

審議結果報告書

令和元年6月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ミニリンメルトOD錠25 μ g、同OD錠50 μ g
[一 般 名] デスモプレシン酢酸塩水和物
[申 請 者 名] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成30年8月29日

[審 議 結 果]

令和元年5月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
2	31～32	「夜間多尿を伴う成人の夜間頻尿」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。	「夜間多尿を伴う成人の夜間頻尿」の効能・効果に係る医薬品製造販売承認申請が行われた。

審査報告書

令和元年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ミニリンメルト OD 錠 25 μ g、同 OD 錠 50 μ g
- [一 般 名] デスモプレシン酢酸塩水和物
- [申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 8 月 29 日
- [剤形・含量] 1 錠中にデスモプレシン 25 μ g 及び 50 μ g を含有する口腔内崩壊錠
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、男性における夜間多尿による夜間頻尿に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

男性における夜間多尿による夜間頻尿

[用法及び用量]

成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50 μ g を経口投与する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

平成 31 年 3 月 27 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ノクダーナ OD 錠 25 μ g、同 OD 錠 50 μ g
(ミニリンメルト OD 錠 25 μ g、同 OD 錠 50 μ g に変更予定)
- [一 般 名] デスモプレシン酢酸塩水和物
- [申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 8 月 29 日
- [剤形・含量] 1 錠中にデスモプレシン 25 μ g 及び 50 μ g を含有する口腔内崩壊錠

[申請時の効能・効果]

夜間多尿を伴う成人の夜間頻尿

[申請時の用法・用量]

成人には 1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 25 μ g を経口投与する。なお、男性には、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50 μ g を経口投与できる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Zaoral により合成された AVP の誘導体であり、腎集合管のバソプレシン V₂ 受容体に作用し、水の再吸収を促進することで、抗利尿作用を示す。

国内においては本薬の経鼻製剤が 1978 年に「中枢性尿崩症」、2003 年に「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」の効能・効果で、本薬の注射剤が 1988 年に「軽症・中等症血友病 A（第Ⅷ因子凝固活性が 2%以上の患者）及び Type I・Type II の von Willebrand 病における自然発生性出血及び外傷性出血、抜歯時及び手術時出血の止血管理」の効能・効果で承認され、本薬の OD 錠が「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」の効能・効果（120 及び 240 µg）及び「中枢性尿崩症」の効能・効果（60、120 及び 240 µg）で 2012 年 3 月及び 12 月にそれぞれ承認されている。なお、海外においても、本薬の各製剤が本邦と同様の効能・効果で承認されている。

2002 年に国際禁制学会では、夜間多尿は 24 時間の尿排出量のうち夜間の割合が多い状態、夜間頻尿は夜間排尿のために 1 回以上起きなければならないという訴え、と定義されている（Neurourol Urodyn. 2002;21:167-78、日排尿機能会誌 2003;14:278-89）。本邦の夜間頻尿診療ガイドラインでは、夜間頻尿の原因は膀胱容量の減少と夜間尿量の増加であり、夜間の排尿回数が 2 回以上になると QOL に支障を来した治療対象になることが多いとされている。夜間多尿は加齢に伴い性差なく増加し、夜間の AVP 分泌の低下の他、心疾患、腎機能障害、呼吸器障害及び肝疾患等の様々な病態において生じる状態であり、原因病態の鑑別をした上で、心疾患等の基礎疾患によらない夜間多尿では初期治療として生活指導及び行動療法が推奨されている。薬物治療については、当該ガイドラインに本薬、利尿薬及び三環系抗うつ薬の記載はあるが、本邦では本薬を含めいずれの薬剤も夜間多尿による夜間頻尿に関する適応で承認されていない。

海外では、1987 年に本薬の 100 及び 200 µg 錠がスウェーデンで承認されて以降、本薬の 100 及び 200 µg 錠（1 日用量として 100、200、400 µg）並びに 60、120 及び 240 µg OD 錠（1 日用量として 60、120、240 µg）が「成人の特発性夜間多尿による夜間頻尿」に関する効能・効果でそれぞれ世界 80 カ国以上において承認を取得している。ただし、これらの用量では、臨床試験において 65 歳以上の患者で低ナトリウム血症の発現が多く認められたことを理由に、本薬による夜間頻尿の治療を 65 歳以上から開始することが推奨されていない。一方で、夜間頻尿は、夜間の転倒の危険性等から高齢者で特に適切な治療が望まれていることから、本薬の低用量 OD 錠である本剤が開発され、2012 年に、夜間多尿による夜間頻尿に係る効能・効果で女性では 25 µg、男性では 50 µg の用量で、カナダにおいて承認されて以降、2018 年 12 月現在、39 の国又は地域で承認されている。

以上の状況も踏まえ、本剤の国内開発が 20 年から申請者により開始され、今般、国内臨床試験の結果に基づき、「夜間多尿を伴う成人の夜間頻尿」の効能・効果に係る医薬品製造販売承認申請*が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、品質に関する資料が提出されているが、機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更申請）

3.R 機構における審査の概略

申請者は、夜間の尿量を減少させることにより夜間排尿回数の減少に寄与する本薬の薬理作用について、以下のように説明した。夜間頻尿の原因は膀胱容量の減少及び夜間尿量の増加であり、臨床的には多尿、夜間多尿、睡眠障害、膀胱蓄尿障害（BPH、OAB、間質性膀胱炎及び慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群等）、加齢現象等の様々な要因が関与する病態である（夜間頻尿診療ガイドライン p1）。夜間多尿は心疾患等の病態による場合もあるが、抗利尿ホルモンである AVP 分泌の低下や日内変動の消失によっても引き起こされ（Springer, New York, 2012; 11-36）、これは本薬の OD 錠で既に承認を得ている夜尿症の主な原因と共通している（夜尿症診療ガイドライン 2016. 日本夜尿症学会編, 2016）。本薬は AVP の誘導体であり、バソプレシン V₂ 受容体に作用して腎集合管での水及び尿素の透過性を亢進させることにより抗利尿作用を示すが、この薬理作用に基づく尿量の減少は夜間多尿が主な原因とされる夜間頻尿及び夜尿症の改善に共通する本薬の作用機序である。したがって、ミニリンメルト OD 錠 120 µg 及び同 OD 錠 240 µg の夜尿症に関する申請時に提出した薬理試験成績等により、本薬の夜間多尿による夜間頻尿に関する薬理的な観点での効力は示されていると考える。

機構は、本申請にあたり新たな薬理試験成績は提出されていないが、申請者の説明を踏まえると、夜間多尿により夜間頻尿をきたす患者において、本薬が夜間の尿量を減少させることにより夜間頻尿を改善することが期待できるものと判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、既承認のミニリンメルト OD 錠 120 µg 及び同 OD 錠 240 µg の承認時に評価済みであるため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、本申請に係る毒性は、既承認のミニリンメルト OD 錠 120 µg 及び同 OD 錠 240 µg の承認時に評価済みである。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅱ相試験（CS36 試験、29 試験及び 30 試験）及び国内第Ⅲ相試験（129 試験、130 試験及び 131 試験）では、市販予定製剤である 25 及び 50 µg OD 錠が使用された。

6.1.1 製剤間の生物学的同等性

市販予定製剤である 25 及び 50 µg OD 錠は、既承認製剤であるミニリンメルト OD 錠 120 µg と成分及びその組成比が同一の製剤であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に則り、溶出試験によりいずれの製剤も生物学的に同等であることが示されている。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 夜間頻尿を有する患者を対象とした第Ⅱ相試験（CS36 試験、CTD 5.3.5.1-1）

夜間頻尿を有する日本人患者 112 例（男性 54 例、女性 58 例）に、本薬 10、25、50、100 μg 又はプラセボを水負荷¹⁾ 下で単回経口投与したとき（第 1 投与期）の薬力学的パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 本薬を単回経口投与したときの薬力学的パラメータ（PPS）

	性別	プラセボ群	本薬 10 μg 群	本薬 25 μg 群	本薬 50 μg 群	本薬 100 μg 群
平均作用持続時間 ^a (h)	男性	0.00 $\pm$ 0.00 (11)	0.14 $\pm$ 0.45 (11)	1.00 $\pm$ 3.32 (11)	2.40 $\pm$ 3.08 (10)	5.90 $\pm$ 3.30 (10 ^b)
	女性	0.00 $\pm$ 0.00 (12)	0.04 $\pm$ 0.13 (12)	3.00 $\pm$ 3.66 (11)	4.41 $\pm$ 2.44 (11)	5.59 $\pm$ 2.84 (11 ^b)
尿浸透圧時間曲線下面積 (mOsm $\cdot$ h/kg)	男性	0.00 $\pm$ 0.00 (11)	41.82 $\pm$ 138.70 (11)	404.20 $\pm$ 1340.59 (11)	1015.26 $\pm$ 1422.35 (10)	2858.51 $\pm$ 1863.00 (10 ^b)
	女性	0.00 $\pm$ 0.00 (12)	8.94 $\pm$ 30.98 (12)	1299.80 $\pm$ 1725.76 (11)	2038.05 $\pm$ 1462.38 (11)	3343.46 $\pm$ 2416.88 (11 ^b)
尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分 未満を示す時間 (h)	男性	0.09 $\pm$ 0.30 (11)	1.14 $\pm$ 1.73 (11)	2.14 $\pm$ 3.43 (11)	4.85 $\pm$ 3.42 (10)	8.32 $\pm$ 2.90 (11)
	女性	0.71 $\pm$ 1.54 (12)	2.16 $\pm$ 2.46 (12)	4.86 $\pm$ 4.56 (11)	7.13 $\pm$ 3.48 (11)	8.08 $\pm$ 2.39 (12)
尿量時間曲線下面積 (h $\cdot$ mL)	男性	16.82 $\pm$ 55.78 (11)	176.82 $\pm$ 262.23 (11)	246.93 $\pm$ 278.47 (11)	527.62 $\pm$ 333.92 (10)	723.24 $\pm$ 370.39 (11)
	女性	98.31 $\pm$ 202.49 (12)	248.55 $\pm$ 277.91 (12)	347.41 $\pm$ 367.87 (11)	518.78 $\pm$ 246.59 (11)	366.43 $\pm$ 165.95 (12)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

a：尿浸透圧が 200 mOsm/kg を超えた時間

b：尿量測定後の尿検体が廃棄され、尿浸透圧の測定ができなかった 2 例（男女各 1 例）は除外した。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 高齢者を対象とした海外臨床薬理試験（45A07-39 試験、MICP98-1 試験、CTD 5.3.3.3-1、2）

55～75 歳の外国人健康高齢男性 15 例を対象に、高齢者における本薬の BA 及び薬物動態を検討する目的で、午前又は夜間に、本薬 200 μg 錠を単回経口投与又は本薬 2 μg を単回静脈内投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 日間以上）。午前に投与したとき、本薬の AUC_{0-t}（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、経口投与で 21.27 $\pm$ 24.64 pg $\cdot$ h/mL、静脈内投与で 268.63 $\pm$ 53.14 pg $\cdot$ h/mL であり、BA（AUC_{0-t} の比（経口投与/静脈内投与）、調整した幾何最小二乗平均値として算出、以下同様）は 0.079% であった。また、夜間に投与したとき、本薬の AUC_{0-t}（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、経口投与で 22.92 $\pm$ 15.91 pg $\cdot$ h/mL、静脈内投与で 283.72 $\pm$ 46.37 pg $\cdot$ h/mL であり、BA は 0.083% であった。

65 歳以上の夜間頻尿を有する外国人患者 23 例（男性 15 例、女性 8 例）に、本薬 400 μg （本薬 200 μg 錠 2 錠）を単回経口投与したとき、本薬の AUC_{0-t} 及び C_{max}（幾何平均値 [95%CI]）は、それぞれ 63.07 [49.58, 80.23] pg $\cdot$ h/mL 及び 16.01 [12.68, 20.23] pg/mL であった。

1) 治験薬投与 2 時間前に体重の 1.5% に相当する量を飲水し、その後、30 分ごとに測定される排尿量と同量を飲水した。水負荷は、治験薬投与後 3 時間以降に尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分を超えた時点まで継続することとされたが、尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分を超えない場合には最大で 12 時間まで水負荷が実施された。なお、水負荷による悪心を避ける目的で、飲水は 20 分以上かけて均等に行うこととされ、水負荷中に悪心が発現した被験者は治験を中止することとされた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内後期第Ⅱ相試験における検討用量について

申請者は、国内後期第Ⅱ相試験における検討用量の設定根拠及びその妥当性について、以下のように説明した。日本人健康成人に本薬 120 µg を単回経口投与したときの薬物動態に明らかな性差は認められていない（「ミニリンメルト OD 錠 60 µg 他」審査報告書（平成 24 年 11 月 19 日）参照）。なお、本薬の血漿中濃度の定量下限の問題から、夜間多尿による夜間頻尿を有する患者に対する臨床予定用量（25 又は 50 µg）での本薬の薬物動態は検討していないが、日本人健康成人に本薬 60、120 又は 240 µg を単回経口投与したときの薬物動態には線形性が認められていることを踏まえると、より低用量である 25 又は 50 µg を投与したときの薬物動態プロファイルを既存の試験成績から考察することは可能と考える。

一方、夜間頻尿を有する男性患者及び女性患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）における平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（表 2）及び薬力学的パラメータ（表 1）について、男性患者と女性患者で異なる傾向が認められた。投与 28 日後までの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、男性患者では本薬の用量増加に伴い大きくなる傾向を示したが、女性患者では 25 µg 以上の用量において用量増加に伴う変化量の増大を示さなかった。

表 2 国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）における
投与後 28 日までの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（PPS^a）

	性別	プラセボ群	本薬 10 µg 群	本薬 25 µg 群	本薬 50 µg 群	本薬 100 µg 群
ベースラインからの 変化量（回）	男性	-0.17±1.09 (11)	-0.97±0.55 (10)	-0.95±0.59 (11)	-1.43±0.47 (10)	-1.70±0.76 (10)
	女性	-1.12±0.50 (11)	-1.31±0.99 (12)	-1.81±0.73 (9)	-1.70±0.59 (9)	-1.48±0.54 (11)

平均値±標準偏差（例数）

a：ベースライン又は投与後 28 日の平均夜間排尿回数が欠測であった 8 例は除外した。

薬力学的パラメータの主要評価項目とした平均作用持続時間（尿浸透圧が 200 mOsm/kg を超えた時間）は表 1 のとおりであり、女性患者では本薬 25 µg 以上の用量で本薬の有効性が期待できると考えたが、男性患者では本薬 25 µg 投与時の平均作用持続時間が 1 時間程度であったこと、及び深い睡眠である徐波睡眠は睡眠の最初の 3～4 時間に訪れることを踏まえ、本薬の有効性が期待できる用量は 50 µg 以上であると考えた。

また、安全性について、第 1 投与期（水負荷下で本薬を単回経口投与したとき）の低ナトリウム血症に関連する有害事象（低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少）の発現割合は表 3 のとおりであり、男女ともに本薬の用量の増加に伴い高くなる傾向を示した。なお、第 2 投与期（本薬を同一の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき）に発現した低ナトリウム血症に関連する有害事象は本薬 50 µg 群の男性 1 例（血中ナトリウム減少）であった。

表 3 国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）の第 1 投与期における
低ナトリウム血症に関連する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬 10 µg 群	本薬 25 µg 群	本薬 50 µg 群	本薬 100 µg 群
全体	0.0 (0/23)	4.0 (1/25)	0.0 (0/22)	13.6 (3/22)	20.8 (5/24)
男性患者	0.0 (0/11)	0.0 (0/13)	0.0 (0/11)	9.1 (1/11)	16.7 (2/12)
女性患者	0.0 (0/12)	8.3 (1/12)	0.0 (0/11)	18.2 (2/11)	25.0 (3/12)

