2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 夜間頻尿 8
2.5.1.2.1 夜間頻尿の病態 8
2.5.1.2.2 夜間頻尿治療の現状 9
2.5.1.3 製品の概要及び開発の経緯 10
2.5.1.4 臨床開発計画 10
2.5.1.4.1 国内における開発の経緯 10
2.5.1.4.2 規制当局による助言の要約 11
2.5.1.4.3 臨床データパッケージ 12
2.5.1.4.4 試験実施状況 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 申請製剤及び開発製剤の同等性 15
2.5.2.2 含量の異なる申請製剤間の同等性 15
2.5.2.3 生物学的利用能に対する年齢の影響 15
2.5.2.4 生物薬剤学のまとめ 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 健康成人の薬物動態 17
2.5.3.2 内因性要因の薬物動態に及ぼす影響 18
2.5.3.2.1 年齢 18
2.5.3.2.2 腎機能障害 19
2.5.3.2.3 性差 20
2.5.3.3 外因性要因の薬物動態に及ぼす影響 22
2.5.3.3.1 食事 22
2.5.3.3.2 薬物相互作用 23
2.5.3.4 夜間頻尿患者における薬力学の検討 23
2.5.3.5 臨床薬理のまとめ 27
2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 28
2.5.4.2 対象患者 28
2.5.4.3 試験デザイン 29
2.5.4.4 有効性評価項目 30
2.5.4.4.1 主要評価項目 33
2.5.4.4.2 副次評価項目 33
2.5.4.5 有効性の統計手法 34
2.5.4.5.1 個々の試験の解析 34
2.5.4.6 用量反応性の検討 36
2.5.4.6.1 メタ解析 37
2.5.4.7 被験者の内訳 38
2.5.4.8 人口統計学的特性及びその他の特性 39
2.5.4.9 有効性の結果 40
2.5.4.9.1 夜間排尿回数 40

2.5.4.9.2 就眠後第一排尿までの時間....47
2.5.4.9.3 夜間尿量....53
2.5.4.9.4 夜間多尿指数....56
2.5.4.9.5 夜間頻尿に関連するQOLの評価（N-QoLスコア）....59
2.5.4.9.6 睡眠に関連するQOLの評価....62
2.5.4.9.7 夜間頻尿困窮度の評価....63
2.5.4.9.8 仕事の生産性の評価....63
2.5.4.9.9 長期投与時の有効性....64
2.5.4.10 有効性の考察と結論....65
2.5.5 安全性の概括評価....68
2.5.5.1 安全性評価に用いた試験の概要....68
2.5.5.2 安全性モニタリングの方法....68
2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的特性....69
2.5.5.4 安全性の結果....70
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象....70
2.5.5.4.2 副作用....71
2.5.5.4.3 特に注目すべき有害事象 （有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少）....72
2.5.5.4.4 重篤な有害事象....76
2.5.5.4.5 投与中止に至った有害事象....77
2.5.5.4.6 臨床検査値及びバイタルサイン....78
2.5.5.5 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性....83
2.5.5.6 有害事象の予防、軽減、管理方法....84
2.5.5.6.1 水分制限....84
2.5.5.6.2 低ナトリウム血症....84
2.5.5.6.3 急性疾患....84
2.5.5.6.4 特定の患者集団....84
2.5.5.6.5 相互作用....85
2.5.5.6.6 妊婦、産婦、授乳婦....85
2.5.5.6.7 過量投与／依存性....85
2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作への影響....86
2.5.5.7 市販後の使用経験....86
2.5.5.8 安全性の考察と結論....87
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....89
2.5.6.1 治療の背景....89
2.5.6.1.1 疾患又は症状....89
2.5.6.1.2 現行の治療....89
2.5.6.2 ベネフィット....91
2.5.6.3 リスク....96
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価....97
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価....97
2.5.7 参考文献....101

表の目次

表 2.5-1 承認申請に含まれる臨床データパッケージ 13
表 2.5-2 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータ 17
表 2.5-3 高齢者・非高齢者の薬物動態パラメータの比較 18
表 2.5-4 高齢者・非高齢者　生物学的利用能の比較 19
表 2.5-5 健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ 20
表 2.5-6 薬物動態に対する性差の影響　薬物動態パラメータ 21
表 2.5-7 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態に対する食事の影響 23
表 2.5-8 作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者） 24
表 2.5-9 作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS） 25
表 2.5-10 作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS） 25
表 2.5-11 主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目と評価時期 31
表 2.5-12 平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（PPS）（FE 992026 CS36） 36
表 2.5-13 平均夜間尿量のベースラインからの変化量（PPS）：FE 992026 CS36 試験 37
表 2.5-14 平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量（PPS）（FE 992026 CS36） 37
表 2.5-15 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129） 40
表 2.5-16 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000029+000129） 41
表 2.5-17 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS40） 41
表 2.5-18 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130） 42
表 2.5-19 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000030+000130） 43
表 2.5-20 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS41） 43
表 2.5-21 一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（000029、000129） 44
表 2.5-22 一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合 （メタ解析：000029+000129） 44
表 2.5-23 一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（FE 992026 CS40） 45
表 2.5-24 一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（000030、000130） 45
表 2.5-25 一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合 （メタ解析：000030+000130） 46
表 2.5-26 一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（FE 992026 CS41） 46
表 2.5-27 就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129） 47
表 2.5-28 就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量 （メタ解析：000029+000129） 48
表 2.5-29 就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS40） 48
表 2.5-30 就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130） 49
表 2.5-31 就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量 （メタ解析：000030+000130） 49
表 2.5-32 就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS41） 50
表 2.5-33 就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（FAS） （000029、000129） 51

表 2.5-34　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合 （メタ解析：000029+000129）.....51
表 2.5-35　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（FAS） （000030、000130）.....52
表 2.5-36　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合 （メタ解析：000030+000130）.....52
表 2.5-37　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129）.....53
表 2.5-38　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000029+000129）.....54
表 2.5-39　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS40）.....54
表 2.5-40　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130）.....55
表 2.5-41　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000030+000130）.....55
表 2.5-42　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS41）.....56
表 2.5-43　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129）.....57
表 2.5-44　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000029+000129）.....57
表 2.5-45　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130）.....58
表 2.5-46　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000030+000130）.....58
表 2.5-47　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）（FAS） （000029、000129）.....59
表 2.5-48　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）(FAS)（FE 992026 CS40）.....60
表 2.5-49　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）（FAS） （000030、000130）.....61
表 2.5-50　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）（FAS） （FE 992026 CS41）.....62
表 2.5-51　国内試験における低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率.....75
表 2.5-52　海外試験における低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率.....75
表 2.5-53　血清 Na 値の分布（4 週評価）.....79
表 2.5-54　血清 Na 値の分布（12 週評価併合解析）.....80
表 2.5-55　血清 Na 値の分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....81
表 2.5-56　OAB 治療薬及び BPH 治療薬の夜間排尿回数のベースラインからの変化量.....91
表 2.5-57　デスモプレシン口腔内崩壊錠の臨床的ベネフィット.....99
表 2.5-58　デスモプレシン口腔内崩壊錠の臨床的リスク.....100

図の目次

図 2.5-1　日本人健康成人男性における血漿中濃度の推移〔平均値±標準偏差（SD）〕.....17
図 2.5-2　薬物動態に対する性差の影響　血漿中濃度推移.....21
図 2.5-3　デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態に対する食事の影響（平均血中濃度±標準偏差）.....22
図 2.5-4　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）.....24
図 2.5-5　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）.....25
図 2.5-6　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）.....26

略語

略語及び用語	英語での説明又は定義	日本語での説明又は定義
ADH	Antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUA	American Urological Association	米国泌尿器科学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	薬剤投与から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{osm}	Area under the plasma concentration-time curve (osmolality)	尿浸透圧時間曲線下面積
$AUC_{urine\ prod}$	Area under the plasma concentration-time curve (urine production)	尿生産量時間曲線下面積
AUC_t	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t	投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積
AVP	Arginine-vasopressin (also called antidiuretic hormone)	アルギニン・バソプレシン（別名、抗利尿ホルモン）
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPH	Benign prostatic hyperplasia	前立腺肥大症
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration observed	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GEE	Generalized estimating equation	一般化推定方程式
IC	Interstitial cystitis	間質性膀胱炎
ICS	International Continence Society	国際禁制学会
NP	Nocturnal polyuria	夜間多尿
NPI	Nocturnal polyuria index	夜間多尿指数
NQoL	Nocturia quality of life	夜間頻尿による健康に関する QOL 質問票
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OAB	Overactive bladder	過活動膀胱
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per-Protocol Analysis Set	治験実施計画書に適合した対象集団

PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SOC	System organ class	器官別大分類
t_{max}	Time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	Terminal half-life	終末相の消失半減期
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	Volume of distribution associated with the terminal phase	消失相における分布容積
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

用語の定義

夜間頻尿	夜間に排尿のために 1 回以上起きなければならないという訴えであり、そのことで困っている状態
夜間多尿	夜間の尿排出量の割合が多い場合を指し、本治験では 24 時間の尿排出量のうち夜間の割合が 33%以上とする。
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
夜間尿	本人が睡眠をとるつもりで床についた 5 分後から起床 30 分以内の最初の排尿までの間の総尿量
夜間排尿	本人が睡眠をとるつもりで床についた 5 分後から起床までの排尿
就眠後第一排尿までの時間	本人が睡眠をとるつもりで床についてから最初の排尿又は起床までの時間
低ナトリウム血症	低ナトリウム血症は、血清 Na 濃度に基づいた重症度により分類される： 血清 Na 値の基準値下限　≥135 mmol/L 以上 軽度の低ナトリウム血症：血清 Na 値　130-134 mmol/L 中等度*の低ナトリウム血症：血清 Na 値　<130 mmol/L 重度の低ナトリウム血症：血清 Na 値　≤125 mmol/L *中等度の低ナトリウム血症は、臨床的に重要な低ナトリウム血症の定義に等しい。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

デスモプレシンは、天然に存在する抗利尿ホルモン（ADH）であるアルギニン・バソプレシン（AVP）の誘導体で、AVP の 1 位のアミノ酸を脱アミノ化し、更に 8 位の L-アルギニンを D-アルギニンに置換した合成ペプチドであり、腎皮質及び髄質集合管の管腔側膜にある V_2 受容体を活性化し水透過性を高めることにより、自由水の再吸収を促進させる。この作用により尿産生量が抑制され、抗利尿作用を示す。デスモプレシンは、選択的バソプレシン V_2 受容体アゴニスト作用を有し、昇圧作用に対する抗利尿作用はバソプレシンと比べ 3000 倍高く、また、その作用持続時間が長い(1)。

2.5.1.2 夜間頻尿

2.5.1.2.1 夜間頻尿の病態

夜間頻尿は加齢に伴い男女ともに増加する下部尿路症状の一つであり、排尿のため夜間覚醒し、睡眠の質を悪化させる。その定義は 2002 年の国際禁制学会（ICS）が「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」としている(2)(3)。

夜間頻尿の病態生理は複雑であり、多尿、夜間多尿、睡眠障害、膀胱蓄尿障害（例えば前立腺肥大症（BPH）、過活動膀胱（OAB）、間質性膀胱炎（IC）及び慢性前立腺炎／慢性骨盤痛）などの症状や疾患あるいは加齢など多くの因子が関係している。夜間多尿による夜間尿量の増加、多尿による 24 時間尿量の増加、及び膀胱蓄尿障害による機能的膀胱容量の減少から夜間頻尿に至る。

その中でも夜間頻尿に至る主な要因は夜間多尿である。夜間多尿とは睡眠時の過剰尿量の産生と定義されるが、ICS の Standardization Committee では、これをさらに明確に、24 時間総尿量の 20～33%を超える夜間尿量と定義している(4)。ICS 及び米国泌尿器科学会（AUA）によると、夜間多尿を伴う夜間頻尿の場合、24 時間の尿排泄量は減少することなく夜間の尿排泄量が増加することから、24 時間尿量に占める夜間尿量の割合で示される夜間多尿指数に基づき鑑別診断される。夜間多尿指数（夜間尿量／24 時間尿量）は、排尿時間、排尿量を患者自身で記録した排尿日誌から算出する。国内で 2009 年 4 月に日本排尿機能学会より発行された「夜間頻尿診療ガイドライン」(5)では、夜間多尿指数（夜間尿量／24 時間尿量）が高齢者で 0.33 以上、若年者で 0.20 以上となった場合に夜間多尿と定義されているが、夜間多尿は就眠時間の長短に影響を受け、高齢者及び若年者の年齢の定義も明確には規定されていない。学会などの研究・調査における対象患者は、夜間多尿指数 0.33 以上を基準値として層別し、0.33 以上に該当する患者を夜間多尿として多数報告されている(6) (7) (8)。

夜間多尿を伴う夜間頻尿は、抗利尿ホルモンである AVP の分泌減少に関連していることが報告されている(9)。AVP はヒトでの浸透圧調節、心臓血管制御及び水分平衡に極めて重要なホルモンである(1)。AVP は、視床下部で合成され、体内における自由水排泄の生理的調節因子である。主要標的臓器は腎臓であり、腎皮質及び髄質集合管の管腔側膜の水透過性を高めることによって、自由水の再吸収を促進し、尿産生量を減少させる。透過性亢進は V_2 受容体の活性化によって媒介され、尿細管でのアデニルシクラーゼ活性が刺激される。

健康成人では、AVP 放出に概日リズムがあり、睡眠中に最高血中濃度に達するが(10)、複数の臨床試験において、一部の夜間頻尿患者に AVP 分泌の正常な概日リズムの消失が見られた(9) (11) (12) (13) (14) (15) (16)。

欧米の大規模試験では、年齢、性別及び人種に関係なく、夜間頻尿患者の多くに夜間多尿（起床後最初の排尿を含む夜間尿量が 24 時間排尿量の 20～33%以上を占める状態）が見られ(17)、海外では、夜間頻尿を訴える患者の最大 75%に夜間多尿を伴う夜間頻尿が生じている。国内では、夜間頻尿患者全体に占める夜間多尿を伴う夜間頻尿患者の割合に関する大規模疫学調査はないが、夜間排尿回数が 2 回以上の夜間頻尿患者の 7 割程度とする報告(6)、高齢者では夜間頻尿患者の 3～5 割とする報告(18)がある。

また、夜間に 2 回以上の排尿がある夜間頻尿は、睡眠障害の主な要因であり、特に徐波睡眠時間への影響が知られている(19)。睡眠の最初の 3～4 時間に訪れる深い徐波の睡眠中の覚醒は、日中の疲労の原因の一つとなり(20)、慢性的な睡眠不足は日常生活機能を妨げ、認識機能及び記憶障害、及び仕事のパフォーマンス悪化を招くことになる(21)。更に、夜間排尿が一晩に 2 回以上ある男女において、夜間頻尿は生活の質（QOL）に顕著な影響を与えたとの報告や(22)、夜間排尿が一晩に 2 回以上の日本人高齢者の患者（70～97 歳）は転倒骨折の危険率が増加したとの報告がある(23)。このように、夜間頻尿による睡眠障害は、日中の機能や QOL、健康や活動性の低下を生じさせることから(21)、患者への影響は大きい。

2.5.1.2.2 夜間頻尿治療の現状

夜間頻尿の治療は、QOL の低下により患者本人又は介護者が治療を要望した時点で開始される。通常、夜間排尿回数が 2 回以上になると患者の QOL の障害となり、臨床的な問題として治療の対象となる。

海外では、夜間多尿を伴う夜間頻尿の治療薬として、2009 年に European Association of Urology より発行された Guidelines on Urinary Incontinence(24)では、デスモプレシンが最高位の推奨グレード A（レベル 1 のエビデンス）に位置付けられた。現在、口腔内崩壊錠又は錠剤として欧米を含む世界 100 ヵ国以上でこの適応症への使用が承認され、広く用いられている。

一方、国内の「夜間頻尿診療ガイドライン」(5)では、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する薬物治療としてデスモプレシン製剤、利尿薬、三環系抗うつ薬が挙げられている。国内ではデスモプレシン製剤の夜間頻尿に対する適応は未承認であるため、その推奨グレードは保留である。デスモプレシン製剤以外では、就寝時までに蓄積された尿を排泄するため昼間の利尿薬が有効で、小規模無作為化臨床試験で結果が得られており、推奨グレードは C と評価されている。三環系抗うつ薬は、抗コリン作用、セロトニン及びノルアドレナリン再取込阻害、抗利尿作用を有し、夜間頻尿あるいは夜間多尿に間接的に効果があり得るが、無作為割付の臨床試験の成績はなく、適応は未承認であり、推奨グレードは D である。また、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対して、飲水指導を含む生活指導又は行動療法は初期治療として推奨されているが、グレード E の評価であり、これらの治療法の有効性を示す十分な臨床試験成績は得られていない。

国内の実際の臨床現場では、OAB や BPH では昼間の下部尿路症状の他に夜間頻尿を伴うことも多く、このような患者に対し、夜間頻尿への効果も期待して、OAB 治療薬や BPH 治療薬が使用されている。国内及び海外で OAB 治療薬（ソリフェナシン、フェソテロジン、ミラベグロン）や BPH 治療薬（タダラフィル、タムスロシン、シロドシン）による臨床試験が行われ、夜間頻尿患者における夜間排尿に対する効果が検討されているが、ベースラインからの変化量は–0.42～–0.80 回 (41) (42) (43) (44) (45) (46)で、夜間排尿に対する効果は限定的である。このように、現行の下部尿路症状に対する治療薬

では、夜間頻尿に対して十分な治療ができておらず、特に夜間多尿による夜間頻尿に対する治療法の確立が求められている。

デスモプレシンは、その作用機序により夜間の尿量に対する直接的な減少効果が期待できることから、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対して、国内において新しい治療法となり得ると考えられた。

2.5.1.3 製品の概要及び開発の経緯

デスモプレシンは、経鼻製剤、注射剤、経口剤の様々な剤形で、海外の多くの国において、夜間頻尿、中枢性尿崩症、夜尿症の治療薬、並びに腎濃縮検査薬として承認、販売され、1972 年より長きにわたり使用されてきた。

デスモプレシン経口剤には、デスモプレシン錠とデスモプレシン口腔内崩壊錠の 2 剤形があるが、1995 年から 2016 年までの販売量に基づくデスモプレシン錠（全適応症を含む）の推定累積曝露量は、1 日用量を 200 μg と仮定して 340 万人年であり、デスモプレシン口腔内崩壊錠（全適応症を含む）の推定累積曝露量は、1 日用量を 120 μg と仮定して 180 万人年と見積もられている。

現在、デスモプレシン錠 100 及び 200 μg（1 日用量として 100、200、400 μg）及びデスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg（1 日用量として 60、120、240 μg）が、「成人の特発性夜間多尿を伴う夜間頻尿」を適応症として、それぞれ世界 80 ヵ国以上で承認を取得しており、また、より安全に使用可能な低用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠が、女性に対し 25 μg、男性に対し 50 μg の用量で、カナダ、欧州、米国等の世界 35 ヵ国以上で承認されている。

デスモプレシン口腔内崩壊錠は、経口投与のベネフィットを維持し、吸収率及び生物学的利用能を更に高めた、Ferring Pharmaceuticals A/S が開発した製剤である。デスモプレシン口腔内崩壊錠は、舌下に置くと速やかに崩壊し、水なしで服用できることから投与が簡便である。また、夜間頻尿の疾患は、過剰な水分摂取を避けることが望ましいことから、水なしで服用できる口腔内崩壊錠は医療上有益である。更に、夜間頻尿患者の多くを占める高齢者では嚥下障害や誤嚥も多く、口腔内崩壊錠は高齢患者のコンプライアンスを高めることも期待できる。

一方、国内の臨床現場では、OAB や BPH の治療薬が夜間頻尿への効果も期待し処方されているものの、その効果は限定的であり、またこれらの薬剤は夜間頻尿の治療としての効能・効果は認められていない。

これらのことから、国内においてもこのような特性をもった夜間頻尿の治療薬のニーズは高いと考え、デスモプレシン口腔内崩壊錠の開発を進めることとした。デスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性、安全性、及び高い利便性は海外の臨床試験等で既に示されており、国内においても、本剤は夜間頻尿を改善し、夜間頻尿患者の健康に関する QOL の向上に大きく寄与する薬剤になることが期待された。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 国内における開発の経緯

デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内開発は、夜尿症治療薬としての開発が先行して行われ、20[redacted]年[redacted]月に、日本人健康成人男性を対象した第 I 相試験が行われた。その後、第 I 相試験の結果及び海外で

の夜間頻尿患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、国内において、夜間頻尿治療薬としてデスモプレシン口腔内崩壊錠の開発に着手した。

夜間頻尿患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量反応関係を評価するため実施した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、全被験者集団又は性別に層別した被験者集団のいずれにおいても用量反応関係が認められた(25)。また、薬力学的な評価の結果から、日本人の夜間頻尿治療におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の至適用量は男性より女性の方が低い可能性が示唆された。また、海外のデスモプレシン口腔内崩壊錠を用いた海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（FE 992026 CS29）の結果より、女性は男性に比べデスモプレシンに対する腎感受性が 2 倍程高く、有効用量は女性で 25 μg、男性で 50 μg であることが示唆された(26)。

国内外で確認された有効用量に基づき、女性の夜間頻尿患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（000029）及び男性の夜間頻尿患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（000030）を計画した。その結果、女性患者に対してはデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg が、男性患者に対してはデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 又は 50 μg が、夜間頻尿に対する治療薬として有効かつ安全であることが確認された。性別に行われたこれらの 2 試験の結果を受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議し、これらの用量における有効性及び安全性を検証するため、夜間多尿を伴う夜間頻尿を有する女性患者を対象とした第Ⅲ相試験（000129）、同男性患者を対象とした第Ⅲ相試験（000130）を実施し、さらにこれらの第Ⅲ相試験を完了した患者を主な対象とした、長期投与試験（000131）を計画した。その結果、女性患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg の有効性及び安全性、男性患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 及び 50 μg の有効性及び安全性が確認された。

2.5.1.4.2　規制当局による助言の要約

フェリング・ファーマ株式会社は夜間多尿を伴う夜間頻尿患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠の開発に際し、PMDA との 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日対面助言（薬機審長第 1113006 号 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行った。その結果、[redacted]することについて、[redacted]ではなく、[redacted]する必要があり、[redacted]また、[redacted]する必要があるとの助言を得た。

第Ⅱ相用量設定試験（FE 992026 CS36）終了後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日対面助言（薬機審長第 0113001 号 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、[redacted]の実施について相談を行った。その結果、[redacted]別途、[redacted]を示すこと、[redacted]することとの助言を得て、後期第Ⅱ相試験（000029、000030）を計画することとした。また、本剤の日本人における薬物動態プロファイルは、本剤 60、120 及び 240 μg を用いた国内第Ⅰ相試験（FE992026 CS32）により評価すること、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響についても本剤 120 μg を用いた食事の影響試験により評価することとし、本剤 25 及び 50 μg を用いた第Ⅰ相試験及び食事の影響試験は実施しないことについて了承を得た。ただし、夜間頻尿に対する本剤の臨床用量に性差が示唆されていることから日本人の薬物動態の性差の検討が必要で

あること、本剤 25、50 及び 120 μg の生物学的同等性を「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について」（平成 12 年 2 月 14 日付、医薬審第 64 号）に示された方法で生物学的に同等であることを示すこととの助言を得た。性別に実施する後期第Ⅱ相試験の用量、被験者数、評価項目を含む試験計画について、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日対面助言（薬機審長発第 0620004 号 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で確認し合意を得た。

その後、後期第Ⅱ相試験で得られた結果に基づき計画した第Ⅲ相試験及び長期投与試験の試験計画及び臨床データパッケージについて、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日対面助言（薬機審長発第 1020004 号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、[redacted]が得られ、[redacted]することについて、[redacted]及び安全性を評価する必要があるとの助言を得た。フェリング・ファーマ株式会社は夜間多尿指数 0.20 以上 0.33 未満の若年者の夜間頻尿患者は、抗利尿ホルモンの分泌低下の他に、水分過剰摂取、アルコール及びカフェインの摂取、他の疾患等に基づく比率が高いと考えられることから、第Ⅲ相試験では年齢を問わず夜間多尿指数 0.33 以上の患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

2.5.1.4.3 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを表 2.5-1 に示した。

国内で実施した第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、男性を対象とした後期第Ⅱ相試験（000030）、男性を対象とした第Ⅲ相試験（000130）、長期投与試験である第Ⅲ相試験（000131）の 4 試験、及び海外で男性を対象に実施した第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）を評価資料とし、女性を対象とした後期第Ⅱ相試験試験（000029）、第Ⅲ相試験試験（000129）、及び海外で女性を対象に実施された第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）を参考資料として、本製造販売承認申請を行うこととした。

また、水負荷を実施した健康成人男性を対象とし、本剤 60、120 及び 240 μg 投与時の薬物動態／薬力学及び安全性を検討した国内第Ⅰ相試験（FE 992026 CS32）、健康成人を対象とし、本剤 120 μg 投与時の薬物動態に対する食事の影響及び性差の影響を検討した国内第Ⅰ相試験（000032）を評価資料とした。これらの結果は、既に夜尿症及び中枢性尿崩症を対象とした製造販売承認申請の資料として提出済である。

さらに、海外で夜間頻尿患者を対象に本剤 100、50、25 及び 10 μg の有効性及び安全性を検討した第Ⅱ／Ⅲ相試験（FE 992026 CS29）、その FE 992026 CS29 試験から継続し、最長 2 年 2.5 ヵ月間投与した時の有効性及び安全性を検討した長期投与試験（FE 992026 CS31）、高齢者健康男性を対象にデスモプレシン錠 200 μg 及びデスモプレシン注射剤 2 μg の生物学的利用能及び薬物動態を検討した第Ⅰ相試験（45A07-39）、高齢者健康男性を対象にデスモプレシン 400 μg の薬物動態及びデスモプレシンの吸収と臨床効果の相関を検討した第Ⅰ相試験（MICP98-1）を参考資料とした。また、健康成人及び腎機能障害患者を対象にデスモプレシン注射剤 2 μg の腎機能障害に及ぼす影響を検討した第Ⅰ／Ⅱ相試験（FE 992026 CS001）を参考資料としたが、この結果は既に夜尿症及び中枢性尿崩症を対象とした製造販売承認申請の資料として提出済である。

表 2.5-1　承認申請に含まれる臨床データパッケージ

資料区分 実施地域	試験コード 開発相	試験薬剤 対象	用量	被験者数	試験内容
評価資料 [a] 国内	FE 992026 CS32 第Ⅰ相	水負荷を実施した健康成人男性	口腔内崩壊錠 60、120、240 μg、プラセボ	24 例	薬物動態／薬力学及び安全性の検討
評価資料 国内	FE 992026 CS36 第Ⅱ相	夜間頻尿患者	口腔内崩壊錠 10、25、50、100 μg、プラセボ	139 例	水負荷下での単回投与時の薬力学的検討及び 28 日間反復投与による有効性、安全性の検討
参考資料 国内	000029 後期第Ⅱ相	夜間頻尿女性患者	口腔内崩壊錠 10、25 μg、プラセボ	178 例	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討
評価資料 国内	000030 後期第Ⅱ相	夜間頻尿男性患者	口腔内崩壊錠 25、50 μg、プラセボ	183 例	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討
参考資料 国内	000129 第Ⅲ相	夜間頻尿女性患者	口腔内崩壊錠 25 μg、プラセボ	190 例	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討
評価資料 国内	000130 第Ⅲ相	夜間頻尿男性患者	口腔内崩壊錠 25、50 μg、プラセボ	342 例	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討
評価資料 国内	000131 第Ⅲ相	夜間頻尿患者	口腔内崩壊錠 女性 25 μg、男性 25、50 μg	503 例	1 年間長期投与時の安全性及び忍容性検討
評価資料 [a] 国内	000032 第Ⅰ相	健康成人	口腔内崩壊錠 120 μg	24 例	薬物動態に対する食事の影響及び性差の影響の検討
参考資料 海外	FE 992026 CS40 第Ⅲ相	夜間頻尿女性患者	口腔内崩壊錠 25 μg、プラセボ	268 例	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討
評価資料 海外	FE 992026 CS41 第Ⅲ相	夜間頻尿男性患者	口腔内崩壊錠 50、75、100 μg、プラセボ	395 例	第 1 投与期：12 週間投与時の有効性及び安全性の検討 第 2 投与期：4 週間継続投与時の安全性の検討

表 2.5-1　承認申請に含まれる臨床データパッケージ（続き）

資料区分 実施地域	試験コード 開発相	対象	試験薬剤 用量	被験者数	試験内容
参考資料 海外	FE 992026 CS29 第Ⅱ／Ⅲ相	夜間頻尿患者	口腔内崩壊錠 10、25、50、100 μg プラセボ	757 例	第 1 投与期：4 週間投与時の有効性及び安全性の検討 第 2 投与期：6 ヵ月間継続投与時の有効性の持続及び安全性の検討
参考資料 海外	FE 992026 CS31 第Ⅲ相	夜間頻尿患者	口腔内崩壊錠 10、25、50、100 μg	1023 例	FE 992026 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月継続長期投与時の有効性及び安全性の検討
参考資料 海外	45A07-39 第 I 相	高齢者健康男性	錠剤 200 μg 注射剤 2 μg	16 例	生物学的利用能及び薬物動態を検討
参考資料 海外	MICP98-1 第 I 相	高齢者健康男性	錠剤 400 μg	24 例	薬物動態及びデスモプレシンの吸収と臨床効果の相関の検討
参考資料 [a] 海外	FE 992026 CS001 第 I / II 相	健康成人及び異なる程度の腎機能障害患者	注射剤 2 μg	24 例	腎機能障害に及ぼす影響の検討
参考資料 [a] 海外	FE992026-DS-PHA 0101/0102	ヒト肝ミクロソーム	デスモプレシン		In vitro 代謝試験
参考資料 [a] 海外	MICP96-1 第 I 相	健康成人	錠剤 400 μg	20 例	薬物相互作用（ロペラミド、エリスロマイシン）
参考資料 [a] 海外	45A05/118 第 I 相	授乳中の健康女性	経鼻製剤 285～345 μg	6 例	乳汁中への移行

a：夜尿症及び中枢性尿崩症を対象とした製造販売承認申請において資料提出済のため本申請では詳細資料のモジュール 5 に添付しない。

2.5.1.4.4　試験実施状況

すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）、ヘルシンキ宣言、及び関連する規制要件に従い、治験審査委員会による承認のもと、全被験者からインフォームドコンセントを得て実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

デスモプレシン口腔内崩壊錠の生物薬剤学に関する検討として、含量の異なる申請製剤間の同等性及び高齢者の生物学的利用能を評価した。食事の影響については、中枢性尿崩症を効能・効果とした製造販売承認申請時に添付した食事の影響及び性差を検討した国内第 I 相試験（000032）を参照した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。

2.5.2.1 申請製剤及び開発製剤の同等性

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）で使用した 10、25、50、100 μg 製剤、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）で使用した 10、25、50 μg 製剤、国内第Ⅲ相試験（000129、000130、000131）で使用した 25、50 μg 製剤は、いずれも海外で市販されている製剤と同一の組成の製剤を輸入して使用した。国内において販売予定の申請製剤 25 及び 50 μg も臨床試験で使用した製剤と同一の組成及び製造方法である。

