で、腎尿細管の V_2 -receptor を介し、尿の濃縮により抗利尿作用を発揮する。

一方、対照薬(塩酸イミプラミン)は経口剤であり、抗コリン作用による膀胱容量の増大や睡眠調整作用による夜間覚醒作用などにより夜尿減少の効果があるとされている。従って、両剤に作用機序の違いがあることや剤形、投与経路の違いにより、プラセボとの比較が妥当と考えられたが、被験者が小児のため、倫理性を考慮し、プラセボ群は設定しなかった。

[投与量の設定理由]

KW-8008 の投与量は「KW-8008 の夜尿症に対する第Ⅱ相臨床試験結果^[資料ト-2]」より得られた KW-8008 の至適用量(20 μg, 鼻腔内スプレー)を、塩酸イミプラミンの投与量は遺(夜)尿症治療の小児用量の範囲内で副作用も考慮し、25 mg 錠の経口投与に設定した。

[全般改善度における評価尺度の統一基準策定の理由および経緯]

前期第Ⅱ相臨床試験では全般改善度を観察期に対する最終投与期の夜尿減少率で評価したが、評価判定委員や治験担当医師から「薬剤の効果は一晩の夜尿の有無だけでは評価出来ない。一晩の夜尿の回数、夜尿の量(下着をちょっぴり濡らす程度から寝具をびっしょり濡らすまで)あるいは夜尿時間帯(寝入ってすぐの夜尿から起床時の夜尿まで)の効果を加味して評価すべきだ。」との意見が多く出された。そこで、被験者の協力が得られ易く、客観的に評価可能と思われた時間帯の推移(被験者の保護者に就寝後 2 時間と起床時に夜尿の有無を観察してもらい、その記録より治験担当医師が夜尿減少度に加味して全般改善度を評価する。)を加味した全般改善度の評価判定がプロトコール作成委員会、世話人会、全体研究会にて採用された。但し、治験開始前の世話人会(平成 年 月 日)において、「この夜尿時間帯の推移を加味した全般改善度の評価尺度に関する統一基準を、世話人と依頼者で作成し、症例検討委員会に提示すること」となった。

この統一基準(表ト-28 中の付表)は第 1 回症例検討委員会(平成 年 月 日)に提示され、承認された。その際、それまでに集積された症例記録(188 例)の内 94%の症例(176 例)がこの統一基準に当てはまっていたことが報告された。当てはまっていない残り 12 例については、症例検討委員会で再度治験担当医師に評価を依頼することが決定した。その結果、治験担当医師はこの基準を全て受け入れ判定された。その後、第 2 回の症例検討委員会(平成 年 月 日)にて、全例(242 例)がこの評価基準にて判定されていることを確認し、症例固定がなされた後、開鍵は平成 年 月 日に実施された。

なお、上述の第 1 回症例検討委員会でこの統一基準に当てはまっていなかった 12 例の開鍵後の評価は表ト-29-1(KW 群)、表ト-29-2(IM 群)のとおりであった。KW 群は 8 例、IM 群は 4 例であったが、評価判定(主治医判定、統一基準判定)は両群とも同様の傾向であり、全体の評価に影響を及ぼすものではなかった。

表ト-29-1 KW-8008(KW)群:8 例

主治医判定 \ 統一基準判定	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
著明改善					
改善	1		2		
やや改善				4	
不変					
悪化				1	

表ト-29-2 塩酸イミプラミン (IM)群:4 例

主治医判定	統一基準判定	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
著 明 改 善						
改 善		1		2		
や や 改 善					1	
不 変						
悪 化						

[エントリー基準の夜尿頻度を 8 日以上/2 週から 10 日/2 週に変更した経緯・理由]

前期第Ⅱ相臨床試験では夜尿頻度のエントリー基準を観察期 2 週間で 8 日以上としていたが、「第Ⅲ相比較試験の薬効比較は厳格に症例を選択する方がよい。」との意見が治験計画書作成委員より出された。そこで前期第Ⅱ相臨床試験の観察期の夜尿頻度を調査した結果、治療対象となった患者はほとんど毎日夜尿のみられるものであり、有効性の解析対象症例 91 例中、2 週間に 10 日以上の夜尿頻度のある症例は 84 例、92.3% を占めた。また、米国の治験計画でも対象患者の選択基準を 2 週間で 10 日以上としていることも参考にこの基準で治験可能と判断した。

[成 績]

[全症例での成績]

- 1) 登録症例数は 242 例であるが、完全除外例が 4 例あり、解析対象症例は 238 例(KW 群 120 例, IM 群 118 例)であった。

患者背景では、性別、合併症の有無、前治療歴(薬物)の有無、併用薬の有無に偏りがみられた。

- 2) 全般改善度は改善率(「改善」以上)で KW 群 47.3%, IM 群 52.7%で、両群間に有意差はなかった。

概括安全度は「安全性に問題なし」が KW 群 86.7%, IM 群 85.6%, 患者の総合的印象は「良い」以上で KW 群 44.6%, IM 群 46.4%, 有用度は「有用」以上で KW 群 43.5%, IM 群 47.8%であり、KW 群と IM 群の両群間に有意差はなかった。

投与 1～2 週, 3～4 週の夜尿日数は両群共に観察期に対して有意な減少がみられた。

- 3) 夜間覚醒排尿回数は、KW 群は少ないが、IM 群は著明に増加し、両群間に有意差がみられた。また、夜尿時間帯の「寝入りばな夜尿」を KW 群は投与早期より著明に減少させるが、IM 群の減少作用は緩徐であった。

- 4) 副作用は KW 群 16 例(13.3%), IM 群 16 例(13.6%)で発現率あるいは種類にも差はみられなかったが、症状の重症度において KW 群は軽度例が多く、IM 群には比較的中等度以上の例が多かった。また、薬剤との関連性で主治医が「関連あり」とした例は、KW 群が全て軽度例であるのに対して IM 群には中等度例、高度例がみられた。したがって、KW 群の安全性は IM 群より高いと思われた。

臨床検査値異常例は両群とも少数例で、差はみられなかった。

- 5) 患者背景の偏りを調整し、解析したところ、「合併症の有無」、「併用薬の有無」の 2 因子あるいは「性別」、「合併症の有無」、「併用薬の有無」の 3 因子の調整では KW 群, IM 群の改善率の差はかなり縮小した。

[夜間尿浸透圧低下型での成績]

以上の全例を対象とした解析の他に「夜間尿浸透圧低下型」についても解析した。これは夜尿症の中に夜間睡眠中の抗利尿ホルモンの生理的増加が不十分なために夜間尿量が多い、多尿型夜尿症の存在が知られ、第Ⅱ相臨床試験においても本剤の有効性が確かめられている。そこで、この多尿型夜尿症を簡便に分類する方法として、観察期の夜尿のあった翌朝起床時尿の平均浸透圧が800mOsm/L以下あるいは平均比重が1.022以下のものを「夜間尿浸透圧低下型」として解析した。

- 1) 全般改善度解析対象例(KW群 54例, IM群 61例)について KW群の改善率(「改善」以上)51.9%, IM群 47.5%で、両群間に有意差はなかった。しかし、患者背景に偏りのみられた性別を最尤推定法による調整を行った結果、調整後の改善率の差(KW群-IM群)の点推定値は8.1%(KW群 53.9%, IM群 45.8%), 90%信頼区間は(-7.5%, 23.7%)となり、KW群の効果はIM群と同等(非劣性)という結果が得られた。概括安全度は「安全性に問題なし」がKW群 84.7%, IM群 86.2%であった。患者の総合的印象は「良い」以上でKW群 48.1%, IM群 45.9%, 有用度は「有用」以上でKW群 47.3%, IM群 45.2%であり、KW群はIM群に対してやや優れた成績であったが、両群間に有意差はなかった。

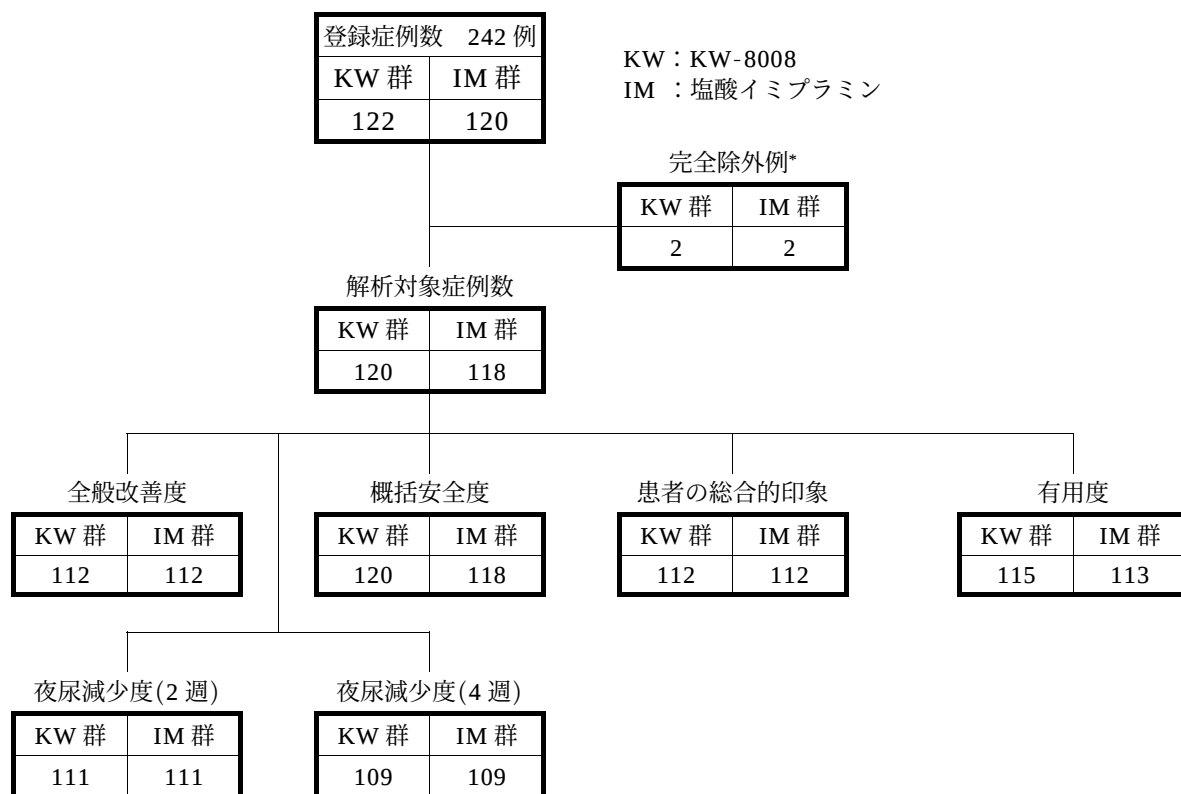
投与1～2週, 3～4週の夜尿日数は両群ともに観察期に対して有意な減少がみられた。各時点でKW群の減少率(「減少」以上)がIM群に比較してやや高かった。

- 2) 副作用の発現率, 種類には両群間に差はみられないが、症状の程度においてKW群はIM群に比較して軽度のものが多かった。臨床検査値異常は、KW群, IM群ともに少数例にみられたのみであった。

[解析対象全症例]

① 症例の内訳

症例数の内訳を図ト-10に、不採用例の内訳を表ト-30に示す。



*完全除外例の内容

KW 群, 2 例

1 例：投与開始予定日以降来院せず。服薬なし。

1 例：投与開始後、保護者の申し出により中止。服薬せず。

IM 群, 2 例

1 例：投与開始予定日以降来院せず。服薬なし。

1 例：合併症にてんかん発作があるために、治験担当医師が故意に錠剤を投与せず。

図ト-10 症例の内訳

表ト-30 不採用例

内訳	理由と例数		症例数		取扱い					
			KW 群	IM 群	全 般 改善度	概 括 安全度	患者の 印象	有用度	減少度 (2 週)	減少度 (4 週)
選択基準違反例	対照観察期の夜尿頻度が 2 週間で 10 日未満	副作用なし	2	2	×	○	×	×	×	×
		副作用あり	2	1	×	○	×	○	×	×
	観察期間および試験期間中に明らかな環境変化あり		1	0	×	○	×	×	×	×
	昼間遺尿あり		1	1	×	○	×	×	×	×
	観察期終了から試験開始 までの期間が極端に長い	副作用なし	1	2	×	○	×	×	×	×
		副作用あり	1	0	×	○	×	○	×	×
服薬違反例*	1～2 週スプレー剤半量投与		1	0	○	○	○	○	×	○
	3～4 週スプレー剤服薬 50%未満		1	0	△	○	△	△	○	×
中止・脱落例	3～4 週 ス プレー・錠剤と もに服薬50% 未満(中止日)	合併症悪化のため(16 日)	1	0	○	○	○	○	○	×
		症状悪化のため(15 日)	1	0	○	○	○	○	○	×
		症状改善のため(14 日)	0	1	○	○	○	○	○	×
		錠剤紛失のため(22 日)	0	1	○	○	○	○	○	×
	副作用のため 1 日のみ服薬		0	1	○	○	○	○	×	×

○：採用 △：判定不能 ×：不採用

*：コントローラーが解析に移る前に、実薬の服薬率が高い(50%以上)場合は治験担当医師による判定をそのまま採用し、服薬率が低い(50%未満)場合は概括安全度のみ治験担当医師による判定を採用するが、それ以外の評価は全て判定不能とすることとした。
3～4 週の服薬率が低い(50%未満)症例は 3 例あったが、2 例は服薬率が低い(50%未満)のはプラセボであり、服薬率が高い(50%以上)ものが実薬例であったので、治験担当医師の判定を採用した。残り 1 例(表中)の症例は服薬率の低い(50%未満)ものが実薬であり、コントローラーが全般改善度、患者の印象、有用度を判定不能と扱った。

② 患者背景

患者背景(全般改善度採用例)を表ト-31 に示す。性別、合併症の有無、前治療歴(薬物療法)の有無、併用薬使用の有無において両群間に偏りがみられた。

KW 群に男、合併症あり、前治療歴(薬物療法)あり、併用薬ありの症例が有意に多かった。

表ト-31 患者背景(全般改善度採用例)(1)

背景因子		KW 群		IM 群		検 定
		n	%	n	%	
総症例数		112		112		—
性 別	男	89	79.5	77	68.8	p=0.093 ¹⁾ *
	女	23	20.5	35	31.3	
年 齢 (歳)	6～9	62	55.4	66	58.9	p=0.685 ²⁾ N.S.
	10～14	50	44.6	46	41.1	
	Mean (S.D.) min～max	9.1(1.83) 6～13		9.0(1.92) 6～14		
合 併 症 の 有 無	なし	94	83.9	106	94.6	p=0.017 ¹⁾ *
	あり	18	16.1	6	5.4	
前 治 療 歴 の 有 無 (薬物療法)	なし	56	50.0	72	64.3	p=0.043 ¹⁾ *
	あり**	56	50.0	40	35.7	
併用薬使用の有無	なし	90	80.4	101	90.2	p=0.059 ¹⁾ *
	あり***	22	19.6	11	9.8	
対 照 観 察 期 の 夜 尿 頻 度 (日数)	10～13	57	50.9	65	58.0	p=0.391 ²⁾ N.S.
	14	55	49.1	47	42.0	
	Mean (S.D.) min～max	12.9(1.41) 10～14		12.7(1.35) 10～14		
病 型	夜間尿浸透圧低下型	54	48.2	61	54.5	p=0.423 ¹⁾ N.S.
	その他の型	58	51.8	51	45.5	
対 照 観 察 期 の 夜尿翌朝尿浸透圧 (mOsm/L)	～800	44	39.3	48	42.9	p=0.199 ²⁾ N.S.
	801～	66	58.9	62	55.4	
	未測定	2	1.8	2	1.8	
	Mean (S.D.) min～max	840.5(166.5) 447～1171		812.2(172.8) 406～1177		
対 照 観 察 期 の 夜尿翌朝尿比重	～1.022	43	38.4	55	49.1	p=0.279 ²⁾ N.S.
	1.023～	55	49.1	46	41.1	
	未測定	14	12.5	11	9.8	
	Mean (S.D.) min～max	1.023(0.005) 1.011～1.031		1.022(0.005) 1.001～1.033		
機 能 的 最 大 膀 胱 容 量 (mL)	200 未満(6～9 歳)	42	37.5	49	43.8	p=0.475 ²⁾ N.S.
	200 以上(6～9 歳)	20	17.9	16	14.3	
	未測定 (6～9 歳)			1	0.9	
	Mean (S.D.) min～max	168.7(60.37) 80～340		162.5(64.97) 70～354		
	250 未満(10 歳～)	33	29.5	33	29.5	p=0.407 ²⁾ N.S.
	250 以上(10 歳～)	16	14.3	13	11.6	
	未測定 (10 歳～)	1	0.9			
	Mean (S.D.) min～max	220.5(71.72) 100～425		213.3(78.00) 100～450		

表ト-31 患者背景(全般改善度採用例)(2)

背景因子		KW 群		IM 群		検 定
		n	%	n	%	
日 中 の 排 尿 回 数	7 回未満 (6～9 歳)	56	50.0	55	49.1	p=0.551 ²⁾ N.S.
	7 回以上 (6～9 歳)	6	5.4	9	8.0	
	未測定 (6～9 歳)			2	1.8	
	Mean (S.D.) min～max	5.1(1.63) 2～12		4.9(1.51) 2.3～9		
	6 回未満 (10 歳～)	44	39.3	36	32.1	p=0.421 ²⁾ N.S.
	6 回未満 (10 歳～)	5	4.5	10	8.9	
	未測定 (10 歳～)	1	0.9			
	Mean (S.D.) min～max	4.3(1.18) 1.5～7.7		4.6(1.25) 2.5～8.0		

N.S. : Not Significant * : p<0.15

1) : χ^2 検定は, 補正(0.5)ありで検定

2) : Wilcoxon 二標本検定は, 修正(0.5)なしで検定

** : 前治療薬の内訳
単剤

	KW 群	IM 群
平滑筋弛緩剤	7	2
塩酸オキシブチニン	(6)	(2)
塩酸プロピペリン	(1)	
三環系抗うつ剤	13	14
塩酸イミプラミン	(7)	(10)
塩酸アミトリプチリン	(5)	(2)
塩酸クロミプラミン	(1)	(2)
DDAVP	2	3
その他	9	2
漢方製剤	(5)	(1)
薬剤名不明	(4)	(1)
計	31 例	21 例

2 剤	KW 群	IM 群
三環系抗うつ剤(2 剤)	5	2
三環系抗うつ剤+平滑筋弛緩剤	4	5
三環系抗うつ剤+DDAVP	2	2
三環系抗うつ剤+その他	3	1
DDAVP+平滑筋弛緩剤	2	1
DDAVP+その他		1
その他(2 剤)	1	1
計	17 例	13 例

3 剤以上	KW 群	IM 群
三環系抗うつ剤(3 剤)	5	2
三環系抗うつ剤(2 剤)+平滑筋弛緩剤		2
三環系抗うつ剤(2 剤)+塩酸テロジリン		1
三環系抗うつ剤(2 剤)+DDAVP	1	
三環系抗うつ剤+DDAVP +平滑筋弛緩剤		1
三環系抗うつ剤+平滑筋弛緩剤 +臭化プロバンテリン	1	
三環系抗うつ剤(2 剤) +平滑筋弛緩剤(2 剤) +臭化プロバンテリン+その他(2 剤)	1	
計	8 例	6 例

*** : 併用薬の内訳
併用薬

	KW 群
キサンチン誘導体	2
キサンチン誘導体+抗アレルギー剤	1
キサンチン誘導体+抗アレルギー剤 + β_2 -刺激剤	1
キサンチン誘導体+風邪薬	1
β_2 -刺激剤	1
抗アレルギー剤+抗ヒスタミン剤	1
抗癲癇剤	1
抗癲癇剤+抗アレルギー剤	1
抗生物質	1
抗生物質+その他	4
風邪薬	5
その他	3
計	22 例

併用薬	IM 群
キサンチン誘導体+抗ヒスタミン剤 + β_2 -刺激剤	1
抗生物質	1
抗生物質+その他	1
風邪薬	6
その他	2
計	11 例

③ 全般改善度, 夜尿減少度

全般改善度を表ト-32 に, 1~2 週および 3~4 週の夜尿減少度を表ト-33, 表ト-34 に, 夜尿日数の推移を図ト-11 に示す。全般改善度は改善率で KW 群 47.3%, IM 群 52.7%であったが, 両群間に有意差はなかった。改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-5.4%, 90%信頼区間は(-16.3%, 5.6%)であった。夜尿減少度は投与 1~2 週, 3~4 週の時点で, IM 群の減少率がやや高かったが, 両群間に有意差はみられなかった。夜尿日数の推移は両群ともに観察期に対して有意な減少がみられたが, 各々の時点での両群間に有意差はなかった。

表ト-32 全般改善度

薬剤	全般改善度												合計	Wilcoxon 二標本 検 定	改善率		χ ² 検定 「改善」 以上 vs 「やや改 善」 以下	改善率(「改善」 以上)の差 △(KW-IM) (90%信頼区間)
	著明 改善		改善		やや 改善		不変		悪化		判定 不能				「改善」 以上			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%		
KW 群	16	14.3	37	33.0	22	19.6	30	26.8	5	4.5	2	1.8	112	p=0.561 N.S.	53	47.3	p=0.504 N.S.	△-5.4% (-16.3%, 5.6%)
IM群	18	16.1	41	36.6	18	16.1	27	24.1	6	5.4	2	1.8	112		59	52.7		

N.S. : Not Significant

表ト-33 夜尿減少度(1~2 週)

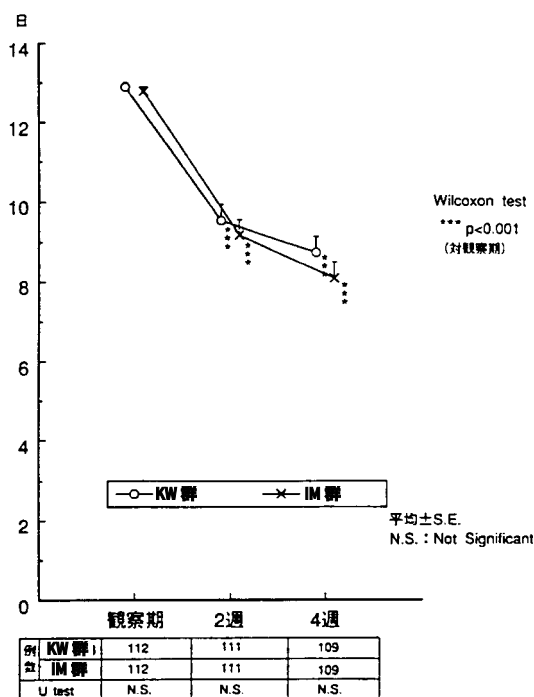
薬剤	夜尿減少度(1~2 週)										合計	Wilcoxon 二標本 検 定	減少率		χ ² 検定 「減少」以上 vs 「やや減少」 以下
	著明減少		減少		やや減少		不変		増加				「減少」 以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	12	10.8	19	17.1	20	18.0	51	45.9	9	8.1	111	p=0.794 N.S.	31	27.9	p=0.882 N.S.
IM 群	7	6.3	26	23.4	19	17.1	54	48.6	5	4.5	111		33	29.7	

N.S. : Not Significant

表ト-34 夜尿減少度(3~4 週)

薬剤	夜尿減少度(3~4 週)										合計	Wilcoxon 二標本 検 定	減少率		χ ² 検定 「減少」以上 vs 「やや減少」 以下
	著明減少		減少		やや減少		不変		増加				「減少」以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	11	10.1	32	29.4	19	17.4	42	38.5	5	4.6	109	p=0.318 N.S.	43	39.4	p=0.680 N.S.
IM群	16	14.7	31	28.4	22	20.2	36	33.0	4	3.7	109		47	43.1	

N.S. : Not Significant



図ト-11 夜尿日数の推移

④ 概括安全度

概括安全度を表ト-35 に示す。KW 群、IM 群の両群間に有意差はなかった。

表ト-35 概括安全度

薬剤	概括安全度										合計	Wilcoxon 二標本 検 定	安全率		χ ² 検定 問題なし vs 問題あり	問題 発現率 (%)
	問題なし		ほぼ安全		多少 問題あり		かなり 問題あり		判定不能				問題なし			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%		
KW 群	104	86.7	12	10.0	3	2.5	1	0.8	0	0.0	120	p=0.934 N.S.	104	86.7	p=0.959 N.S.	13.3
IM 群	101	85.6	12	10.2	2	1.7	2	1.7	1	0.8	118		101	85.6		13.6

N.S.: Not Significant

⑤ 患者の総合的印象, 有用度

患者の総合的印象を表ト-36 に、有用度を表ト-37 に示す。有効率(「良い」以上)、有用率(「有用」以上)で IM 群が KW 群に比べてやや高かったが、両群間に有意差はなかった。

表ト-36 患者の総合的印象

薬剤	患者の総合的印象												合計	Wilcoxon 二標本 検 定	有効率		χ ² 検定 「良い」以上 vs 「少し良い」 以下
	大変良い		良い		少し良い		どちらとも 言えない		悪い		わからない				「良い」 以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	18	16.1	32	28.6	30	26.8	27	24.1	3	2.7	2	1.8	112	p=0.847 N.S.	50	44.6	p=0.893 N.S.
IM 群	21	18.8	31	27.7	23	20.5	30	26.8	6	5.4	1	0.9	112		52	46.4	

N.S.: Not Significant

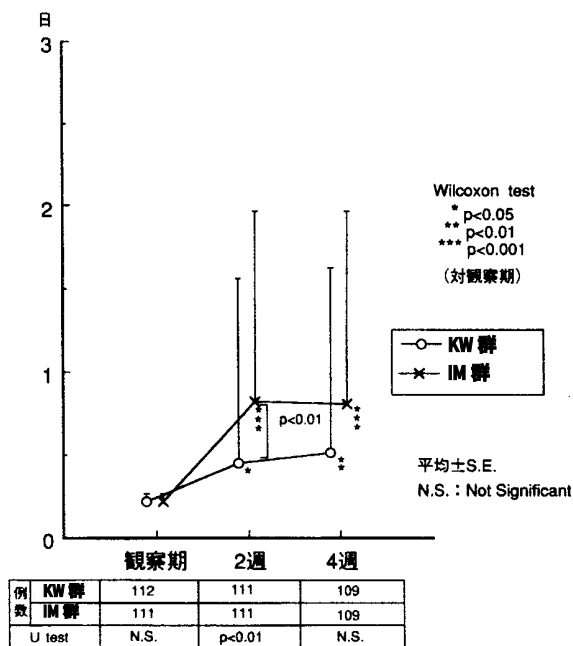
表ト-37 有 用 度

薬 剤	有 用 度												合計	Wilcoxon 二標本 検 定	有用率		χ ² 検定 「有用」以上 vs 「やや有用」 以下
	極めて 有用		有用		やや有用		有用とは思 われない		好ましく ない		判定不能				「有用」 以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	14	12.2	36	31.3	27	23.5	34	29.6	2	1.7	2	1.7	115	p=0.714 N.S.	50	43.5	p=0.603 N.S.
IM 群	13	11.5	41	36.3	24	21.2	29	25.7	4	3.5	2	1.8	113		54	47.8	

