2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3

略号

OD	Orally Disintegrating

2.7.1.1 背景及び概観

本剤の製造販売承認申請製剤はミニリンメルト OD 錠 25 μg 及びミニリンメルト OD 錠 50 μg である。国内で実施した第 I 相試験（試験番号：000032）で使用した 120 μg 錠は、既承認製剤であるミニリンメルト OD 錠 120 μg の処方と同一である。また、第 II 相試験及び第 III 相試験（試験番号：FE 992026 CS36、000029、000030、000129、000130 及び 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、25 μg 錠及び 50 μg 錠は、それぞれ申請製剤の処方と同一である。

第 I 相試験（試験番号：000032）で使用した 120 μg 錠と第 II 相試験及び第 III 相試験に使用した 25 μg 錠及び 50 μg 錠の生物学的同等性に関し、溶出性を比較検討した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

臨床試験に使用した 120 μg 錠（既承認製剤）及び 25 μg 錠（申請製剤）、120 μg 錠（既承認製剤）及び 50 μg 錠（申請製剤）について、平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」の別紙 2「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」に従い生物学的同等性を確認した。また、25 μg 錠（申請製剤）及び 50 μg 錠（申請製剤）についても上記ガイドラインに従い生物学的同等性を確認した。

120 μg 錠、25 μg 錠及び 50 μg 錠は、同一成分から成る製剤であり、上記ガイドラインにおける 120 μg 錠と 25 μg 錠、120 μg 錠と 50 μg 錠の処方変更水準はいずれも [redacted]水準となる。また、25 μg 錠と 50 μg 錠間の処方変更水準も [redacted]水準となる。

上記ガイドラインに基づき、溶出挙動の類似性を検討したところ、上記ガイドラインの同等性の判定基準に適合したことから、120 μg 錠と 25 μg 錠、及び 120 μg 錠と 50 μg 錠はいずれも生物学的に同等であると判定した。

また、25 μg 錠と 50 μg 錠間の生物学的同等性に関しても、溶出挙動の類似性は、上記ガイドラインの同等性の判定基準に適合したことから、25 μg 錠と 50 μg 錠とは生物学的に同等であると判定した。
［添付資料 5.3.1.2-1］

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

120 μg 錠と 25 μg 錠、120 μg 錠と 50 μg 錠、及び 25 μg 錠と 50 μg 錠の溶出挙動を比較し、各製剤は生物学的に同等であると判定した。

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験 (FE992026-DS-PHA-0101、DS-PHA-0102) 8
2.7.2.2.2 デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内第I相試験（FE 992026 CS32） 8
2.7.2.2.3 食事・性差の検討　デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内第I相試験（000032） 10
2.7.2.2.4 夜間頻尿患者対象　デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内第II相試験（FE 992026 CS36） 12
2.7.2.2.5 高齢者対象 デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の海外第I相試験（45A07-39） 14
2.7.2.2.6 高齢者対象 デスモプレシン錠の海外第I相試験（MICP98-1） 15
2.7.2.2.7 腎機能障害に及ぼす影響 デスモプレシン注射剤の海外第I／II相試験（FE 992026 CS001） 16
2.7.2.2.8 薬物相互作用の検討　デスモプレシン錠の海外第I相試験（MICP96-1） 18
2.7.2.2.9 乳汁中への移行の検討　デスモプレシン経鼻製剤の海外第I相試験（45A05/118） 19
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.3.1 薬物動態 20
2.7.2.3.1.1 健康成人における薬物動態 20
2.7.2.3.1.2 患者・特別な患者集団における薬物動態 20
2.7.2.3.1.3 内因的及び外因性要因の検討 22
2.7.2.3.2 薬力学 24
2.7.2.3.2.1 夜間頻尿患者での薬力学の検討 24
2.7.2.3.2.2 高齢者での薬力学の検討 28
2.7.2.3.3 臨床薬理の結論 28
2.7.2.4 特別な試験 28
2.7.2.5 付録 29
2.7.2.6 参考文献 33

表の目次

表 2.7.2.1-1 デスモプレシン製剤の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験一覧 7
表 2.7.2.2-1 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータ 9
表 2.7.2.2-2 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態に対する食事・性差の影響 10
表 2.7.2.2-3 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータの比 （食後投与/空腹時投与の推定値） 11
表 2.7.2.2-4 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータの比（女性/男性の推定値） 11
表 2.7.2.2-5 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS） 13
表 2.7.2.2-6 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS） 13
表 2.7.2.2-7 血漿中濃度時間曲線下面積及び生物学的利用能（PPS） 15
表 2.7.2.2-8 薬物動態パラメータ（PPS） 16
表 2.7.2.2-9 健康成人及び腎機能障害患者におけるデスモプレシン薬物動態パラメータ 17
表 2.7.2.2-10 ロペラミド又はエリスロマイシン投与後のデスモプレシン薬物動態パラメータ 18

表 2.7.2.2-11 デスモプレシン経鼻製剤投与後の被験者の血漿中及び乳汁中の C_{max} 及び t_{max}.....19
表 2.7.2.3-1 高齢者・非高齢者の薬物動態パラメータの比較.....20
表 2.7.2.3-2 高齢者・非高齢者 生物学的利用能の比較.....21
表 2.7.2.3-3 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.....22
表 2.7.2.3-4 デスモプレシン口腔内崩壊錠の性差の薬物動態に対する影響.....23
表 2.7.2.3-5 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.....24
表 2.7.2.3-6 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）.....25
表 2.7.2.3-7 作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）.....26
表 2.7.2.3-8 作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）.....26
表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約.....29

図の目次

図 2.7.2.2-1 ヒト肝ミクロソーム存在下におけるデスモプレシンの代謝.....8
図 2.7.2.2-2 日本人健康成人男性における血漿中濃度の推移（平均±SD）.....9
図 2.7.2.2-3 作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）〔治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕.....12
図 2.7.2.2-4 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）.....13
図 2.7.2.2-5 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）.....14
図 2.7.2.2-6 腎機能障害程度別の血漿中デスモプレシン平均濃度推移.....17
図 2.7.2.2-7 血漿中デスモプレシン平均濃度推移に及ぼすロペラミド又はエリスロマイシンの影響.....19
図 2.7.2.3-1 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）.....25
図 2.7.2.3-2 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）.....26
図 2.7.2.3-3 平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）.....27

略号

略号・用語	省略していない表現または定義	
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 urine osmolality –time curve	尿浸透圧時間曲線下面積
$AUC_{urine\ prod}$	Area under the urine production –time curve	尿産生量時間曲線下面積
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）
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
NQoL	Nocturia quality of life	夜間頻尿による健康に関する QOL
PPS	Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
QOL	Quality of Life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
t_{max}	Time of maximum observed concentration	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

用語の定義一覧

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就寝し、就寝 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就寝し、就寝 5 分後から起床までの排尿
低ナトリウム血症	血清 Na 値が基準値（135 mmol/L）未満である電解質異常。本臨床プログラムでは、臨床的に重要な低ナトリウム血症を血清 Na 値 130 mmol/L 未満と定義する。

2.7.2.1 背景及び概観

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高めた Ferring Pharmaceuticals A/S が開発した製剤であり、舌下に置くと速やかに崩壊し水なしで服用が可能な薬剤である。

既にデスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg は、夜尿症及び中枢性尿崩症の治療薬として製造販売承認を取得しており、夜間頻尿に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の臨床薬理は、夜尿症及び中枢性尿崩症の申請資料として既提出の、健康成人男性対象国内第 I 相試験（FE 992026 CS32）、及び食事及び性差の影響を検討した国内第 I 相試験（000032）を評価試験とし評価した。また、夜間頻尿患者を対象に水負荷下の条件での単回投与時の薬力学を検討した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）を評価資料とし、デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬力学な評価を行った。

高齢者における薬物動態については、デスモプレシン口腔内崩壊錠とデスモプレシン錠は生物学的に同等である ことから(1) (2) (3)、海外で実施した高齢者を対象としたデスモプレシン錠 200 μg を用いた海外第 I 相試験（45A07-39）、及びデスモプレシン錠 400 μg を用いた海外第 I 相試験（MICP98-1）を参考試験とし、高齢者の薬物動態を評価した。

その他、腎機能障害に及ぼす影響については、腎機能障害患者を対象にデスモプレシン注射剤 2 μg を用いて検討した海外第 I ／Ⅱ相試験（FE 992026 CS001）を、薬物相互作用については、エリスロマイシン及びロペラミドを用いて、健康成人を対象にデスモプレシン錠 400 μg の薬物相互作用を検討した海外第 I 相試験（MICP96-1）を、乳汁中への移行の可能性については、授乳中の健康な女性を対象にデスモプレシン経鼻製剤 285～345 μg を経鼻投与した時の乳汁中への移行を検討した海外第 I 相試験（45A05/118）の結果を参考試験として、それぞれ評価した。

上述の試験のうち、国内で実施した FE 992026 CS32 及び 000032 試験、海外で実施した FE 992026 CS001、MICP96-1 及び 45A05/118 の結果は、夜尿症又は中枢性尿崩症を効能・効果とした製造承認販売申請［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］の申請資料で示しており、これらの試験については本 2.7.2 項で概略の結果のみを記載し、CTD 2.7.6 項及び CTD 第 5 部には含めないこととした。

また、ヒトの生体を用いた *in vtiro* の試験としてヒト肝ミクロソームを用いてチトクローム P450（CYP）に対するデスモプレシンの阻害作用及び代謝について評価した。同様、本試験の結果は夜尿症を効能・効果とした製造販売承認申請の申請資料で示しており、本 2.7.2 項で結果の概略のみを記載した。

デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態及び薬力学を検討した試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　デスモプレシン製剤の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験一覧

実施地域	試験番号 開発相	対象	試験内容 試験デザイン	投与期間	用量	被験者数	実施状況	資料番号 資料区分
国内	FE 992026 CS32 第Ⅰ相	健康成人男性	薬物動態／薬力学及び安全性の検討 単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	単回投与	60 µg 120 µg 240 µg プラセボ	24	完了	1.13.1.既承認医薬品の資料 評価 [a]
国内	000032 第Ⅰ相	健康成人	薬物動態に対する食事の影響及び性差の影響 無作為化、非盲検、クロスオーバー	単回投与	120 µg	24		1.13.1.既承認医薬品の資料評価 [a]
国内	FE 992026 CS36 第Ⅱ相	夜間頻尿患者	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 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	第 1 投与期：単回 第 2 投与期：4 週間	10 µg 25 µg 50 µg 100 µg プラセボ	139	完了	5.3.5.1-1 評価
海外	45A07-39 第Ⅰ相	高齢者 健康男性	生物学的利用能及び薬物動態を検討 単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	第 1～4 投与期：午前又は夜間の単回投与	錠剤 200 µg 注射剤 2 µg	16	完了	5.3.3.3-1 参考
海外	MICP98-1 第Ⅰ相	高齢者 健康男性	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 単施設、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー	Part A：単回投与 Part B：3 日間	錠剤 400 µg	25	完了	5.3.3.3-2 参考
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	腎機能障害の薬物動態に及ぼす影響の検討 単施設、前向き、比較対照、非盲検、層別化	単回投与	注射剤 2 µg	24	完了	1.13.1.既承認医薬品の資料参考 [a]
海外	MICP96-1 第Ⅰ相	健康成人	薬物相互作用（ロペラミド、エリスロマイシン） 非盲検、無作為化、クロスオーバー	3 日間	錠剤 400 µg	20	完了	1.13.1.既承認医薬品の資料参考 [a]
海外	45A05/118 第Ⅰ相	授乳中の健康女性	乳汁中への移行 非盲検	単回投与	経鼻製剤 285～345 µg	6	完了	1.13.1.既承認医薬品の資料参考 [a]