2.5.2.2 含量の異なる申請製剤間の同等性

デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 及び 50 μg と 120 μg は主薬の含量が異なる経口剤であり、有効成分以外の添加剤の配合量はいずれも同一である。錠剤間での有効成分の含有率の差はいずれの場合も[redacted]%以内であるため、「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 9 年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号医薬安全局審査管理課長通知（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号一部改正）〕（以下、BE ガイドライン）では[redacted]水準に該当し、BE ガイドラインに則した 120 μg 錠の規格及び試験条件で溶出試験を実施した結果、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg と 25 μg、120 μg と 50 μg はそれぞれ同ガイドラインの「溶出挙動の同等性の判定」の「平均溶出率」及び「個々の溶出率」の両基準を満たし、溶出挙動は同等と判定された。またデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg を標準製剤として実施した結果、50 μg と 25 μg は同等と判定された。［添付資料 5.3.1.2-1］

2.5.2.3 生物学的利用能に対する年齢の影響

高齢者における生物学的利用能を、55～75 歳の高齢者男性を対象とし、デスモプレシン錠 200 μg 又はデスモプレシン注射剤 2 μg を午前又は夜間に、経口投与又は静脈内投与する 4 群 4 期クロスオーバー法により検討した（45A07-39）。その結果、高齢者のデスモプレシン錠の生物学的利用能は夜間投与で 0.083%〔95%信頼区間（CI）（0.051, 0.115）〕、午前投与が 0.079%〔95%CI（0.029, 0.130）〕であり、他の年齢群で報告されている若年者の生物学的利用能である 0.16%より低かったが、尿産生速度及び尿浸透圧に及ぼす薬力学的効果は同程度であった。

2.5.2.4 生物薬剤学のまとめ

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130、000131）で使用した製剤は、いずれも海外で市販されている製剤と同一の組成であり、臨床試験で使用した製剤と同一の組成及び製造方法の製剤を国内における販売予定の申請製剤とする計画である。

「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」に従って行われた溶出試験の結果、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg と 25 μg、120 μg と 50 μg が同等であることが確認された。これにより、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg を用いて食事の影響を検討した 000032 試験の結果を、申請製剤であるデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 及び 50 μg に外挿した。同様に、「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」に従って、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg を標準製剤として実施した溶出試験の結果から、50 μg と 25 μg は含量が異なるものの同質であることが確認された。

また、高齢者における生物学的利用能を評価した 45A07-39 試験の結果から、高齢者の生物学的利用能は夜間投与で 0.083%であり、若年者より低いものの、有効性に影響を及ぼすほどの差はないと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 健康成人の薬物動態

日本人健康成人男性を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg を用いた国内第 I 相試験（FE992026 CS32）における、単回投与時の血漿中デスモプレシン口腔内崩壊錠の平均値の推移を図 2.5-1、薬物動態パラメータの結果を表 2.5-2 に示した。

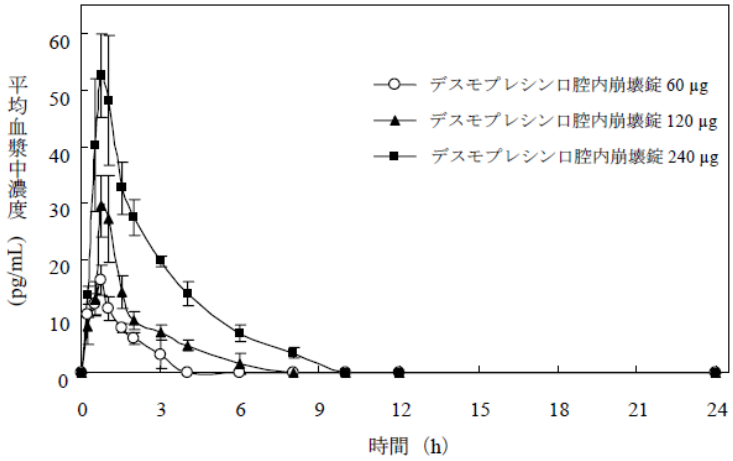


図 2.5-1　日本人健康成人男性における血漿中濃度の推移〔平均値±標準偏差（SD）〕

表 2.5-2　デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与群	例数	平均値	SD
AUC_t	60 μg	6	23.25	4.48
(pg·h/mL)	120 μg	6	50.84	7.46
	240 μg	6	139.90	10.99
AUC_{inf}	60 μg	6	35.61	9.01
(pg·h/mL)	120 μg	6	61.95	9.96
	240 μg	6	150.24	14.17
C_{max}	60 μg	6	16.57	2.52
(pg/mL)	120 μg	6	33.26	1.46
	240 μg	6	56.80	8.80
CL/F	60 μg	6	1.767	0.393
(1000*L/h)	120 μg	6	1.984	0.353
	240 μg	6	1.608	0.134
t_{max}	60 μg	6	0.708	0.102
(h)	120 μg	6	0.875	0.137
	240 μg	6	0.792	0.188
$t_{1/2}$	60 μg	6	1.631	0.563
(h)	120 μg	6	2.130	0.664
	240 μg	6	1.997	0.145

デスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg の単回投与時の血漿中デスモプレシン濃度は、各投与群とも t_{max} は 0.71～0.88 時間、$t_{1/2}$ は 1.63～2.13 時間であり、60 μg は投与後 4 時間まで、120 μg は投与後 8 時間まで、240 μg は投与後 10 時間までに消失した。各投与群の AUC_{inf} は、60 μg 群 35.61 pg·h/mL、120 μg 群 61.95 pg·h/mL、240 μg 群 150.24 pg·h/mL、C_{max} は、60 μg 群 16.57 pg/mL、120 μg 群 33.26 pg/mL、240 μg 群 56.80 pg/mL であり、AUC_{inf} 及び C_{max} に用量比例性が認められた。

なお、これらの結果は、中枢性尿崩症を効能・効果とした製造販売承認申請にかかわる申請資料で示した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。

2.5.3.2 内因性要因の薬物動態に及ぼす影響

内因性要因の薬物動態及び薬力学への影響としては、年齢、腎機能障害、性差のデスモプレシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

2.5.3.2.1 年齢

高齢者の健康な男性を対象にデスモプレシン錠 400 μg を用いた海外第 I 相試験（MICP98-1）では、デスモプレシン錠 400 μg 単回経口投与後の AUC_t 及び C_{max} は、それぞれ 63.07 pg·h/mL、16.01 pg/mL であった。非高齢者を対象とした別の海外第 I 相試験（FE 992026 CS020）の結果は、AUC_t は 71.8 pg·h/mL、C_{max} は 20.8 pg/mL であり、高齢者と非高齢者に薬物動態の差は認められなかった（表 2.5-3）。

表 2.5-3 高齢者・非高齢者の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	MICP98-1 (海外) デスモプレシン錠 400 μg	FE 992026 CS020 (海外) デスモプレシン錠 400 μg	FE 992026 CS020 (海外) デスモプレシン口腔内崩壊錠 240μg
AUC_{inf}（pg·h/mL）	79.13	77.2	79.0
AUC_t（pg·h/mL）	63.07	71.8	73.2
C_{max}（pg/mL）	16.01	20.8	18.0
t_{max} (h)	1.5	1.0	1.5
$t_{1/2}$ (h)	3.08	3.2	3.2

高齢者の健康な男性を対象にデスモプレシン錠 200 μg 又はデスモプレシン注射剤 2 μg を用いた海外第 I 相試験（45A07-39）では、高齢者のデスモプレシン錠の生物学的利用能は夜間投与が 0.083%、午前投与が 0.079%であり、午前投与・午後投与の間に生物学的利用能に差は認められなかったものの、他の臨床試験で報告された非高齢者の他の生物学的利用能の 0.16%と比較し（RG84063-102）、低い傾向が認められた（表 2.5-4）。試験及び用量が異なり厳密な比較は困難であるが、45A07-39 試験で認められたデスモプレシン錠 200 μg の経口投与時の AUC_t は、前述の MICP98-1 試験と比較し低い傾向にあった。上述の薬物動態パラメータを用いた比較では、高齢者と非高齢者に大きな差は認められなかった。

表 2.5-4　　高齢者・非高齢者　生物学的利用能の比較

	45A07-39 （海外）高齢者		RG-84063-102 （海外）非高齢者
薬物動態パラメータ	夜間	昼間	
IV AUC_t（pg·h/mL）[a]	283.72	268.63	190[b]
PO AUC_t（pg·h/mL）[a]	22.92	21.27	30.5[b]
F (%)	0.083	0.079	0.16

0 コンパートメントモデルを用いた薬物動態パラメータ
a：算術平均
b: $AUC_{0\text{-}16}$

2.5.3.2.2　　腎機能障害

健康成人並びに軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者を対象に、デスモプレシン 2 μg 静脈内単回投与時の腎機能障害の薬物動態への影響を検討した海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（FE 992026 CS001）では、腎機能が正常である被験者の AUC_t は 186.1 pg·h/mL であったのに対し、軽度、中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者では、それぞれ 280.8、453.3 及び 681.5 pg·h/mL であり、腎機能障害の重篤度に従って AUC_t が増加した。また、健康被験者の $t_{1/2\lambda 2}$ は 2.77 時間、CL は 9.57 L/h であったのに対し、軽度、中等度及び高度の腎機能障害被験者では $t_{1/2\lambda 2}$ は 3.99、6.57 及び 8.74 時間、CL は 6.34、3.92 及び 2.61 L/h であり、健康被験者と比較して腎機能障害重症度のすべての被験者で腎クリアランスの低下が認められた（表 2.5-5）。

以上より、中等度及び高度の腎機能障害患者では、健常者と比較して明らかなクリアランスの低下が認められたことから、腎機能障害の程度はデスモプレシンの薬物濃度に影響を与えると考えられた。なお、これらの腎機能障害患者の薬物動態の結果については、中枢性尿崩症を効能・効果とした製造販売承認申請にかかわる申請資料に示した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。

表 2.5-5　　健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

腎機能障害群	統計量	AUC_t[a] pg•h/mL	C_{max}[a] pg/mL	$t_{½λ1}$[b] h	$t_{½λ2}$[b] h	CL[a] L/h	V_1 L	V_Z L	V_{ss} L	f_1[c]	f_2[c]
正常	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	平均値	186.1	108.4	0.32	2.77	9.57	15.27	40.25	32.00	0.23	0.77
	SD	64.1	28.6	-	-	3.3	3.51	10.71	7.78	0.05	0.05
	範囲	-	-	0.23-0.80	2.26-4.39	-	-	-	-	-	-
軽度	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	280.8	127.5	0.33	3.99	6.34	14.52	37.48	32.37	0.15	0.85
	SD	31.7	29.0	-	-	0.72	4.04	6.21	5.90	0.04	0.04
	範囲	-	-	0.26-0.44	3.25-5.02	-	-	-	-	-	-
中等度	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	平均値	453.3	111.3	0.33	6.57	3.92	16.35	40.31	37.06	0.09	0.91
	SD	174.7	44.9	-	-	2.08	8.54	17.64	17.07	0.03	0.03
	範囲	-	-	0.22-1.11	4.65-7.84	-	-	-	-	-	-
高度	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	681.5	116.4	0.36	8.74	2.61	14.85	34.42	32.48	0.06	0.94
	SD	226.1	22.5	-	-	0.78	2.19	6.45	6.18	0.02	0.02
	範囲	-	-	0.27-0.68	6.66-14.31	-	-	-	-	-	-

a： 幾何平均
b： 調和平均
c： f1：第一相における薬物消失割合、　f2：第二相における薬物消失割合

2.5.3.2.3　　性差

日本人健康成人男性及び女性を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg 投与時の食事の影響及び性差の影響を検討した国内第 I 相試験（000032）では、男性被験者での空腹時の AUC_t は 40.91 pg·h/mL、C_{max} は 13.79 pg/mL、t_{max} は 1.203 時間及び $t_{1/2}$ が 2.134 時間、女性被験者での AUC_t は 34.55 pg·h/mL、C_{max} は 13.06 pg/mL、t_{max} は 1.406 時間及び $t_{1/2}$ が 2.175 時間であった（表 2.5-6）。

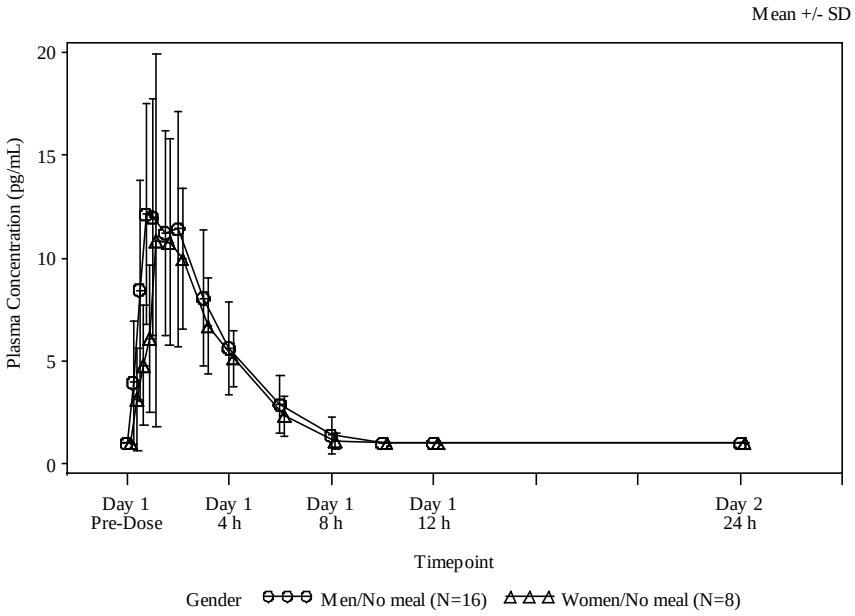


図 2.5-2　　薬物動態に対する性差の影響　血漿中濃度推移

表 2.5-6　　薬物動態に対する性差の影響　薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	試験パート	性別	投与	N	平均値	SD	中央値	最小値-最大値	幾何平均値 [a]	CV%
AUC_{inf} (pg·h/mL)	1	男	空腹時	15	54.57	21.18	56.06	26.2 - 102	50.93	40.04
	2	女	空腹時	7	46.13	12.89	43.42	31.1 - 69.0	44.68	27.59
AUC_t (pg·h/mL)	1	男	空腹時	16	44.94	19.83	44.07	18.9 - 86.4	40.91	47.93
	2	女	空腹時	8	36.19	12.54	34.51	24.5 - 62.4	34.55	32.52
C_{max} (pg/mL)	1	男	空腹時	16	14.89	5.951	13.35	7.00 - 25.4	13.79	42.62
	2	女	空腹時	8	14.29	7.274	12.65	7.55 - 30.8	13.06	45.41
t_{max}(h)	1	男	空腹時	16	1.203	0.6206	1.000	0.750 - 3.00	-	-
	2	女	空腹時	8	1.406	0.4617	1.500	0.750 - 2.00	-	-
λ_z(1/h)	1	男	空腹時	15	0.3249	0.05547	0.3172	0.246 - 0.417	0.3204	17.42
	2	女	空腹時	7	0.3186	0.08814	0.3152	0.208 - 0.486	0.3089	27.12
$t_{1/2}$(h)	1	男	空腹時	15	2.194	0.3818	2.185	1.66 - 2.82	2.134	-
	2	女	空腹時	7	2.312	0.6019	2.199	1.43 - 3.33	2.175	-

a：$t_{1/2}$は幾何平均値に代えて調和平均値で表示.

2.5.3.3 外因性要因の薬物動態に及ぼす影響

2.5.3.3.1 食事

日本人健康成人男性及び女性被験者を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 µg 投与時の食事の影響及び性差の影響を検討した国内第 I 相試験（000032）では、空腹時に経口投与したデスモプレシンの血漿中濃度は速やかに上昇し、平均 C_{max}13.79 pg/mL、t_{max}1.203 時間でピークに達し、平均 AUC_t は 40.91 pg·h/mL であった。一方、食後投与によるデスモプレシンの血漿中濃度の上昇は緩徐で、平均 C_{max} は 3.864 pg/mL で、空腹時投与に比べて減少し、t_{max} は 2.350 時間へと遅延した。食後投与での平均 AUC_t は 12.03 pg·h/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は、空腹時 2.134 時間に比べて食後 3.819 時間であり、約 2 時間遅延した（表 2.5-7）。

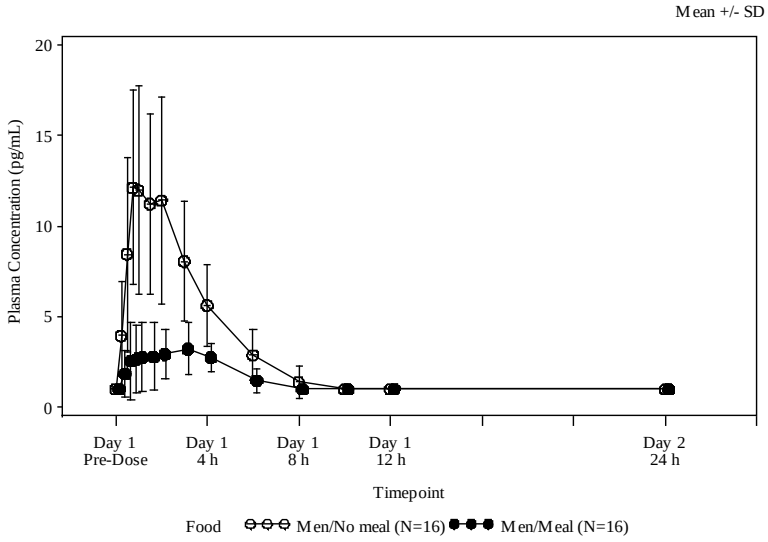


図 2.5-3 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態に対する食事の影響（平均血中濃度±標準偏差）

表 2.5-7　　デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態に対する食事の影響

薬物動態パラメータ	試験パート	性別	治験薬投与	N	平均値	SD	中央値	最小値－最大値	幾何平均値 [a]	CV%
AUC_{inf} (pg·h/mL)	パート 1	男性	空腹時	15	54.57	21.18	56.06	26.2 - 102	50.93	40.04
		男性	食後	6	34.16	7.963	36.43	19.6 - 42.7	33.21	28.09
	パート 2	女性	空腹時	7	46.13	12.89	43.42	31.1 - 69.0	44.68	27.59
AUC_t (pg·h/mL)	パート 1	男性	空腹時	16	44.94	19.83	44.07	18.9 - 86.4	40.91	47.93
		男性	食後	16	12.03	8.970	11.40	0 - 27.9	9.067	136.4
	パート 2	女性	空腹時	8	36.19	12.54	34.51	24.5 - 62.4	34.55	32.52
C_{max} (pg/mL)	パート 1	男性	空腹時	16	14.89	5.951	13.35	7.00 - 25.4	13.79	42.62
		男性	食後	16	3.899	1.974	3.570	0 - 8.24	3.864	40.53
	パート 2	女性	空腹時	8	14.29	7.274	12.65	7.55 - 30.8	13.06	45.41
t_{max} (h)	パート 1	男性	空腹時	16	1.203	0.6206	1.000	0.750 - 3.00	-	-
		男性	食後	15	2.350	1.267	3.000	0.500 - 4.00	-	-
	パート 2	女性	空腹時	8	1.406	0.4617	1.500	0.750 - 2.00	-	-
λ_z (1/h)	パート 1	男性	空腹時	15	0.3249	0.05547	0.3172	0.246 - 0.417	0.3204	17.42
		男性	食後	6	0.1815	0.06532	0.1922	0.106 - 0.244	0.1711	40.02
	パート 2	女性	空腹時	7	0.3186	0.08814	0.3152	0.208 - 0.486	0.3089	27.12
$t_{1/2}$ (h)	パート 1	男性	空腹時	15	2.194	0.3818	2.185	1.66 - 2.82	2.134	-
		男性	食後	6	4.313	1.668	3.816	2.84 - 6.57	3.819	-
	パート 2	女性	空腹時	7	2.312	0.6019	2.199	1.43 - 3.33	2.175	-

a：$t_{1/2}$ は幾何平均値に代えて調和平均値で表示.,-: t_{max} は幾何平均値と CV%を省略し、$t_{1/2}$ は CV%.を省略

以上より、食事はデスモプレシンの吸収を緩慢にし、血中濃度推移に影響を及ぼすものと考えた。

2.5.3.3.2　　薬物相互作用

外国人健康成人を対象に、ロペラミド及びエリスロマイシンとデスモプレシンを経口投与した際の薬物相互作用を検討した海外第 I 相試験（MICP96-1）では、ロペラミド投与後、デスモプレシンの AUC は 90.4 pg·h/mL から 280.0 pg·h/mL へと 3.1 倍に、また C_{max} が 25.4 pg/mL から 58.4 pg/mL へと 2.3 倍に増加した。また、エリスロマイシン投与後、デスモプレシンの AUC は 90.4 pg·h/mL から 70.4 pg·h/mL に、C_{max} は 25.4 pg/mL から 19.2 pg/mL になり、大きな変化は認められなかった。

ロペラミドとデスモプレシンの経口投与時に認められた薬物相互作用の結果から、デスモプレシン口腔内崩壊錠もロペラミド投与による薬物相互作用の影響を受けるものと考えた。一方、エリスロマイシンによる薬物相互作用の影響は小さいものと考えた。

また、これらの薬物相互作用の結果については、中枢性尿崩症を効能・効果とした製造販売承認申請にかかわる申請資料に示した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］

2.5.3.4　　夜間頻尿患者における薬力学の検討

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）は、55 歳以上 76 歳未満の夜間頻尿患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50 及び 100 μg の多施設共同無作為化並行群間プラセボ対照二重盲検比較試験であり、水負荷下での単回投与時の薬力学的検討及び 28 日間反復投与による有効性及び安全性を検討した。

水負荷下の尿浸透圧が 200 mOsm/kg より高い作用持続時間は、用量の増加とともに延長し、デスモプレシン 10、25、50 及び 100 µg 群の平均作用持続時間は、それぞれ 0.09、2.00、3.45 及び 5.74 時間であった（表 2.5-8）。

表 2.5-8　　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
N	23	23	22	21	21
Mean (h)	0.00	0.09	2.00	3.45	5.74
SD	0.00	0.32	3.56	2.88	2.99
t 検定	-	p=0.211	p=0.010	p<0.001	p<0.001

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 8］から引用

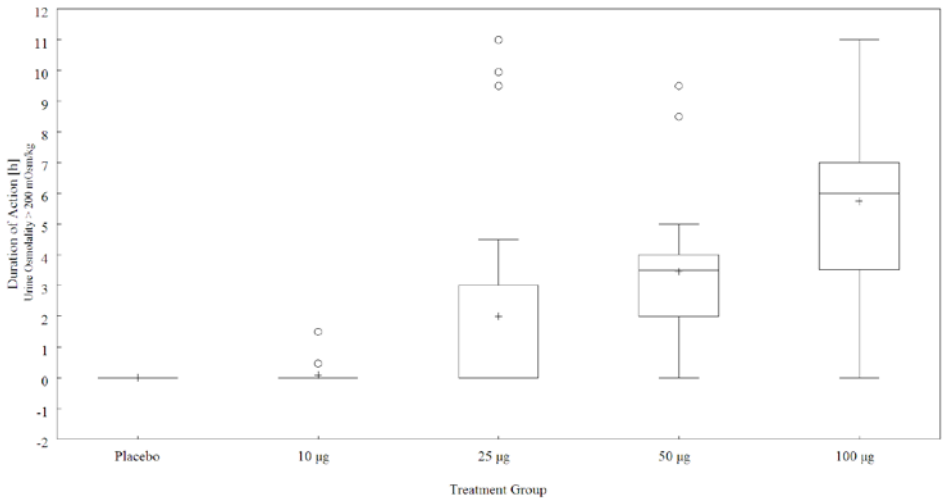


図 2.5-4　　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）

性別に検討した結果、男性被験者の 25、50 及び 100 µg の平均作用持続時間は、それぞれ 0.14、1.00、2.40 及び 5.90 時間であり、女性被験者の平均作用持続時間は、それぞれ 0.04、3.00、4.41 及び 5.59 時間であった。男性被験者は 50 µg 群から、女性被験者は 25 µg 群からプラセボに対し有意に延長し、作用持続時間において性差が認められた（表 2.5-9、表 2.5-10）。また、作用持続時間（尿浸透圧が 200 mOsm/kg より高い時間と定義）と夜間排尿回数との間に緩やかな相関関係が認められた。

表 2.5-9　　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
N	11	11	11	10	10
Mean (h)	0.00	0.14	1.00	2.40	5.90
SD	0.00	0.45	3.32	3.08	3.30
t 検定	-	p=0.329	p=0.329	p=0.018	p<0.001

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9］から引用

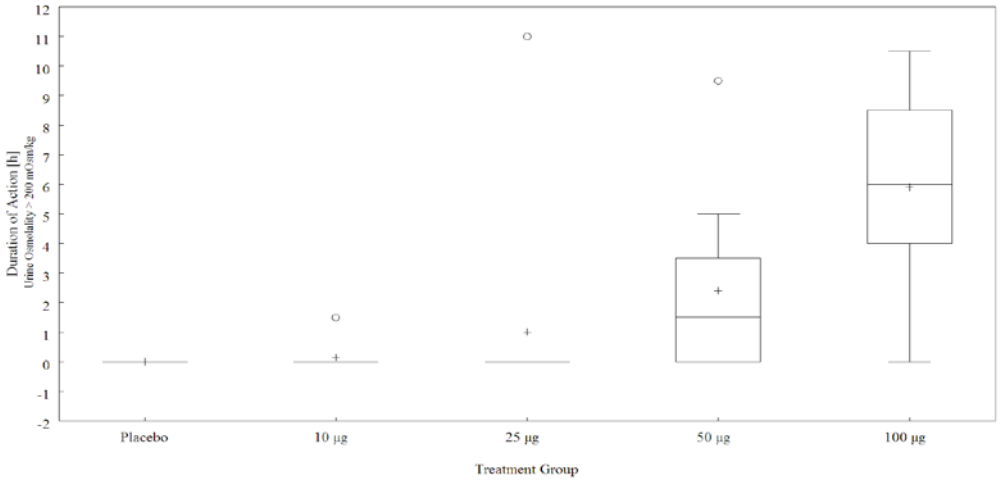


図 2.5-5　　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）

表 2.5-10　　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）

	投与群				
	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
N	12	12	11	11	11
Mean (h)	0.00	0.04	3.00	4.41	5.59
SD	0.00	0.13	3.66	2.44	2.84
t 検定	-	p=0.328	p=0.010	p<0.001	p<0.001

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10］から引用

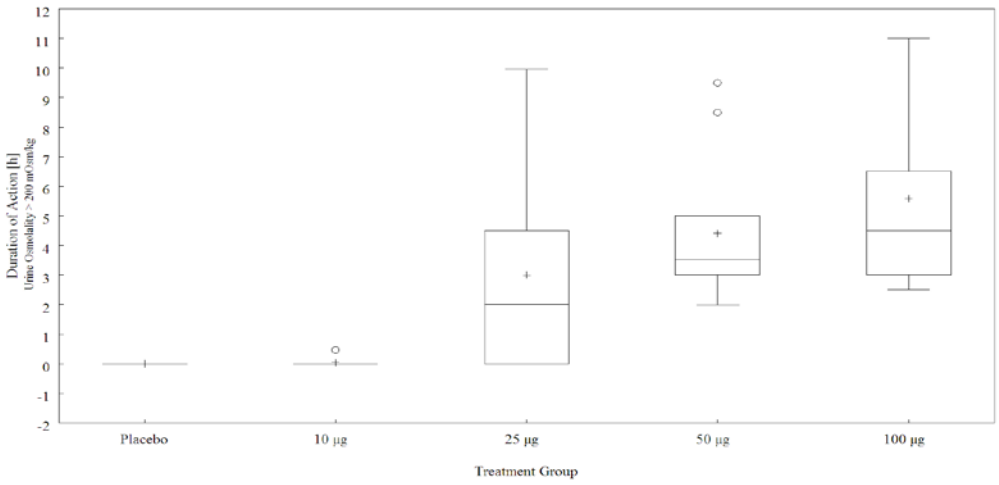


図 2.5-6　　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）

尿浸透圧-時間曲線下面積（AUC_{osm}）も用量の増加とともに増加し、プラセボ群 0.00 mOsm·h/kg、10 µg 群 24.67 mOsm·h/kg、25 µg 群 852.00 mOsm·h/kg、50 µg 群 1551.01 mOsm·h/kg 、100 µg 群 3112.53 mOsm·h/kg であった。性別に検討した結果、男性被験者のプラセボ、10、25、50 及び 100 µg 群の AUC_{osm} は、それぞれ 0.00、41.82、404.20、1015.26 及び 2858.51 mOsm·h/kg であり、女性被験者では、それぞれ 0.00、8.94、1299.80、2038.05 及び 3343.46 mOsm·h/kg であった。女性被験者においてより低用量から AUC_{osm} の増加が認められており、性差が認められた。

水負荷下の単回投与後の尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分未満を示す時間の平均値も用量の増加とともに延長し、プラセボ群 0.41 時間、10 µg 群 1.67 時間、25 µg 群 3.50 時間、50 µg 群 6.05 時間、100 µg 群 8.20 時間であった。性別に検討した結果、男性被験者のプラセボ、10、25、50 及び 100 µg 群の平均作用持続時間は、それぞれ 0.09、1.14、2.14、4.85 及び 8.32 時間であり、女性被験者では、それぞれ 0.71、2.16、4.86、7.13 及び 8.08 時間であった。女性において、より低用量から尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分未満を示す時間の延長が認められており、性差が認められた。

尿量-時間曲線下面積（$AUC_{urine\ prod}$）においては、プラセボ群 59.34 h·mL、10 µg 群 214.24 h·mL、25 µg 群 297.17 h·mL、50 µg 群 522.99 h·mL、100 µg 群 537.08 h·mL であり、用量の増加とともに増大した。男性被験者のプラセボ、10、25、50 及び 100 µg 群の $AUC_{urine\ prod}$ は、それぞれ 16.82、176.82、246.93、527.62 及び 723.24 h·mL であり、女性被験者ではそれぞれ、98.31、248.55、347.41、518.78 及び 366.43 h·mL であった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25 及び 10 µg の投与により、水負荷下の尿浸透圧が 200 mOsm/kg より高い作用持続時間が延長し、また、AUC_{osm} の増加、尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分未満を示す時間の増加、$AUC_{urine\ prod}$ の増加が認められ、デスモプレシンが尿の産生量を減少させ抗利尿効果を示す薬理作用が確認された。また、これらのデスモプレシンの薬力学的な効果において、性差が認められた。

2.5.3.5 臨床薬理のまとめ

日本人健康成人男性を対象に実施したデスモプレシン口腔内崩壊錠の国内第 I 相試験（FE992026 CS32）において、デスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg の単回投与時の薬物動態を評価した。デスモプレシン口腔内崩壊錠 60 μg のデスモプレシンは、速やかに吸収され投与後 4 時間までに消失し、t_{max} は 0.71 時間、$t_{1/2}$ は 1.63 時間であった。また各投与群の AUC_t 及び C_{max} において用量比例性が認められた。服薬後速やかに吸収され、起床前には消失するというデスモプレシンの血中濃度推移は、夜間頻尿治療薬として適切なものであると考えた。

高齢者男性を対象に実施した海外第 I 相試験 MICP98-1 の結果、デスモプレシン錠 400 μg 単回経口投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} は、先に実施した非高齢者対象の海外第 I 相試験（FE 992026 CS020）と類似していた。このことから、年齢が薬物動態に与える影響は少ないと考えた。一方、デスモプレシン 2 μg 静脈内単回投与時の腎機能障害患者を対象にした海外第 I ／Ⅱ相試験（FE 992026 CS001）では、腎機能障害の重篤度に従って AUC_t が増加し、$t_{1/2\lambda 2}$ の延長、CL の低下が認められた。デスモプレシンは主に尿中に排泄されることから、腎機能障害の程度は、特にその程度が中等度及び高度の場合においては、デスモプレシンの薬物動態に影響を与えると考えた。