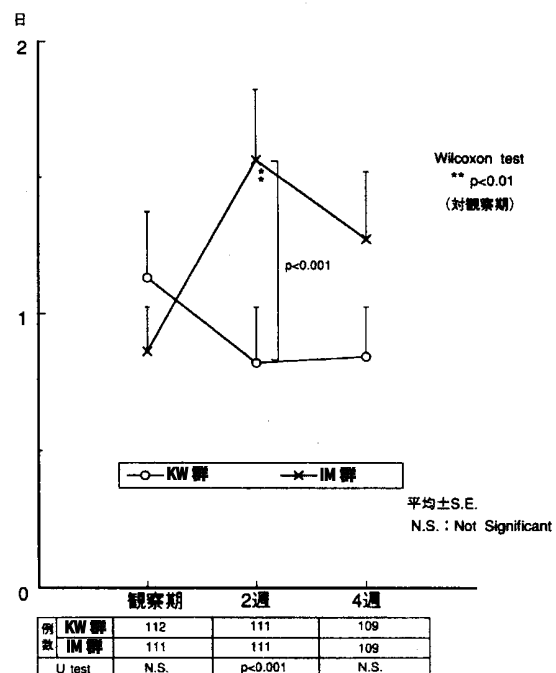
N.S. : Not Significant

⑥ 覚醒排尿

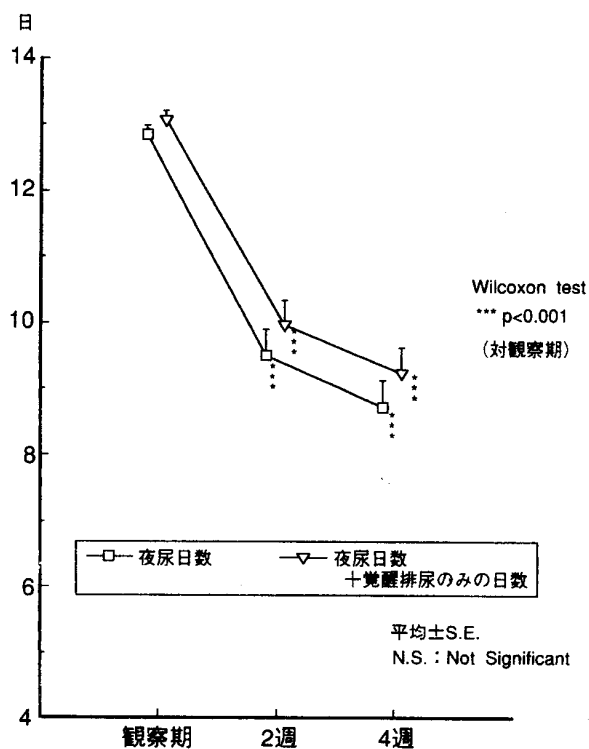
覚醒排尿は小児にとって正常な眠りを妨げ、心身の発育上好ましいことでなく、完全な夜尿消失とみない考え方がある。そこで、図ト-12のごとく、覚醒排尿のみの日数の推移をみると、IM群はこの増加が投与開始後早期より著明にみられるのに対して、KW群ではわずかな増加であった。また、図ト-13に示されるように、KW群は、観察期に夜尿と覚醒排尿の両方がみられる日数を投与開始後早期から減少させる傾向がみられたが、IM群は逆にこれらを有意に増加させた。したがって、IM群は図ト-12の覚醒排尿のみの日数の増加も合わせ、夜間の覚醒排尿を増加させるが、KW群には覚醒排尿を増加させる作用は小さいといえる。「覚醒排尿のみの日数」を夜尿日とみなした場合の夜尿日数の推移を覚醒排尿を夜尿とみない場合の「夜尿日数」の推移と比較した。KW群を図ト-14-1に、IM群を図ト-14-2に示した。両群共に観察期に対して夜尿日数の有意な減少がみられたが、2週後および4週後の「夜尿日数」と「夜尿日数+覚醒排尿のみの日数」の開きはIM群がKW群に比較してやや大きかった。したがって、夜尿減少効果に対するKW群の覚醒排尿の影響はIM群に比較して少ないといえる。



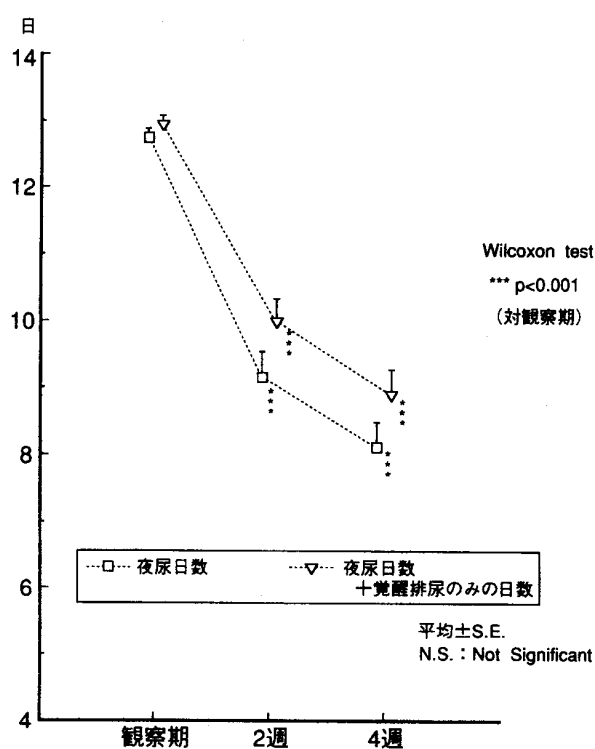
図ト-12 覚醒排尿のみの日数



図ト-13 一晩に夜尿と覚醒排尿の両方があった日の日数



図ト-14-1 「夜尿日数」と「夜尿日数+覚醒排尿のみの日数」の推移 (KW 群)



図ト-14-2 「夜尿日数」と「夜尿日数+覚醒排尿のみの日数」の推移 (IM 群)

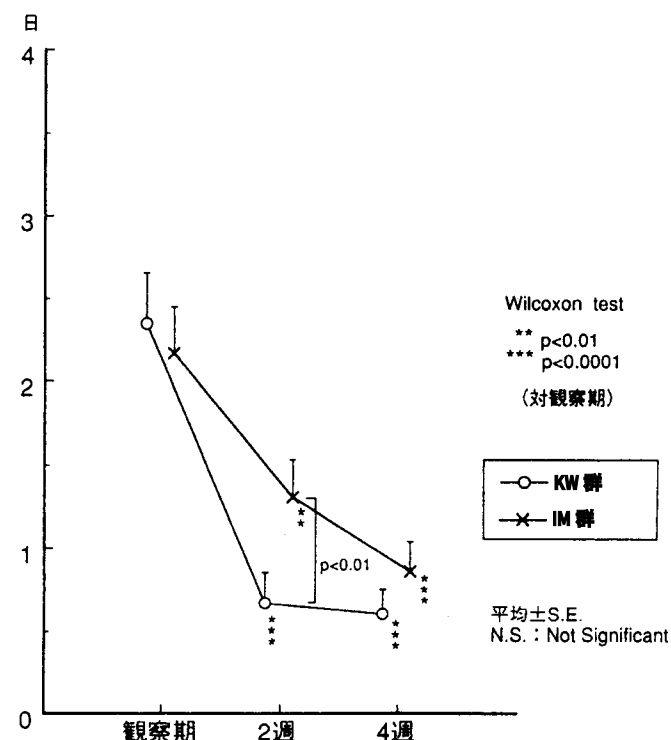
⑦ 夜尿時間帯

夜尿時間帯で就寝後 2 時間までの夜尿日数(寝入りばな夜尿)の推移を図ト-15 に示す。

KW 群は「寝入りばな夜尿」を投与早期より著明に減少させたが、IM 群の作用は緩徐であった。

「寝入りばな夜尿」は夜尿症の重症度の観点から、重症の段階とされ、「寝入りばな」の夜尿が消失して「明け方」だけの夜尿へ移行し、夜尿が軽症化すると考えられている。

「起床時まで」の夜尿日数は両群間の 2 週後、4 週後で両群間に有意な差がみられなかった。したがって、KW 群は IM 群に比較して投与早期より「寝入りばな」の夜尿を「明け方」の夜尿へ移行させていた。



例数	KW 群	112	111	109
	IM 群	112	111	109
U test		N.S.	p<0.01	N.S.

図ト-15 就寝後 2 時間までの夜尿日数の推移

⑧ 副作用, 臨床検査値異常変動

副作用を表ト-38 に, 臨床検査値異常変動を表ト-39-1 に示す。また, KW 群にて臨床検査値異常を示した症例の詳細を表ト-39-2 に示す。

両群間の発現率に差はなく, 種類にも共通した副作用がみられた。症状の重症度において KW 群は中等度 4 件で, 高度例はなく, IM 群は中等度 7 件, 高度 2 件の合計 9 件であり, KW 群の中等度以上の症例は IM 群の半分以下であった。また, 治験担当医師が治験薬との関連性を「あり」とした件数も IM 群 17 件に対して, KW 群 10 件で, KW 群の方が少なかった。

臨床検査値異常発現例は両群とも少数例で, 発現件数に差はみられなかった。

また, 表ト-40 に KW-8008 投与前後の血清 Na, 血清浸透圧の変動を示す。血清 Na は投与後に有意な低下がみられたが, 表ト-39 に示す 1 例(139→136mEq/L)が治験担当医師により異常変動と判断されたのみであった。血清浸透圧については本剤投与前後で有意な変動はみられなかったが, 表ト-39 に示す 1 例(270→240mOsm/kg)が治験担当医師により本剤と関連ある異常変動と判断された。

表ト-38 副作用症状発現率(程度別)

副作用症状	KW 群								IM 群								検 定	
	軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度		合計		1) 有無別で比較	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	2) 程度別で比較	
食 欲 不 振	①3	2.5	1	0.8			4	3.3	②3	2.5	①	0.8			4	3.4	2) p=0.981 N.S.	
嘔 気	3	2.5					3	2.5	②3	2.5			①	0.8	4	3.4	2) p=0.678 N.S.	
悪 心									1	0.8	①	0.8			2	1.7	—	
嘔 吐	1	0.8	1	0.8			2	1.7	①	0.8	①	0.8	①	0.8	3	2.5	2) p=0.633 N.S.	
下 痢			1	0.8			1	0.8									—	
腹 痛	2	1.7					2	1.7									—	
口 渴	①	0.8					1	0.8	1	0.8					1	0.8	—	
口 唇 が 渴 く									1	0.8					1	0.8	—	
め ま い									1	0.8					1	0.8	—	
頭 痛	2	1.7					2	1.7	③4	3.4					4	3.4	2) p=0.397 N.S.	
頭 重									①	0.8					1	0.8	—	
発 熱	2	1.7					2	1.7									—	
倦 怠 感	1	0.8					1	0.8									—	
眠 気	①	0.8					1	0.8	①	0.8	①	0.8			2	1.7	—	
不 眠	①	0.8					1	0.8									—	
浅 眠	①	0.8					1	0.8									—	
頭 を 振 る	①	0.8					1	0.8									—	
鼻 出 血	①	0.8	1	0.8			2	1.7	1	0.8					1	0.8	—	
鼻 閉									1	0.8	1	0.8			2	1.7	—	
鼻 汁									1	0.8	1	0.8			2	1.7	—	
鼻 粘 膜 刺 激	①	0.8					1	0.8			①	0.8			1	0.8	—	
顔面・足の浮腫	①	0.8					1	0.8									—	
顔が少しむくむ	①	0.8					1	0.8									—	
眼 瞼 部 腫 脹	1	0.8					1	0.8									—	
眼 瞼 部 発 赤	1	0.8					1	0.8									—	
程度別発現件数	25	86.2	4	13.8	0	0.0	29		20	69.0	7	24.1	2	6.9	29		—	
総症例数	120								118								—	
発現件数	29(24.2%)								29(24.6%)								—	
発現例数	16(13.3%)								16(13.6%)								1) p=1.000 N.S.	

○内数値は, 治験薬との関連性ありとされた件数

N.S.: Not Significant

1) χ^2 検定は, 補正(0.5)で検定

2) Wilcoxon 二標本検定は, 修正(0.5)なしで検定

表ト-39-1 臨床検査値異常発現件数

臨床検査項目	KW 群			IM 群		
	検査例数	異 常		検査例数	異 常	
	n	n	%	n	n	%
白血球数, 減少 (/mm ³)	111			108	1	0.9
好中球, 減少 (%)	105			106	1	0.9
好酸球, 増加 (%)	105			106	3	2.8
リンパ球, 増加 (%)	105			106	2	1.9
ヘモグロビン, 減少 (g/dL)	111	1	0.9	108		
血小板数, 減少 (/mm ³)	111	1	0.9	108		
LDH, 上昇 (U)	109	1	0.9	108		
総コレステロール, 上昇 (mg/dL)	106			105	1	1.0
血清 Na, 低下 (mEq/L)	110	1	0.9	107		
血清浸透圧, 低下 (mOsm/kg)	102	①	1.0	91		
尿蛋白, 疑陽性化	105	1	1.0	103		
全体*	112	5	4.5	111	6	5.4

○内数値は、治験薬との関連性ありとされた件数

*: KW-8008 vs イミプラミン(χ^2 検定) ; p=0.988, Not Significant

表ト-39-2 KW 群にて臨床検査値異常を示した症例の詳細

症例 番号	性 年齢	項目	前値		後値		追跡値 (投与終了日 からの日数)		関 連 性	合併症 担当医師コメント
	男 □歳	LDH (U)	310	正	500	異	258 (29 日目)	正	不明	鼻炎（アレルギー性） LDH 高値は本治験との関連性は 不明。その後、正常となっている。
	男 1□歳	ヘモグロビン (g/dL)	12.7	正	10.9	異	11.1 (87 日目)	異	不明	鼻炎（アレルギー性） 追跡値は軽度改善しているが、現 在も貧血を認め、治験薬終了後 3 カ月後も貧血があるので、関連性 は不明である。
	男 1□歳	血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	25.0	正	9.6	異	—		不明	合併症なし 血小板数の後値は低値であるが、 薬剤との因果関係は不明。
	女 □歳	血清浸透圧 (mOsm/kg)	270	正	240	異	—		あり	合併症なし 投与後、血清浸透圧がやや低値を 示したが、自覚症状等に特に問題 はなかった。
	女 □歳	血清ナトリウム (mEq/L)	139	正	136	異	—		不明	合併症なし 血清 Na, 尿蛋白は関連不明
		尿蛋白	—	正	±	異	—		不明	

—: データなし

表ト-40 血清 Na, 血清浸透圧の前後値比較

項 目	例 数	投与前 平均値±S.D.	投与後 平均値±S.D.	paired t-test
血清 Na (mEq/L)	72	140.39±2.11	139.87±2.16	*
血清浸透圧 (mOsm/kg)	62	283.76±6.11	283.53±8.281	N.S.

N.S. : Not Significant, * : $p < 0.05$

⑨ 層別解析

表ト-41 に層別解析結果を示す。KW 群は、10 歳以上の年齢層、10 歳以上の機能的最大膀胱容量が 250mL 以上の層、観察期の夜尿翌朝尿浸透圧の低い層($\leq 800\text{mOsm/L}$)で高い改善率が得られたが、一方 IM 群は、6～9 歳の年齢層、6～9 歳の機能的最大膀胱容量が 200mL 未満の層、観察期の夜尿翌朝尿浸透圧の高い層($\geq 801\text{mOsm/L}$)で高い改善率が得られるなど、両薬剤の作用の違いがみられた。しかし、いずれの背景因子においても両群間に有意差を示すものはなかった。

⑩ 患者背景の調整解析結果

患者背景の性別、合併症の有無、前治療歴(薬物)の有無、併用薬使用の有無に偏りがみられたので、これらの偏りが今回の試験の有効性評価にどのように影響したかを検討するとともに、表ト-28 に記載した検定方法の手順に従って調整解析を実施した。

但し、患者背景で偏りのみられた因子のうち前治療歴(薬物)については、前治療薬使用期間が 1 年以上前に遡る症例が見られたことから、臨床評価上より重要な因子と考えられる併用薬使用の有無を代表させることとした。

患者背景を調整しない場合の改善率(「改善」以上)の差の点推定値は-5.4%で、その 90%信頼区間は(-16.3%, 5.6%)であった。

そこで、患者背景で偏りのみられた「性別」、「合併症の有無」、「併用薬使用の有無」について調整を行う前提条件として各々の患者背景またはその組み合わせた患者背景と薬剤と効果の 3 因子交互作用の有無を確認するため、一般的方法である Mantel-Haenszel 法に対しての Breslow-Day test を、拡張 Mantel 法に対して対応する Interaction の検定を用い検討した。その結果、各々の患者背景と薬剤と効果との間、患者背景の各々 2 因子毎の組み合わせと薬剤と効果との間、「性別、合併症の有無、併用薬使用の有無」の 3 因子と薬剤と効果の間のいずれにも交互作用は認められなかった。表ト-42-1 に 1 因子での結果を示した。

Gart & Nam の方法の前提条件として尤度比検定により、上述した患者背景の 1 因子、2 因子、3 因子のそれぞれについて薬剤との間に交互作用がないことを確認した後、手順に従って各薬剤群の調整した改善率の差の 90%信頼区間を解析した。

その結果、各 1 因子では

- a. 性別：調整しない場合の男児における改善率は KW 群 47.2%(42/89 例)、IM 群 51.9%(40/77 例)、女児における改善率は KW 群 47.8%(11/23 例)、IM 群 54.3%(19/35 例)といずれも IM 群がやや高い

改善率を示したが、両群とも男女ではほとんど同率であった。調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-5.2%となり、その 90%信頼区間は、(-16.2%, 5.9%)となった。

- b. 合併症の有無：調整しない場合の合併症「なし」の改善率は、KW 群 48.9%(46/94 例)、IM 群 53.8%(57/106 例)、合併症「あり」の改善率は、KW 群 38.9%(7/18 例)、IM 群 33.3%(2/6 例)であった。調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-3.9%となり、その 90%信頼区間は、(-15.1%, 7.2%)となった。
- c. 併用薬使用の有無：調整しない場合の併用薬「なし」の改善率は、KW 群 51.1%(46/90 例)、IM 群 54.5%(55/101 例)、併用薬「あり」の改善率は、KW 群 31.8%(7/22 例)、IM 群 36.4%(4/11 例)であった。調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-3.5%となり、その 90%信頼区間は、(-14.5%, 7.5%)となった。

次に 2 因子の調整結果は下記のようになった。なお、いずれの組み合わせも薬剤との間に交互作用は認められなかった。

- d. 「性別」と「合併症の有無」では調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-4.2%、その 90%信頼区間は(-15.4%, 7.0%)となった。
- e. 「性別」と「併用薬使用の有無」では調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-3.0%、その 90%信頼区間は(-14.0%, 8.0%)となった。
- f. 「合併症の有無」と「併用薬使用の有無」では調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-3.2%、その 90%信頼区間は(-14.3%, 7.9%)となった(表ト-42-2)。

以上の結果より、「併用薬使用の有無」との組み合わせの偏りが最も有効性評価に影響していることが示唆された。

次に、「性別」「合併症の有無」「併用薬使用の有無」の 3 因子を調整因子として調整解析を実施した。症例数の極端に小さい層が生じ、最尤推定法の適用には注意が必要である。そこで(女、合併症あり、併用薬使用あり)、(女、合併症なし、併用薬使用あり)の組み合わせを除いた 6 層として調整解析を実施した。その結果、層と薬剤との間に交互作用は認められず、調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は-3.2%、90%信頼区間は(-14.5%, 8.0%)となった(表ト-42-3)。

表ト-41 層別解析 全般改善度採用例

背景因子		薬 剤	著明改善		改 善		やや改善		不 変		悪 化		判定不能		合 計	改善率 (「改善」以上)		検 定	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		Wilcoxon 二標本検定	χ ² 「改善」以上 vs「やや改 善」以下		
性 別	男	KW	12	13.5	30	33.7	17	19.1	25	28.1	3	3.4	2	2.2	89	42	47.2	p=0.801	p=0.649
		IM	12	15.6	28	36.4	10	13.0	20	26.0	5	6.5	2	2.6	77	40	51.9	N.S.	N.S.
	女	KW	4	17.4	7	30.4	5	21.7	5	21.7	2	8.7			23	11	47.8	p=0.582	p=0.831
		IM	6	17.1	13	37.1	8	22.9	7	20.0	1	2.9			35	19	54.3	N.S.	N.S.
年 齢 (歳)	6～9	KW	6	9.7	16	25.8	14	22.6	22	35.5	2	3.2	2	3.2	62	22	35.5	p=0.322	p=0.190
		IM	10	15.2	22	33.3	10	15.2	19	28.8	4	6.1	1	1.5	66	32	48.5	N.S.	N.S.
	10～14	KW	10	20.0	21	42.0	8	16.0	8	16.0	3	6.0			50	31	62.0	p=0.842	p=0.903
		IM	8	17.4	19	41.3	8	17.4	8	17.4	2	4.3	1	2.2	46	27	58.7	N.S.	N.S.
合併症の 有無	なし	KW	13	13.8	33	35.1	18	19.1	25	26.6	4	4.3	1	1.1	94	46	48.9	p=0.605	p=0.588
		IM	18	17.0	39	36.8	16	15.1	26	24.5	6	5.7	1	0.9	106	57	53.8	N.S.	N.S.
	あり	KW	3	16.7	4	22.2	4	22.2	5	27.8	1	5.6	1	5.6	18	7	38.9	p=0.935	p=1.000
		IM			2	33.3	2	33.3	1	16.7			1	16.7	6	2	33.3	N.S.	N.S.
前治療歴の 有無 (薬物療法)	なし	KW	10	17.9	17	30.4	9	16.1	18	32.1	2	3.6			56	27	48.2	p=0.755	p=0.982
		IM	13	18.1	23	31.9	12	16.7	18	25.0	4	5.6	2	2.8	72	36	50.0	N.S.	N.S.
	あり	KW	6	10.7	20	35.7	13	23.2	12	21.4	3	5.4	2	3.6	56	26	46.4	p=0.564	p=0.388
		IM	5	12.5	18	45.0	6	15.0	9	22.5	2	5.0			40	23	57.5	N.S.	N.S.
併用薬使用 の有無	なし	KW	13	14.4	33	36.7	18	20.0	23	25.6	2	2.2	1	1.1	90	46	51.1	p=0.887	p=0.751
		IM	16	15.8	39	38.6	16	15.8	23	22.8	6	5.9	1	1.0	101	55	54.5	N.S.	N.S.
	あり	KW	3	13.6	4	18.2	4	18.2	7	31.8	3	13.6	1	4.5	22	7	31.8	p=0.485	p=1.000
		IM	2	18.2	2	18.2	2	18.2	4	36.4			1	9.1	11	4	36.4	N.S.	N.S.
対照観察期 の夜尿頻度 (日数)	10～13	KW	12	21.1	21	36.8	6	10.5	12	21.1	5	8.8	1	1.8	57	33	57.9	p=0.791	p=0.822
		IM	12	18.5	28	43.1	7	10.8	11	16.9	5	7.7	2	3.1	65	40	61.5	N.S.	N.S.
	14	KW	4	7.3	16	29.1	16	29.1	18	32.7			1	1.8	55	20	36.4	p=0.893	p=0.829
		IM	6	12.8	13	27.7	11	23.4	16	34.0	1	2.1			47	19	40.4	N.S.	N.S.
対照観察期 の夜尿翌朝 尿浸透圧 (mOsm/L)	～800	KW	10	22.7	16	36.4	9	20.5	7	15.9	1	2.3	1	2.3	44	26	59.1	p=0.397	p=0.288
		IM	11	22.9	11	22.9	12	25.0	10	20.8	2	4.2	2	4.2	48	22	45.8	N.S.	N.S.
	801～	KW	6	9.1	21	31.8	13	19.7	21	31.8	4	6.1	1	1.5	66	27	40.9	p=0.229	KW<IM p=0.078 +
		IM	7	11.3	29	46.8	5	8.1	17	27.4	4	6.5			62	36	58.1	N.S.	
	未測定	KW							2	100.0					2	0		p=0.102	p=1.000
		IM			1	50.0	1	50.0							2	1	50.0	N.S.	N.S.
対照観察期 の夜尿 翌朝尿比重	～1.022	KW	9	20.9	9	20.9	10	23.3	12	27.9	2	4.7	1	2.3	43	18	41.9	p=0.716	p=0.611
		IM	11	20.0	16	29.1	12	21.8	13	23.6	3	5.5			55	27	49.1	N.S.	N.S.
	1.023～	KW	6	10.9	18	32.7	10	18.2	17	30.9	3	5.5	1	1.8	55	24	43.6	p=0.724	p=0.512
		IM	4	8.7	20	43.5	5	10.9	13	28.3	3	6.5	1	2.2	46	24	52.2	N.S.	N.S.
	未測定	KW	1	7.1	10	71.4	2	14.3	1	7.1					14	11	78.6	p=0.379	p=1.000
		IM	3	27.3	5	45.5	1	9.1	1	9.1			1	9.1	11	8	72.7	N.S.	N.S.
機能的 最大膀胱 容量 (mL)	200 未満 (6～9 歳)	KW	2	4.8	10	23.8	11	26.2	15	35.7	2	4.8	2	4.8	42	12	28.6	p=0.322	p=0.165
		IM	8	16.3	14	28.6	6	12.2	17	34.7	3	6.1	1	2.0	49	22	44.9	N.S.	N.S.
	200 以上 (6～9 歳)	KW	4	20.0	6	30.0	3	15.0	7	35.0					20	10	50.0	p=0.484	p=0.680
		IM	2	12.5	8	50.0	4	25.0	2	12.5					16	10	62.5	N.S.	N.S.
	未測定 (6～9 歳)	IM									1	100.0			1	0		—	—
	250 未満 (10 歳～)	KW	6	18.2	12	36.4	5	15.2	7	21.2	3	9.1			33	18	54.5	p=0.411	p=0.803
		IM	6	18.2	14	42.4	6	18.2	6	18.2			1	3.0	33	20	60.6	N.S.	N.S.
	250 以上 (10 歳～)	KW	3	18.8	9	56.3	3	18.8	1	6.3					16	12	75.0	p=0.215	p=0.424
		IM	2	15.4	5	38.5	2	15.4	2	15.4	2	15.4			13	7	53.8	N.S.	N.S.
	未測定 (10 歳～)	KW	1	100.0											1	1	100.0	—	—

N.S. : Not Significant, + : p<0.01

・ χ^2 検定は、補正(0.5)ありで検定

・ Wilcoxon の二標本検定は、修正(0.5)なしで検定

表ト-42-1 Mantel-Haenszel 法(Breslow-Day test), 拡張 Mantel 法(Interaction)による背景因子の調整

背景因子		薬剤	全般改善度							合計	Wilcoxon 二標本検定	改善率		χ ² 検定 「改善」以上 vs 「やや改善」 以下	背景因子の調整			
			著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	n			%	「改善」以上 vs 「やや改善」 以下		Interaction の検定	拡張 Mantel 法		
													Breslow- Day test				Mantel- Haenszel 法	
性 別	男	KW 群	12	30	17	25	3	2	89	p=0.801 N.S.	42	47.2	p=0.649 N.S.	p=0.912 N.S.	KW:IM p=0.527 N.S.	p=0.730 N.S.	KW:IM p=0.619 N.S.	
		IM群	12	28	10	20	5	2	77		40	51.9						
	女	KW 群	4	7	5	5	2		23	p=0.582 N.S.	11	47.8	p=0.831 N.S.					
		IM群	6	13	8	7	1		35		19	54.3						
合併症の 有無	なし	KW 群	13	33	18	25	4	1	94	p=0.605 N.S.	46	48.9	p=0.588 N.S.	p=0.672 N.S.	KW:IM p=0.653 N.S.	p=0.948 N.S.	KW:IM p=0.604 N.S.	
		IM群	18	39	16	26	6	1	106		57	53.8						
	あり	KW 群	3	4	4	5	1	1	18	p=0.935 N.S.	7	38.9	p=1.000 N.S.					
		IM群		2	2	1		1	6		2	33.3						
併用薬使用 の有無	なし	KW 群	13	33	18	23	2	1	90	p=0.887 N.S.	46	51.1	p=0.751 N.S.	p=0.934 N.S.	KW:IM p=0.699 N.S.	p=0.548 N.S.	KW:IM p=0.701 N.S.	
		IM群	16	39	16	23	6	1	101		55	54.5						
	あり	KW 群	3	4	4	7	3	1	22	p=0.485 N.S.	7	31.8	p=1.000 N.S.					
		IM群	2	2	2	4		1	11		4	36.4						

N.S. : Not Significant
 ・ Wilcoxon の二標本検定は、修正(0.5)なしで検定
 ・ χ²検定は、補正(0.5)ありで検定

表ト-42-2 「合併症の有無と併用薬使用の有無」の 2 因子による調整結果

合併症の 有無	併用薬使用 の有無	薬剤	全般改善度 (調整前の改善率)		交互作用の 尤度比検定	調整後 改善率の差 Δ (KW-IM) (90%信頼区間) ¹⁾
			「改善」 以上例数/採用例数	%		
なし	なし	KW 群	42/84	50.0	p=0.742 N.S.	Δ -3.2% (-14.3%, 7.9%)
		IM 群	54/98	55.1		
	あり	KW 群	4/10	40.0		
		IM 群	3/8	37.5		
あり	なし	KW 群	4/6	66.7		
		IM 群	1/3	33.3		
	あり	KW 群	3/12	25.0		
		IM 群	1/3	33.3		

N.S. : Not Significant

1) Mantel-Haenszel のモデルによる最尤推定法

表ト-42-3 「性別と合併症の有無と併用薬使用の有無」の3因子による調整結果

性別	合併症の有無	併用薬使用の有無	薬剤	全般改善度 (調整前の改善率)		交互作用の 尤度比検定	調整後 改善率の差 Δ(KW-IM) (90%信頼区間) ¹⁾
				「改善」以上 例数/採用例数	%		
男	なし	なし	KW 群	34/68	50.0	p=0.591 N.S.	Δ -3.2% (-14.5%, 8.0%)
			IM 群	35/67	52.2		
		あり	KW 群	4/8	50.0		
			IM 群	3/5	60.0		
	あり	なし	KW 群	2/2	100.0		
			IM 群	1/2	50.0		
		あり	KW 群	2/11	18.2		
			IM 群	1/3	33.3		
女	なし	なし	KW 群	8/16	50.0	p=0.591 N.S.	Δ -3.2% (-14.5%, 8.0%)
			IM 群	19/31	61.3		
		あり*	KW 群	0/2	0.0		
			IM 群	0/3	0.0		
	あり	なし	KW 群	2/4	50.0		
			IM 群	0/1	0.0		
		あり*	KW 群	1/1	100.0		
			IM 群	0/0	0.0		