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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (FE992026-DS-PHA-0101、DS-PHA-0102)

ヒト肝ミクロソームを用いてデスモプレシンの代謝を検討した結果、60 分で 87.5%が残存し、有意は変化は認められなかった。従って、デスモプレシンの主代謝経路はチトクローム P450（CYP450）でないと考えられた。また、バキュロウイルス発現ヒト CYP450 に対するデスモプレシンの作用について検討した結果、デスモプレシンは 10 μM の濃度で、試験に用いた CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に対し阻害作用を示さなかった。*In vitro* 代謝試験の結果は夜尿症を効能・効果とした製造販売承認申請の申請資料に示した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。

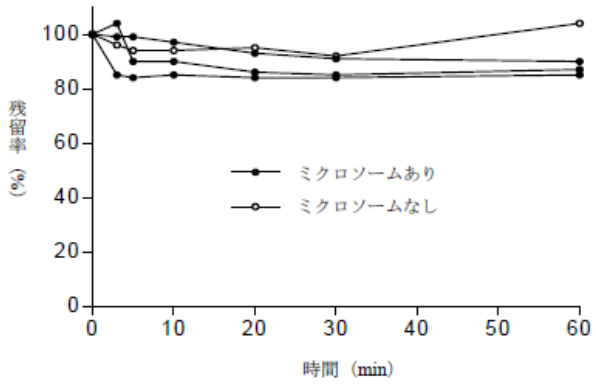


図 2.7.2.2-1 ヒト肝ミクロソーム存在下におけるデスモプレシンの代謝

2.7.2.2.2 デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内第Ⅰ相試験（FE 992026 CS32）

日本人健康成人男性を対象に、単回投与時のデスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg の薬物動態、薬力学及び安全性を検討することを目的に、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験を実施した。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120、240 μg 又はプラセボを各 6 例に単回投与した結果、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 と、AUC_{inf} 及び C_{max} は用量に比例して増加した。各投与量群とも、投与後 0.71～0.88 時間で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 1.63～2.13 時間であり、投与群間に大きな差はなかった。尿浸透圧＞200 mOsm/kg を示す時間は、60 μg 群 5.84 時間、120 μg 群 5.12 時間、240 μg 群 6.84 時間で、240 μg 群において最も長い作用持続時間が認められた。

表 2.7.2.2-1　デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータ

項目 (単位)	投与群	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	CV (%)	幾何平均値
AUC_t	60 μg	6	23.25	4.48	23.97	17.9	28.7	19.3	22.87
(pg·h/mL)	120 μg	6	50.84	7.46	53.05	40.6	58.5	14.7	50.37
	240 μg	6	139.90	10.99	137.32	131.2	161.5	7.9	139.57
AUC_{inf}	60 μg	6	35.61	9.01	31.81	28.1	49.2	25.3	34.73
(pg·h/mL)	120 μg	6	61.95	9.96	65.89	47.4	71.0	16.1	61.24
	240 μg	6	150.24	14.17	146.23	140.2	178.3	9.4	149.73
C_{max}	60 μg	6	16.57	2.52	15.41	14.7	21.3	15.2	16.43
(pg/mL)	120 μg	6	33.26	1.46	32.91	31.5	35.3	4.4	33.23
	240 μg	6	56.80	8.80	52.68	49.5	68.7	15.5	56.26
CL/F	60 μg	6	1.767	0.393	1.887	1.22	2.14	22.3	1.727
(1000*L/h)	120 μg	6	1.984	0.353	1.823	1.69	2.53	17.8	1.960
	240 μg	6	1.608	0.134	1.641	1.35	1.71	8.4	1.603
t_{max}	60 μg	6	0.708	0.102	0.750	0.50	0.75	14.4	0.701
(h)	120 μg	6	0.875	0.137	0.875	0.75	1.00	15.6	0.866
	240 μg	6	0.792	0.188	0.750	0.50	1.00	23.8	0.772
$t_{1/2}$	60 μg	6	1.631	0.563	1.279	1.26	2.45	34.5	1.560
(h)	120 μg	6	2.130	0.664	2.137	1.47	2.90	31.2	2.042
	240 μg	6	1.997	0.145	1.943	1.87	2.22	7.3	1.993

SD：標準偏差
CV：変動係数

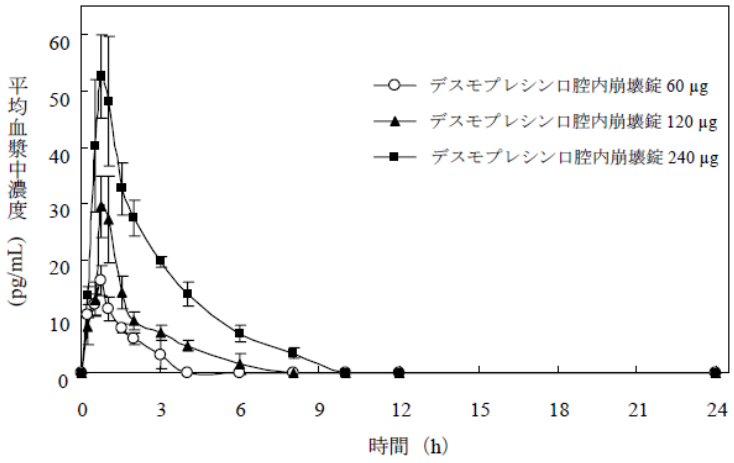


図 2.7.2.2-2　日本人健康成人男性における血漿中濃度の推移（平均±SD）

2.7.2.2.3 食事・性差の検討 デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内第 I 相試験（000032）

デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg 1 錠投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討することを目的に、2 期クロスオーバー法を用いて無作為化、非盲検試験を実施した。日本人健康成人男性被験者 16 例を 2 群（シークエンス A：空腹時投与→休薬→食直後投与、シークエンス B 群：食直後投与→休薬→空腹時投与）に割り付け、標準食は、700 kcal 未満、脂肪 20%未満とし、投与群間の休薬期間を 48 時間以上とした。また、薬物動態に及ぼす性差も検討するため、日本人健康成人女性被験者 8 例を対象とし、デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg 1 錠を空腹時に単回投与し、男性の薬物動態と比較した。

その結果、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た。空腹時投与での平均 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 9.067 pg·h/mL であった。平均 $t_{1/2}$ 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。

性差の影響を検討した結果、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 時間であり、パート 1 における男性被験者での空腹時投与の値と近似していた。AUC_t と C_{max} の最小二乗平均値の比（女性/男性）の推定値はそれぞれ 0.8444〔90%信頼区間（CI）：0.6198, 1.150〕及び 0.9471（90%CI：0.6948, 1.291）であった。

表 2.7.2.2-2 デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態に対する食事・性差の影響

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

表 2.7.2.2-3　デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータの比（食後投与/空腹時投与の推定値）

薬物動態パラメータ[a]	N	治験薬投与	最小二乗平均値	90%CI		比（食後 / 空腹時）		
				下限値	上限値	推定値	90%CI 下限値	90%CI 上限値
AUC_{inf} (pg·h/mL)	6	食後	30.47	23.05	40.27	0.5971	0.4799	0.7430
	15	空腹時	51.02	40.96	63.56			
AUC_t (pg·h/mL)	15	食後	8.874	6.297	12.50	0.2169	0.1480	0.3178
	16	空腹時	40.91	29.33	57.08			
C_{max} (pg/mL)	15	食後	3.881	3.226	4.669	0.2815	0.2308	0.3432
	16	空腹時	13.79	11.52	16.50			
t_{max} (h)[b]	15	食後	2.385	1.991	2.778	1.181	0.6884	1.674
	16	空腹時	1.203	0.8220	1.584			
λ_z (1/h)	6	食後	0.1691	0.1336	0.2142	0.5262	0.4026	0.6878
	15	空腹時	0.3215	0.2790	0.3703			
$t_{1/2}$ (h)	6	食後	4.098	3.236	5.189	1.900	1.454	2.484
	15	空腹時	2.156	1.872	2.484			

a：t_{max} を除く薬物動態パラメータの解析には log 変換値を用いた

b：推定値は食後投与と空腹時投与との差（食後－空腹時）の最小二乗平均値

表 2.7.2.2-4　デスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態パラメータの比（女性/男性の推定値）

薬物動態パラメータ[a]	N	性別	最小二乗平均値	90%CI		比（女性 / 男性）		
				下限値	上限値	推定値	90%CI 下限値	90%CI 上限値
AUC_{inf} (pg·h/mL)	1	男性(空腹時)	50.93	43.48	59.66	0.8772	0.6628	1.161
	5	女性(空腹時)	44.68	35.45	56.32			
	7							
AUC_t (pg·h/mL)	1	男性(空腹時)	40.91	34.22	48.91	0.8444	0.6198	1.150
	6	女性(空腹時)	34.55	26.84	44.47			
	8							
C_{max} (pg/mL)	1	男性(空腹時)	13.79	11.53	16.49	0.9471	0.6948	1.291
	6	女性(空腹時)	13.06	10.14	16.82			
	8							
t_{max} (h)[b]	1	男性(空腹時)	1.203	0.9564	1.450	0.2031	-0.2243	0.6305
	6	女性(空腹時)	1.406	1.057	1.755			
	8							
λ_z (1/h)	1	男性(空腹時)	0.3204	0.2924	0.3511	0.9641	0.8197	1.134
	5	女性(空腹時)	0.3089	0.2702	0.3532			
	7							
$t_{1/2}$ (h)	1	男性(空腹時)	2.163	1.974	2.371	1.037	0.8819	1.220
	5	女性(空腹時)	2.244	1.963	2.566			
	7							

a：tmax を除く薬物動態パラメータの解析には log 変換値を用いた

b：推定値は女性と男性との差（女性－男性）の最小二乗平均値

2.7.2.2.4 夜間頻尿患者対象　デスモプレシン口腔内崩壊錠の国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）

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、有効性を検討することを目的に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。本試験は前観察期及び第 1 投与期及び第 2 投与期から構成し、本剤の薬力学を第 1 投与期で検討した。前観察期（投与前 21～4 日）に連続する 3 夜で、被験者は夜間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 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割付け、被験者に水負荷下で 30 分毎に採尿を行い、治験薬の抗利尿効果と用量反応関係を評価した。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 4 週間投与した。第 2 投与期では連続する 3 夜で、被験者は夜間排尿状況及び睡眠状況を記録し、生活の質（QOL）に対する影響を評価するため夜間頻尿による健康に関する QOL（N-QoL）質問票及びピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）に回答した。

第 1 投与期では、水負荷下で治験薬を服用することとし、第 2 投与期では毎晩就寝の 1.5 時間前に、治験薬を舌下に置き、水なしで服用することとした。

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 時間（p=0.211）、2.00 時間（p=0.010）、3.45 時間（p<0.001）及び 5.74 時間（p<0.001）であった。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。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）と夜間排尿回数の相関係数（R^2）は 0.0561 であり、作用持続時間と夜間排尿回数に緩やかな関係が認められた。