日本人健康成人男性及び女性被験者を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg 投与時の性差及び食事の影響を検討した国内第 I 相試験（000032）では、男性被験者と女性被験者の間で AUC_t 及び C_{max} において大きな差は認められなかった。

食事の影響を検討した国内第 I 相試験（000032）では、空腹時の経口投与と比較し、食後投与によるデスモプレシンの血漿中濃度の上昇は緩徐で、C_{max} 及び AUC_t は低下した。このことから、食後投与はデスモプレシンの吸収を緩慢にし、血中濃度推移に影響を及ぼすものと考えた。

日本人夜間頻尿患者を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50、及び 100 μg の用量反応関係を探索した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、水負荷下で 30 分毎に採尿を行い、抗利尿効果を検討した。その結果、尿浸透圧が 200 mOsm/kg より高い作用持続時間の延長、AUC_{osm} の増加、尿排泄速度が 0.12 mL/kg/分未満を示す時間の増加、$AUC_{urine\ prod}$ の増加が認められ、デスモプレシンが尿の産生量を減少させ抗利尿効果を示す薬理作用が確認された。また、水負荷下の尿浸透圧が 200 mOsm/kg より高い作用持続時間等のデスモプレシンの薬力学的な効果において性差が認められた。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、用量反応性を検討した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）について示し、有効性の結果として、試験デザインが類似し比較可能な、国内試験（000029、000030、000129、000130）及び海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）について、主な有効性の評価項目である夜間排尿回数、就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量、夜間多尿指数及び患者報告アウトカムの結果を示し本剤の有効性を評価した。

また評価項目が同じ試験の結果のメタ解析を行うことにより、多くの被験者データを用いてよりエビデンスの高い結果に基づいて本剤の有効性を評価することが可能となることから、女性を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析、及び男性を対象に実施した 000030 試験及び 000130

試験のメタ解析を行い、本剤の有効性を事後的に検討し考察した。さらに、本剤の長期投与時の有効性について、国内第Ⅲ相試験（000131）の結果を用いて評価した。

2.5.4.1　有効性評価に用いた試験の概要

夜間頻尿に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性は、男性及び女性の夜間頻尿患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、男性の夜間頻尿患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000030）、国内第Ⅲ相試験（000130）、男性及び女性の夜間頻尿患者を対象とした長期投与試験である国内第Ⅲ相試験（000131）の 4 試験、男性の夜間頻尿患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）を評価試験として評価した。また、女性の夜間頻尿患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000029）、国内第Ⅲ相試験（000129）、女性の夜間頻尿患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）、男性及び女性の夜間頻尿患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（FE 992026 CS29）、FE 992026 CS29 試験の継続長期投与試験（FE 992026 CS31）の 5 試験を参考試験とした。

本項の有効性の概括評価では、評価試験である国内試験 4 試験及び海外試験 1 試験の結果を主に提示し、参考試験である女性の夜間頻尿患者を対象とした国内試験 2 試験、海外試験 1 試験の結果も合わせて提示した。

2.5.4.2　対象患者

国内で実施した第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び第Ⅲ相試験（000129、000130）は、一晩に 2 回以上の夜間の排尿が認められた成人の男性及び女性の夜間頻尿患者を対象とした。夜間頻尿診療ガイドラインによると、夜間排尿回数は「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である」と国際禁制学会より定義されるとしているが、夜間頻尿は「本人または介護者が治療を希望している」ことが必要で通常 2 回未満は正常とみなされるとのことから(5)、2 回以上の夜間の排尿が認められた成人を本剤の治療の対象とした。

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）の対象集団は、連続する 3 日間において一晩当たり平均 2 回以上の夜間排尿回数が認められ、血清 Na 値が基準値範囲内を示している 55 歳以上 76 歳未満の男性及び女性の夜間頻尿患者とした。国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）では、連続する 3 日間に毎晩 2 回以上の夜間排尿回数が認められる 20 歳以上の夜間頻尿患者とした。国内第Ⅲ相試験（000129、000130）では、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）のサブグループ解析、海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）のサブグループ解析の結果、並びに本剤の作用機序に基づき、本剤の対象患者は夜間多尿を伴う夜間頻尿患者が適切であると考え、国内第Ⅲ相試験の対象は、3 日間の夜間排尿回数が 2 回以上で、かつ、少なくとも一晩あたり 2 回以上の夜間排尿回数を有し、夜間多尿指数が 33%以上で定義される夜間多尿の患者とした。「夜間頻尿診療ガイドライン」では、若年者は夜間多尿指数 20%以上の患者が夜間多尿とされているが、夜間多尿指数 33%未満の患者の夜間頻尿の原因が夜間の過剰な尿生成によるものでない可能性があり、本試験の対象から除外した。また、国内第Ⅲ相試験では、プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期を設定し、飲水行動指導による生活改善を行ったにもかかわらず、3 日間の平均夜間排尿回数が 2 回以上である患者、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度で 2 点以上（ある程度感じる～非常に感じる）で定義される、夜間頻尿により困窮している患者を対象とし、女性及び男性患者でそれぞれ 000129 試験及び 000130 試験を実施した。

国内第Ⅱ相試験、国内後期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験では、間質性膀胱炎（IC）、規定した基準を超える OAB や BPH、重度の腹圧性尿失禁などの泌尿器疾患、心疾患、コントロール不良の高血圧症や糖尿病を有する患者を除外し、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する本剤の有効性評価に及ぼす影響

を除いた。心因性又は習慣的多飲症（24 時間尿量>2.8 L）、低ナトリウム血症（血清 Na 値 <135 mmol/L）、又は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）を合併している患者を除外し低ナトリウム血症の発症リスクを回避することとした。

長期投与試験である国内第Ⅲ相試験（000131）では、000129 及び 000130 試験を完了した患者に加え、新たに夜間多尿を伴う夜間頻尿患者を組み入れることとし、新たに組み入れる患者は 000129 及び 000130 試験の基準に準じた。

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）では、連続 3 日間において、毎晩 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者を夜間頻尿患者を対象とした。海外試験においても夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する本剤の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる泌尿器疾患、心疾患及び肝胆道疾患を有する患者、重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する患者、若しくはその既往のある患者低ナトリウム血症の発症リスクが増大すると考えらえる心因性又は習慣的多飲症、低ナトリウム血症、又は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）を合併している患者も除外した。

2.5.4.3 試験デザイン

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）は、本剤 100、50、25 及び 10 μg の用量反応関係を探索し、有効性を検討するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とし、前観察期及び第 1 投与期及び第 2 投与期から構成した。前観察期（投与前 21～4 日）に連続する 3 日間で、被験者は排尿状況及び睡眠状況を記録し、第 1 投与期では、被験者を 5 投与群のいずれかに無作為に割付け、治験薬単回投与後の用量反応関係を検討し、治験薬の抗利尿効果を評価するため、被験者に水負荷を実施し、30 分毎に採尿を行った。第 2 投与期では臨床効果を評価するため 2～4 日の washout 期間を設け、第 1 投与期と同一の用量を 28 日間投与した。第 1 投与期では水負荷下で治験薬を、第 2 投与期では毎晩就寝の 1.5 時間前に治験薬を水なしで服用することとした。

国内後期第Ⅱ相試験（000029）では、女性の夜間頻尿患者に対する本剤 25、10 μg の有効性を検討するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。前観察期（投与前 21～4 日）に連続する 3 日間で、被験者が自宅で排尿－睡眠日誌を記録後、適格な被験者を 3 投与群のいずれかに、年齢を層別して無作為に割付けた。投与期間を 12 週間とし、被験者は、1 日 1 回就寝約 1 時間前に、治験薬を服用することとした。同様に、国内後期第Ⅱ相試験（000030）では男性の夜間頻尿患者に対する本剤 50、25 μg の有効性を検討するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とし、000029 試験と同じ試験デザインで実施した。

国内第Ⅲ相試験（000129）では、女性の夜間頻尿患者に対する本剤 25 μg の有効性を検証するため、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験とし、プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期から二重盲検期に移行した。プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期に被験者は、1 日 1 回就寝約 1 時間前にプラセボ口腔内崩壊錠を 1 週間服用することとした。飲水行動指導に基づく生活改善、3 日間の排尿日誌を記録後、選択基準及び除外基準に合致した被験者を 2 投与群のいずれかに、年齢を層別して、無作為に割付けた。二重盲検期では、被験者は、1 日 1 回就寝約 1 時間前に治験薬を 12 週間服用することとした。同様に、国内第Ⅲ相試験（000130）は、男性の夜間頻尿患者に対する本剤 50、25 μg の有効性を検討するため、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験とし、000129 試験と同じ試験デザインで実施した。

長期投与試験である国内第Ⅲ相試験（000131）では、本剤を長期投与した際の長期有効性を評価するため 000129 試験又は 000130 試験を完了した夜間頻尿患者及び新たな夜間頻尿患者を組み入れることとした。女性被験者への投与量は本剤 25 μg の 1 用量のみであるため、非盲検で実施した。000129 試験から継続参加する女性被験者のうち、本剤 25 μg を服用していた被験者は継続して服用し、プラセボを服用していた女性被験者は本剤 25 μg へ切替えて服用した。新たに組み入れらた女性被験者は本剤 25 μg を服用することとした。男性被験者に対しては、本剤 50 及び 25 μg の 2 用量を用いるため、000130 試験から継続参加する男性被験者のうち、本剤 50 又は 25 μg を服用していた被験者はその無作為割付を継続し同用量を服用し、プラセボを服用していた被験者は再割付され、二重盲検法に従って本剤 50 又は 25 μg のいずれかを服用した。新たに組み入れた男性被験者は、非盲検で本剤 50 μg を服用することとした。本試験の投与期間は、000129 試験及び 000130 試験からの継続例は最長 40 週間、新たに組み入れる被験者は 52 週間とした。

なお、000131 試験では割付エラーが発生し、000131 試験に参加している 503 例の被験者のうち、25 μg 群 42 例、50 μg 群 43 例の計 85 例が当初の計画と異なった用量の治験薬の投与が行われた。治験薬割付エラーが認められた被験者については、25/50 μg 群（000130 試験で 25 μg 群、長期投与移行時に 50 μg 群に割付けされた被験者）及び 50/25 μg 群（000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割付けされた被験者）の用量群を設け、割付エラーが認められていない 25 μg 群又は 50 μg 群とは別に評価した。

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）は、女性の夜間頻尿患者に対する本剤 25 μg の有効性を検証するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とし、前観察期に 3 日間の排尿日誌を記録後、適格であった被験者を 2 投与群のいずれかに無作為に割付けた。二重盲検期では、被験者は毎晩、就寝する約 1 時間前に治験薬を 12 週間服用することとした。海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）は、第 1 投与期（二重盲検期）及び第 2 投与期（継続投与期）で構成し、第 1 投与期では男性の夜間頻尿患者に対する本剤 75、50 μg の有効性を検証するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とし、FE 992026 CS40 試験と同じ試験デザインで実施した。また、第 2 投与期は男性の夜間頻尿患者に対する本剤 100 μg の有効性を検討するため多施設共同、非盲検試験とし、4 週間投与した。

デスモプレシンによる低ナトリウム血症をモニタリングするため、国内及び海外試験に共通する手順として、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施し、血清 Na 値が 130 mmol/L 以下となった場合は、被験者に来院を依頼し追加検査及び診察を行い、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった場合は、被験者に治験薬服薬中止を指示し、速やかに試験を中止することとした。また、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130、000131）では、試験期間中に脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 100 pg/mL を上回った場合、心因性又は習慣的多飲症により 24 時間尿量が 2.8 L を上回った場合にも試験を中止することとした。

2.5.4.4 有効性評価項目

国内試験 6 試験、及び海外 2 試験の主要評価項目、副次評価項目、主な探索的評価項目について示した。国内試験及び海外試験の評価項目及び評価時期を表 2.5-11 に示した。

表 2.5-11　主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目と評価時期

	国内試験						海外試験	
	CS36	000029	000030	000129	000130	000131	FE 992026 CS40	FE 992026 CS41
平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量 [a]	4 週時点	12 週間	12 週間	12 週間	12 週間	―	12 週間 [a]	12 週間 [a]
平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量 [b]	―	1, 4, 8, 12 週時点	1, 4, 8, 12 週時点	12 週時点	12 週時点	12, 24, 40, 52 週時点	1, 4, 8, 12 週時点 [d]	1, 4, 8, 12 週時点 [d]
一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合 [c]	―	―	―	12 週間	12 週間	―	―	―
夜間排尿回数が 1 回以下となった夜の割合 [c]	―	―	―	12 週間	12 週間	―	―	―
就眠後第一排尿までの平均時間のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	12 週間 1, 4, 8, 12 週時点	12 週間 1, 4, 8, 12 週時点	12 週時点 12 週間	12 週時点 12 週間	12, 24, 40, 52 週時点	1, 4, 8, 12 週時点 [d]	1, 4, 8, 12 週時点 [d]
就眠後第一排尿までの時間が 180 分、240 分、270 分に至った被験者の割合 [c]	―	―	―	12 週間	12 週間	―	―	―
33%反応例の割合 [b]	―	12 週間	12 週間	―	―	―	12 週間 [a] 1, 4, 8, 12 週時点 [d]	12 週間 [a] 1, 4, 8, 12 週時点 [d]
平均総睡眠時間のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	―	―	―	―	―	―	―
平均昼間排尿回数のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	―	―	―	―	―	―	―
平均 24 時間排尿回数のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	―	―	―	―	―	―	―
平均夜間尿量のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	1, 4, 8, 12 週時点	1, 4, 8, 12 週時点	12 週時点 12 週間	12 週時点 12 週間	12, 24, 40, 52 週時点	4, 12 週時点 [e]	4, 12 週時点 [e]
平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	―	―	―	―	―	12 週時点	12 週時点

表 2.5-11　主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目と評価時期（続き）

	国内試験						海外試験	
	CS36	000029	000030	000129	000130	000131	FE 992026 CS40	FE 992026 CS41
体重当たりの平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	－	－	－	－	－	－	－
平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量 [b]	4 週時点	1, 4, 8, 12 週時点	1, 4, 8, 12 週時点	12 週時点 12 週間	12 週時点 12 週間	12, 24, 40, 52 週時点	－	－
睡眠の質のベースラインからの変化（睡眠評価尺度）[b]	－	1, 4, 8, 12 週時点	1, 4, 8, 12 週時点	－	－	－	1, 4, 8, 12 週時点 [c]	1, 4, 8, 12 週時点 [c]
夜間頻尿による健康に関する QOL（N-QoL）のベースラインからの変化（N-QoL 質問票）[b]	4 週時点	12 週時点	12 週時点	12 週時点 12 週間	12 週時点 12 週間	12, 24, 40, 52 週時点	4, 12 週時点 [c]	4, 12 週時点 [c]
睡眠に関連する QOL のベースラインからの変化（PSQI）[b]	4 週時点	－	－	－	－	－	－	－
不眠重症度指数のベースラインからの変化 [b]	－	－	－	12 週時点 12 週間	12 週時点 12 週間	12, 24, 40, 52 週時点	－	－
困窮度のベースラインからの変化（Hsu5 段階リッカート困窮度尺度）[b]	－	－	－	12 週時点 12 週間	12 週時点 12 週間	12, 24, 40, 52 週時点	－	－
仕事の生産性のベースラインからの変化量（WPAI）	－	－	－	－	－	－	12 週時点 [c]	12 週時点 [c]

評価時期は、投与 12 週間の場合は 12 週間、投与後 12 週時点の場合は 12 週時点と記載した。
－：評価項目として設定しなかった。a：主要評価項目、b：副次評価項目、c：探索的評価項目、d：12 週時点は副次評価項目、1,4,8 週時点は探索的評価項目、e：12 週時点は副次評価項目、4 週時点は探索的評価項目、

2.5.4.4.1　主要評価項目

国内試験（000029、000030、000129、000130）及び海外試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）では、主要評価項目は、平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量とした。海外の臨床試験が開始された 2000 年代前半から、平均夜間排尿回数の変化量は夜間排尿の複数の臨床試験における標準的な有効性主要評価項目であり(27) (28)、ベースラインからの夜間排尿回数の変化量を本剤の有効性の主要評価項目として採用した。夜間排尿回数は、泌尿器領域で標準的に使用されている排尿日誌(29)を用いて被験者が日々の排尿行動を記録した。被験者は治験期間を通じ、スケジュールで規定された Visit 前の連続する 3 日間の排尿行動を自己モニタリングし、24 時間排尿日誌を記録するよう指示を受けた。。連続する 3 日間の排尿日誌は 7 日間の日誌と同程度に効果があり、正確性もより優れている可能性が示されている(31)。

排尿日誌に記録された夜間排尿回数を用いて、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）では投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目とした。また、海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）でも投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目とした。

一方、主要評価項目で設定した平均夜間排尿回数を用いて薬剤の有効性を評価することについては、夜間頻尿治療薬の効果の臨床的意義を捉えにくいという問題がある。このことから、臨床的に意味のある一定以上の効果を認めた被験者の割合を用いたレスポンダー解析を事前に計画し、臨床的意義の観点から本剤の有効性を評価することとした。

レスポンダーの定義である「夜間頻尿治療薬の臨床的に意味のある効果」については、「夜間排尿回数が少なくとも 2 回認められた場合は健康関連の QOL の低下に至るが、夜間排尿回数が 1 回の場合は健康関連の QOL の障害になっていないことが多く夜間頻尿とみなさない」という報告(32)、あるいは、「夜間頻尿は本人または介護者が治療を希望していることが必要で、患者本人の QOL の障害になっていない状況では医療上の問題とならないことから、通常は 2 回未満が正常とされている」との報告があることから(47)、「一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合」を、国内第Ⅲ相試験（000129 及び 000130）のレスポンダーの定義とした。

なお、一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下となった被験者（レスポンダー）とそうでない被験者（ノンレスポンダー）との間に臨床的な意味のある差が存在することを確認するために、第Ⅲ相試験の副次評価項目である夜間頻尿患者の健康に関する指標の N-QoL の改善率を用いて事後的に検討した。その結果、レスポンダーの多くが、ノンレスポンダーと比較し、より高い N-QoL の改善を示していることが確認され、またレスポンダーの多くが臨床的意義があるとされる N-QoL の 5 ポイント以上の改善を示した(17)(26)(27)。これらのことから、国内第Ⅲ相試験で計画したレスポンダー解析は、臨床的意義を考慮した夜間頻尿の改善における本剤の有効性の評価方法として妥当であると考えた。

2.5.4.4.2　副次評価項目

国内試験（000029、000030、000129、000130）及び海外試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）の副次評価項目として、夜間頻尿治療薬としての臨床的意義が評価可能な就眠後の第一排尿までの延長時間、本剤の薬理作用を示す夜間尿量減少量及び夜間多尿指数の減少効果、及び健康に関する QOL に対する改善効果を設定し、本剤の有効性を評価した。

就眠後第一排尿までの時間（最初の連続した睡眠時間）の延長効果は、本剤の治療効果がもたらす最も重要なベネフィットであることから、主要評価項目として設定した平均夜間排尿回数と並ぶ重要な評価項目として、全ての国内試験、海外試験の副次評価項目として設定した。また、深睡眠と呼ばれる stage 3 や stage 4 が多く出現する就寝後の最初の 2 サイクル（180 分）までの時期に覚醒せずに眠れることが質の高い睡眠に重要とされていることから(11)、就眠後第一排尿までの時間が 180 分に至った被験者の割合を用いて本剤の有効性を評価した。なお、就眠後第一排尿までの時間は、就寝（睡眠をとるつもりで床につく）から最初の排尿までの時間と定義した。これらの評価項目の設定の理由については、［2.7.3.1.5 有効性評価項目］に述べた。

また、デスモプレシン口腔内崩壊錠はデスモプレシンの作用により夜間の尿産生量を減少させ夜間排尿回数を減少させる薬剤であることから、直接的な薬理作用が検討可能な夜間尿量を重要な副次評価項目と設定し、本剤の有効性を評価した。夜間多尿指数は、夜間尿量を 24 時間尿量で除して求める夜間多尿の程度を測る指標であるが、夜間の尿産生量の減少効果を反映する評価項目であることから、同様に、有効性の副次評価項目として設定した。

国内及び海外の試験では、健康に関する QOL に対する夜間頻尿の影響を評価するため、夜間頻尿特異的 QoL 質問票（N-QoL 質問票）を使用した。N-QoL 質問票は、睡眠／活力、悩み／心配、全般的な QOL に分類され、13 項目の質問から構成される自己申告型の質問票である。睡眠の質については、各試験によって異なる評価尺度が用いられ、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では PSQI を、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）では睡眠評価尺度を、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）では不眠重症度指数を使用した。また、夜間頻尿による被験者の困窮度を直接測定することを目的に、夜間頻尿の自覚症状変化を評価可能な Hsu5 段階リッカート困窮度尺度を用いて評価した。海外試験では、N-QoL 質問票、睡眠評価尺度による評価に加え、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI 質問票）を用いて仕事の生産性を評価した。

2.5.4.5 有効性の統計手法

2.5.4.5.1 個々の試験の解析

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）で主要評価項目とした投与後 4 週時点の平均夜間頻尿回数におけるベースラインからの変化量について、PPS を対象に、性別を因子、作用持続時間と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（ANCOVA）を用いて本剤の各用量群とプラセボ群を比較した。

国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）で主要評価項目とした投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量について、最大の解析対象集団（FAS）を対象に、ベースラインの夜間排尿回数を共変量、治療薬、Visit、年齢層を固定効果とした、反復測定の共分散分析（ANCOVA）による縦断的解析を用いて本剤の各用量群とプラセボ群を比較した。各用量群の検定の多重性については閉手順により調整し、高用量群がプラセボに対し優位性が示される場合にのみ、低用量のプラセボに対する優位性を有意水準 5%の両側検定にて検定した。

国内第Ⅲ相試験（000129、000130）の主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量について、FAS を対象に、ベースラインの夜間排尿回数を共変量、治験薬、Visit、年齢層、治験薬と Visit の交互作用を固定効果とした、反復測定の ANCOVA による縦断的解析を用いて本剤群とプラセボ群を比較した。複数用量を評価した 000130 試験では、閉手順用いて有

意水準を調整し、高用量群がプラセボに対し優位性が示される場合にのみ、低用量のプラセボに対する優位性を有意水準 5%の両側検定にて検定した。

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）の主要評価項目（コプライマリーエンドポイント）は、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量、及び投与 12 週間の平均夜間排尿回数がベースラインと比較し 33%以上減少した被験者の割合とした。投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量については、FAS を対象に、ベースラインの夜間排尿回数を共変量、治験薬、Visit、年齢層、治験薬と Visit の交互作用を固定効果とした、反復測定の ANCOVA による縦断的解析を用いて本剤群とプラセボ群を比較した。投与 12 週間の平均夜間排尿回数がベースラインと比較し 33%以上減少した被験者の割合については、ベースラインの夜間排尿回数を共変量、治験薬、Visit、年齢層、治験薬と Visit の交互作用を固定効果とした一般化推定方程式（GEE）を用いた反復測定のロジスティック回帰分析を行い、本剤群とプラセボ群を比較した。それぞれの主要評価項目において、有意水準 5%の両側検定によりプラセボに対し優位性が示される場合にのみ、本剤がプラセボに対し優位であるとした。

その他の主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析の詳細は［2.7.3.1.5 有効性評価項目］、［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示す。

2.5.4.6　用量反応性の検討

本項では、評価試験のうち、用量反応関係の探索を主目的に実施した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）の主要な結果を示した。

1　夜間排尿回数

投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、100 μg 群 –1.624 回、50 μg 群–1.589 回、25 μg 群–1.282 回、10 μg 群–1.007 回、プラセボ群–0.735 回であり、プラセボ群との投与群間差は、100 μg 群–0.888 回〔95%CI（–1.426,–0.351）〕、50 μg 群–0.854 回〔95%CI（–1.317,–0.391）〕、25 μg 群–0.547 回〔95%CI（–0.985,–0.108）〕及び 10 μg 群–0.272 回〔95%CI（–0.685,0.141）〕であり 100、50 及び 25 μg 群で、プラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した（それぞれ p=0.001、p<0.001 及び p=0.015）。また、平均夜間排尿回数は投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた（表 2.5-12）。

表 2.5-12　平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（PPS）（FE 992026 CS36）

投与群	最小二乗平均 (回)	95% CI	群間差	95% CI	p 値
プラセボ	-0.735	-1.049,-0.421			
10 μg	-1.007	-1.320,-0.695	-0.272	-0.685,0.141	0.194
25 μg	-1.282	-1.583,-0.981	-0.547	-0.985,-0.108	0.015
50 μg	-1.589	-1.903,-1.274	-0.854	-1.317,-0.391	<0.001
100 μg	-1.624	-1.999,-1.248	-0.888	-1.426,-0.351	0.001

ANCOVA 一対比較
従属変数：投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量
独立変数：性別（男性、女性）、ベースラインの夜間排尿回数、投与群（プラセボ、10、25、50、100 μg）、作用持続時間
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 14］から引用

2　夜間尿量

全被験者の投与後 4 週時点の平均夜間尿量のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 μg 群–333.22±154.05 mL、50 μg 群–295.02±196.71 mL、25 μg 群–209.87±262.89 mL、10 μg 群 –140.68±168.62 mL、プラセボ群–114.70±224.53 mL であった。平均夜間尿量は投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた。性別で層別した場合、男性では 100 及び 50 μg 群で、女性では 100、50 及び 25 μg 群で平均夜間尿量の減少が顕著であった。また、プラセボ群の平均夜間尿量のベースラインからの変化量は男性と比べて女性で大きく減少した（表 2.5-13）。

表 2.5-13　　平均夜間尿量のベースラインからの変化量（PPS）：FE 992026 CS36 試験

	Week	要約統計量	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean (mL)	-114.70	-140.68	-209.87	-295.02	-333.22
		SD	224.53	168.62	262.89	196.71	154.05
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean (mL)	-27.42	-134.50	-93.70	-309.33	-381.77
		SD	248.42	174.70	211.63	214.83	172.01
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean (mL)	-201.97	-145.83	-351.85	-279.11	-289.09
		SD	165.53	171.00	258.70	186.02	127.82

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 26］から引用

3　夜間多尿指数

全被験者の投与後 4 週時点の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 μg 群–16.00±6.87、50 μg 群–13.56±9.72、25 μg 群–8.61±9.28、10 μg 群–7.82±6.65、プラセボ群–4.72±6.75 であった。平均夜間多尿指数は投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた（表 2.5-14）。男性では 50 μg 群以上で、女性では 25 μg 群以上で、平均夜間多尿指数のベースラインからの減少量は大きかった。また、プラセボ群の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は男性と比べて女性で大きく減少した。

表 2.5-14　　平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量（PPS）（FE 992026 CS36）

	Week	要約統計量	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean	-4.72	-7.82	-8.61	-13.56	-16.00
		SD	6.75	6.65	9.28	9.72	6.87
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean	-2.39	-9.69	-3.55	-13.88	-18.39
		SD	6.22	7.60	7.40	10.08	6.08
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean	-7.06	-6.27	-14.81	-13.21	-13.84
		SD	6.70	5.61	7.58	9.91	7.09

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 29］から引用

また、全被験者でベースラインの夜間多尿指数が 33%以上から、投与後 4 週時点に 33%未満になった被験者の割合は、100 μg 群 76.2%、50 μg 群 52.6%、25 μg 群 30.0%、10 μg 群 27.3%、プラセボ群 27.3%であり、用量反応関係が認められた。

2.5.4.6.1　　メタ解析

女性を対象に実施した国内後期第Ⅱ相試験（000029）と国内第Ⅲ相試験（000129）のメタ解析、及び男性を対象に実施した国内後期第Ⅱ相試験（000030）と国内第Ⅲ相試験（000130）のメタ解析を行った。

女性被験者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析、あるいは男性被験者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験のメタ解析では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数における

ベースラインからの変化量について、ベースラインの夜間排尿回数を共変量、治験薬、Visit、年齢層、治験薬と Visit、治験薬と試験相の交互作用を固定効果とした反復測定の ANCOVA を用いて、本剤群とプラセボ群を比較した。副次評価項目である就眠後第一排尿までの平均時間、平均夜間尿量、平均夜間多尿指数については、投与 12 週間におけるベースラインからの変化量を反復測定の ANCOVA を用いて解析した。カテゴリカル変数の解析では一般化推定方程式（GEE）を用いロジスティック回帰分析を行った。

2.5.4.7 被験者の内訳

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では 139 例（男性 74 例、女性 65 例）を無作為に割付け、100 μg 群 30 例（男性 16 例、女性 14 例）、50 μg 群 29 例（男性 15 例、女性 14 例）、25 μg 群 25 例（男性 14 例、女性 11 例）、10 μg 群 28 例（男性 15 例、女性 13 例）、プラセボ群 27 例（男性 14 例、女性 13 例）となった。そのうち有効性の評価期間である第 2 投与期を実施した被験者は 113 例であり、その内訳は 100 μg 群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）、50 μg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、25 μg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、10 μg 群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）及びプラセボ群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）であった。第 2 投与期では、プラセボ群の 1 例が有害事象発現、100 μg 群の 1 例が被験者による中止の申し出のため計 2 例が中止した。

国内後期第Ⅱ相試験（000029）では女性 178 例を無作為に割付け、25 μg 群 53 例、10 μg 群 63 例、プラセボ群 62 例となった。162 例（91%）が試験を完了し、16 例（9%）が中止した。主な中止理由は、被験者による中止の申し出であった。国内後期第Ⅱ相試験（000030）では男性 183 例を無作為に割付け、50 μg 群 54 例、25 μg 群 66 例、プラセボ群 63 例となった。167 例（91%）が試験を完了し、16 例（9%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現であった［2.7.3.3.1 試験対象集団］。

国内第Ⅲ相試験（000129）では女性 190 例を無作為に割付け、25 μg 群 92 例、プラセボ群 98 例となった。185 例（97.4%）が試験を完了し、5 例（2.6%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現であった。国内第Ⅲ相試験（000130）では男性 342 例を無作為に割付け、50 μg 群 109 例、25 μg 群 115 例、プラセボ群 118 例となった。318 例（93.0%）が試験を完了し、24 例（7%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現及び同意撤回であった。

国内第Ⅲ相試験（000131）では 503 例が組み入れられた。そのうち、000129 試験から女性被験者 150 例、000130 試験から男性被験者 263 例が本試験に移行した。女性被験者 45 例、男性被験者 45 例が新たに組み入れられた。その内訳は、50 μg 群 135 例、25 μg 群 283 例、25/50 μg 群 42 例、50/25 μg 群 43 例であった。445 例（88.5%）が試験を完了し、58 例（11.5%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現及び同意撤回であった。

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）では、268 例を無作為割付し、25 μg 群 137 例、プラセボ群 131 例となった。233 例（87%）が試験を完了し、35 例（13%）が試験を中止した。主な中止理由は、治験実施計画書からの逸脱であった。海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）では、395 例を無作為割付し、75 μg 群 129 例、50 μg 群 123 例、プラセボ群 143 例となった。327 例（83%）が第 1 投与期を完了し、68 例（17%）が試験を中止した。主な中止理由は、被験者による中止の申し出であった。また、315 例（80%）が第 2 投与期を完了し、12 例（3%）が試験を中止した。主な中止理由は、被験者による中止の申し出及び治験実施計画書からの逸脱であった。

2.5.4.8　人口統計学的特性及びその他の特性

国内後期第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、FAS113 例のうち男性 55 例（48.7%）、女性 58 例（51.3%）であった。平均年齢は 65.4 歳、55 歳以上 65 歳未満が 46.0%（52/113 例）、65 歳以上 76 歳未満が 54.0%（61/113 例）であった。10 μg 群の年齢で 65 歳以上 76 歳未満が 65.2%（15/23 例）であり 55 歳以上 65 歳未満が 34.8%（8/23 例）の約 2 倍であったことを除き、投与群間で特記すべき差は認められなかった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.32 回、平均夜間尿量は 616.64 mL、平均夜間多尿指数は 34.91%であった。