%（発現例数/例数）

夜間多尿による夜間頻尿の発症要因等に関して性差を示す情報はなく、本薬の用量反応関係における性差の機序は明確ではないが、雄性ラットと比較して雌性ラットではバソプレシン V₂ 受容体の発現量が多いとの報告（Am J Physiol Renal Physiol 2011; 300: F433-F440）、及び男性と比較して女性では AVP に対する感受性が高いとの報告（J Urol 2007; 178: 2671-2676）があることを踏まえると、バソプレシン V₂ 受容体の発現量や AVP に対する感受性に性差がある可能性があり、その結果としてバソプレシン V₂ 受容体アゴニストである本薬に対する用量反応関係が男性と女性で異なる傾向を示した可能性も考えられた。なお、夜間頻尿を有する患者を対象とした海外臨床試験（CS29 試験、CS40 試験及び CS41 試験）の成績でも本薬の有効性には性差が認められており、欧米における承認用法・用量も女性では 25 µg、男性では 50 µg と男女で異なっている。

以上を踏まえ、夜間頻尿を有する患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験における本薬の検討用量として、男性患者を対象とした 30 試験では有効性及び安全性の観点から適切と考えた本薬 50 µg と本薬の用量反応関係を検討する目的でより低用量の 25 µg を、女性患者を対象とした 29 試験では有効性及び安全性の観点から適切と考えた本薬 25 µg と本薬の用量反応関係を検討する目的でより低用量の 10 µg を、それぞれ設定することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。提出された資料から、夜間頻尿を有する患者における本薬の用量反応関係に性差が存在することが示唆されていることを踏まえると、国内後期第Ⅱ相試験における本薬の検討用量を、男性患者を対象とした 30 試験では 25 及び 50 µg、女性患者を対象とした 29 試験では 10 及び 25 µg としたことは妥当と判断する。なお、本剤の用法・用量については、国内後期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する（7.R.3 参照）。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験成績として、表 4 に示す試験成績が提出された。

表 4 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CS36	Ⅱ	夜間頻尿を有する患者	139 例	本薬 10、25、50、100 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に投与	有効性 安全性
		30	Ⅱ	夜間頻尿を有する男性患者	183 例	本薬 25、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性
		130	Ⅲ	夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者	342 例	本薬 25、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性
		131	Ⅲ	夜間多尿による夜間頻尿を有する患者	503 例	本薬 25 又は 50 µg を 1 日 1 回就寝前に投与	安全性 有効性
参考		29	Ⅱ	夜間頻尿を有する女性患者	178 例	本薬 10、25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性
		129	Ⅲ	夜間多尿による夜間頻尿を有する女性患者	190 例	本薬 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 夜間頻尿を有する患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CS36 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2010 年 7 月～2011 年 4 月）

夜間頻尿を有する日本人患者を対象に、本薬の用量反応関係を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 36 施設で実施された（目標症例数：各群 20 例、計 100 例）。

本試験は、前観察期、第 1 投与期及び第 2 投与期から構成された。前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された被験者を各群に無作為に割り付け、第 1 投与期では水負荷¹⁾下で本薬 10、25、50、100 µg 又はプラセボを単回経口投与し、第 2 投与期では第 1 投与期と同一の用量の本薬又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に水なしで 28 日間経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、前観察期中の連続する 3 夜で、一晚あたり平均 2 回以上の夜間排尿が認められる 55 歳以上 76 歳未満の男性及び女性とされた。

スクリーニングを受けた 177 例のうち、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された 139 例（プラセボ群 27 例、本薬 10 µg 群 28 例、本薬 25 µg 群 25 例、本薬 50 µg 群 29 例、本薬 100 µg 群 30 例、以下同順）が無作為化された。そのうち、治験薬投与前 2 時間以内に尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分に達しなかった 22 例（4 例、3 例、3 例、6 例、6 例）及び組入れ基準に抵触した 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例、0 例）を除いた 116 例（23 例、25 例、22 例、22 例、24 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後の有効性の主要評価項目のデータが得られなかった 1 例（0 例、1 例、0 例、0 例、0 例）、重大な組入れ基準違反が認められた 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例、0 例）及び重大な治験手順の逸脱が認められた 1 例（0 例、1 例、0 例、0 例、0 例）を除いた 113 例（23 例、23 例、22 例、21 例、24 例）が FAS とされ、そのうち水負荷が適切に行われなかった 1 例（0 例、0 例、0 例、0 例、1 例）を除いた 112 例（23 例、23 例、22 例、21 例、23 例）が PPS とされた。PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、第 1 投与期において 3 例（0 例、2 例、0 例、0 例、1 例）が中止され、113 例が第 2 投与期に移行した。

FAS における被験者の年齢の分布は、最小値 55 歳（プラセボ群 55 歳、本薬 10 µg 群 55 歳、本薬 25 µg 群 55 歳、本薬 50 µg 群 55 歳、本薬 100 µg 群 57 歳、以下同順）、25 パーセンタイル値 60 歳（57 歳、63 歳、60 歳、57 歳、61 歳）、50 パーセンタイル値 66 歳（64 歳、69 歳、66 歳、65 歳、65 歳）、75 パーセンタイル値 70.5 歳（70 歳、71 歳、71 歳、71 歳、69 歳）、最大値 75 歳（75 歳、75 歳、75 歳、75 歳、75 歳）であった。

有効性について、第 1 投与期の主要評価項目とされた「平均作用持続時間（尿浸透圧が 200 mOsm/kg を超えた時間）」（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.00±0.00 時間（23 例）、本薬 10 µg 群 0.09±0.32 時間（23 例）、本薬 25 µg 群 2.00±3.56 時間（22 例）、本薬 50 µg 群 3.45±2.88 時間（21 例）、本薬 100 µg 群 5.74±2.99 時間（21 例²⁾）であった。

第 2 投与期の主要評価項目とされた「投与後 28 日までの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」は表 5 のとおりであった。

2) 尿量測定後の尿検体が廃棄され、尿浸透圧の測定ができなかった 2 例（男女各 1 例）は除外した。

表 5 投与後 28 日までの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量 (PPS^a)

	プラセボ群	本薬 10 µg 群	本薬 25 µg 群	本薬 50 µg 群	本薬 100 µg 群
ベースライン ^b	2.13±0.30 (22)	2.41±0.50 (22)	2.40±0.44 (20)	2.30±0.46 (19)	2.30±0.39 (21)
投与後 28 日 ^b	1.49±0.91 (22)	1.26±0.65 (22)	1.06±0.64 (20)	0.74±0.71 (19)	0.71±0.57 (21)
ベースラインからの 変化量 (回) ^{c,d}	-0.735 [-1.049, -0.421]	-1.007 [-1.320, -0.695]	-1.282 [-1.583, -0.981]	-1.589 [-1.903, -1.274]	-1.624 [-1.999, -1.248]
プラセボとの群間差 (回) ^{c,d}	—	-0.272 [-0.685, 0.141]	-0.547 [-0.985, -0.108]	-0.854 [-1.317, -0.391]	-0.888 [-1.426, -0.351]

a: ベースライン又は投与後 28 日の平均夜間排尿回数が欠測であった 8 例は除外した。

b: 平均値±標準偏差 (例数)

c: 最小二乗平均値 [95%CI]

d: 投与群及び性別を因子、作用持続時間及びベースラインの夜間排尿回数を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、第 1 投与期でプラセボ群 13.0% (3/23 例)、本薬 10 µg 群 12.0% (3/25 例)、本薬 25 µg 群 13.6% (3/22 例)、本薬 50 µg 群 18.2% (4/22 例)、本薬 100 µg 群 41.7% (10/24 例)、第 2 投与期でプラセボ群 43.5% (10/23 例)、本薬 10 µg 群 39.1% (9/23 例)、本薬 25 µg 群 27.3% (6/22 例)、本薬 50 µg 群 27.3% (6/22 例)、本薬 100 µg 群 39.1% (9/23 例) であった。各投与期においていずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

第 1 投与期	プラセボ群 (23 例)	本薬 10 µg 群 (25 例)	本薬 25 µg 群 (22 例)	本薬 50 µg 群 (22 例)	本薬 100 µg 群 (24 例)
血中ナトリウム減少	0.0 (0)	4.0 (1)	0.0 (0)	13.6 (3)	20.8 (5)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (1)	4.5 (1)	8.3 (2)
第 2 投与期	プラセボ群 (23 例)	本薬 10 µg 群 (23 例)	本薬 25 µg 群 (22 例)	本薬 50 µg 群 (22 例)	本薬 100 µg 群 (23 例)
ウイルス性上気道感染	13.0 (3)	4.3 (1)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 1 投与期において本薬 100 µg 群 1 例 (残尿量増加)、第 2 投与期においてプラセボ群 1 例 (BNP 増加) に認められ、BNP 増加については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2 夜間頻尿を有する男性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験 (30 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2012 年 9 月～2013 年 6 月)

夜間頻尿を有する日本人男性患者を対象に、本薬の至適用量を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 35 施設で実施された (目標症例数: 各群 55 例、計 165 例)。

本試験は、前観察期及び治療期から構成され、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された被験者を各群に無作為に割り付けて治療期が開始された。治療期の用法・用量は本薬 25、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝約 1 時間前に水なしで 12 週間経口投与することとされた。なお、試験期間中、被験者は、夕食後から翌朝まで水分摂取を制限し、就寝前に排尿するよう指導された。

主な組入れ基準は、前観察期中の連続する 3 夜で、毎晩 2 回以上の夜間排尿が認められる 20 歳以上の男性とされた。被験者は年齢 (65 歳未満、65 歳以上) により層別割付された。

スクリーニングを受けた 253 例のうち、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された 183 例（プラセボ群 63 例、本薬 25 µg 群 66 例、本薬 50 µg 群 54 例、以下同順）が無作為化された。そのうち、組入れ基準に抵触した 1 例（0 例、0 例、1 例）を除いた 182 例（63 例、66 例、53 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与開始後の有効性のデータが得られなかった 4 例（1 例、0 例、3 例）を除いた 178 例（62 例、66 例、50 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

FAS における被験者の年齢の分布は、最小値 27 歳（プラセボ群 29 歳、本薬 25 µg 群 27 歳、本薬 50 µg 群 33 歳、以下同順）、25 パーセンタイル値 53 歳（53 歳、52 歳、55 歳）、50 パーセンタイル値 64.5 歳（64.5 歳、65 歳、64 歳）、75 パーセンタイル値 73 歳（74 歳、74 歳、70 歳）、最大値 86 歳（82 歳、86 歳、84 歳）であった。

有効性について、主要評価項目とされた「投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」は表 7 のとおりであり、本薬 25 µg 群、本薬 50 µg 群ともにプラセボ群との間に有意差が示された。

表 7 投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群	本薬 25 µg 群	本薬 50 µg 群
ベースライン ^a	2.38±0.481 (62)	2.49±0.808 (66)	2.27±0.45 (50)
投与 1 週 ^a	1.68±0.813 (62)	1.46±0.937 (66)	1.31±0.778 (47)
投与 4 週 ^a	1.52±0.82 (60)	1.21±0.891 (65)	1.05±0.795 (48)
投与 8 週 ^a	1.29±0.782 (59)	1.19±0.979 (64)	1.09±0.809 (47)
投与 12 週 ^a	1.21±0.83 (56)	1.03±0.911 (64)	0.899±0.766 (46)
ベースラインからの変化量 (回) ^{b,c}	-0.94 [-1.09, -0.78]	-1.23 [-1.38, -1.08]	-1.21 [-1.38, -1.04]
プラセボとの群間差 (回) ^{b,c}	—	-0.29 [-0.50, -0.08]	-0.27 [-0.50, -0.04]
p 値 ^c	—	0.0079	0.0209

a：平均値±標準偏差（例数）

b：最小二乗平均値 [95%CI]

c：投与群、Visit（1 週、4 週、8 週、12 週）及び年齢（65 歳未満、65 歳以上）を因子、ベースライン値を共変量とした反復測定の変分分析

初めに本薬 50 µg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に本薬 25 µg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 38%（24/63 例）、本薬 25 µg 群 38%（25/66 例）、本薬 50 µg 群 43%（25/53 例）であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (63 例)	本薬 25 µg 群 (66 例)	本薬 50 µg 群 (53 例)
鼻咽頭炎	8 (5)	14 (9)	11 (6)
血中ナトリウム減少	0 (0)	2 (1)	11 (6)
低ナトリウム血症	0 (0)	0 (0)	4 (2)
下痢	0 (0)	3 (2)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	3 (2)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	3 (2)	0 (0)
口渇	3 (2)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	3 (2)	0 (0)	0 (0)
肝機能検査異常	3 (2)	0 (0)	0 (0)

%（例数）

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 2 例（肝膿瘍、細菌性肺炎各 1 例）、本薬 50 µg 群 3 例（血中ナトリウム減少 2 例、憩室炎 1 例）に認められたが、血中ナトリウム減少が認められた 2 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 3 例（悪心、肝膿瘍、尿管結石各 1 例）、本薬 25 µg 群 1 例（尿量減少）、本薬 50 µg 群 2 例（血中ナトリウム減少 2 例）に認められ、プラセボ群で認められた悪心 1 例、本薬 25 µg 群で認められた尿量減少 1 例、本薬 50 µg 群で認められた血中ナトリウム減少 2 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.3 夜間頻尿を有する女性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（29 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2012 年 9 月～2013 年 6 月）

夜間頻尿を有する日本人女性患者を対象に、本薬の至適用量を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 36 施設で実施された（目標症例数：各群 55 例、計 165 例）。

本試験は、前観察期及び治療期から構成され、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された被験者を各群に無作為に割り付けて治療期が開始された。治療期の用法・用量は本薬 10、25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝約 1 時間前に水なしで 12 週間経口投与することとされた。なお、試験期間中、被験者は夕食後から翌朝まで水分摂取を制限し、就寝前に排尿するよう指導された。

主な組入れ基準は、前観察期中の連続する 3 夜で、毎晩 2 回以上の夜間頻尿が認められる 20 歳以上の女性とされた。被験者は年齢（65 歳未満、65 歳以上）により層別割付された。

スクリーニングを受けた 235 例のうち、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された 178 例（プラセボ群 62 例、本薬 10 µg 群 63 例、本薬 25 µg 群 53 例、以下同順）が無作為化された。そのうち、組入れ基準に抵触した 1 例（1 例、0 例、0 例）を除いた 177 例（61 例、63 例、53 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与開始後の有効性のデータが得られなかった 3 例（2 例、1 例、0 例）を除いた 174 例（59 例、62 例、53 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

FAS における被験者の年齢の分布は、最小値 22 歳（プラセボ群 22 歳、本薬 10 µg 群 29 歳、本薬 25 µg 群 27 歳、以下同順）、25 パーセンタイル値 48 歳（47 歳、47 歳、51 歳）、50 パーセンタイル値 57 歳（55 歳、56 歳、59 歳）、75 パーセンタイル値 68 歳（66 歳、69 歳、67 歳）、最大値 83 歳（77 歳、79 歳、83 歳）であった。

有効性について、主要評価項目とされた「投与 12 週間の平均夜間頻尿回数のベースラインからの変化量」は表 9 のとおりであり、本薬 25 µg 群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