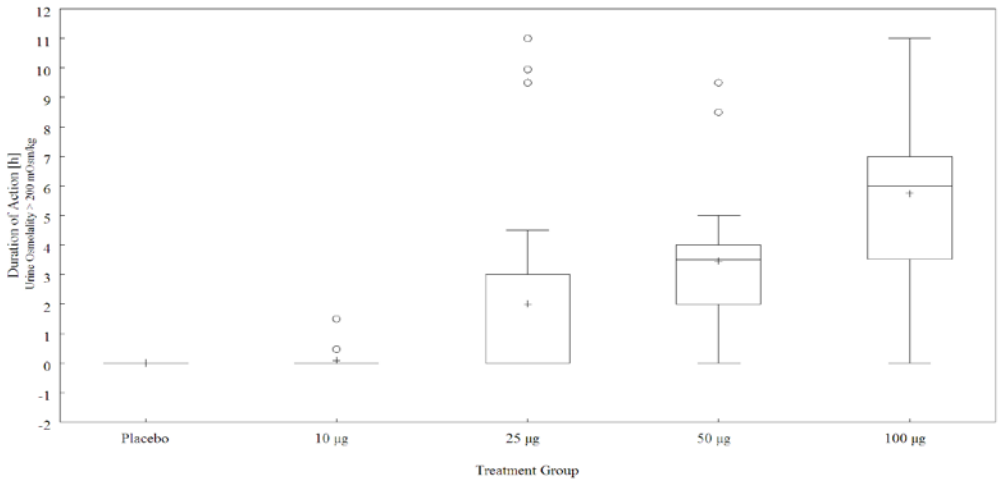


図 2.7.2.2-3　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）〔治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕

表 2.7.2.2-5　平均作用持続時間（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
平均値 (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

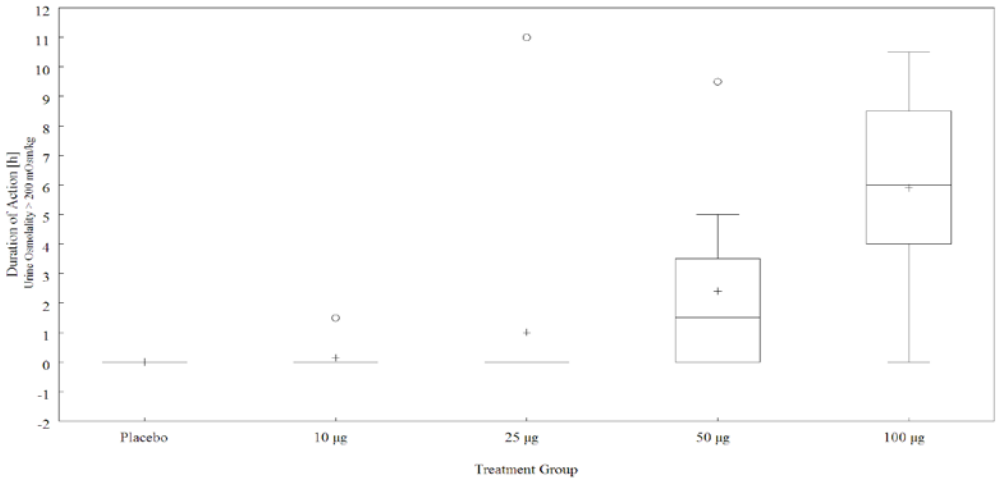


図 2.7.2.2-4　平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）

表 2.7.2.2-6　平均作用持続時間（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
平均値 (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

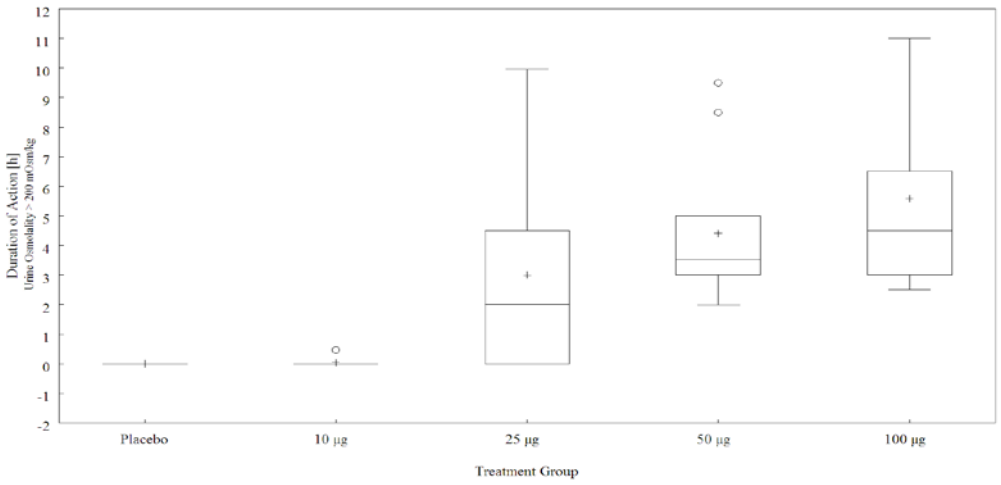


図 2.7.2.2-5　平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）

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、性差があることが示唆された。

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。男女別に検討した結果、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、性差があることが示唆された。

一方、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。性別の検討において、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。

2.7.2.2.5　高齢者対象 デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の海外第 I 相試験（45A07-39）

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 の生物学的利用能及び薬物動態を検討することを目的に、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験を実施した。本試験は、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 期クロスオーバーで実施した。被験者を以下の 4 群に無作為に割付け、用法・用量はデスモプレシン錠 200 µg を午前投与、デスモプレシン錠 200 µg を夜間投与、デスモ

プレシン注射剤 2 μg を午前投与、デスモプレシン注射剤 2 μg を夜間投与とし、投与期 4 期にそれぞれ投与した。

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が 0.083%〔95%CI（0.051,0.115）〕、午前投与が 0.079%〔95%CI（0.029,0.130）〕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。高齢者の生物学的利用能は、他の臨床試験（RG84063-102 試験）(4)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。

表 2.7.2.2-7　血漿中濃度時間曲線下面積及び生物学的利用能（PPS）

	投与群	平均値 [b]	95%CI	p 値 [c]
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg·h/mL)[a]	Night IV	283.72	(258.04, 309.40)	0.832
	Day IV	268.63	(239.21, 298.06)	
	Night PO	22.92	(14.11, 31.73)	0.310
	Day PO	21.27	(7.63, 34.92)	
F (%)	Night PO	0.083	(0.051, 0.115)	0.489
	Day PO	0.079	(0.029, 0.130)	

Day PO：デスモプレシン錠の午前投与、Night PO：デスモプレシン錠の夜間投与
Day IV：デスモプレシン注射剤の午前投与、Night IV：デスモプレシン注射剤の夜間投与
a：コンパートメントモデルを用いた薬物動態パラメータ
b：幾何平均で調整した最小二乗平均
c：夜間投与と午前投与の比較
［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］ Table 11.4.1.1:1 から引用

2.7.2.2.6　高齢者対象 デスモプレシン錠の海外第 I 相試験（MICP98-1）

高齢者の健康な男性を対象に、デスモプレシン錠 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することを目的に、単施設、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験を実施した。本試験はスクリーニング期間、Part A、Part B の 3 期から構成し、スクリーニング期間を 1 週間、Part A は単回経口投与時の薬物動態評価期間、Part B は連続した 3 日間の夜間評価期間（2 期）及び 7～14 日間の washout 期間とし、2 群 2 期クロスオーバーで実施した。Part A では、被験者にデスモプレシン錠 200 μg を 1 回 2 錠、単回経口投与し、Part B では、被験者を 2 群に無作為に割付け、2 群 2 期クロスオーバー法で実施し、デスモプレシン錠 200 μg 又はプラセボ錠を 1 回 2 錠、3 日間夜間に経口投与した。

その結果、デスモプレシン錠 400 μg 単回経口投与後の C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値は、それぞれ 16.01 pg/mL、63.07 pg·h/mL 及び 79.13 pg·h/mL であった。非高齢者を対象とした海外第 I 相試験（FE 992026 CS020）(2)の結果は C_{max} は 20.8 pg/mL、 AUC_t は 71.8 pg·h/mL であり、高齢者及び非高齢者の薬物動態に大きな差は認められなかった。

表 2.7.2.2-8　薬物動態パラメータ（PPS）

	AUC_t	AUC_{inf}	C_{max}	$t_{1/2}$	λ_z
	pg·h/mL	pg·h /mL	pg/mL	h	l/h
N	23	23	23	23	23
幾何平均	63.07	79.13	16.01	3.08[a]	0.22
95% CI	49.58,80.23	61.87, 101.22	12.68, 20.23	2.78, 3.44	0.2, 0.24
SD	0.56	0.57	0.54		0.24
CV (%)	60.24	61.85	58.22		23.85

a：調和平均
［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］ EOT Table 15 から引用

2.7.2.2.7　腎機能障害に及ぼす影響 デスモプレシン注射剤の海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（FE 992026 CS001）

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患者の薬物動態への影響を検討することを目的に、第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。腎機能障害患者は、腎機能（クレアチニンクリアランス）に基づき、腎機能正常（>80 mL/min）、軽度（50～80 mL/min）、中等度（30～49 mL/min）又は高度（5～29 mL/min）の腎機能障害の 4 群（各群 6 例）に層別した。

その結果、腎機能が正常である被験者の AUC_{inf} は 186.1 pg·h/mL であったが、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 に増加した。中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者で認められたデータは統計学的に有意な増加を示したが、軽度の腎機能障害を有する被験者では有意差は見られなかった。初期半減期は腎機能障害の程度に無関係であったが、健康被験者の $t_{1/2\lambda 2}$ は 2.77 時間であり、軽度、中等度及び高度の腎機能障害被験者ではそれぞれ 3.99、6.57 及び 8.74 時間に延長した。また、健康被験者と比較して腎機能障害重症度の全ての被験者で腎クリアランスの統計学的に有意な低下が認められたが、C_{max} や分布容積には有意差は認めなかった。

表 2.7.2.2-9　健康成人及び腎機能障害患者におけるデスモプレシン薬物動態パラメータ

腎機能障害群	統計量	AUC_{inf}[a] pg·h/mL	C_{max}[a] pg/mL	$t_{½\lambda_1}$[b] h	$t_{½\lambda_2}$[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

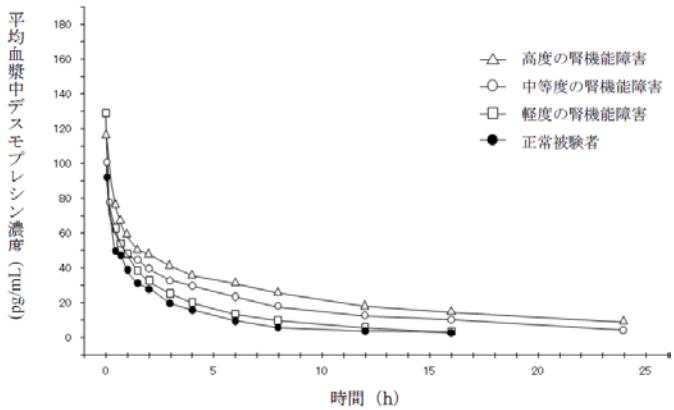


図 2.7.2.2-6　腎機能障害程度別の血漿中デスモプレシン平均濃度推移

2.7.2.2.8 薬物相互作用の検討　デスモプレシン錠の海外第 I 相試験（MICP96-1）

健康成人 18 例を対象に、エリスロマイシンとの薬物相互作用を検討することを目的に、デスモプレシン錠 400 μg（200 μg 2 錠）を用いた非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験を実施した。1 期はデスモプレシン錠を単剤で経口投与、2 期はデスモプレシン錠を経口投与する 24 時間前、12 時間前、1 時間前の 3 回、ロペラミド 4 mg を経口投与、3 期はデスモプレシン錠を経口投与する 3 日前からエリスロマイシン 250 mg を 1 日 4 回 3 日間投与し、エリスロマイシンの最終投与後 1 時間にデスモプレシン錠 400 μg を投与した。