N.S. : Not Significant

1) Mantel-Haenszel のモデルによる最尤推定法

*：例数が少ないため解析から除外した。

〔夜間尿浸透圧低下型の解析〕

夜尿症の病因について、従来より夜尿症の中に、生理的にみられる夜間睡眠中の抗利尿ホルモンの分泌が不十分なための夜間多尿が原因となる夜尿症の存在が知られ、第Ⅱ相臨床試験においても本剤の有効性が確かめられている。したがって、起床時の尿浸透圧、尿比重の測定にて比較的簡便に分類可能な「夜間尿浸透圧低下型」として解析を行った。

以下に「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 $\leq 800\text{mOsm/L}$ あるいは平均比重 ≤ 1.022)での解析結果を示す。

① 患者背景(夜間尿浸透圧低下型)

夜間尿浸透圧低下型での全般改善度採用例の患者背景を表ト-43 に示す。性別に偏り(KW 群に男が多い)がみられた。

表ト-43 「夜間尿浸透圧低下型」患者背景(全般改善度採用例)(1)

背景因子		KW 群		IM 群		検 定
		n	%	n	%	
総症例数	—	54		61		—
性 別	男	47	87.0	40	65.5	p=0.014 ¹⁾ *
	女	7	13.0	21	34.4	
年 齢 (歳)	6～9	28	51.9	34	55.7	p=0.508 ²⁾ N.S.
	10～13	26	48.1	27	44.3	
	Mean (S.D.) min～max	9.3(1.59) 6～13		9.1(1.19) 6～13		
合 併 症 の 有 無	なし	45	83.3	57	93.4	p=0.157 ¹⁾ N.S.
	あり	9	16.7	4	6.6	
前 治 療 歴 の 有 無 (薬物療法)	なし	26	48.1	37	60.7	p=0.247 ¹⁾ N.S.
	あり**	28	51.9	24	39.3	
併用薬使用の有無	なし	46	85.2	55	90.2	p=0.597 ¹⁾ N.S.
	あり***	8	14.8	6	9.8	
対 照 観 察 期 の 夜 尿 頻 度 (日数)	10～13	30	55.6	36	59.0	p=0.762 ²⁾ N.S.
	14	24	44.4	25	41.0	
	Mean (S.D.) min～max	12.8(1.36) 10～14		12.7(1.38) 10～14		
対 照 観 察 期 の 夜尿翌朝尿浸透圧 (mOsm/L)	～800	44	81.5	48	78.7	p=0.566 ²⁾ N.S.
	801～	10	18.5	13	21.3	
	Mean (S.D.) min～max	705.5(112.1) 447～888		692.3(117.8) 406～883		
対 照 観 察 期 の 夜尿翌朝尿比重	～1.022	43	79.6	55	90.2	p=0.526 ²⁾ N.S.
	1.023～	2	3.7	1	1.6	
	未測定	9	16.7	5	8.2	
	Mean (S.D.) min～max	1.019(0.003) 1.011～1.024		1.018(0.003) 1.011～1.023		
機 能 的 最 大 膀 胱 容 量 (mL)	200 未満(6～9 歳)	16	29.6	25	41.0	p=0.263 ²⁾ N.S.
	200 以上(6～9 歳)	12	22.2	9	14.8	
	Mean (S.D.) min～max	174.5(54.71) 100～280		162.2(66.56) 70～350		
	250 未満(10 歳～)	15	27.8	19	31.1	p=0.195 ²⁾ N.S.
	250 以上(10 歳～)	10	18.5	8	13.1	
	未測定 (10 歳～)	1	1.9			
	Mean (S.D.) min～max	236.7(78.93) 125～425		213.5(80.87) 120～450		

表ト-43 「夜間尿浸透圧低下型」患者背景(全般改善度採用例)(2)

背景因子		KW 群		IM 群		検 定
		n	%	n	%	
日中の排尿回数	7 回未満 (6～9 歳)	26	48.1	27	44.3	p=0.988 ²⁾ N.S.
	7 回以上 (6～9 歳)	2	3.7	6	9.8	
	未測定 (6～9 歳)			1	1.6	
	Mean (S.D.) min～max	4.9(1.38) 2～9		5.1(1.71) 3～9		
	6 回未満 (10 歳～)	20	37.0	18	29.5	p=0.315 ²⁾ N.S.
	6 回未満 (10 歳～)	5	9.3	9	14.8	
	未測定 (10 歳～)	1	1.9			
	Mean (S.D.) min～max	4.7(1.26) 3～7.7		5.0(1.22) 3.3～8		

N.S. : Not Significant * : p<0.15

1) : χ^2 検定は, 補正(0.5)ありで検定

2) : Wilcoxon 二標本検定は, 修正(0.5)なしで検定

** : 前治療薬の内訳

単剤	KW 群	IM 群
平滑筋弛緩剤	2	1
塩酸オキシブチニン	(2)	(1)
三環系抗うつ剤	9	6
塩酸イミプラミン	(4)	(5)
塩酸アミトリプチリン	(5)	(1)
塩酸クロミプラミン		
DDAVP		2
その他	4	1
漢方製剤	(3)	
薬剤名不明	(1)	(1)
計	15 例	10 例

2 剤	KW 群	IM 群
三環系抗うつ剤(2 剤)	2	1
三環系抗うつ剤+平滑筋弛緩剤	3	4
三環系抗うつ剤+DDAVP	1	1
三環系抗うつ剤+その他	2	1
DDAVP+平滑筋弛緩剤	1	1
DDAVP+その他		1
その他(2 剤)	1	1
計	10 例	10 例

3 剤以上	KW 群	IM 群
三環系抗うつ剤(3 剤)	1	1
三環系抗うつ剤(2 剤)+平滑筋弛緩剤		1
三環系抗うつ剤(2 剤)+塩酸テロジリン		1
三環系抗うつ剤(2 剤)+DDAVP	1	
三環系抗うつ剤+DDAVP+平滑筋弛緩剤		1
三環系抗うつ剤(2 剤) +平滑筋弛緩剤(2 剤)+臭化プロパンテリン +その他(2 剤)	1	
計	3 例	4 例

*** : 併用薬の内訳

併用薬	KW 群
キサンチン誘導体	1
キサンチン誘導体 +抗アレルギー剤 + β_2 -刺激剤	1
β_2 -刺激剤	1
抗生物質	1
抗生物質+その他	1
風邪薬	3
計	8 例

併用薬	IM 群
キサンチン誘導体 +抗ヒスタミン剤 + β_2 -刺激剤	1
風邪薬	2
抗生物質	1
抗生物質+その他	1
その他	1
計	6 例

② 全般改善度、夜尿減少度(夜間尿浸透圧低下型)

夜間尿浸透圧低下型での全般改善度を表ト-44-1 に、患者背景で偏りのみられた「性別」による調整結果を表ト-44-2 および表ト-44-3 に、1～2 週および 3～4 週の夜尿減少度を表ト-45、表ト-46 に、夜尿日数の推移を図ト-16 に示す。全般改善度は改善率(「改善」以上)で KW 群 51.9%, IM 群は 47.5%であったが、両群間に有意差はなかった(表ト-44-1)。

前述の患者背景で性別において、KW 群に男性が多く(KW 群 47 例, IM 群 40 例), IM 群に女性が多い(KW 群 7 例, IM 群 21 例)偏りがみられたので、表ト-28 の検定方法に記載した手順に従って、調整解析を行った。性別と薬剤と効果の 3 因子交互作用を一般的方法である Mantel-Haenszel 法に対しての Breslow-Day test を、拡張 Mantel 法に対して対応する Interaction の検定を用い検討したところ、交互作用は認められなかった(表ト-44-2)。

Gart & Nam の方法の前提条件として、尤度比検定により、「性別」と薬剤との間に交互作用がないことを確認した後、手順に従って各薬剤群の調整した改善率の差の 90%信頼区間を解析した。その結果、調整後の改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は 8.1%(KW 群 53.9%, IM 群 45.8%), 90%信頼区間は(-7.5%, 23.7%)となり、KW 群の効果は IM 群に比べて 10%を超えて劣ることはないという結果が得られた(表ト-44-3)。なお、性別を調整しない場合は、改善率の差(KW 群-IM 群)の点推定値は 4.3%, 90%信頼区間は(-11.0%, 19.4%)であった。

夜尿減少度は投与 1～2 週, 3～4 週の時点で KW 群の減少率がやや高かったが、両群間に有意差はみられなかった。夜尿日数の推移は両群ともに観察期に対して有意な減少がみられたが、各々の時点で両群間に有意差はなかった。

表ト-44-1 「夜間尿浸透圧低下型」全般改善度

薬剤	全般改善度												合計	Wilcoxon 二標本 検 定	改善率		χ ² 検定 「改善」以上 vs 「やや改善」 以下
	著明改善		改善		やや改善		不変		悪化		判定不能				「改善」 以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	11	20.4	17	31.5	11	20.4	12	22.2	2	3.7	1	1.9	54	p=0.739 N.S.	28	51.9	p=0.784 N.S.
IM 群	12	19.7	17	27.9	13	21.3	14	23.0	3	4.9	2	3.3	61		29	47.5	

N.S.: Not Significant

表ト-44-2 「夜間尿浸透圧低下型」Mantel-Haenszel 法(Breslow-Day test),
拡張 Mantel 法(Interaction)による背景因子の調整

背景因子		薬剤	全般改善度							合計	Wilcoxon 二標本検定	改善率		χ ² 検定 「改善」以上 vs 「やや改善」 以下	背景因子の調整			
			著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	n			%	「改善」以上 vs 「やや改善」以下		Interaction の検定	拡張 Mantel 法		
													Breslow- Day test				Mantel- Haenszel 法	
性 別	男	KW 群	10	13	10	11	2	1	47	p=0.631 N.S.	23	48.9	p=0.701 N.S.	p=0.688 N.S.	KW:IM p=0.471 N.S.	p=0.912 N.S.	KW:IM p=0.554 N.S.	
		I M 群	8	9	8	11	2	2	40		17	42.5						
	女	KW 群	1	4	1	1			7	p=0.717 N.S.	5	71.4	p=0.823 N.S.					
		I M 群	4	8	5	3	1		21		12	57.1						

N.S.: Not Significant, +: p<0.1, *: p<0.05, **: p<0.01
・Wilcoxon の二標本検定は、修正(0.5)なしで検定
・ χ^2 検定は、補正(0.5)ありで検定

表ト-44-3 「夜間尿浸透圧低下型」 「性別」 の背景因子による調整結果

薬 剤	性 別	全般改善度 (調整前の改善率)		交互作用の 尤度比検定	全般改善度 (調整後の改善率)	調整後 改善率の差 Δ (KW-IM) (90%信頼区間) ¹⁾
		「改善」 以上 例数/採用例数	%			
KW 群	男	23/47	48.9	p=0.735 N.S.	53.9%	Δ 8.1% (-7.5%, 23.7%)
	女	5/7	71.4			
IM 群	男	17/40	42.5		45.8%	
	女	12/21	57.1			

N.S. : Not Significant

1) Mantel-Haenszel 型のモデルによる最尤推定法

表ト-45 「夜間尿浸透圧低下型」 夜尿減少度(1～2 週)

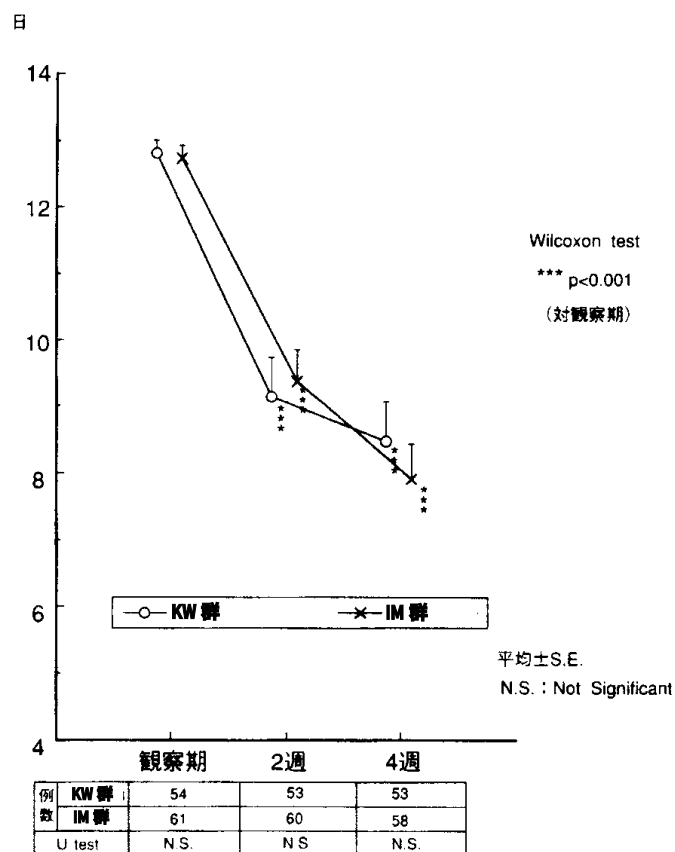
薬 剤	夜尿減少度(1～2 週)										合 計	Wilcoxon 二標本 検 定	減少率		χ ² 検定 「減少」以上 vs 「やや減少」 以下
	著明減少		減少		やや減少		不変		増加				「減少」以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	6	11.3	13	24.5	6	11.3	24	45.3	4	7.5	53	p=0.756 N.S.	19	35.8	p=0.294 N.S.
I M 群	3	5.0	12	20.0	15	25.0	27	45.0	3	5.0	60		15	25.0	

N.S. : Not Significant

表ト-46 「夜間尿浸透圧低下型」 夜尿減少度(3～4 週)

薬 剤	夜尿減少度(3～4 週)										合 計	Wilcoxon 二標本 検 定	減少率		χ ² 検定 「減少」以上 vs 「やや減少」 以下
	著明減少		減少		やや減少		不変		増加				「減少」以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	7	13.2	15	28.3	10	18.9	18	34.0	3	5.7	53	p=0.680 N.S.	22	41.5	p=0.996 N.S.
I M 群	10	17.2	13	22.4	15	25.9	18	31.0	2	3.4	58		23	39.7	

N.S. : Not Significant



図ト-16 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿日数の推移

② 概括安全度(夜間尿浸透圧低下型)

概括安全度を表ト-47 に示す。KW 群，IM 群の両群間に有意差はなかった。

表ト-47 「夜間尿浸透圧低下型」 概括安全度

薬剤	概括安全度								合計	Wilcoxon 二標本 検 定	安全率		χ^2 検定 問題なし vs 問題あり	問題発現率 (%)
	問題なし		ほぼ安全		多少 問題あり		かなり 問題あり				問題なし			
	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%		
KW 群	50	84.7	6	10.2	3	5.1	0	0.0	59	p=0.844 N.S.	50	84.7	p=1.000 N.S.	15.3
I M 群	56	86.2	6	9.2	1	1.5	2	3.1	65		56	86.2		13.8

N.S. : Not Significant

③ 患者の総合的印象, 有用度(夜間尿浸透圧低下型)

患者の総合的印象を表ト-48 に, 有用度を表ト-49 に示す。有効率(「良い」以上), 有用率(「有用」以上)で KW 群が IM 群に比べてやや高かったが, 両群間に有意差はなかった。

表ト-48 「夜間尿浸透圧低下型」患者の総合的印象

薬剤	患者の総合的印象												合計	Wilcoxon 二標本 検 定	有効率		χ ² 検定 「良い」以上 vs 「少し良い」 以下
	大変良い		良い		少し良い		どちらとも言えない		悪い		わからない				「良い」 以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	11	20.4	15	27.8	16	29.6	10	18.5	1	1.9	1	1.9	54	p=0.464 N.S.	26	48.1	p=0.957 N.S.
I M 群	12	19.7	16	26.2	13	21.3	16	26.2	3	4.9	1	1.6	61		28	45.9	

N.S. : Not Significant

表ト-49 「夜間尿浸透圧低下型」有用度

薬 剤	有 用 度												合 計	Wilcoxon 二 標 本 検 定	有用率		χ ² 検定 「有用」以上 vs 「やや有用」 以下
	極めて有用		有用		やや有用		有用とは思 われぬ		好ましく ない		判定不能				「有用」 以上		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%	
KW 群	8	14.5	18	32.7	11	20.0	17	30.9	0	0.0	1	1.8	55	p=0.712 N.S.	26	47.3	p=0.966 N.S.
I M 群	7	11.3	21	33.9	15	24.2	14	22.6	4	6.5	1	1.6	62		28	45.2	

N.S. : Not Significant

④ 副作用, 臨床検査値異常変動(夜間尿浸透圧低下型)

副作用を表ト-50 に, 臨床検査値異常変動を表ト-51-1 に示す。また, KW 群にて臨床検査値異常を示した症例の詳細を表ト-51-2 に示す。

両群間の発現率に差はなく, 種類にも共通した副作用がみられた。症状の重症度において KW 群は中等度 1 件のみで, 残りは全て軽度例であったが, IM 群は中等度 3 件, 高度 2 件と重症度の高い例が多かった。また, 治験担当医師が治験薬との, 関連性を「あり」とした件数も IM 群 9 件に対して, KW 群 5 件で, KW 群が少なかった。

臨床検査値異常発現例は両群とも少数例で, その発現件数に差はみられなかった。

表ト-50 「夜間尿浸透圧低下型」副作用症状発現率(程度別)

副作用症状	KW 群								IM 群								検 定 1) 有無別で比較 2) 程度別で比較	
	軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度		合計			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
食欲不振	①	1.7					1	1.7			①	1.5			1	1.5	2) p=0.954 N.S.	
嘔気	2	3.4					2	3.4	①	2	3.1			①	1.5	3	4.6	2) p=0.719 N.S.
悪心									1	1.5	①	1.5			2	3.1	—	
嘔吐	1	1.7					1	1.7	①	1.5			①	1.5	2	3.1	2) p=0.612 N.S.	
腹痛	1	1.7					1	1.7									—	
口渇	①	1.7					1	1.7	1	1.5					1	1.5	—	
口唇が渇く									1	1.5					1	1.5	—	
めまい									1	1.5					1	1.5	—	
頭痛	1	1.7					1	1.7	②	3	4.6				3	4.6	2) p=0.360 N.S.	
発熱	1	1.7					1	1.7									—	
倦怠感	1	1.7					1	1.7									—	
眠気	①	1.7					1	1.7			①	1.5			1	1.5	—	
不眠	①	1.7					1	1.7									—	
頭を振る	①	1.7					1	1.7									—	
鼻出血			1	1.7			1	1.7									—	
眼瞼部腫脹	1	1.7					1	1.7									—	
眼瞼部発赤	1	1.7					1	1.7									—	
程度別発現件数	14	93.3	1	6.7	0	0.0	15		10	66.7	3	20.0	2	13.3	15		—	
総症例数	59								65								—	
発現件数	15(25.4%)								15(23.1%)								—	
発現例数	9(15.3%)								8(12.3%)								1) p=0.830 N.S.	

○内数値は、治験薬との関連性ありとされた件数

N.S. : Not Significant

1) χ^2 検定は、補正(0.5)で検定

2) Wilcoxon 二標本検定は、修正(0.5)なしで検定

表ト-51-1 「夜間尿浸透圧低下型」臨床検査値異常発現件数

臨床検査項目			KW 群			IM 群		
			検査例数	異 常		検査例数	異 常	
				n	%		n	%
白血球数,	減少	(/mm ³)	53			58	1	1.7
好中球,	減少	(%)	48			59	1	1.7
好酸球,	増加	(%)	48			59	1	1.7
リンパ球,	増加	(%)	48			59	1	1.7
ヘモグロビン,	減少	(g/dL)	53	1	1.9	58		
血小板数,	減少	(/mm ³)	53	1	1.9	58		
LDH,	上昇	(U)	52	1	1.9	59		
総コレステロール,	上昇	(mg/dL)	48			58	1	1.7
血清浸透圧,	低下	(mOsm/kg)	49	①	2.0	49		
全 体*			53	4	7.5	60	3	5.0

○内数値は、治験薬との関連性ありとされた件数

* : KW-8008 vs イミプラミン(χ^2 検定) ; p=0.865, Not Significant

表ト-51-2 KW 群にて臨床検査値異常を示した「夜間尿浸透圧低下型」症例の詳細

症例 番号	性 年齢	項目	前値		後値		追跡値 (投与終了日 からの日数)		関 連 性	合併症 担当医師コメント
	男 □歳	LDH (U)	310	正	500	異	258 (29 日目)	正	不明	鼻炎（アレルギー性） LDH 高値は本治験との関連性は 不明。その後、正常となっている。
	男 1□歳	ヘモグロビン (g/dL)	12.7	正	10.9	異	11.1 (87 日目)	異	不明	鼻炎（アレルギー性） 追跡値は軽度改善しているが、現 在も貧血を認め、治験薬終了後 3 カ月後も貧血があるので、関連性 は不明である。
	男 1□歳	血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	25.0	正	9.6	異	—		不明	合併症なし 血小板数の後値は低値であるが、 薬剤との因果関係は不明。
	女 □歳	血清浸透圧 (mOsm/Kg)	270	正	240	異	—		あり	合併症なし 投与後、血清浸透圧がやや低値を 示したが、自覚症状等に特に問題 はなかった。

—：データなし

⑤ 層別解析 (夜間尿浸透圧低下型)

表ト-52 に示す如く、KW 群は 10 歳以上、合併症なし、観察期の夜尿翌朝尿浸透圧の低い層 ($\leq 800\text{mOsm/L}$)、機能的最大膀胱容量の大きい層 (250mL 以上) などで良い評価結果が得られ、KW の特徴が表わされていた。しかし、いずれの背景因子においても両群間に有意差を示すものはなかった。

表ト-52 層別解析「夜間尿浸透圧低下型」全般改善度採用例

背景因子		薬剤	著明改善		改 善		やや改善		不 変		悪 化		判定不能		合計	改善率 （「改善」以上）		検 定	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	Wilcoxon 二標本検定	χ ² 検定 「改善」以上 vs 「やや改善」 以下
性 別	男	KW	10	21.3	13	27.7	10	21.3	11	23.4	2	4.3	1	2.1	47	23	48.9	p=0.631 N.S.	p=0.701 N.S.
		IM	8	20.0	9	22.5	8	20.0	11	27.5	2	5.0	2	5.0	40	17	42.5		
	女	KW	1	14.3	4	57.1	1	14.3	1	14.3					7	5	71.4	p=0.717 N.S.	p=0.823 N.S.
		IM	4	19.0	8	38.1	5	23.8	3	14.3	1	4.8			21	12	57.1		
年 齢 （歳）	6～9	KW	4	14.3	7	25.0	8	28.6	7	25.0	1	3.6	1	3.6	28	11	39.3	p=0.777 N.S.	p=0.721 N.S.
		IM	7	20.6	9	26.5	6	17.6	9	26.5	2	5.9	1	2.9	34	16	47.1		
	10～14	KW	7	26.9	10	38.5	3	11.5	5	19.2	1	3.8			26	17	65.4	p=0.415 N.S.	p=0.323 N.S.
		IM	5	18.5	8	29.6	7	25.9	5	18.5	1	3.7	1	3.7	27	13	48.1		
合併症の 有無	なし	KW	9	20.0	15	33.3	8	17.8	11	24.4	1	2.2	1	2.2	45	24	53.3	p=0.774 N.S.	p=0.824 N.S.
		IM	12	21.1	16	28.1	12	21.1	13	22.8	3	5.3	1	1.8	57	28	49.1		
	あり	KW	2	22.2	2	22.2	3	33.3	1	11.1	1	11.1			9	4	44.4	p=0.634 N.S.	p=0.962 N.S.
		IM			1	25.0	1	25.0	1	25.0			1	25.0	4	1	25.0		
前治療歴 の有無 （薬物療法）	なし	KW	7	26.9	9	34.6	6	23.1	4	15.4					26	16	61.5	p=0.347 N.S.	p=0.335 N.S.
		IM	9	24.3	8	21.6	8	21.6	9	24.3	1	2.7	2	5.4	37	17	45.9		
	あり	KW	4	14.3	8	28.6	5	17.9	8	28.6	2	7.1	1	3.6	28	12	42.9	p=0.748 N.S.	p=0.813 N.S.
		IM	3	12.5	9	37.5	5	20.8	5	20.8	2	8.3			24	12	50.0		
併用薬使用 の有無	なし	KW	10	21.7	15	32.6	9	19.6	10	21.7	1	2.2	1	2.2	46	25	54.3	p=0.584 N.S.	p=0.744 N.S.
		IM	11	20.0	16	29.1	12	21.8	12	21.8	3	5.5	1	1.8	55	27	49.1		
	あり	KW	1	12.5	2	25.0	2	25.0	2	25.0	1	12.5			8	3	37.5	p=0.822 N.S.	p=1.000 N.S.
		IM	1	16.7	1	16.7	1	16.7	2	33.3			1	16.7	6	2	33.3		
対照観察期 の夜尿頻度 （日数）	10～13	KW	9	30.0	8	26.7	5	16.7	5	16.7	2	6.7	1	3.3	30	17	56.7	p=0.717 N.S.	p=0.946 N.S.
		IM	9	25.0	10	27.8	6	16.7	6	16.7	3	8.3	2	5.6	36	19	52.8		
	14	KW	2	8.3	9	37.5	6	25.0	7	29.2					24	11	45.8	p=0.826 N.S.	p=0.902 N.S.
		IM	3	12.0	7	28.0	7	28.0	8	32.0					25	10	40.0		
対照観察期 の夜尿翌朝 尿浸透圧 （mOsm/L）	～800	KW	10	22.7	16	36.4	9	20.5	7	15.9	1	2.3	1	2.3	44	26	59.1	p=0.397 N.S.	p=0.288 N.S.
		IM	11	22.9	11	22.9	12	25.0	10	20.8	2	4.2	2	4.2	48	22	45.8		
	801～	KW	1	10.0	1	10.0	2	20.0	5	50.0	1	10.0			10	2	20.0	p=0.269 N.S.	p=0.223 N.S.
		IM	1	7.7	6	46.2	1	7.7	4	30.8	1	7.7			13	7	53.8		
対照観察期 の夜尿 翌朝尿比重	～1.022	KW	9	20.9	9	20.9	10	23.3	12	27.9	2	4.7	1	2.3	43	18	41.9	p=0.716 N.S.	p=0.611 N.S.
		IM	11	20.0	16	29.1	12	21.8	13	23.6	3	5.5			55	27	49.1		
	1.023～	KW	1	50.0	1	50.0									2	2	100.0	—	p=0.665
		IM											1	100.0	1	0			
	未測定	KW	1	11.1	7	77.8	1	11.1							9	8	88.9	p=0.429 N.S.	p=0.186 N.S.
		IM	1	20.0	1	20.0	1	20.0	1	20.0			1	20.0	5	2	40.0		
機能的 最大膀胱 容量 （mL）	200 未満 （6～9 歳）	KW	1	6.3	3	18.8	6	37.5	4	25.0	1	6.3	1	6.3	16	4	25.0	p=0.688 N.S.	p=0.368 N.S.
		IM	6	24.0	5	20.0	2	8.0	9	36.0	2	8.0	1	4.0	25	11	44.0		
	200 以上 （6～9 歳）	KW	3	25.0	4	33.3	2	16.7	3	25.0					12	7	58.3	p=0.970 N.S.	p=1.000 N.S.
		IM	1	11.1	4	44.4	4	44.4							9	5	55.6		
	250 未満 （10 歳～）	KW	4	26.7	5	33.3	1	6.7	4	26.7	1	6.7			15	9	60.0	p=0.970 N.S.	p=0.699 N.S.
		IM	4	21.1	5	26.3	5	26.3	4	21.1			1	5.3	19	9	47.4		
	250 以上 （10 歳～）	KW	2	20.0	5	50.0	2	20.0	1	10.0					10	7	70.0	p=0.348 N.S.	p=0.705 N.S.
		IM	1	12.5	3	37.5	2	25.0	1	12.5	1	12.5			8	4	50.0		
未測定 （10 歳～）	KW	1	100.0											1	1	100.0	—	—	

N.S. : Not Significant

- ・ χ²検定は、補正(0.5)ありで検定
- ・ Wilcoxon 二標本検定は、修正(0.5)なしで検定

ト- I -5 第III相一般臨床試験 [資料ト-4]

KW-8008 の有効性, 安全性および再発治療の効果等について検討した。表ト-53 に試験方法の概要を示す。

表ト-53 第III相一般臨床試験の方法(1)