表9 投与12週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群	本薬 10 µg 群	本薬 25 µg 群
ベースライン ^a	2.3±0.483 (59)	2.25±0.417 (62)	2.33±0.502 (53)
投与1週 ^a	1.42±0.844 (59)	1.34±0.753 (62)	1.3±0.789 (53)
投与4週 ^a	1.23±0.819 (57)	1.06±0.74 (60)	0.836±0.674 (51)
投与8週 ^a	0.945±0.753 (55)	0.902±0.731 (58)	0.84±0.72 (50)
投与12週 ^a	0.83±0.793 (55)	0.764±0.693 (58)	0.755±0.637 (49)
ベースラインからの変化量 (回) ^{b,c}	-1.17 [-1.31, -1.02]	-1.25 [-1.40, -1.11]	-1.37 [-1.53, -1.22]
プラセボとの群間差 (回) ^{b,c}	—	-0.09 [-0.29, 0.12]	-0.21 [-0.42, 0.01]
p 値 ^c	—	—	0.0593

a：平均値±標準偏差（例数）

b：最小二乗平均値 [95%CI]

c：投与群、Visit（1週、4週、8週、12週）及び年齢（65歳未満、65歳以上）を因子、ベースライン値の夜間排尿回数を共変量とした反復測定の変分分析

初めに本薬 25 µg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に本薬 10 µg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 34%（21/61 例）、本薬 10 µg 群 30%（19/63 例）、本薬 25 µg 群 42%（22/53 例）であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (61 例)	本薬 10 µg 群 (63 例)	本薬 25 µg 群 (53 例)
鼻咽頭炎	11 (7)	6 (4)	13 (7)
BNP 増加	7 (4)	0 (0)	0 (0)
膀胱炎	3 (2)	2 (1)	4 (2)
ALT 増加	2 (1)	0 (0)	4 (2)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	4 (2)
頭痛	2 (1)	3 (2)	2 (1)
口渇	0 (0)	3 (2)	0 (0)
血圧上昇	0 (0)	3 (2)	0 (0)
回転性めまい	3 (2)	0 (0)	0 (0)

%（例数）

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例（BNP 増加）、本薬 10 µg 群 2 例（膀胱炎、血圧上昇各 1 例）、本薬 25 µg 群 1 例（腱炎）に認められ、本薬 10 µg 群で認められた血圧上昇 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（130 試験、CTD 5.3.5.1-5、実施期間 2016 年 9 月～2017 年 9 月）

夜間多尿による夜間頻尿を有する日本人男性患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 57 施設で実施された（目標症例数：各群 100 例、計 300 例）。

本試験は、前観察期（単盲検）及び治療期（二重盲検）から構成され、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された被験者を各群に無作為に割り付けて治療期が開始された。前観察期にはプラセ

ボを 1 日 1 回就寝約 1 時間前に水なしで 1 週間経口投与し、治療期には本薬 25、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝約 1 時間前に水なしで 12 週間経口投与することとされた。なお、試験期間中、被験者は夕食後から翌朝まで水分摂取を制限し、就寝前に排尿するよう指導された。

主な組入れ基準は、前観察期開始前の 6 カ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも一晩あたり夜間排尿回数が 2 回以上）を有し、前観察期終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、一晩あたり平均 2 回以上の夜間排尿が認められ、かつ夜間多尿（夜間多尿指数が 0.33 以上）を有する 20 歳以上の男性とされた。被験者は年齢（65 歳未満、65 歳以上）により層別割付された。

スクリーニングを受けた 989 例のうち、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された 342 例（プラセボ群 118 例、本薬 25 µg 群 115 例、本薬 50 µg 群 109 例、以下同順）が無作為化された。そのうち、同意を撤回した 1 例（1 例、0 例、0 例）を除いた 341 例（117 例、115 例、109 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、二重登録例 3 例（0 例、2 例、1 例）を除いた 338 例（117 例、113 例、108 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

FAS における被験者の年齢の分布は、最小値 24 歳（プラセボ群 26 歳、本薬 25 µg 群 24 歳、本薬 50 µg 群 30 歳、以下同順）、25 パーセンタイル値 54 歳（54 歳、54 歳、54 歳）、50 パーセンタイル値 66 歳（65 歳、66 歳、66 歳）、75 パーセンタイル値 72 歳（72 歳、73 歳、71 歳）、最大値 87 歳（84 歳、85 歳、87 歳）であった。

有効性について、主要評価項目とされた「投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」は表 11 のとおりであり、本薬 25 及び 50 µg 群とともにプラセボ群との間に有意差が示された。

表 11 投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群	本薬 25 µg 群	本薬 50 µg 群
ベースライン ^a	2.41±0.636 (117)	2.44±0.652 (113)	2.53±0.954 (108)
投与 1 週 ^a	1.98±0.763 (117)	1.80±0.769 (113)	1.61±0.858 (108)
投与 4 週 ^a	1.67±0.838 (115)	1.51±1.007 (111)	1.26±0.710 (105)
投与 8 週 ^a	1.58±0.996 (112)	1.29±0.919 (106)	1.15±0.829 (102)
投与 12 週 ^a	1.48±0.988 (112)	1.21±0.894 (105)	1.10±0.820 (101)
ベースラインからの変化量 (回) ^{b,c}	-0.76 [-0.88, -0.64]	-0.96 [-1.08, -0.84]	-1.21 [-1.33, -1.09]
プラセボとの群間差 (回) ^{b,c}	—	-0.20 [-0.36, -0.04]	-0.45 [-0.61, -0.28]
p 値 ^c	—	0.0143	<0.0001

a：平均値±標準偏差（例数）

b：最小二乗平均値 [95%CI]

c：投与群、Visit（1 週、4 週、8 週、12 週）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした反復測定の変分分析

初めに本薬 50 µg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に本薬 25 µg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 26.5%（31/117 例）、本薬 25 µg 群 40.0%（46/115 例）、本薬 50 µg 群 18.4%（20/109 例）であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (117 例)	本薬 25 µg 群 (115 例)	本薬 50 µg 群 (109 例)
ウイルス性上気道感染	6.8 (8)	4.4 (5)	4.6 (5)
BNP 増加	4.3 (5)	2.6 (3)	0.9 (1)
% (例数)			

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 25 µg 群 1 例（膵癌）、本薬 50 µg 群 1 例（麻痺性イレウス）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例（頻脈）、本薬 25 µg 群 4 例（肝機能異常、血中カルシウム減少、膵癌、前立腺炎各 1 例）、本薬 50 µg 群 2 例（麻痺性イレウス、低ナトリウム血症各 1 例）に認められ、プラセボ群で認められた頻脈 1 例、本薬 25 µg 群で認められた血中カルシウム減少及び肝機能異常各 1 例、本薬 50 µg 群で認められた低ナトリウム血症 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 夜間多尿による夜間頻尿を有する女性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（129 試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2016 年 9 月～2017 年 9 月）

夜間多尿による夜間頻尿を有する日本人女性患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 50 施設で実施された（目標症例数：各群 89 例、計 178 例）。

本試験は、前観察期（単盲検）及び 12 週間の治療期（二重盲検）から構成され、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された被験者を各群に無作為に割り付けて治療期が開始された。前観察期にはプラセボを 1 日 1 回就寝約 1 時間前に水なしで 1 週間経口投与され、治療期の用法・用量は本薬 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝約 1 時間前に水なしで 12 週間経口投与することとされた。なお、試験期間中、被験者は夕食後から翌朝まで水分摂取を制限し、就寝前に排尿するよう指導された。

主な組入れ基準は、前観察期開始前の 6 カ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも一晩あたり夜間排尿回数が 2 回以上）を有し、前観察期終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、一晩あたり平均 2 回以上の夜間排尿が認められ、かつ夜間多尿（夜間多尿指数が 0.33 以上）を有する 20 歳以上の女性とされた。被験者は年齢（65 歳未満、65 歳以上）により層別割付された。

スクリーニングを受けた 401 例のうち、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された 190 例（プラセボ群 98 例、本薬 25 µg 群 92 例、以下同順）が無作為化された。全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、二重登録例 3 例³⁾（1 例、2 例）を除いた 187 例（97 例、90 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

FAS における被験者の年齢の分布は、最小値 21 歳（プラセボ群 21 歳、本薬 25 µg 群 21 歳、以下同順）、25 パーセンタイル値 53 歳（49 歳、56 歳）、50 パーセンタイル値 61 歳（59 歳、63 歳）、75 パーセンタイル値 69 歳（67 歳、70 歳）、最大値 84 歳（84 歳、82 歳）であった。

有効性について、主要評価項目とされた「投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」は表 13 のとおりであり、本薬 25 µg 群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

3) うち 2 例は同一患者。プラセボ群と本薬 25 µg 群にそれぞれ割り付けられ、治験薬が投与されたことから、安全性解析対象集団としては、それぞれの群で 1 例として評価された。

表 13 投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量 (FAS)

	プラセボ群	本薬 25 µg 群
ベースライン ^a	2.41±0.537 (97)	2.46±0.588 (90)
投与 1 週 ^a	1.90±0.684 (97)	1.79±0.962 (90)
投与 4 週 ^a	1.48±0.769 (96)	1.36±0.913 (90)
投与 8 週 ^a	1.24±0.908 (96)	1.12±0.889 (89)
投与 12 週 ^a	1.19±0.835 (96)	1.08±0.901 (87)
ベースラインからの変化量 (回) ^{b,c}	-0.95 [-1.08, -0.82]	-1.11 [-1.24, -0.97]
プラセボとの群間差 (回) ^{b,c}	—	-0.16 [-0.34, 0.03]
p 値 ^c	—	0.0975

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値 [95%CI]

c : 投与群、Visit (1 週、4 週、8 週、12 週)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) を固定効果とし、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とした反復測定の変分分散分析

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 21.4% (21/98 例)、本薬 25 µg 群 35.9% (33/92 例) であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (98 例)	本薬 25 µg 群 (92 例)
ウイルス性上気道感染	5.1 (5)	14.1 (13)
BNP 増加	6.1 (6)	3.3 (3)
気管支炎	0.0 (0)	2.2 (2)
細菌性膀胱炎	0.0 (0)	2.2 (2)
挫傷	0.0 (0)	2.2 (2)
便秘	2.0 (2)	0.0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 25 µg 群 1 例 (乳癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 25 µg 群 2 例 (乳癌、疲労各 1 例) に認められ、疲労については治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 夜間多尿による夜間頻尿を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 (131 試験、CTD 5.3.5.2-1、2017 年 1 月～2018 年 9 月)

夜間多尿による夜間頻尿を有する患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性の評価を目的とした臨床試験が国内 56 施設で実施された (目標症例数 : 400 例)。

本試験は、前観察期及び治療期から構成され、129 試験又は 130 試験を完了した患者は治療期から開始し、本試験から新たに組み入れられた患者は前観察期から開始した。

用法・用量は、男性患者には本薬 25 又は 50 µg を、女性患者には本薬 25 µg を 1 日 1 回就寝約 1 時間前に水なしで経口投与することとされた。129 試験を完了後に本試験に組み入れられた女性患者は本薬 25 µg を 40 週間投与することとされた。130 試験を完了後に本試験に組み入れられた男性患者のうち、130 試験で本薬群に割り付けられていた男性患者は同一の用量を 40 週間投与することとされ、プラセボ群に割り付けられていた男性患者は本薬 25 又は 50 µg のいずれかの用量群に無作為に再割付を行い、いずれの用量群ともに 40 週間投与することとされた。また、本試験から新たに組み入れられた患者につい

ては、前観察期終了時点で組入れ基準を満たすと判断された場合、女性患者には本薬 25 µg を、男性患者には本薬 50 µg を 52 週間投与することとされた。なお、試験期間中、被験者は夕食後から翌朝まで水分摂取を制限し、就寝前に排尿するよう指導された。

主な組入れ基準は、以下のとおりとされた。

- 129 試験又は 130 試験を完了した患者
- 131 試験から新たに組み入れる場合、前観察期開始前の 6 カ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも一晩あたり夜間排尿回数が 2 回以上）を有し、前観察期終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、一晩あたり平均 2 回以上の夜間排尿が認められ、かつ夜間多尿（夜間多尿指数が 0.33 以上）を有する 20 歳以上の男性及び女性

スクリーニングを受けた 588 例のうち、組入れ基準を満たすと判断された 503 例（本薬 25 µg（女性）群 195 例、本薬 25 µg（男性）群 88 例、本薬 50 µg 群 135 例、本薬 25/50 µg 群 42 例、本薬 50/25 µg 群 43 例、以下同順）が組み入れられた⁴⁾。

全例に治験薬が投与され、追跡不能となった本薬 25 µg（男性）群 1 例を除いた 502 例（195 例、87 例、135 例、42 例、43 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬開始後の有効性のデータが得られなかった 19 例（6 例、3 例、8 例、2 例、0 例）及び二重登録例 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例、0 例）を除いた 482 例（188 例、84 例、127 例、40 例、43 例）が FAS とされた。FAS のうち、129 試験又は 130 試験でプラセボが投与された 94 例（58 例、13 例、23 例、0 例、0 例）を除いた 388 例（130 例、71 例、104 例、40 例、43 例）が併合 FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。

併合 FAS における被験者の年齢の分布は、最小値 24 歳（本薬 25 µg（女性）群 29 歳、本薬 25 µg（男性）群 24 歳、本薬 50 µg 群 30 歳、本薬 25/50 µg 群 33 歳、本薬 50/25 µg 群 43 歳、以下同順）、25 パーセンタイル値 54 歳（54 歳、56 歳、53 歳、50.5 歳、53 歳）、50 パーセンタイル値 64 歳（62 歳、67 歳、65 歳、63.5 歳、62 歳）、75 パーセンタイル値 70 歳（69 歳、74 歳、69.5 歳、70 歳、70 歳）、最大値 87 歳（82 歳、85 歳、87 歳、84 歳、80 歳）であった。

有効性について、各時点における「平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」は、表 15 のとおりであった。

4) 130 試験を完了後に本試験に組み入れられた患者について、誤って本試験に組み入れる際に再割付が行われ、本薬の用量が 25 µg から 50 µg に変更された症例（本薬 25/50 µg 群、42 例）及び 50 µg から 25 µg に変更された症例（本薬 50/25 µg 群、43 例）が認められた。

表 15 各時点における平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（併合 FAS）

	女性	男性			
	本薬 25 µg 群	本薬 25 µg 群	本薬 50 µg 群	本薬 25/50 µg 群	本薬 50/25 µg 群
ベースライン	2.44±0.677 (130)	2.48±0.694 (71)	2.49±0.747 (104)	2.33±0.557 (40)	2.53±1.171 (43)
投与 1 週時の ベースラインからの変化量 ^a	-0.67±0.760 (86)	-0.64±0.692 (71)	-1.00±0.896 (65)	-0.62±0.547 (40)	-0.81±0.929 (43)
投与 4 週時の ベースラインからの変化量 ^a	-1.09±0.761 (86)	-0.91±1.014 (69)	-1.25±0.870 (62)	-0.92±0.707 (40)	-1.29±1.231 (43)
投与 8 週時の ベースラインからの変化量 ^a	-1.28±0.821 (85)	-1.09±0.949 (64)	-1.38±0.901 (59)	-1.18±0.666 (40)	-1.35±1.270 (43)
投与 12 週時の ベースラインからの変化量	-1.42±0.754 (127)	-1.22±0.926 (63)	-1.46±0.935 (97)	-1.22±0.656 (40)	-1.49±1.205 (43)
投与 24 週時の ベースラインからの変化量	-1.66±0.664 (108)	-1.28±0.861 (41)	-1.60±0.761 (81)	-1.34±0.651 (40)	-1.67±1.157 (43)
投与 36/40 週時の ベースラインからの変化量 ^b	-1.77±0.699 (105)	-1.28±0.847 (40)	-1.64±0.815 (79)	-1.36±0.615 (40)	-1.57±0.625 (41)
投与 52 週時の ベースラインからの変化量	-1.71±0.629 (99)	-1.39±0.958 (39)	-1.67±0.844 (76)	-1.40±0.641 (40)	-1.49±0.704 (39)