国内後期第Ⅱ相試験（000029）では、FAS の女性 174 例の平均年齢は 57.1 歳、65 歳未満が全体の 70%（121/174 例）であった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.29 回で、就眠後第一排尿までの平均時間は 158 分、平均夜間尿量は 543 mL、平均夜間多尿指数は 35.3%であった。国内後期第Ⅱ相試験（000030）では、FAS の男性 178 例の平均年齢は 62.6 歳、65 歳未満が全体の 50%（89/178 例）であった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.39 回、就眠後第一排尿までの平均時間は 163 分、平均夜間尿量は 636 mL、平均夜間多尿指数は 37.7%であった［2.7.3.3.1 試験対象集団］。

国内第Ⅲ相試験（000129）では、FAS の女性 187 例の平均年齢は 59.7 歳、65 歳以上は全体の 42.2%（79/187 例）であった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.43 回で、就眠後第一排尿までの平均時間は 147 分、平均夜間尿量は 680.1 mL、平均夜間多尿指数は 41.5%であった。国内第Ⅲ相試験（000130）では、FAS の男性 338 例の平均年齢は 63.1 歳、65 歳以上が全体の 52.7%（178/338 例）であった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.46 回、就眠後第一排尿までの平均時間は 155 分、平均夜間尿量は 696.7 mL、平均夜間多尿指数は 42.5%であった。

国内第Ⅲ相試験（000131）の併合安全性解析対象集団の実薬群 579 例では、男性 62.4%及び女性 37.7%であった。平均年齢は 61.7 歳、65 歳以上が全体の 47.3%（274/579 例）であったベースラインの平均夜間排尿回数は 2.46 回、就眠後第一排尿までの平均時間は 154 分、平均夜間尿量は 689.5 mL、平均夜間多尿指数は 41.9%であった。

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）では、FAS の女性 261 例の平均年齢は 59.8 歳、65 歳以上が全体の 48%（125/261 例）であった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.86 回で、就眠後第一排尿までの平均時間は 145 分、平均夜間尿量は 617 mL、平均夜間多尿指数は 46.2%であった。海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）では、FAS（第 1 投与期）の男性 385 例の平均年齢は 60.6 歳、65 歳以上が全体の 48%（185/385 例）であった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.93 回で、就眠後第一排尿までの平均時間は 146 分、平均夜間尿量は 625 mL、平均夜間多尿指数は 45.4%であった。

人口統計学的データ、ベーラインの排尿パラメータについて、試験間、投与群間でおおむね類似しており、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす差は認められなかった。

2.5.4.9 有効性の結果

本項では、試験デザインが類似し比較可能な、国内試験（000029、000030、000129、000130）及び海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）について、主な有効性の評価項目である夜間排尿回数、就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量、夜間多尿指数及び患者報告アウトカムの結果を比較した。また、女性患者を対象とした国内試験のメタ解析（000029、000129）、及び男性患者を対象とした国内試験のメタ解析（000030、000130）を用い、より多くのデータを用いて本剤の有効性を総合的に評価し考察した。さらに、本剤の長期投与時の有効性について、国内第Ⅲ相試験（000131）の結果を別途示した。なお、メタ解析の人口統計学的特性及びその他の特性は［2.7.3.3.1.2 人口統計学的データ及びベースラインの特性］に示した。

2.5.4.9.1 夜間排尿回数

2.5.4.9.1.1 平均夜間排尿回数

2.5.4.9.1.1.1 女性対象 国内試験（000029、000129）

女性夜間頻尿患者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-15 に示した。

000029 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.37 回、10 μg 群–1.25 回、プラセボ群–1.17 回であり、25 μg 群で最も大きく減少した。プラセボ群との投与群間差は、25 μg 群–0.21 回〔95%CI（–0.42,0.01）〕、10 μg 群–0.09 回〔95%CI（–0.29,0.12）〕であり、いずれの群においてもプラセボ群との間に統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群の平均夜間排尿回数はプラセボ群と比べて減少した（p=0.0593）。

また、000129 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.11 回、プラセボ群–0.95 回であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–0.16 回〔95%CI（–0.34,0.03）〕であり、25 μg 群の平均夜間排尿回数はプラセボ群と比べて減少したが、統計学的な有意差はなかった（p=0.0975）。

表 2.5-15 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129）

	000029			000129	
	プラセボ N=59	10 μg N=62	25 μg N=53	プラセボ N=97	25 μg N=90
調整済平均値（回）	-1.17	-1.25	-1.37	-0.95	-1.11
群間差		-0.09	-0.21		-0.16
95%CI		(-0.29,0.12)	(-0.42,0.01)		(-0.34 , 0.03)
p 値		0.4057	0.0593		0.0975

N：被験者数
000029 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA
000129 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9.1-1］から引用
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-1］から引用

また 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析を行い本剤の女性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-16 に示した。

投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.21 回、プラセボ群–1.03 回であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–0.18 回〔95%CI（–0.32,–0.04）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0111）。

表 2.5-16　　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000029+000129）

	メタ解析：000029＋000129	
	プラセボ N=156	25 μg N=143
調整済平均値（回）	-1.03	-1.21
群間差		-0.18
95%CI		(-0.32 , -0.04)
p 値		0.0111

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.1］から引用

2.5.4.9.1.1.2　　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

女性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS40 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-17 に示した。

投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.46 回、プラセボ群–1.24 回であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–0.22 回〔95%CI（–0.42, –0.02）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0280）。

表 2.5-17　　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS40）

	FE 992026 CS40	
	プラセボ N=128	25 μg N=133
調整済平均値（回）	-1.24	-1.46
群間差		-0.22
95%CI		(-0.42 , -0.02)
p 値		0.0280

投与群、Visit、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 10-1、EOT Table 6.1.1.1］から引用

2.5.4.9.1.1.3　　男性対象 国内試験（000030、000130）

男性夜間頻尿患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-18 に示した。

000030 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–1.21 回、25 μg 群–1.23 回、プラセボ群–0.94 回であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.27 回〔95%CI（–0.50,–0.04）〕、25 μg 群–0.29 回〔95%CI（–0.50,–0.08）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p=0.0209 及び p=0.0079）。

000130 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–1.21 回、25 μg 群–0.96 回、プラセボ群–0.76 回であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.45 回

〔95%CI（–0.61,–0.28）〕、25 μg 群–0.20 回〔95%CI（–0.36,–0.04）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0143）。また、50 μg 群の投与 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、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-18　　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130）

	000030			000130		
	プラセボ N=62	25 μg N=66	50 μg N=50	プラセボ N=117	25 μg N=113	50 μg N=108
調整済平均値（回）	-0.94	-1.23	-1.21	-0.76	-0.96	-1.21
群間差		-0.29	-0.27		-0.20	-0.45
95%CI		(-0.50,-0.08)	(-0.50,-0.04)		(-0.36 , -0.04)	(-0.61 , -0.28)
p 値		0.0079	0.0209		0.0143	<0.0001

N：被験者数
000030 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA
000130 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9.1-1］から引用
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-1］から引用

また、000030 試験及び 000130 試験のメタ解析を行い本剤の男性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-19 に示した。

投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–1.23 回、25 μg 群–1.05 回、プラセボ群–0.82 回であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.41 回〔95%CI（–0.55,–0.28）〕、25 μg 群–0.24 回〔95%CI（–0.37,–0.11）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0004）。また、50 μg 群の投与 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、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-19　　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000030+000130）

	メタ解析：000030＋000130		
	プラセボ N=179	25 μg N=179	50 μg N=157
調整済平均値（回）	-0.82	-1.05	-1.23
群間差		-0.24	-0.41
95%CI		(-0.37,-0.11)	(-0.55,-0.28)
p 値		0.0004	<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.3］から引用

2.5.4.9.1.1.4　　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

男性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS41 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-20 に示した。

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は、75 μg 群–1.29 回、50 μg 群–1.25 回、プラセボ群–0.88 回であった。プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群–0.41 回〔95%CI（–0.61,–0.22）〕、50 μg 群–0.37 回〔95%CI（–0.57,–0.17）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0003）。

表 2.5-20　　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS41）

	FE 992026 CS41		
	プラセボ N=142	50 μg N=119	75 μg N=124
調整済平均値（回）	-0.88	-1.25	-1.29
群間差		-0.37	-0.41
95%CI		(-0.57,-0.17)	(-0.61,-0.22)
p 値		0.0003	<0.0001

投与群、Visit、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 10-1、EOT Table 6.1.1.1］から引用

2.5.4.9.1.2　　平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合

2.5.4.9.1.2.1　　女性対象 国内試験（000029、000129）

投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合を表 2.5-21 に示した。

000029 試験では、投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は 10 μg 群 58%、25 μg 群 76%、プラセボ群 55%であり、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 2.59〔95%CI（1.28,5.22）〕で統計学的に有意に高かった（p=0.0080）。

000129 試験では、投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は 25 μg 群 50%、プラセボ群 36%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.78〔95%CI（1.10,2.87）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0190）。

表 2.5-21　一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（000029、000129）

	000029			000129	
	プラセボ N=59	10 μg N=62	25 μg N=53	プラセボ N=97	25 μg N=90
調整済割合（%）	55	58	76	36	50
オッズ比		1.13	2.59		1.78
95%CI		(0.60 , 2.14)	(1.28 , 5.22)		(1.10 , 2.87)
p 値		0.7104	0.0080		0.0190

N：被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.189］から引用
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-17］から引用

また、000029 試験及び 000129 試験のメタ解析を行い本剤の女性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合を表 2.5-22 に示した。

投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は 25 μg 群 61%、プラセボ群 45%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.94〔95%CI（1.31,2.87）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0010）。

表 2.5-22　一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（メタ解析：000029+000129）

	メタ解析：000029＋000129	
	プラセボ N=156	25 μg N=143
調整済割合（%）	45	61
オッズ比		1.94
95%CI		(1.31 , 2.87)
p 値		0.0010

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.33］から引用

2.5.4.9.1.2.2　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

女性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS40 試験の投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合を表 2.5-23 に示した。

投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は 25 μg 群 46%、プラセボ群 34%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.65〔95%CI（1.08,2.53）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0203）。

表 2.5-23　一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（FE 992026 CS40）

	FE 992026 CS40	
	プラセボ N=125	25 μg N=130
調整済割合（%）	34	46
オッズ比		1.65
95%CI		(1.08 , 2.53)
p 値		0.0203

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.133］から引用

2.5.4.9.1.2.3　男性対象 国内試験（000030、000130）

男性夜間頻尿患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験の投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合を表 2.5-24 に示した。

000030 試験では、投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 51%、25 μg 群 55%、プラセボ群 38%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 1.68〔95%CI（0.85,3.30）〕、25 μg 群 2.01〔95%CI（1.11,3.62）〕であり、25 μg 群で統計学的に有意に高かった（50 μg 群 p=0.1332、25 μg 群 p=0.0209）。

000130 試験では、投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 50%、25 μg 群 38%、プラセボ群 27%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.72〔95%CI（1.71,4.31）〕、25 μg 群 1.66〔95%CI（1.07,2.56）〕であり、両群ともに統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.0001、p=0.0229）。

表 2.5-24　一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（000030、000130）

	000030			000130		
	プラセボ N=62	25 μg N=66	50 μg N=49	プラセボ N=117	25 μg N=113	50 μg N=108
調整済割合（%）	38	55	51	27	38	50
オッズ比		2.01	1.68		1.66	2.72
95%CI		(1.11 , 3.62)	(0.85 , 3.30)		(1.07 , 2.56)	(1.71 , 4.31)
p 値		0.0209	0.1332		0.0229	<0.0001

N：被験者数
N：被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.131］から引用
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-17］から引用

また、000030 試験及び 000130 試験のメタ解析を行い本剤の男性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合を表 2.5-25 に示した。

投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は、50 μg 群 53%、25 μg 群 46%、プラセボ群 32%であった。プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.34〔95%CI（1.60,3.43）〕、25 μg 群 1.75〔95%CI（1.24,2.47）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0015）。また、50 μg 群の投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合は、25 μg 群より高かった。

表 2.5-25　一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（メタ解析：000030+000130）

	メタ解析：000030＋000130		
	プラセボ N=179	25 μg N=179	50 μg N=157
調整済割合（%）	32	46	53
オッズ比		1.75	2.34
95%CI		(1.24,2.47)	(1.60,3.43)
p 値		0.0015	<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.35］から引用

2.5.4.9.1.2.4　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

男性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS41 試験の投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合を表 2.5-26 に示した。

投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は 75 μg 群 35%、50 μg 群 33%、プラセボ群 19%、プラセボ群に対するオッズ比は、75 μg 群 2.24〔95%CI（1.43,3.52）〕、25 μg 群 2.10〔95%CI（1.34,3.30）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p=0.0005及び p=0.0012）。また、75 μg 群及び 50 μg 群の投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合は同程度であった。

表 2.5-26　一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（FAS）（FE 992026 CS41）

	FE 992026 CS41		
	プラセボ N=142	50 μg N=116	75 μg N=122
調整済割合（%）	19	33	35
オッズ比		2.10	2.24
95%CI		(1.34,3.30)	(1.43,3.52)
p 値		0.0012	0.0005

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.135］から引用

2.5.4.9.2 就眠後第一排尿までの時間

2.5.4.9.2.1 就眠後第一排尿までの平均時間

2.5.4.9.2.1.1 女性対象 国内試験（000029、000129）

女性夜間頻尿患者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量を表 2.5-27 に示した。

000029 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 143.73 分、10 μg 群 130.40 分、プラセボ群 113.35 分であり、25 μg 群で最も大きく延長した。プラセボ群との投与群間差は、25 μg 群 30.38 分〔95%CI（–2.84,63.60）〕、10 μg 群 17.05 分〔95%CI（–15.02,49.11）〕であり、いずれの群においても、プラセボ群との間に統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間はプラセボ群と比べて延長した（p=0.0728）。

また、000129 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 116.11 分、プラセボ群 93.53 分であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、22.59 分〔95%CI（2.77,42.40）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0257）。

表 2.5-27 就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129）

	000029			000129	
	プラセボ N=59	10 μg N=62	25 μg N=53	プラセボ N=97	25 μg N=90
調整済平均値 (min)	113.35	130.40	143.73	93.53	116.11
群間差		17.05	30.38		22.59
95%CI		(-15.02,49.11)	(-2.84,63.60)		(2.77,42.40)
p 値		0.2954	0.0728		0.0257

N：被験者数
000029 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
000129 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 6.2.1］から引用
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-3］から引用

また 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析を行い本剤の女性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量を表 2.5-28 に示した。

投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 126.60 分、プラセボ群 102.46 分であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、24.14 分〔95%CI（6.77,41.51）〕であり、統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0066）。

表 2.5-28　就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000029+000129）

	メタ解析：000029＋000129	
	プラセボ N=156	25 μg N=143
調整済平均値(min)	102.46	126.60
群間差		24.14
95%CI		(6.77 , 41.51)
p 値		0.0066

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.9］から引用

2.5.4.9.2.1.2　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

女性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS40 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量を表 2.5-29 に示した。

投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 138.57 分、プラセボ群 100.83 分であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は 37.74 分〔95%CI（11.63,63.86）〕であり、統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0048）。

表 2.5-29　就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS40）

	FE 992026 CS40	
	プラセボ N=128	25 μg N=133
調整済平均値(min)	100.83	138.57
群間差		37.74
95%CI		(11.63,63.86)
p 値		0.0048

投与群、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における ANCOVA
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 EOT Table 6.3.9］から引用

2.5.4.9.2.1.3　男性対象 国内試験（000030、000130）

男性夜間頻尿患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量を表 2.5-30 に示した。

000030 試験の投与 12 週間の第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 145.71 分、25 μg 群 122.38 分、プラセボ群 89.39 分であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 56.32 分〔95%CI（25.18,87.45）〕、25 μg 群 32.99 分〔95%CI（3.98,61.99）〕であり、両群ともにプラセボ群との間に統計学的に有意な延長を認めた（それぞれ p=0.0005 及び p=0.0260）。

000130 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 117.60 分、25 μg 群 93.37 分、プラセボ群 62.97 分であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 54.63 分〔95%CI（36.47,72.80）〕、25 μg 群 30.40 分〔95%CI（12.47,48.34）〕であり、両群と

もに統計学的に有意な延長を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0009）。また、50 μg 群の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間のベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-30　就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130）

	000030			000130		
	プラセボ N=62	25 μg N=66	50 μg N=50	プラセボ N=117	25 μg N=113	50 μg N=108
調整済平均値 (min)	89.39	122.38	145.71	62.97	93.37	117.60
群間差		32.99	56.32		30.40	54.63
95%CI		(3.98,61.99)	(25.18,87.45)		(12.47,48.34)	(36.47,72.80)
p 値		0.0260	0.0005		0.0009	<0.0001

N：被験者数
000030 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
000130 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9.2-1］から引用
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-3］から引用

また、000030 試験及び 000130 試験のメタ解析を行い本剤の男性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量を表 2.5-31 に示した。

投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 127.80 分、25 μg 群 104.60 分、プラセボ群 71.23 分であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 56.57 分〔95%CI（40.50,72.64）〕、25 μg 群 33.37 分〔95%CI（17.83,48.91）〕であり、両群ともに統計学的に有意な延長を認めた（各 p<0.0001）。また、50 μg 群の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間のベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-31　就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000030+000130）

	メタ解析：000030＋000130		
	プラセボ N=179	25 μg N=179	50 μg N=157
調整済平均値(min)	71.23	104.60	127.80
群間差		33.37	56.57
95%CI		(17.83,48.91)	(40.50,72.64)
p 値		<0.0001	<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.11］から引用

2.5.4.9.2.1.4　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

男性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS41 試験の投与後 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量を表 2.5-32 に示した。

投与後 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間のベースラインからの変化量は、75 μg 群 105.42 分、50 μg 群 103.00 分、プラセボ群 57.65 分であった。プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群 47.78 分〔95%CI（25.80,69.75）〕、50 μg 群 45.35 分〔95%CI（23.10,67.61）〕であり、75 μg 群は統計学的に有意な延長を認めたが、50 μg 群は階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった（いずれも p<0.0001）。

表 2.5-32　就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS41）

	FE 992026 CS41		
	プラセボ N=142	50 μg N=119	75 μg N=124
調整済平均値(min)	57.65	103.00	105.42
群間差		45.35	47.78
95%CI		(23.10,67.61)	(25.80,69.75)
p 値		<0.0001	<0.0001

投与群、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における ANCOVA
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 EOT Table 6.3.9］から引用

2.5.4.9.2.2　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合

2.5.4.9.2.2.1　女性対象 国内試験（000029、000129）

女性夜間頻尿患者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合を表 2.5-33 に示した。

000029 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は、25 μg 群 88%、10 μg 群 85%、プラセボ群 79%であり、いずれの群においても統計学的な有意差はなかったものの、180 分に至った被験者の割合はプラセボ群と比較し高かった。

また、000129 試験の投与 12 週間に就眠後第一排尿までの時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は、25 μg 群 78%、プラセボ群 68%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.67〔95%CI（1.03,2.69）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0365）。

表 2.5-33　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（FAS）（000029、000129）

	000029			000129	
	プラセボ N=59	10 μg N=62	25 μg N=53	プラセボ N=97	25 μg N=90
調整済割合（%）	79	85	88	68	78
オッズ比		1.55	1.90		1.67
95%CI		(0.75,3.19)	(0.96,3.77)		(1.03,2.69)
p 値		0.2383	0.0650		0.0365

N：被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.164］から引用
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-19］から引用

また 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析を行い本剤の女性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合を表 2.5-34 に示した。

投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は、25 μg 群 83%、プラセボ群 73%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.75〔95%CI（1.18.2.59）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0052）。

表 2.5-34　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（メタ解析：000029+000129）

	メタ解析：000029＋000129	
	プラセボ N=156	25 μg N=143
調整済割合（%）	73	83
オッズ比		1.75
95%CI		(1.18,2.59)
p 値		0.0052

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.49］から引用

2.5.4.9.2.2.2　男性対象 国内試験（000030、000130）

男性夜間頻尿患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合を表 2.5-35 に示した。

000030 試験では、投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 92%、25 μg 群 84%、プラセボ群 81%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.73〔95%CI（1.03,7.26）〕、25 μg 群 1.26〔95%CI（0.64,2.48）〕であり、50 μg 群では有意に高かったが、25 μg 群では統計学的な有意差はなかった（50 μg 群 p=0.0444、25 μg 群 p=0.5089）。

000130 試験では、投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 82%、25 μg 群 78%、プラセボ群 63%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.68〔95%CI（1.63,4.41）〕、25 μg 群 2.07〔95%CI（1.34,3.20）〕であり、両群ともに統計学的に有意に高かった（50 μg 群 p=0.0001、25 μg 群 p=0.0010）。また、50 μg 群の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合は、25 μg 群より高かった。

表 2.5-35　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（FAS）（000030、000130）

	000030			000130		
	プラセボ N=62	25 μg N=66	50 μg N=49	プラセボ N=117	25 μg N=113	50 μg N=108
調整済割合（%）	81	84	92	63	78	82
オッズ比		1.26	2.73		2.07	2.68
95%CI		(0.64,2.48)	(1.03, 7.26)		(1.34,3.20)	(1.63,4.41)
p 値		0.5089	0.0444		0.0010	0.0001

N：被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.166］から引用
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-19］から引用

また、000030 試験及び 000130 試験のメタ解析を行い本剤の男性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合を表 2.5-36 に示した。

投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は、投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 87%、25 μg 群 83%、プラセボ群 71%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.63〔95%CI（1.68,4.11）〕、25 μg 群 1.92〔95%CI（1.33,2.78）〕であり、両群ともに統計学的に有意に高かった（50 μg 群 p<0.0001、25 μg 群 p=0.0005）。また、50 μg 群の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合は、25 μg 群より高かった。

表 2.5-36　就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（メタ解析：000030+000130）

	メタ解析：000030＋000130		
	プラセボ N=179	25 μg N=179	50 μg N=157
調整済平均値（%）	71	83	87
オッズ比		1.92	2.63
95%CI		(1.33,2.78)	(1.68,4.11)
p 値		0.0005	<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.51］から引用

2.5.4.9.3 夜間尿量

2.5.4.9.3.1 平均夜間尿量

2.5.4.9.3.1.1 女性対象 国内試験（000029、000129）

女性夜間頻尿患者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.5-37 に示した。

000029 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 –197.2 mL、10 μg 群–191.2 mL、プラセボ群–136.8 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、25 μg 群–60.36 mL〔95%CI（–101.32,–19.41）〕、10 μg 群–54.41 mL〔95%CI（–93.82,–15.00）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p=0.0041 及び p=0.0071）。

また、000129 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 –248.95 mL、プラセボ群–168.47 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–80.48 mL〔95%CI（–118.85,–42.12）〕であり、25 μg 群の平均夜間尿量は、統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.5-37 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129）

	000029			000129	
	プラセボ N=59	10 μg N=62	25 μg N=53	プラセボ N=97	25 μg N=90
調整済平均値（mL）	-136.8	-191.2	-197.2	-168.47	-248.95
群間差		-54.41	-60.36		-80.48
95%CI		(-93.82,-15.00)	(-101.32,-19.41)		(-118.85,-42.12)
p 値		0.0071	0.0041		<0.0001

N：被験者数
000029 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
000129 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9.2-4］から引用
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-5］から引用

また 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析を行い本剤の女性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.5-38 に示した。

投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–231.49 mL、プラセボ群–156.25 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–75.24 mL〔95%CI（–104.48,–45.99）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.5-38　　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000029+000129）

	メタ解析：000029＋000129	
	プラセボ N=156	25 μg N=143
調整済平均値（mL）	-156.25	-231.49
群間差		-75.24
95%CI		(-104.48,-45.99)
p 値		<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.17］から引用

2.5.4.9.3.1.2　　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

女性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS40 試験の投与後 12 週時点の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.5-39 に示した。

投与後 12 週時点の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–234.6 mL、プラセボ群–151.0 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–83.56 mL〔95%CI（–138.74,–28.38）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0031）。

表 2.5-39　　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS40）

	FE 992026 CS40	
	プラセボ N=128	25 μg N=132[a]
調整済平均値（mL）	-151.0	-234.6
群間差		-83.56
95%CI		(-138.74,-28.38)
p 値		0.0031

投与群、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
a：1 例は 24 時間尿量及び水分摂取量のみ測定
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 10-11］から引用

2.5.4.9.3.1.3　　男性対象 国内試験（000030、000130）

男性夜間頻尿患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.5-40 に示した。

000030 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–247.0 mL、25 μg 群–215.2 mL、プラセボ群–124.8 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–122.2 mL〔95%CI（–172.70,–71.73）〕、25 μg 群–90.37 mL〔95%CI（–136.96,–43.79）〕であり、両群ともにプラセボ群との間に統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0002）。

000130 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–267.87 mL、25 μg 群–225.79 mL、プラセボ群–161.18 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–106.68 mL〔95%CI（–142.36,–71.01）〕、25 μg 群–64.61 mL〔95%CI（–99.61,–29.60）〕であ

り、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0003）。また、50 μg 群の投与 12 週間の平均夜間尿量のベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-40　　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130）

	000030			000130		
	プラセボ N=62	25 μg N=66	50 μg N=50	プラセボ N=117	25 μg N=113	50 μg N=108
調整済平均値（mL）	-124.8	-215.2	-247.0	-161.18	-225.79	-267.87
群間差		-90.37	-122.2		-64.61	-106.68
95%CI		(-136.96,-43.79)	(-172.70,-71.73)		(-99.61,-29.60)	(-142.36,-71.01)
p 値		0.0002	<0.0001		0.0003	<0.0001

N：被験者数
000030 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
000130 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9.2-4］から引用
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-5］から引用

また、000030 試験及び 000130 試験のメタ解析を行い本剤の男性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.5-41 に示した。

投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–260.70 mL、25 μg 群–223.34 mL、プラセボ群–147.69 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–113.02 mL〔95%CI（–141.76,–84.27）〕、25 μg 群–75.65 mL〔95%CI（–103.28,–48.02）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（各 p<0.0001）。また、50 μg 群の投与 12 週間の平均夜間尿量のベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-41　　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000030+000130）

	メタ解析：000030＋000130		
	プラセボ N=179	25 μg N=179	50 μg N=157
調整済平均値（mL）	-147.69	-223.34	-260.70
群間差		-75.65	-113.02
95%CI		(-103.28,-48.02)	(-141.76,-84.27)
p 値		<0.0001	<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.19］から引用

2.5.4.9.3.1.4　　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

男性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS41 試験の投与後 12 週時点の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.5-42 に示した。

投与後 12 週時点の平均夜間尿量のベースラインからの変化量は、75 μg 群–217.1 mL、50 μg 群–208.7 mL、プラセボ群–130.9 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群–86.17 mL

〔95%CI（–143.69,–28.64）〕、50 μg 群–77.80 mL〔95%CI（–135.70,–19.89）〕であり、75 μg 群は統計学的に有意な減少を認めたが、50 μg 群は階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった（それぞれ p=0.0034 及び p=0.0086）。

表 2.5-42　　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）（FE 992026 CS41）

	FE 992026 CS41		
	プラセボ N=141[b]	50 μg N=119	75 μg N=122[a]
調整済平均値（mL）	-130.9	-208.7	-217.1
群間差		-77.80	-86.17
95%CI		(-135.70,-19.89)	(-143.69,-28.64)
p 値		0.0086	0.0034

投与群、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
a：2 例の投与後 12 週時点のデータは得られなかった。
b：1 例の投与後 12 週時点のデータは得られなかった。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 10-12］から引用

2.5.4.9.4　　夜間多尿指数

2.5.4.9.4.1　　平均夜間多尿指数

2.5.4.9.4.1.1　　女性対象 国内試験（000029、000129）

女性夜間頻尿患者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-43 に示した。

000029 試験の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–10.08、10 μg 群–10.02、プラセボ群–6.47 であった。プラセボ群との投与群間差は、25 μg 群–3.61〔95%CI（–6.00,–1.21）〕、10 μg 群–3.54〔95%CI（–5.85,–1.24）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p=0.0034 及び p=0.0028）。

また、000129 試験の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–11.67、プラセボ群–7.43 であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–4.25〔95%CI（–6.25,–2.24）〕であり、25 μg 群の平均夜間多尿指数は、統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.5-43　　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000029、000129）

	000029			000129	
	プラセボ N=59	10 μg N=62	25 μg N=53	プラセボ N=97	25 μg N=90
調整済平均値	-6.47	-10.02	-10.08	-7.43	-11.67
群間差		-3.54	-3.61		-4.25
95%CI		(-5.85,-1.24)	(-6.00,-1.21)		(-6.25,-2.24)
p 値		0.0028	0.0034		<0.0001

N：被験者数
000029 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
000129 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 9.2-5］から引用
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-7］から引用

また 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析を行い本剤の女性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-44 に示した。

投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–11.22、プラセボ群–7.02 であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–4.19〔95%CI（–5.76,–2.63）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.5-44　　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000029+000129）

	メタ解析：000029＋000129	
	プラセボ N=156	25 μg N=143
調整済平均値	-7.02	-11.22
群間差		-4.19
95%CI		(-5.76,-2.63)
p 値		p<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.25］から引用

2.5.4.9.4.1.2　　男性対象 国内試験（000030、000130）

男性夜間頻尿患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-45 に示した。

000030 試験の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–10.74、25 μg 群–9.41、プラセボ群–4.83 であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–5.91〔95%CI（–8.49,–3.33）〕、25 μg 群–4.58〔95%CI（–6.96,–2.20）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0002）。

000130 試験の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 –12.56、25 μg 群–9.46、プラセボ群–5.81 であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–6.75〔95%CI（–8.63,–4.87）〕、25 μg 群–3.65〔95%CI（–5.51,–1.80）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0001）。また、50 μg 群の投与 12 週間の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-45　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（FAS）（000030、000130）

	000030			000130		
	プラセボ N=62	25 μg N=66	50 μg N=50	プラセボ N=117	25 μg N=113	50 μg N=108
調整済平均値	-4.83	-9.41	-10.74	-5.81	-9.46	-12.56
群間差		-4.58	-5.91		-3.65	-6.75
95%CI		(-6.96,-2.20)	(-8.49,-3.33)		(-5.51,-1.80)	(-8.63,-4.87)
p 値		0.0002	<0.0001		0.0001	<0.0001

N：被験者数
000030 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
000130 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 9.2-5］から引用
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-7］から引用

また、000030 試験及び 000130 試験のメタ解析を行い本剤の男性夜間頻尿患者における有効性を総合的に評価した。メタ解析の投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量を表 2.5-46 に示した。

投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–11.99、25 μg 群 –9.46、プラセボ群–5.56 であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–6.53〔95%CI（–8.04,–5.02）〕、25 μg 群–4.00〔95%CI（–5.46,–2.54）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（各 p<0.0001）。また、50 μg 群の投与 12 週間の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きかった。

表 2.5-46　平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（メタ解析：000030+000130）

	メタ解析：000030＋000130		
	プラセボ N=179	25 μg N=179	50 μg N=157
調整済平均値	-5.56	-9.46	-11.99
群間差		-4.00	-6.53
95%CI		(-5.46,-2.54)	(-8.04,-5.02)
p 値		<0.0001	<0.0001