項 目	内 容
治 験 の 目 的	デスモプレシンの鼻腔内スプレー製剤である KW-8008 の夜尿症に対する再発治療の有効性,安全性を非盲検非対照試験にて検討する。あわせて本剤の内因性ホルモンに及ぼす影響も検討する。
試 験 の 種 類	非盲検非対照試験
対 象 疾 患 及 び 選 択 基 準, 除 外 規 定	対象疾患：夜尿症 選択基準：1) 機能的夜尿症(一次性夜尿症)の患者 2) 夜尿頻度： 観察期 2 週間で 8 日以上頻度を示す患者 3) 年齢： 6 歳以上の患者 4) 性別： 不問 5) 入院・外来： 不問 6) 本試験の被験者となることの同意が保護者、可能であれば被験者本人よりも得られていること。 除外規定：1) 二次性夜尿症(1 年以上にわたって夜尿消失後の再発例)の患者 2) 昼間遺尿のある患者 3) 就寝前の飲水制限が不可能な患者 4) 腎・泌尿器の器質的疾患および尿路感染症を有する患者 5) 尿崩症, 糖尿病, 下垂体前葉機能不全などの内分泌疾患を有する患者 6) 重篤な肝, 腎, 心, 肺機能障害を有する患者 7) てんかんを有する患者 8) 精神神経疾患(精神遅滞を含む)を合併する患者 9) 鼻炎およびその他鼻疾患を合併する患者 10) 授乳婦, 妊婦及び妊娠している可能性を有する患者 11) その他, 治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
再 発 治 療 の 選 択 基 準	初回治療(4 週間)の本剤反応例(観察期と比較し, 後半 2 週間の夜尿頻度が 50%以上減少したもの)において, 初回治療後無治療にて 4 週間夜尿の観察を行い, 観察期の夜尿頻度の 75%以上まで戻った患者
目 標 症 例 数	20 例
症例数設定の根拠	本試験は本剤の初回治療(4 週間)有効例での無治療再発例に対する再発治療の有効性,安全性を検討することを目的とした。そのため, 再発治療の評価可能症例として 10 例以上を検討するには, 初回治療有効率を 60%と推定し, また, 再発のみられない症例も 5~10%程度あるものと推定し, 20 例を初回治療症例数の目標とした。
使 用 薬 剤	鼻腔内スプレー剤：1 瓶 5 mL 中酢酸デスモプレシンを 0.5 mg 含有(1 スプレー10 µg)
用 法 ・ 用 量	1 日 1 回就寝前, 左右の鼻腔内に 1 スプレーずつ(計 2 スプレー, 20 µg)投与する。
投 与 期 間	初回治療期間：4 週間, 再発治療期間： 4 週間

表ト-53 第Ⅲ相一般臨床試験の方法(2)

項 目	内 容
検査・観察項目 及び時期	1) 病型(1)：膀胱内圧脳波終夜同時測定による分類・ (投与前) 病型(2)：夜間尿浸透圧低下型(夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 ≤ 800 mOsm/L あるいは 平均比重 ≤ 1.022)とその他の型(投与開始前 4 週間の 4 日間以上) 2) 機能的最大膀胱容量(対照観察期, 初回・再発治療期の最終 1 週の各々の 2 日間以上) 3) 起床時尿の浸透圧, 比重(投与開始前 4 週間の 4 日間以上) 4) 夜尿の有無(対照観察期, 初回・再発治療期) 5) 試験薬剤の投与状況, 鼻症状の有無(初回・再発治療期) 6) 副作用(初回・再発治療期) 7) 臨床検査：血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査(投与開始時, 初回・再発治療終了 時, 中止時) 8) 血漿 AVP(アルギニン・バソプレシン)・レニン・アルドステロン濃度, 血漿浸透圧(投与 直前, 初回治療終了時, 再発観察終了時)
評価方法(項目 及び評価基準)	1) 改善度 a. 夜尿減少度：対照観察期間(2 週間)と, 初回治療期間および再発治療期間の各々の後半 2 週間の夜尿頻度(日数)を比較し, 次の 5 段階で評価。 1. 著明減少(頻度減少 $\geq 75\%$)…3 点 2. 減少(頻度減少 $50 \sim < 75\%$)…2 点 3. やや減少(頻度減少 $25 \sim < 50\%$)…1 点 4. 不変(頻度減少 25%未満)…0 点 5. 増加(頻度の増加)…-1 点 b. 患者の総合的印象：初回治療終了時に患者の印象を調査し, 次の 5 段階で評価。 1. 大変良い…3 点 2. 良い…2 点 3. 少し良い…1 点 4. どちらとも言えない…0 点 5. 悪い…-1 点 c. 全般改善度：初回治療終了時に a. と b. の点数を合計し, 次の 5 段階で評価。 1. 著明改善…5 点以上 2. 改善…3~4 点 3. やや改善…2 点 4. 不変…0~1 点 5. 悪化…-1 点以下 2) 概括安全度：初回治療終了時および再発治療終了時に副作用および臨床検査値異常変動 の有無, 程度, 経過, 試験薬剤との関連性などを総合し, 次の 4 段階で評 価。 1. 安全性に問題なし 2. ほぼ安全 3. 安全性に多少問題あり 4. 安全性にかなり問題あり 3) 有用度：全般改善度および概括安全度を総合し, 次の 5 段階で評価。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用とは思われない 5. 好ましくない 4) 再発治療の評価：再発治療終了時に初回治療時と再発治療時の後半 2 週間の夜尿減少度 と概括安全度を比較し, 次の 3 段階で評価。 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。
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	平成 年 月~平成 年 月

投与量は初回・再発治療とも「KW-8008 の夜尿症に対する第Ⅱ相臨床試験結果」より得られた至適用量
 20 μ g とし, 投与期間は各々 4 週間に設定した。

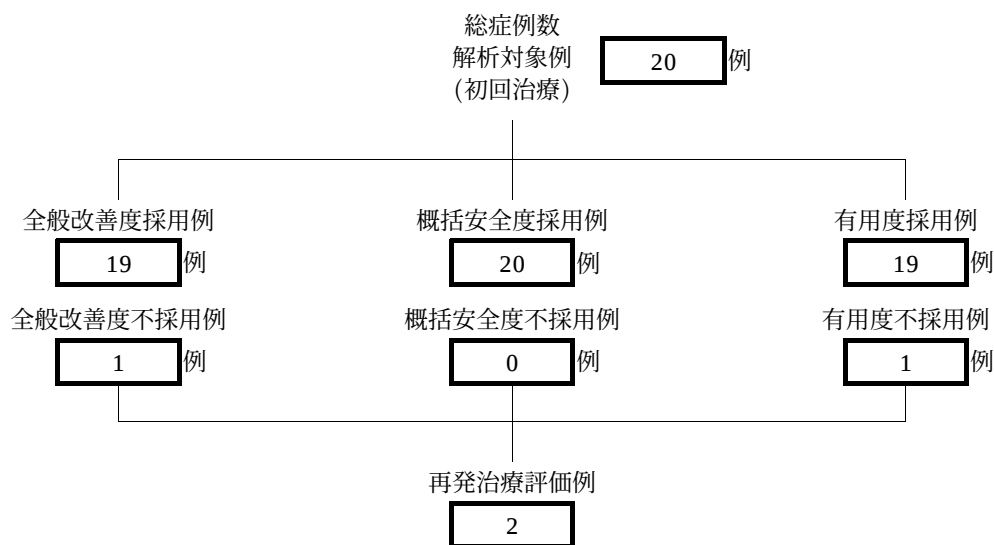
再発治療の対象症例は 2 症例のみであったので, 主として初回治療について記載した。

[成績]

- 1) 20 症例が集積されたが、1 例が観察期、試験薬剤投与期を通して「鼻炎」があり、概括安全度のみ採用となった。したがって、全般改善度、有用度の解析対象症例は 19 例である。
- 2) 全般改善度は初回治療・解析対象症例 19 例中 10 例(52.6%)が「改善」以上と評価された。
- 3) 夜尿減少度は「減少」以上 36.8%(7/19 例)、患者の総合的印象は「良い」以上 52.6%(10/19 例)であった。
- 4) 概括安全度の解析対象症例 20 例中 18 例が「安全性に問題なし」、2 例が「ほぼ安全」と評価された。
- 5) 副作用は 2 例に軽度の頭痛が発現したが、投与継続中に消失した。臨床検査値異常変動は 1 例に尿蛋白、1 例に尿ウロビリノーゲンの異常発現があった。血液学的検査、血液生化学的検査は全て正常範囲内の変動であった。内因性ホルモンの変動で、AVP で初回治療終了時に低下がみられたが、生理的に意味のあるものではなかった。また、レニン、アルドステロンにも影響はなかった。
- 6) 有用度は解析対象症例 19 例中 9 例(47.4%)が「有用」以上と評価された。
- 7) 再発治療の対象例は 7 例あったが、2 例が実施され、2 例とも初回治療とほぼ同様の評価で、初回治療の再現性が得られた。

① 症例の内訳

症例数の内訳を図ト-17、不採用例の内訳を表ト-54 に示す。



図ト-17 症例の内訳

表ト-54 不採用例(概括安全度のみ採用)

不採用理由	対象症例数
観察期、初回治療期ともに 鼻炎症状あり	1 例

② 患者背景

患者背景を表ト-55 に示す。

表ト-55 患者背景 (全般改善度採用例)

背景因子		症例数(%)
性 別	男	16(84.2)
	女	3(15.8)
年 齢 (歳)	6～9	7(36.8)
	10～12	12(63.2)
	Mean(S.D.) min～max	9.8(1.5) 6～12 歳
外 来		19
家族歴	な し	14(73.7)
	あ り	4(21.1)
	不 明	1(5.3)
合併症の有無	な し	19
前治療歴 (薬物の有無)	な し	1(5.3)
	あ り	18(94.7)
対照観察期 の夜尿頻度	100%	13(68.4)
	100%未満 (57.1%～)	6(31.6)

背景因子		症例数(%)
病 型(1) 京府大*	I	12(63.2)
	II a	6(31.6)
	II b	1(5.3)
病 型(2)	低下型**	12(63.2)
	その他	6(31.6)
	不 明	1(5.3)
対照観察期の 夜尿翌朝 尿浸透圧 (mOsm/L)	～800	11(57.9)
	801～	7(36.8)
	未測定	1(5.3)
対照観察期の 夜尿翌朝 尿比重	～1.022	12(63.2)
	1.023～	6(31.6)
	未測定	1(5.3)

* : 膀胱内圧脳波終夜同時測定による分類

I : 睡眠中に、膀胱にある一定の量の尿が充満すると夜尿のない者と同様の小さな膀胱の収縮(FBC)が生じ、脳波は急激に浅い睡眠の状態に移行するものの、完全な覚醒には至らずに夜尿をするタイプ。

II a : FBC は生ずるが、脳波は全く反応せずに深い睡眠のまま夜尿をするタイプ。

II b : 睡眠中にのみ膀胱に無抑制収縮を生じ、この収縮と FBC の区別がつかないため脳波は全く反応せずに深い睡眠のまま夜尿をするタイプ。

** : 夜間尿浸透圧低下型

夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 $\leq 800\text{mOsm/L}$ あるいは平均比重 ≤ 1.022

③ 改善度(夜尿減少度, 患者の総合的印象, 全般改善度)

初回治療の夜尿減少度, 患者の総合的印象, 全般改善度を表ト-56, 表ト-57, 表ト-58 に示す。また, 病型(1)別および病型(2)別全般改善度を表ト-59-1, 表ト-59-2 に示す。

全般改善度は初回治療・解析対象症例 19 例中 10 例(52.6%)が「改善」以上, 夜尿減少度は「減少」以上 36.8%(7/19 例), 患者の総合的印象は「良い」以上 52.6%(10/19 例)であった。

病型別の全般改善度は病型(1)では I 型の改善率が 58.3%(7/12 例), 病型(2)では「夜間尿浸透圧低下型」の改善率が 58.3%(7/12 例)と高かった。病型(1)と病型(2)の関連をみると, 病型(1)の I 型で「夜間尿浸透圧低下型」の改善率は 66.7%(4/6 例)であり, I 型で「その他の型」の改善率 40.0%(2/5 例)に比べ高い改善率が得られた。

表ト-56 夜尿減少度

減少度	著明減少	減 少	やや減少	不 変	増 加	計	「減少」 以上
症例数	3(15.8%)	4(21.1%)	4(21.1%)	7(36.8%)	1(5.3%)	19	7(36.8%)

表ト-57 患者の総合的印象

患者の印象	大変良い	良 い	少し良い	どちらとも言えない	悪 い	計	「良い」 以上
症例数	4(21.1%)	6(31.6%)	5(26.3%)	4(21.1%)	0	19	10(52.6%)

表ト-58 全般改善度

改善度	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	計	「改善」 以上
症例数	5(26.3%)	5(26.3%)	1(5.3%)	7(36.8%)	1(5.3%)	19	10(52.6%)

表ト-59-1 病型(1)()別全般改善度

改善度 病型*	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	「改善」以上/ 評価症例数 (%)
I	5	2	1	3	1	7/12 (58.3)
II a		2		4		2/6 (33.3)
II b		1				1/1 (100.0)
計	5	5	1	7	1	10/19 (52.6)

* : 膀胱内圧脳波終夜同時測定による分類

I : 睡眠中に、膀胱にある一定量の尿が充満すると正常者と同様の小さな膀胱の収縮(FBC)が生じ、脳波は急激に浅い睡眠の状態に移行するものの、完全な覚醒には至らずに夜尿をするタイプ。

II a : FBC は生ずるが、脳波は全く反応せずに深い睡眠のまま夜尿をするタイプ。

II b : 睡眠中にのみ膀胱に無抑制収縮を生じ、この収縮と FBC の区別がつかないため脳波は全く反応せずに深い睡眠のまま夜尿をするタイプ。

表ト-59-2 病型(2)別全般改善度

改善度 病型	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	「改善」以上/ 評価例数 (%)
夜間尿浸透圧 低下型	3	4	1	4		7/12 (58.3)
その他	1	1		3	1	2/6 (33.3)
不明	1					1/1 (100.0)
計	5	5	1	7	1	10/19 (52.6)

夜間尿浸透圧低下型：夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 ≤ 800 mOsm/L あるいは平均比重 ≤ 1.022

④ 概括安全度

概括安全度は解析対象症例 20 例中 18 例が「安全性に問題なし」、2 例が「ほぼ安全」と評価された。

⑤ 有用度

有用度を表ト-60 に示す。有用率(「有用」以上)は 47.4%(9/19 例)であった。

表ト-60 有用度

有用度	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	計	「有用」以上
症例数	5(26.3%)	4(21.1%)	1(5.3%)	8(42.1%)	1(5.3%)	19	9(47.4%)

⑥ 副作用、臨床検査値異常変動

副作用は 2 例に軽度の頭痛が発現し、1～2 日間持続したが、投与継続にて消失した。臨床検査値異常変動は尿蛋白に 1 例、尿ウロビリノーゲンに 1 例みられ、本剤との因果関係は不明と判定されたが臨床的に問題となるものではなかった。血液学的検査、血液生化学的検査は全て正常範囲内の変動であった。

⑦ 内因性ホルモン(AVP, レニン, アルドステロン)の変動

内因性ホルモン(AVP, レニン, アルドステロン)の変動について表ト-61 に示す。血漿 AVP において本剤の投与前と初回治療終了時(投与 4 週後)の変動で有意な低下が観察された。この低下はレニン、血漿浸透圧にも関連した動きがなく、原因は不明であるが、平均値からみると前後の差は生理的に意味のあるものとは思われなかった。Knudsen ら^[参考ト-10]は本剤の血漿 AVP を長期投与(6 カ月)終了 12 週後に測定し、投与前との比較で差はみられず、内因性 AVP に影響は与えないと報告している。その他の項目にも問題となる変動はみられず、KW-8008 は内因性ホルモンに影響を及ぼさないと考えられた。

表ト-61 血漿 AVP, レニン, アルドステロンおよび血清 Na, 血漿浸透圧の変動

項 目	時 期	例数	投与前	初回治療終了時	paired t-test
血漿 AVP	(pg/mL)	17	4.942±3.754	3.192±2.229	*
血清 Na	(mEq/L)	15	140.1±1.22	139.7±1.95	N.S.
血漿浸透圧	(mOsm/kg)	15	286.5±2.83	285.5±3.94	N.S.
血漿レニン	(pg/mL)	18	3.83±2.771	3.94±2.623	N.S.
血漿アルドステロン	(pg/mL)	18	16.05±8.661	16.86±12.215	N.S.

平均値±S.D.

N.S. : Not Significant, *: p<0.05

⑧ 再発治療の評価

本剤反応例は 7 例あったが、5 例が再発治療対象外となった。その理由は無治療観察期間に規定の再発がみられなかったものが 3 例、無治療観察期間に偶発症(風邪, 頭痛)が発現したために実施できなかったものが 1 例、患者の自己都合で実施できなかったものが 1 例あり、残り 2 例に再発治療を行った。

結果は著明減少 1 例、減少 1 例で、副作用および臨床検査値異常も認められなかった。したがって、再発治療評価例は 2 例だけではあったが、初回治療と同様の効果、安全性が得られた。

ト-1-6 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症に対する検証的試験^[追加資料ト-5]

KW-8008(K と略)の尿浸透圧あるいは尿比重の低下を伴う夜尿症に対する臨床の有効性を客観的に検証する目的で、プラセボ(P と略)を対照とした二重盲検群間比較試験(検証的試験)を実施した。

1) 治験方法

表ト-62 に試験方法の概要を示す。

表ト-62 検証的試験の方法(1)

項 目	内 容
治 験 の 目 的	「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症における KW-8008 の薬効検証 本剤の抗利尿作用から、臨床上有効性が示唆される「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症*を対象として、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により夜尿日数減少を主要エンドポイントとして本剤の薬効を検証する。 *「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症の診断基準 夜尿の見られた翌朝起床時の尿浸透圧が 800mOsm/L 以下あるいは尿比重が 1.022 以下の夜尿症
試 験 の 種 類	二重盲検群間比較法
対象疾患及び選択基準，除外規定	対象疾患：一次性の「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症 選択基準：1) 前観察期間の 2 週間に 10 日以上頻度を示す患者で、かつ各々の 1 週間では 4 日以上夜尿頻度を示す患者 2) 年齢が 6 歳以上、15 歳以下の患者 3) 性別は問わない 4) 外来患者 5) 治験への参加に代諾者(保護者)の文書同意が得られている患者(被験者本人の文書同意も得ることが望ましい) 除外規定：1) 二次性夜尿症(1 年以上夜尿消失後の再発例)の患者 2) 昼間遺尿のある患者 3) 就寝 2 時間前より飲水制限が不可能な患者 4) 腎・泌尿器の器質的疾患および尿路感染症を有する患者 5) 尿崩症、糖尿病、下垂体前葉機能不全などの内分泌疾患を有する患者 6) 鼻汁または鼻閉症状を有し、スプレー投与に支障をきたす患者 7) 重篤な肝、腎、心、肺機能障害を有する患者 重篤の定義 肝：GOT または GPT が施設基準値上限の 2.5 倍以上 腎：クレアチニンが 2 mg/dL 以上 心：心不全を疑わせる症状を有する場合、また高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症を有する場合 肺：肺不全を疑わせる症状を有する場合 8) 授乳婦、妊婦および妊娠している可能性を有する患者 9) 過去に KW-8008 の治験に参加した患者 10) 6 カ月以内に他の治験に参加したことがある患者 11) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が不適当と判断した患者
目 標 症 例 数	1 群 75 例、計 150 例(1 施設 12 例以上)
症例数設定の根拠	国内で実施された第Ⅲ相比較試験において、KW-8008 20 μg 投与群の「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症症例 59 例(有効性不採用症例を含む)を対象とした夜尿日数減少[前観察期間 14 日換算夜尿日数]-[3・4 週 14 日換算夜尿日数]の平均±S.D.は 4.08 日±3.70 日であった。一方、プラセボ投与群については国内での成績がないことから、米国において実施された GHBA-351(FDA 提出データ)を参考とした。これによれば、プラセボ投与群 31 例の夜尿日数減少*の平均±S.D.は、対観察期で 2.25 日±2.81 日、対単盲検期間で 1.86 日±2.84 日であった。(なお、参考までに GHBA-351 における KW-8008 20 μg 投与群 32 例の夜尿日数減少[平均±S.D.]は、対観察期で 3.82 日±3.50 日、対単盲検期間で 3.62 日±3.49 日であった。) *[前観察期間または単盲検期間 14 日換算夜尿日数]-[3・4 週 14 日換算夜尿日数(途中中止例は 1・2 週夜尿日数を代用)] 以上のことから、KW-8008 20 μg 群の夜尿日数減少を 4.0 日、プラセボ群の夜尿日数減少を 2.0 日、S.D.をそれぞれ 3.7 日と推定し、この差を両側 α=0.05、β=0.1 で検出するために必要な症例数を 1 群 73 例と算出し、目標症例数は各群 75 例とした。

表ト-62 検証的試験の方法(2)

項 目	内 容
使 用 薬 剤	KW-8008：1 瓶 5 mL 中に酢酸デスマプレシン 500 μg を含有する鼻腔内スプレー製剤 プラセボ：KW-8008 と外観上識別不能で酢酸デスマプレシンを含まない鼻腔内スプレー製剤
用 法 ・ 用 量	プラセボを対照とする漸増法で，1・2 週間は 1 日 1 回就寝前 1 スプレー(10 μg)を投与，薬効不十分でかつ忍容性に問題ない場合は，3・4 週間は 1 日 1 回就寝前 2 スプレー(20 μg)に増量する。なお，1・2 週間ですでに効果が認められた場合は 3・4 週間は 1 日 1 回就寝前 1 スプレー(10 μg)を継続する。
投 与 期 間	4 週間
検査・観察項目 及 び 時 期	1) 患者背景 2) 夜尿日記：日中の尿量調査，投与状況，就寝後 2 時間までの夜尿(寝入りばな夜尿)の有無，就寝 2 時間後から起床時までの夜尿の有無，スプレー投与に支障をきたす鼻症状の有無 3) 臨床検査 4) 体重測定 5) 有害事象 6) 1・2 週に有害事象が生じた被験者の 3・4 週投与に際しての安全性確認
評価方法(項目 及び評価基準)	1) 主要エンドポイント (1) 夜尿日数減少 前観察期間の夜尿日数と二重盲検投与期間(3・4 週)の夜尿日数の差について，KW-8008 群とプラセボ群との比較を行う。 2) 副次的エンドポイント (1) 1・2 週における夜尿日数減少 前観察期間の夜尿日数と 1・2 週の夜尿日数の差について，KW-8008 群とプラセボ群との比較を行う。 (2) 1・2 週と 3・4 週の夜尿日数減少比較 1・2 週の夜尿日数と 3・4 週の夜尿日数の差について，KW-8008 群(1・2 週，3・4 週とも 10 μg の症例も含む)とプラセボ群との比較を行う。 3) その他 (1) 就寝後 2 時間までの夜尿(寝入りばな夜尿)日数減少 寝入りばな夜尿日数減少を検討するため，「夜尿日数」を「就寝後 2 時間までの夜尿日数」として，前述の 1)(1)，2)(1)(2)と同様の方法にて，KW-8008 群とプラセボ群との比較を行う。 (2) 夜尿改善度 夜尿減少率と前観察期間の就寝後 2 時間までの夜尿(寝入りばな夜尿)日数をもとに，先に実施した第Ⅲ相比較試験で用いた評価判定と同様に判定表に従い，以下の 5 段階で評価し，KW-8008 群とプラセボ群の比較を行う。 夜尿改善度 1. 著明改善， 2. 改善， 3. やや改善， 4. 不変， 5. 悪化
	表：夜尿改善度の判定

夜尿減少率 (後半2週間)	夜尿改善度	夜尿改善度*1			夜尿改善度*2
		前観察期間(14日間)の就寝後2時間までの夜尿(寝入りばな夜尿)日数が二重盲検投与期間(14日間)に「消失」，または「ほとんど消失」したもの			
		前観察期間の就寝後2時間までの(寝入りばな夜尿)日数			
		1～3 日	4～6 日	7 日以上	
75-<100%	著明改善	著明改善	著明改善	著明改善	改善
70-< 75%	改善	著明改善	著明改善	著明改善	やや改善
60-< 70%		改善	著明改善	著明改善	
50-< 60%		改善	改善	著明改善	
40-< 50%	やや改善	改善	改善	改善	不変
30-< 40%		やや改善	改善	改善	
25-< 30%		やや改善	改善	改善	
20-< 25%	不変	やや改善	やや改善	やや改善	悪化
10-< 20%		不変	やや改善	やや改善	
0-< 10%		不変	やや改善	やや改善	
< 0%	悪化	不変	不変	不変	

※1 前観察期間2週間の寝入りばなの夜尿1～3日が二重盲検投与期間(14日間)に0日，前観察期間2週間の寝入りばな夜尿4～6日が二重盲検投与期間(14日間)に残存1日，前観察期間2週間の寝入りばな夜尿7日以上が二重盲検投与期間(14日間)に1～3日に減少した場合の夜尿改善度を示す。

※2 前観察期間2週間の寝入りばな夜尿が二重盲検期間(14日間)に4日以上増加した場合の夜尿改善度を示す。

表ト-62 検証的試験の方法(3)

項 目	内 容
	(3) 患者の総合的印象 二重盲検群間比較試験終了時に患者の総合的印象を以下の 7 段階で調査し、KW-8008 群とプラセボ群の比較を行う。 1. 大変良い, 2. 良い, 3. 少し良い, 4. どちらとも言えない, 5. 少し悪い, 6. 悪い, 7. 大変悪い (4) 効果の持続 3・4 週の夜尿日数と後観察期間の夜尿日数の差について、KW-8008 群とプラセボ群で比較することによって、効果の持続を検討する。
検 定 方 法	・夜尿日数減少[主要エンドポイント], 1・2 週における夜尿日数減少[副次的エンドポイント] 1・2 週と 3・4 週の夜尿日数減少比較[副次的エンドポイント], 就寝後 2 時間までの夜尿(寝入りばな夜尿)日数減少, 効果の持続 投与群ごとの症例数, 平均値, 標準偏差, 中央値, レンジ(最小値, 最大値)を算出するとともに、KW-8008 群とプラセボ群の比較を t 検定で行う。さらに、両群の差の 95%信頼区間を算出する。また、t 検定による結果の頑健性を確認する目的で、Wilcoxon の 2 標本検定を補助的に実施する。 ・夜尿改善度 夜尿改善度をスコアとして、KW-8008 群とプラセボ群の比較を Wilcoxon の 2 標本検定で行う。また、「改善」以上の改善率について、KW-8008 群, プラセボ群, それぞれの F 分布に基づく両側 95%信頼区間および両群の差の両側 95%信頼区間を算出し、KW-8008 群とプラセボ群との比較を Fisher's exact test で行う。 ・患者の総合的印象 患者の総合的印象を集計するとともに、患者の総合的印象をスコアとして、KW-8008 群とプラセボ群の比較を Wilcoxon の 2 標本検定で行う。また、「良い」以上の率について、KW-8008 群, プラセボ群それぞれの F 分布に基づく両側 95%信頼区間および両群の差の両側 95%信頼区間を算出し、KW-8008 群とプラセボ群との比較を Fisher's exact test で行う。 ・有害事象および副作用 投与開始日から後観察終了日までに発生した有害事象について、臨床検査の有害事象と自覚症状・他覚所見の有害事象のいずれかが発現した症例を「有害事象あり」として、投与群ごとに発現例数と発現率を算出し、KW-8008 群とプラセボ群との比較を Fisher's exact test で行う。その際、有意水準は両側 5%とする。併せて、MedDRA の基本語別の発現頻度を集計する。また、器官別大分類別とした発現頻度を集計し、各器官別大分類ごとに KW-8008 群とプラセボ群で発現率に差がないか、Fisher's exact test を探索的に行う。この場合の有意水準は特に定めない。 治験薬との関連性が「関連の疑いあり」, 「関連あり」, 「関連不明」のいずれかであった有害事象(副作用)について、有害事象と同様の集計を行う。 ・臨床検査値異常変動 各検査項目について、測定例数, 異常例数, 平均値, 標準偏差, 中央値, レンジ(最小値, 最大値)を投与開始前, 投与終了後のそれぞれについて投与群別にまとめる。ただし、定性検査である尿検査項目の蛋白, 糖, ウロビリノーゲンは便宜的に-を 0, ±を 1, ++以上を 3 に置き換えて計算する。沈渣は正常を 0, 異常を 1 に置き換えて計算する。開始前と開始後の差について、t 検定および Wilcoxon の 2 標本検定を用いて投与群間比較を行い、p 値を算出する。
治験調整医師	
医 学 統 計 アドバイザー	
治験薬割付け 責 任 者	
代表施設及び 施 設 数	10 施設
治 験 期 間	平成 年 月 日～平成 年 月 日