平均値±標準偏差（例数）

a：129 試験又は 130 試験を完了後に 131 試験に組み入れられた患者における、129 試験又は 130 試験で得られた結果を用いた。

b：129 試験又は 130 試験を完了後に 131 試験に組み入れられた患者では投与 36 週時点、131 試験から新たに組み入れられた患者では投与 40 週時点の結果を用いた。

安全性⁵⁾ について、有害事象の発現割合は本薬 25 µg（女性）群 54.4%（106/195 例）、本薬 25 µg（男性）群 52.9%（46/87 例）、本薬 50 µg 群 54.1%（73/135 例）、本薬 25/50 µg 群 57.1%（24/42 例）、本薬 50/25 µg 群 41.9%（18/43 例）であり、主な有害事象は表 16 のとおりであった。

5) 129 試験又は 130 試験を完了後に 131 試験に組み入れられた患者では、131 試験への組入れ後 40 週間における安全性を評価した。

表 16 いずれかの群で 2%以上かつ 2 例以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	女性	男性			
	本薬 25 µg 群 (195 例)	本薬 25 µg 群 (87 例)	本薬 50 µg 群 (135 例)	本薬 25/50 µg 群 (42 例)	本薬 50/25 µg 群 (43 例)
ウイルス性上気道感染	23.6 (46)	17.2 (15)	17.0 (23)	11.9 (5)	7.0 (3)
BNP 増加	4.1 (8)	5.8 (5)	2.2 (3)	2.4 (1)	2.3 (1)
背部痛	2.6 (5)	1.2 (1)	0.7 (1)	7.1 (3)	0.0 (0)
高血圧	1.0 (2)	1.2 (1)	3.7 (5)	4.8 (2)	0.0 (0)
低ナトリウム血症	2.1 (4)	0.0 (0)	3.0 (4)	2.4 (1)	0.0 (0)
便秘	2.6 (5)	2.3 (2)	0.7 (1)	2.4 (1)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.0 (1)	0.0 (0)	1.5 (2)	2.4 (1)	2.3 (1)
血圧上昇	2.1 (4)	2.3 (2)	0.7 (1)	2.4 (1)	0.0 (0)
湿疹	1.5 (3)	2.3 (2)	0.0 (0)	4.8 (2)	2.3 (1)
頭痛	2.1 (4)	0.0 (0)	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
下痢	0.5 (1)	3.5 (3)	1.5 (2)	2.4 (1)	0.0 (0)
インフルエンザ	2.6 (5)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	2.3 (1)
膀胱炎	3.1 (6)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
挫傷	0.5 (1)	1.2 (1)	2.2 (3)	0.0 (0)	2.3 (1)
腹部不快感	3.1 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
歯周病	0.5 (1)	2.3 (2)	0.7 (1)	2.4 (1)	0.0 (0)
季節性アレルギー	1.0 (2)	2.3 (2)	3.0 (4)	0.0 (0)	2.3 (1)
γ-GTP 増加	1.0 (2)	0.0 (0)	0.7 (1)	4.8 (2)	0.0 (0)
胃腸炎	1.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.8 (2)	0.0 (0)
良性前立腺肥大症	0.0 (0)	1.2 (1)	0.7 (1)	4.8 (2)	0.0 (0)
睡眠障害	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中尿酸増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	4.8 (2)	0.0 (0)
血中ビリルビン増加	0.0 (0)	3.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
高尿酸血症	0.0 (0)	2.3 (2)	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)
痔核	0.5 (1)	2.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

死亡は本薬 25/50 µg 群 1 例（自殺既遂）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬 25 µg（女性）群 5 例（橈骨骨折 2 例、乳癌、硬膜下血腫、膀胱癌各 1 例）、本薬 25 µg（男性）群 5 例（冠動脈硬化症、尺骨骨折、直腸癌、前立腺炎、末梢性動脈閉塞性疾患各 1 例）、本薬 50 µg 群 2 例（低ナトリウム血症 2 例）、本薬 25/50 µg 群 2 例（心房粗動、細菌性胃腸炎各 1 例）に認められたが、本薬 50 µg 群で認められた低ナトリウム血症 2 例及び本薬 25/50 µg 群で認められた心房粗動 1 例を除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 25 µg（女性）群 8 例（耳鳴、橈骨骨折、BNP 増加、体重増加、低ナトリウム血症、乳癌、傾眠、膀胱癌各 1 例）、本薬 25 µg（男性）群 5 例（BNP 増加 2 例、冠動脈硬化症、血中ナトリウム減少、前立腺炎各 1 例）、本薬 50 µg 群 7 例（低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少各 2 例、下痢、肝機能異常、BNP 増加各 1 例）、本薬 25/50 µg 群 1 例（尿管結石症 1 例）、本薬 50/25 µg 群 3 例（BNP 増加、BNP 異常、傾眠各 1 例）に認められた。これらの事象のうち、本薬 25 µg（女性）群で認められた耳鳴、体重増加、低ナトリウム血症、傾眠各 1 例、本薬 25 µg（男性）群で認められた BNP 増加 2 例、血中ナトリウム減少各 1 例、本薬 50 µg 群で認められた低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少各 2 例、下痢、肝機能異常各 1 例、本薬 50/25 µg 群で認められた BNP 増加、傾眠各 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験における主要評価項目について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）における主要評価項目の設定の経緯について、以下のように説明した。海外における本剤の夜間多尿による夜間頻尿に関する開発において、複数の海外臨床試験で有効性の主要評価項目として平均夜間排尿回数の変化量が採用され（Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(4): 1106-13、Eur Urol. 2007; 52(1): 221-9）、それらの試験成績に基づき海外では承認されていること、並びに海外第Ⅲ相試験（CS40 試験及び CS41 試験）及び国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）における治験薬投与後の平均夜間排尿回数の経時推移から、本薬の有効性は投与開始後 12 週間で概ねプラトーに達していると判断できることから、129 試験及び 130 試験の主要評価項目を「投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。夜間多尿による夜間頻尿について確立した評価項目はない。しかしながら、夜間頻尿診療ガイドラインにおいて夜間排尿回数が 2 回以上の夜間頻尿は QOL が低下するため治療の対象となることが多く、特に高齢者では夜間頻尿の回数が多いほど骨折の原因にもなる転倒が多くなることから、夜間排尿回数を減らすために何らかの対応をとることが望まれる旨記載されている。また、今回の開発対象と同じ夜間頻尿の症状を通常は有する OAB に関しては「「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」（平成 18 年 6 月 28 日付け薬食審査発第 0628001 号）によれば、治験の評価において推奨される観察項目として排尿回数が挙げられている。以上を踏まえると、夜間の尿量を減らすことで夜間の排尿回数を減らすことを目的とした本薬の有効性を「平均夜間排尿回数の変化量」で評価したことは妥当と判断する。さらに、海外第Ⅲ相試験（CS40 試験及び CS41 試験）及び国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）における平均夜間排尿回数の経時的推移が投与開始 12 週間後までには概ねプラトーに達していることも踏まえると、国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）の主要評価項目を「投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」としたことは妥当である。

7.R.1.2 有効性について

7.R.1.2.1 女性における有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（129 試験）における本薬の検討用量として 25 µg を設定した経緯及び 129 試験の成績を踏まえた本薬の夜間多尿による夜間頻尿を有する女性患者における有効性について、以下のように説明した。夜間頻尿を有する患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CS36 試験）の成績等に基づき、女性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（29 試験）における本薬の検討用量として 10 及び 25 µg を設定した（6.R.1 参照）。29 試験において、主要評価項目とした投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（FAS）について、本薬 10 及び 25 µg 群のいずれもプラセボ群に対して有意な改善は認められなかったが（7.1.3 参照）、点推定値では本薬 25 µg 群でプラセボ群を上回っており、PPS の解析では本薬 25 µg 群でプラセボ群に対して有意な改善が認められたこと、並びに副次評価項目である就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量、夜間多尿指数、夜間排尿回数が一晩あたり 1 回以下に減少した患者の割合、及び就眠後第一排尿までの時間が 180 分に至った患者の割合（FAS）はプラセボ群と比較して本薬 25 µg 群で改善していたことから、本薬 25 µg 投与により女性患者に対して有効性が期待できると判断した。また、29 試験の結果に加えて、夜間頻尿を有する男性を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（30 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CS40 試験及び CS41 試験）の部分集団解析の結果、並びに本薬の作用機序を踏まえると、本薬の有効性は夜間多尿があることが確認された夜間頻尿患者で認められると考

え、国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）の組入れ基準として、国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）では規定していなかった夜間多尿指数が 0.33 以上であることを追加することとした。以上より、129 試験はより適切な対象患者である「夜間多尿があることが確認された夜間頻尿を有する女性」に限定して実施する計画であることから、本薬 25 µg の投与による有効性は確認することができるものと考え、129 試験における本薬の検討用量として 25 µg を設定した。結果として、主要評価項目について本薬 25 µg 群のプラセボ群に対する優越性は示されなかったが、本薬 25 µg 群ではプラセボ群と比較して、副次評価項目とされた就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量、夜間多尿指数、夜間排尿回数が一晩あたり 1 回以下に減少した患者の割合、及び就眠後第一排尿までの時間が 180 分に至った患者の割合が改善する傾向が認められたことを踏まえ、本薬 25 µg 投与により女性患者における有効性は示されたと判断できると考え、女性患者も本剤の投与対象として承認申請を行った。

機構は、副次評価項目の結果のみに基づき本薬の有効性が示されたと主張することは、一般に適切とはいえないことを踏まえ、129 試験に組み入れられた夜間多尿による夜間頻尿を有する女性患者であれば、本薬により有効性を得られるのか改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。129 試験の成績を改めて評価をした結果、有効性の主要評価項目について本薬 25 µg 群のプラセボ群に対する優越性は示されず、本薬の有効性は検証されていない状況で、夜間多尿による夜間頻尿を有する患者における本剤の明確な有効性を主張することは困難であると考え直した。したがって、129 試験を含め得られた試験成績からは、夜間多尿による夜間頻尿を有する日本人女性患者における本薬の有効性は示されておらず、本剤の投与対象に夜間多尿による夜間頻尿を有する女性患者を含めることは適切ではないと考えた。

機構は、29 試験の主要評価項目において本薬 25 µg 群でプラセボ群との間に有意差が認められず、国内外の臨床試験の部分集団解析の結果等を踏まえ、129 試験では薬理作用から本薬の効果が期待される集団に限定する組入れ基準を追加したにもかかわらず本薬 25 µg 群のプラセボ群に対する優越性が示されなかったことから、夜間多尿による夜間頻尿を有する日本人女性患者において本薬 25 µg 投与により有効性が得られることの十分なエビデンスは提示されていないと判断する。

7.R.1.2.2 男性における有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（130 試験）における本薬の検討用量として 25 及び 50 µg を設定した経緯及び 130 試験の成績等を踏まえた本薬の夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者における有効性について、以下のように説明した。夜間頻尿を有する男性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（30 試験）の主要評価項目とした投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量について、本薬 25 及び 50 µg 群はいずれもプラセボ群に対して有意差を示したことから（7.1.2 参照）、これらの用量の有効性は期待できると考えた。また、30 試験で血清ナトリウム値が 130 mmol/L 未満を示した 4 例はいずれも本薬 50 µg 群であったが、慎重な安全性モニタリングを行った上であれば忍容可能と考えた。以上を踏まえ、25 µg と 50 µg の 2 用量を検討用量として実施した 130 試験では主要評価項目とした投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量について、本薬 25 及び 50 µg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、プラセボとの群間差は本薬の用量の増加に伴い大きくなる傾向が認められた（7.2.1 参照）。本邦において夜間多尿による夜間頻尿に係る効能・効果で承認されている薬剤はないが、OAB 又は BPH の主な症状として夜間頻尿を含む頻尿があり、それらの患者の夜間頻尿に対して OAB 治療薬又は BPH 治療薬が使用されている。夜間頻尿を有する患者を対象に OAB 治療薬（ソリフェナシン及び

フェソテロジン）又は BPH 治療薬（タダラフィル及びシロドシン）の夜間頻尿に対する有効性を評価したプラセボ対照試験において、これらの薬剤とプラセボとの間に認められた夜間排尿回数のベースラインからの変化量の差は-0.1 回～-0.2 回程度であったこと（夜間頻尿診療ガイドライン p59-64、BJU International 2006: 97; 1262-6）を踏まえると、男性患者において本薬 25 及び 50 µg 群とプラセボ群との間に認められた差（それぞれ-0.20 及び-0.45 回）は臨床的に意義のあるものと考ええる。また、130 試験では副次評価項目である夜間尿量の減少、就眠後第一排尿までの時間の変化量、夜間多尿指数、夜間排尿回数が一晩あたり 1 回以下に減少した患者の割合及び就眠後第一排尿までの時間が 180 分に至った患者の割合はいずれも、本薬 25 及び 50 µg 群ではプラセボ群と比較して改善する傾向が認められ、これらの副次評価項目の結果も主要評価項目の結果を支持するものであった。なお、年齢層（65 歳以上、65 歳未満）、BMI（25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上）、夜間多尿指数（0.33 以上 0.40 未満、0.40 以上）、夜間排尿回数（2 回以上 3 回未満、3 回以上）、下部尿路症状（OAB/BPH）合併の有無、下部尿路症状（OAB/BPH）治療薬併用の有無、高血圧症の有無、糖尿病の有無別の検討結果から本薬の有効性が認められない患者集団は認められなかった。

また、国内第Ⅲ相長期投与試験（131 試験）において、投与 1～52 週までの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量の結果は表 15 のとおりであった。本薬 25 及び 50 µg 群における平均夜間排尿回数はいずれも、投与 1 週時点でベースラインから減少し、その変化量は、投与 8 週～投与 12 週時点で概ねプラトーに達し、その後投与 52 週時点まで維持された。

これらの検討結果を踏まえ、夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者に対して、本薬 25 及び 50 µg はいずれも有効性が示されていると考えた。

機構は、以下のように考える。130 試験の主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対して本薬 25 及び 50 µg 群の優越性が示され、後期第Ⅱ相試験でも同様の結果が得られていることから、本薬 25 及び 50 µg の投与により、夜間多尿による夜間頻尿が減少することが再現性を以て示されたと判断する。また、得られた結果の臨床的意義について、平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差の絶対値は大きくはないが、夜間頻尿を有する患者に対しては夜間排尿回数を減らすための対応が望まれている実態及び夜間多尿による夜間頻尿の効能・効果で承認された薬剤が本邦にはない状況を踏まえれば、130 試験の主要評価項目でプラセボ群に対して優越性が示された結果には、夜間多尿による夜間頻尿の症状に対して用いる薬剤として一定の意義があると判断できる。加えて、130 試験の主要評価項目におけるプラセボとの群間差の大きさについて、本剤の投与対象と夜間頻尿の原因が異なる集団の結果との外部比較ではあるが、OAB や BPH による夜間頻尿に対して使用されているソリフェナシンやシロドシンの結果と比べ大きな差がないことを考慮すると、130 試験の主要評価項目の結果は臨床的意義があるものと判断する。また、131 試験における平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、本薬 25 及び本薬 50 µg 群のいずれも、投与 8 週時点で概ねプラトーに達し、それ以降投与 52 週まで概ね同程度で維持されていることから、本薬を長期投与したときの有効性は示唆されていると判断する。

以上より、夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者において本薬 25 又は 50 µg の投与により、夜間多尿による夜間頻尿に関する有効性が示されたと判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、夜間多尿による夜間頻尿を有する患者における本薬 25 及び 50 µg の安全性は、低ナトリウム血症（水中毒）やうつ血性心不全に対する適切なリスク最小化策が講じられるのであれば、臨床的に許容可能と考える。