N：被験者数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.27］から引用

2.5.4.9.5　夜間頻尿に関連する QOL の評価（N-QoL スコア）

2.5.4.9.5.1　女性対象　国内試験（000029、000129）

女性夜間頻尿患者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験の投与後 12 週時点の N-QoL におけるベースラインからの変化量を表 2.5-47 に示した。

000029 試験では、FAS を対象とした投与後 12 週時点の N-QoL スコアの総スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 20.24、10 μg 群 15.77、プラセボ群 16.71 であり、プラセボ群との投与群間差は、それぞれ 3.53〔95%CI（–1.92,8.99）〕、–0.94〔95%CI（–6.18,4.30）〕であった。投与後 12 週時点の全般的な日常生活の障害スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 29.74、10 μg 群 22.29、プラセボ群 24.36 であり、プラセボ群との投与群間差は、それぞれ 5.38〔95%CI（–5.27,16.02）〕、–2.07〔95%CI（–12.30,8.16）〕であった。両群ともプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群ではいずれのスコアでもプラセボ群より改善が認められた。

000129 試験では、FAS を対象とした投与後 12 週時点の N-QoL スコアの総スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 10.95、プラセボ群 9.45 であり、プラセボ群との投与群間差は、1.50〔95%CI（–3.51,6.51）〕であった。投与後 12 週時点の全般的な日常生活の障害スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 22.30、プラセボ群 15.46 であり、プラセボ群との投与群間差は、6.85〔95%CI（–0.70,14.39）〕であった。統計学的な有意差は認められなかったが、25 μg 群ではいずれのスコアでもプラセボより改善が認められた。

表 2.5-47　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）（FAS）（000029、000129）

	000029			000129	
	プラセボ N=55	10 μg N=58	25 μg N=49	プラセボ N=96	25 μg N=89
総スコア					
調整済平均値	16.71	15.77	20.24	9.45	10.95
群間差		-0.94	3.53		1.50
95%CI		(-6.18,4.30)	(-1.92,8.99)		(-3.51,6.51)
p 値		0.7241	0.2025		0.5565
全般的な日常生活の障害スコア					
調整済平均値	24.36	22.29	29.74	15.46	22.30
群間差		-2.07	5.38		6.85
95%CI		(-12.30 ,8.16)	(-5.27,16.02)		(-0.70,14.39)
p 値		0.6905	0.2322		0.0751

N：被験者数
000029 試験：投与群、Visit、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
000129 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Table 6.2.27］から引用
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-11, 9-12］から引用

2.5.4.9.5.2　女性対象　海外試験（FE 992026 CS40）

女性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS40 試験の投与後 12 週時点の N-QoL におけるベースラインからの変化量を表 2.5-48 に示した。

FE 992026 CS40 試験では、FAS を対象とした投与後 12 週時点の総スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 27.24、プラセボ群 21.90、プラセボ群との投与群間差は、5.34〔95%CI（0.76,9.92）〕、投与後 12 週時点の全般的な日常生活の障害スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 13.47、プラセボ群 12.21、プラセボ群との投与群間差は、1.26〔95%CI（–2.97,5.49）〕であり、25 μg 群の全般的な日常生活の障害スコアスコアは統計学的な有意差は認められなかったがプラセボより改善が認められ、総スコアはプラセボより統計学的に有意に改善した（p=0.0226）。

表 2.5-48　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）(FAS)（FE 992026 CS40）

	FE 992026 CS40	
	プラセボ N=108	25 μg N=113
総スコア		
調整済平均値	21.90	27.24
群間差		5.34
95%CI		(0.76,9.92)
p 値		0.0226
全般的な日常生活の障害スコア		
調整済平均値	12.21	13.47
群間差		1.26
95%CI		(-2.97,5.49)
p 値		0.5579

投与群、Visit、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 EOT Table 6.4.1］から引用

2.5.4.9.5.3　男性対象　国内試験（000030、000130）

男性夜間頻尿患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験の投与後 12 週時点の N-QoL におけるベースラインからの変化量を表 2.5-49 に示した。

000030 試験では、FAS を対象とした投与後 12 週時点の N-QoL スコアの総スコアにおけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 12.02、25 μg 群 12.46、プラセボ群 11.03 であり、プラセボ群との投与群間差は、それぞれ 0.99〔95%CI（–3.13,5.11）〕、1.43〔95%CI（–2.36,5.23）〕であった。投与 12 週時点の全般的な日常生活の障害スコアにおけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 19.84、25 μg 群 17.43、プラセボ群 16.00 であり、プラセボ群との投与群間差は、それぞれ 3.85〔95%CI（–4.88,12.57）〕、1.43〔95%CI（–6.55,9.41）〕であった。両群ともいずれのスコアでもプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったがプラセボ群より改善が認められた。

000130 試験では、FAS を対象とした投与後 12 週時点の総スコアにおけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 9.80、25 μg 群 7.87、プラセボ群 6.78、プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 2.93〔95%CI（–1.13,6.99）〕、25 μg 群 1.00〔95%CI（–3.00,5.01）〕であった。投与後 12 週時点の全般的

な日常生活の障害スコアにおけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 20.49、25 μg 群 18.04、プラセボ群 15.71、プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 4.78〔95%CI（–1.50,11.06）〕、25 μg 群 2.33〔95%CI（–3.87,8.53）〕であった。両群ともいずれのスコアでもプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったがプラセボ群より改善が認められた。

表 2.5-49　　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）（FAS）（000030、000130）

	000030			000130		
	プラセボ N=57	25 μg N=64	50 μg N=46	プラセボ N=112	25 μg N=106	50 μg N=102
総スコア						
調整済平均値	11.03	12.46	12.02	6.87	7.87	9.80
群間差		1.43	0.99		1.00	2.93
95%CI		(-2.36,5.23)	(-3.13,5.11)		(-3.00,5.01)	(-1.13,6.99)
p 値		0.4562	0.6364		0.6224	0.1568
全般的な日常生活の障害スコア						
調整済平均値	16.00	17.43	19.84	15.71	18.04	20.49
群間差		1.43	3.85		2.33	4.78
95%CI		(-6.55,9.41)	(-4.88,12.57)		(-3.87 , 8.53)	(-1.50 , 11.06)
p 値		0.7238	0.3853		0.4608	0.1354

N：被験者数
000030 試験：投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
000130 試験：統計解析計画書に従い、投与群と Visit の交互作用の項が有意ではなかったことから、モデルに同項は含めなかった。
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Table 6.2.27］から引用
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-11, 9-12］から引用

2.5.4.9.5.4　　男性対象　海外試験（FE 992026 CS41）

男性夜間頻尿患者を対象に海外で実施した FE 992026 CS41 試験の投与後 12 週時点の N-QoL におけるベースラインからの変化量を表 2.5-50 に示した。

FE 992026 CS41 試験では、FAS を対象とした投与後 12 週時点の総スコアにおけるベースラインからの変化量は、75 μg 群 17.20、50 μg 群 18.37、プラセボ群 13.88、プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群 3.33〔95%CI（–0.88,7.54）〕、50 μg 群 4.49〔95%CI（0.24,8.74）〕であった。投与後 12 週時点の全般的な日常生活の障害スコアにおけるベースラインからの変化量は、75 μg 群 8.84、50 μg 群 10.70、プラセボ群 3.49、プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群 5.35〔95%CI（1.61,9.10）〕、50 μg 群 7.21〔95%CI（3.42,11.00）〕であった。75 μg 群の総スコアは統計学的な有意差は認められなかったがプラセボより改善が認められ、50 μg 群ではプラセボ群より統計学的に有意に改善した（p=0.0385）。また、75 及び 50 μg 群の全般的な日常生活の障害スコアはプラセボより統計学的に有意に改善した（それぞれ p=0.0052 及び p=0.0002）。

表 2.5-50　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）（FAS）（FE 992026 CS41）

	FE 992026 CS41		
	プラセボ N=127	50 µg N=103	75 µg N=107
総スコア			
調整済平均値	13.88	18.37	17.20
群間差		4.49	3.33
95%CI		(0.24,8.74)	(–0.88,7.54)
p 値		0.0385	0.1209
全般的な日常生活の障害スコア			
調整済平均値	3.49	10.70	8.84
群間差		7.21	5.35
95%CI		(3.42,11.00)	(1.61,9.10)
p 値		0.0002	0.0052

投与群、Visit、年齢区分（無作為化の層別因子）を因子、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量における縦断的 ANCOVA 及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 EOT Table 6.4.1］から引用

2.5.4.9.6　睡眠に関連する QOL の評価

睡眠に関連する QOL については、各試験によって異なる評価尺度が用いられ、000029 試験、000030 試験、FE 992026 CS40 試験、FE 992026 CS41 試験では睡眠評価尺度を、000129 試験及び 000130 試験では不眠重症度指数を用いて評価した。

2.5.4.9.6.1　睡眠評価尺度

2.5.4.9.6.1.1　女性対象 国内試験（000029）

000029 試験では、睡眠評価尺度の 3 つの質問である、Q1：“あなたは今どのように感じていますか?”、Q2：“目覚めの良さはいかがでしたか?、Q3：“昨夜の寝心地はいかがでしたか?”では、投与 12 週間の評価では統計学的な有意差はなかったが、25 µg 及び 10µg 両群とも改善が認められた。

2.5.4.9.6.1.2　男性対象 国内試験（000030）

000030 試験では、睡眠評価尺度の Q1 の質問で、投与 12 週間の評価において、50 µg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0245）。他の 2 つの質問においては、プラセボ群と比較して有意差はなかったが、改善傾向は認められた。

2.5.4.9.6.1.3　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

FE 992026 CS40 試験では、睡眠評価尺度の Q1～Q3 の全ての質問で、投与 12 週間の評価において、25 µg 群はプラセボ群と比較し統計的に有意な改善が認められた（それぞれ p=0.0255、p=0.0109 及び p=0.0019）。

2.5.4.9.6.1.4　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

FE 992026 CS41 試験では、睡眠評価尺度の Q1～Q3 の全ての質問で、投与 12 週間の評価において、75 及び 50 μg 群で改善傾向が認められ、50 μg 群では Q1～Q3 の全ての質問でプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0323、p=0.0219 及び p=0.0353）。

2.5.4.9.6.2　不眠重症度指数

2.5.4.9.6.2.1　女性対象 国内試験（000129）

000129 試験では、投与 12 週間の不眠重症度指数の総スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–3.15、プラセボ群–2.84、プラセボ群との投与群間差は、–0.31〔95%CI（–1.61,0.99）〕であり、統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より改善が認められた。

2.5.4.9.6.2.2　男性対象 国内試験（000130）

000130 試験では、投与 12 週間の不眠重症度指数の総スコアにおけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–3.15、25 μg 群–2.66、プラセボ群–2.47 であり、プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.68〔95%CI（–1.79,0.42）〕、25 μg 群–0.19〔95%CI（–1.28,0.90）〕であり、両群ともに統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より改善が認められた。

2.5.4.9.7　夜間頻尿困窮度の評価

000129 試験及び 000130 試験では Hsu リッカート困窮度尺度を用いて夜間頻尿困窮度を評価した。

2.5.4.9.7.1　女性対象 国内試験（000129）

000129 試験では、投与 12 週間の Hsu リッカート困窮度尺度におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.24、プラセボ群–1.09、プラセボ群との投与群間差は、–0.15〔95%CI（–0.42,0.11）〕であり、統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より改善が認められた。

2.5.4.9.7.2　男性対象 国内試験（000130）

000130 試験では、投与 12 週間の Hsu リッカート困窮度尺度におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–1.23、25 μg 群–1.08、プラセボ群–0.92、プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.32〔95%CI（–0.56,–0.07）〕、25 μg 群–0.16〔95%CI（–0.40,0.08）〕であり、50 μg 群で統計学的に有意な改善を認めた（p=0.0113）。25 μg 群では統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より改善が認められた。

2.5.4.9.8　仕事の生産性の評価

FE 992026 CS40 試験及び FE 992026 CS41 試験では WPAI 質問票を用いて仕事の生産性を評価した。

2.5.4.9.8.1　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

FE 992026 CS40 試験では、25 μg 群の試験完了時の活動性障害率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（p=0.0287）。欠勤率、出勤時の障害率、仕事の生産性の損失率はプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より改善が認められた。

2.5.4.9.8.2 男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

FE 992026 CS41 試験では、75 及び 50 μg 群の試験完了時の欠勤率、出勤時の障害率、仕事の生産性の損失率及び活動性障害率はプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より改善が認められた。

2.5.4.9.9 長期投与時の有効性

国内第Ⅲ相試験（000131）は、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）から継続した長期投与試験であることから、長期投与試験に組み入れられた被験者（国内第Ⅲ相試験でプラセボが投与された被験者を除く）、及び国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行しなかった被験者からなる集団を対象とした併合解析を実施した。また、000130 試験から長期投与へ移行時に割付エラーが生じた男性被験者 85 例については、有効性の評価では、25/50 μg 群、又は 50/25 μg 群（000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割付けされた被験者）として評価した。したがって、併合 FAS を対象とした有効性の解析では、50 μg 群 104 例、25 μg 群 201 例、25 μg 群を性別に分けた女性 25 μg 群 130 例及び男性 25 μg 群 71 例、さらに 25/50 μg 群 40 例及び 50/25 μg 群 43 例について解析した。

2.5.4.9.9.1 夜間排尿回数

平均夜間排尿回数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点まで継続した効果が認められた。50 μg 群の投与後 1 週時点から投与後 52 週時点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、–1.00～–1.67 回、25 μg 群では–0.66～–1.62 回、25/50 μg 群では–0.62～–1.40 回、50/25 μg 群では–0.81～–1.49 回であり、全ての投与群で概ね経時的に減少し、減少効果は持続した。25 μg 群を性別に分けた場合も、女性 25 μg 群、男性 25 μg 群ともに同様に減少した。投与後 52 週時点で夜間排尿回数が 1 回未満に減少した群は、女性 25 μg 群 0.71 回、25 μg 群 0.83 回、50 μg 群 0.73 回、25/50 μg 群 0.93 回、50/25 μg 群 0.96 回であり、最長 1 年の長期投与により夜間排尿回数の減少効果は持続した。

2.5.4.9.9.2 就眠後第一排尿までの時間

就眠後第一排尿までの平均時間は、全ての投与群で投与後 1 週時点から延長し、投与後 52 週時点まで概ね経時的に延長した。投与後 52 週時点の就眠後第一排尿までの平均時間は、ベースラインから 50 μg 群で 164 分、25 μg 群で 167 分、25/50 μg 群で 154 分、50/25 μg 群で 159 分延長し、投与後 52 週時点まで継続した臨床効果が得られた。また 25 μg 群を性別に分けた場合も、同様に延長した。

2.5.4.9.9.3 夜間尿量

夜間尿量は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点まで概ね経時的に減少した。投与後 52 週時点の平均夜間尿量は、ベースラインから 50 μg 群で–326.7 mL、25 μg 群で –306.2 mL、25/50 μg 群で–314.1 mL、50/25 μg 群で–303.5 mL 減少し、投与後 52 週時点まで本剤の薬力学的効果は持続した。また、25 μg 群を性別に分けた場合も、同様に減少した。なお、50/25 μg 群では、投与後 52 週時点の夜間尿量のベースラインからの減少量は、投与後 12 週時点より下回った。

2.5.4.9.9.4 夜間多尿指数

夜間多尿指数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点まで概ね経時的に減少した。投与後 52 週時点の平均夜間多尿指数は、ベースラインから 50 μg 群で–16.0、25 μg 群で –15.1、25/50 μg 群で–14.6、50/25 μg 群で–14.6 の減少を認めた。また、25 μg 群を性別に分けた場合も、同様に減少した。

2.5.4.9.9.5　　夜間頻尿による健康に関する QOL の評価（N-QoL スコア）

N-QoL の総スコアは、投与後 52 週時点でベースラインから 50 μg 群で 20.7、25 μg 群で 19.5、25/50 μg 群で 16.9、50/25 μg 群で 14.1 の改善を認めた。25 μg 群を性別に分けた場合も、同様に改善した。

2.5.4.9.9.6　　睡眠に関連する QOL の評価

不眠重症度指数の総スコアは、投与後 52 週時点で 50 μg 群で–7.1、25 μg 群で–6.0、25/50 μg 群で –6.0、50/25 μg 群で–5.5 の改善を認めた。25 μg 群を性別に分けた場合も、同様に改善した。

2.5.4.9.9.7　　夜間頻尿困窮度の評価

Hsu5 段階リッカート困窮度尺度は、投与後 52 週時点で 50 μg 群で–2.0、25 μg 群で–1.8、25/50 μg 群で–1.5、50/25 μg 群で–1.6 の改善を認めた。25 μg 群を性別に分けた場合も、同様に改善した。

2.5.4.10　有効性の考察と結論

夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する本剤の有効性について、用法・用量を検討した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、本剤の有効性を確認する目的で実施した女性対象の国内後期第Ⅱ相試験（000029）、国内第Ⅲ相試験（000129）、及び男性対象の国内後期第Ⅱ相試験（000030）、国内第Ⅲ相試験（000130）の結果、国内試験とほぼ同様の試験デザインで実施された女性対象の海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）、男性対象の海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）の結果、及び国内試験成績のメタ解析により得られた結果を用いて、総合的に評価した。

本剤の用量反応を探索した国内第 II 相試験（FE 992026 CS36）において、女性被験者では 50 及び 25 μg の用量群でプラセボと比べて平均夜間排尿回数が有意に減少し、また、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）等の結果から、本剤の女性患者に対する有効性は 25 μg からプラトーに達することが示唆された。一方、男性被験者では、いずれの用量群もプラセボと比べて平均夜間排尿回数の有意な減少が認められたが、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）等の結果から、50 μg で有効性が期待出来るものと考えられた。これらの試験の結果は、有効性に性差があることを示唆した海外試験（FE 992026 CS29）の結果と類似するものであった。

これらのことから、本剤の有効性を確認することを目的に、女性患者を対象とした国内後期第 II 相試験（000029）、及び男性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000030）を計画し、000029 試験では 25 及び 10 μg を、000030 試験では 50 及び 25 μg を用いて、本剤の有効性と安全性をプラセボを対照に検討した。

000029 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変化量において、プラセボに対し統計的に有意な差は認められなかったが、本剤 25 及び 10 μg はプラセボより高い減少効果を示した。一方、本剤の有用性を示す就眠後第一排尿までの時間や、本剤の薬理作用を示す夜間尿量等の他の有効性の評価項目において、プラセボより統計的に有意であり、女性における本剤 25 μg の夜間頻尿治療薬としての効果が確認された。

000030 試験では、主要評価項目とした投与 12 週間における平均夜間排尿回数の変化量において、50 及び 25 μg のいずれの用量群においてもプラセボと比べて高い減少効果を示し、統計的に有意であった。就眠後第一排尿までの時間や、夜間尿量等の他の評価項目についてもプラセボより統計的に有意

であり、これらの結果は男性における本剤 50 μg 及び 25 μg の夜間頻尿治療薬としての有効性を支持するものであった。なお、50 μg 群は 25 群と比較し、平均夜間排尿回数において同様の結果であったが、その他の有効性の評価項目ではより高い改善効果を示した。

これらの後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、本剤の有効性を検証することを目的に、女性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000129）では本剤 25 μg を用いて、男性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000130）では本剤 50 及び 25 μg を用いて、本剤の有効性と安全性をプラセボを対照に検討した。

000129 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変化量において、25 μg 群はプラセボ群と比べて減少したが、プラセボに対して統計的に有意な差は認められなかった。しかし、夜間頻尿治療の本来の目的である一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合において、25 μg 群はプラセボ群と比較し高い効果を示し、かつその差は統計的に有意であった。さらに、本剤の有用性を示す就眠後第一排尿までの時間の延長効果や、就寝後第一排尿までの時間が 180 分以上となった被験者の割合、及び本剤の薬理作用を示す夜間尿量の減少効果等、他の有効性の評価項目において本剤 25 μg 群はプラセボより改善効果を示し、プラセボとの差も統計的に有意であった。また、探索的な目的で検討された夜間頻尿による健康に関する QOL をみる N-QoL の総スコア、全般的な日常生活の障害スコア、不眠重症度指数、及び Hsu リッカート困窮度尺度を用いた評価において、統計的な差を示すまでには至らなかったものの、本剤 25 μg はいずれの評価項目においても、プラセボを上回る改善効果を示した。副次評価項目において有効性を示唆する結果が得られたものと考えるが、検証的試験で主要評価項目とした夜間排尿回数の変化量において、プラセボに対して優越性は検証されなかったことから、本剤 25 μg の女性患者に対する有効性を示すことはできなかった。

000130 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数の変化量において、50 μg 及び 25 μg のいずれの用量群においてもプラセボと比べ高い減少効果を示し、統計的に有意であった。なお 25 μg 群及び 50 μg 群の夜間排尿回数の変化量はプラセボに対してそれぞれ、-0.20 回〔95%CI（-0.36, -0.04）〕、-0.45 回〔95%CI（-0.61, -0.28）〕で、臨床的意義は 25 μg 群よりも 50 μg 群の方が大きいと考えられた。また、一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合においても、50 及び 25 μg 群はプラセボ群と比較して改善を示し、その差は統計学的に有意であった。さらに、就眠後第一排尿までの時間や、就寝後第一排尿までの時間が 180 分以上となった被験者の割合、及び本剤の薬理作用を示す夜間尿量等、他の有効性の評価項目において 50 μg 及び 25 μg はプラセボより改善効果を示し、プラセボとの差も統計的に有意であった。000130 試験で認められたこれらの有効性は、先の 000030 試験で認められた結果とほぼ同様であり、本剤の臨床効果が再現性をもって示された。また、探索的な目的で検討された夜間頻尿による健康に関する QOL をみる N-QoL 総スコア及び全般的な日常生活の障害スコア、不眠重症度指数、及び Hsu リッカート困窮度尺度を用いた評価において、統計的な差を示すまでには至らなかったものの、本剤 50 μg 及び 25 μg はいずれの評価項目においてもプラセボを上回る改善効果を示し、本剤の夜間頻尿治療薬としての有効性を支持した。これらの有効性評価においても 25 μg 群よりも 50 μg 群の方が効果が大きかった。

国内試験とほぼ同様の試験デザインで実施された女性対象海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数の変化量において、本剤 25 μg はプラセボと比べ高い減少効果を示し、統計的に有意であった。また就眠後第一排尿までの時間や夜間尿量の評価項目においてもプラセボに対し統計学的に有意であった。同様に、男性対象海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）においても、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、あるいは他の有効性評価項目において、本剤 50 μg を含むデスモプレシン投与群はプラセボと比べ高い改善を示し、統計的に有意であっ

た。海外第Ⅲ相試験は国内第Ⅲ相試験と対象患者及び試験デザインで類似しており、夜間頻尿の診断基準や治療環境等において国内外で差が認められないこと、及び本剤の薬理作用を示す夜間尿量に対する効果において人種間での差を認めなかったことから、海外試験の結果を日本人に外挿することは可能と考え、FE 992026 CS40 試験の結果から本剤は日本人女性患者に対して有効であり、また FE 992026 CS41 試験の結果から本剤は日本人男性患者に対して有効であると考えた。

複数の試験結果から多数の被験者データを用いて、エビデンスの高い結果に基づいて本剤の有効性を評価することは有用であると考え、試験デザインが類似する女性患者を対象に実施した 000029 試験及び 000129 試験のメタ解析、及び男性患者を対象に実施した 000030 試験及び 000130 試験のメタ解析を行い、本剤の有効性を更に検討した。

その結果、女性対象のメタ解析（000029 試験及び 000129 試験）による投与 12 週間の平均夜間排尿回数の変化量において、本剤 25 μg はプラセボと比べ、より高い減少効果を示し、プラセボとの差は統計的に有意であった。男性対象のメタ解析（000030 試験及び 000130 試験）における投与 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も同様であり、本剤 50 及び 25 μg はプラセボに対して有意であった。これらの結果は、女性患者における本剤 25 μg の有効性を示唆し、また男性患者におけるデスモプレシンの有効性が頑健であることを示していると考えた。

一方、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 及び 25 μg を最長 1 年間投与する長期投与試験（000131）では、平均夜間排尿回数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点まで継続した。また、継続投与により効果が増大した。同様に、就眠後第一排尿、夜間尿量においても、全ての投与群で投与後 1 週時点から効果を認め、投与後 52 週時点まで概ね経時的に有効性が確認された。更に、夜間頻尿による健康に関する QOL の改善効果を評価する N-QoL の総スコア、不眠重症度指数の総スコア、Hsu リッカート困窮度尺度の全ての評価において、いずれの投与群でも、投与後 52 週時点まで改善効果は持続し、また継続投与により効果が増大した。

これらのことから、デスモプレシン口腔内崩壊錠は、夜間多尿を伴う夜間頻尿を有する患者の夜間頻尿治療薬として、女性患者に対する 25 μg の有効性は検証できなかったが、男性に対して 50 及び 25 μg が有効であると考えられ、特に臨床的意義は 50 μg の方が 25 μg よりも高いと考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験の概要

デスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性は、男性及び女性の夜間頻尿患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、女性の夜間頻尿患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000029）及び国内第Ⅲ相試験（000129）、男性の夜間頻尿患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000030）及び国内第Ⅲ相試験（000130）、男性及び女性の夜間頻尿患者を対象とした長期投与試験（000131）、また、海外試験の女性の夜間頻尿患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）、男性の夜間頻尿患者を対象とした第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）の結果を用いて評価した。

本剤の安全性評価は、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）の 2 試験、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）の 2 試験の計 4 試験の試験デザインが類似していることから、安全性データを併合解析して 12 週間として示した。また、国内第Ⅲ相試験（000131）は、新たに組み入れた被験者もいるが、主に国内第Ⅲ相試験（000129、000130）から継続長期投与に移行した被験者であることから、国内第Ⅲ相試験 2 試験を含めて併合解析により最長 52 週評価として示した。国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）は第Ⅲ相試験と試験デザインが異なり、第 1 投与期では水負荷下で投与していることから、本試験の第 2 投与期を安全性の 4 週評価として示した。

なお、長期投与試験（000131）において、000130 試験から長期投与への移行時に割付エラーが生じた男性被験者 85 例（000130 試験で 25 μg 群、長期投与移行時に 50 μg 群に割付けされた被験者、000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割り付けされた被験者）について、安全性は次の 3 通りの方法で集計し評価した。

1) 85 例を除外した集計（併合安全性解析対象集団 A）
2) 本来割付けられるべきだった投与群としての集計（000130 試験で 25 μg 群、長期投与移行時に 50 μg 群に割付けされた被験者は 25 μg 群として、000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割付けされた被験者は 50 μg 群として集計）（併合安全性解析対象集団 B）
3) 実際に割付けされた群としての集計（000130 試験で 25 μg 群、長期投与移行時に 50 μg 群に割付けされた被験者は 25/50 μg 群として、000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割付けされた被験者は 50/25 μg 群として集計）（併合安全性解析対象集団 C）。

各試験の安全性の結果は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に詳述した。

2.5.5.2 安全性モニタリングの方法

安全性評価は、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び身体的所見等により有害事象の発現を確認した。また、デスモプレシンに関連する低ナトリウム血症をモニタリングするため、国内試験では、スクリーニング検査で血清 Na 値が 135 mmol/L 未満の患者を除外し、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）では、投与後 3 日、1、2、4、8 及び 12 週（FE 992026 CS36 試験は 4 週まで）、国内第Ⅲ相試験（000131）では、さらに 16、20、24、28、32、36、40、44、48 及び 52 週に血清 Na 値を測定し、血清 Na 値が 130 mmol/L 以下となった場合は、被験者に来院を依頼し追加検査及び診察を行った。血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった場合は、被験者に治験薬の服薬中止を指示し、速やかに試験を中止することとした。また、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130、000131）では、血清 Na 値が 125 mmol/L となった場合は試験を中止すると同時に重篤な有害事象として報告することとした。また、試験期間中に水中毒と診断された場合、BNP が 100 pg/mL を上回った

場合、心因性又は習慣的多飲症により 24 時間尿量が 2.8 L を上回った場合にも当該被験者について試験を中止することとした。

海外試験でも、スクリーニング検査で血清 Na 値が基準値内である被験者を適格な被験者とし、FE 992026 CS40 試験及び FE 992026 CS41 試験の第 1 投与期では投与後 4 日、1、2、3、4、8 及び 12 週、FE 992026 CS41 試験の第 2 投与期では投与後 1、2、3 及び 4 週に血清 Na 値のモニタリングを実施し、血清 Na 値が 130 mmol/L 以下となった場合は、被験者に来院を依頼し追加検査及び診察を行い、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった時点で当該被験者は試験を速やかに中止し、重篤な有害事象として扱うこととした。

有害事象名は、国際医薬用語集（MedDRA/J）Version 20.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で読み替えた。また本申請では、試験治療下での有害事象について集計した。

2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的特性

国内第Ⅱ相試験（4 週評価の安全性解析対象集団）では、100 μg 群 23 例、50 μg 群 22 例、25 μg 群 22 例、10 μg 群 23 例及びプラセボ群 23 例が、投与期間 4 週間に治験薬を 1 日 1 回投与され、そのうち、111 例が 4 週間の投与を完了した。実薬群（100、50、25 及び 10 μg 群）の平均年齢は 65.86 歳、65 歳以上が 56.7%、男性が 48.9%、平均体重は 59.69 kg であった。実薬群の各投与量群、プラセボ群の投与群間の人口統計学的特性に差は認められなかった。

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価の併合安全性解析対象集団）では、50 μg 群 162 例、25 μg 群 326 例、10 μg 群 63 例及びプラセボ群 339 例が、投与期間 12 週間に治験薬を 1 日 1 回投与された。投与期間が 12 週を上回った被験者は、50 μg 群 24 例、25 μg 群 53 例、10 μg 群 6 例、プラセボ群 54 例、投与期間が 9～12 週であった被験者は、50 μg 群 124 例、25 μg 群 257 例、10 μg 群 52 例、プラセボ群 267 例であった。実薬群（50、25 及び 10 μg 群）の平均年齢は 61.54 歳、65 歳以上が 46.8%、男性が 62.3%、平均体重は 62.1 kg、平均 BMI は 23.16 kg/m^2 であった。実薬群の各投与量群、プラセボ群の投与群間の人口統計学的特性に差は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（52 週評価の併合安全性解析対象集団 C）では、579 例が 25 μg 又は 50 μg を最長 52 週間、215 例がプラセボを最長 12 週間、1 日 1 回投与された。治験薬を 6 ヵ月以上投与された被験者は 475 例、12 ヵ月以上投与された被験者は 288 例であった。実薬群（50 及び 25 μg 群）の平均年齢は 61.7 歳、65 歳以上が 47.3%、男性が 62.3%、平均体重は 62.5 kg、平均 BMI は 23.2 kg/m^2 であった。実薬群の各投与量群、プラセボ群の投与群間の人口統計学的特性に差は認められなかった。

国内試験の 4 週評価、12 週評価、52 週評価において人口統計学的特性及びベースラインの特性は投与群間、解析対象集団間でおおむね類似していた。いずれの評価においても年齢は平均 62～66 歳であった。

海外試験の FE 992026 CS40 試験では、25 μg 群 137 例、プラセボ群 131 例の計 268 例が治験薬の投与を受けた。そのうち 25 μg 群 119 例、プラセボ群 114 例が 1 日 1 回 12 週間の投与を完了した。本試験の対象は 18 歳以上の女性の夜間頻尿患者であり、平均年齢は 59.9 歳、65 歳未満が 52%例であった。平均体重は 80.1 kg、平均 BMI は 30.3 kg/m^2 であった。

FE 992026 CS41 試験の第 1 投与期では 75 μg 群 122 例、50 μg 群 119 例、プラセボ群 143 例、第 2 投与期では 75/100 μg 群 102 例、50/100 μg 群 101 例及びプラセボ/100 μg 群 124 例が治験薬の投与を受け