ロペラミド投与後、デスモプレシンの AUC_{inf} は 90.4 pg·h/mL〔95 %CI（72,113）〕から 280.0 pg·h/mL〔95 %CI（224,350）〕へと 3.1 倍に、また C_{max} が 25.4 pg/mL〔95 %CI（20, 32）〕から 58.4 pg/mL〔95%CI（46,74）〕へと 2.3 倍と統計学的に有意に増加した。$t_{1/2}$ に有意な変化は見られなかったが、t_{max} が 1.3 時間から 2.0 時間に遅延した。

また、エリスロマイシン投与後、デスモプレシンの AUC_{inf} 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、有意な影響は認められなかった。しかし、t_{max} の平均値が 1.3 時間から 0.9 時間に有意に短縮した。

ロペラミドの前投与により、AUC_{inf} が 3.1 倍に増加し、C_{max} は 2.3 倍に増加した。一方、エリスロマイシンの前投与により t_{max} の短縮が生じたものの AUC_{inf} や C_{max} に有意な変化は見られなかった。

表 2.7.2.2-10 ロペラミド又はエリスロマイシン投与後のデスモプレシン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	デスモプレシン錠 (N=18)	デスモプレシン錠＋ロペラミド (N=18)	デスモプレシン錠＋エリスロマイシン (N=18)
AUC_{inf} (pg·h/mL) [a]	90.4	280.0	70.4
	(72,113)	(224,350)	(56,88)
AUC_t (pg·h/mL) [a]	75.6	239.0	58.7
	(60,96)	(189,304)	(46,75)
C_{max} (pg/mL) [a]	25.4	58.4	19.2
	(20,32)	(46,74)	(15,24)
$t_{1/2}$ (h)[b]	2.4	2.5	2.4
	(1.7-3.5)	(1.9-3.1)	(1.5-3.1)
t_{max}(h)[b]	1.3	2.0	0.9
	(0.5-4.0)	(0.5-3.0)	(0.5-1.3)
t_{lag}(h)[b]	0.3	0.2	0.2
	(0.0-1.5)	(0.0-0.8)	(0.0-0.5)

a：幾何平均（95%CI）
b：算術平均（最小値－最大値）

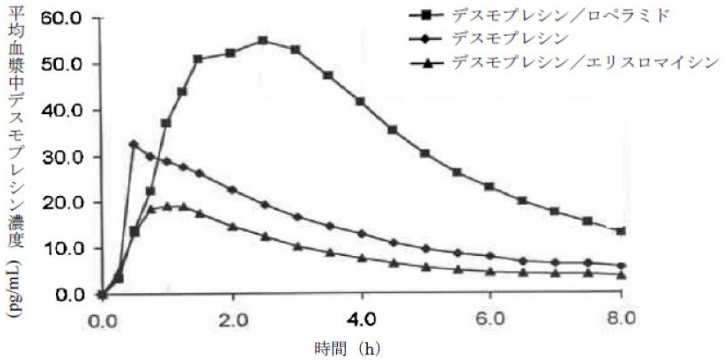


図 2.7.2.2-7　血漿中デスモプレシン平均濃度推移に及ぼすロペラミド又はエリスロマイシンの影響

2.7.2.2.9　乳汁中への移行の検討　デスモプレシン経鼻製剤の海外第 I 相試験（45A05/118）

健康成人女性 6 例を対象にデスモプレシン経鼻製剤の単回投与時の乳汁への移行を評価する目的で、非盲検第 I 相試験を実施した。経鼻製剤 285～345 μg（1500 μg/mL を 2 噴霧）投与後 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間の乳汁中（各々「最初の 3 mL」と「残り」の乳汁に 2 分割して採取）及び血漿中のデスモプレシン濃度を検討した。

血漿中 C_{max} は 233～1520 pg/mL で、t_{max} は 30～60 分であった。乳汁中においては、最初の 3 mL の C_{max} は 9 ～595 pg/mL で、t_{max} は 1～8 時間であった。また残りの 3 mL の乳汁中 C_{max} は 12 ～153 pg/mL で、t_{max} は 1 時間が 3 例、8 時間が 1 例であった。最も高い乳汁中デスモプレシン濃度は 595 pg/mL であったが、乳児がこの濃度の乳汁を 24 時間あたり 2000 mL 飲んだ場合でも、乳児が経口摂取する 24 時間あたりのデスモプレシン摂取量は 1.2 μg である（母親に 1 日 300 μg 経鼻投与した場合）と推定され、乳児に与える影響はほとんどないと考えられた。

表 2.7.2.2-11 デスモプレシン経鼻製剤投与後の被験者の血漿中及び乳汁中の C_{max} 及び t_{max}

被験者番号	血漿中		乳汁中			
			最初の 3 mL		残りの乳汁	
	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (min)
1	527	30	27	360	-	0
2	340	30	101	480	-	0
5	368	60	9	240	12	60
6	233	30	160	60	26	480
7	1520	60	28	240	153	60
8	509	60	595	60	77	60

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 健康成人における薬物動態

2.7.2.3.1.1.1 日本人健常者

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）では、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を測定した。各投与群とも血漿中デスモプレシン濃度は 0.71～0.88 時間に t_{max} となり、その後 1.63～2.13 時間の半減期で速やかに消失した。60 μg では投与 4 時間以降、120 μg では投与 8 時間以降、240 μg では投与 10 時間以降、定量限界未満となった。

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} は用量に比例して依存的に増加した。

2.7.2.3.1.2 患者・特別な患者集団における薬物動態

2.7.2.3.1.2.1 高齢者

高齢者の健康な男性を対象に実施したデスモプレシン錠 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 及び 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）(2)の結果は、AUC_t は 71.8 pg·h/mL、C_{max} は 20.8 pg/mL であり、高齢者の結果と類似していた。

表 2.7.2.3-1 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)	FE 992026 CS020 (海外)	
	デスモプレシン錠 400μg	デスモプレシン錠 400 μg	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実施した海外第 I 相試験（45A07-39）では、デスモプレシン錠 200 μg 又はデスモプレシン注射剤 2 μg を用いて高齢者の生物学的利用能及び薬物動態を検討した。

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、他の臨床試験（RG84063-102 試験）(4)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、大きな差は認められなかった。

表 2.7.2.3-2　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 $AUC^{a}_{0\text{-}12}$（pg·h/mL）	283.72	268.63	190[b]
PO $AUC^{a}_{0\text{-}12}$（pg·h/mL）	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: $AUC_{0\text{-}16}$

2.7.2.3.1.2.2　腎機能障害患者

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患者の薬物動態への影響を検討した海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（FE 992026 CS001）では、腎機能が正常である被験者の AUC_{inf} 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 $t_{1/2\lambda 2}$ はそれぞれ 3.99、6.57 及び 8.74 時間、CL はそれぞれ 6.34、3.92 及び 2.61 L/h であった。健康被験者と比較して腎機能障害重症度の全ての被験者で腎クリアランスの低下が認められた。

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。

表 2.7.2.3-3　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_{inf}[a] pg·h/mL	C_{max}[a] pg/mL	$t_{½\lambda_1}$[b] h	$t_{½\lambda_2}$[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

2.7.2.3.1.3　内因的及び外因性要因の検討

2.7.2.3.1.3.1　性差に関する検討

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、男性被験者での 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 時間であり、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 2.7.2.3-4　デスモプレシン口腔内崩壊錠の性差の薬物動態に対する影響

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
	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
	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
	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	-	-
	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
	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	-
	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.

2.7.2.3.1.3.2　　食事の影響

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} は 13.79 pg/mL、t_{max} は 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 9.067 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。

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

表 2.7.2.3-5　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	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)	男性	食後	6	34.16	7.963	36.43	19.6 - 42.7	33.21	28.09
		空腹時	15	54.57	21.18	56.06	26.2 - 102	50.93	40.04
AUC_t (pg·h/mL)	男性	食後	16	12.03	8.970	11.40	0 - 27.9	9.067	136.4
		空腹時	16	44.94	19.83	44.07	18.9 - 86.4	40.91	47.93
C_{max} (pg/mL)	男性	食後	16	3.899	1.974	3.570	0 - 8.24	3.864	40.53
		空腹時	16	14.89	5.951	13.35	7.00 - 25.4	13.79	42.62
t_{max} (h)	男性	食後	15	2.350	1.267	3.000	0.500 - 4.00	-	-
		空腹時	16	1.203	0.6206	1.000	0.750 - 3.00	-	-
λz (1/h)	男性	食後	6	0.1815	0.06532	0.1922	0.106 - 0.244	0.1711	40.02
		空腹時	15	0.3249	0.05547	0.3172	0.246 - 0.417	0.3204	17.42
$t_{1/2}$ (h)	男性	食後	6	4.313	1.668	3.816	2.84 - 6.57	3.819	-
		空腹時	15	2.194	0.3818	2.185	1.66 - 2.82	2.134	-

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

2.7.2.3.1.3.3　薬物相互作用

外国人健康成人 18 例を対象に、ロペラミド及びエリスロマイシンとデスモプレシンと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_{inf} は 90.4 pg·h/mL から 280 pg·h/mL へと 3.1 倍に、また C_{max} が 25.4 pg/mL から 58.49 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_{inf} 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。

ロペラミドによるデスモプレシンの薬物相互作用は、ロペラミドの消化管運動を抑制効果によるものと考えられ、デスモプレシンはロペラミド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。

2.7.2.3.2　薬力学

2.7.2.3.2.1　夜間頻尿患者での薬力学の検討

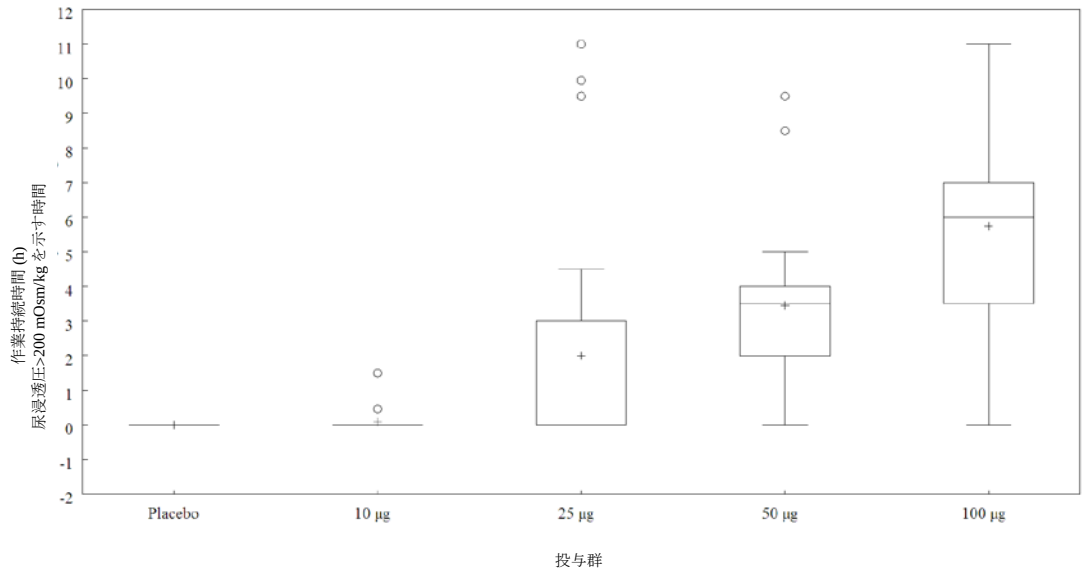
日本人夜間頻尿患者を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25 及び 10 μg の用量反応関係を探索した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、第 1 投与期に被験者に水負荷下で 30 分毎に採尿を行い、抗利尿効果と用量反応関係を評価した。