7.R.2.1 臨床試験で認められた有害事象について

申請者は、国内前期Ⅱ相試験（CS36 試験）、国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）、国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（131 試験）で発現した有害事象について、以下のように説明した。CS36 試験の第 2 投与期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 43.5%（10/23 例）、本薬 10 µg 群 39.1%（9/23 例）、本薬 25 µg 群 27.3%（6/22 例）、本薬 50 µg 群 27.3%（6/22 例）、本薬 100 µg 群 39.1%（9/23 例）であり、各投与群で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象はウイルス性上気道感染及び頭痛であったが（表 6）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

29 試験、30 試験、129 試験及び 130 試験の併合解析における有害事象の発現割合は、プラセボ群 28.6%（97/339 例）、本薬 10 µg 群 30.2%（19/63 例）、本薬 25 µg（女性）群 37.9%（55/145 例）、本薬 25 µg（男性）群 39.2%（71/181 例）、本薬 50 µg 群 26.5%（43/162 例）であり、各投与群で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群のいずれかで発現割合が高かった有害事象は、ウイルス性上気道感染、血中ナトリウム減少、膀胱炎、低ナトリウム血症、ALT 増加、AST 増加、頭痛、血圧上昇及び口渇であった（表 17）。低ナトリウム血症に関連する有害事象（低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少）は、本薬の薬理作用から発現が想定され、臨床試験における発現状況を考慮すると本剤の臨床使用において注意が必要な事象である。ALT 増加及び AST 増加はいずれも軽度で、かつ一過性の事象であった。血圧上昇はいずれも軽度であり、本薬 10 µg 群に認められた血圧上昇により本薬の投与が中止された 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、その他の症例は治験薬との因果関係は否定された。したがって、発現割合及び重症度から血圧上昇は本剤の臨床使用において問題となるものではないと考えた。ウイルス性上気道感染、膀胱炎、頭痛及び口渇はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として本薬 50 µg 群の 2 例に血中ナトリウム減少が認められたが、いずれも本薬の投与中止により回復した。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血中ナトリウム減少 2 例、血圧上昇、尿量減少、疲労、血中カルシウム減少、肝機能異常、低ナトリウム血症各 1 例に認められたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 17 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 ^a (339 例)	女性		男性	
		本薬 10 µg 群 (63 例)	本薬 25 µg 群 (145 例)	本薬 25 µg 群 (181 例)	本薬 50 µg 群 (162 例)
ウイルス性上気道感染	7.4 (25)	6.4 (4)	13.8 (20)	7.7 (14)	6.8 (11)
血中ナトリウム減少	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.6 (1)	4.3 (7)
膀胱炎	1.2 (4)	1.6 (1)	2.1 (3)	0.6 (1)	0 (0)
低ナトリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (4)
BNP 増加	4.7 (16)	0 (0)	2.1 (3)	1.7 (3)	0.6 (1)
ALT 増加	0.3 (1)	0 (0)	2.1 (3)	0 (0)	0.6 (1)
AST 増加	0.3 (1)	0 (0)	2.1 (3)	0.6 (1)	0 (0)
頭痛	0.6 (2)	3.2 (2)	1.4 (2)	0 (0)	0.6 (1)
血圧上昇	0.3 (1)	3.2 (2)	0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)
口渇	0.6 (2)	3.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

29 試験、30 試験、129 試験及び 130 試験の併合

a: 男女併合

131 試験における有害事象の発現割合は、本薬 25 µg（女性）群 54.4%（106/195 例）、本薬 25 µg（男性）群 52.9%（46/87 例）、本薬 50 µg 群 54.1%（73/135 例）、本薬 25/50 µg 群 57.1%（24/42 例）、本薬 50/25 µg 群 41.9%（18/43 例）であり、主な有害事象は表 16 のとおりであった。最も発現割合の高い有害事象はウイルス性上気道感染であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。それ以外の有害事象について発現時期別の発現割合を検討したところ、本薬の長期投与により特定の有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、本薬 50 µg 群に低ナトリウム血症 2 例、本薬 25/50 µg 群に心房粗動 1 例が認められた。低ナトリウム血症が認められた 2 例の重症度はいずれも軽度であり、本薬の投与中止により回復した。心房粗動はスクリーニング時の検査所見から本薬以外の要因による可能性もあると考えた。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群において、BNP 増加、低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少各 3 例、傾眠 2 例、肝機能異常、耳鳴、体重増加、下痢各 1 例に認められたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。

以上より、国内臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象について、本剤の臨床使用においては低ナトリウム血症に関連する有害事象の発現に注意する必要があるものの、それ以外の事象については問題となる可能性は低く、また、本剤の長期投与により新たに懸念される安全性の問題は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験（29 試験、30 試験、129 試験及び 130 試験）において、プラセボ群と比較して発現割合が高かった有害事象のうち、低ナトリウム血症に関連する事象については、本薬の薬理作用に起因して生じることが知られ、かつ致命的な経過をたどるおそれもあり、本剤の使用において特に注意を要する事象であることから、次項で別に議論する（7.R.2.2 参照）。低ナトリウム血症に関連する事象以外で治験薬との因果関係が否定されなかった血圧上昇について、本薬の薬理作用からも本剤投与により発現する可能性はあり注意は必要ではあるものの、発現した事象はいずれも軽度であり、本薬の投与中止により回復が認められていることを踏まえると、現時点で得られている情報から、本剤投与時に血圧上昇が発現する可能性があることを適切に注意喚起することで大きな問題とはならないと判断する。その他の有害事象は本薬の既承認製剤の使用でも認められている事象と同様であり、その発現割合や重症度も踏まえると、既承認製剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤の臨床使用

において大きな問題となるような事象はないと判断する。本剤長期投与時の安全性について、131 試験の結果から、本剤を長期に投与することで発現割合が増加する有害事象は認められておらず、長期間にわたる投与に関連した大きな懸念は示されていないものと判断する。

7.R.2.2 低ナトリウム血症（水中毒）に関連するリスクについて

申請者は、本薬投与時の低ナトリウム血症に関連する有害事象について、以下のように説明した。本薬の薬理作用から発現が想定されること、本邦で既承認の効能・効果で本薬を投与した際に痙攣を伴う重篤な低ナトリウム血症（水中毒）が報告されていること、海外における夜間多尿による夜間頻尿の開発の経緯（1 参照）等から、低ナトリウム血症に関連する有害事象は本薬投与時に注意すべき事象である。そのような状況も踏まえ、国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）及び国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）は、以下の低ナトリウム血症に関連する有害事象への対策を講じた上で実施した。

- 除外基準の設定（低ナトリウム血症（血清ナトリウム値：135 mmol/L 未満）のある患者、心因性若しくは習慣的多飲症のある患者又は排尿日誌による 24 時間尿量が 2.8 L を超えた患者、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群患者、及び心不全又はその疑いのある患者）
- 血清ナトリウム値の定期的な測定（投与開始前、投与開始 3 日後、1 週後、2 週後、1 カ月後、2 カ月後及び 3 カ月後）
- 中止基準の設定（血清ナトリウム値が 125 mmol/L 以下となった場合には治験薬の投与を直ちに中止する）
- 被験者への指導（低ナトリウム血症を示唆する症状を認める場合には治験薬の投与を中断し、速やかに来院する等）

その結果、国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）及び国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）の併合解析において、各症例における治験薬投与後の血清ナトリウム値の最低値の分布は、表 18 のとおりであった。本薬投与後の血清ナトリウム値の最低値が 135 mmol/L 未満となった 27 例について、低ナトリウム血症（水中毒）を示唆する症状が認められた症例はなく、最終的には投与前の血清ナトリウム値付近まで改善する推移を示していた。本薬の投与が中止された 3 例のうち、2 例は血清ナトリウム値が 125 mmol/L 未満まで低下した症例であったが、本薬の投与中止により血清ナトリウム値は速やかに正常値（135 mmol/L 以上）まで回復した。他の 1 例については血清ナトリウム値がベースライン（137 mmol/L）から投与後 3 週時点で 131 mmol/L に低下し本薬の投与が中止されたが、投与中止後（投与後 4 週時点）に測定した血清ナトリウム値は 134 mmol/L であった。

表 18 各症例における治験薬投与後の血清ナトリウム値の最低値^a (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (339 例)	女性		男性	
		本薬 10 µg 群 (63 例)	本薬 25 µg 群 (145 例)	本薬 25 µg 群 (181 例)	本薬 50 µg 群 (162 例)
125 mmol/L 以下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (2) ^b
126～129 mmol/L	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	2.5 (4) ^c
130～134 mmol/L	0.9 (3)	0 (0)	3.4 (5) ^d	3.3 (6) ^e	5.6 (9) ^f
135 mmol/L 以上	99.1 (336)	100 (63)	96.6 (140)	96.1 (174)	90.7 (147)

% (例数)

29 試験、30 試験、129 試験及び 130 試験の併合

a: ベースライン後のすべての Visit で得られた血清ナトリウム値のうちで最も低い値を用いて分類した。

b: 有害事象として血中ナトリウム減少が 2 例報告された。

c: 有害事象として低ナトリウム血症が 3 例、血中ナトリウム減少が 1 例報告された。

d: 有害事象として血中ナトリウム減少が 1 例報告された。

e: 有害事象として血中ナトリウム減少が 1 例報告された。

f: 有害事象として低ナトリウム血症が 1 例、血中ナトリウム減少が 4 例報告された。

また、治験薬投与後に血清ナトリウム値が初めて 135 mmol/L 未満となった時期については、表 19 のとおりであった。本薬投与後に血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満に低下した 27 例のうち 18 例では、投与後 1 週間以内に血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満まで低下しており、本薬投与による血清ナトリウム値の低下は投与初期に多く発現する傾向が認められた。

表 19 治験薬投与後に血清ナトリウム値が初めて 135 mmol/L 未満となった時期 (安全性解析対象集団)

発現時期	プラセボ群 ^a		女性				男性			
			本薬 10 µg 群		本薬 25 µg 群		本薬 25 µg 群		本薬 50 µg 群	
	例数	% (発現例数)	例数	% (発現例数)	例数	% (発現例数)	例数	% (発現例数)	例数	% (発現例数)
1 週以内	339	0.9 (3)	63	0 (0)	145	2.1 (3)	181	2.8 (5)	162	6.2 (10)
1 週後～2 週	332	0 (0)	62	0 (0)	145	0.7 (1)	178	0 (0)	155	1.3 (2)
2 週後～4 週	330	0 (0)	60	0 (0)	144	0.7 (1)	177	0.6 (1)	153	0 (0)
4 週後～8 週	326	0 (0)	58	0 (0)	141	0 (0)	170	0.6 (1)	150	1.3 (2)
8 週後～12 週	321	0 (0)	58	0 (0)	140	0 (0)	168	0 (0)	148	0.7 (1)

29 試験、30 試験、129 試験及び 130 試験の併合

a: 男女併合

国内第Ⅲ相長期投与試験 (131 試験) も、低ナトリウム血症の発現に対して国内後期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験と同様の対策を講じた上で実施した。その結果、131 試験に組み入れられた症例のうち本薬投与後に血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満に低下した症例は、本薬 25 µg (女性) 群 11 例、本薬 25 µg (男性) 群 4 例、本薬 50 µg 群 11 例、本薬 25/50 µg 群 4 例であり、本薬投与後の血清ナトリウム値の最低値の分布及び低ナトリウム血症に関連する有害事象の発現割合は国内臨床試験 (29 試験、30 試験、129 試験及び 130 試験) の併合解析の結果と同様の傾向であった。なお、本薬投与後に血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満となった 30 例について、低ナトリウム血症 (水中毒) を示唆する症状が認められた症例はなく、最終的には投与前の血清ナトリウム値付近まで改善する推移を示していた。このうち本薬の投与が中止された 6 例の血清ナトリウム値は、いずれも本薬の投与中止により速やかに正常値 (135 mmol/L 以上) まで回復した。また、血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満に低下する時期についても国内臨床試験 (29 試験、30 試験、129 試験及び 130 試験) の併合解析の結果と同様に投与初期に多く発現したが、本薬投与 12 週以降に初めて血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満となった症例も認められた (本薬 25 µg (女性) 群 4 例、本薬 25 µg (男性) 群 1 例、本薬 50 µg 群 5 例、本薬 25/50 µg 群 3 例)。

海外において夜間多尿による夜間頻尿を有する患者に対して本剤を投与した後、重篤な低ナトリウム血症（SMQ）が発現した症例は 15 例報告されている（2018 年 11 月時点）。報告された症例における本薬の投与量は 25 又は 50 µg（不明除く）で、有害事象名は低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少であり、低ナトリウム血症に関連する症状として浮動性めまい、疲労、錯乱、不安定歩行、頭痛、循環障害、不整脈又は転倒が認められた症例が含まれていたが、転帰はいずれも回復であった（不明除く）。

また、海外において本薬の低用量 OD 錠が開発された経緯（1 参照）から、年齢が本剤による低ナトリウム血症発現のリスク因子である可能性があると考え、本剤の投与対象である男性患者について、治験薬投与後の血清ナトリウム値の最低値の分布を年齢層別に検討した。その結果は表 20 のとおりであり、男性の 65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比較して低ナトリウム血症の発現割合が高い可能性が示唆された。

表 20 年齢層別の各症例における治験薬投与後の血清ナトリウム値の最低値^a
（安全性解析対象集団）

	65 歳未満			65 歳以上		
	プラセボ群 (87 例)	本薬 25 µg 群 (88 例)	本薬 50 µg 群 (76 例)	プラセボ群 (93 例)	本薬 25 µg 群 (93 例)	本薬 50 µg 群 (86 例)
125 mmol/L 以下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)
126～129 mmol/L	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	1.1 (1)	3.5 (3)
130～134 mmol/L	0 (0)	1.1 (1)	1.3 (1)	2.2 (2)	5.4 (5)	9.3 (8)
135 mmol/L 以上	100 (87)	98.9 (87)	97.4 (74)	97.8 (91)	93.5 (87)	84.9 (73)

% (例数)

30 試験及び 130 試験の併合

a: ベースライン後のすべての Visit で得られた血清ナトリウム値のうちで最も低い値を用いて分類した。

さらに、治験薬投与後に血清ナトリウム値が初めて 135 mmol/L 未満となった時期について年齢層別に検討した。その結果は表 21 のとおりであり、男性の 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者とで治験薬投与後に血清ナトリウム値が初めて 135 mmol/L 未満となった時期に明らかな差異は認められず、いずれの年齢層においても投与 1 週以内の発現が多く、ほとんどの事象は投与 4 週までに発現する傾向が認められた。

表 21 年齢層別の治験薬投与後に血清ナトリウム値が初めて 135 mmol/L 未満となった時期
（安全性解析対象集団）

発現 時期	65 歳未満						65 歳以上					
	プラセボ群		本薬 25 µg 群		本薬 50 µg 群		プラセボ群		本薬 25 µg 群		本薬 50 µg 群	
	例 数	% (発現例数)	例 数	% (発現例数)	例 数	% (発現例数)	例 数	% (発現例数)	例 数	% (発現例数)	例 数	% (発現例数)
1 週 以内	87	0 (0)	88	1.1 (1)	76	2.6 (2)	93	2.2 (2)	93	4.3 (4)	86	9.3 (8)
1 週後 ～2 週	86	0 (0)	86	0 (0)	74	0 (0)	91	0 (0)	92	0 (0)	81	2.5 (2)
2 週後 ～4 週	85	0 (0)	85	0 (0)	73	0 (0)	91	0 (0)	92	1.1 (1)	80	0 (0)
4 週後 ～8 週	85	0 (0)	84	0 (0)	73	0 (0)	88	0 (0)	86	1.2 (1)	77	2.6 (2)
8 週後 ～12 週	83	0 (0)	83	0 (0)	73	0 (0)	86	0 (0)	85	0 (0)	75	1.3 (1)