[対照薬の選択理由]

KW-8008 の薬理効果による夜尿日数減少の程度を明確にすること、また、類似作用機序の薬剤がないことなどの理由により、KW-8008 の有効性、安全性をより客観的に評価するため、対照薬としてプラセボを設定した。

なお、海外で実施された検証的臨床試験においても、プラセボを対照薬として実施されている。

[投与量の設定理由]

前期Ⅱ相臨床試験では夜尿症患者に対して、1日1回就寝前にKW-8008を2.5μgから漸増法にて5.0μg, 10μg, 15μg, 20μgまで増量し、有効性、安全性を検討した。その結果、累積改善率(夜尿日数減少率50%以上)は2.2%, 6.6%, 15.4%, 25.3%, 56.0%であり、増量に伴い改善率の上昇がみられたが、最高用量の決定には至らなかった。そこで、20μg以上での検討が必要と判断され、用量追加試験を30μg, 40μgにて行ったが、増量によって改善率の上昇は認められなかったことから、至適用量を1日1回就寝前20μgと推定した。なお、各投与量(2.5μg～40μg)とも副作用は発現せず安全性には問題なかった。また、第Ⅲ相比較試験で「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症に絞って解析した結果、20μgで塩酸イミプラミンと同等(非劣性)の薬効を示した。

以上のことより、本治験における本薬の投与量を1日1回就寝前20μgと設定した。

なお、前期第Ⅱ相臨床試験結果より、少数例ではあるが10μgでも有効例がみられたこと、および水中毒、低ナトリウム血症などの重篤な副作用の発現を回避する安全性への配慮から、半量である10μgを開始用量として2週間の投与を設定した。

2) 治験成績

① 症例の内訳

登録 153 例のうち、治験薬交付直後、除外基準に抵触することが判明し、治験薬投与前に治験を中止した 1 例(症例番号 番, P 群)を除く 152 例が治験に組み入れられ、全例が 1・2 週, 3・4 週および後観察期間中に中止・脱落することなく治験を完了した。

a) 選択基準違反例および除外基準抵触例

治験に組み入れた 152 例(K 群 76 例, P 群 76)のうち選択基準違反例は K 群, P 群ともなかったが、除外基準抵触例が、P 群に 1 例あった(表ト-63)。

表ト-63 除外基準抵触例一覧

投与群	治験実施 医療機関	症 例 番 号	除外基準抵触の内容
P 群			重篤な肝機能障害を有する患者 重篤の定義：GOT または GPT が施設 基準値上限の 2.5 倍以上 (GPT：76U)

b) 治験実施計画書逸脱例

治験組み入れ後の治験実施計画書逸脱例は、臨床検査実施規定違反症例 7 例(K 群 2 例, P 群 5 例), 併用禁止薬(輸液)併用例 1 例(P 群)および服薬不足例 1 例(K 群)であった(表ト-64)。

表ト-64 治験実施計画書逸脱例一覧

投与群	治験実施 医療機関	症 例 番 号	治験実施計画書逸脱の内容	備 考
K 群			総ビリルビン(投与終了時) 未実施	投与開始前の値は 1.2mg/dL(正常) 投与終了 77 日目の値は 1.1mg/dL(正常)
			投与開始前の臨床検査が 4 週と 2 日前	投与終了時の臨床検査異常値項目はリンパ球 (28%), BUN(23.6mg/dL)であったが、両項 目とも治験薬との因果関係は否定された。
			投与期間中, 中耳炎, 鼻水のため, 服薬不足(服薬率：35.7%)	
P 群			尿検査(投与開始前) 未実施	投与終了時の尿検査は全て正常
			白血球分画 (投与開始前,投与終了時)未実施	投与終了 152 日目に実施
			総コレステロール(投与開始前) 未実施	投与終了時の値は 160mg/dL(正常)
			総ビリルビン(投与開始前) 未実施	投与終了時の値は 0.6mg/dL(正常)
			尿沈渣(投与終了時) 未実施	投与開始前の尿沈渣は正常 投与終了 19 日目の尿沈渣は正常
			前観察期間中にタバコ誤飲のため, 胃洗浄を行い, 併用禁止薬 (輸液)を使用	

c) 評価の採否

除外基準抵触例および治験実施計画書逸脱例の評価の採否を割付けコードの開封前の症例検討会で検討した。

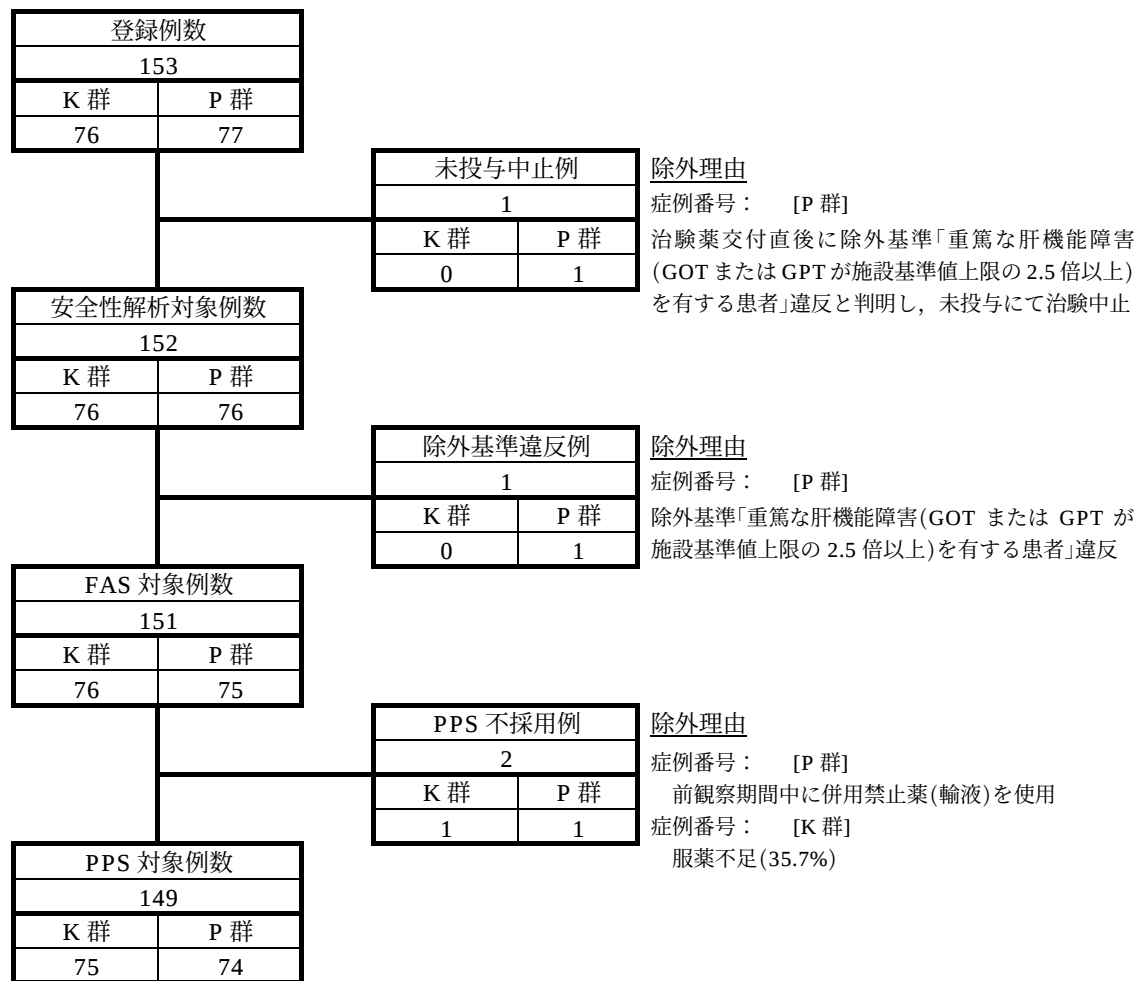
その結果を表ト-65 に示した。

表ト-65 評価の採否

治験実施医療機関	症 例 番 号	投与群	内 容	採 否		
				有効性		安全性
				FAS	PPS	
		P 群	重篤な肝機能障害を有する患者	×	×	○
		P 群	併用禁止薬	○	×	○
		K 群	服薬不足	○	×	○

FAS : Full Analysis Set
PPS : Per Protocol Set

以上の結果より、安全性解析対象例は 152 例(K 群 76 例, P 群 76 例), FAS 対象例数は 151 例(K 群 76 例, P 群 75 例), PPS 対象例数は 149 例(K 群 75 例, P 群 74 例)となった(図ト-18)。



図ト-18 症例の内訳

② 患者背景

FAS 対象例の患者背景を表ト-66 に示した。

年齢は 6 歳から 14 歳で、9 歳以下が 93 例と全体の 61.6%を占めていた。性別では男が 64.9%(98/151 例)、女が 35.1%(53/151 例)であった。前観察期間の夜尿日数は、14 日間のうち夜尿日数が 10～13 日が 62.9%(95/151 例)、14 日が 37.1%(56/151 例)であった。また、夜尿症治療(療法)「あり」の患者はなかった。

K 群と P 群での患者背景の分布の一樣性を検討した結果、合併症の有無において Fisher's exact test で $p=0.048$ と有意水準 15%で有意であり、K 群に合併症「あり」が多い方向に例数の偏りがあることが示唆された。

表ト-66 患者背景[FAS 対象例]

背景	投与群	全対象	K 群	P 群	p 値
	例数	151	76	75	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	8.9±1.8	9.1±1.8	8.8±1.8	²⁾ 0.320 NS
	中央値 (最小値－最大値)	9 (6～14)	9 (6～14)	9 (6～13)	³⁾ 0.371 NS
	6～9	93(61.6%)	47(61.8%)	46(61.3%)	¹⁾ 1.000 NS
	10～15	58(38.4%)	29(38.2%)	29(38.7%)	
性別	男	98(64.9%)	48(63.2%)	50(66.7%)	¹⁾ 0.734 NS
	女	53(35.1%)	28(36.8%)	25(33.3%)	
夜尿の家族歴	なし	96(63.6%)	49(64.5%)	47(62.7%)	¹⁾ 0.867 NS
	あり	55(36.4%)	27(35.5%)	28(37.3%)	
心理・環境因子	なし	146(96.7%)	73(96.1%)	73(97.3%)	¹⁾ 1.000 NS
	あり	5(3.3%)	3(3.9%)	2(2.7%)	
合併症	なし	107(70.9%)	48(63.2%)	59(78.7%)	¹⁾ 0.048 ★
	あり	44(29.1%)	28(36.8%)	16(21.3%)	
既往歴	なし	115(76.2%)	54(71.1%)	61(81.3%)	¹⁾ 0.181 NS
	あり	36(23.8%)	22(28.9%)	14(18.7%)	
夜尿症治療 (薬剤)	なし	104(68.9%)	51(67.1%)	53(70.7%)	¹⁾ 0.726 NS
	あり	47(31.1%)	25(32.9%)	22(29.3%)	
夜尿症治療 (療法)	なし	151(100%)	76(100%)	75(100%)	¹⁾ —
	あり	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
前観察期間の 夜尿日数 (日)	平均値±標準偏差	12.5±1.5	12.3±1.5	12.6±1.4	²⁾ 0.308 NS
	中央値 (最小値－最大値)	13 (10-14)	13 (10-14)	13 (10-14)	³⁾ 0.320 NS
	10～13	95(62.9%)	50(65.8%)	45(60.0%)	¹⁾ 0.503 NS
	14	56(37.1%)	26(34.2%)	30(40.0%)	

1) Fisher's exact test

2) t検定

3) Wilcoxonの2標本検定

★： $p<0.15$, NS：Not Significant

③ 有効性

a) 夜尿日数減少[主要エンドポイント]

本治験の主要エンドポイントである、前観察期間の夜尿日数と二重盲検投与期間(3・4週)の夜尿日数の差(夜尿日数減少)について、プライマリーな解析集団の FAS 対象例における K 群と P 群との比較を行った結果を表ト-67 に、夜尿日数の推移を図ト-19 に示した。

その結果、夜尿日数減少は平均±標準偏差で K 群が 4.3 ± 4.1 日、P 群が 1.7 ± 3.1 日であり、K 群が P 群に比し有意に夜尿日数を減少させることが検証された(t 検定: $p < 0.001$)。K 群と P 群の夜尿日数減少の差の推定値は 2.6 日、その 95%信頼区間は 1.5~3.8 日であり、K 群は P 群より 14 日間あたり少なくとも 1.5 日以上は夜尿日数を減少させることが示唆された。

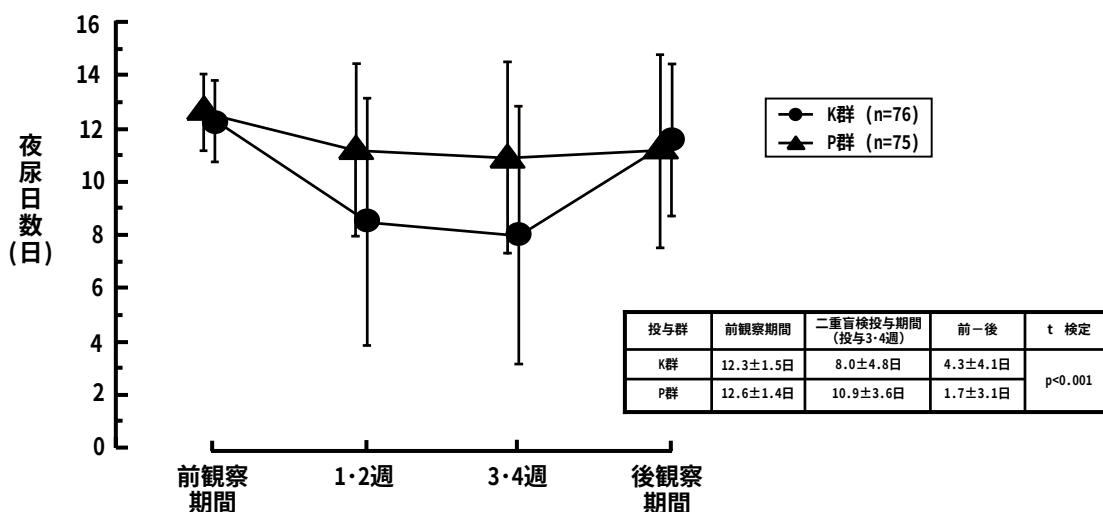
夜尿日数の中央値で見ても K 群は 4.0 日、P 群は 1.0 日であり、平均値と比べて大きな違いはなかった。各群の夜尿日数減少の最小値~最大値は K 群が -3~12 日、P 群が -3~13 日であり、本治験でもっとも夜尿が減少した症例(13 日減少, 1 例)は P 群の症例であった。

なお、t 検定の結果の頑健性を確認する目的で実施した Wilcoxon の 2 標本検定でも $p < 0.001$ と同様な結論が得られた。

表ト-67 二重盲検投与期間夜尿日数減少[FAS 対象例]

(日)

投与群	統計量	前観察期間	二重盲検投与期間(3・4週)	前観察期間ー二重盲検投与期間	群間比較
K 群	対象例数	76	76	76	t 検定 $t=4.44$ $df=138.62$ $p<0.001$ K-P(95%信頼区間) 2.6(1.5~3.8)
	平均値	12.3	8.0	4.3	
	標準偏差	1.5	4.8	4.1	
	中央値	13.0	7.5	4.0	
	最小値~最大値	10~14	0~14	-3~12	
P 群	対象例数	75	75	75	Wilcoxon の 2 標本検定 $p<0.001$
	平均値	12.6	10.9	1.7	
	標準偏差	1.4	3.6	3.1	
	中央値	13.0	12.0	1.0	
	最小値~最大値	10~14	1~14	-3~13	



図ト-19 夜尿日数の推移 (FAS 対象例)

b) 1・2 週における夜尿日数減少[副次的エンドポイント]

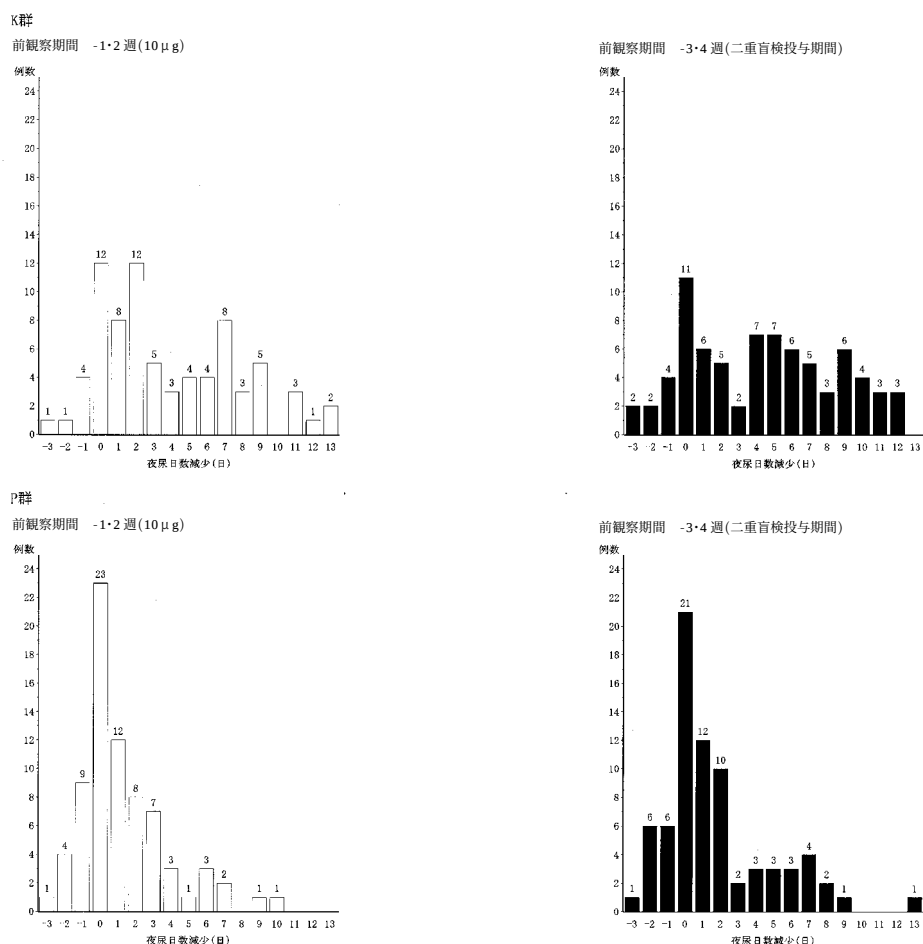
10 μ g 投与期間である 1・2 週の夜尿日数減少について FAS 対象例で解析した結果を表ト-68 に示した。1・2 週(10 μ g 投与)における夜尿日数減少は平均±標準偏差で K 群が 3.8±3.9 日, P 群が 1.3±2.5 日であり, K 群が P 群に比し有意に夜尿日数を減少させることが示された。また, Wilcoxon の 2 標本検定の結果も $p < 0.001$ であり, 同様な結論であった。

平均値で見ると, K 群の夜尿日数減少は主要エンドポイントの 3・4 週(二重盲検投与期間)で 4.3 日であるのに対して, この 1・2 週(10 μ g 投与)で 3.8 日とほとんど数値的に遜色なく, プラセボとの比較の結果を見ても 1・2 週の 10 μ g 投与で既に効果が示されていることが確認された。しかし, 図ト-20 に示したように, 夜尿減少日数と症例数の分布において, KW-8008 は 1・2 週で夜尿日数の減少効果を示しているが, 1・2 週(10 μ g)から二重盲検(3・4 週)投与期間(76 例中 10 例が 10 μ g を継続, 66 例が 20 μ g へ増量)にかけて夜尿日数が減少する方向へ症例数分布がシフトすることが認められた。

表ト-68 1・2 週夜尿日数減少[FAS 対象例]

(日)

投与群	統計量	前観察期間	1・2 週	前観察期間 －1・2 週	群間比較
K 群	対象例数	76	76	76	t 検定 t=4.73 df=129.05 p<0.001
	平均値	12.3	8.5	3.8	
	標準偏差	1.5	4.5	3.9	
	中央値	13.0	9.0	2.6	
	最小値～最大値	10～14	0～14	-3～13	
P 群	対象例数	75	75	75	Wilcoxon の 2 標本検定 p<0.001
	平均値	12.6	11.3	1.3	
	標準偏差	1.4	3.1	2.5	
	中央値	13.0	12.8	1.0	
	最小値～最大値	10～14	1～14	-3～10	



図ト-20 夜尿症日数減少ヒストグラム[FAS 対象例]

c) 1・2週と3・4週の夜尿日数減少比較 [副次的エンドポイント]

1・2週の夜尿日数と3・4週の夜尿日数の差について、FAS 対象例で解析を行った結果を表ト-69に示した。K群では1・2週の夜尿日数の平均値が8.5日、3・4週が8.0日であり、その差は平均±標準偏差で0.5±2.9日であった。また、P群では1・2週の夜尿日数の平均値が11.3日、3・4週が10.9日であり、その差は平均±標準偏差で0.4±2.2日であった。t検定によるK群とP群の比較の結果はp=0.877であり、有意な差は認められなかった。また、Wilcoxonの2標本検定の結果もp=0.892と同様な結果であった。中央値ではK群、P群とも0.0日で同じであり、最小値～最大値はK群で-7～9日、P群で-5～9日とこれもほぼ同じであった。

表ト-69 1・2週と3・4週夜尿日数減少比較[FAS 対象例]

(日)

投与群	統計量	1・2週	3・4週	1・2週－3・4週	群間比較
K 群	対象例数	76	76	76	t 検定 t=0.15 df=138.93 p=0.877 NS
	平均値	8.5	8.0	0.5	
	標準偏差	4.5	4.8	2.9	
	中央値	9.0	7.5	0.0	
	最小値～最大値	0～14	0～14	-7～9	
P 群	対象例数	75	75	75	Wilcoxon の 2 標本検定 p=0.892 NS
	平均値	11.3	10.9	0.4	
	標準偏差	3.1	3.6	2.2	
	中央値	12.8	12.0	0.0	
	最小値～最大値	1～14	0～14	-5～9	

NS : Not Significant

d) 就寝後2時間までの夜尿(寝入りばな夜尿)日数減少

寝入りばなに夜尿をしている状態は、機能的膀胱容量(がまん容量)が小さいか、あるいは夜間尿量が多いためであり、夜尿症として重い段階にあると考えられている。夜尿症の治癒の過程には一晩の夜尿の頻度が減るとともに夜尿の時間帯が次第に朝方にシフトしていくこと、つまり寝入りばな夜尿が消失することが夜尿改善の徴候と考えてもよいとの報告がある。このことから、本治験において、夜尿症に対する効果の指標として、夜尿日数減少を用いた評価項目とは別に、寝入りばな夜尿の日数減少も一つの評価指標とした。なお、一晩中の夜尿頻度を測定することは困難であることから、本治験では夜尿時間帯の推移を検討することを目的に、就寝後2時間までの夜尿(寝入りばな夜尿)の有無を観察した。

FAS 対象例の二重盲検投与期間の寝入りばな夜尿日数減少の解析結果を表ト-70 に示した。寝入りばな夜尿日数減少は平均±標準偏差で K 群が 1.2 ± 2.2 日、P 群が 0.7 ± 2.2 日と、わずかながら K 群の方が寝入りばな夜尿日数の減少が多かったが、t 検定による K 群と P 群の比較の結果は $p=0.144$ であり有意な差は認められなかった。また、Wilcoxon の 2 標本検定の結果も $p=0.456$ と同様の結果であった。1・2 週の寝入りばな夜尿日数減少、1・2 週と 3・4 週の寝入りばな夜尿日数減少比較に於いても、両群間に有意差は認められなかった(表ト-71, 72)。

表ト-70 二重盲検投与期間寝入りばな夜尿日数減少[FAS 対象例]

(日)

投与群	統計量	前観察期間	二重盲検投与期間	前観察期間－二重盲検投与期間	群間比較
K 群	対象例数	76	76	76	t 検定 t=1.47 df=148.94 p=0.144 NS
	平均値	1.6	0.4	1.2	
	標準偏差	2.7	1.7	2.2	
	中央値	1.0	0.0	0.0	
	最小値～最大値	0～14	0～14	-2～11	
P 群	対象例数	75	75	75	Wilcoxon の 2 標本検定 p=0.456 NS
	平均値	2.3	1.6	0.7	
	標準偏差	3.1	2.7	2.2	
	中央値	1.0	0.0	0.0	
	最小値～最大値	0～14	0～10	-9～9	

NS : Not Significant

表ト-71 1・2 週寝入りばな夜尿日数減少[FAS 対象例]

(日)

投与群	統計量	前観察期間	1・2 週	前観察期間 －1・2 週	群間比較
K 群	対象例数	76	76	76	t 検定 t=0.49 df=141.98 p=0.626 NS
	平均値	1.6	0.7	0.9	
	標準偏差	2.7	2.1	1.8	
	中央値	1.0	0.0	0.0	
	最小値～最大値	0～14	0～14	-1～11	
P 群	対象例数	75	75	75	Wilcoxon の 2 標本検定 p=0.450 NS
	平均値	2.3	1.5	0.8	
	標準偏差	3.1	2.2	2.2	
	中央値	1.0	0.0	0.0	
	最小値～最大値	0～14	0～7.5	-6.5～8	

NS : Not Significant

表ト-72 1・2 週と 3・4 週寝入りばな夜尿日数減少比較[FAS 対象例]

(日)

投与群	統計量	1・2 週	3・4 週	1・2 週－3・4 週	群間比較
K 群	対象例数	76	76	76	t 検定 t=1.50 df=131.91 p=0.135 NS
	平均値	0.7	0.4	0.3	
	標準偏差	2.1	1.7	1.2	
	中央値	0.0	0.0	0.0	
	最小値～最大値	0～14	0～14	-3～5	
P 群	対象例数	75	75	75	Wilcoxon の 2 標本検定 p=0.486 NS
	平均値	1.5	1.6	-0.0	
	標準偏差	2.2	2.7	1.7	
	中央値	0.0	0.0	0.0	
	最小値～最大値	0～7.5	0～10	-7～5	

NS : Not Significant

e) 夜尿改善度

イミプラミンを対照薬とした第Ⅲ相比較試験で用いた「夜尿改善度」にて検討を行った。すなわち、前観察期間および二重盲検投与期間の夜尿日数から算出された夜尿減少率に寝入りばな夜尿日数の変化を加味して 5 段階で夜尿改善度を判定し、FAS 対象例で解析した結果を表ト-73 に示した。

「著明改善」症例は、K 群では 76 例中 17 例(22.4%)、P 群では 75 例中 5 例(6.7%)であった。一方、「悪化」症例は K 群では 3 例、P 群では 13 例であった。頻度で見ると「著明改善」、「改善」、「やや改善」では K 群が P 群より多く、「不変」、「悪化」では P 群が K 群より多かった。Wilcoxon の 2 標本検定による K 群と P 群の比較では $p<0.001$ で K 群が有意に優っていた。

「著明改善」、「改善」を併せた改善率およびその 95%信頼区間は、K 群で 44.7%(33.3～56.6%)、P 群で 14.7%(7.6～24.7%)であり、Fisher's exact test による比較では、 $p<0.001$ で K 群が有意に高い改善率を示した。K 群と P 群の改善率の差の推定値およびその 95%信頼区間は 30.1%(16.3～43.8%)であった。

表ト-73 夜尿改善度[FAS 対象例]

投与群	対象 例数	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	改善率(%) 95%信頼区間	群間比較
K 群	76	17 (22.4)	17 (44.7)	17	22	3	44.7 33.3～56.6	1)p<0.001 2)30.1
P 群	75	5 (6.7)	6 (14.7)	9	42	13	14.7 7.6～24.7	3)16.3～43.8 4)p<0.001

()内は累積% 改善率(%)=(「著明改善」+「改善」の例数)÷対象例数×100

1) Wilcoxonの2標本検定

2) 群間差(%)=K群の改善率－P群の改善率

3) 群間差(%)の95%信頼区間

4) Fisher's exact test(改善率)

f) 患者の総合的印象

投与終了時に、治験責任医師あるいは治験分担医師が患者への聞き取りにより調査した患者の総合的印象について FAS 対象例の解析結果を表ト-74 に示した。

「大変良い」は K 群では 76 例中 17 例、P 群では 75 例中 5 例であり、「良い」は K 群で 19 例、P 群で 6 例であった。一方、「少し悪い」、「悪い」、「大変悪い」は合計で K 群 4 例、P 群 4 例であった。K 群では「大変悪い」とされた症例が 1 例あった。Wilcoxon の 2 標本検定による K 群と P 群の比較では、 $p<0.001$ と K 群が有意に優れていた。