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 2.7.2.3-6　平均作用持続時間（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
平均値 (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



［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Figure 4 から引用

図 2.7.2.3-1　平均作用持続時間（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あることが示唆された。一方、作用持続時間（尿浸透圧が 200 mOsm/kg より高い時間と定義）と夜間排尿回数の相関係数（R^2）は 0.0561 であり、作用持続時間と夜間排尿回数に緩やかな関係が認められた。

表 2.7.2.3-7　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
平均値 (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

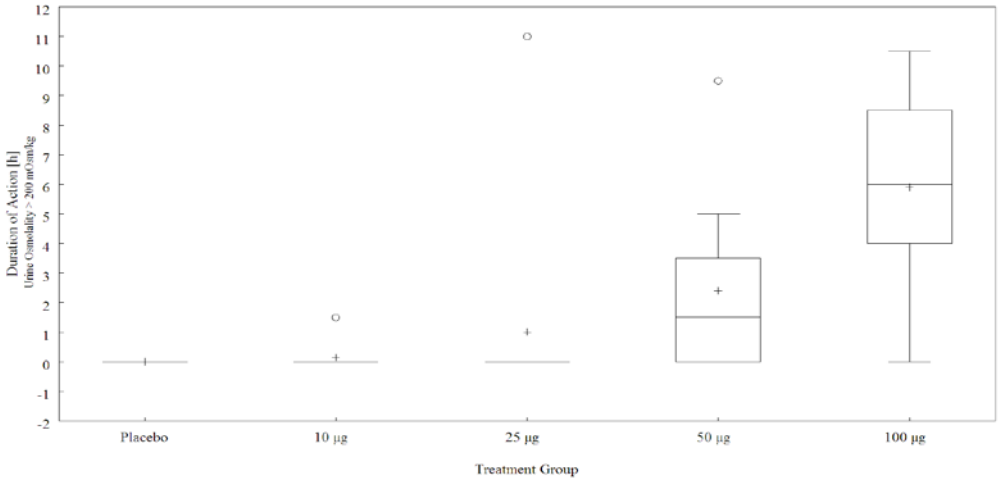


図 2.7.2.3-2　平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）

表 2.7.2.3-8　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
N	12	12	11	11	11
平均値 (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

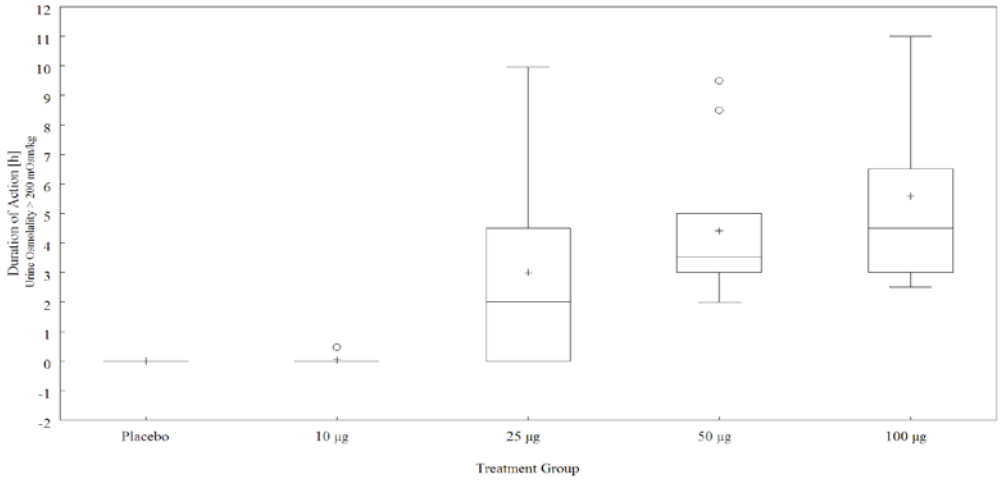


図 2.7.2.3-3　平均作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）

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 24.67mOsm·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尿量-時間曲線下面積（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。

一方、$AUC_{urine\ prod}$ 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が、性別の検討においては性差は認められず、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。薬物動態においては性差の影響は認められなかったが、$AUC_{urine\ prod}$ を除き、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。

2.7.2.3.2.2 高齢者での薬力学の検討

高齢者を対象に、デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の薬物動態及び薬力学の検討を行った海外第Ⅰ相試験（45A07-39）では、デスモプレシン錠は夜間経口投与後の平均尿産生速度を、投与前の約 115 mL/h から投与後 0～10 時間（22 時～翌朝 8 時まで）で約 50 mL/h まで減少させ、その後、投与後 10～12 時間（翌朝 8～10 時）に約 60 mL/h となりわずかに増加した。夜間経口投与後の平均尿浸透圧は投与前の平均 540 mOsm/L から投与後 0～10 時間（22 時～翌朝 8 時まで）で 703.1 mOsm/L まで増加し、投与後 10～12 時間（翌朝 8～10 時）まで持続した。

2.7.2.3.3 臨床薬理の結論

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）では、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が検討された。夜間頻尿治療薬としての臨床推奨用量として考える 25 μg 及び 50 μg に近い 60 μg の血漿中デスモプレシンの濃度は、t_{max} は 0.71 時間、$t_{1/2}$ は 1.63 時間であり、投与後 4 時間までに消失した。また各投与群の AUC_{inf} 及び C_{max} は用量に比例して増加した。服薬後速やかに吸収され、起床前に消失するというデスモプレシンの血漿中濃度推移は、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 AUC_t 及び C_{max} 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。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相臨床試験（FE 992026 CS001）では、腎機能障害の重篤度に従って AUC_{inf} 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、男性被験者での AUC_t 及び C_{max} は女性被験者と類似していた。

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、AUC_t 及び C_{max} 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、血中濃度推移及び薬物動態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、$AUC_{urine\ prod}$ を除き、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約

実施地域	試験番号 開発相	対象	試験目的	デザイン	投与期間	用量	投与方法	被験者数	AUC $_{inf}$ (pg·h/mL)	AUC$_{0-t}$ (pg·h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	資料番号 資料区分
国内	000032 第 I 相	健康男性及び女性	薬物動態に対する食事の影響並びに性差の影響を検討	単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	食後又は空腹時の単回投与	ODT 120 μg	空腹時経口投与	男性 16	50.93	40.91	13.79	1.203	2.134	1.13.1.既承認医薬品の資料評価
							食後	男性 16	33.21	9.067	3.864	2.350	3.819	
							空腹時	女性 8	44.68	34.55	13.06	1.406	2.175	
国内	FE 992026 CS32 第 I 相	健康男性	薬物動態及び薬力学を検討	単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照	水負荷下単回漸増投与	ODT 60 μg 酢酸塩水和物	経口投与	24	23.25 ±4.48		16.57 ±2.52	0.708 ±0.102	1.631 ±0.563	1.13.1.既承認医薬品の資料評価
						60 μg 無水物			20.99 ±4.05		14.96 ±2.28	0.708 ±0.102	1.632 ±0.563	
						120 μg 酢酸塩水和物			50.84 ±7.46		33.26 ±1.46	0.875 ±0137	2.130 ±0.664	
						120 μg 無水物			45.91 ±6.74		30.03 ±1.32	0.875 ±0.137	2.130 ±0.664	
						240 μg 酢酸塩水和物			139.9 ±10.99		56.80 ±8.80	0.792 ±0.188	1.997 ±0.145	
						240 μg 無水物			126.33 ±9.93		51.29 ±7.95	0.792 ±0.188	1.997 ±0.145	

実施地域	試験番号 開発相	対象	試験目的	デザイン	投与期間	用量	投与方法	被験者数	AUC $_{inf}$ (pg·h/mL)	AUC$_{0-t}$ (pg·h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	資料番号 資料区分
海外	FE 992026 CS001 第Ⅰ/Ⅱ相	健康成人 腎機能障害患者	薬物動態を検討	対照 層別化	単回投与	注射剤 2 µg	IVボーラス投与	健康成人 6	186.1 ±64.1		108.4 ±28.6		$t_{1/2\lambda1}$: 0.32 (0.23-0.80) $t_{1/2\lambda2}$: 2.77 (2.26-4.39)	1.13.1.既承認医薬品の資料 参考
								軽度 6	280.8 ±31.7		127.5 ±29.0		$t_{1/2\lambda1}$: 0.33 (0.26-0.44) $t_{1/2\lambda2}$: 3.99 (3.25-5.02)	
								中等度 6	453.3 ±174.7		111.3 ±44.9		$t_{1/2\lambda1}$: 0.33 (0.22-1.11) $t_{1/2\lambda2}$: 6.57 (4.65-7.84)	
								重度 6	681.5 ±226.1		116.4 ±22.5		$t_{1/2\lambda1}$: 0.36 (0.27-0.68) $t_{1/2\lambda2}$: 8.74 (6.66-14.31)	
海外	MICP96-1 第Ⅰ相	健康成人	エリスロマイシン又はロペラミドとの薬物相互作用を検討	無作為化、クロスオーバー	単回投与	錠剤 200 µg2 錠	単剤 経口投与	20	90.4 (72, 113)		25.4 (20, 32)	1.3 (0.5-4.0)	2.4 (1.7-3.5)	1.13.1.既承認医薬品の資料 参考
							エリスロマイシン併用	20	70.4 (56, 88)		19.2 (15, 24)	0.9 (0.5-1.3)	2.4 (1.5-3.1)	
							ロペラミド併用	20	280.0 (224, 350)		58.4 (46, 74)	2.0 (0.5-3.0)	2.5 (1.9-3.1)	

実施地域	試験番号 開発相	対象	試験目的	デザイン	投与期間	用量	投与方法	被験者数	AUC $_{inf}$ (pg·h/mL)	AUC$_{0-t}$ (pg·h/mL)	C$_{max}$ (pg/mL)	t $_{max}$ (h)	t$_{1/2}$ (h)	資料番号 資料区分
海外	45A05/118 第 I 相	授乳中の健康女性	乳汁中への移行を検討	非盲検	単回投与	経鼻製剤 約300 µg	経鼻製剤 150 µgを左右に1回鼻腔内に噴霧	6						1.13.1.既承認医薬品の資料 参考
										血漿（被験者別）				
								1)	121971		527	30		
								2)	81687		340	30		
								3)	104274		368	60		
								4)	51288		233	30		
								5)	373920		1520	60		
								6)	147015		509	60		
										乳汁 最初の3 mL（被験者別）				
								1)	7022		27	360		
								2)	15704		101	480		
								3)	1702		9	240		
								4)	19381		160	60		
								5)	10334		28	240		
								6)	36378		595	60		
										乳汁 残りの3 mL（被験者別）				
								1)	-		-	0		
								2)	-		-	0		
								3)	1679		12	60		
								4)	4517		26	480		
								5)	26028		153	60		
								6)	7310		77	60		

実施地域	試験番号 開発相	対象	試験目的	デザイン	投与期間	用量	投与方法	被験者数	AUC $_{inf}$ (pg·h/mL)	AUC$_{0-t}$ (pg·h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	資料番号 資料区分
海外	45A07-39 第Ⅰ相	高齢者健康男性	生物学的利用能及び薬物動態を検討	単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	第1～4投与期：午前又は夜間の単回投与	錠剤 200 μg 注射剤 2 μg	Night IV	16	302 (272, 335)	283.72±46.37 (258.04, 309.40)	181 (150, 218)	-	$t_{1/2\lambda1}$: 0.25 (0.20, 0.31) $t_{1/2\lambda2}$: 3.09 (2.90, 3.30)	5.3.3.3-1 参考
							Day IV	16	281 (253, 312)	268.63±53.14 (239.21, 298.06)	204 (169, 246)	-	$t_{1/2\lambda1}$: 0.22 (0.18, 0.28) $t_{1/2\lambda2}$: 2.77 (2.60, 2.96)	
							Night PO	16	-	22.92±15.91 (14.11, 31.73)	6.21 (5.12, 7.54)	1.9	-	
							Day PO	16	-	21.27±24.64 (7.63, 34.92)	6.57 (5.46, 7.92)	1.4	-	
海外	MICP98-1 第Ⅰ相	高齢者健康男性	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	単施設、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー	Part A：単回投与 Part B：3日間	錠剤 400 μg		23	79.13 (61.87, 101.22)	63.07 (49.58, 80.23)	16.01 (12.68, 20.23)		3.08 (2.78, 3.44)	5.3.3.3-2 参考

薬物動態パラメータ：平均値 (95%CI)、平均値±SD、算術平均(最小値-最大値)
Night IV：デスモプレシン注射剤を午後 22 時投与、Day IV：デスモプレシン注射剤を午前 11 時投与、Night PO：デスモプレシン錠を午後 22 時投与、Day PO：デスモプレシン錠を午前 11 時投与

2.7.2.6 参考文献

(1) An open-label, replicated, randomised, crossover study with four periods and two sequences investigating the bioequivalence of a single dose of MINIRIN tablets (2x0.2 mg) and a single MINIRIN Melt (240 µg) dose of desmopressin administered sublingually. Clinical Study Report. FE 992026 CS019; 2007.