た。そのうち、第 1 投与期では 75 μg 群 103 例、50 μg 群 100 例、プラセボ群 124 例が 1 日 1 回 12 週間の投与を完了し、第 2 投与期では 75/100 μg 群 98 例、50/100 μg 群 97 例、プラセボ/100 μg 群 120 例が 1 日 1 回 4 週間の投与を完了した。本試験の対象は 18 歳以上の男性の夜間頻尿患者であり、第 1 投与期の平均年齢は 60.6 歳、65 歳未満が 52%であった。平均体重は 92 kg、平均 BMI は 29.2 kg/m^2、第 2 投与期の平均年齢は 60.2 歳、65 歳未満が 53%であった。平均体重は 92 kg、平均 BMI は 29.2 kg/m^2 であった。

2.5.5.4 安全性の結果

2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.1.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

有害事象の発現率は、100 μg 群 39.1%（9/23 例）、50 μg 群 27.3%（6/22 例）、25 μg 群 27.3%（6/22 例）、10 μg 群 34.8%（8/23 例）、プラセボ群 34.8%（8/23 例）であった。高度の有害事象は認められなかった。

最も発現率の高かった有害事象はウイルス性上気道感染であり、その発現率は 25 μg 群 9.1%（2/22 例）、10 μg 群 4.3%（1/23 例）、プラセボ群 13.0%（3/23 例）であった。その他にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、25 μg 群の頭痛 9.1%（2/22 例）のみであった。有害事象の発現率に投与群間で差は認められなかった。

2.5.5.4.1.2 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

有害事象の発現率は、50 μg 群 26.5%（43/162 例）、25 μg 群 38.7%（126/326 例）、10 μg 群 30.2%（19/63 例）、プラセボ群 28.6%（97/339 例）であった。高度の有害事象は、50 μg 群 0.6%（1/162 例）、25 μg 群 0.6%（2/326 例）、プラセボ群 0.3%（1/339 例）であった。最も高頻度に発現したウイルス性上気道感染の発現率は、50 μg 群 6.8%（11/162 例）、25 μg 群 10.4%（34/326 例）、10 μg 群 6.3%（4/63 例）、プラセボ群 7.4%（25/339 例）であった。その他にいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象は、口渇、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中ナトリウム減少、血圧上昇、低ナトリウム血症、頭痛であった。有害事象の発現率は、25 μg 群で最も高かったが 25 μg 群で特徴的に頻度の高い事象はなかった。50 μg 群及び 10 μg 群の有害事象の発現率はプラセボ群より低かった。

2.5.5.4.1.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

併合安全性解析対象集団 A の有害事象の発現率は、50 μg 群 51.6%（81/157 例）、25 μg 群 56.4%（190/337 例）、プラセボ群 24.2%（52/215 例）であった。高度の有害事象は、50 μg 群 0.6%（1/157 例）、25 μg 群 1.5%（5/337 例）であった。最も高頻度に発現したウイルス性上気道感染の発現率は、50 μg 群 15.3%（24/157 例）、25 μg 群 21.1%（71/337 例）、プラセボ群 6.0%（13/215 例）であった。その他にいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった PT 別の有害事象は、便秘、季節性アレルギー、膀胱炎、インフルエンザ、挫傷、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、低ナトリウム血症、背部痛、湿疹、高血圧であった。有害事象の発現率は、プラセボ群（12 週間投与）と比べて 50 及び 25 μg 群で高く、また、50 μg 群と比べて 25 μg 群で高かったが、25 μg 群で特徴的に頻度の高い事象はなかった。

2.5.5.4.1.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験では、有害事象の発現率は、25 μg 群で 44%（60/135 例）、プラセボ群で 45%（57/126 例）であった。最も発現率の高かった有害事象は、25 μg 群で頭痛 5%（7/135 例）、プラセボ群で尿路感染 8%（10/126 例）であった。発現率が 2%以上であった有害事象は、25 μg 群では口内乾燥、下痢、便秘、悪心、尿路感染、上気道感染、鼻咽頭炎、誤用量投与、投薬過誤、関節痛、背部痛及び頭痛、プラセボ群では口内乾燥、下痢、悪心、腹部不快感、食中毒、裂孔ヘルニア、歯痛、尿路感染、上気道感染、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、誤用量投与、食欲亢進、関節痛、背部痛、筋痙縮、筋肉痛、頭痛、傾眠及び発疹であった。発現した有害事象の重症度は、25 μg 群に発現した失神、プラセボ群に発現した肺塞栓症、蜂巣炎、筋痙縮を除き軽度又は中等度であった。投与群間の有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

FE 992026 CS41 試験では、第 1 投与期の有害事象の発現率は、75 μg 群で 40%（49/122 例）、50 μg 群で 39%（46/119 例）、プラセボ群で 41%（58/143 例）であった。最も発現率が高かった有害事象は、75 μg 群で頭痛 6%（7/122 例）、50 μg 群で頭痛 5%（6/119 例）、プラセボ群で口内乾燥 5%（7/143 例）であった。発現率が 2%以上であった有害事象は、75 μg 群では頭痛、末梢性浮腫、低ナトリウム血症、鼻咽頭炎、下痢、悪心、疲労、上気道感染、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少及び背部痛、50 μg 群では頭痛、口内乾燥、尿路感染、低ナトリウム血症、異常な夢、不眠症、疲労、投薬過誤、浮動性めまい、腎結石症、頻尿、プラセボ群では口内乾燥、頭痛、下痢、鼻咽頭炎、便秘、末梢性浮腫、上気道感染、誤用量投与及び勃起不全であった。発現した有害事象の重症度は、75 μg 群に発現した悪心、浮動性めまい、頭痛及び一過性全健忘、50 μg 群に発現した急性心筋梗塞及び低ナトリウム血症、プラセボ群に発現した発熱及び熱射病は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。第 1 投与期の有害事象の発現率に投与群間の大きな差は認められなかった。

第 2 投与期の有害事象の発現率は、75/100 μg 群で 23%（23/102 例）、50/100 μg 群で 23%（23/101 例）、プラセボ/100 μg 群で 21%（26/124 例）であった。第 2 投与期の 75/100 及び 50/100 μg 群では発現率が 2%を超える PT 別の有害事象は認められなかった。プラセボ/100 μg 群で最も発現率が高かった有害事象は下痢 3%（4/124 例）であった。発現率が 2%であった有害事象は、75/100 μg 群では疲労及び接触性皮膚炎、50/100 μg 群では口内乾燥、筋肉痛及び関節痛、プラセボ/100 μg 群では悪心、低ナトリウム血症、高血糖、浮動性めまい、尿意切迫及び高血圧であった。発現した有害事象の重症度は、75/100 μg 群に発現した視力低下を除き、軽度又は中等度であった。100 μg 群全体では、有害事象の発現率は 22%（72/327 例）であった。100 μg 群全体で最も多く発現した有害事象は、各 4 例に発現した下痢及び低ナトリウム血症であった。第 2 投与期の有害事象の発現率に投与群間の大きな差は認められなかった。

2.5.5.4.2 副作用

2.5.5.4.2.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

副作用の発現率は、100 μg 群 4.3%（1/23 例）、50 μg 群 9.1%（2/22 例）、25 μg 群 4.5%（1/22 例）、10 μg 群 8.7%（2/23 例）、プラセボ群 0%であった。いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用は、口内乾燥、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中ナトリウム減少、肝機能検査値上昇、神経性過食症であった。副作用として報告された低ナトリウム血症はなく、副作用として報告された血中ナトリウム減少の発現率が 50 μg 群 4.5%（1/22 例）であった。

2.5.5.4.2.2 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

副作用の発現率は、50 μg 群 8.6%（14/162 例）、25 μg 群 4.9%（16/326 例）、10 μg 群 1.6%（1/63 例）、プラセボ群 6.2%（21/339 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用は、血中ナトリウム減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血圧上昇、低ナトリウム血症であった。副作用として報告された低ナトリウム血症の発現率は 50 μg 群 2.5%（4/162 例）、血中ナトリウム減少は 50 μg 群 4.3%（7/162 例）、25 μg 群 0.3%（1/326 例）であった。

2.5.5.4.2.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

併合安全性解析対象集団 A の副作用の発現率は、50 μg 群 12.1%（19/157 例）、25 μg 群 8.9%（30/337 例）、プラセボ群 5.1%（11/215 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少、頭痛であった。副作用として報告された低ナトリウム血症の発現率は、50 μg 群 3.2%（5/157 例）、25 μg 群 0.6%（2/337 例）、血中ナトリウム減少は、50 μg 群 1.9%（3/157 例）、25 μg 群 0.3%（1/337 例）であった。

2.5.5.4.2.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験での副作用の発現率は、25 μg 群で 19%（26/135 例）、プラセボ群で 12%（15/126 例）であった。発現率が 2%以上であった副作用は、25 μg 群で口内乾燥、投薬過誤及び頭痛、プラセボ群で口内乾燥、頭痛、傾眠及び発疹であった。

FE 992026 CS41 試験での第 1 投与期の副作用の発現率は、75 μg 群で 16%（20/122 例）、50 μg 群で 19%（23/119 例）、プラセボ群で 15%（22/143 例）であった。最も発現率が高かった副作用は、75 μg 群で低ナトリウム血症及び頭痛各 4%（5/122 例）、50 μg 群で口内乾燥及び頭痛各 3%（4/119 例）、プラセボ群で口内乾燥 5%（7/143 例）であった。その他に発現率が 2%以上であった副作用は、75 μg 群では下痢及び血中ナトリウム減少、50 μg 群では低ナトリウム血症、投薬過誤、浮動性めまい及び異常な夢、プラセボ群では便秘であった。

第 2 投与期の副作用の発現率は、75/100 μg 群で 9%（9/102 例）、50/100 μg 群で 6%（6/101 例）、プラセボ/100 μg 群で 7%（9/124 例）であった。発現率が 2%以上であった副作用は、75/100 μg 群では認められず、50/100 μg 群では口内乾燥、プラセボ/100 μg 群では低ナトリウム血症であり、ほとんどの副作用は 1 例のみに認められた。100 μg 群全体では、副作用の発現率は 7%（24/327 例）であった。
100 μg 群全体で、最も発現率の高かった副作用は低ナトリウム血症 1%（4/327 例）であった。

2.5.5.4.3 特に注目すべき有害事象（有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少）

デスモプレシンは抗利尿作用を有し、血清 Na 値の低下を引き起こすおそれがある。本項では、有害事象（MedDRA PT）として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少について、国内試験の 4 週評価、12 週評価併合解析、52 週評価併合解析でのそれぞれの発現状況及び海外試験 2 試験の結果を用いて要約した。血清 Na 値の推移については 2.5.5.4.6.1 項に要約した。

2.5.5.4.3.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

50 μg 群の 1 例（4.5%）に有害事象として血中ナトリウム減少が報告された。本事象は 65 歳以上の男性被験者に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.4.3.2 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

併合解析対象集団の本剤を投与された 551 例中 13 例（2.4%）に低ナトリウム血症が 4 例（0.7%）及び血中ナトリウム減少が 9 例（1.6%）に有害事象として報告された。

50 μg 群では低ナトリウム血症が 4 例（2.5%）、血中ナトリウム減少が 7 例（4.3%）、25 μg 群では血中ナトリウム減少が 2 例（0.6%）に発現し、両事象の発現率は 50 μg 群において 25 μg 群より高かった。13 例中 10 例は 65 歳以上であった。

また、血中ナトリウム減少 8 例（50 μg 群 7 例、25 μg 群 1 例）、低ナトリウム血症 4 例（50 μg 群 4 例）については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った事象は、13 例中、血中ナトリウム減少 2 例（50 μg 群 2 例）、低ナトリウム血症 1 例（50 μg 群 1 例）であった。

有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の重症度は全て軽度であった。

2.5.5.4.3.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

併合安全性解析対象集団 A の本剤を投与された 494 例中 14 例（2.8%）に、有害事象として低ナトリウム血症が 10 例（2.0%）及び血中ナトリウム減少が 4 例（0.8%）に報告された。

低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率は 50 μg 群 5.7%、25 μg 群 1.5%であり、50 μg 群の発現率が 25 μg 群より高かった。50 μg 群では低ナトリウム血症が 6 例（3.8%）、血中ナトリウム減少が 3 例（1.9%）、25 μg 群では低ナトリウム血症が 4 例（1.2%）、血中ナトリウム減少が 1 例（0.3%）に報告された。また、25 μg 群で低ナトリウム血症を発現した 2 例を除く 12 例は 65 歳以上であった。

また、14 例中、血中ナトリウム減少 4 例（50 μg 群 3 例、25 μg 群 1 例）、低ナトリウム血症 7 例（50 μg 群 5 例及び 25 μg 群 2 例）については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った事象は、14 例中、血中ナトリウム減少 3 例（50 μg 群 2 例、25 μg 群 1 例）、低ナトリウム血症 4 例（50 μg 群 3 例、25 μg 群 1 例）であった。

有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の重症度は全て軽度であった。

2.5.5.4.3.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験では、低ナトリウム血症は 25 μg 群 2 例及びプラセボ群 1 例に有害事象として報告された。25 μg 群で低ナトリウム血症を発現した被験者は、65 歳未満及び 65 歳以上が各 1 例であり、重症度はそれぞれ中等度及び軽度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与を中止することなく回復した。プラセボ群の 1 例は 65 歳以上、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。当該被験者は重篤な有害事象（肺塞栓症）発現のため治験薬の投与を中止され、低ナトリウム血症は回復した。

FE 992026 CS41 試験では、第 1 投与期では、低ナトリウム血症は 75 μg 群 5 例及び 50 μg 群 3 例に有害事象として報告された。75 μg 群で低ナトリウム血症を発現した被験者は 65 歳未満が 2 例、65 歳以上が 3 例、50 μg 群では 3 例とも 65 歳以上であった。重症度は 50 μg 群の 1 例を除き、中等度又は軽度

であった。そのうち、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった 75 μg 群 4 例及び 50 μg 群 2 例に認められた低ナトリウム血症については、重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与が中止された。投与中止後、低ナトリウム血症は回復した。また、血中ナトリウム減少は 75 μg 群 2 例及び 50 μg 群 1 例に有害事象として報告され、血中ナトリウム減少を発現した被験者は、いずれも 65 歳以上であった。重症度は全て軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

第 2 投与期では、低ナトリウム血症は 75/100 μg 群 1 例及びプラセボ/100 μg 群 3 例に有害事象として報告された。75/100 μg 群の 1 例は 65 歳未満であり、プラセボ/100 μg 群では 65 歳未満が 2 例、65 歳以上が 1 例であった。重症度はいずれも中等度又は軽度であった。そのうち、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった 75/100 μg 群及びプラセボ/100 μg 群の各 1 例に認められた低ナトリウム血症については、重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与中止後、低ナトリウム血症は回復した。また、血中ナトリウム減少は 75/100 μg 群の 65 歳未満の 1 例に有害事象として報告された。重症度は軽度であり、投与継続により回復した。

全試験を通して、発現した低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少は、重篤な臨床症状を伴わずほとんどが一過性のものであった。長期投与においても、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率が増加する傾向はなかった。

表 2.5-51　国内試験における低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率

有害事象 (PT)	用量	4 週評価	12 週評価	52 週評価
低ナトリウム血症	10	–	–	–
	25	–	–	1.2 (4/337)
	50	–	2.5 (4/162)	3.8 (6/157)
	100	–	–	–
	合計	–	0.7 (4/551)	2.0 (10/494)
	P	–	–	–
血中ナトリウム減少	10	–	–	–
	25	–	0.6 (2/326)	0.3 (1/337)
	50	4.5 (1/22)	4.3 (7/162)	1.9 (3/157)
	100	–	–	–
	合計	1.1 (1/90)	1.6 (9/551)	0.8 (4/494)
	P	–	–	–

発現率%（発現例数/被験者数）、MedDRA/J Ver.20.1、P：プラセボ、－：試験に含まれていない用量
52 週評価：併合安全性解析対象集団 A
［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析］から引用

表 2.5-52　海外試験における低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率

有害事象 (PT)	用量	FE 992026 CS40	FE 992026 CS41 第 1 投与期	FE 992026 CS41 第 2 投与期		
				P/100	50/100	75/100
低ナトリウム血症	25	1 (2/135)	—	—	—	—
	50	—	3 (3/119)	—	—	—
	75	—	4 (5/122)	—	—	—
	100	—	—	2 (3/124)	0	<1 (1/102)
	P	<1 (1/126)	0	—	—	—
血中ナトリウム減少	25	0	—	—	—	—
	50	—	<1 (1/119)	—	—	—
	75	—	2 (2/122)	—	—	—
	100	—	—	0	0	<1 (1/102)
	P	0	0	—	—	—

発現率%（発現例数/被験者数）、MedDRA/J Ver.20.0、P：プラセボ、－：試験に含まれていない用量
P/100：第 1 投与期にプラセボ群、50/100：第 1 投与期に 50 μg 群、75/100：第 1 投与期に 75 μg 群
［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析］から引用

2.5.5.4.4 重篤な有害事象

2.5.5.4.4.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

重篤な有害事象は報告されなかった。

2.5.5.4.4.2 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象として、50 μg 群では血中ナトリウム減少が 2 例、麻痺性イレウス及び憩室炎が各 1 例、25 μg 群では乳癌及び膵癌が各 1 例、プラセボ群では肝膿瘍及び細菌性肺炎が各 1 例に発現した。発現した重篤な有害事象は、50 μg 群の 2 例に発現した血中ナトリウム減少を除き、治験薬との因果関係は否定された。2 例に発現した血中ナトリウム減少は、重症度は軽度でありいずれも投与中止後に回復した。

2.5.5.4.4.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

併合安全性解析対象集団 A では、重篤な有害事象として、50 μg 群では低ナトリウム血症が 2 例、麻痺性イレウスが 1 例の計 3 例、25 μg 群では橈骨骨折及び乳癌が各 2 例、膵癌、尺骨骨折、硬膜下血腫、直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患、冠動脈硬化症、前立腺炎、膀胱腫瘤が各 1 例の計 12 例に発現した。発現した重篤な有害事象は、50 μg 群の 2 例に発現した低ナトリウム血症を除き、治験薬との因果関係は否定された。2 例に発現した低ナトリウム血症は、臨床症状はなく、重症度は軽度で、いずれも投与中止後に回復した。

なお、割付エラーが生じた 85 例を除外した併合安全性解析対象集団 A には含まれていないが、除外した 85 例に、重篤な有害事象として自殺既遂、心房粗動及び細菌性胃腸炎が各 1 例に報告された。3 例とも 000130 試験で 25 μg 群、000131 試験で 50 μg 群を投与された被験者であった。自殺既遂が報告された被験者は、63 歳男性であり、000131 試験の最終投与確認日の 4 日後（投与開始後 98 日時点）に自殺既遂により死亡し、治験薬との因果関係は否定された。心房粗動が報告された被験者は、69 歳男性であり、投与開始後 289 日時点に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。細菌性胃腸炎が報告された被験者は、67 歳男性であり、投与開始後 343 日時点に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.4.4.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験では、死亡は認められず、その他の重篤な有害事象がプラセボ群の 2 例に発現した。1 例に発現した肺塞栓症の重症度は高度であり、当該被験者は治験薬の投与を中止され、発現後 252 日で回復した。また、1 例に発現した蜂巣炎の重症度は高度であったが、当該被験者は治験薬の投与を継続し、発現後 5 日で回復した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

FE 992026 CS41 試験では、死亡は認められず、第 1 投与期では、その他の重篤な有害事象が 75 μg 群 5 例、50 μg 群 4 例及びプラセボ群 1 例の計 10 例に発現した。75 μg 群では低ナトリウム血症が 4 例（中等度 2 例、軽度 2 例）、一過性全健忘（高度）が 1 例に発現した。50 μg 群では低ナトリウム血症が 2 例（高度 1 例、中等度 1 例）、急性心筋梗塞（高度）が 1 例、変形性関節症（中等度）が 1 例に発現した。プラセボ群では高度の発熱が 1 例に発現した。低ナトリウム血症を発現した 75 μg 群 4 例及び 50 μg 群 2 例は、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となったため、重篤な有害事象と判断され、投与中止に至ったが、投与中止後速やかに回復した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、50 μg 群の 1 例は、別の有害事象（浮動性めまい）発現により投与中止後、測定された血清 Na 値によ

り低ナトリウム血症と診断された。低ナトリウム血症を除くその他の重篤な有害事象については、治験薬との因果関係は否定され、回復した。

第 2 投与期では、その他の重篤な有害事象が 75/100 μg 群 1 例及びプラセボ/100 μg 群 2 例の計 3 例に発現した。75/100 μg 群では軽度の低ナトリウム血症が 1 例、プラセボ/100 μg 群では中等度の低ナトリウム血症及び中等度の肋骨骨折が各 1 例に認められた。低ナトリウム血症を発現した 2 例は、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となったため重篤な有害事象と判断され、投与中止に至ったが、投与中止後速やかに回復した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ/100 μg 群に発現した肋骨骨折は治験薬との因果関係は否定され、投与継続し、当該事象発現後 26 日で回復した。

2.5.5.4.5 投与中止に至った有害事象

2.5.5.4.5.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.5.2 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

中止に至った有害事象として、50 μg 群では、血中ナトリウム減少が 2 例、低ナトリウム血症及び麻痺性イレウスが各 1 例、25 μg 群では、疲労、肝機能異常、血中カルシウム減少、尿量減少、腱炎、乳癌、膵癌、前立腺炎が各 1 例、10 μg 群では、膀胱炎、血圧上昇が各 1 例、プラセボ群では、頻脈、悪心、肝膿瘍、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、尿管結石症が各 1 例に発現した。

そのうち、50 μg 群 2 例に発現した血中ナトリウム減少、1 例に発現した低ナトリウム血症、25 μg 群の各 1 例に発現した疲労、肝機能異常、血中カルシウム減少、尿量減少、10 μg 群の 1 例に発現した血圧上昇、プラセボ群の 1 例に発現した頻脈、悪心は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の事象は、25 μg 群に発現した乳癌、膵癌、50 μg 群に発現した麻痺性イレウス、プラセボ群に発現した肝膿瘍であった。

2.5.5.4.5.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

併合安全性解析対象集団 A では中止に至った有害事象として、50 μg 群では、低ナトリウム血症が 3 例、血中ナトリウム減少が 2 例、下痢、麻痺性イレウス、肝機能異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各 1 例、25 μg 群では、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 5 例、乳癌及び前立腺炎が各 2 例、冠動脈硬化症、耳鳴、疲労、肝機能異常、橈骨骨折、血中ナトリウム減少、血中カルシウム減少、体重増加、低ナトリウム血症、膵癌、傾眠、膀胱瘤が各 1 例、プラセボ群では、頻脈、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各 1 例に発現した。そのうち、50 μg 群 3 例及び 25 μg 群 1 例に発現した低ナトリウム血症、50 μg 群 2 例及び 25 μg 群 1 例に発現した血中ナトリウム減少、25 μg 群 3 例及びプラセボ群 1 例に発現した脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、50 μg 群各 1 例に発現した肝機能異常及び下痢、25 μg 群各 1 例に発現した傾眠、疲労、血中カルシウム減少、肝機能異常、体重増加、耳鳴、プラセボ群に発現した頻脈は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の事象は、25 μg 群に発現した乳癌、冠動脈硬化症、膵癌、50 μg 群に発現した麻痺性イレウスであった。

2.5.5.4.5.4　海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験で中止に至った有害事象は、25 μg 群で高度の失神、中等度の頭痛、傾眠及び高血圧、プラセボ群で高度の肺塞栓症であった。25 μg 群の各 1 例に発現した頭痛、傾眠及び高血圧は治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの事象も投与中止後に回復又は消失した。

FE 992026 CS41 試験では、第 1 投与期の中止に至った有害事象は、75 μg 群では、低ナトリウム血症が 4 例、血中ナトリウム減少、変形性関節症及び一過性全健忘が各 1 例に発現し、変形性関節症を除き、投与中止後に回復した。50 μg 群では、血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、浮動性めまい及び発疹が各 1 例に発現し、いずれも投与中止後に回復した。プラセボ群では、高血圧性心疾患、末梢性浮腫、ブドウ球菌感染、舌の良性新生物、うつ病、勃起障害及び高血圧が各 1 例に発現し、高血圧性心疾患及び高血圧を除き投与中止後に回復した。

中止に至った有害事象の重症度は、75 μg 群に発現した一過性全健忘を除き、中等度又は軽度であった。

第 2 投与期の中止に至った有害事象は、75/100 μg 群では、低ナトリウム血症及び末梢性浮腫が各 1 例に発現し、いずれも投与中止後に回復した。プラセボ/100 μg 群では、低ナトリウム血症及び浮動性めまいが発現し、浮動性めまいを除き投与中止後に回復した。いずれの事象も重症度は中等度又は軽度であった。

2.5.5.4.6　臨床検査値及びバイタルサイン

2.5.5.4.6.1　血清 Na 値

通常健康成人の血清 Na 値の基準値は、135～145 mmol/L であり、低ナトリウム血症の血清 Na 値は 135 mmol/L 未満と定義されるが、臨床的に重要な低ナトリウム血症の血清 Na 値は 130 mmol/L 未満である。

本項では、血清 Na 値の推移について、国内試験の 4 週評価、12 週評価併合解析、52 週評価併合解析でのそれぞれの発現状況及び海外試験 2 試験の結果を用いて要約した。

2.5.5.4.6.1.1　国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

各被験者の血清 Na の最低値を 125 mmol/L 以下、125～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計した。

本剤を投与された 90 例では、投与後に血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者は、2 例であった。そのうち、血清 Na 値 130 mmol/L 未満であった被験者は認められなかった。投与後に血清 Na 値が 130～134 mmol/L 未満であった被験者が、50 μg 群 1 例（4.5%）、25 μg 群 1 例（4.5%）であり、いずれの被験者も 65 歳以上男性であった。また、この 2 例が初めて 135 mmol/L 未満に至った時期はいずれも投与後 1 週間以内であった。

表 2.5-53　　血清 Na 値の分布（4 週評価）

	プラセボ (N=23) N (%)	10 µg (N=23) N (%)	25 µg (N=22) N (%)	50 µg (N=22) N (%)	100 µg (N=23) N (%)	合計 (N=90) N (%)
全被験者						
ベースライン						
≤ 125	0	0	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
130 - 134	0	0	0	0	0	0
≥135	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	22 (95.7)	89 (98.9)
計	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	90 (100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0	0	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	0	0	0
130 - 134	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)		2 (2.2)
≥135	23 (100.0)	23 (100.0)	21 (95.5)	21 (95.5)	23 (100.0)	88 (97.8)
計	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	90 (100.0)

N：被験者数
%：被験者の割合
［2.7.4.3.1 血清 Na 値の評価］から引用

2.5.5.4.6.1.2　国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

投与後に血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者は、30 例であった。そのうち、血清 Na 値 130 mmol/L 未満であった被験者は 7 例（50 μg 群 6 例、25 μg 群 1 例）であった。7 例中 6 例が 65 歳以上であった。また、50 μg 群の男性 2 例（1.2%）に 125 mmol/L 以下が認められた。当該 2 例については、治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与を中止し、重篤な有害事象の血中ナトリウム減少として報告されたが、いずれの事象も軽度であり、中止後速やかに回復し、血清 Na 値の低下に起因した症状は認められなかった。また、血清 Na 値 126～129 mmol/L は、50 μg 群 4 例（2.5%）、25 μg 群 1 例（0.3%）の計 5 例に認められ、全例が男性であった。投与後に血清 Na 値が 130～134 mmol/L 未満であった被験者は、50 μg 群 9 例（5.6%）、25 μg 群 11 例（3.4%）、プラセボ群 3 例（0.9%）であった。

本剤を投与された 551 例では血清 Na 値が 135 mmol/L 未満へ低下した被験者は 27 例であり、そのうち 18 例が投与後 1 週間以内に初めて 135 mmol/L 未満まで低下した。また 27 例中 7 例は、130 mmol/L 未満へ低下し、そのうち 5 例が投与後 1 週間以内に初めて 130 mmol/L 未満まで低下した。したがって、50 μg 群を投与された高齢者男性の投与初期に血清 Na 値が 135 mmol/L 未満となる傾向が認められた。

表 2.5-54　血清 Na 値の分布（12 週評価併合解析）

	プラセボ (N=339) N (%)	10 μg (N=63) N (%)	25 μg (N=326) N (%)	50 μg (N=162) N (%)	合計 (N=551) N (%)
全被験者					
ベースライン					
≤ 125	0	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	0	0
130 - 134	0	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
≥135	339 (100.0)	63 (100.0)	326 (100.0)	160 (98.8)	549 (99.6)
計	339 (100.0)	63 (100.0)	326 (100.0)	162 (100.0)	551 (100.0)
ベースライン後					
≤ 125	0	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
126 - 129	0	0	1 (0.3)	4 (2.5)	5 (0.9)
130 - 134	3 (0.9)	0	11 (3.4)	9 (5.6)	20 (3.6)
≥135	336 (99.1)	63 (100.0)	314 (96.3)	147 (90.7)	524 (95.1)
計	339 (100.0)	63 (100.0)	326 (100.0)	162 (100.0)	551 (100.0)

N ：被験者数
%：被験者の割合
［2.7.4.3.1 血清 Na 値の評価］から引用

2.5.5.4.6.1.3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

併合安全性解析対象集団 A で、投与後に血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者は、39 例であった。そのうち、投与後に血清 Na 値 130 mmol/L 未満であった被験者は 10 例（50 μg 群 7 例、25 μg 群 3 例）であった。10 例中 9 例が 65 歳以上であった。また、50 μg 群の男性 2 例（1.3%）に 125 mmol/L 以下が認められた。当該 2 例については、治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与を中止し、重篤な有害事象の低ナトリウム血症として報告されたが、いずれの事象も軽度であり、中止後速やかに回復し、血清 Na 値の低下に起因した症状は認められなかった。また、血清 Na 値 126～129 mmol/L は、50 μg 群 5 例（3.2%）、25 μg 群 3 例（0.9%）の計 8 例に認められ、8 例中 6 例が男性

であった。血清 Na 値 130 mmol/L 未満が認められた 10 例中 8 例は、投与初期に 135 mmol/L 未満に低下していた。

投与後に血清 Na 値が 130～134 mmol/L 未満であった被験者は、50 μg 群 9 例（5.7%）、25 μg 群 19 例（5.6%）、プラセボ群 1 例（0.5%）であった。

併合安全性解析対象集団 A の 52 週評価の本剤を投与された 494 例のうち血清 Na 値が 135 mmol/L 未満へ低下した被験者は 38 例であり、そのうち 19 例が投与後 1 週間以内に初めて 135 mmol/L 未満まで低下した。また 38 例中 10 例は、130 mmol/L 未満まで低下し、そのうち 2 例が投与後 1 週間以内に初めて 130 mmol/L 未満まで低下した。したがって、50 μg 群を投与された高齢者男性の投与初期に血清 Na 値が 135 mmol/L 未満となる傾向が認められた。

表 2.5-55　　血清 Na 値の分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

	プラセボ (N=215)		25 μg (N=337)		50 μg (N=157)		合計 (N=494)	
全被験者								
ベースライン								
≤125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	215	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	494	(100.0)
計	215	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	494	(100.0)
ベースライン後								
≤125	0		0		2	(1.3)	2	(0.4)
126 - 129	0		3	(0.9)	5	(3.2)	8	(1.6)
130 - 134	1	(0.5)	19	(5.6)	9	(5.7)	28	(5.7)
≥135	214	(99.5)	315	(93.5)	141	(89.8)	456	(92.3)
計	215	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	494	(100.0)