「大変良い」および「良い」を併せた改善率およびその 95%信頼区間は、K 群で 47.4%(35.8～59.2%)、P 群で 14.7%(7.6～24.7%)であり、Fisher's exact test による比較の結果、 $p<0.001$ で K 群が有意に高い改善率を示した。K 群と P 群の改善率の差の推定値およびその 95%信頼区間は 32.7%(18.9～46.5%)であった。判定カテゴリーの数や判定基準が異なるため単純に比較はできないが、夜尿改善度の改善率と患者の総合的印象の改善率はほぼ同様な結果を示した。

なお、K 群で「少し悪い」、「悪い」、「大変悪い」とされた 4 例は、すべて副作用の発現はなく、夜尿改善度は不変であり、臨床上特記すべき所見などは認められなかった。

表ト-74 患者の総合的印象[FAS 対象例]

投与群	対象 例数	大変 良い	良い	少し 良い	どちらとも 言えない	少し 悪い	悪い	大変 悪い	改善率(%) 95%信頼区間	群間比較
K 群	76	17	19	20	16	1	2	1	47.4 35.8～59.2	1)p<0.001 2)32.7
P 群	75	5	6	12	48	2	2	0	14.7 7.6～24.7	3)18.9～46.5 4)p<0.001

改善率(%)=(「大変良い」+「良い」の例数)÷対象例数×100

1) Wilcoxonの2標本検定

2) 群間差(%)=K群の改善率－P群の改善率

3) 群間差(%)の95%信頼区間

4) Fisher's exact test(改善率)

g) 効果の持続

夜尿症患者における夜尿日数減少には、自然変動あるいは生活指導による夜尿改善が含まれることより、KW-8008 の薬効をより明確にする目的で治験薬投与終了後に 2 週間の後観察期間を設けて二重盲検投与期間中の夜尿日数と後観察期間の夜尿日数の差を夜尿日数減少として解析を行った。FAS 対象例の解析結果を表ト-75 に示した。K 群では二重盲検投与期間 14 日間中の夜尿日数が平均±標準偏差で 8.0 ± 4.8 日、後観察期間 14 日間では 11.6 ± 2.8 日であり、その差は -3.6 ± 4.0 日、つまり後観察期間で夜尿日数は平均 3.6 日増加した。一方、P 群では二重盲検投与期間中の夜尿日数が平均±標準偏差で 10.9 ± 3.6 日、後観察期間では 11.2 ± 3.8 日であり、その差は -0.3 ± 2.2 日であった。後観察期間の夜尿日数は、平均値、中央値などより K 群と P 群でほぼ同様の分布であった。t 検定での K 群と P 群の比較では、 $p < 0.001$ で有意であり、後観察期間の夜尿日数の増加が K 群の方が多いことが示された。また、Wilcoxon の 2 標本検定での結果も $p < 0.001$ と同様であった。

以上から、KW-8008 投与を終了することにより、減少した夜尿日数が前観察期間の夜尿日数に戻る傾向にあり、KW-8008 による効果の持続は期待できないことが確認された。

表ト-75 効果の持続[FAS 対象例]

(日)

投与群	統計量	二重盲検投与期間	後観察期間	二重盲検投与期間 －後観察期間	群間比較
K 群	対象例数	76	76	76	t 検定 $t = -6.39$ $df = 115.63$ $p < 0.001$
	平均値	8.0	11.6	-3.6	
	標準偏差	4.8	2.8	4.0	
	中央値	7.5	12.9	-2.0	
	最小値～最大値	0～14	4～14	-13～6	
P 群	対象例数	75	75	75	Wilcoxon の 2 標本検定 $p < 0.001$
	平均値	10.9	11.2	-0.3	
	標準偏差	3.6	3.8	2.2	
	中央値	12.0	13.0	0.0	
	最小値～最大値	1～14	0～14	-8～6	

h) 層別解析

患者背景により、主要エンドポイントである二重盲検投与期間の夜尿日数減少が大きく変わらないことを確認することを目的として、FAS 対象例について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た。その結果、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。また、治験開始前 1 年以内の夜尿症治療薬剤使用の有無では、特に K 群において「なし」(51 例)での平均±標準偏差が 3.8 ± 4.1 日であるのに対し、「あり」(25 例)では 5.4 ± 4.1 日と、「あり」の層で夜尿日数減少が若干多かった。また、前観察期間の夜尿日数による層別では、K 群で「10～13 日」(50 例)での平均±標準偏差が 5.2 ± 4.1 日であるのに対し、「14 日」(26 例)では 2.6 ± 3.5 日と、「14 日」の層での夜尿日数減少が少ない結果がみられた(表ト-76)。

表ト-76 二重盲検投与期間夜尿日数減少の層別解析[FAS 対象例]

(日)

層別因子		投与群	統計量	前観察期間	二重盲検投与期間	前観察期間－ 二重盲検投与期間
年齢 (歳)	6～9	K 群	対象例数	47	47	47
			平均値	12.7	8.9	3.8
			標準偏差	1.4	4.6	3.9
		P 群	対象例数	46	46	46
			平均値	12.8	11.0	1.7
			標準偏差	1.3	3.7	3.0
	10～15	K 群	対象例数	29	29	29
			平均値	11.8	6.5	5.2
			標準偏差	1.5	4.8	4.3
		P 群	対象例数	29	29	29
			平均値	12.3	10.6	1.7
			標準偏差	1.6	3.6	3.2
性別	男	K 群	対象例数	48	48	48
			平均値	12.2	8.0	4.2
			標準偏差	1.5	4.9	4.3
		P 群	対象例数	50	50	50
			平均値	12.6	11.0	1.6
			標準偏差	1.4	3.5	3.2
	女	K 群	対象例数	28	28	28
			平均値	12.6	8.1	4.5
			標準偏差	1.6	4.6	3.9
		P 群	対象例数	25	25	25
			平均値	12.5	10.6	1.8
			標準偏差	1.5	3.9	2.9
夜尿の 家族歴	なし	K 群	対象例数	49	49	49
			平均値	12.3	7.7	4.6
			標準偏差	1.6	4.5	3.8
		P 群	対象例数	47	47	47
			平均値	12.8	11.1	1.7
			標準偏差	1.4	3.5	3.1
	あり	K 群	対象例数	27	27	27
			平均値	12.4	8.6	3.8
			標準偏差	1.4	5.4	4.6
		P 群	対象例数	28	28	28
			平均値	12.2	10.5	1.6
			標準偏差	1.4	3.8	3.0
心理・ 環境因子	なし	K 群	対象例数	73	73	73
			平均値	12.4	8.0	4.4
			標準偏差	1.5	4.8	4.2
		P 群	対象例数	73	73	73
			平均値	12.6	10.8	1.7
			標準偏差	1.4	3.7	3.1
	あり	K 群	対象例数	3	3	3
			平均値	11.7	9.0	2.7
			標準偏差	2.1	5.0	3.1
		P 群	対象例数	2	2	2
			平均値	13.5	12.0	1.5
			標準偏差	0.7	0.0	0.7

(続く)

層別因子		投与群	統計量	前観察期間	二重盲検投与期間	前観察期間－ 二重盲検投与期間
合併症	なし	K 群	対象例数	48	48	48
			平均値	12.3	7.9	4.4
			標準偏差	1.6	4.8	4.1
		P 群	対象例数	59	59	59
			平均値	12.5	10.7	1.8
			標準偏差	1.5	3.8	3.2
	あり	K 群	対象例数	28	28	28
			平均値	12.5	8.3	4.2
			標準偏差	1.3	4.9	4.1
		P 群	対象例数	16	16	16
			平均値	12.9	11.4	1.4
			標準偏差	1.3	3.1	2.6
既往歴	なし	K 群	対象例数	54	54	54
			平均値	12.3	7.9	4.4
			標準偏差	1.5	4.7	4.0
		P 群	対象例数	61	61	61
			平均値	12.6	11.0	1.5
			標準偏差	1.4	3.3	2.8
	あり	K 群	対象例数	22	22	22
			平均値	12.5	8.2	4.3
			標準偏差	1.5	5.2	4.5
		P 群	対象例数	14	14	14
			平均値	12.7	10.1	2.6
			標準偏差	1.4	4.8	4.1
夜尿症治療 (薬剤)	なし	K 群	対象例数	51	51	51
			平均値	12.5	8.7	3.8
			標準偏差	1.5	4.6	4.1
		P 群	対象例数	53	53	53
			平均値	12.7	10.7	2.0
			標準偏差	1.4	3.9	3.2
	あり	K 群	対象例数	25	25	25
			平均値	11.9	6.5	5.4
			標準偏差	1.4	4.8	4.1
		P 群	対象例数	22	22	22
			平均値	12.3	11.4	1.0
			標準偏差	1.5	2.7	2.5
夜尿症治療 (療法)	なし	K 群	対象例数	76	76	76
			平均値	12.3	8.0	4.3
			標準偏差	1.5	4.8	4.1
		P 群	対象例数	75	75	75
			平均値	12.6	10.9	1.7
			標準偏差	1.4	3.6	3.1
	あり	K 群	対象例数	0	0	0
			平均値			
			標準偏差			
		P 群	対象例数	0	0	0
			平均値			
			標準偏差			

(続く)

層別因子		投与群	統計量	前観察期間	二重盲検投与期間	前観察期間－ 二重盲検投与期間
前観察期間 の夜尿日数 (日)	10～13	K 群	対象例数	50	50	50
			平均値	11.5	6.2	5.2
			標準偏差	1.1	4.4	4.1
		P 群	対象例数	45	45	45
			平均値	11.6	9.8	1.9
			標準偏差	1.0	3.8	3.3
	14	K 群	対象例数	26	26	26
			平均値	14.0	11.4	2.6
			標準偏差	0.0	3.5	3.5
		P 群	対象例数	30	30	30
			平均値	14.0	12.5	1.5
			標準偏差	0.0	2.7	2.7

④ 安全性

a) 有害事象および副作用

MedDRA/J の器官別大分類，基本語別の有害事象および副作用を表ト-77 に示した。

有害事象は K 群で 73/76 例(96.1%)，P 群で 75/76 例(98.7%)に発現した。Fisher's exact test による K 群と P 群の発現率の比較では $p=0.620$ と両群間に有意な差は認められなかった。有害事象の発現率で最も高かったのは，器官別大分類の区分では「臨床検査」であり，K 群，P 群とも 89.5% (68/76 例)の発現率であった。その他，「呼吸器，胸廓および縦隔障害」が K 群で 31.6%(24/76 例)，P 群で 43.4%(33/76 例)，「感染症および寄生虫症」が K 群で 27.6%(21/76 例)，P 群で 28.9%(22/76 例)などがあった。これらの内容としては「鼻出血，鼻閉，鼻漏」，「鼻咽頭炎」が主な事象であった。

副作用は K 群で 8/76 例(10.5%)，P 群で 12/76 例(15.8%)にみられ，Fisher's exact test による比較では $p=0.472$ と両群間に有意な差は認められなかった。最も発現率の高かった「臨床検査」の副作用は，K 群，P 群ともに 7.9%(6/76 例)の発現率であった。基本語では「ヘモグロビン減少」が K 群で 4 例(5.3%)，P 群で 3 例(3.9%)，「血中尿素増加」，「ヘマトクリット減少」が K 群で 2 例(2.6%)，P 群で 1 例(1.3%)が主なものであった。「臨床検査」以外で K 群のみで発現した副作用は「疲労」，「顔面浮腫」の各 1 例であったが，ともに軽度であり，投与終了後消失した。

重篤あるいは重症度の高度な有害事象は発現しなかった。また，重症度の中等度な有害事象は K 群 20 例，P 群 23 例で報告されているが，いずれも治験薬との関連性は否定された。

表ト-77 有害事象および副作用

[器官別大分類] 基本語	有害事象					副作用				
	K 群		P 群		検定	K 群		P 群		検定
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	
対象例数	76	—	76	—	—	76	—	76	—	—
発現例数	73	96.1	75	98.7	p=0.620 NS	8	10.5	12	15.8	p=0.472 NS
[耳および迷路障害]	1	1.3	2	2.6	p=1.000					
耳痛	1	1.3	2	2.6	—					
[眼障害]	2	2.6	2	2.6	p=1.000					
アレルギー性結膜炎	0	0.0	1	1.3	—					
眼瞼浮腫	0	0.0	1	1.3	—					
眼そう痒症	2	2.6	0	0.0	—					
[胃腸障害]	7	9.2	15	19.7	p=0.105	0	0.0	2	2.6	p=0.497
腹痛NOS	2	2.6	3	3.9	—					
便秘	0	0.0	1	1.3	—					
下痢NOS	0	0.0	8	10.5	—					
腸炎	1	1.3	0	0.0	—					
軟便	1	1.3	1	1.3	—					
嘔気	2	2.6	0	0.0	—					
悪心	0	0.0	1	1.3	—	0	0.0	1	1.3	—
嘔吐NOS	2	2.6	4	5.3	—	0	0.0	1	1.3	—
便量増加	0	0.0	1	1.3	—					
[全身障害および投与局所様態]	5	6.6	7	9.2	p=0.765	1	1.3	0	0.0	p=1.000
無力症	1	1.3	0	0.0	—					
胸痛	0	0.0	1	1.3	—					
疲労	2	2.6	1	1.3	—	1	1.3	0	0.0	—
発熱	3	3.9	5	6.6	—					
[免疫系障害]	0	0.0	1	1.3	p=1.000					
季節性アレルギー	0	0.0	1	1.3	—					
[感染症および寄生虫症]	21	27.6	22	28.9	p=1.000					
伝染性紅斑	1	1.3	0	0.0	—					
胃腸感染NOS	0	0.0	1	1.3	—					
ヘルペス性口内炎	0	0.0	1	1.3	—					
膿痂疹NOS	0	0.0	2	2.6	—					
咽喉頭炎NOS	0	0.0	1	1.3	—					
鼻咽頭炎	17	22.4	16	21.1	—					
中耳炎NOS	1	1.3	3	3.9	—					
滲出性中耳炎NOS	1	1.3	0	0.0	—					
咽頭炎NOS	1	1.3	1	1.3	—					
副鼻腔炎NOS	1	1.3	0	0.0	—					
レンサ球菌感染NOS	0	0.0	1	1.3	—					
扁桃炎NOS	1	1.3	1	1.3	—					
外耳炎NOS	0	0.0	1	1.3	—					
[傷害、中毒および処置合併症]	0	0.0	1	1.3	p=1.000					
裂傷	0	0.0	1	1.3	—					
[臨床検査]	68	89.5	68	89.5	p=1.000	6	7.9	6	7.9	p=1.000
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	0	0.0	2	2.6	—					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	3.9	2	2.6	—	1	1.3	1	1.3	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1	1.3	0	0.0	—					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.6	2	2.6	—	1	1.3	1	1.3	—
血中アルカリホスファターゼNOS減少	0	0.0	2	2.6	—					
血中アルカリホスファターゼNOS増加	16	21.1	18	23.7	—					
血中ビリルビン	2	2.6	0	0.0	—					
血中ビリルビン増加	1	1.3	1	1.3	—	0	0.0	1	1.3	—
血中コレステロール減少	2	2.6	5	6.6	—					
血中コレステロール増加	1	1.3	0	0.0	—					
血中クレアチニン減少	4	5.3	6	7.9	—					
血中クレアチニン増加	5	6.6	5	6.6	—					
血中乳酸脱水素酵素減少	0	0.0	1	1.3	—					
血中乳酸脱水素酵素増加	15	19.7	15	19.7	—					
血液浸透圧低下	2	2.6	1	1.3	—					
血液浸透圧上昇	5	6.6	5	6.6	—					
血中カリウム増加	1	1.3	0	0.0	—					
血中ナトリウム減少	3	3.9	0	0.0	—					
血中ナトリウム増加	1	1.3	0	0.0	—					

(続く)

[器官別大分類] 基本語	有害事象					副作用				
	K 群		P 群		検定	K 群		P 群		検定
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	
対象例数	76	—	76	—	—	76	—	76	—	—
発現例数	73	96.1	75	98.7	p=0.620 NS	8	10.5	12	15.8	p=0.472 NS
血中尿素減少	1	1.3	1	1.3	—					
血中尿素増加	9	11.8	3	3.9	—	2	2.6	1	1.3	—
ヘマトクリット減少	15	19.7	11	14.5	—	2	2.6	1	1.3	—
ヘモグロビン減少	11	14.5	14	18.4	—	4	5.3	3	3.9	—
血小板数減少	1	1.3	1	1.3	—					
血清総蛋白減少	4	5.3	4	5.3	—	1	1.3	0	0.0	—
総蛋白増加	1	1.3	0	0.0	—					
赤血球数減少	3	3.9	7	9.2	—	0	0.0	1	1.3	—
赤血球数増加	4	5.3	1	1.3	—					
白血球数減少	1	1.3	0	0.0	—	1	1.3	0	0.0	—
白血球数増加	10	13.2	6	7.9	—					
尿沈渣陽性	3	3.9	3	3.9	—					
血小板数増加	2	2.6	3	3.9	—					
好塩基球百分率増加	7	9.2	5	6.6	—					
好酸球百分率減少	6	7.9	7	9.2	—					
好酸球百分率増加	5	6.6	10	13.2	—					
好中球百分率減少	3	3.9	8	10.5	—	0	0.0	1	1.3	—
好中球百分率増加	4	5.3	3	3.9	—					
単球百分率減少	8	10.5	5	6.6	—					
単球百分率増加	1	1.3	4	5.3	—					
リンパ球百分率減少	9	11.8	8	10.5	—					
リンパ球百分率増加	8	10.5	16	21.1	—	0	0.0	1	1.3	—
尿中蛋白陽性	5	6.6	3	3.9	—					
尿中ウロビリן陽性	1	1.3	0	0.0	—					
[代謝および栄養障害]	2	2.6	0	0.0	p=0.497					
食欲不振	2	2.6	0	0.0	—					
[筋骨格系および結合組織障害]	1	1.3	1	1.3	p=1.000					
背部痛	1	1.3	0	0.0	—					
頸部痛	0	0.0	1	1.3	—					
[神経系障害]	3	3.9	7	9.2	p=0.327	0	0.0	2	2.6	p=0.497
頭痛NOS	3	3.9	6	7.9	—	0	0.0	2	2.6	—
片頭痛NOS	0	0.0	1	1.3	—					
[腎および尿路障害]	0	0.0	1	1.3	p=1.000					
尿異常NOS	0	0.0	1	1.3	—					
[生殖系および乳房障害]	0	0.0	1	1.3	p=1.000					
精巣痛	0	0.0	1	1.3	—					
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	24	31.6	33	43.4	p=0.180	1	1.3	4	5.3	p=0.367
喘息NOS	5	6.6	0	0.0	—					
咳嗽	3	3.9	1	1.3	—					
鼻出血	4	5.3	11	14.5	—					
鼻閉	7	9.2	12	15.8	—					
鼻道刺激感	2	2.6	2	2.6	—	1	1.3	2	2.6	—
咽喉頭疼痛	2	2.6	2	2.6	—	0	0.0	1	1.3	—
鼻炎NOS	0	0.0	3	3.9	—					
鼻漏	9	11.8	9	11.8	—					
くしゃみ	1	1.3	1	1.3	—	0	0.0	1	1.3	—
上気道の炎症	4	5.3	4	5.3	—					
[皮膚および皮下組織障害]	4	5.3	2	2.6	p=0.681	1	1.3	0	0.0	p=1.000
接触性皮膚炎	1	1.3	0	0.0	—					
湿疹NOS	1	1.3	1	1.3	—					
顔面浮腫	1	1.3	0	0.0	—	1	1.3	0	0.0	—
皮疹NOS	0	0.0	1	1.3	—					
蕁麻疹NOS	1	1.3	0	0.0	—					

検定：Fisher's exact test
NS：Not Significant

b) 臨床検査値異常変動

治験薬との関連性が否定されなかった異常変動の発現率は K 群, P 群ともに 7.9%(6/76 例)であった。関連性が否定されなかった主な異常変動検査値は、「ヘモグロビン減少」が K 群で 4 例(5.3%), P 群で 3 例(3.9%),「血中尿素増加」,「ヘマトクリット減少」が K 群で 2 例(2.6%), P 群で 1 例(1.3%)などであった。

副作用の重篤度分類基準[薬安第 80 号 平成 4 年 6 月 29 日付]に基づき各症例の投与終了後の臨床検査値をグレード分類を行い, グレード 2 以上を抽出した。なお, グレード分類が設定されていない項目は, 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」(chemotherapy, 39(7): 687-689, 1991)を用いた。その結果, グレード 2 以上の異常変動は, K 群で BUN 1 例(症例番号:), 白血球数 1 例(症例番号:), P 群では GPT 1 例(症例番号:)であった。

異常変動と判定した BUN, 白血球数および GPT の推移を表ト-78 に示した。症例番号 は, 投与開始時から異常値を示しており, 治験薬投与終了時に悪化したが 2 週後の追跡検査においてさらに悪化していることより治験薬投与による変動とは考えにくい, 担当医師のコメントは生理的変動も考えられるが本剤との関連疑いありとのことであった。

症例番号 は, 治験薬投与終了時に減少した白血球数が, 投与終了後の追跡にて正常化していることより, 担当医師は関連の疑いありと判断した。

表ト-78 グレード 2 以上の臨床検査値の推移

投与群	症例番号	項目	施設正常値	前値		後値		追跡値		追跡値		因果関係	担当医師コメント
K 群		BUN (mg/dL)	8.0~20.0	25.8	異	28.7	異	30.1	異	12.7	正	疑いあり	生理的変動も考えられるが本剤との関連疑いあり
		白血球数 (/mm ³)	3900~9800	8100	正	2600	異	6500	正			疑いあり	治験薬投与中に減少した白血球が, 投与終了後の追跡にて正常化しており, 関連の疑いありと判断した。
P 群		GPT (U)	0~30	11	正	107	異	34	異	29	正	疑いあり	追跡調査にて回復していることから関連の疑いありと判定した。

尿検査値については, 投与開始前と投与終了後の定性値の変化を推移表として表ト-79 にまとめた。尿蛋白で投与開始前-が投与終了後±となった症例が K 群で 3 例, P 群で 2 例認められた。また, 投与開始前+が投与終了後 3+となった症例が K 群に 1 例(症例番号)認められた。しかし, 本症例は起床時および運動負荷による検査ではともに尿蛋白は-にもかかわらず, 投与開始前の尿蛋白が+であること, 投与終了後の臨床検査値測定は治験薬投与終了 6 日後であり, KW-8008 は血中からの消失が比較的速い(血中半減期約 2.5~3 時間)ことから尿蛋白への影響は考え難いこと, また, 合併症(気管支喘息)に伴う臨床検査値の変動以外問題となる他の異常検査所見がないことより, 担当医師は治験薬との因果関係を否定した。

表ト-79 定性尿検査の推移

尿検査項目			投与終了後							
			K 群				P 群			
			一 正	± 異	+	++ 以上	一 正	± 異	+	++ 以上
投与 開始前	蛋白	—	67	3	1	0	67	2	1	0
		±	2	0	0	0	4	1	0	0
		+	0	0	1	1	0	0	0	0
		++以上	0	0	0	0	0	0	0	0
	糖	—	74	0	0	0	75	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		++以上	0	0	0	1	0	0	0	0
	ウロビリノーゲン	—	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	73	1	0	0	74	0	0
		+	0	1	0	0	0	1	0	0
		++以上	0	0	0	0	0	0	0	0
	沈渣	正	66	3			55	3		
		異	1	4			13	4		

正：正常，異：異常，：症例番号

臨床検査値の投与前後の推移を表ト-80 に示した。なお，尿検査の定性項目は便宜的に定性を数値に置き換えて計算した。

投与開始前と投与終了後の差について，t 検定と Wilcoxon の 2 標本検定で K 群と P 群の比較を行い，p 値を算出した。有意水準は特に定めていないが，5%を目安に見るといずれかの検定で K 群と P 群に差が認められたのは，好中球，尿沈渣であった。

表ト-80 臨床検査値の投与前後の推移

検査項目	投与 群	投与開始前		投与終了後		開始前－終了後		群間比較 p 値
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	K 群	75	456.3±31.9	76	448.2±29.2	75	8.8±25.5	0.920 ¹⁾
	P 群	76	453.8±29.4	76	445.5±28.1	76	8.4±23.8	0.929 ²⁾
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	K 群	75	6897.2±1737.5	76	7433.8±2003.5	75	-502.4±2095.6	0.271 ¹⁾
	P 群	76	6950.1±1947.1	76	7074.5±1917.8	76	-124.3±2104.7	0.252 ²⁾
好中球 (%)	K 群	75	46.48±9.07	76	52.16±11.75	75	-5.59±13.28	0.008 ¹⁾
	P 群	75	47.89±11.86	75	47.63±12.32	75	0.26±13.25	0.008 ²⁾
リンパ球 (%)	K 群	75	42.76±9.99	76	38.40±10.96	75	4.22±12.64	0.060 ¹⁾
	P 群	75	41.83±11.14	75	41.63±12.34	75	0.20±13.28	0.067 ²⁾
単球 (%)	K 群	75	5.39±2.91	76	4.67±2.57	75	0.72±3.31	0.124 ¹⁾
	P 群	75	5.06±2.83	75	5.13±2.46	75	-0.08±3.03	0.324 ²⁾
好酸球 (%)	K 群	75	4.43±3.87	76	3.85±3.16	75	0.62±3.03	0.139 ¹⁾
	P 群	75	4.56±4.14	75	4.71±4.12	75	-0.15±3.32	0.074 ²⁾
好塩基球 (%)	K 群	75	0.75±0.80	76	0.70±0.97	75	0.06±1.04	0.210 ¹⁾
	P 群	75	0.56±0.78	75	0.72±0.87	75	-0.17±1.15	0.257 ²⁾
ヘモグロビン (g/dL)	K 群	75	13.03±0.85	76	12.84±0.75	75	0.21±0.75	0.713 ¹⁾
	P 群	76	12.86±0.77	76	12.61±0.80	76	0.25±0.64	0.707 ²⁾
ヘマトクリット (%)	K 群	75	38.50±2.62	76	37.80±2.30	75	0.75±2.07	0.954 ¹⁾
	P 群	76	37.99±2.40	76	37.23±2.27	76	0.76±1.99	1.000 ²⁾
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	K 群	75	27.85±6.09	76	27.10±5.55	75	0.74±3.40	0.357 ¹⁾
	P 群	76	27.85±6.12	76	27.70±5.50	76	0.15±4.37	0.177 ²⁾
G O T (U)	K 群	75	24.7±4.8	76	24.4±4.9	75	0.3±3.8	0.389 ¹⁾
	P 群	76	26.1±6.7	76	25.1±5.3	76	1.1±6.9	0.488 ²⁾
G P T (U)	K 群	75	14.1±4.3	76	14.6±6.0	75	-0.5±5.2	0.493 ¹⁾
	P 群	76	16.3±10.8	76	15.6±13.3	76	0.7±14.3	0.079 ²⁾

(続く)

A l - P (IU)	K 群	75	745.4±287.7	76	742.0±270.9	75	-1.1±127.8	0.401 ¹⁾
	P 群	76	685.9±269.6	76	703.8±267.5	76	-17.8±115.4	0.632 ²⁾
L DH (U)	K 群	75	335.43±119.24	76	338.80±126.00	75	-0.85±40.65	0.480 ¹⁾
	P 群	76	339.39±132.53	76	335.79±136.46	76	3.61±36.58	0.171 ²⁾
総蛋白 (g/dL)	K 群	75	7.19±0.42	76	7.13±0.44	75	0.06±0.45	0.523 ¹⁾
	P 群	76	7.15±0.37	76	7.05±0.30	76	0.10±0.33	0.596 ²⁾
総ビリルビン (mg/dL)	K 群	75	0.473±0.252	75	0.424±0.172	74	0.041±0.205	0.941 ¹⁾
	P 群	75	0.443±0.212	76	0.403±0.177	75	0.043±0.192	0.863 ²⁾
総コレステロール (mg/dL)	K 群	75	168.11±21.47	76	164.78±23.12	75	3.68±15.80	0.664 ¹⁾
	P 群	75	163.95±23.16	76	161.42±21.80	75	2.51±17.17	0.711 ²⁾
BUN (mg/dL)	K 群	75	13.75±3.52	76	15.60±4.61	75	-1.75±3.79	0.203 ¹⁾
	P 群	76	13.30±3.52	76	14.24±3.40	76	-0.94±3.99	0.297 ²⁾
クレアチニン (mg/dL)	K 群	75	0.512±0.126	76	0.527±0.123	75	-0.015±0.089	0.457 ¹⁾
	P 群	76	0.487±0.123	76	0.513±0.126	76	-0.026±0.092	0.285 ²⁾
N a (mEq/L)	K 群	75	139.67±1.97	76	139.70±2.15	75	-0.03±2.90	0.426 ¹⁾
	P 群	76	139.83±1.75	76	140.20±1.70	76	-0.37±2.24	0.385 ²⁾
K (mEq/L)	K 群	75	4.17±0.32	76	4.11±0.36	75	0.06±0.31	0.967 ¹⁾
	P 群	76	4.08±0.28	76	4.01±0.26	76	0.06±0.33	0.682 ²⁾
血清浸透圧 (mOsm/kg)	K 群	75	284.87±5.96	76	287.05±6.95	75	-2.13±6.93	0.864 ¹⁾
	P 群	76	284.46±9.37	76	286.38±5.74	76	-1.92±8.25	0.548 ²⁾
尿蛋白[定性]	K 群	75	0.1±0.4	76	0.1±0.5	75	-0.1±0.4	0.373 ¹⁾
	P 群	75	0.1±0.3	76	0.1±0.3	75	0.0±0.4	0.292 ²⁾
尿糖[定性]	K 群	75	0.0±0.3	76	0.0±0.3	75	0.0±0.0	— ¹⁾
	P 群	75	0.0±0.0	76	0.0±0.0	75	0.0±0.0	1.000 ²⁾
ウロビリノーゲン [定性]	K 群	75	1.0±0.1	76	1.0±0.1	75	0.0±0.2	0.566 ¹⁾
	P 群	75	1.0±0.1	76	1.0±0.0	75	0.0±0.1	0.572 ²⁾
尿沈渣	K 群	75	0.1±0.3	75	0.1±0.3	74	-0.0±0.2	0.007 ¹⁾
	P 群	75	0.2±0.4	76	0.1±0.3	75	0.1±0.4	0.006 ²⁾