(2) An open-labelled, randomised, two period crossover study investigating the relative bioavailability of two single doses of the current marketed MINIRIN tablet (2x200 µg) and a single dose of desmopressin administered as a new orodispersible tablet (240 µg). Clinical Study Report. FE 992026 CS020; 2004 Jan 16.

(3) A three-period crossover study comparing the exposure of oral lyophilisates containing 60, 120 and 240 µg desmopressin in 24 healthy non-smoking subjects. Clinical Study Report. FE 992026 CS021; 2004 Dec 9.

(4) An open-label Pharmacokinetic comparison of desmopressin acetate administered by oral and intravenous routes. A formulation uniformity stury. Clinical Study Report. RG-84063-102; 1991 Dec 24.

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 試験の概要 9
2.7.3.1.2 対象患者 10
2.7.3.1.3 制限・禁止事項、中止基準 11
2.7.3.1.4 試験デザイン 12
2.7.3.1.4.1 国内第II相試験（FE 992026 CS36） 12
2.7.3.1.4.2 国内後期第II相試験（000029、000030） 12
2.7.3.1.4.3 国内第III相試験（000129、000130） 13
2.7.3.1.4.4 国内第III相試験（000131） 13
2.7.3.1.4.5 海外第III相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41） 13
2.7.3.1.5 有効性評価項目 14
2.7.3.1.5.1 主要評価項目 17
2.7.3.1.5.2 副次評価項目 17
2.7.3.1.6 統計解析 19
2.7.3.1.6.1 解析対象集団 19
2.7.3.1.6.2 統計手法 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.2.1 国内第II相試験（FE 992026 CS36） 23
2.7.3.2.2 国内後期第II相試験（000029） 23
2.7.3.2.3 国内後期第II相試験（000030） 24
2.7.3.2.4 国内第III相試験（000129） 24
2.7.3.2.5 国内第III相試験（000130） 25
2.7.3.2.6 国内第III相試験（000131） 26
2.7.3.2.7 海外第III相試験（FE 992026 CS40） 27
2.7.3.2.8 海外第III相試験（FE 992026 CS41） 27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 28
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 32
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 55
2.7.3.3.2.1 夜間排尿回数 55
2.7.3.3.2.2 就眠後第一排尿までの時間 63
2.7.3.3.2.3 夜間尿量 69
2.7.3.3.2.4 夜間多尿指数 73
2.7.3.3.2.5 患者報告アウトカム 75
2.7.3.3.3 部分集団における有効性 80
2.7.3.3.3.1 夜間多尿型夜間頻尿患者 80
2.7.3.3.4 長期使用における有効性 93
2.7.3.3.4.1 夜間排尿回数 93
2.7.3.3.4.2 就眠後第一排尿までの時間 93
2.7.3.3.4.3 夜間尿量 93

2.7.3.3.4.4 夜間多尿指数 94
2.7.3.3.4.5 患者報告アウトカム 94
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 94
2.7.3.4.1 夜間頻尿患者に対する推奨用量の設定根拠 95
2.7.3.4.2 用法の設定根拠 96
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 98
2.7.3.6 参考文献 98
2.7.3.7 付録 101

表の目次

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧 10
表 2.7.3.1-2 国内試験の評価項目と評価時期（1/2） 15
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（000029） 29
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳（000030） 29
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳（000129） 30
表 2.7.3.3-4 被験者の内訳（000130） 30
表 2.7.3.3-5 被験者の内訳（000131） 31
表 2.7.3.3-6 被験者の内訳（FE 992026 CS40） 31
表 2.7.3.3-7 被験者の内訳（FE 992026 CS41） 32
表 2.7.3.3-8 被験者数の内訳（000029＋000129） 32
表 2.7.3.3-9 被験者数の内訳（000030＋000130） 32
表 2.7.3.3-10 人口統計学的データ（FAS）（000029） 34
表 2.7.3.3-11 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000029） 35
表 2.7.3.3-12 人口統計学的データ（FAS）（000030） 36
表 2.7.3.3-13 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000030） 37
表 2.7.3.3-14 人口統計学的データ（FAS）（000129） 38
表 2.7.3.3-15 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000129）（1/2） 39
表 2.7.3.3-16 人口統計学的データ（FAS）（000130） 41
表 2.7.3.3-17 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000130）（1/2） 42
表 2.7.3.3-18 人口統計学的データ（併合 FAS）（000131） 44
表 2.7.3.3-19 ベースラインの排尿パラメータ（併合 FAS）（000131）（1/2） 45
表 2.7.3.3-20 人口統計学的データ（FAS）（FE 992026 CS40） 47
表 2.7.3.3-21 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（FE 992026 CS40） 48
表 2.7.3.3-22 人口統計学的データ（第 1 投与期：FAS、第 2 投与期：安全性解析対象集団）（FE 992026 CS41） 49
表 2.7.3.3-23 ベースラインの排尿パラメータ（第 1 投与期：FAS）（FE 992026 CS41） 50
表 2.7.3.3-24 人口統計学的データ（000029+000129） 51
表 2.7.3.3-25 ベースラインの排尿パラメータ（000029+000129） 52
表 2.7.3.3-26 人口統計学的データ（000030+000130） 53
表 2.7.3.3-27 ベースラインの排尿パラメータ（000030+000130） 54
表 2.7.3.3-28 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） 57
表 2.7.3.3-29 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） 58

表 2.7.3.3-30 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）.....58
表 2.7.3.3-31 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）.....59
表 2.7.3.3-32 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）.....59
表 2.7.3.3-33 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）.....60
表 2.7.3.3-34 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）.....60
表 2.7.3.3-35 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）.....61
表 2.7.3.3-36 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）.....61
表 2.7.3.3-37 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）.....62
表 2.7.3.3-38 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）.....62
表 2.7.3.3-39 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）.....63
表 2.7.3.3-40 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）.....64
表 2.7.3.3-41 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）.....65
表 2.7.3.3-42 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）.....65
表 2.7.3.3-43 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）.....66
表 2.7.3.3-44 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）.....66
表 2.7.3.3-45 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）.....67
表 2.7.3.3-46 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）.....67
表 2.7.3.3-47 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）.....68
表 2.7.3.3-48 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）.....69
表 2.7.3.3-49 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）.....69
表 2.7.3.3-50 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）.....70
表 2.7.3.3-51 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）.....70
表 2.7.3.3-52 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）.....71
表 2.7.3.3-53 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）.....71
表 2.7.3.3-54 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）.....72
表 2.7.3.3-55 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）.....73
表 2.7.3.3-56 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）.....73
表 2.7.3.3-57 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）.....74
表 2.7.3.3-58 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）.....74

表 2.7.3.3-59 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）.....75
表 2.7.3.3-60 投与 12 週間の N-QoL スコア（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000129）.....76
表 2.7.3.3-61 投与 12 週間の N-QoL スコア（全般的な日常生活の障害スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000129）.....76
表 2.7.3.3-62 投与 12 週間の不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000129）.....77
表 2.7.3.3-63 投与 12 週間の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化量（FAS）（000129）.....77
表 2.7.3.3-64 投与 12 週間の N-QoL スコア（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000130）.....78
表 2.7.3.3-65 投与 12 週間の N-QoL スコア（全般的な日常生活の障害スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000130）.....78
表 2.7.3.3-66 投与 12 週間の不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000130）.....79
表 2.7.3.3-67 投与 12 週間の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化量（FAS）（000130）.....80
表 2.7.3.3-68 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）.....80
表 2.7.3.3-69 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）.....81
表 2.7.3.3-70 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）.....81
表 2.7.3.3-71 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）.....82
表 2.7.3.3-72 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）.....82
表 2.7.3.3-73 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）.....83
表 2.7.3.3-74 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）.....84
表 2.7.3.3-75 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）.....84
表 2.7.3.3-76 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）.....85
表 2.7.3.3-77 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）.....85
表 2.7.3.3-78 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）.....86
表 2.7.3.3-79 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）.....86
表 2.7.3.3-80 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）.....87
表 2.7.3.3-81 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）（FE 992026 CS40）.....87
表 2.7.3.3-82 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）.....88

表 2.7.3.3-83 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）（FE 992026 CS41）.....88
表 2.7.3.3-84 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）.....89
表 2.7.3.3-85 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）.....89
表 2.7.3.3-86 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）.....90
表 2.7.3.3-87 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）.....90
表 2.7.3.3-88 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）.....91
表 2.7.3.3-89 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）（FE 992026 CS40）.....91
表 2.7.3.3-90 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）.....92
表 2.7.3.3-91 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）（FE 992026 CS41）.....92
表 2.7.3.7-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約.....101
表 2.7.3.7-2 有効性試験の結果.....103
表 2.7.3.7-3 N-QoL 質問票.....106
表 2.7.3.7-4 睡眠評価尺度.....106
表 2.7.3.7-5 ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）.....107
表 2.7.3.7-6 不眠重症度指数.....108
表 2.7.3.7-7 Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度.....108
表 2.7.3.7-8 WPAI 質問票.....109

図の目次

図 2.7.3.3-1 累積分布関数によるレスポンダーと N-QoL 総スコアの改善効果の関係（000129）.....56
図 2.7.3.3-2 累積分布関数によるレスポンダーと N-QoL 総スコアの改善効果の関係（000130）.....56

略号

略号・用語	省略していない表現又は定義	
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPH	Benign prostatic hypertrophy	前立腺肥大症
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎疾患
C_{max}	Maximum plasma concentration observed	最高血漿中濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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
ITT	Intention-to-Treat	全例解析対象
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
OAB	Overactive bladder	過活動膀胱
PPS	Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
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
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。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 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、国内で実施した国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び国内第Ⅲ相試験（000129、000130）、長期投与試験である国内第Ⅲ相試験（000131）、及び海外で実施した海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）から評価した。