30 試験及び 130 試験の併合

以上の状況を踏まえ、低ナトリウム血症に関連する有害事象に対するリスク最小化策として以下の対応を行うことで、本剤による低ナトリウム血症は臨床で大きな問題とならない程度に管理可能と考える。

＜本剤投与前に関する注意喚起＞

- 低ナトリウム血症の患者への投与は禁忌であること。
- 低ナトリウム血症の発現リスクがある患者として、本薬による低ナトリウム血症の既往のある患者、習慣性又は心因性多飲症の患者、心不全又はその既往歴あるいはその疑いがある患者、体液貯留により利尿薬による治療を要する患者又はその治療歴のある患者、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者への投与は禁忌であること。
- 本剤投与開始前に臨床検査及び問診を実施し、低ナトリウム血症のリスク因子である心疾患又は体液貯留を伴う疾患に罹患していないことを確認すること。
- 低ナトリウム血症の発現リスクが高いと考える男性の高齢者では 25 µg から投与を開始すること。

＜本剤投与中に関する注意喚起＞

- 飲水制限を行い、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。
- 血清ナトリウム値の測定を行うこと。
- 低ナトリウム血症による水中毒の症状や低ナトリウム血症を認めた場合は投与を中止すること。
- 以下の点について患者及びその家族に説明・指導を行うこと。
 - 就寝前から起床時までの水分摂取は最小限とし、過度に水分を摂取した場合は本剤の投与を行わないこと。
 - 水分補給が必要となる急性疾患（全身性感染症、発熱等）を合併している場合は本剤の投与を中断すること。
 - 低ナトリウム血症による水中毒を示唆する症状があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。
 - 他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。

機構は、臨床試験における低ナトリウム血症に関連する有害事象の発現時期や欧米における本薬投与による低ナトリウム血症の発現リスクに対する方策の状況も踏まえ、血清ナトリウム値の測定時期を注意喚起する必要性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。米国の添付文書では投与開始時の 1 週以内に血清ナトリウム値の確認を行うこと、及び欧州の添付文書では高齢者に対して投与開始後 3～7 日目及び 1 カ月後に血清ナトリウム値の確認を行うことが規定されており、当該規定を設けることにより本剤が安全に使用されている。また、国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）及び国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）において低ナトリウム関連の有害事象を発現した 13 例のうち、8 例が投与後 1 週間以内に初めて血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満まで低下しており、国内臨床試験において治験薬投与後に血清ナトリウム値の低下が認められた時期は海外臨床試験の発現時期とも大きな差異は認められていないことを踏まえると、欧米の注意喚起の内容も参考として本剤の投与開始前、投与開始後又は増量後 1 週以内（3～7 日）、1 カ月後、それ以降は定期的に血清ナトリウム値を測定することが適切であり、添付文書で当該内容を注意喚起する。

機構は、国内後期第Ⅱ相試験（29 試験及び 30 試験）及び国内第Ⅲ相試験（129 試験及び 130 試験）では血清ナトリウム値が 125 mmol/L 以下となった場合には本剤の投与を中止する規定であったこと、並

びに欧州の添付文書及び CCDS では、本剤の投与中に血清ナトリウム値が正常範囲下限（135 mmol/L）を下回った場合には本剤の投与を中止する旨の注意喚起がなされていることを踏まえ、本邦の添付文書においても、血清ナトリウム値に関する本剤の投与中止基準を設定する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外臨床試験における血清ナトリウム値に関する本剤の投与中止基準は、国内臨床試験と同一の 125 mmol/L 以下と設定されていたが、低ナトリウム血症が発現した症例における血清ナトリウム値の推移等の検討に基づき、欧州の添付文書では、血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満となった場合には本剤の投与を中止する旨を注意喚起することとした。欧州の添付文書での注意喚起の内容を踏まえ、本邦の添付文書においても、血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満となった場合には本剤の投与を中止するよう注意喚起を行う。また、血清ナトリウム値が低値となった場合に限らず、血清ナトリウム値の測定を行う中で、正常範囲内であってもベースラインからの急激な血清ナトリウム値の低下が認められた場合には、本剤の投与継続の適否を慎重に判断することを注意喚起する。

機構は、米国の添付文書では、全身性又は吸入副腎皮質ステロイド製剤が低ナトリウム血症を引き起こす可能性があるとして本薬との併用が禁忌とされていること、並びに米国の添付文書ではループ利尿薬と本剤の併用が禁忌とされている等、欧米の添付文書ではチアジド系利尿薬及びループ利尿薬と本剤の併用に関して低ナトリウム血症の発現リスクに関する注意喚起がなされていることを踏まえ、これらの薬剤と本剤の併用について、併用禁忌とすることも含めて注意喚起の必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。米国では、夜間頻尿に係る適応で承認されている本薬の経鼻製剤の臨床試験において血清ナトリウム値が 125 mmol/L 以下となった 5 例のうち 4 例で副腎皮質ステロイド製剤が使用されていたことから、本薬と全身性又は吸入副腎皮質ステロイド製剤の併用が禁忌とされた。国内臨床試験において、全身性又は吸入副腎皮質ステロイド製剤との併用例で有害事象として低ナトリウム血症に関連する事象が報告された症例は認められなかったが、国内臨床試験における併用例は限られており、これらの薬剤と本薬の併用による低ナトリウム血症の発現の懸念を払拭できる情報は得られていないと考えることから、併用を禁忌とする。

また、チアジド系利尿薬及びループ利尿薬は、その作用機序から低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、本剤との併用により低ナトリウム血症の発現リスクを高める可能性がある。国内第Ⅱ相試験（CS36 試験及び 30 試験）ではループ利尿薬を、国内第Ⅲ相試験（130 試験及び 131 試験）ではチアジド系利尿薬を併用禁止薬にそれぞれ設定しており、国内臨床試験におけるチアジド系利尿薬との併用例は 7 例（本薬 25 µg 群 3 例、本薬 50 µg 群 4 例）、ループ利尿薬との併用例は 3 例（本薬 50 µg 群 3 例）であった。チアジド系利尿薬を併用した 7 例のうち、有害事象として低ナトリウム血症が本薬 50 µg 群の 1 例に、血中ナトリウム減少が本薬 25 µg 群の 1 例に認められ、ループ利尿薬を併用した 3 例のうち、血中ナトリウム減少が本薬 50 µg 群の 1 例に認められた。したがって、チアジド系利尿薬及びループ利尿薬は本剤との併用により低ナトリウム血症のリスクを高める可能性がある薬剤として併用を禁忌とする。

機構は、申請者が男性の 65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比較して低ナトリウム血症の発現割合が高い可能性が示唆されたことから高齢の患者では本薬 25 µg から投与開始とする旨説明していることについて、130 試験に組み入れられた患者の年齢分布は、65 歳未満 47.2%（161/341 例）、65 歳以上 52.8%（180/341 例）（以下、同順）、本薬群では 46.9%（105/224 例）、53.1%（119/224 例）で、本薬群のうち治験薬投与後の血清ナトリウム値の最低値が 135 mmol/L 未満となった症例は 9 例であり、高齢者（65 歳以上）の 93.3%（111/119 例）では、血清ナトリウム値は 135 mmol/L を下回らなかったことを

踏まえ、低ナトリウム血症発現のリスクとして年齢以外に想定される因子はないのか検討し、高齢の患者で一律に本薬 25 µg から投与開始する旨の注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験（29 試験、30 試験、129 試験、130 試験及び 131 試験）において、治験薬投与後の血清ナトリウム値の最低値が 135 mmol/L 未満となった集団及びそのうちの 65 歳以上の集団において、体重、身長、BMI、eGFR 及び合併症（高血圧症、BPH 又は OAB）の有無について低ナトリウム血症発現のリスク因子である可能性を検討した。その結果、症例数が少ない中での検討ではあるが、国内臨床試験全体の集団の検討において、低体重（男性 50 kg 未満、女性 40 kg 未満）の患者又は低 BMI（18.5 kg/m² 未満）の患者では、血清ナトリウム値が低下した症例の割合が高かったことから、年齢以外に体重又は BMI が影響を及ぼす可能性があると考ええる。また、65 歳以上の患者集団の検討から、65 歳以上の患者で低体重又は低 BMI の場合に、低ナトリウム血症を発現しやすい可能性が考えられた。以上を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意は、高齢の患者で一律に本薬 25 µg から投与開始する規定とせず、高齢者等の低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる患者には、本薬 25 µg からの投与開始も考慮する旨の注意喚起とする。なお、製造販売後には、本剤投与症例の患者背景の情報を収集し、本剤投与による低ナトリウム血症発現に関する他のリスク因子について検討を行う。

機構は、以下のように考える。低ナトリウム血症に関連する有害事象に関する厳格な対策を講じた上で実施された国内臨床試験（29 試験、30 試験、129 試験、130 試験及び 131 試験）において、血清ナトリウム値の最低値が 135 mmol/L 未満となった症例が一定の割合で認められたが、いずれの症例も低ナトリウム血症（水中毒）に特徴的な症状は認められておらず、本薬の投与中止の有無によらず、いずれの症例も最終的には投与前の血清ナトリウム値付近まで改善する推移を示していた。また、125 mmol/L 未満になった症例を含め本薬の投与が中止された症例も認められたが、いずれも本薬の投与中止により血清ナトリウム値は速やかに正常値（135 mmol/L 以上）又は正常値付近（134 mmol/L）まで回復しており、結果として重大な転帰をたどった症例はなかった。以上を踏まえると、国内臨床試験において血清ナトリウム値の低下を認めた症例の経過は、結果的に臨床的に許容されうるものであったと判断する。

本薬の用量別の低ナトリウム血症の発現リスクについて、男性患者を対象とした国内臨床試験（30 試験及び 130 試験）における血清ナトリウム値の最低値が 135 mmol/L 未満となった症例の割合は本薬 25 µg 群 3.9%（7/181 例）と比較して本薬 50 µg 群 9.3%（15/162 例）で高い傾向が認められたこと、及び国内臨床試験（30 試験、130 試験及び 131 試験の男性患者）における本薬投与中止例は 1 例を除きいずれも本薬 50 µg 群であったことから、本薬 50 µg は 25 µg と比較して低ナトリウム血症の発現リスクが高い可能性はある。しかしながら、上記のとおり、本薬投与中止例は中止後速やかに血清ナトリウム値が正常値付近まで回復していること、及び 131 試験においては本薬の用量によらず多くの被験者で 52 週間の投与が可能であったことを踏まえると、本薬 25 µg 及び 50 µg のいずれの用量についても適切なリスク最小化策の実施とその遵守によって臨床的に許容されうる程度に低ナトリウム血症の発現リスクは管理可能と判断する。

低ナトリウム血症が発現する可能性が高いと考えられる集団及びそれらの集団の開始用量に関する注意喚起について、国内臨床試験（29 試験、30 試験、129 試験、130 試験及び 131 試験）の血清ナトリウム値の最低値が 135 mmol/L 未満となった症例の発現状況から、申請者は、高齢（65 歳以上）の患者、低体重の患者又は低 BMI の患者では低ナトリウム血症の発現リスクが高い可能性があるとして説明している。この説明について、高齢であることは本剤投与時に血清ナトリウム値の低下を来しやすい要因であ

る可能性はあるが、国内臨床試験における 65 歳以上の男性患者で血清ナトリウム値の最低値が 135 mmol/L 未満を示した症例の割合は、本薬 25 µg 群 6.5% (6/93 例) 及び本薬 50 µg 群 15.1% (13/86 例) と、血清ナトリウム値の低下がみられずに本薬の投与が可能であった症例が大半を占めていることから、男性の高齢患者の開始用量を一律に 25 µg としないことは妥当と判断する。また、体重及び BMI については、極めて限られた例数に基づく検討であることから、低体重、低 BMI であることが本薬 25 µg からの投与開始を考慮すべき低ナトリウム血症発現のリスク因子であると断定することまではできないが、低ナトリウム血症の発現に影響を及ぼす可能性は否定できない。上述の検討を踏まえると、低ナトリウム血症発現の可能性が高いと考えられる患者では本薬 25 µg からの投与開始を考慮する注意喚起を行う旨の申請者の説明は妥当であるが、現時点では、低ナトリウム血症発現のリスク因子と断定できる因子が明確とまではいえないことから、開始用量を 25 µg とすべきかは、臨床試験の結果から低ナトリウム血症発現のリスク因子である可能性が示唆された高齢、低体重及び低 BMI に加えて、その他の患者の状態（例えば、投与前の血清ナトリウム値や合併症等）も総合的に勘案して患者ごとに評価・決定することが適切と判断する。また、低ナトリウム血症発現のリスク因子については、製造販売後も情報収集を行い、リスク管理の方策を随時検討する必要があると判断する。

以上を踏まえると、製造販売にあたっては、少なくとも臨床試験で実施された低ナトリウム血症に関するリスク最小化策に劣らない対策が実施される必要があり、申請者が説明した製造販売後のリスク最小化策の適切性については、以下のように考える。

血清ナトリウム値の測定時期について、国内臨床試験の結果、血清ナトリウム値が初めて 135 mmol/L 未満となった時期は本薬の用量等によらず投与開始後早期（1 週間以内）が多かったこと、海外臨床試験における低ナトリウム血症に関する有害事象の発現時期も国内臨床試験と同様であり、欧米の添付文書にも投与後早期のナトリウム値の測定が注意喚起されていること、低ナトリウム血症（水中毒）は症状の有無によらず急激な経過をたどった場合には重大な転帰に至る可能性があり、症状が発現する前に低ナトリウム血症の発現を把握して本薬の投与中止を含めた適切な処置をすべきであることを踏まえると、投与開始後早期は頻回な検査を行う必要があり、投与開始前、投与開始後又は増量後 1 週以内（3～7 日）の血清ナトリウム値の測定を注意喚起することは妥当と判断する。また、国内第Ⅲ相長期投与試験（131 試験）を含む国内臨床試験の結果、本薬投与開始 1 週後以降や本薬投与開始 12 週間経過後に初めて血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満となった症例も認められていることを考慮すると、投与開始又は増量後 1 カ月の時点での測定、及びそれ以降の定期的な測定を行う旨注意喚起することは妥当と判断する。

血清ナトリウム値に関する本薬の投与中止基準について、血清ナトリウム値 125 mmol/L 以下の場合に本薬投与を中止する規定で実施された国内臨床試験での発現状況であれば臨床的に許容可能と判断できること、海外臨床試験も国内と同一の中止基準で実施されたものの欧州では血清ナトリウム値 135 mmol/L 未満の場合には本薬の投与を中止する旨注意喚起がされていること、及び外来で使用される本剤が血清ナトリウム値の低下傾向があるにもかかわらず漫然と投与された場合には重大な転帰に至る低ナトリウム血症の発現のおそれがあることから、本剤を医療現場に提供するにあたり、本剤の投与中止の目安を海外と同一の 135 mmol/L 未満とすることは妥当と判断する。また、血清ナトリウム値が正常範囲内であってもベースラインからの急激な血清ナトリウム値の低下が認められた場合には、本剤の投与継続の適否を慎重に判断するよう注意喚起することも妥当と判断する。

その他、低ナトリウム血症発現のリスクの懸念から臨床試験では除外した心不全等を投与禁忌とすること、及びそれらに該当しないことを臨床検査等により確認して投与対象を判断することを注意喚起す