尿検査定性項目：0.－, 1.±, 2.+, 3.++以上 尿沈渣：0.正常, 1.異常

1) t検定

2) Wilcoxonの2標本検定

3) 結論

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症患者に対する KW-8008 の有効性および安全性をプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験(1日1回就寝前, 4週間投与)により検討した。

主要エンドポイントである前観察期間と二重盲検投与期間(3・4週)の夜尿日数の差(夜尿日数減少)において14日間あたり KW-8008 が 4.3±4.1 日(平均値±標準偏差, 以下同様), プラセボが 1.7±3.1 日であり, KW-8008 がプラセボに比べ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: $p<0.001$)。

副作用発現頻度は KW-8008 10.5%(8/76 例), プラセボ 15.8%(12/76 例)と同程度であり($p=0.472$), 副作用の種類においても特記すべき相違は認められなかった。また, KW-8008 投与中に過剰の水分を摂取すると水中毒が発現する可能性が懸念されたが, 本治験において, 同意説明時に治験担当医師による『水分摂取の注意』を徹底し治験を実施したこともあり, 水中毒の前駆症状と思われる有害事象の発現は1例も認められなかった。

以上のことから, 本剤はプラセボに比し, 夜尿日数を有意に減少させ, また安全性においても特に問題に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。

ト-Ⅱ. 臨床試験成績のまとめ

ト-Ⅱ-1-1 有効性のまとめ

「夜尿症」を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験における二重盲検比較試験、一般臨床試験の3試験のうち、「夜間尿浸透圧低下型」*夜尿症では評価対象例数103例中62例が「改善」以上と評価され、60.2%の高い改善率を示した(表ト-81)。このことは、その後実施した「夜間尿浸透圧低下型」*夜尿症を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験(検証的試験)において、本剤がプラセボに対して有意に夜尿日数を減少させることが検証され、本剤の薬理作用に基づく治療効果が裏付けられた。

ト-Ⅱ-1-2 臨床現場での有用性

現在、本邦で承認されている夜尿症治療薬は、三環系抗うつ薬の塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリンおよび塩酸クロミプラミンの3剤と抗コリン薬の臭化プロパンテリンだけであり、薬効は抗コリン作用により膀胱平滑筋を弛緩させ、膀胱容量を増大させることにある。

一方、本剤は夜間睡眠中の抗利尿作用が作用機序であり、夜尿症治療に対する新たな治療薬として位置づけられる。この作用の新規性については、夜間に低浸透圧あるいは低比重の尿が多量に生成されることが原因である「夜間尿浸透圧低下型」*夜尿症に対して、本剤による治療法が加わることにより、臨床的有用性もたらされることが期待される。

* 夜間尿浸透圧低下型：夜尿翌朝起床時尿の平均浸透圧 $\leq 800\text{mOsm/L}$ あるいは平均尿比重 ≤ 1.022

表ト-81 試験別・患者背景別全般改善度一覧表

資料番号		ト-2			ト-3			ト-4			小計			追加ト-5			合計			
試験の区分		第Ⅱ相臨床試験			第Ⅲ相比較試験			第Ⅲ相一般臨床試験						検証的試験						
代表施設名 施設数		国立小児病院 内分泌科, 他 全5施設			国立小児病院 内分泌科, 他 全35施設			全1施設						全10施設						
背景因子		症例数	評価対 象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対 象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対 象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対 象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対 象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対 象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)
性別	男	69	31	44.9	89	42	47.2	16	9	56.3	174	82	47.1	48	21	43.8	222	103	46.4	
	女	22	18	81.8	23	11	47.8	3	1	33.3	48	30	62.5	28	13	46.4	76	43	56.6	
年齢	6歳～9歳	47	19	40.4	62	22	35.5	7	2	28.6	116	43	37.1	47	19	40.4	163	62	38.0	
	10歳～14歳	44	30	68.2	50	31	62.0	12	8	66.7	106	69	65.1	29	15	51.7	135	84	62.2	
合併症の 有無	なし	70	41	58.6	94	46	48.9	19	10	52.6	183	97	53.0	48	22	45.8	231	119	51.5	
	あり	21	8	38.1	18	7	38.9	0	0		39	15	38.5	28	12	42.9	67	27	40.3	
前治療歴	なし	49	36	73.5	56	27	48.2	1	0	0.0	106	63	59.4	51	20	39.2	157	83	52.9	
	あり	42	13	31.0	56	26	46.4	18	10	55.6	116	49	42.2	25	14	56.0	141	63	44.7	
他剤無効例の改善率		40	11	27.5	43	21	48.8	18	10	55.6	101	42	41.6	0	0		101	42	41.6	
併用薬使用の 有無	なし	86	46	53.5	90	46	51.1	19	10	52.6	195	102	52.3	48	22	45.8	243	124	51.0	
	あり	5	3	60.0	22	7	31.8	0	0		27	10	37.0	28	12	42.9	55	22	40.0	
観察期の 夜尿頻度	10(8)～14日未満	49	35	71.4	57	33	57.9	13	7	53.8	119	75	63.0	50	31	62.0	169	106	62.7	
	14日	42	14	33.3	55	20	36.4	6	3	50.0	103	37	35.9	26	3	11.5	129	40	31.0	
病型	夜間尿浸透圧低下型	37	27	73.0	54	28	51.9	12	7	58.3	103	62	60.2	76	34	44.7	179	96	53.6	
	その他の型	54	22	40.7	58	25	43.1	6	2	33.3	118	49	41.5	0	0		118	49	41.5	
	不明	0	0		0	0		1	1	100.0	1	1	100.0	0	0		1	1	100.0	
機能的最大膀胱容量	200mL未満(6～9歳)	32	13	40.6	42	12	28.6	3	1	33.3	77	26	33.8	25	11	44.0	102	37	36.3	
	200mL以上(6～9歳)	15	6	40.0	20	10	50.0	4	1	25.0	39	17	43.6	22	8	36.4	61	25	41.0	
	250mL未満(10歳～)	26	17	65.4	33	18	54.5	7	5	71.4	66	40	60.6	17	8	47.1	83	48	57.8	
	250mL以上(10歳～)	18	13	72.2	16	12	75.0	3	2	66.7	37	27	73.0	12	7	58.3	49	34	69.4	
	未測定	0	0		1	1	100.0	2	1	50.0	3	2	66.7	0	0		3	2	66.7	
日中の排尿回数	7回未満(6～9歳)	43	19	44.2	56	20	35.7				99	39	39.4				99	39	39.4	
	7回以上(6～9歳)	4	0	0.0	6	2	33.3				10	2	20.0				10	2	20.0	
	6回未満(10歳～)	36	25	69.4	44	28	63.6				80	53	66.3				80	53	66.3	
	6回以上(10歳～)	8	5	62.5	5	2	40.0				13	7	53.8				13	7	53.8	
	未測定	0	0		1	1	100.0	19	10	52.6	20	11	55.0	76	34	44.7	96	45	46.9	
全体		91	49	53.8	112	53	47.3	19	10	52.6	222	112	50.5	76	34	44.7	298	146	49.0	

表ト-82 「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症の試験別・患者背景別全般改善度一覧表

資料番号		ト-2			ト-3			ト-4			追加ト-5			合計			
試験の区分		第Ⅱ相臨床試験			第Ⅲ相比較試験			第Ⅲ相一般臨床試験			検証の試験						
代表施設名 施設数		国立小児病院 内分泌科，他 全5施設			国立小児病院 内分泌科，他 全35施設			全1施設			全 10 施設						
背景因子		症例数	評価対象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)	評価対象例数	「改善」 以上 例数	改善率 (%)
性別	男	24	16	66.7	47	23	48.9	11	6	54.5	48	21	43.8	130	66	50.8	
	女	13	11	84.6	7	5	71.4	1	1	100.0	28	13	46.4	49	30	61.2	
年齢	6 歳～9 歳	17	10	58.8	28	11	39.3	2	0	0.0	47	19	40.4	94	40	42.6	
	10 歳～14 歳	20	17	85.0	26	17	65.4	10	7	70.0	29	15	51.7	85	56	65.9	
合併症の有無	なし	31	23	74.2	45	24	53.3	12	7	58.3	48	22	45.8	136	76	55.9	
	あり	6	4	66.7	9	4	44.4	0	0		28	12	42.9	43	20	46.5	
前治療歴	なし	21	19	90.5	26	16	61.5	0	0		51	20	39.2	98	55	56.1	
	あり	16	8	50.0	28	12	42.9	12	7	58.3	25	14	56.0	81	41	50.6	
他剤無効例の改善率		14	6	42.9	22	10	45.5	12	7	58.3	0	0		48	23	47.9	
併用薬使用の有無	なし	35	25	71.4	46	25	54.3	12	7	58.3	48	22	45.8	141	79	56.0	
	あり	2	2	100.0	8	3	37.5	0	0		28	12	42.9	38	17	44.7	
観察期の夜尿頻度	10(8)～14 日未満	18	17	94.4	30	17	56.7	7	4	57.1	50	31	62.0	105	69	65.7	
	14 日	19	10	52.6	24	11	45.8	5	3	60.0	26	3	11.5	74	27	36.5	
病型	夜間尿浸透圧低下型	37	27	73.0	54	28	51.9	12	7	58.3	76	34	44.7	179	96	53.6	
	その他の型	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		
	不明	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		
機能的最大膀胱容量	200mL 未満(6～9 歳)	12	7	58.3	16	4	25.0	1	0	0.0	25	11	44.0	54	22	40.7	
	200mL 以上(6～9 歳)	5	3	60.0	12	7	58.3	1	0	0.0	22	8	36.4	40	18	45.0	
	250mL 未満(10 歳～)	10	9	90.0	15	9	60.0	7	5	71.4	17	8	47.1	49	31	63.3	
	250mL 以上(10 歳～)	10	8	80.0	10	7	70.0	2	2	100.0	12	7	58.3	34	24	70.6	
	未測定	0	0		1	1	100.0	1	0	0.0	0	0		2	1	50.0	
日中の排尿回数	7 回未満(6～9 歳)	16	10	62.5	26	10	38.5							42	20	47.6	
	7 回以上(6～9 歳)	1	0	0.0	2	1	50.0							3	1	33.3	
	6 回未満(10 歳～)	18	15	83.3	20	14	70.0							38	29	76.3	
	6 回以上(10 歳～)	2	2	100.0	5	2	40.0							7	4	57.1	
	未測定	0	0		1	1	100.0	12	7	58.3	76	34	44.7	89	42	47.2	
全体		37	27	73.0	54	28	51.9	12	7	58.3	76	34	44.7	179	96	53.6	

ト-II-2 安全性のまとめ

ト-II-2-1 副作用

試験別・副作用の種類別発現頻度を表ト-84 に、患者背景別副作用発現頻度を表ト-85 に示す。

なお、副作用の分類については、治験担当医師の記載名を MedDRA/J(Ver.4.1)によって読み替え、集計した(表ト-83)。副作用発現症例一覧表は資料概要別冊に示す。

表ト-83 副作用読み替え表

治験担当医師記載名	基本語	器官別大分類
眼瞼部発赤	眼瞼紅斑	眼障害
眼瞼部腫脹	眼瞼浮腫	眼障害
腹痛	腹痛 NOS	胃腸障害
下痢	下痢 NOS	胃腸障害
嘔気	嘔気	胃腸障害
嘔吐	嘔吐 NOS	胃腸障害
疲労感	疲労	全身障害および投与局所様態
倦怠感	倦怠感	全身障害および投与局所様態
顔面・足の浮腫	浮腫 NOS	全身障害および投与局所様態
発熱	発熱	全身障害および投与局所様態
口渇	口渇	全身障害および投与局所様態
食欲不振	食欲不振	代謝および栄養障害
頭を振る	ジスキネジー	神経系障害
頭痛	頭痛 NOS	神経系障害
眠気	傾眠	神経系障害
不眠	不眠症	精神障害
浅眠	不眠症	精神障害
鼻出血	鼻出血	呼吸器、胸郭および縦隔障害
鼻粘膜刺激	鼻道刺激感	呼吸器、胸郭および縦隔障害
鼻腔内搔痒感	鼻道刺激感	呼吸器、胸郭および縦隔障害
顔が少しむくむ	顔面浮腫	皮膚および皮下組織障害
顔のむくみ	顔面浮腫	皮膚および皮下組織障害

各試験の副作用発現頻度は、第III相比較試験では 13.3%(16/120 例)、第III相一般臨床試験では 10.0%(2/20 例)であったが、検証的試験では 2.6%(2/76 例)、第II相臨床試験では評価対象 99 例全例に副作用発現例はなかった。これらの試験を合計すると、評価対象例数 315 例中 20 例、6.3%にみられた。

なお、各試験により副作用の発現頻度にバラツキはみられたが、主な副作用は頭痛、嘔気・嘔吐、食欲不振、発熱などであり、試験間での副作用の症状に違いはみられなかった。

また、中枢性尿崩症患者に使用されている「デスモプレシン点鼻液協和」での副作用と同様の症状および頻度[点鼻液の添付文書： 12.5%(156/1,250 例)]であった。

患者背景別には特徴的なものはみられなかった。

症状の程度では、中等度が4件で、他の30件は軽度であり、高度な副作用症状はみられなかった。本治験中に水中毒などの重篤な副作用の報告はなかった。

以上の試験成績より本剤の安全性には特に問題がないと思われた。

しかし、今回の治験ではみられなかったが、本剤の抗利尿作用に伴う水中毒や抗うつ剤併用に伴う血漿浸透圧低下、低ナトリウム血症性による意識喪失、痙攣発作の副作用などを防止するためには、本剤使用時には飲水管理や抗うつ剤併用には十分留意する必要がある。

表ト-84 試験別・副作用の種類別発現頻度一覧表

資料番号	ト-2	ト-3	ト-4	追加ト-5	合 計
試験の区分	第Ⅱ相 臨床試験	第Ⅲ相 比較試験	第Ⅲ相一般 臨床試験	検証的試験	
対象例数	99	120	20	76	315
発現例数 (発現率, %)	0	16 (13.3)	2 (10.0)	2 (2.6)	20 (6.3)
発現件数 (発現率, %)	0	29 (24.2)	2 (10.0)	3 (3.9)	34 (10.8)
[眼障害]					
眼瞼紅斑		1 (0.8)			1 (0.3)
眼瞼浮腫		1 (0.8)			1 (0.3)
[胃腸障害]					
腹痛NOS		2 (1.7)			2 (0.6)
下痢NOS		1 (0.8)*			1 (0.3)
嘔気		3 (2.5)			3 (1.0)
嘔吐NOS		2 (1.7)*			2 (0.6)
[全身障害および投与局所様態]					
疲労				1 (1.3)	1 (0.3)
倦怠感		1 (0.8)			1 (0.3)
浮腫NOS		1 (0.8)			1 (0.3)
発熱		2 (1.7)			2 (0.6)
口喝		1 (0.8)			1 (0.3)
[代謝および栄養障害]					
食欲不振		4 (3.3) *			4 (1.3)
[神経系障害]					
ジスキネジー		1 (0.8)			1 (0.3)
頭痛NOS		2 (1.7)	2 (10.0)		4 (1.3)
傾眠		1 (8)			1 (0.3)
[精神障害]					
不眠症		2 (1.7)			2 (0.6)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]					
鼻出血		2 (1.7)*			2 (0.6)
鼻道刺激感		1 (0.8)		1 (1.3)	2 (0.6)
[皮膚および皮下組織障害]					
顔面浮腫		1 (0.8)		1 (1.3)	2 (0.6)

*：中等度の症状；各々1件

表ト-85 患者背景別副作用発現頻度一覧表(1)

器官別大分類	基本語	性 別				年 齢 (歳)				合併症				併用薬				病 型					
		男		女		6～9		10～14		なし		あり		なし		あり		夜間尿 浸透圧 低下型		その他 の型		病型 不明	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
眼障害	眼瞼紅斑	1	0.4	0		1	0.6	0		1	0.4	0		1	0.4	0		1	0.5	0		0	
	眼瞼浮腫	1	0.4	0		1	0.6	0		1	0.4	0		1	0.4	0		1	0.5	0		0	
胃腸障害	腹痛NOS	1	0.4	1	1.2	2	1.1	0		2	0.8	0		2	0.8	0		1	0.5	1	0.8	0	
	下痢NOS	1	0.4	0		1	0.6	0		1	0.4	0		1	0.4	0		0		1	0.8	0	
	嘔気	2	0.9	1	1.2	2	1.1	1	0.7	3	1.2	0		3	1.2	0		2	1.0	1	0.8	0	
	嘔吐NOS	2	0.9	0		1	0.6	1	0.7	2	0.8	0		2	0.8	0		1	0.5	1	0.8	0	
全身障害 および 投与局所様態	疲労	1	0.4	0		1	0.6	0		0		1	1.4	1	0.4	0		1	0.5	0		0	
	倦怠感	1	0.4	0		1	0.6	0		1	0.4	0		1	0.4	0		1	0.5	0		0	
	浮腫NOS	1	0.4	0		0		1	0.7	1	0.4	0		1	0.4	0		0		1	0.8	0	
	発熱	1	0.4	1	1.2	2	1.1	0		2	0.8	0		2	0.8	0		1	0.5	1	0.8	0	
	口渇	1	0.4	0		0		1	0.7	0		1	1.4	0		1	1.8	1	0.5	0		0	
代謝および 栄養障害	食欲不振	3	1.3	1	1.2	3	1.7	1	0.7	3	1.2	1	1.4	3	1.2	1	1.8	1	0.5	3	2.4	0	
神経系障害	ジスキネジー	1	0.4	0		1	0.6	0		1	0.4	0		1	0.4	0		1	0.5	0		0	
	頭痛NOS	4	1.7	0		3	1.7	1	0.7	4	1.7	0		4	1.6	0		2	1.0	2	1.6	0	
	傾眠	1	0.4	0		0		1	0.7	0		1	1.4	0		1	1.8	1	0.5	0		0	
精神障害	不眠症	2	0.9	0		2	1.1	0		2	0.8	0		1	0.4	1	1.8	1	0.5	1	0.8	0	
呼吸器, 胸郭 および 縦隔障害	鼻出血	2	0.9	0		0		2	1.4	1	0.4	1	1.4	1	0.4	1	1.8	1	0.5	1	0.8	0	
	鼻道刺激感	1	0.4	1	1.2	1	0.6	1	0.7	2	0.8	0		2	0.8	0		1	0.5	1	0.8	0	
皮膚および 皮下組織障害	顔面浮腫	2	0.9	0		2	1.1	0		1	0.4	1	1.4	1	0.4	1	1.8	1	0.5	1	0.8	0	
発現件数		29		5		24		10		28		6		28		6		19		15		0	
発現例数		17		3		13		7		17		3		17		3		12		8		0	
評価例数		234		81		174		141		241		74		258		57		191		123		1	
発現例数/評価例数(%)		7.3		3.7		7.5		5.0		7.1		4.1		6.6		5.3		6.3		6.5		0.0	

表ト-85 患者背景別副作用発現頻度一覧表(2)

器官別大分類	基本語	投 与 量 (μg)												発 現 時 期								対象 例数	発現 件数			
		2.5		5		10		15		20		30		40		～2週		～4週		～8週					～16週	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
眼障害	眼瞼紅斑	0		0		0		0		1	0.4	0		0		0		1	0.3	0		0		315	1	0.3
	眼瞼浮腫	0		0		0		0		1	0.4	0		0		0		1	0.3	0		0		315	1	0.3
胃腸障害	腹痛NOS	0		0		0		0		2	0.7	0		0		1	0.3	1	0.3	0		0		315	2	0.6
	下痢NOS	0		0		0		0		1	0.4	0		0		1	0.3	0		0		0		315	1	0.3
	嘔気	0		0		0		0		3	1.1	0		0		2	0.6	1	0.3	0		0		315	3	1.0
	嘔吐NOS	0		0		0		0		2	0.7	0		0		2	0.6	0		0		0		315	2	0.6
全身障害 および 投与局所様態	疲労	0		0		1	0.6	0		0		0		0		1	0.3	0		0		0		315	1	0.3
	倦怠感	0		0		0		0		1	0.4	0		0		1	0.3	0		0		0		315	1	0.3
	浮腫NOS	0		0		0		0		1	0.4	0		0		0		1	0.3	0		0		315	1	0.3
	発熱	0		0		0		0		2	0.7	0		0		0		2	0.6	0		0		315	2	0.6
	口渇	0		0		0		0		1	0.4	0		0		1	0.3	0		0		0		315	1	0.3
代謝および 栄養障害	食欲不振	0		0		0		0		4	1.4	0		0		3	1.0	1	0.3	0		0		315	4	1.3
神経系障害	ジスキネジー	0		0		0		0		1	0.4	0		0		1	0.3	0		0		0		315	1	0.3
	頭痛NOS	0		0		0		0		4	1.4	0		0		4	1.3	0		0		0		315	4	1.3
	傾眠	0		0		0		0		1	0.4	0		0		1	0.3	0		0		0		315	1	0.3
精神障害	不眠症	0		0		0		0		2	0.7	0		0		1	0.3	1	0.3	0		0		315	2	0.6
呼吸器，胸郭 および 縦隔障害	鼻出血	0		0		0		0		2	0.7	0		0		2	0.6	0		0		0		315	2	0.6
	鼻道刺激感	0		0		1	0.6	0		1	0.4	0		0		2	0.6	0		0		0		315	2	0.6
皮膚および 皮下組織障害	顔面浮腫	0		0		1	0.6	0		1	0.4	0		0		2	0.6	0		0		0		315	2	0.6
発現件数		0		0		3		0		31		0		0		25		9		0		0		34		
発現例数		0		0		2		0		18		0		0		15		5		0		0		20		
評価例数		99		96		168		79		277		24		19		315		311		100		63		315		
発現例数/評価例数(%)		0.0		0.0		1.2		0.0		6.5		0.0		0.0		4.8		1.6		0.0		0.0		6.3		

ト-II-2-2 臨床検査値異常

試験別臨床検査値異常発現件数を表ト-86 に、患者背景別臨床検査値異常発現件数を表ト-87 に示す。臨床検査値異常発現症例一覧表は資料概要別冊に示す。

臨床検査値異常は本剤の薬理作用に関連していると思われる血清 Na や血清浸透圧低下例が第Ⅲ相比較試験で各 1 件みられた。また、検証的試験において、ヘモグロビンの減少例が 4 件みられたが、対照薬であるプラセボにおいても 3 件あり大きな違いはなかった。その他、第Ⅲ相比較試験、検証的試験で血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常が、また、第Ⅲ相一般臨床試験では尿検査値の異常がみられたが、臨床的に大きな問題となるものではなかった。患者背景別には特徴的なものはみられなかった。

以上のことから、本剤は安全性に特に問題がないと考えられた。

表ト-86 試験別臨床検査値異常発現件数一覧表

資料番号	ト-2	ト-3	ト-4	追加ト-5	合 計
試験の区分	第Ⅱ相臨床試験	第Ⅲ相比較試験	第Ⅲ相一般臨床試験	検証的試験	
対象例数	99	120	20	76	315
臨床検査値異常項目	異常件数/前・後実施例数 (%)				
白血球数減少				1/75 (1.3)	1/298 (0.3)
ヘモグロビン減少		1/111 (0.9)		4/75 (5.3)	5/298 (1.7)
ヘマトクリット減少				2/75 (2.6)	2/298 (0.7)
血小板数減少		1/111 (0.9)			1/297 (0.3)
GOT 増加				1/75 (1.3)	1/295 (0.3)
GPT 増加				1/75 (1.3)	1/294 (0.3)
LDH 増加		1/109 (0.9)			1/293 (0.3)
血清総蛋白減少				1/75 (1.3)	1/284 (0.4)
BUN 増加				2/75 (2.6)	2/292 (0.7)
血清 Na 減少		1/110 (0.9)			1/295 (0.3)
血清浸透圧低下		1/102 (1.0)			1/262 (0.4)
尿蛋白陽性		1/105 (1.0)	1/18 (5.6)		2/295 (0.7)
尿ウロビリノーゲン陽性			1/18 (5.6)		1/295 (0.3)

参考に試験別除外症例について、完全除外症例一覧を表ト-88-1 に、部分除外症例一覧を表ト-88-2 に示す。

表ト-87 患者背景別臨床検査値異常発現件数一覧表(1)

臨床検査項目	性別						年齢（歳）						合併症						併用薬						病型								
	男			女			6～9			10～14			なし			あり			なし			あり			夜間尿浸透圧低下型			その他の型			病型不明		
	検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常		検査例数	異常	
	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%
赤血球数	218	0		80	0		164	0		134	0		225	0		73	0		242	0		56	0		181	0		117	0		0	0	
白血球数	218	1	0.5	80	0		164	1	0.6	134	0		225	1	0.4	73	0		242	1	0.4	56	0		181	1	0.6	117	0		0	0	
好中球	201	0		74	0		144	0		131	0		207	0		68	0		222	0		53	0		170	0		105	0		0	0	
好酸球	201	0		74	0		144	0		131	0		207	0		68	0		222	0		53	0		170	0		105	0		0	0	
好塩基球	201	0		74	0		144	0		131	0		207	0		68	0		222	0		53	0		170	0		105	0		0	0	
リンパ球	201	0		74	0		144	0		131	0		207	0		68	0		222	0		53	0		170	0		105	0		0	0	
単球	201	0		74	0		144	0		131	0		207	0		68	0		222	0		53	0		170	0		105	0		0	0	
ヘモグロビン	218	4	1.8	80	1	1.3	164	2	1.2	134	3	2.2	225	3	1.3	73	2	2.7	242	1	0.4	56	4	7.1	181	5	2.8	117	0		0	0	
ヘマトクリット	218	2	0.9	80	0		164	1	0.6	134	1	0.7	225	1	0.4	73	1	1.4	242	1	0.4	56	1	1.8	181	2	1.1	117	0		0	0	
血小板数	217	1	0.5	80	0		163	0		134	1	0.7	224	1	0.4	73	0		241	1	0.4	56	0		180	1	0.6	117	0		0	0	
GOT	215	1	0.5	80	0		162	1	0.6	133	0		222	0		73	1	1.4	239	0		56	1	1.8	179	1	0.6	116	0		0	0	
GPT	215	1	0.5	79	0		161	1	0.6	133	0		221	0		73	1	1.4	238	0		56	1	1.8	179	1	0.6	115	0		0	0	
ALT	201	0		76	0		154	0		123	0		205	0		72	0		223	0		54	0		168	0		109	0		0	0	
LDH	214	1	0.5	79	0		161	1	0.6	132	0		221	0		72	1	1.4	238	1	0.4	55	0		178	1	0.6	115	0		0	0	
総蛋白	206	0		78	1	1.3	157	0		127	1	0.8	212	1	0.5	72	0		231	0		53	1	1.9	173	1	0.6	111	0		0	0	
総ビリルビン	194	0		74	0		150	0		118	0		201	0		67	0		219	0		49	0		161	0		107	0		0	0	
総コレステロール	207	0		78	0		159	0		126	0		213	0		72	0		231	0		54	0		173	0		112	0		0	0	
BUN	214	2	0.9	78	0		160	1	0.6	132	1	0.8	220	0		72	2	2.8	236	0		56	2	3.6	178	2	1.1	114	0		0	0	
クレアチニン	212	0		80	0		162	0		130	0		221	0		71	0		237	0		55	0		178	0		114	0		0	0	
Na	216	0		79	1	1.3	161	1	0.6	134	0		223	1	0.4	72	0		240	1	0.4	55	0		179	0		116	1	0.9	0	0	
K	216	0		79	0		161	0		134	0		223	0		72	0		240	0		55	0		179	0		116	0		0	0	
Cl	74	0		24	0		51	0		47	0		74	0		24	0		93	0		5	0		43	0		55	0		0	0	
Ca	74	0		24	0		51	0		47	0		74	0		24	0		93	0		5	0		43	0		55	0		0	0	
P	73	0		24	0		51	0		46	0		73	0		24	0		92	0		5	0		42	0		55	0		0	0	
血清浸透圧	190	0		72	1	1.4	147	1	0.7	115	0		192	1	0.5	70	0		209	1	0.5	53	0		162	1	0.6	100	0		0	0	
尿蛋白	216	1	0.5	79	1	1.3	161	1	0.6	134	1	0.7	223	2	0.9	72	0		240	2	0.8	55	0		178	1	0.6	116	1	0.9	1	0	
尿糖	216	0		79	0		161	0		134	0		223	0		72	0		240	0		55	0		178	0		116	0		1	0	
ウロビリノーゲン	216	1	0.5	79	0		161	0		134	1	0.7	223	1	0.4	72	0		240	1	0.4	55	0		178	1	0.6	116	0		1	0	
尿pH	166	0		49	0		112	0		103	0		171	0		44	0		188	0		27	0		101	0		113	0		1	0	
尿Na	111	0		29	0		76	0		64	0		115	0		25	0		124	0		16	0		58	0		82	0		0	0	
尿K	111	0		29	0		75	0		65	0		115	0		25	0		124	0		16	0		59	0		81	0		0	0	
尿Cl	58	0		18	0		40	0		36	0		59	0		17	0		72	0		4	0		30	0		46	0		0	0	
尿クレアチニン	59	0		17	0		39	0		37	0		59	0		17	0		72	0		4	0		30	0		46	0		0	0	
尿浸透圧	2	0		0	0		1	0		1	0		2	0		0	0		2	0		0	0		2	0		0	0		0	0	
尿沈渣	211	0		77	0		159	0		129	0		216	0		72	0		233	0		55	0		174	0		113	0		1	0	
体重	105	0		46	0		85	0		66	0		108	0		43	0		109	0		42	0		115	0		35	0		1	0	
発現件数	15			5			11			9			12			8			10			10			18			2			0		
発現例数	10			3			6			7			9			4			8			5			12			1			0		
検査例数	223			81			166			138			230			74			247			57			184			119			1		
発現例数/評価例数(%)	4.5			3.7			3.6			5.1			3.9			5.4			3.2			8.8			6.5			0.8			0.0		