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び国内第Ⅲ相試験（000129、000130）は、無作為化二重盲検群間比較試験として計画し、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、男性及び女性の夜間頻尿患者を対象に本剤 100、50、25、10 μg 又はプラセボを用いて、単回投与時の薬力学の検討及び 4 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。また、国内後期第Ⅱ相試験では、000029 試験で女性の夜間頻尿患者を対象に、本剤 25、10 μg 又はプラセボを用いて、000030 試験で男性の夜間頻尿患者を対象に、本剤 50、25 μg 又はプラセボを用いて、それぞれ 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。国内第Ⅲ相試験では、000129 試験で女性の夜間頻尿患者を対象に本剤 25 μg 又はプラセボを、000130 試験で男性の夜間頻尿患者を対象に本剤 50、25 μg 又はプラセボを用いて、それぞれ 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。国内第Ⅲ相試験（000131）は、000129 試験又は 000130 試験を完了した被験者及び新たに組入れた夜間頻尿患者を対象とした試験として計画し、女性に本剤 25 μg、男性に 50 又は 25 μg を 6 ヵ月～1 年間投与した際の安全性及び有効性を検討した。

海外で実施した海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）についても、無作為化二重盲検群間比較試験として計画し、FE 992026 CS40 試験では女性の夜間頻尿患者を対象に本剤 25 μg 又はプラセボを用いて、FE 992026 CS41 試験では、男性夜間頻尿患者を対象に、第 1 投与期に本剤 75、50 μg 又はプラセボを 12 週間投与後、第 2 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠 100 μg を 4 週間投与した。

デスモプレシン口腔内崩壊錠の夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する有効性の評価の対象とした試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧

実施地域	試験番号 開発相	対象	デザイン	投与期間	用量	被験者数	実施状況	資料番号 資料区分
国内	FE 992026 CS36 第Ⅱ相	夜間頻尿患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	第 1 投与期：単回 第 2 投与期：4 週間	10、25、50、100 μg、プラセボ	139	完了	5.3.5.1-1 評価
国内	000029 後期第Ⅱ相	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	10、25 μg、プラセボ	178	完了	5.3.5.1-2 参考
国内	000030 後期第Ⅱ相	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25、50 μg、プラセボ	183	完了	5.3.5.1-3 評価
国内	000129 第Ⅲ相	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25 μg、プラセボ	190	完了	5.3.5.1-4 参考
国内	000130 第Ⅲ相	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25、50 μg、プラセボ	342	完了	5.3.5.1-5 評価
国内	000131 第Ⅲ相	夜間頻尿患者	無作為化、非盲検（000130 試験からの継続例は二重盲検）、多施設共同	40 週間及び 1 年間	女性 25 μg、男性 25、50 μg	503	完了	5.3.5.2-1 評価
海外	FE 992026 CS40 第Ⅲ相	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25 μg、プラセボ	268	完了	5.3.5.1-6 参考
海外	FE 992026 CS41 第Ⅲ相	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	第 1 投与期：12 週間 第 2 投与期：4 週間	50、75 μg、プラセボ 100 μg	395	完了	5. 3.5.1-7 評価
海外	FE 992026 CS29 第Ⅱ/Ⅲ相	夜間頻尿患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	第 1 投与期：4 週間 第 2 投与期：1-6 ヵ月間	10、25、50、100 μg プラセボ	799	完了	5.3.5.1-8 参考
海外	FE 992026 CS31 第Ⅲ相	夜間頻尿患者	非盲検、多施設共同	FE 992026 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月	10、25、50、100 μg	1023	完了	5.3.5.2-2 参考

2.7.3.1.2　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（ICS）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、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）では、連続する 3 日間に一晩当たり平均 2 回以上の夜間排尿回数が認められた患者を夜間頻尿患者と定義したが、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患者を対象とした。国内第Ⅲ相試験（000129、000130）では、国内後期第Ⅱ相試験の結果から、夜間多尿を伴う夜間頻尿患者を対象とし、連続 3 日間の夜間排尿回数が一晩あたり平均 2 回以上の夜間排尿回数を有し、かつ夜間多尿指数（NPI）が 33%以上で定義される夜間多尿の患者とした。夜間の排尿回数については、いずれの試験においても排尿日誌を用いて評価した。

また、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）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・排尿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 回以上である患者で、かつ、Hsu 5 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っている患者を対象とした。

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び第Ⅲ相試験（000129、000130）では、間質性膀胱炎（IC）、規定した基準を超える過活動膀胱（OAB）や前立腺肥大症（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、重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群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。また、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、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）を完了した患者に加え、新たな夜間多尿を伴う夜間頻尿患者を対象とした。新たに組入れる患者は 000129 及び 000130 試験の基準に準じた。

海外で実施した海外第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、低ナトリウム血症が発症すると考えられる心因性又は習慣的多飲症、低ナトリウム血症、又は SIADH を合併している患者も除外した。

2.7.3.1.3　制限・禁止事項、中止基準

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び国内第Ⅲ相試験（000129、000130）、及び海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）では、チアジド系利尿薬、V_2受容体アンタゴニスト／アゴニスト薬、ロペラミド、ボツリヌス毒素（非泌尿器系への使用は許容される）は併用禁止薬として設定し、治験期間中の併用を禁止した。また、スクリーニング日の 3 ヵ月前から一定の用量で使用されている場合に限り、睡眠障害治療を目的とした鎮静薬／睡眠薬、良性前立腺肥大症治療薬、過活動膀胱治療薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、ループ利尿薬は、併用可能とした。

また、全ての被験者は、治験期間中は、夜間（夕食後から翌朝まで）水分摂取を制限し、就寝前に排尿し膀胱を空にするよう指導した。

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、国内及び海外試験では、試験期間を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施し、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった場合は、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。

2.7.3.1.4 試験デザイン

2.7.3.1.4.1 国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）

夜間頻尿患者を対象に、本剤 100、50、25 及び 10 μg の用量反応関係を探索し、有効性を検討することを目的に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。

本試験は前観察期及び第 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 夜で、被験者は夜間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 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割付け、被験者に水負荷下で 30 分毎に採尿を行い、治験薬の抗利尿効果と用量反応関係を評価した。第 2 投与期では夜間排尿に対する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 4 週間投与した。第 2 投与期では連続する 3 夜で、被験者は夜間排尿状況及び睡眠状況を記録し、生活の質（QOL）に対する影響を評価するため夜間頻尿による健康に関する QOL（N-QoL）質問票及びピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）に回答した。

第 1 投与期では、水負荷下で治験薬を服用することとし、第 2 投与期では毎晩就寝の 1.5 時間前に、治験薬を舌下に置き、水なしで服用することとした。

2.7.3.1.4.2 国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）

女性の夜間頻尿患者における本剤 25、10 μg の有効性を検討することを目的に、また男性の夜間頻尿患者における本剤 50、25 μg の有効性を検討することを目的に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。

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 1：1：1 の割合で無作為に割付けた。割付は、年齢（65 歳未満・65 歳以上）による層別割付とした。投与期間を 12 週間とし、被験者は、毎晩、就寝する約 1 時間前に、治験薬を服用することとした。また、被験者は、規定された各 Visit の直前の連続する 3 日間について夜間排尿状況及び睡眠状況を記録し、夜間頻尿による健康に関する QOL に対する影響を評価するため N-QoL 質問票に回答した。

2.7.3.1.4.3 国内第Ⅲ相試験（000129、000130）

女性の夜間頻尿患者における本剤 25 μg の有効性を検証することを目的に、また、男性の夜間頻尿患者における、本剤 50、25 μg の有効性を検証することを目的に、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験を実施した。

本試験は、プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期 及び二重盲検期から構成した。プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期に被験者は毎晩、就寝する約 1 時間前にプラセボ口腔内崩壊錠を 1 週間服用した。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 000129 試験では 2 投与群（25 μg、プラセボ）のいずれかに 1：1 の割合で、000130 試験では 3 投与群（50、25 μg、プラセボ）のいずれかに 1：1：1 の割合で年齢（65 歳未満・65 歳以上）により層別して無作為に割付た。3 ヵ月間の二重盲検期では、被験者は毎晩、就寝する約 1 時間前に治験薬を 12 週間服用した。また、被験者は、規定された各 Visit の直前の連続する 3 日間について夜間排尿状況及び睡眠状況を記録し、夜間頻尿による健康に関する QOL に対する影響を評価するため N-QoL 質問票に回答した。不眠重症度指数により睡眠の質を評価し、Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度により夜間頻尿の困窮度を評価した。

2.7.3.1.4.4 国内第Ⅲ相試験（000131）

本剤を長期投与した際の効果持続性を評価することを目的に、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。新たに組入れられ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て同用量を服用し、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 試験の 6 ヵ月データ集計時に行われた盲検解除時に治験薬の割付エラーが発生していたことが判明し、000131 試験に参加している 503 例のうち、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。治験薬の割付エラーが認められた被験者は、有効性を評価する場合においては、25 μg 群あるいは 50 μg 群とは別に、25/50 μg 群及び 50/25 μg 群の用量群を設け、本剤の有効性を評価した。一方、安全性を評価する場合においては、治験薬割付エラーが認められた被験者を除外し本剤の安全性を評価した。さらに、割付エラーが認められた被験者を計画された割付けの用量群の被験者と取扱い集計した場合の評価、及び 25 μg 群あるいは 50 μg 群とは別に、25/50 μg 群及び 50/25 μg 群の用量群を設け集計した場合の評価も行った。

2.7.3.1.4.5 海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）

女性の夜間頻尿患者において本剤 25 μg の有効性を検討することを目的に、また、男性の夜間頻尿患者において、本剤 100、75、50 μg の有効性を検討することを目的に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。

女性を対象とした試験では、適格な被験者を 2 投与群（25 μg、プラセボ）のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付け、男性を対象とした試験では 3 投与群（75、50 μg、プラセボ）のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けた。割付は年齢（65 歳未満・65 歳以上）を因子とした。

女性を対象とした試験は、投与期間を 12 週間とし、被験者は、毎晩、就寝する約 1 時間前に、治験薬を服用した。男性を対象とした試験は、投与期間が 12 週の第 1 投与期（二重盲検期）及び投与期間が 4 週間の第 2 投与期（継続投与期）で構成し、第 1 投与期は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験、第 2 投与期は多施設共同、非盲検試験とし、100 μg を投与した。

被験者は、規定された各 Visit 前の連続する 3 日間について夜間排尿状況及び睡眠状況を記録し、夜間頻尿による健康に関する QOL に対する影響を評価するため N-QoL 質問票及び仕事の生産性及び活動障害（WPAI）質問票に回答した。

2.7.3.1.5　有効性評価項目

本項では、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 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　国内試験の評価項目と評価時期（1/2）

	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 2.7.3.1-2　国内試験の評価項目と評価時期（2/2）

	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]
夜間頻尿に関連する 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（Hsu 5 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、

2.7.3.1.5.1　主要評価項目

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(1) (2)、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 24 時間排尿日誌(3)を用いることとし治験期間を通じ、スケジュールで規定された Visit 前の連続する 3 日間の排尿行動を記録するよう指示を行った。なお、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(4)。

国内試験では排尿日誌に各規定 Visit の直前 3 日間の 24 時間排尿状況及び関連する情報（治験薬服用時刻、就寝時刻、夜間排尿時刻、24 時間尿量、起床時刻、及び昼間排尿時刻）を記録した。夜間排尿は、就寝 5 分後から起床までの排尿と定義し、朝（起床後）の第一排尿は夜間排尿回数には含めず、一方起床後 30 分以内の排尿であれば夜間尿量に含めた。