ることは適切と判断する。海外での注意喚起の状況や国内臨床試験における併用例での安全性に関する情報及び薬剤の作用機序を踏まえ、低ナトリウム血症の発現リスクが高まると考えられる全身性又は吸入副腎皮質ステロイド製剤やチアジド系利尿薬及びループ利尿薬を併用禁忌とするとの申請者の対応は、いずれも妥当と判断する。加えて、低ナトリウム血症の発現予防のためには、水分摂取の管理が重要であり、夜間多尿による夜間頻尿は外来で管理されることを考慮すると、水分管理の徹底や、水分補充が必要となる急性期疾患に罹患した場合の対応等について、患者に対して説明するとともに徹底されることは必須と判断する。また、緊急時や他の疾患の診療にあたって、本薬が投与されていることを医療従事者が把握できるような方策を講じる必要があることから、他院や他科を受診する際には本薬投与中である旨を担当医師に報告するように患者に指導することを注意喚起することは適切であり、本薬服用中であることが表示できるような資材等の作成が必要と判断する。

以上の検討より、本剤の使用においては、薬理作用から発現が想定される血清ナトリウム値の低下に注意する必要があるが、血清ナトリウム値のモニタリングを含めた注意喚起の遵守を前提として、本剤の投与による血清ナトリウム値の低下に関するリスクは管理可能と判断する。なお、低ナトリウム血症の発現に対する方策の適切性やリスク因子については、製造販売後も情報収集し、随時適切な措置を講じる必要があると判断する（7.R.6 参照）。

7.R.2.3 うっ血性心不全について

機構は、申請者が本剤の製造販売後に安全性監視活動が必要な事象と説明しているうっ血性心不全について、本剤の使用にあたって問題となるものではないのか、添付文書で注意喚起を行わないことの妥当性を含め説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験（CS36 試験、29 試験、30 試験、129 試験、130 試験及び 131 試験）において心不全の発現は認められなかった。一方、海外では本薬（点鼻製剤、注射剤、錠剤及び OD 錠）との因果関係が否定できない心不全が 10 例（うっ血性心不全 6 例、心不全 3 例、急性心不全 1 例）に報告されている（2018 年 12 月 31 日時点）。このうち、3 例は本剤の禁忌（心不全又は腎不全の合併）に該当する症例、1 例は本薬が投与された中枢性尿崩症患者の出生児での発現であり、2 例は詳細不明であった。その他の 4 例のうち、3 例ではうっ血性心不全と同時期に肺炎又は慢性閉塞性肺疾患が発現していたことから、これらの疾患がうっ血性心不全の誘因となった可能性もあると考えた。また、他の 1 例については冠動脈疾患及び高血圧を 5 年以上罹患していた症例であり、高血圧を伴う循環器疾患の合併例への本剤投与は血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある旨を添付文書において注意喚起する予定である。

以上より、現時点までに得られている情報を踏まえると、本薬とうっ血性心不全の発現との因果関係は否定できないが、関連性を強く示唆する報告もないと考えることから、現時点で本剤投与時のうっ血性心不全の発現について添付文書で注意喚起を行う必要はないと考える。製造販売後には、通常の安全性監視活動の下で情報収集を行い、注意喚起の必要性について継続して検討する。

機構は、以下のように考える。海外で報告された本薬との因果関係が否定できない心不全症例のうち、使用目的が夜間頻尿であった 4 例（年齢：70 代及び 80 代各 2 例、使用製剤：200 µg 錠、100 µg 錠、100 µg OD 錠及び 25 µg OD 錠各 1 例）については、いずれもうっ血性心不全の発現後すぐに本薬の投与中止と利尿薬の投与によって回復しており、発現症例の経過や本薬はバソプレシン V₂ 受容体に作用し腎集合管における水及び尿素の透過性を亢進するものであることも踏まえると、本薬の投与によりうっ

血性心不全が発現した可能性は否定できないと判断する。また、当該 4 例のうち 3 例は申請用量よりも高用量投与時の発現例であるが、本薬 25 µg 投与時の発現例も報告されていることに加え、夜間多尿による夜間頻尿を有する患者は高齢である場合が多く、高齢の場合は一般的に心予備能が低下していることも踏まえると、夜間多尿による夜間頻尿を有する患者への本剤の使用にあたっては、うっ血性心不全が発現する可能性があることを念頭に置き、適切な患者選択を行った上で、うっ血性心不全を疑わせる症状の発現に注意して使用されるべきと判断する。以上を踏まえ、申請者が説明する禁忌や特定の背景を有する患者への注意喚起に加えて、本剤投与時にうっ血性心不全が発現する可能性があることを添付文書で適切に注意喚起する必要があると判断する。また、製造販売後には、通常的安全性監視活動の下でうっ血性心不全が発現した症例に関する情報収集を行い、更なる注意喚起の要否について継続して検討する必要があると判断する。

7.R.3 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は「成人には 1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 25 µg を経口投与する。なお、男性には 1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50 µg を経口投与できる」とされ、女性患者における用法・用量を含む内容であったが、申請者は、本剤の有効性についての議論（7.R.1 参照）を踏まえ、男性患者のみの用法・用量として「成人男性には、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50 µg を経口投与する」に変更すること、及び低ナトリウム血症（水中毒）に関連するリスクについての議論（7.R.2.2 参照）を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意として「高齢者など低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる患者には、デスモプレシンとして 25 µg から投与を開始することも考慮すること」を設定することを提案した。したがって、本項では、男性患者における用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の妥当性について議論する。

申請者は、変更後の本剤の用法・用量案及び用法・用量に関連する使用上の注意案の妥当性について、以下のように説明した。本剤の用法について、本薬 120 µg OD 錠を食直後投与した場合、空腹時投与と比較して本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 26 及び 27%に低下することが示されており、食事摂取直後に本剤を服用することは避けることが望ましいと考えたこと、及び睡眠の最初の 3~4 時間に訪れる深い睡眠である徐波睡眠中に夜間の排尿により覚醒することを避けられるタイミングで本剤を服用することが重要と考えたことから、本剤投与後の血漿中濃度の半減期が約 2 時間であることを踏まえ、1 日 1 回就寝前投与とすることが適切と考えた。用量について、夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（130 試験）において、本薬 25 又は 50 µg の投与により、臨床的に意義のある有効性及び許容可能な安全性が示されたと考える。その上で、130 試験では本薬 25 µg 群と比較して本薬 50 µg 群では夜間排尿回数の減少効果が大きい傾向が認められていること（表 11）、並びに国内臨床試験の併合解析では低ナトリウム関連事象の発現割合は本薬 25 µg 群と比較して本薬 50 µg 群で高く、非高齢者（65 歳未満）と比較して高齢者（65 歳以上）で高い傾向が認められたこと、及び国内臨床試験症例に基づく低ナトリウム血症の発現リスク因子の検討（7.R.2.2 参照）を踏まえ、本剤の通常の開始用量は 50 µg とし、高齢者等の本剤による低ナトリウム血症の発現リスクが高いと考えられる患者では 25 µg からの投与開始を考慮することが適切と考えた。また、本薬 25 µg を開始用量として選択した場合、本薬の有効性は投与 8 週で概ねプラトーに達することが示されていることから（7.R.1.2.2 参照）、投与 8 週~12 週後を目安に患者の症状及び安全性を勘案して 50 µg への増量の要否及び是非を検討することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本剤の用法を1日1回就寝前投与としたことは妥当である。用量について、130試験の結果を踏まえると、本薬25 µg又は50 µgの投与により臨床的に意義のある有効性及び臨床的に許容可能な安全性が示されたと判断できることから（7.R.1及び7.R.2参照）、本薬の臨床用量として25及び50 µgを設定することは可能と判断する。その上で、各用量の位置付けについて、130試験において、本薬25 µg群と比較して本薬50 µg群では、夜間排尿回数がより減少する傾向が認められ、血清ナトリウム値が低下した症例の割合が高い傾向が認められたが、その症例の経過を踏まえると、本薬25及び50 µgいずれの用量とも注意喚起とその遵守によって臨床的に許容されうる程度に低ナトリウム血症の発現リスクは管理可能と考えること（7.R.2.2参照）から、通常の開始用量を50 µgとすることは妥当と判断する。また、7.R.2.2で議論したとおり、現時点で本薬25 µgからの投与開始を考慮すべき低ナトリウム血症発現のリスク因子と断定できる要因はないが、当該リスク因子である可能性が示唆されている高齢、低体重及び低BMIに加えて、その他の患者の状態（例えば、投与前の血清ナトリウム値や合併症等）も総合的に勘案した結果、低ナトリウム血症の発現が懸念される患者においては開始用量として25 µgを選択肢として提供することは妥当と判断する。本薬投与による夜間排尿回数の減少は、本薬25及び50 µg投与時のいずれも投与8週で概ねプラトーに達すること（表15）を踏まえると、本剤の投与継続の適否について、投与8週～12週後を目安に判断を行うことが適切である。また、本薬25 µgを開始用量として選択した場合には、投与8週～12週後を目安に患者の症状及び安全性を勘案して50 µgへの増量の要否を検討することは妥当と判断する。

以上の検討より、申請者が提案した変更後の本剤の用法・用量案は妥当と判断する。また、申請者が提案した用法・用量に関連する使用上の注意案については、高齢者等の特定の情報によらず患者の状態を総合的に考慮して、低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる患者には本薬25 µgから投与を開始することも可能である旨の注意喚起とし、開始用量の検討にあたって考慮すべきと推定される情報（臨床試験の結果から低ナトリウム血症発現のリスク因子である可能性が示唆されている高齢、低体重及び低BMI並びにその他の患者の状態）を、医療現場に情報提供することが適切と判断する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、夜間多尿による夜間頻尿の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。夜間頻尿診療ガイドラインでは、夜間頻尿の原因は膀胱容量の減少と夜間尿量の増加であり、夜間の排尿回数が2回以上になるとQOLに支障を来し治療対象になることが多く、特に高齢者では夜間頻尿の回数が多いほど骨折の原因にもなる転倒が多くなることから、夜間排尿回数を減らすために何らかの対応をとることが望まれる旨記載されている。夜間頻尿の診療アルゴリズムとして、夜間頻尿を訴える患者では、まずは問診等で昼間頻尿及び他の下部尿路障害の有無を確認し、夜間頻尿のみを有した場合に排尿日誌を用いて夜間多尿の有無を確認する。その結果、夜間多尿と診断された場合には、さらに必要な臨床検査を実施して夜間多尿の原因となりうる疾患（高血圧症、糖尿病、腎不全、心不全等）について十分な鑑別を行い、これらの疾患が除外された場合に夜間多尿による夜間頻尿の治療を開始する。初期治療としてまず行うべき治療としては生活指導・行動療法が推奨されており、その上での薬物治療としては、本薬、利尿薬及び三環系抗うつ薬の記載があるが、本邦では本薬を含めいずれの薬剤も夜間多尿による夜間頻尿に関する適応で承認されていない。

夜間頻尿は夜間排尿のために就眠後1回以上起きなければならないという訴えと定義されているが（Neurourol Urodyn. 2002; 21: 167-78、日排尿機能会誌 2003; 14: 278-89）、上述のとおり夜間排尿回数が2回以上の場合に治療対象とされることが多く、国内第Ⅲ相試験（130試験）においても夜間排尿回数が

2 回以上の夜間頻尿を有する患者を投与対象として本剤の有効性を検証する計画で実施し、有効性が示されていることから、本剤の投与対象は、夜間排尿回数が 2 回以上の夜間頻尿を有する患者とすることが適切と考える。

夜間多尿は 24 時間の尿排出量のうち夜間の割合が多い状態と定義され、その割合は夜間多尿指数として高齢者（65 歳以上）では 0.33 以上、若年者では 0.2 以上が提唱されている。しかしながら、0.2 をカットオフ値とする年齢については明確なエビデンスがなく、65 歳未満も含めて夜間多尿指数 0.33 以上を夜間多尿としている報告が多数あり（J Urol. 2013; 190: 180-6、Urol Int. 2012; 89: 215-21 等）、夜間多尿指数が 0.33 以上であれば夜間の過剰な尿生成があることから、国内第Ⅲ相試験（130 試験）では、年齢によらず夜間多尿指数が 0.33 以上である患者を対象として実施し、有効性が検証された。したがって、年齢によらず夜間多尿指数が 0.33 以上の患者が本剤の投与対象になると考える。

本剤投与の適否の判断のために実施すべき検査及び鑑別診断並びに治療については、以下のように考える。夜間多尿の原因となる内科的疾患で本剤の投与前に優先して治療されるべき原因疾患としては、高血圧症、糖尿病、心不全、腎不全、肝胆道疾患、睡眠時無呼吸症候群がある。これらの疾患の診断手順を考慮し、本剤による治療を開始する前には、血圧測定、心電図、血液・尿検査等の臨床検査や問診等を実施し、これらの疾患を認めた場合には、その治療を優先すべきであり、これらの原因疾患に対する治療が行われているにもかかわらず夜間多尿を認める場合は、夜間多尿が抗利尿ホルモンの分泌低下による可能性が考えられるため、本剤の禁忌ではないことを確認した上で、本剤の投与を考慮することが可能と考える。また、国内第Ⅲ相試験（130 試験）では夜間（夕食後から翌朝まで）の水分摂取を制限し、就寝前に排尿するよう生活指導を一定期間行っても夜間多尿による夜間頻尿を有する患者が組み入れられたこと、夜間頻尿診療ガイドラインには、夜間多尿の初期治療としてまず行うべき治療は生活指導・行動療法と記載されており、特に夜間の飲水過多、アルコールやカフェイン摂取は夜間多尿の因子とされていることから、本剤の投与はこれらの生活指導及び行動療法を行った上でも夜間多尿による夜間頻尿を有する場合に検討されるものとする。加えて、臨床試験では、生活指導・行動療法は本剤投与後も継続して実施されるよう規定されたこと、及び本剤は就寝前服用であるが基本的に水なしで投与する規定としていたことから、当該内容について注意喚起を行う。

さらに、夜間頻尿の症状を呈する場合として OAB 及び BPH が挙げられるが、夜間頻尿診療ガイドラインによれば、OAB や BPH による夜間頻尿では、まずは各疾患の治療が推奨されており、そのような治療が行われた上でも夜間頻尿の症状が改善しない場合には、排尿日誌による夜間多尿の有無の確認を行うことも推奨されており、その結果として夜間多尿が確認された場合には、上記の必要な除外診断並びに生活指導及び行動療法を行った上で、本剤による治療が考慮され则认为。

したがって、本剤は、適切な除外診断がなされた夜間多尿による夜間頻尿の患者のうち、夜間の飲水、又はアルコールやカフェイン摂取を控える等の生活指導及び行動療法による治療を行っても夜間多尿による夜間頻尿の症状を呈する患者に提供される薬物治療に位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。夜間頻尿診療ガイドライン、130 試験のデザイン及び結果、並びに欧米の効能・効果等を踏まえると、本剤の投与対象を、飲水制限等の生活指導及び行動療法を行っても夜間多尿指数が 0.33 以上の夜間多尿を有し、かつ夜間排尿回数が 2 回以上の夜間頻尿を有する患者とすることは妥当と判断する。加えて、生活指導及び行動療法については本剤投与後も継続して実施される必要があること、及び就寝前投与である本剤は基本的に水なしで服用することの注意喚起を行うことは妥当と判断する。また、夜間多尿の診断にあたっては、夜間頻尿診療ガイドラインも踏まえ、問診や血圧

測定、胸部 X 線等の画像検査、血液及び尿検査等の必要な検査を行い、高血圧症、心疾患、糖尿病等の原因疾患や薬剤性の多尿等の夜間多尿の原因病態を十分に鑑別した上で、夜間多尿がそれらの疾患等による可能性が除外された場合に本剤投与の可否が検討される必要がある。膀胱蓄尿障害である OAB 及び BPH については、夜間頻尿診療ガイドラインを踏まえ、まずは各疾患の治療が実施されることが適切であるが、夜間頻尿の原因として膀胱蓄尿障害と夜間多尿の両方を有する症例が存在することが知られていること、及び 130 試験で OAB 又は BPH を合併する集団では全体集団と比較して、大きく異ならない有効性が認められ、有害事象の発現状況が異なる傾向は認められていないことを考慮すると、両疾患の治療が行われた上でも夜間頻尿の症状が改善しない場合には、夜間多尿の確認、必要な除外診断並びに生活指導及び行動療法を行った上で、本剤による治療を考慮することは可能と判断する。