表ト-87 患者背景別臨床検査値異常発現件数一覧表(2)

臨床検査項目	投与量（μg）																		発現時期												検査 例数	異常				
	2.5			5			10			15			20			30			40			～2週			～4週			～8週						～16週		
	検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常		検査 例数	異常							
	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%						
赤血球数	99	0		96	0		167	0		79	0		260	0		24	0		19	0		10	0		195	0		77	0		42	0		298	0	
白血球数	99	0		96	0		167	0		79	0		260	1	0.4	24	0		19	0		10	0		195	1	0.5	77	0		42	0		298	1	0.3
好中球	82	0		81	0		152	0		64	0		240	0		17	0		12	0		10	0		189	0		69	0		33	0		275	0	
好酸球	82	0		81	0		152	0		64	0		240	0		17	0		12	0		10	0		189	0		69	0		33	0		275	0	
好塩基球	82	0		81	0		152	0		64	0		240	0		17	0		12	0		10	0		189	0		69	0		33	0		275	0	
リンパ球	82	0		81	0		152	0		64	0		240	0		17	0		12	0		10	0		189	0		69	0		33	0		275	0	
単球	82	0		81	0		152	0		64	0		240	0		17	0		12	0		10	0		189	0		69	0		33	0		275	0	
ヘモグロビン	99	0		96	0		167	0		79	0		260	5	1.9	24	0		19	0		10	0		195	5	2.6	77	0		42	0		298	5	1.7
ヘマトクリット	99	0		96	0		167	0		79	0		260	2	0.8	24	0		19	0		10	0		195	2	1.0	77	0		42	0		298	2	0.7
血小板数	98	0		95	0		166	0		79	0		259	1	0.4	24	0		19	0		10	0		195	0		76	1	1.3	42	0		297	1	0.3
GOT	98	0		95	0		166	0		78	0		257	1	0.4	24	0		19	0		10	0		194	1	0.5	76	0		41	0		295	1	0.3
GPT	97	0		94	0		166	0		78	0		257	1	0.4	24	0		19	0		10	0		194	1	0.5	76	0		40	0		294	1	0.3
Al-p	92	0		89	0		160	0		74	0		241	0		21	0		17	0		9	0		183	0		71	0		38	0		277	0	
LDH	97	0		94	0		165	0		77	0		255	1	0.4	24	0		19	0		9	0		193	1	0.5	75	0		41	0		293	1	0.3
総蛋白	97	0		94	0		165	0		78	0		246	1	0.4	24	0		19	0		8	0		185	1	0.5	76	0		39	0		284	1	0.4
総ビリルビン	91	0		89	0		159	0		75	0		233	0		24	0		19	0		8	0		177	0		68	0		39	0		268	0	
総コレステロール	96	0		93	0		164	0		76	0		247	0		24	0		19	0		8	0		188	0		73	0		41	0		285	0	
BUN	96	0		93	0		164	0		77	0		256	2	0.8	24	0		19	0		10	0		192	2	1.0	74	0		41	0		292	2	0.7
クレアチニン	98	0		95	0		166	0		78	0		254	0		24	0		19	0		10	0		191	0		76	0		41	0		292	0	
Na	98	0		95	0		166	0		78	0		257	1	0.4	24	0		19	0		10	0		193	1	0.5	77	0		41	0		295	1	0.3
K	98	0		95	0		166	0		78	0		257	0		24	0		19	0		10	0		193	0		77	0		41	0		295	0	
Cl	98	0		95	0		91	0		78	0		70	0		24	0		19	0		0	0		7	0		68	0		38	0		98	0	
Ca	98	0		95	0		91	0		78	0		70	0		24	0		19	0		0	0		7	0		68	0		38	0		98	0	
P	97	0		94	0		90	0		77	0		70	0		24	0		19	0		0	0		7	0		67	0		38	0		97	0	
血清浸透圧	94	0		91	0		162	0		76	0		225	1	0.4	22	0		18	0		9	0		165	1	0.6	74	0		37	0		262	1	0.4
尿蛋白	98	0		95	0		166	0		78	0		257	2	0.8	24	0		19	0		9	0		189	2	1.1	78	0		42	0		295	2	0.7
尿糖	98	0		95	0		166	0		78	0		257	0		24	0		19	0		9	0		189	0		78	0		42	0		295	0	
ウロビリノーゲン	98	0		95	0		166	0		78	0		257	1	0.4	24	0		19	0		9	0		189	1	0.5	78	0		42	0		295	1	0.3
尿pH	98	0		95	0		91	0		78	0		187	0		24	0		19	0		9	0		109	0		78	0		42	0		215	0	
尿Na	76	0		74	0		70	0		67	0		122	0		21	0		18	0		7	0		59	0		55	0		31	0		140	0	
尿K	76	0		74	0		70	0		67	0		122	0		21	0		18	0		7	0		59	0		55	0		31	0		140	0	
尿Cl	76	0		74	0		70	0		67	0		58	0		21	0		18	0		0	0		2	0		51	0		31	0		76	0	
尿クレアチニン	76	0		74	0		70	0		67	0		58	0		21	0		18	0		0	0		2	0		51	0		31	0		76	0	
尿浸透圧	0	0		0	0		0	0		0	0		2	0		0	0		0	0		0	0		2	0		0	0		0	0		2	0	
尿沈渣	97	0		95	0		165	0		78	0		252	0		24	0		19	0		9	0		185	0		77	0		42	0		288	0	
体重	0	0		0	0		76	0		0	0		141	0		0	0		0	0		9	0		143	0		5	0		2	0		151	0	
発現件数	0			0			0			0			20			0			0			0			19			1			0			20		
発現例数	0			0			0			0			13			0			0			0			12			1			0			13		
検査例数	99			96			168			79			266			24			19			10			197			78			43			304		
発現例数/評価例数(%)	0.0			0.0			0.0			0.0			4.9			0.0			0.0			0.0			6.1			1.3			0.0			4.3		

表ト-88-1 完全除外症例一覧表 (1)

○：採用 ×：不採用

資料 番号	試験名	症例 番号	性別	年齢	除 外 内 容	合併症	併用薬	中止 脱落	副作用 (症状)	臨 床 検査値 異常	評価判定			
											夜 尿 減少度	全 般 改善度	概 括 安全度	有用度
ト-2	第Ⅱ相		女	□歳	二次性夜尿症	なし	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	□歳	観察期の夜尿頻度不足 (6/12)*	なし	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	観察期の夜尿頻度不足 (5/14), 通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		女	□歳	観察期の夜尿頻度不足 (5/12)	なし	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	観察期の夜尿頻度不足 (5/12)	なし	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		女	1□歳	観察期の夜尿頻度不足 (2/12)	なし	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	観察期の夜尿頻度不足 (2/12)	なし	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	観察期の夜尿頻度不足 (2/14)	なし	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		女	1□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎	インタール点鼻	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎 中耳炎 下垂体性小人症	アゼブチン ジェノトロピン	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎 アトピー性皮膚炎	点鼻薬(鼻炎用) 抗ヒスタミン剤	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		女	□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎 喘息 アトピー性皮膚炎	クラリス, テオドール, ムコダイン, メプチンミ ニ, ポララミン, イン タール点鼻	なし	なし	なし		×	×	×

*：夜尿日数/観察日数

表ト-88-1 完全除外症例一覧表 (2)

○：採用 ×：不採用

資料 番号	試験名	症例 番号	性別	年齢	除 外 内 容	合併症	併用薬	中止 脱落	副作用 (症状)	臨 床 検査値 異 常	評価判定			
											夜 尿 減少度	全 般 改善度	概 括 安全度	有用度
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎	なし	なし	なし	なし		×	×	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	通年性アレルギー性鼻炎 (症状あり)	通年性アレルギー性鼻炎	インターナル点鼻	なし	なし	なし		×	×	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	女	□歳	投与開始予定日以降来院 せず。 服薬なし。	なし	なし				×	×	×	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	□歳	投与開始後、保護者の申し 出により服薬せず。	なし	なし				×	×	×	×

*：夜尿日数/観察日数

資料 番号	試験名	症例 番号	性別	年齢	投与群	除外症例	合併症	併用薬	中止 脱落	副作用 (症状)	評価判定		
											有効性		安全性
											FAS	PPS	
追加 ト-5	検証的 試 験		男	1□歳	プラセボ群	重篤な肝機能障害(GPT：128U) なお、治験薬交付直後に除外基準に抵触することが 判明したため、治験薬を投与する事なく中止	なし	なし			×	×	×

FAS：Full Analysis Set

PPS：Per Protocol Set

表ト-88-2 部分除外症例一覧表 (1)

○：採用 ×：不採用

資料 番号	試験名	症例 番号	性別	年齢	除 外 内 容	合併症	併用薬	中止 脱落	副作用 (症状)	臨 床 検査値 異 常	評価判定			
											夜 尿 減少度	全 般 改善度	概 括 安全度	有用度
ト-2	第Ⅱ相		女	□歳	服薬不規則：投与不可日 30. 6%(30/98)	なし	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-2	第Ⅱ相		男	□歳	服薬不規則：投与不可日 35. 1%(27/77)	なし	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-2	第Ⅱ相		女	□歳	服薬不規則：偶発症(水痘, 百日咳)などのため	なし	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	合併症：難聴, 精神遅滞	難聴, 精神遅滞	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	合併症：難聴, 精神遅滞	難聴, 精神遅滞	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-2	第Ⅱ相		男	□歳	既薬物療法の wash out 期間 不足(プロバンサイン, トリ プタノールを 15 日前まで投 与), 服薬不規則：偶発症 (鼻出血)	アレルギー性鼻炎	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-2	第Ⅱ相		男	1□歳	増量規定違反かつ効果が不明瞭	なし	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-2	第Ⅱ相		男	□歳	増量規定違反かつ効果が不明瞭	なし	なし	なし	なし	なし		×	○	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	1□歳	観察期の夜尿頻度不足 (9/14), (副作用発現)	T B G 欠損症 身体発育異常	なし	なし	鼻出血	なし	×	×	○	○
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	1□歳	観察期の夜尿頻度不足 (6/14)	喘息 アレルギー性鼻炎	柴朴湯, テオフィリン 徐放製剤, クロモグリ ク酸ナトリウム, カル ボシステイン, 塩酸プ ロカテロール, 日本脳 炎ワクチン	なし	なし	なし	×	×	○	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	番 組	男	□歳	観察期の夜尿頻度不足 (7/14), 副作用(嘔吐, 食欲不 振, 下痢)のため 11 日目, 投 与中止	なし	なし	11日目	下痢, 食欲不振, 嘔吐, 鼻粘 膜刺激	なし	×	×	○	○

*：夜尿日数/観察日数

表ト-88-2 部分除外症例一覧表 (2)

○：採用 ×：不採用

資料 番号	試験名	症例 番号	性別	年齢	除 外 内 容	合併症	併用薬	中止 脱落	副作用 (症状)	臨 床 検査値 異 常	評価判定			
											夜 尿 減少度	全 般 改善度	概 括 安全度	有用度
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	女	□歳	観察期の夜尿頻度不足 (8/14)	なし	なし	なし	なし	なし	×	×	○	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	女	□歳	試験期間中の明らかな環境 変化： 外来→入院；消化管出血のため→外来	心室中隔欠損 消化管出血	硫酸鉄	なし	なし	なし	×	×	○	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	女	□歳	昼間遺尿	なし	なし	なし	なし	なし	×	×	○	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	1□歳	観察期終了から試験開始ま での期間：33 日(副作用発現)	なし	なし	なし	嘔気 嘔吐	なし	×	×	○	○
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	□歳	観察期終了から試験開始ま での期間：161 日	なし	なし	なし	なし		×	×	○	×
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	女	1□歳	服薬不足(1～2 週；21. 4%)	なし	なし	なし	なし	なし	×:2 週	○	○	○
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	□歳	服薬不足(3～4 週；42. 9%)	習慣性多飲	なし	なし	なし		×:4 週	○	○	○
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	□歳	服薬不足(3～4 週；7. 1%)： 合併症(鼻炎)悪化のため患 者が 16 日目，投与中止を希 望	アレルギー性鼻炎	フマル酸 ケ ト チ フェ ン， フマル酸 クレマス チン	16日目	なし	なし	×:4 週	○	○	○
ト-3	第Ⅲ相 比 較	組 番	男	1□歳	服薬不足(3～4 週；0%)： 効果がないため患者が 15 日 目，投与中止を希望	なし	なし	15日目	なし	なし	×:4 週	○	○	○
ト-4	第Ⅲ相 一 般		男	□歳	観察期より投与期間を通し て鼻炎(症状あり)	鼻炎	なし	なし	なし	なし	×	×	○	×

*：夜尿日数/観察日数

表ト-88-2 部分除外症例一覧表 (3)

○：採用 ×：不採用

資料 番号	試験名	症例 番号	性別	年齢	投与群	除外症例	合併症	併用薬	中止 脱落	副作用 (症状)	評価判定		
											有効性		安全性
											FAS	PPS	
追加 ト-5	検証的 試 験		男	□歳	プラセボ群	使用禁止薬 (KN 補液,1A, 50%グルコース 1A)	喘息 顕微鏡的血尿	50%グルコース 1A ＜タバコ誤飲＞ KN 補液 1A ＜タバコ誤飲＞ マグコロール ＜タバコ誤飲＞ 活性炭 ＜タバコ誤飲＞ 生理食塩水 ＜タバコ誤飲＞ 浣腸剤(市販品) ＜嘔吐, 腹痛＞	なし	なし	○	×	○
追加 ト-5	検証的 試 験		男	1□歳	プラセボ群	重篤な肝機能障害(GPT：76U)	なし	なし	なし	なし	×	×	○
追加 ト-5	検証的 試 験		男	1□歳	プラセボ群	服薬不足(服薬率 35.7%)	気管支喘息	アレギザール DS ＜気管支喘息＞ ザジテン DS ＜蕁麻疹＞ テオドール錠 ＜気管支喘息＞ ベナパスタ軟膏(20g) ＜蕁麻疹＞	なし	BUN 上昇	○	×	○

FAS：Full Analysis Set
PPS：Per Protocol Set

ト-III. 外国での臨床試験成績^[参考ト-1～3]

米国においては、FDA の承認申請用資料として用いられたプラセボを対照薬とした二重盲検臨床試験成績が 1986 年 8 月に 3 報報告されている。

そのうちの 1 つ GHBA-351^[参考ト-2]の試験の方法の概要を表ト-89 に示す。

表ト-89 GHBA-351 試験方法(1)

項 目	内 容
治 験 の 目 的	夜尿症児に対する、DDAVP2 用量(20, 40 µg/day)での有効性と安全性をプラセボを対照薬として比較検討する。
試 験 の 種 類	二重盲検平行群間比較法
対象疾患及び 選 択 基 準 , 除 外 規 定	対象疾患：夜尿症 選択基準：1) 夜尿頻度：観察期 2 週間で 10 日以上頻度を示す患者および単盲検プラセボ観察期 2 週間で 10 日以上頻度を示す患者 2) 器質的泌尿器疾患のない患者 3) 年齢： 7 歳以上 15 歳未満 4) 性別： 不問 5) 本試験への参加について患者あるいは法定代理人から文書による同意が得られていること 除外基準：1) 治療を要する昼間の尿失禁の患者 2) キサンチン誘導体の併用投与、あるいは観察期開始前 2 週間以内にキサンチン誘導体の投与を必要とする喘息患者 3) 中枢性尿崩症の患者 4) 過去 6 カ月以内に尿路感染症の既往のある患者もしくは観察期開始時点で尿路感染症を有する患者 5) 観察期開始前 2 週間以内に利尿剤の投与を受けた患者 6) 過去にノン・コンプライアンスが認められた患者 7) DDAVP の既治療例 8) 抗コリン剤の併用投与を要する患者 9) 観察期開始前 48 時間以内に血管収縮剤あるいは抗ヒスタミン剤を服用した患者 10) 多動のため治療を要する患者 11) DDAVP の薬効評価の妨げとなる可能性のある疾患あるいは状態を有する患者 12) 試験開始時に妊娠している患者
症 例 数	二重盲検試験 102 例, 非盲検非対照試験 83 例
使 用 薬 剤	1 瓶(2.5 mL)中に酢酸デスマプレシン 0.25 mg を含有する点鼻液およびプラセボ点鼻液
用 法 ・ 用 量	DDAVP20 µg, 40 µg あるいはプラセボを 1 日 1 回就寝前に鼻腔内投与した。非盲検非対照試験期では最初は全患者に DDAVP20 µg を投与し, 20 µg 用量で治療効果が不十分な場合には, 40 µg へ増量した。
試験方法及び 試 験 期 間	2 週間の観察期の後、プラセボを用いた 2 週間の単盲検期、更に 4 週間の二重盲検試験期を設けた。二重盲検試験期を終了した患者は更に 4 週間の非盲検非対照試験を行った。その後 2 週間の投与後フォローアップ期を設けた。

表ト-89 GHBA-351 試験の方法(2)

項 目	内 容
検査・観察項目 及 び 時 期	1) 試験薬剤の投与状況 2) 理学的検査 3) 血液検査 4) 尿培養 5) 尿検査 6) 尿浸透圧 7) 血液生化学検査 8) 腎エコー・排尿後膀胱エコー
評価方法(項目 及び評価基準)	1) 夜尿減少率： プラセボ観察期の 2 週間と、二重盲検試験期、非盲検非対照試験期の各々2 週間毎の夜尿日数の減少率を算出した。 2) 総合評価： 二重盲検試験期終了時と非盲検非対照試験期終了時に試験薬剤の薬効と安全性の総合評価を次の 4 段階で評価した。 1. excellent 2. good 3. fair 4. poor 3) 患者による総合評価： 二重盲検試験期終了時と非盲検非対照試験期終了時に下記の段階に従った総合評価の判定を患者と親に依頼した。 1. excellent(夜尿が完全になくなった。) 2. very good(夜尿がほぼなくなった。シーツは乾いていてパジャマがぬれているというような状態) 3. good(夜尿の大幅な減少。シーツはぬれていても少量) 4. fair(夜尿の減少が認められるが、大幅ではない。) 5. poor(本試験開始時以降、夜尿パターンが改善しないあるいは悪化した。)
検 定 方 法	患者背景は二元配置分散分析と Cochran-Mantel-Haenszel 法、夜尿日数は二元配置分散分析、総合評価の層別解析は Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた。両側検定を用いた。解析プログラムは SASversion 4.07 を用いた。
代表施設及び 施 設 数	Bainbridge Medical Center, 他 10 施設

[成績]

1) 二重盲検対象患者は 102 例であったが、3 例が来院せず、99 例がフォローアップ可能であった。内訳はプラセボ投与群 31 例、DDAVP 20 μ g 投与群 32 例、DDAVP 40 μ g 投与群 36 例である。

2) 平均夜尿日数の推移を表ト-90、図ト-12 に示す。

二重盲検投与期 2 週後の夜尿日数減少は DDAVP 40 μ g 投与群、20 μ g 投与群共にプラセボ投与群に対し有意に高い減少率を示した。

二重盲検終了時の夜尿日数減少はプラセボ観察期に対し DDAVP 40 μ g 投与群の 3~4 週の 2 週間平均で 4.8 日(41%)、20 μ g 投与群で 3.6 日(29%)、プラセボ投与群は 1.6 日(13%)であり、DDAVP 投与群はプラセボ投与群に対して有意に高い夜尿日数の減少率を示した。

3) 二重盲検試験期の総合評価を表ト-91 に示す。

治験担当医師による評価は DDAVP 40 μ g 投与群、DDAVP 20 μ g 投与群、プラセボ投与群の改善率でそれぞれ 42%、29%、15%であり、DDAVP 40 μ g 投与群はプラセボ投与群に対し有意に高い改善率であった。また、DDAVP 20 μ g 投与群の改善率はプラセボ投与群に対し高い傾向を示した。

患者と親による評価は DDAVP 40 μ g 投与群、DDAVP 20 μ g 投与群、プラセボ投与群の改善率でそ

れぞれ 48%, 35%, 16%であり, 治験担当医師による評価と同様に DDAVP 40 μ g 投与群はプラセボ投与群に対し有意に高い改善率を示した。また, DDAVP 20 μ g 投与群の改善率はプラセボ投与群に対し高い傾向を示した。

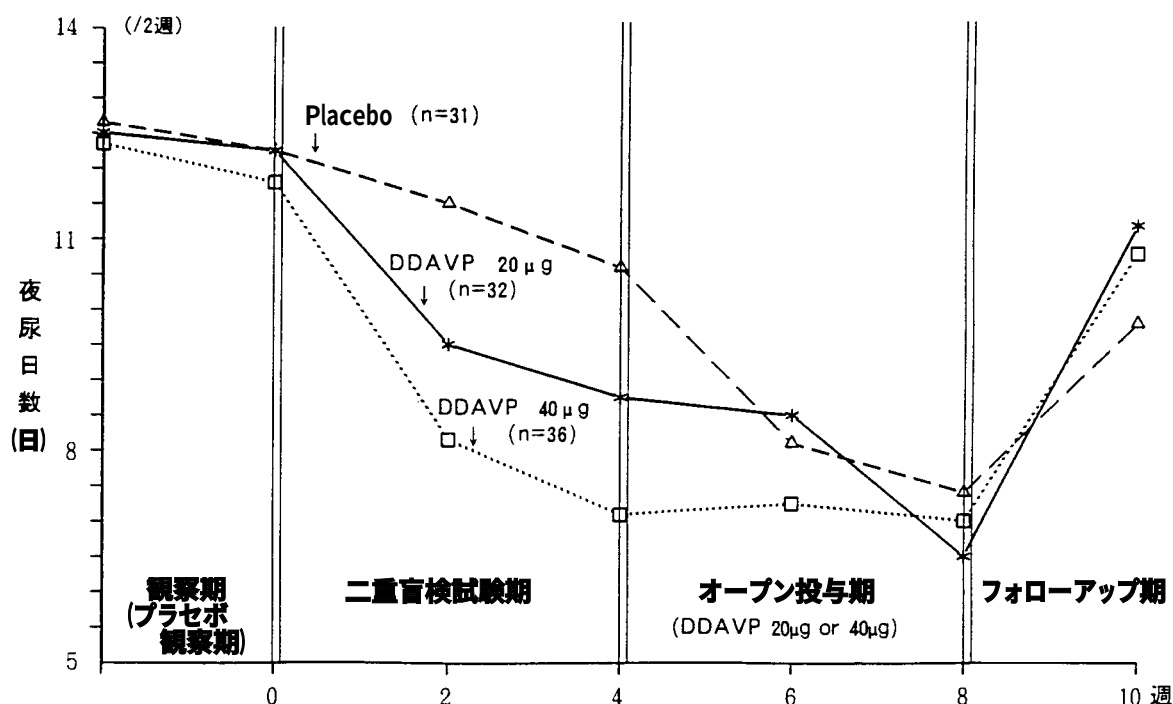
- 4) 二重盲検試験期にみられた副作用は DDAVP 40 μ g 投与群では 3 例(8%)に頭痛 3 件, めまい 2 件, 無力症, 悪心が各々 1 件, DDAVP 20 μ g 投与群では 3 例(9%)に鼻炎, 腹痛, 鼻孔痛が各 1 件, プラセボ投与群では 1 例(3%)に下肢の皮疹, 顔面紅潮がみられた。

DDAVP 40 μ g 投与群で, めまい, 頭痛, 悪心の発現例の 1 例は投与を一時中断したが, 再開後にはこれらの症状は発現しなかった。

表ト-90 平均夜尿日数の推移

投与群	プラセボ観察期		二重盲検試験期				非盲検非対照試験期				フォローアップ試験期	
	-2～0 週		1～2 週		3～4 週		5～6 週		7～8 週		9～10 週	
	n	平均夜尿日数	n	平均夜尿日数	n	平均夜尿日数	n	平均夜尿日数	n	平均夜尿日数	n	平均夜尿日数
Placebo	31	12.3	31	11.5	26	10.7	23	8.1	20	7.4	16	9.9
20 μg	32	12.3	32	9.4	30	8.7	27	8.3	26	6.5	19	11.1
40 μg	36	11.8	36	8.1	33	7.0	33	7.2	32	7.0	26	11.0
Placebo vs 20 μg	N.S.		p<0.01		p<0.05							
Placebo vs 40 μg	N.S.		p<0.01		p<0.01							
20 μg vs 40 μg	N.S.		N.S.		N.S.							

N.S. : Not Significant



図ト-12 平均夜尿日数の推移

表ト-91 二重盲検試験期での治験担当医師、患者/親による総合評価

	薬 剤	改善率 [良い(good)以上]	検 定
治験担当医師による総合評価	Placebo	15%	Placebo vs 20 μ g [†]
	20 μ g	29%	Placebo vs 40 μ g**
	40 μ g	42%	20 μ g vs 40 μ g*
患者/親による総合評価	Placebo	16%	Placebo vs 20 μ g [†]
	20 μ g	35%	Placebo vs 40 μ g**
	40 μ g	48%	20 μ g vs 40 μ g [†]

† : p<0.1 * : p<0.05 ** : p<0.01

GHBA-351 の報告以外にも数多い臨床試験の報告があり、それらについて表イ-II-2 に要約した。

外国においては 10 μ g~40 μ g の範囲で就寝前 1 回鼻腔内に投与しているが、20 μ g 投与が最も多く用いられている。プラセボを用いた二重盲検試験成績の報告が主体であり、対照観察期に対する有意な夜尿日数減少や 40%~70%の改善率が報告されている。副作用は頭痛、鼻出血などが報告されているが、重篤な副作用の報告はない。

ト-IV. デスモプレシン点鼻液での国内の臨床試験成績^[参考ト-4, 6, 8]

国内においても点鼻液による臨床試験成績が公表されている。それらについては表イ-II-3 に要約した。

相川^[参考ト-6] はデスモプレシン点鼻液投与により、41 例中に 28 例(68.3%)の有効率が得られ、起床時尿浸透圧が低く「多尿夜尿症」と考えられるものに DDAVP 療法の適応があると報告し、池内^[参考ト-8] らも夜尿翌朝起床時の尿比重が 1.022 以下の「多尿型」に 24 例中 21 例(87.5%)の有効率が得られたと報告している。また、帆足^[参考ト-4] らも「低浸透圧多量遺尿」の症例(40 例)に夜間尿比重、尿浸透圧の上昇や夜間の尿量の有意な減少が認められたと報告している。