N：被験者数
%：被験者の割合
［2.7.4.3.1 血清 Na 値の評価］から引用

2.5.5.4.6.2　　臨床検査値

国内試験の 4 週評価、12 週評価併合解析及び 52 週評価併合解析において、夜間頻尿患者の臨床検査値は、血清 Na 値を除き、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目について、臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。また、血中ナトリウム減少を除く臨床検査に関連した有害事象において、重篤な有害事象、重症度が高度であった有害事象は認められなかった。

国内試験の 4 週評価において、発現率が 2%以上であった臨床検査に関連した有害事象は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 100 μg 群 4.3%、50 μg 群 4.5%、25 μg 群 4.5%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 25 μg 群 4.5%、肝機能検査値上昇が 25 μg 群 4.5%に発現した（各 1 例）。また、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、肝機能検査値上昇であった。

国内試験の 12 週評価併合解析では、発現率が 2%以上であった臨床検査に関連した有害事象は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であり 50 μg 群 0.6%、25 μg 群 1.8%、プラセボ群 4.7%に発現した。

また、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中カルシウム減少、血中尿酸減少、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、尿量減少であった

国内試験の 52 週評価併合解析の併合安全性解析対象集団 A では、発現率が 2%以上であった臨床検査に関連した有害事象は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であり、50 μg 群 2.5%、25 μg 群 4.7%、プラセボ群 5.1%に発現した。また、治験薬との因果関係が否定されなかった事象（血中ナトリウム減少を除く）は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中尿素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中カルシウム減少、血中尿酸減少、尿中血陽性、尿中ウロビリノーゲン増加であった。

以上より、デスモプレシン口腔内崩壊錠に起因した臨床検査値の異常変動による有害事象の発現は低いと考えられた。また、長期投与においても、臨床検査値の異常変動や臨床検査に関連した有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

海外試験においては、FE 992026 CS40 試験で 2 例以上に報告された臨床検査に関連した有害事象は、25 μg 群のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 1%）であった。発現した事象の重症度は軽度又は中等度であった。また、25 μg 群の各 1 例に報告されたγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び尿量減少、プラセボ群の 1 例に報告された血液浸透圧低下は、治験薬との因果関係が否定されなかった。FE 992026 CS41 試験で 2 例以上に報告された臨床検査に関連した有害事象は、第 1 投与期では、75 μg 群の血中ブドウ糖増加（2%）であった。発現した事象の重症度は軽度又は中等度であった。また、プラセボ群の 1 例に報告された血中クレアチニン増加は、治験薬との因果関係が否定されなかった。第 2 投与期では、2 例以上に報告された臨床検査に関連した有害事象は認められなかった。5/100 μg 群の 1 例に報告された肝機能検査異常は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.4.6.3 バイタルサイン

国内試験の 4 週評価、12 週評価併合解析及び 52 週評価併合解析において、夜間頻尿患者のバイタルサインはについて、臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。また、バイタルサインに関連した有害事象において、重篤な有害事象、重症度が高度であった有害事象は認められなかった。

発現率が 2%以上のバイタルサインに関連した有害事象は、12 週評価の 10 μg 群に認められた血圧上昇 3.2%（2/63 例）のみであり、デスモプレシン口腔内崩壊錠に起因したバイタルサインの異常変動による有害事象の発現は低いと考えられた。また、長期投与においてもバイタルサインの異常変動やバイタルサインに関連した有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

FE 992026 CS40 試験及び FE 992026 CS41 試験も同様に臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサインに関連した有害事象はいずれの試験でも 2 例以上に発現した事

象はなく、デスモプレシン口腔内崩壊錠に起因したバイタルサインの異常変動による有害事象の発現は低いと考えられた。

2.5.5.5 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性

本剤の 50 μg 及び 25 μg 投与時における国内試験の 4 週評価、12 週評価併合解析及び 52 週評価併合解析における有害事象の発現率について、50 μg 群では 4 週評価で 27.3%、12 週評価併合解析で 26.5%、52 週評価（併合安全性解析対象集団 A）で 51.6%、25 μg 群では 4 週評価で 27.3%、12 週評価併合解析で 38.7%、52 週評価併合解析（併合安全性解析対象集団 A）で 56.4%であり、両群ともに長期投与により有害事象の発現率は増加したが、安全性上大きな問題となるものではなかった。

副作用の発現率は、50 μg 群では 4 週評価で 9.1%、12 週評価併合解析で 8.6%、52 週評価併合解析（併合安全性解析対象集団 A）で 12.1%、25 μg 群では 4 週評価で 4.5%、12 週評価併合解析で 4.9%、52 週評価併合解析（併合安全性解析対象集団 A）で 8.9%であり、両群ともに長期投与により副作用の発現率は増加したが、安全性上大きな問題となるものではなかった。

また、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率についても、50 μg 群では 4 週評価で 4.5%、12 週評価併合解析で 6.8%、52 週評価併合解析（併合安全性解析対象集団 A）で 5.7%、25 μg 群では 4 週評価での発現は認められず、12 週評価併合解析で 0.6%、52 週評価併合解析（併合安全性解析対象集団 A）で 1.5%であり、25 μg 群では長期投与により発現率が増加する傾向が見られたものの発現率は低く、50 μg 群では長期投与により、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少が増加する傾向は認められなかった。また、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少は投与初期に 50 μg 群の 65 歳以上で発現率が高いと考えられた。

低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少を除くその他の有害事象については、本剤 50 及 25 μg の長期投与に伴って発現率が上昇する可能性は低く、特筆すべき問題は認められなかった。

なお、000130 試験から長期投与へ移行時に割付エラーが生じた男性被験者 85 例（000130 試験で 25 μg 群、長期投与移行時に 50 μg 群に割付けされた被験者、000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割付けされた被験者）を含めた安全性についても評価した。

併合安全性解析対象集団 B では、000130 試験で 25 μg 群、長期投与移行時に 50 μg 群に割付けられた被験者は 25 μg 群に含め、000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割付けられた被験者は 50 μg 群に含めて集計した。その結果、併合安全性解析対象集団 B では、有害事象の発現率が、50 μg 群 50.0%、25 μg 群 57.5%、副作用の発現率が 50 μg 群 11.5%、25 μg 群 9.0%であり、両群間に大きな差は認められず、これらの結果は併合安全性解析対象集団 A と同様であった。また低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率、ベースライン後の血清 Na 値の分布、重篤な有害事象の発現状況についても、併合安全性解析対象集団 A と同様の結果であった。

さらに、併合安全性解析対象集団 C では、000130 試験で 25 μg 群、長期投与移行時に 50 μg 群に割付けられた被験者を 25/50 μg 群、000130 試験で 50 μg 群、長期投与移行時に 25 μg 群に割付けられた被験者を 50/25 μg 群として集計した。併合安全性解析対象集団 C では、有害事象の発現率が 50 μg 群 51.6%、25 μg 群 56.4%、25/50 μg 群 66.7%及び 50/25 μg 群 44.2%で、各用量群で臨床的に意味のある差はないと考えられた。また、副作用の発現率は、50 μg 群 12.1%、25 μg 群 8.9%、25/50 μg 群 9.5%及び 50/25 μg 群 9.3%で、いずれも同程度であった。また、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発

現率、ベースライン後の血清 Na 値の分布、重篤な有害事象の発現状況は併合安全性解析対象集団 A と同様の結果が得られ、割付エラーの生じた 25/50 μg 群及び 50/25 μg 群においても臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。

いずれの併合安全性解析対象集団における評価においても、同様の安全性プロファイルの結果が得られ、夜間多尿を伴う夜間頻尿を有する患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠は夜間頻尿治療薬として安全であることが示された。

2.5.5.6　有害事象の予防、軽減、管理方法

2.5.5.6.1　水分制限

過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意する必要がある。

2.5.5.6.2　低ナトリウム血症

デスモプレシンは、抗利尿効果により水分貯留を引き起こし一過性の血中ナトリウム減少を引き起こすおそれがある。デスモプレシンの血中ナトリウム減少の軽度から中等度であることが多く、一過性であり、治療の継続中に正常値に回復する。低ナトリウム血症の発現率及び重症度は用量の増加及び加齢とともに上昇し、特に治療開始後初期はリスクが高い。

当該副作用は、血清 Na 値のモニタリングにより管理可能であることから、患者の血清 Na 値及び臨床症状を観察しながら投与する必要があると考える。

使用上の注意の 1. 警告、8. 重要な基本的注意において注意喚起した。

2.5.5.6.3　急性疾患

水分及び電解質バランス不全を特徴とする急性疾患（全身感染症、発熱、胃腸炎など）を併発した場合は、デスモプレシンによる治療を中断及び再評価すること。

2.5.5.6.4　特定の患者集団

2.5.5.6.4.1　高齢者

低ナトリウム血症が発現しやすい傾向があるので、25 μg から投与開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与することを、使用上の注意 9. 特定の背景を有する患者に関する注意　9.8 高齢者の項に注意喚起するよう記載した。

2.5.5.6.4.2　腎機能障害のある患者

中等度又は高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満）において、血中半減期が延長し、血中濃度が増加する可能性が示唆されることから、これらの患者は禁忌とした。また、軽度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50～80 mL/分）に対しては、影響が少ないと考えられるため、使用上の注意 9.特定の背景を有する患者に対する注意、9.2 腎機能障害患者の項において注意喚起することとした。

2.5.5.6.5　相互作用

2.5.5.6.5.1　チアジド系利尿薬、ループ利尿薬

チアジド系利尿薬及びループ利尿薬は、いずれも腎臓におけるナトリウムの再吸収を抑制し、尿中への排泄を増加させることにより利尿効果を示すことから、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発現のリスクを高める可能性があることから、これらの利尿薬との併用については禁忌とすることが妥当と考える。

2.5.5.6.5.2 副腎皮質ステロイド製剤

海外におけるデスモプレシン経鼻製剤の臨床試験で、血清ナトリウム値が 125 mmol/L 以下になった 5 例中 4 例に副腎皮質ステロイド製剤が併用されていたとの報告があり、米国では本剤と副腎皮質ステロイド製剤（全身性及び吸入）の併用は禁忌である。関連性は明確でないものの国内でも併用禁忌とすることが望ましいと考えられる。

2.5.5.6.5.3 ロペラミド

外国人健康成人男女 20 例にロペラミド投与後にデスモプレシン 400 μg を含有する錠剤（デスモプレシン錠：国内未承認）を経口投与した場合、デスモプレシン錠を単独で投与した場合と比較して、デスモプレシンの AUC、C_{max} はそれぞれ 3.1 倍、2.3 倍に増加した。

2.5.5.6.5.5　食事の影響

健康な日本人男性を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg の薬物動態に対する食事の影響を評価した国内第 I 相試験（000032）では食事はデスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態に影響を与え、最高血漿中濃度及び全身曝露量が空腹時投与の被験者（C_{max} 13.79 pg/mL、AUC_t 40.91 pg*h/mL）に比べて低下した（C_{max} 3.864 pg/mL、AUC_t 9.067 pg*h/mL）。

低用量では、食事の摂取により抗利尿作用の程度及び持続時間が低減する可能性があるが、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 又は 25 μg と食事の相互作用を評価する試験は実施していない。

2.5.5.6.6　妊婦、産婦、授乳婦

該当しない（本剤は男性のみでの適応となる）

2.5.5.6.7　過量投与／依存性

過量投与（用法及び用量を超える量）によって過剰な水分貯留に伴い低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、悪心、痙攣、意識喪失等があらわれる可能性がある。過量投与時に考えられる症状及び処置を使用上の注意 13. 過量投与の項に注意喚起するよう記載した。

なお、国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、デスモプレシンの投与に対して薬物乱用や依存を疑わせる報告はない。

2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作への影響

自動車運転及び機械操作能低下に関する特別な試験は実施していない。国内試験における傾眠の発現率は、有害事象として 0.5%（4/819）、副作用として 0.1%（1/819）で、自動車運転及び機械操作への影響はほとんどないと考えられる。

2.5.5.7 市販後の使用経験

デスモプレシン口腔内崩壊錠（60、120 及び 240 μg）は海外で 2005 年 7 月に発売され、現在 80 ヵ国以上で「成人の特発性夜間多尿を伴う夜間頻尿」を適応症として承認されている。また、より安全に使用可能な低用量でのデスモプレシン口腔内崩壊錠として、女性に対し 25 μg、男性に対し 50 μg が、2018 年 6 月時点で、35 ヵ国以上で承認されている。有効成分のデスモプレシンは 40 年以上前から市販されており、口腔内崩壊錠のほかに、経鼻スプレー剤、点鼻剤、錠剤及び注射液剤も製造販売されている。デスモプレシン経口剤は主に小児の一次性夜尿症及び成人の夜間頻尿の治療に使用されている。デスモプレシンの経鼻製剤及び注射剤は中枢性尿崩症及び血液学的疾患の治療に使用されている。

2018 年 2 月 22 日付の定期的安全性最新報告（PSUR、調査期間：2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日）によると、2017 年 12 月 31 日時点で、フェリング社の安全性データベースには、デスモプレシンの全ての剤形で 5231 例 10540 件の市販後症例報告が記録されている。1999 年から 2017 年までの販売量に基づくデスモプレシン錠（全適応症を含む）の累積曝露量は、1 日用量を 0.2 mg と仮定して 320 万人年と推定された。2017 年までのデスモプレシン口腔内崩壊錠（全適応症を含む）の累積曝露量は、1 日用量を 120 μg と仮定して 200 万人年と推定される。

デスモプレシンの全ての剤形での使用に伴って報告された副作用の累積件数から、最も多い副作用の器官別大分類は、一般・全身障害および投与部位の状態 1803 件（薬効欠如 797 件等）、神経系障害 1777 件（頭痛 452 件、痙攣発作 365 件、浮動性めまい 129 件等）、代謝および栄養障害 1485 件（低ナトリウム血症 1094 件等）及び胃腸障害 987 件（腹痛 124 件、悪心 276 件及び嘔吐 239 件等）であった。

低ナトリウム血症はデスモプレシンの広範な臨床経験で観察されている重要な副作用であり、あらゆる剤形、適応症及び年齢層で報告されている。2017 年 12 月 31 日時点で、低ナトリウム血症（MedDRA SMQ）の報告は、全デスモプレシン製剤で 1262 例 1481 件である。低ナトリウム血症の報告の推定割合はデスモプレシンを投与された 1000 例あたり 0.04 例であった。低ナトリウム血症の多くはデスモプレシンの経鼻製剤（47%）の使用に伴って報告されており、錠剤の使用に伴う報告は 16%、口腔内崩壊錠は 19%である。残りの症例はデスモプレシンの注射剤（11%）又は剤形不明（10%）であった。

1262 例中 1162 例で年齢層が報告されており、成人（30%）、高齢者（31%）、小児（22%）、青年（5%）、乳児／幼児（4%）、新生児（0.5%）、不明（8%）であった。デスモプレシン口腔内崩壊錠では低ナトリウム血症／血中ナトリウム減少は 28 例に認められた。転帰については、回復 975 例（65%）、軽快 58 例（4%）、後遺症を残して回復 38 例（3%）、未回復 60 例（4%）、死亡 19 例（1.3%）、不明 276 例（18%）であった。低ナトリウム血症が発現した患者のうち 2/3 の患者は完全に回復した。

死亡例のうち 3 例について、Aschinger ら(37)が 15 例の低ナトリウム血症性脳症と共に述べており、転帰が死亡となった原因については、デスモプレシン中止後の低ナトリウム血症に対する（早期の）処置が不適切であったためと考察している。

当該調査期間中に、低ナトリウム血症は新たに 97 例に報告された。これら 97 例の年齢分布は、成人 28 例（28%）、65 歳以上の高齢者 52 例（54%）、12 歳以上 18 歳以下の青年 2 例、2 歳以上 11 歳以下の小児 2 例、乳児／幼児 4 例、不明 9 例であった。転帰については、死亡、後遺症を残して回復した事象は認められず、回復 59 例、軽快 8 例、未回復 6 例、不明 37 例であった。

デスモプレシンは、警告や使用上の注意を全て遵守し、承認された適応症に対して正しく使用した場合のベネフィット／リスクのプロファイルは良好であると考えられる。

2.5.5.8　　安全性の考察と結論

夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する本剤の安全性については、用法・用量を検討した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、本剤の有効性を検証する目的で実施した、女性対象の国内後期第Ⅱ相試験（000029）、国内第Ⅲ相試験（000129）、及び男性対象の国内後期第Ⅱ相試験（000030）、国内第Ⅲ相試験（000130）、長期投与試験である国内第Ⅲ相試験（000131）の結果を用いて評価した。本項では、これらの国内試験成績の 12 週評価併合解析及び 52 週評価併合解析により得られた 50 μg 群及び 25 μg 群の結果を中心に述べ、また国内試験と同様の試験デザインで実施した女性対象の海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）、男性対象の海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）の結果、及び市販後の使用経験を示し、本剤の安全性を評価した。

国内で実施された各試験における併合解析による有害事象の発現率は、50 μg 群では、12 週評価併合解析で 26.5%（43/162 例）、52 週評価（併合安全性解析対象集団 A）で 51.6%（81/157 例）、25 μg 群では、それぞれ 38.7%（126/326 例）及び 56.4%（190/337 例）、プラセボ群ではそれぞれ 28.6%（97/339 例）及び 24.2%（52/212 例）であった。副作用の発現率は、50 μg 群ではそれぞれ 8.6%（14/162 例）及び 12.1%（19/157 例）、25 μg 群ではそれぞれ 4.9%（16/326 例）及び 8.9%（30/337 例）、プラセボ群ではそれぞれ 6.2%（21/339 例）及び 5.1%（11/215 例）であった。

12 週評価併合解析において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象は、口渇、ウイルス性上気道感染、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中ナトリウム減少、血圧上昇、低ナトリウム血症、頭痛であった。最も高頻度に発現したウイルス性上気道感染の発現率は、50 μg 群 6.8%（11/162 例）、25 μg 群 10.4%（34/326 例）、10 μg 群 6.3%（4/63 例）、プラセボ群 7.4%（25/339 例）であった。

52 週評価併合解析（併合安全性解析対象集団 A）において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象は、便秘、季節性アレルギー、ウイルス性上気道感染、膀胱炎、インフルエンザ、挫傷、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、低ナトリウム血症、背部痛、湿疹、高血圧であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド増加の発現率は 50 μg 群 2.5%、25 μg 群 4.7%、プラセボ群 5.1%で、プラセボ群の方が高かった。

いずれかの投与群で 1%以上認められた副作用は、12 週評価併合解析において、血中ナトリウム減少が 50 μg 群 4.3%（7/162 例）及び 25 μg 群 0.3%（1/326 例）、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 50 μg 群 0.6%（1/162 例）、25 μg 群 0.6%（2/326 例）及びプラセボ群 1.8%（6/339 例）、血圧上昇が 10 μg 群

1.6%（1/63 例）及びプラセボ群 0.3%（1/339 例）、低ナトリウム血症が 50 μg 群 2.5%（4/162 例）であった。52 週評価併合解析（併合安全性解析対象集団 A）では、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 50 μg 群 0.6%（1/157 例）、25 μg 群 2.4%（8/337 例）及びプラセボ群 0.9%（2/215 例）、血中ナトリウム減少が 50 μg 群 1.9%（3/157 例）及び 25 μg 群 0.3%（1/337 例）、低ナトリウム血症が 50 μg 群 3.2%（5/157 例）及び 25 μg 群 0.6%（2/337 例）、頭痛が 50 μg 群 1.3%（2/157 例）及び 25 μg 群 0.3%（1/337 例）であった。同様、これらの副作用の発現率及びその程度において投与群間において大きな差は認められなかった。これらの結果は、海外試験の結果と大きな相違はなかった。また、本剤の長期投与により有害事象や副作用の発現率は短期投与と比較し高くなるものの、長期投与による新たな安全性が懸念されるほどの差異は認められなかった。

国内試験で認められた重篤な有害事象を試験別にみると、国内後期第Ⅱ相試験（000030）の 50 μg 群における血中ナトリウム減少の 2 例（因果関係あり）、憩室炎の 1 例（因果関係なし）、プラセボ群における肝膿瘍の 1 例（因果関係なし）、細菌性肺炎の 1 例（因果関係なし）、国内第Ⅲ相試験（000129）の 25 μg 群における乳癌の 1 例（因果関係なし）、国内第Ⅲ相試験（000130）の 50 μg 群における麻痺性イレウスの 1 例（因果関係なし）、25 μg 群の膵癌の 1 例（因果関係なし）、国内第Ⅲ相試験（000131、併合安全性解析対象集団 A）の 25 μg 群における橈骨骨折の 2 例（いずれも因果関係なし）、硬膜下血腫、尺骨骨折、直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患、冠動脈硬化症、前立腺炎、乳癌及び膀胱腫瘤の各 1 例（いずれも因果関係なし）、50 μg 群における低ナトリウム血症の 2 例（いずれも因果関係あり）であった。

なお、割付エラーが生じた 85 例を除外した併合安全性解析対象集団 A には含まれていないが、除外した 85 例に、重篤な有害事象として自殺既遂、心房粗動及び細菌性胃腸炎が各 1 例に報告された。3 例とも 000130 試験で 25 μg 群、000131 試験で 50 μg 群を投与された被験者であった。自殺既遂が報告された被験者は、000131 試験の最終投与確認日の 4 日後に自殺既遂により死亡した（因果関係なし）。心房粗動が報告された被験者では、投与開始後 289 日時点に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。細菌性胃腸炎が報告された被験者では、投与開始後 343 日時点に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

本剤の薬理作用にもとづく低ナトリウム血症の発現の可能性については、試験期間中の各被験者の血清 Na 値の最低値を 125 mmol/L 以下、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計し詳細に分析した。国内試験で本剤を投与され安全性評価の対象となった割付エラー85 例を除く 819 例において、本剤投与後に臨床的に重要な低ナトリウム血症と考えられる血清 Na 値 130 mmol/L 未満の発現率は、50 μg 群 4.7%（11/232 例）、25 μg 群 0.6%（3/478 例）、プラセボ群 0%（0/362 例）であった。また、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下の発現率は、50 μg 群 1.7%（4/232 例）であり、25 μg 群及びプラセボ群では認められなかった。これらの血清 Na 値の低下は、25 μg 群と比較し、やや 50 μg 群の被験者に、非高齢者と比較し、65 歳以上の高齢者にやや多く観察された。

また、000130 試験から長期投与へ移行時に割付エラーが生じた男性被験者 85 例を含めた安全性についても検討した結果、これらの被験者を除外した安全性の結果とほぼ同様であり、3 通りの併合安全性解析対象集団では類似した安全性プロファイルが得られ、各集団に特化した臨床的に重要な安全性の傾向は認められなかった。

市販後の使用経験では、2017 年 12 月 31 日時点で、報告された低ナトリウム血症の多くはデスモプレシンの経鼻製剤（47%）の使用に伴っており、錠剤の使用に伴う報告は 16%、口腔内崩壊錠は 19%

であった。低ナトリウム血症は 1262 例に報告されており、低ナトリウム血症の報告の推定割合はデスモプレシンを投与された 1000 例あたり 0.04 例であった。転帰については、低ナトリウム血症が発現した患者のうち 2/3 の患者は完全に回復した。

これらのことから、夜間多尿を伴う夜間頻尿を有する患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠は夜間頻尿治療薬として安全であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

夜間頻尿は加齢に伴い発現する下部尿路症状の一つで、夜間頻尿の原因は夜間多尿が主な原因であると考えられている。夜間多尿とは 24 時間尿量が正常にもかかわらず睡眠時の過剰尿量の排泄である。夜間多尿を伴う夜間排尿のため頻回に覚醒することにより、睡眠不足及び睡眠の質の低下を引き起こし、患者の生活の QOL が著しく低下し日常生活において支障をきたすため、適切な治療が求められる。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

夜間頻尿の定義は、国際禁制学会（2002 年）により「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」としているが、実際の臨床では 2 回以上を問題としていることが多い．他の下部尿路症状よりも頻度が高く、また下部尿路症状の中でも最も生活の QOL を低下させる症状である。また、加齢に伴い男女ともに夜間頻尿は増加することが知られ、70 歳から 79 歳の男性の 62%、女性の 48.3%が、80 歳以上の男性 83.9%、女性の 71.2%が 2 回以上の夜間排尿を認めるとの報告がある(48)。

夜間頻尿の病態生理は複雑であり、多尿、夜間多尿、睡眠障害、膀胱蓄尿障害（例えば BPH、OAB、間質性膀胱炎（IC）及び慢性前立腺炎/慢性骨盤痛）などの症状や疾患、あるいは加齢など多くの因子が関係しているが、夜間頻尿の主な要因は夜間多尿と考えられている。夜間多尿は睡眠時の過剰尿量の排泄と定義されるが、ICS の Standardization Committee はこれをさらに明確に 24 時間総尿量の 20～33%を超える夜間尿量と定義している。

一方、高齢者の夜間多尿は 高齢者の 30～50%に認められ(49)、その夜間多尿は、睡眠障害、うっ血性心不全、末梢静脈還流不全、CKD などによる腎機能低下、あるいは睡眠時無呼吸症候群などの疾患が原因となる場合もあるが(50)、高齢者の夜間多尿の多くは夜間の AVP 分泌低下により夜間尿量が増加することによると考えられている(51)。

夜間頻尿は睡眠障害を引き起こす主要な原因の一つであることは良く知られており、夜間排尿のため頻回に覚醒することにより、睡眠不足及び睡眠の質が低下し睡眠障害の主原因となる。睡眠障害は、QOL の低下を招くのみならず、精神的かつ身体的に影響を及ぼす可能性があることから(34)、仕事・家事の作業効率の低下を含む日常生活への影響は大きい。また高齢者においては睡眠障害は夜間の転倒や骨折の危険因子となり、生命予後にも関連するとの報告もある(23)。

2.5.6.1.2 現行の治療

夜間多尿を伴う夜間頻尿の初期治療として、飲水制限や運動を含む生活指導が推奨されている。排尿日誌を元に飲水と尿量の状況から夜間多尿を診断し、夜間の飲水過多や夜間多尿の因子となるアルコール、カフェインを避ける飲水に関する指導を行う。実際の指導として、夜間の飲水過多を避け、1

日の飲水量は体重の 2～2.5%、24 時間尿量は 20～25 mL/kg 程度にする指導例がある。また、夕方あるいは夜間に散歩等の運動により、間質に貯留した水分を運動による筋肉ポンプ作用で血管内に戻し、また汗として体外に排出することで夜間多尿が改善したとの報告、過剰な水分摂取の制限、就床時間の制限、昼間の適度な運動、就床時の保温の 4 つの生活指導により、1 ヵ月後に夜間排尿の 1 回以上の減少を、約半数に認めたとの報告がある。一方で、夜間多尿に対する飲水指導や生活指導を評価した無作為化比較試験の報告はなく、飲水指導のみで夜間多尿は改善しないとの報告もある(35)。

夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する薬物治療として、日本排尿機能学会による「夜間頻尿診療ガイドライン」では利尿薬（アゾセミド、フロセミド、ブタメニド）や三環系抗うつ薬（イミプラミン）が挙げられているが、利尿薬の推奨グレードは「レベルⅡの臨床研究に裏付けられる」の C、三環系抗うつ薬の推奨グレードは「最低一つ以上のレベルⅢの臨床研究に裏付けられる」の D であり、十分な治療効果の確証が得られていないのが現状である。一方、「夜間頻尿診療ガイドライン」では、本剤であるデスモプレシンによる夜間頻尿の治療方法の記載があり、推奨グレードは F（保留）となっている。高齢者では副作用（低ナトリウム血症、頭痛、浮腫）が発生する可能性が懸念されている。

国内の実際の臨床現場では、OAB や BPH では昼間の下部尿路症状の他に夜間頻尿を伴うことも多く、このような患者に対し、夜間頻尿への効果も期待して、OAB 治療薬や BPH 治療薬が使用されている。国内及び海外で OAB 治療薬（ソリフェナシン、フェソテロジン、ミラベグロン）や BPH 治療薬（タダラフィル、タムスロシン、シロドシン）による臨床試験が行われ、夜間頻尿患者における解析を実施して夜間排尿に対する効果が検討されているが、ベースラインからの変化量は–0.42～–0.80 回で、夜間排尿に対する効果は限定的である（表 2.5-56）。現行の下部尿路症状に対する治療薬では、夜間頻尿に対しては十分な治療ができておらず、特に夜間多尿による夜間頻尿に対する治療法の確立が求められている。

表 2.5-56　　OAB 治療薬及び BPH 治療薬の夜間排尿回数のベースラインからの変化量

薬剤	対象	薬剤	例数	ベースラインの夜間排尿	ベースラインからの変化量
ソリフェナシン(41)	夜間排尿 1 回以上の OAB	ソリフェナシン 5 mg	321	1.92	-0.42
		ソリフェナシン 10 mg	309	1.77	-0.46
フェソテロジン(42)	夜間排尿 1 回以上の OAB	フェソテロジン　4 mg	180	1.89	-0.63
		フェソテロジン　8 mg	201	1.97	-0.77
フェソテロジン(42)	NPI≦33%の夜間頻尿の OAB	フェソテロジン　4 mg	92	記載なし	-0.52
		フェソテロジン　8 mg	116	記載なし	-0.75
フェソテロジン(42)	NPI>33%の夜間頻尿の OAB	フェソテロジン　4 mg	88	記載なし	-0.75
		フェソテロジン　8 mg	85	記載なし	-0.79
ミラベグロン(43)	夜間排尿 2 回以上の女性 OAB	ミラベグロン 50 mg	60	2.5	(-0.6)[a]
タダラフィル(44)	夜間頻尿を有する BPH	タダラフィル 5 mg	742	2.3	-0.50
タダラフィル(44)	夜間排尿 2 回以上の BPH	タダラフィル 5 mg	541	2.8	-0.80
タムスロシン(45)	夜間排尿 2 回以上の BPH	タムスロシン 0.2 mg	165	2.5	-0.5
シロドシン(46)	夜間排尿 2 回以上の BPH	シロドシン 8 mg	714	3	-0.80

NPI：夜間多尿指数
a：変化量の記載なし、投与前後の値より算出

また安全性の観点では、OAB 治療薬や BPH 治療薬では副作用発現率が高い薬剤も多く、ソリフェナシン 45.5%（577/1267 例）(52)、フェソテロジン 56.6%（444/785 例）(53)、イミダフェナシン 45.5%（533/1172 例）(54)、トルテロジン 54.6%（165/302 例）(55)、オキシブチニン経皮吸収型製剤 63.6%（743/1169 例）(56)、ミラベグロン 25.9%（313/1207 例）(57)、シロドシン 44.8%（391/873 例）(58)、タダラフィル 11.0%（98/894 例）(59)の発現率となっている。

2.5.6.2　　ベネフィット

夜間多尿を伴う夜間頻尿に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠のベネフィットとして、夜間排尿回数の減少、夜間尿量の減少、就眠後第一排尿までの時間の延長及び QOL の改善、並びに投与の簡便性を評価した。

1　夜間排尿回数が減少する

デスモプレシン口腔内崩壊錠投与により平均夜間排尿回数はベースラインから 1 回以上の減少を認めた。2 回以上の夜間排尿により夜間頻尿に悩む患者にとって、夜間排尿回数が毎日平均 1 回以上減少する臨床的意義は大きい。性別の夜間排尿回数の減少について以下に要約した。

1.1　女性の夜間頻尿患者

女性の夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性を評価した国内後期第Ⅱ相試験（000029）及び国内第Ⅲ相試験（000129）の結果、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg は、女性の夜間頻尿患者の投与 12 週間の夜間排尿回数を減少させた。

000029 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.37 回、プラセボ群–1.17 回であり、25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–0.21 回〔95%CI