7.R.5 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「夜間多尿を伴う成人の夜間頻尿」とされ、女性患者を投与対象に含む内容であったが、7.R.1 での議論を踏まえ、申請者は、男性患者のみの効能・効果として「成人男性における夜間多尿を伴う夜間頻尿」に変更することを提案し、男性患者に限定した効能・効果を設定することの妥当性について、以下のように説明した。夜間多尿による夜間頻尿の発症要因等に関して性差を示す情報は無いが、バソプレシン V₂ 受容体の発現量等に性差があるとの報告があり、本薬に対する反応性の性差の存在を示唆するものとする。そのような中で、国内で実施した第Ⅱ相試験（CS36 試験）においても、本薬に対する用量反応関係が男性と女性で異なる傾向を示したこと（表 1 及び 2）等から、本薬に対する反応性には性差があるものとする（6.R.1）。したがって、それらの性差を考慮して実施した国内第Ⅲ相試験（130 試験）において本剤投与によるプラセボ群に対する優越性が検証された夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者に限定した効能・効果とすることが適切と考えた。なお、国内臨床試験では 20 歳以上の患者を対象として実施したことから、申請効能・効果では「成人」と表記したが、夜間多尿による夜間頻尿の発症は成人以降であり、「成人」との記載により特定の集団の除外を意図しているものではないことから削除し、本剤の効能・効果を「男性における夜間多尿を伴う夜間頻尿」に変更する。

機構は、本剤の臨床的位置付けに関する検討（7.R.4 参照）を踏まえ、本剤の投与対象の明確化、及び本剤投与の適否判断に関する注意喚起の要否について説明するよう求め、申請者は、以下の点について注意喚起を行うと説明した。

- 本剤の投与対象となる夜間多尿の定義及び夜間排尿回数
- 夜間多尿の原因疾患・病態を十分に鑑別するための必要な対応、及びそれらが除外された患者に対して、本剤の投与が検討されるべきであること
- 本剤の投与対象は、水分摂取の制限を含めた生活指導を行っても夜間多尿による夜間頻尿を有する患者であり、本剤投与中もこれらの行動療法を継続する必要があること

機構は、以下のように考える。本薬への反応性に性差の存在が示唆されたことに基づき本薬の臨床用量の検討並びに有効性及び安全性の評価を男性患者と女性患者で別に実施した経緯（6.R.1、7.R.1.2 参照）を踏まえると、本剤の投与対象を、プラセボ群に対する優越性が検証され、臨床的に許容可能な安全性が確認された、夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者に限定することは妥当である。また、投与対象となる患者集団の選択に影響しないことを理由に効能・効果から「成人」との記載を削除することは適切である。本剤の投与の適否を判断するにあたって考慮すべき事項として申請者の説明した内容を注

意喚起することについては、妥当と判断する。なお、効能・効果について、申請者は「夜間多尿を伴う夜間頻尿」とすると説明しているが、本薬は、尿量を減少させることで夜間排尿回数を減らす薬剤であることを考慮すると、本剤の有効性が得られる症状は夜間多尿が原因の夜間頻尿であり、効能・効果は、夜間多尿以外の原因による夜間頻尿に対する有効性は期待できないことが明確なものとする必要があると判断する。

以上の検討を踏まえ、本剤の効能・効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」とすることが適切と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者を対象に、本剤で注意すべき事象である低ナトリウム血症のリスク因子に関する情報収集及び使用実態下における本剤の適正使用遵守状況の確認等を目的とする製造販売後調査を実施する（調査期間：3年間）。観察期間は、低ナトリウム血症の発現リスク因子と考える水分摂取量について、水分補給を要する感染症等の急性疾患等は季節的影響が大きいことを踏まえ、年間を通じた観察を行えるよう52週間とした。また、調査の目的を踏まえ、各症例について、患者背景（年齢、本剤の投与量、既往症、合併症等）、水分管理の状況等に関する情報を収集する。現時点で得られた情報から低ナトリウム血症の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられる要因及び季節変動も踏まえた水分管理の状況について、想定される各要因の有無別の低ナトリウム血症の発現割合の差と各要因の有無の割合を考慮すると、一定の精度で各要因の有無別の発現割合の差を評価するために必要となる症例数は464例であり、52週投与例を464例以上確保するために、投与中止による脱落を考慮して1000例を目標症例数と設定した。

機構は、提示された製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の日本人男性における夜間多尿による夜間頻尿に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、夜間多尿による夜間頻尿を改善する薬剤が承認されていない本邦において、夜間多尿に関する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ミニリンメルト OD 錠 25 µg、同 OD 錠 50 µg
[一 般 名] デスモプレシン酢酸塩水和物
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び効能・効果について

国内第Ⅲ相試験における主要評価項目を「投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量」としたことの妥当性及び男性における有効性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

女性における有効性に関して、一部の専門委員より、国内で実施された後期第Ⅱ相試験 (29 試験) 及び第Ⅲ相試験 (129 試験) の主要評価項目について、本薬 25 µg 群とプラセボ群との間に有意差は示されなかったが、一貫して本薬 25 µg 群がプラセボ群に優る傾向が示されており、両試験を併合した解析の結果に加え、海外臨床試験では女性患者でも本薬 25 µg の有効性が確認されていることを考慮すると、日本人女性患者でも有効と考えてよいのではないかとの意見が示された。これに対して、機構は、以下のように説明した。29 試験及び 129 試験では組み入れた患者の背景等が異なること (審査報告 (1) 7.R.1.2 参照) から、両試験の併合結果は慎重に評価すべきである。また、外国人女性を対象とした第Ⅲ相試験は 29 試験と同様のデザインで実施されており、外国人女性を対象とした第Ⅲ相試験や 29 試験を含む国内外の臨床試験の部分集団解析の結果や本薬の作用機序を踏まえ、本薬の効果が期待できる集団に限定して 129 試験が実施されている。これらを踏まえると、外国人女性患者を対象とした第Ⅲ相試験において本薬 25 µg の有効性が検証されていることや両試験の併合結果を以て夜間多尿による夜間頻尿を有する日本人女性患者でも本薬 25 µg の有効性が期待できるとまでは判断できない。以上の検討から、夜間多尿による夜間頻尿を有する日本人女性患者において本薬 25 µg 投与により有効性が得られることの十分なエビデンスは提示されていないと判断せざるを得ないことに加え、本薬投与によって致死的な副作用が生じる懸念があることも考慮すると (1.2 項参照)、リスクベネフィットバランスの観点から、本剤の効能・効果に女性患者も含めることは妥当とはいえず、本剤の効能・効果は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」とすることが適切と判断する。

以上の説明は専門委員に了解され、機構の有効性及び効能・効果に関する判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門委員より、以下の意見が示された。

低ナトリウム血症（水中毒）に関連するリスクについて、本薬は QOL を改善する薬剤であることを踏まえると、致死的な経過をたどる可能性のある低ナトリウム血症が嚴重に管理されて初めて、ベネフィットに対しそのリスクが許容され得るものと考えことから、審査報告（1）の「7.R.2.2 低ナトリウム血症（水中毒）に関連するリスクについて」に示された方策が確実に実施される必要がある。加えて、本剤が主に外来で使用されると想定されることを踏まえ、特に投与初期の頻回な血清ナトリウム値の測定が遵守されるよう更なる方策が必要である。また、低ナトリウム血症に関連するリスク管理のため、適切な水分摂取量について患者毎に具体的な説明及び指導がなされるよう規定する必要がある。

うっ血性心不全について、心不全が生じた場合、循環器内科等、本剤が処方された診療科とは別の診療科で治療を受け、併用禁忌である利尿薬が心不全に対する処置として投与されることが危惧されるため、患者が申し出なくても、本剤の使用が本剤を処方した医師以外にもわかる工夫が必要と考える。

以上の専門委員の意見に対して、機構は、以下のように説明した。低ナトリウム血症（水中毒）に関連するリスクについては、添付文書での注意喚起に加え、投与初期及びその後の定期的な血清ナトリウム値測定が必要であることや水分管理の重要性について、理解と遵守の徹底を促す医療従事者及び患者向け資材をそれぞれ作成するよう申請者に求める。当該資材には、水分摂取量の適切性を判断するために排尿日誌等の本邦で標準的に用いられる方法による排尿量の確認等が必要であることも含めるよう、申請者に対応を求める。また、うっ血性心不全については、心不全又はその疑いが生じ、心不全の治療が検討される時点では本剤の投与が中止されるよう注意喚起がなされている。本剤投与中止後における利尿薬の投与は、本薬の平均作用時間（審査報告（1）6.2.1 参照）や本剤投与後の血漿中濃度の半減期等に加え、一般に心不全に対する処置は血清電解質の評価が行われた上で医療機関にて行われることを考慮すると大きな問題とはならないと考えるが、本剤が投与されていたことを把握し、本剤投与中止時の血清ナトリウム値等に留意して利尿剤の投与の可否を判断することが重要と考える。以上を踏まえ、当該内容を適切に医療従事者に注意喚起するとともに、心不全、低ナトリウム血症を含めて本剤投与下で合併症の治療が必要となった場合に、本薬服用中であることを医療従事者に明示できるように患者向けに作成する資材を工夫することを申請者に求める。

以上の機構の方針は専門委員から支持され、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項に記載した臨床試験で認められた有害事象、低ナトリウム血症（水中毒）及びうっ血性心不全に関する機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

機構は、以上の内容を踏まえて医療現場及び患者への注意喚起の検討を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.3 用法・用量について

専門委員より、効果に主眼を置くと本薬の用量は 50 µg が妥当ではあるが、低ナトリウム血症の発現は避けるべきであり、高齢者では、薬物投与は少量から開始することが原則であると考えことから、本薬の用法・用量は、開始用量を 25 µg とし適宜増量とする方がよいのではないかと意見が示された。これに対して、機構は、以下のように説明した。130 試験における本薬 25 µg 群及び本薬 50 µg 群そ

それぞれの平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の絶対値はいずれも 1 より小さく、本剤が夜間排尿の回数を減らすために使用される薬剤であることを踏まえると、夜間多尿による夜間頻尿の改善としては、50 µg 群で認められた程度の改善が得られることは本来必要と考える。低ナトリウム血症の発現リスクについては、臨床試験において血清ナトリウム値の低下が発現した症例の経過からは、リスク最小化策を遵守することで、用量によらず臨床的に許容されうる程度には管理可能と判断している（審査報告（1）7.R.2.2 参照）。また、現時点では、低ナトリウム血症発現の観点から 25 µg からの投与が必須と判断される因子が特定できていないとまではいえず、開始用量を 25 µg とすべきか否かは、臨床試験の結果から低ナトリウム血症発現のリスク因子である可能性が示唆された高齢、低体重及び低 BMI に加えて、公表文献の情報等を参考に、その他の患者の状態（例えば、投与前の血清ナトリウム値や合併症等）も総合的に勘案して患者ごとに評価・決定することが適切と考える。以上の検討を踏まえ、通常の開始用量は 50 µg として医療現場に提供することが、患者が一般的に得るべきベネフィットの観点から適切と考える。また、25 µg からの開始を考慮すべき患者集団については、現状、低ナトリウム血症の発現リスクが高いと考えられる高齢、低体重、低血清ナトリウム値、心機能低下等の場合には 25 µg からの開始を考慮する旨を添付文書に記載して注意喚起を行う。

以上の機構の方針は専門委員から支持され、審査報告（1）の「7.R.3 用法・用量について」の項に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.4 臨床的位置付けについて

専門委員より、夜間頻尿診療ガイドラインに則った、夜間多尿の確認、原因疾患の判断、並びに生活指導及び行動療法を経ないまま、本剤が処方されないための方策が必要と考える旨の意見が示され、機構は、以下のように説明した。本剤の投与対象を適切に選択できるよう、添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向け資材において、夜間多尿の定義及びその確認方法（排尿日誌等）、本剤の使用に際して鑑別が必要な疾患に関する情報を含めることを申請者に求める。

以上の機構の方針は専門委員から支持された。機構は、以上の内容を踏まえて医療現場への情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項等を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 24 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低ナトリウム血症 ・うっ血性心不全	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成と提供

表 24 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	低ナトリウム血症のリスク因子に関する情報収集及び使用実態下における本剤の適正使用遵守状況の確認等
調査方法	中央登録方式
対象患者	夜間多尿による夜間頻尿を有する男性患者
観察期間	52 週間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	・患者背景（年齢、身長、体重、合併症、排尿量等） ・水分管理状況 ・本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間等） ・有害事象の発現状況

1.6 添付資料における数値の端数処理の過誤について

審査の途中で、本申請の添付資料として提出された 129 試験、130 試験及び 131 試験、並びにこれらの併合解析の結果に四捨五入の仕方の誤りによる数値の誤りがあることが判明した。

機構は、誤りがあった箇所とそれぞれ正しい数値を示し、申請資料及び審査の過程で示された申請者の見解への影響を説明するよう求めた。

申請者は、修正箇所及び正しい数値を示し、本剤の有効性及び安全性に関する見解に変更は生じない旨説明した。

当該対応に伴う、審査報告（1）の訂正箇所を以下に示す。

頁	行	訂正前	訂正後
12	24	18.4% (20/109 例)	18.3% (20/109 例)
13	表 12 (本薬 25 µg 群 ウイルス性上気道感染)	4.4 (5)	4.3 (5)
17	表 16 (男性の本薬 25 µg 群 BNP 増加)	5.8 (5)	5.7 (5)
22	表 16 (男性の本薬 25 µg 群 背部痛)	1.2 (1)	1.1 (1)
22	表 16 (男性の本薬 25 µg 群 高血圧)	1.2 (1)	1.1 (1)
22	表 16 (男性の本薬 25 µg 群 下痢)	3.5 (3)	3.4 (3)
22	表 16 (男性の本薬 25 µg 群 挫傷)	1.2 (1)	1.1 (1)
22	表 16 (男性の本薬 25 µg 群 良性前立腺肥大症)	1.2 (1)	1.1 (1)
22	表 16 (男性の本薬 25 µg 群 血中ビリルビン増加)	3.5 (3)	3.4 (3)
22	表 17 (本薬 10 µg 群 ウイルス性上気道感染)	6.4 (4)	6.3 (4)

機構は、申請者より示された正しい数値に基づく集計結果を改めて評価し、審査報告（1）における本剤の評価に影響を及ぼすものではないことを確認した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
9	17	43% (25/53 例)	43% (23/53 例)
17	表 16（女性の本薬 25 µg 群 血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1.0 (1)	1.0 (2)

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-5、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新効能及び新用量医薬品としての申請であることから、再審査期間は 4 年間とすることが適切であり、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

男性における夜間多尿による夜間頻尿

[用法・用量]

成人男性には、通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 50 µg を経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から投与 t 時間後までの AUC
AVP	Arginine vasopressin	アルギニン・バソプレシン
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	Body mass index	—
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPH	Benign prostatic hypertrophy	前立腺肥大症
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
OAB	Overactive bladder	過活動膀胱
OD	Orally disintegration	口腔内崩壊
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ミニリンメルト OD 錠 25 µg、同 OD 錠 50 µg（申請時：ノクダーナ OD 錠 25 µg、同 OD 錠 50 µg）
本薬	—	デスモプレシン酢酸塩水和物
夜間多尿指数	—	24 時間の尿排出量に対する夜間の尿排出量の割合
夜間頻尿診療ガイドライン	—	夜間頻尿診療ガイドライン、日本排尿機能学会夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編 ブラックウェルパブリッシング; 2009