（–0.42,0.01）〕であった。25 μg 群の平均夜間排尿回数はプラセボ群と比べて減少したが、統計学的な有意差は示されなかった（p=0.0593）。000129 試験では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.11 回、プラセボ群–0.95 回であり、25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–0.16 回〔95%CI（–0.34,0.03）〕であった。25 μg 群の平均夜間排尿回数はプラセボ群と比べて減少したが、統計学的な有意差は示されなかった（p=0.0975）。000029 試験及び 000129 試験をメタ解析した結果では、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–1.21 回、プラセボ群–1.03 回であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–0.18 回〔95%CI（–0.32,–0.04）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0111）。

夜間頻尿治療の本来の目的は、夜間頻尿による困窮が認めにくいとされる夜間排尿回数が 1 回以下になる患者の割合を改善することである。000029 試験では、投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は、25 μg 群 76%、プラセボ群 55%であった。25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 2.59〔95%CI（1.28,5.22）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0080）。000129 試験では、投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は、25 μg 群 50%、プラセボ群 36%であった。25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.78〔95%CI（1.10,2.87）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0190）。

副次評価項目及びメタ解析において有効性を示唆する結果が得られたものと考えるが、女性の夜間頻尿患者に対する検証的試験で、主要評価項目とした夜間排尿回数の変化量においてプラセボに対して優越性は検証されなかったことから、本剤 25 μg の女性患者に対する有効性を示すことはできなかった。

1.2　男性の夜間頻尿患者

男性の夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性を評価した国内後期第Ⅱ相試験（000030）及び国内第Ⅲ相試験（000130）では、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 及び 25 μg は、投与 12 週間にわたり男性の夜間頻尿患者の夜間排尿回数を減少させた。

000030 試験の投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–1.21 回、25 μg 群–1.23 回、プラセボ群–0.94 回であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.27 回〔95%CI（–0.50,–0.04）〕、25 μg 群–0.29 回〔95%CI（–0.50,–0.08）〕であり、両群とも統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p=0.0209 及び p=0.0079）。000130 試験では、50 μg 群–1.21 回、25 μg 群–0.96 回、プラセボ群–0.76 回であり、プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.45 回〔95%CI（–0.61,–0.28）〕、25 μg 群–0.20 回〔95%CI（–0.36,–0.04）〕であった。両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0143）。また、000030 試験及び 000130 試験をメタ解析した結果、投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–1.23 回、25 μg 群–1.05 回、プラセボ群–0.82 回であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.41 回〔95%CI（–0.55,–0.28）〕、25 μg 群–0.24 回〔95%CI（–0.37,–0.11）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0004）。

投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は、000030 試験では、50 μg 群 51%、25 μg 群 55%、プラセボ群 38%であり、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 1.68〔95%CI（0.85,3.30）〕、25 μg 群 2.01〔95%CI（1.11,3.62）〕であった。50 μg 群では統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群では統計学的に有意に高かった（それぞれ、p=0.1332、

p=0.0209）。000130 試験では、投与 12 週間に一晩当たりの平均夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合（調整値）は、50 μg 群 50%、25 μg 群 38%、プラセボ群 27%であり、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.72〔95%CI（1.71,4.31）〕、25 μg 群 1.66〔95%CI（1.07,2.56）〕であった。両群ともに統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0229）。

したがって、プラセボを上回る夜間排尿回数の減少と夜間排尿回数が 1 回以下になる被験者の割合を改善する本剤は、夜間頻尿で困窮する患者にとって有益であり臨床的に意義があると考えられた。

2　就眠後第一排尿までの時間が延長する

睡眠は、睡眠初期に深睡眠（徐波睡眠）が多く出現し、この時期に排尿のために覚醒することは睡眠の質に悪影響を与える。デスモプレシン口腔内崩壊錠投与により就眠後第一排尿までの時間が延長したことから、深睡眠が多く出現する時期の夜間排尿の減少、又は、睡眠中断時期の延長は、深睡眠に及ぼす夜間排尿の影響の軽減に繋がり臨床的意義がある。

性別の就眠後第一排尿までの時間の延長について以下に要約した。

2.1　女性の夜間頻尿患者

女性の夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性を評価した 000029 試験及び 000129 試験の結果、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg は、女性の夜間頻尿患者の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの時間を延長させた。

000029 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 143.73 分、プラセボ群 113.35 分であり、25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、30.38 分〔95%CI（–2.84,63.60）〕であった。プラセボ群との間に統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間はプラセボ群と比べて延長した（p=0.0728）。000129 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 116.11 分、プラセボ群 93.53 分であり、25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、22.59 分〔95%CI（2.77,42.40）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0257）。また、試験デザインが類似する 000029 試験及び 000129 試験をメタ解析した結果、投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 126.60 分、プラセボ群 102.46 分であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、24.14 分〔95%CI（6.77,41.51）〕であり、統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0066）。

また、000029 試験の投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は、25 μg 群 88%、プラセボ群 79%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.90〔95%CI（0.96,3.77）〕であり、25 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが被験者の割合は高かった（p=0.0650）。000129 試験の投与 12 週間に就眠後第一排尿までの時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は、25 μg 群 78%、プラセボ群 68%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.67〔95%CI（1.03,2.69）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0365）。

2.2　男性の夜間頻尿患者

000030 試験の投与 12 週間の第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 145.71 分、25 μg 群 122.38 分、プラセボ群 89.39 分であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 56.32 分〔95%CI（25.18,87.45）〕、25 μg 群 32.99 分〔95%CI（3.98,61.99）〕であり、両群ともにプラセボ群との間に統計学的に有意な延長を認めた（それぞれ p=0.0005 及び p=0.0260）。000130 試験の

投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 117.60 分、25 μg 群 93.37 分、プラセボ群 62.97 分であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 54.63 分〔95%CI（36.47,72.80）〕、25 μg 群 30.40 分〔95%CI（12.47,48.34）〕であり、両群ともに統計学的に有意な延長を認めた（それぞれ p<0.0001及び p=0.0009）。また、試験デザインが類似する 000030 試験及び 000130 試験をメタ解析した結果、投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群 127.80 分、25 μg 群 104.60 分、プラセボ群 71.23 分であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 56.57 分〔95%CI（40.50,72.64）〕、25 μg 群 33.37 分〔95%CI（17.83,48.91）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（各 p<0.0001）。

また、000030 試験では、投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 92%、25 μg 群 84%、プラセボ群 81%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.73〔95%CI（1.03,7.26）〕、25 μg 群 1.26〔95%CI（0.64,2.48）〕であり、50 μg 群では統計学的に有意に高かったが、25 μg 群では統計学的な有意差はなかった（50 μg 群 p=0.0444、25 μg 群 p=0.5089）。000130 試験では、投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 82%、25 μg 群 78%、プラセボ群 63%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.68〔95%CI（1.63,4.41）〕、25 μg 群 2.07〔95%CI（1.34,3.20）〕であり、両群ともに統計学的に有意に高かった（50 μg 群 p=0.0001、25 μg 群 p=0.0010）。

したがって、プラセボを上回る就眠後第一排尿までの時間を延長し、また就眠後第一排尿までの平均時間が 180 分に至った被験者の割合が増加する本剤は、夜間頻尿により困窮する患者にとって有益であり臨床的に意義があると考えられた。

3　夜間尿量が減少する

OAB や BPH では昼間の下部尿路症状の他に夜間頻尿を伴うことも多く、このような患者に対し、夜間頻尿への効果も期待して、OAB 治療薬や BPH 治療薬が使用されている。しかし、それらの薬剤には夜間尿量を減らす効果による夜間頻尿を改善する効果は期待できない。デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬力学的効果により夜間尿量が直接的に減少することが示され、夜間多尿に伴う夜間頻尿に対する新しい治療法となりうることから、本剤の臨床的意義は大きいと考える。

性別に夜間尿量の減少について以下に要約した。

3.1　女性の夜間頻尿患者

女性の夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性を評価した 000029 試験及び 000129 試験の結果、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg は、女性の夜間頻尿患者の投与 12 週間の夜間尿量を減少させた。

000029 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群 –197.2 mL、プラセボ群–136.8 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–60.36 mL〔95%CI（–101.32,–19.41）〕であり、25 μg 群の平均夜間尿量は、統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p=0.0041 及び p=0.0071）。000129 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群–248.95 mL、プラセボ群–168.47 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–80.48 mL〔95%CI（–118.85,–42.12）〕であり、25 μg 群の平均夜間尿量は、統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。また、試験デザインが類似する 000029 試験及び 000129 試験をメタ解析した結果、投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、25 μg 群

–231.49 mL、プラセボ群–156.25 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–75.24 mL〔95%CI（–104.48,–45.99）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

3.2　男性の夜間頻尿患者

男性の夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性を評価した 000030 試験及び 000130 試験では、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 及び 25 μg は、投与 12 週間にわたり男性の夜間頻尿患者の夜間尿量を減少させた。

000030 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–247.0 mL、25 μg 群–215.2 mL、プラセボ群–124.8 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–122.2 mL〔95%CI（–172.70,–71.73）〕、25 μg 群–90.37 mL〔95%CI（–136.96,–43.79）〕であり、両群ともにプラセボ群との間に統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0002）。000130 試験の投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–267.87 mL、25 μg 群–225.79 mL、プラセボ群–161.18 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–106.68 mL〔95%CI（–142.36,–71.01）〕、–64.61 mL〔95%CI（–99.61,–29.60）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0003）。また、試験デザインが類似する 000030 試験及び 000130 試験をメタ解析した結果、投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量は、50 μg 群–260.70 mL、25 μg 群–223.34 mL、プラセボ群–147.69 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–113.02 mL〔95%CI（–141.76,–84.27）〕、25 μg 群–75.65 mL〔95%CI（–103.28,–48.02）〕であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた（各 p<0.0001）。

したがって、本剤の薬理作用である夜間尿量を減少させ夜間排尿回数を減少させる新規の作用機序をもつ本剤は、夜間頻尿に困窮する患者にとって有益であり臨床的に意義があると考える。

4　夜間頻尿による健康に関する QOL を改善する

4.1　女性の夜間頻尿患者

夜間頻尿による健康に関する QOL の評価指標である N-QoL の総スコア、全般的な日常生活の障害スコア、睡眠／活力スコア、悩み／心配スコアについて、000029 試験及び 000129 試験ともにベースラインから改善し、25 μg 群でプラセボ群を上回るスコアの改善が見られた。また、000029 試験では睡眠評価尺度、000129 試験では不眠重症度指数がベースラインから改善し、25 μg 群でプラセボ群を上回る睡眠の質の向上が見られた。さらに 000129 試験では夜間頻尿困窮度もベースラインから改善し、25 μg 群でプラセボ群を上回る困窮度の改善が見られた。

4.2　男性の夜間頻尿患者

夜間頻尿による健康に関する QOL の評価指標である N-QoL の総スコア、全般的な日常生活の障害スコア、睡眠／活力スコア、悩み／心配スコアについて、000030 試験及び 000130 試験ともにベースラインから改善し、50 及び 25 μg 群ともにプラセボ群を上回るスコアの改善が見られた。また、000030 試験では睡眠評価尺度、000130 試験では不眠重症度指数がベースラインから改善し、両群ともにプラセボ群を上回る睡眠の質の向上が見られた。さらに 000130 試験では夜間頻尿困窮度もベースラインから改善し、両群ともにプラセボ群を上回る困窮度の改善が見られた。

したがって、夜間頻尿患者の健康に関する QOL を改善し、睡眠の質を向上する結果が示唆された本剤は、夜間頻尿に困窮する患者にとって有益であり臨床的に意義があると考えられた。

5　効果持続性があり効果の減弱化は見られない

国内第Ⅲ相試験（000131）の投与後 52 週時点までの有効性の各評価項目の結果から、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 及び 25 μg の耐薬性は認められず、夜間排尿回数、就眠後第一排尿までの時間、夜間尿量、夜間多尿指数及び患者報告アウトカムの有効性の全ての項目で、最長 1 年間の投与期間を通じて、改善効果は維持され、減弱することはないことが示された。また、長期投与による有害事象の重症化もなく安全性の懸念は認められなかった。

6　副作用発現率が低い

デスモプレシン口腔内崩壊錠の副作用発現率は、50 μg 群 12.5%（29/232 例）、25 μg 群 7.5%（36/478 例）である。OAB 治療薬のソリフェナシン 45.5%（577/1267 例）、フェソテロジン 56.6%（444/785 例）、イミダフェナシン 45.5%（533/1172 例）、トルテロジン 54.6%（165/302 例）、オキシブチニン経皮吸収型製剤 63.6%（743/1169 例）などの副作用発現率よりも低く、OAB 治療薬としては副作用が少ないミラベグロンの 25.9%（313/1207 例）と比べても半分以下であり、副作用発現率は低い。

7　投与が簡便である

デスモプレシン口腔内崩壊錠は口に含むと速やかに溶解し、水なしで服用することができ、過剰な水分摂取を避けることができ投与が簡便である。就寝 1 時間前の 1 日 1 回投与であることから患者の服薬コンプライアンスを高めることが期待できる。さらに、口腔内崩壊錠は錠剤を嚥下しにくい高齢患者の服薬コンプライアンスの改善にも寄与すると考えられる。

これらより、水なしで服用可能な口腔内崩壊錠の高い利便性を持つ本剤は、夜間頻尿患者が多い高齢者の薬剤の服薬コンプライアンスを考慮した治療薬として、有用性は高いと考えられた。

2.5.6.3　リスク

夜間多尿を伴う夜間頻尿に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠のリスクとして、低ナトリウム血症について評価した。

1　**低ナトリウム血症**

デスモプレシンは、低ナトリウム血症は引き起こす可能性がある。水分摂取が制限されない状態で、腎機能の低下等の理由でデスモプレシンが長時間作用し抗利尿作用が持続した場合は、血清 Na 値の低下及び低ナトリウム血症が誘発されることが考えられる。

一般的に低ナトリウム血症の臨床症状の程度は、軽度では頭痛、易刺激性、悪心、精神機能低下、歩行不安定が見られ、重症化に伴い転倒、混乱、見当識障害、精神錯乱、発作、昏迷、昏睡又は呼吸停止に至る場合もある。デスモプレシンによる低ナトリウム血症の多くが、臨床症状を伴わない軽度であり、また服用から 1 週間以内の服用初期に発現することが多い。

健康成人の血清 Na 値の基準値は、135～145 mmol/L であり、低ナトリウム血症は、血清 Na 値が基準域を下回る 135 mmol/L 未満とされるが、臨床的に重要な低ナトリウム血症の血清 Na 値は 130 mmol/L 未満である。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 及び 25 μg を投与された被験者の国内試験全体（割付エラー85 例を除く）の 819 例において、有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率は、3.1%（25/819 例）であった。

血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった低ナトリウム血症は、国内試験全体で 1.7% (14/819 例)に認められ、その多くが投与後 4 週以内に発現し、また、65 歳以上の高齢者に多く低ナトリウム血症が発現する傾向が認められた。また血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった低ナトリウム血症の発現は、25 μg 群より 50 μg 群に多く認められた。いずれの低ナトリウム血症も臨床症状を伴わず、投与中止後すみやかに回復した。また、投与継続において回復する被験者も多く認められた。

また、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）を除く国内試験 5 試験では、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下に減少した場合、重篤な有害事象とし投与中止とすることと治験実施計画書で規定した。国内後期第Ⅱ相試験（000030）において本剤 50μg を投与された男性被験者 2 例が、国内第Ⅲ相試験（000131）において 50 μg を投与された男性被験者 2 例が血清 Na 値が 125 mmol/L 以下に減少した。

000030 試験で血清 Na 値が 125 mmol/L 以下に減少した 2 例の男性被験者は、年齢が 71 歳及び 80 歳であり、いずれも 50 μg を投与され、投与後 3 日時点でそれぞれ血清 Na 値が 124 mmol/L 及び 123 mmol/L まで減少した。000131 試験で血清 Na 値が 125 mmol/L 以下に減少した 2 例の男性被験者は、年齢が 69 歳及び 82 歳であり、いずれも 50 μg を投与され、1 例は投与後 3 日時点で血清 Na 値が 132 mmol/L、さらに投与後 20 週時点で 121 mmol/L まで減少し、別の 1 例は投与後 3 日時点で血清 Na 値が 123 mmol/L まで減少した。これらの血清 Na 値の低下は、治験実施計画書に従い重篤な有害事象（低ナトリウム血症）として報告されたが、血清 Na 値の減少に伴う臨床症状は認められず、いずれも投与中止後血清 Na 値は速やかに回復した。

なお、本剤 25 μg を投与された被験者において、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下に減少した被験者は 1 例も認められなかった。

これらより、デスモプレシンの薬理作用から、低ナトリウム血症の発現は否定できないものの、国内臨床試験で認められた低ナトリウム血症の全てが臨床症状を伴わない軽度なものであり、投与中止後には速やかに回復する可逆的なものであった。また、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった低ナトリウム血症は、65 歳以上の高齢者が本剤 50 μg を服用した際に認められており、また低ナトリウム血症は投与後 1 ヵ月以内に認められやすいという予見性があることから、被験者の背景に応じた適切な用量選択及び血清 Na 値の測定により低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の発現を最少にすることが出来ると考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価

夜間多尿を伴う夜間頻尿は、加齢に伴い発現する下部尿路症状の一つで、夜間排尿のため覚醒することで、睡眠不足及び睡眠の質の低下に至り、患者の QOL の低下を引き起こす。また、精神的あるいは身体的への影響から、仕事・家事の作業効率の低下を含む日常生活へ多大な影響を及ぼすことが知られ、高齢化社会へと進み高齢化率が高くなる国内においても夜間頻尿の治療薬は必要と考える。

デスモプレシン口腔内崩壊錠は、国内外の夜間頻尿患者を対象に実施したプラセボ対照の臨床試験の結果から、1 日 1 回就寝前に投与することにより、一晩に夜間の排尿回数が 2 回以上の夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に対する夜間頻尿の改善効果、すなわち、夜間排尿回数の減少、夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合の増加、就眠後第一排尿までの時間の延長、就眠後第一排尿までの時間

が 180 分以上に至った被験者の割合の改善、夜間尿量の減少、夜間多尿指数の改善、健康に関する QOL の改善傾向等を示した。本剤の臨床的ベネフィットについて表 2.5-57 に示した。

表 2.5-57　　デスモプレシン口腔内崩壊錠の臨床的ベネフィット

臨床的ベネフィットの項目	*効果：ベースラインからの変化量*		*効果：プラセボとの群間差 (95% CI)*		*データソース*
夜間排尿回数の減少(回)	女性 25 μg	-1.21	-0.18	(-0.32 , -0.04)	1)
	男性 25 μg	-1.05	-0.24	(-0.37 , -0.11)	
	男性 50 μg	-1.23	-0.41	(-0.55 , -0.28)	
夜間排尿回数が 1 回以下に減少した被験者の割合の増加 (%)	女性 25 μg	61	1.94*	(1.31 , 2.87)	1)
	男性 25 μg	46	1.75*	(1.24 , 2.47)	
	男性 50 μg	53	2.34*	(1.60 , 3.43)	
就眠後第一排尿までの時間の延長 (min)	女性 25 μg	126.60	24.14	(6.77 , 41.51)	1)
	男性 25 μg	104.60	33.37	(17.83 , 48.91)	
	男性 50 μg	127.80	56.57	(40.50 , 72.64)	
就眠後第一排尿までの時間が 180 分以上に至った被験者の割合の増加(%)	女性 25 μg	83	1.75*	(1.18,2.59)	1)
	男性 25 μg	83	1.92*	(1.33,2.78)	
	男性 50 μg	87	2.63	(1.68, 4.11)	
夜間尿量の減少 (mL)	女性 25 μg	-231.49	-75.24	(-104.48,-45.99)	1)
	男性 25 μg	-223.34	-75.65	(-103.28,-48.02)	
	男性 50 μg	-260.70	-113.02	(-141.76,-84.27)	
夜間多尿指数の改善 (%)	女性 25 μg	-11.22	-4.19	(-5.76,-2.63)	1)
	男性 25 μg	-9.46	-4.00	(-5.46,-2.54)	
	男性 50 μg	-11.99	-6.53	(-8.04,-5.02)	
N-QoL 総スコアの改善	女性 25 μg	10.95	1.50	(-3.51, 6.51)	2)
	男性 25 μg	7.87	1.00	(-3.00, 5.01)	
	男性 50 μg	9.80	2.93	(-1.13, 6.99)	
不眠重症度指数総スコアの改善	女性 25 μg	-3.15	-0.31	(-1.61, 0.99)	2)
	男性 25 μg	-2.66	-0.19	(-1.28, 0.90)	
	男性 50 μg	-3.15	-0.68	(-1.79, 0.42)	
夜間頻尿困窮度の改善	女性 25 μg	-1.24	-0.15	(-0.42, 0.11)	2)
	男性 25 μg	-1.08	-0.16	(-0.40, 0.08)	
	男性 50 μg	-1.23	-0.32	(-0.56, -0.07)	

1)　女性国内試験メタ解析結果、男性国内試験メタ解析結果
2)　国内第Ⅲ相試験結果
*：　オッズ比

一方、デスモプレシン口腔内崩壊錠を夜間多尿を伴う夜間頻尿患者に投与した際の安全性を含む臨床的リスクは、有害事象及び副作用の発現、特にデスモプレシンの作用機序に起因する低ナトリウム血症である。本剤を用いた国内の夜間頻尿患者を対象に実施した臨床試験で有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率は全体で 3.1%である。 本剤の臨床的リスクについて表 2.5-58 に示した。

表 2.5-58　デスモプレシン口腔内崩壊錠の臨床的リスク

臨床的リスクの項目	結果	データソース
有害事象発現 (%)	47.5% (389/819)	1)
重篤な有害事象発現(%)	2.2% (18/819)	1)
副作用発現(%)	8.4% (69/819)	1)
重篤な副作用発現 (%)	0.5% (4/819)	1)
低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少 [a]	3.1% (25/819)	1)
重要な低ナトリウム血症発現　(130 mmol/L 未満)	1.7% (14/819)	1)
重篤な低ナトリウム血症発現　(125 mmol/L 以下)	0.5% (4/819)	1)
臨床症状を伴う低ナトリウム血症発現	0	1)

1)：国内試験併合解析（割付エラー85 例を除く），
a：有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少

本剤は、V_2受容体を活性化し自由水の再吸収を促進させることにより尿産生量を抑制することで抗利尿作用を示す唯一の夜間頻尿治療薬であり、国内では夜間頻尿の効能をもつ薬剤が存在しないことから夜間頻尿治療における本剤の臨床的意義は高い。また、本剤がもたらす臨床的ベネフィットは、夜間の排尿回数の減少だけではなく、夜間排尿治療の本来の目的である睡眠の質の改善に最も影響を及ぼすと考えられる就寝後第一排尿までの時間を効果的に延長させており、その効果は、統計的な有意差は認めなかったものの夜間頻尿患者の健康に関する QOL の改善をもたらした。夜間排尿回数の減少あるいは就眠後第一排尿までの時間の延長は、投与初期から認められ、長期に投与した場合においても効果の減弱は認められていない。更に、本剤は口腔内崩壊錠であり投与が簡便であること、また水無しで服用できること等、患者の利便性は高い。

一方、デスモプレシンのリスクとして低ナトリウム血症があるが、その発現頻度は低く、また程度も臨床的症状を伴わないものであった。低ナトリウム血症の発現は、被験者の背景に応じた適切な用量選択、及び血清 Na 値の測定により、更にその発現を低減出来るものと考える。その他の重要な安全性上の懸念は認められておらず、長期投与時の忍容性も良好であった。

以上より、夜間多尿を伴う夜間頻尿に対し有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断され、既に欧米各国で承認発売されている本剤は、国内初の夜間頻尿に対する有益な治療法として医療上有用であると考える。

2.5.7 参考文献

(1) Vilhardt H. Basic pharmacology of desmopressin: a review. Drug Invest. 1990;2 (suppl 5):2-8.

(2) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(1):116-26.

(3) 本間之夫、西沢理、山口脩. 下部尿路機能に関する用語基準. 国際禁制学会標準化部会報告. 日排尿機能会誌 2003;14:278-89.

(4) van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardisation sub-committee of the Internal Continence Society. Neurourol Urodynam 2002;21:179-83.

(5) 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. 夜間頻尿診療ガイドライン第 1 版

(6) 伊東晴喜、増田憲彦、他. 夜間頻尿外来における夜間多尿症例の予後解析. 第 19 回日本排尿機能学会 O-47, 2012.

(7) 大森 聡、松浦 朋彦、他、夜間頻尿患者における夜間多尿の状況調査 日本排尿機能学会 2015 年 O-083

(8) IIse Hofmeester, Boudewijn J. Kollen, Martijn G. Steffens et al. Impact of the international continence society (ICS) report on the standardisation of terminology in nocturia on the quality of reports on nocturia and nocturnal polyuria: a systematic review. BJU Int. 2015;115:520-36.

(9) Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. J Intern Med. 1991;229(2):131–4.

(10) George CP, Messerli FH, Genest J, Nowaczynski W, Boucher R, Kuchel Orofo-Oftega M. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. J Clin Endocrin Met. 1975;41:332-8.

(11) Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. J Urol. 1996;156:1292-9.

(12) Bodo G, Gontero P, Casetta G, Alpa M, Brossa G, Russo R, et al. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal. Scan J Urol Nephrol. 1998;32:320-4.

(13) Kikuchi Y. Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nocturia. Jpn J Urol. 1995;86:1651-9.

(14) Moon DG, Jin MH, Lee JG, Kim JJ, Kim MG, Cha DR. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study. BJU Int. 2004;94:571-5.

(15) Graugaard-Jensen C, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. J Urol. 2006;176:1034-9.

(16) Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. J Urol. 2006;176:660-4.

(17) Weiss JP, van Kerrebroeck PE, Klein BM and Norgaard JP. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. J Urol 2011;186:1358-63.

(18) Yukio Homma, Osamu Yamaguchi, et al. Nocturia in the adult: Classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. J Urol. 2000;Vol.163, 777-81.

(19) Bliwise DL, Dijk DJ, Juul KV. Nocturia is associated with loss of deep sleep independently from sleep apnea. Neurourol Urodyn. 2015;34(4):392.

(20) Chartier-Kastler E, Tubaro A. The measurement of nocturia and its impact on quality of sleep and quality of life in LUTS/BPH. Eur Urol. 2006; suppl 5:3-11.

(21) Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Nørgaard JP. The effect of nocturia on sleep. Sleep Med Rev. 2011;15(2):91-7.

(22) Fiske J, Scarpero HM, Xue X, Nitti VW. Degree of bother caused by nocturia in women. Neurourol Urodyn. 2004;23(2):130-3.

(23) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, Ikeda Y, Kaiho Y, Ohmori-Matsuda K, et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. J Urol. 2010;184(4):1413-8.

(24) Guidelines on Urianry Incontinence 2009 (Eurpean Association of Urology).

(25) Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV, Nørgaard JP.Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. BJU Int. 2013;111(3):474-84.

(26) Juul KV, Klein BM, Sandström R, Erichsen L, Nørgaard JP. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;300(5):F1116-22.

(27) Lose G, Lalos O, Freeman RM, van Kerrebroeck P; Nocturia Study Group. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(4):1106-13.

(28) Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. Eur Urol. 2007;52(1):221-9.

(29) Holm-Larsen T, Klein B, Weiss J. Correlation between voiding/sleep diaries, and nocturia and sleep quality of life questionnarires. J Urol 2009;181; suppl 4:538-9

(30) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(1):116-26.

(31) Dmochowski RR, Sanders SW, Appell RA, Nitti VW, Davila GW. Bladder-health diaries: an assessment of 3-day vs 7-day entries. BJU Int. 2005;96(7):1049-54.

(32) Tikkinen KA, Johnson TM 2nd, Tammela TL, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. Eur Urol. 2010 Mar;57(3):488-96.

(33) Neil Stanley. The underestimated impact of nocturia on quality of life. European Urology.2005; Supplements 4, 17-9.

(34) Tikkinen KA, Auvinen A, Johnson TM 2nd, Weiss JP, Keränen T, Tiitinen A, et al. A systematic evaluation of factors associated with nocturia—the population-based FINNO study. Am J Epidemiol. 2009 Aug 1;170(3):361-8.

(35) Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. Curr Urop Rep. 2003;4:362-6.

(36) Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. BJU Int 2003;91:642-6.

(37) Liu J, Sharma N, Zheng W, et al. Sex differences in vasopressin V2 receptor expression and vasopressin-induced antidiuresis. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;300(2):F433-40.

(38) Weiss JP, Bosch J, Drake M, et al. Nocturia Think Tank 2011: Focus on Nocturnal Polyuria ICI-RS 2011. Neurourol Urodynam 2012;31(3):330-9.

(39) Joel G. Ray. DDAVP use during pregnancy: An analysis of its safety for mother and child. Obstet Gynecol Surv.1998 Jul;53(7):450-5.

(40) Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. Hemophilia. 2012;18(1):25-33.

(41) Yokoyama O, Yamaguchi O, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: Impact on sleep evaluated by bladder diary. J Urol. 2011;186:170-4.

(42) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S, Mogami S, Yamagami H.Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. UROLOGY. 2014;83(4):750-5.

(43) Yoshida M, Gotoh M, Kageyama S. Mirabegron improves nocturia, Nocturia-associated quality of life , and sleep quality in female patients with overactive bladder. Austin Journal of Urology, 2017;4 (1);id1054,01-5.

(44) Matthias Oelke, Jeffrey P. Weiss, Charalampos Mamoulakis, et al. Effect of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-contralled clinical studies. World J Urol. 2014;32:1127-32.

(45) Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Matsui Y, Terai A, et al. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. Urology. 2003;61(4):786-90.

(46) Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M.. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. World J Urol. 2014;32:1119-25.

(47) Weiss JP. Noctuira: “Do the math”. J Urol. 2006;175:S16-8.

(48) Homma Y, Ymaguchi O, Hayashi K. the member of the Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. Urology. 2006;68:560-4.

(49) Homma Y, Yamaguchi O, Kageyama S, Nishizawa O, Yoshida M, Kawabe K. Nocturia in the adult: classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. J Urol. 2000;163(3): 777-81.

(50) Aydur E, Dmochowski RR: Medical conditions associated with nocturia, In: Nocturia: Causes, Consequences, and Clinical Approches, Springer, New York. 2012; p11-36.

(51) Kallas HE, Chintanadilok J, Maruenda J, Donahue JL, Lowenthal DT. Treatment of noctuia in the eldely. Drugs Aging. 1999;15(6):429-37.

(52) ベシケア®OD 錠 2.5 mg／ベシケア®OD 錠 5 mg 添付文書. アステラス製薬株式会社. 2016.

(53) トビエース®錠 4 mg／トビエース®錠 8 mg 添付文書. ファイザー株式会社. 2012.

(54) ウリトス®錠 0.1 mg／ウリトス®OD 錠 0.1 mg 添付文書. 杏林製薬株式会社. 2017.

(55) デトルシトール®カプセル 2 mg／デトルシトール®カプセル 4 mg 添付文書. ファイザー株式会社. 2016.

(56) ネオキシ®テープ 73.5mg 添付文書. 久光製薬株式会社. 2014.

(57) ベタニス®錠 25 mg／ベタニス®錠 50 mg 添付文書. アステラス製薬株式会社. 2016.

(58) ユリーフ®錠 2 mg／ユリーフ®錠 4 mg／ユリーフ®OD 錠 2 mg／ユリーフ®OD 錠 4 mg 添付文書. キッセイ薬品工業株式会社. 2016.

(59) ザルティア®錠 2.5 mg／ザルティア®錠 5 mg 添付文書. 日本イーライリリー株式会社. 2016.