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。

一方、夜間排尿回数が少なくとも 2 回認められた場合は QOL の低下に至るが、夜間排尿回数が 1 回の場合は 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の報告がある(5)。このことから、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及び夜間排尿回数が 1 回以下となった夜の割合を用いて夜間頻尿治療薬としての有効性を評価することは有用であると考え、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）では、主要評価項目である夜間排尿回数のベースラインからの変化量とは別に、これらの評価項目を用いて本剤の有効性を評価した。また事後的にではあるが、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）についても、これらの評価項目を用いて有効性を検討した。これらの評価項目の設定については、［2.7.3.1.5.2 副次評価項目］に述べた。

2.7.3.1.5.2　副次評価項目

国内試験及び海外試験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、及び夜間頻尿による健康に関する QOL に対する改善効果等を設定し、本剤の有効性を評価した。

就眠後第一排尿までの延長時間（最初の連続した睡眠時間）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(6)、就眠後第一排尿までの時間が少なくとも 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、就寝から最初の排尿までの時間と定義した。

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副次評価項

目として設定し、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。

国内試験では、夜間頻尿による健康に関する QOL に対する影響を評価するため、N-QoL 質問票を使用した。睡眠の質は、睡眠評価尺度、PSQI、不眠重症度指数を用いて評価し、夜間頻尿困窮度は Hsu 5 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、WPAI 質問票を用いて仕事の生産性を評価した。国内試験及び海外試験で評価した QOL の評価スケールを表 2.7.3.7-3～表 2.7.3.7-8 に示した。

1　N-QoL 質問票

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ている。被験者は、12 項目は 0～4 点で、全般的 QOL は 0～10 点で評価が行われ、全体では 0～100 点での評価となる(7)。

N-QoL 質問票は自己申告型の質問票で、患者の健康に関する QOL に対する夜間頻尿及びその治療の影響を評価するために特別に開発され、その信頼性・妥当性が証明されている(8) (9)。また、夜間頻尿成人患者を対象とした複数の臨床試験で、患者の健康に関する QOL に対する夜間頻尿の影響を評価するために用いられ(10) (11) (12)、N-QoL の全般スコアの反応性及びその意義が確認されている。N-QoL 質問票は日本語へ翻訳されており、日本人の文化的背景に基づいたその信頼性・妥当性も確認されている(7)。

2　睡眠評価尺度

睡眠障害に対する影響を睡眠日誌による睡眠評価尺度により評価する。睡眠評価尺度は、回想によるバイアスを減らすため 3 日間、毎日記録した。日誌には、睡眠の質と日中の活動に関する質問が含まれている(13)。

3　PSQI

PSQI は、睡眠の質と睡眠障害を心理測定的にはかる。PSQI は 19 項目から成る自己申告型質問票である。19 項目は 0～3 のスケールで均一の重付けがされており、主観的睡眠の質、入眠時間、睡眠期間、嗜眠傾向、睡眠障害、眠剤の使用及び昼間機能障害からなる 7 つのスコアが構成され、これらのスコアの合計が総合得点となる。

4　不眠重症度指数

自己申告型の不眠重症度指数は、睡眠に関する 4 項目及び覚醒に関する 3 項目からなり、入眠及び睡眠持続の困難（夜間及び早朝時起床）、現在の睡眠パターンへの満足度、日中の生活機能への障害、睡眠障害に起因する機能障害に関する他覚所見、心配／不快の程度を評価した。各項目は 0～4 点、全体では 0～28 点で評価され、高得点ほど不眠がより重症であることを示している。

不眠重症度指数は、被験者が認識している不眠重症度を定量化するためのツールであり、自覚症状及び不眠の影響、並びにそれより生じる心配／悩みの程度を評価対象としている(14)。

5　Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度

患者の悩みとは、睡眠や日常生活、社会生活、メンタルヘルス、疲労等への影響などの側面に至る幅広い概念である(15)。夜間頻尿患者のほとんどは、1 回の夜間排尿にはそれほど悩まされないが、2 回以上の排尿では明らかにその閾値を超えて悩まされることが示されている。さらに、夜間排尿回数に応じてスコアは統計学的に有意に増加していた。夜間頻尿の困窮度の自覚症状変化を評価するため、本治験に参加する被験者には、“この夜間の排尿回数について、どの程度煩わしいと感じていますか？”と質問がされ、“全く感じない”、“わずかに感じる”、“ある程度感じる”、“かなり感じる”、“非常に感じる”との回答選択肢が与えられる。この 5 段階リッカート困窮度尺度は、既に Hsu et al(16)により疫学試験で使用されている。

6　WPAI 質問票

自己申告型の WPAI 質問票は、欠勤率、出勤時の障害率、仕事の生産性の損失率、活動性障害率の 4 項目について、6 つの質問で評価した。仕事の生産性の評価は、障害率が高いほど、仕事の生産性が低いことを示している。

2.7.3.1.6　統計解析

2.7.3.1.6.1　解析対象集団

有効性を評価した国内試験及び海外試験の解析対象集団は下記の通り規定し、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）は治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）、及び海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）は最大の解析対象集団（FAS）を有効性の主たる解析集団とした。また、国内第Ⅲ相試験（000131）は、新たに被験者を組入れているものの国内第Ⅲ相試験（000129、000130）から移行した被験者の継続長期試験であることから、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）からの併合解析対象集団として、併合 FAS を有効性の主たる解析対象集団とした。

1　Intention-to-Treat （ITT）解析対象集団

無作為割付けされた全ての被験者を ITT 解析対象集団と定義した。解析はいずれも予定された（無作為割付けされた）投与に基づいて行った。

2　FAS

ITT 解析対象集団のうち、少なくとも 1 回の平均夜間排尿回数のためのベースライン後（Visit2）の測定が行われている被験者を FAS と定義した。解析はいずれも予定された（無作為割付けされた）投与に基づいて行った。

3　PPS

FAS の全被験者から、治験実施計画書からの重大な逸脱をした被験者を除いた集団と PPS と定義する。全ての解析は実際に投与された治療に基づき行った。

4　国内第Ⅲ相試験（000131）における併合解析対象集団

4.1 ITT

000129 及び 000130 試験へ組み入れが適格と判断され、Visit 2 で無作為割付けされた被験者及び Visit 1b で 000131 試験への組み入れが適格と判断された全ての被験者を併合 ITT 解析対象集団に含める。解析はいずれも予定された（無作為割付けされた）投与に基づき行った。

4.2 FAS

併合 FAS は、(1) 000129 及び 000130 試験でデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与されベースライン後（000129 及び 000130 試験の Visit 2）に少なくとも 1 回の平均夜間排尿回数のための測定が行われている被験者、(2) 000131 試験に新たに組み入れられ、ベースライン後（Visit 1b）に少なくとも 1 回の夜間排尿回数のための測定が行われている被験者を含めた。解析はいずれも予定された（無作為割付けされた）投与に基づいて行った。

なお、000131 試験では、000130 試験から長期投与へ移行する男性被験者 85 例に、治験薬の割付エラーが生じ、それらの被験者については 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）、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、長期投与時の主要な有効性解析対象集団である併合 FAS では、少なくとも 1 回の平均夜間排尿回数のためのベースライン後（Visit 1b）の測定が行われている被験者を含めることとし、本解析対象集団は以下の通り構成し、併合有効性評価に用いた。

- 女性 25 μg 群 130 例：000129 試験、000131 試験で 25 μg を投与された女性被験者。ただし 000129 試験でプラセボ群であった被験者は含まない。
- 男性 25 μg 群 71 例：000130 試験、000131 試験で 25 μg を投与された男性被験者。ただし、000130 試験でプラセボ群であった被験者、割付エラーの被験者は含まない。
- 25 μg 群 201 例：上記の女性 25 μg 群及び男性 25 μg 群からなる被験者
- 男性 50 μg 群 104 例：000130 試験、000131 試験で 50 μg を投与された男性被験者。ただし、000130 試験でプラセボ群であった被験者、割付エラーの被験者は含まない。
- 25/50 μg 群 40 例：000130 試験で 25 μg を投与され、本試験で 50 μg を投与された男性被験者
- 50/25 μg 群 43 例：000130 試験で 50 μg を投与され、本試験で 25 μg を投与された男性被験者
- 合計（デスモプレシン群）：併合 FAS の対象被験者で 000129 試験、000130 試験、000131 試験で 25 μg 又は 50 μg を投与された被験者。ただし 000129 試験、000130 試験でプラセボ群であった被験者は含まない。

4.3 PPS

併合 PPS は、有効性評価項目の解析に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった併合 FAS の被験者を含めた。全ての解析は実際に投与された治療に基づき行った。

2.7.3.1.6.2 統計手法

2.7.3.1.6.2.1 国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）

FE 992026 CS36 試験では、主要評価項目である投与後 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、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）により、本剤の各用量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、平均総睡眠時間、平均昼間排尿回数、平均 24 時間排尿回数、平均夜

間尿量、平均 24 時間尿量、体重当たりの平均 24 時間尿量（mL/kg）、平均夜間多尿指数、N-QoL 質問票により評価される夜間頻尿による健康に関する QOL、PSQI により評価される睡眠に関連する QOL についても、主要評価項目と同様の解析を行った。本試験の目標被験者数は、各群で男性及び女性各 10 例、計 100 例とした。被験者数の設定根拠は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.3.1.6.2.2　　国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）

000029 試験及び 000030 試験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は、平均夜間排尿回数の変化量を従属変数、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群、Visit、年齢層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の各用量群とプラセボ群を比較した。多重性については閉手順（固定順検定手順）により調整した。高用量群がプラセボに対し優位性が示される場合に、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。各 Visit における夜間排尿回数は、連続する 3 夜の平均とした。

副次評価項目である就眠後第一排尿までの平均時間、33%反応例の割合（平均夜間排尿回数の減少率が 33%以上となる被験者の割合）、平均夜間尿量、夜間多尿指数、睡眠評価尺度により評価される睡眠障害に関連する QOL、N-QoL により評価される夜間頻尿による健康に関する QOL 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。

目標被験者数は、000029 試験では各群女性 55 例、計 165 例、000030 試験では各群男性 55 例、計 165 例とした。被験者数の設定根拠は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.3.1.6.2.3　　国内第Ⅲ相試験（000129、000130）

000129 試験及び 000130 試験の主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量の主解析では、平均夜間排尿回数の変化量を従属変数、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、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 を用いて本剤群とプラセボ群を比較した。000130 試験では閉手順（固定順検定手順）を用いて有意水準 5%の両側検定により本剤 50 μg がプラセボに対し優位性が示される場合に、本剤 25 μg 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、全体の有意水準を 5%でコントロールした。

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、N-QoL 質問票により評価される夜間頻尿による健康に関する QOL、不眠重症度指数、Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度により評価される困窮度については、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 モデルを用いて解析した。

カテゴリカル変数の解析では GEE を用いロジスティック回帰分析を行った。

目標被験者数は、000129 試験では各群女性 89 例、計 178 例、000130 試験では各群男性 100 例、計 300 例とした。被験者数の設定根拠は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.3.1.6.2.4　　海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）

FE 992026 CS40 試験及び FE 992026 CS41 試験の主要評価項目は、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は、平均夜間排尿回数の変化量を従属変数、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、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 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は、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、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 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。副次評価項目である就眠後第一排尿までの平均時間や平均夜間尿量は、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 モデルを用いて解析した。

目標被験者数は、FE 992026 CS40 試験では各群女性 130 例、計 260 例、FE 992026 CS41 試験では各群男性 130 例、計 390 例とした。被験者数の設定根拠は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.3.1.6.2.5　　メタ解析

国内後期第Ⅱ相試験（000029）及び国内第Ⅲ相試験（000129）のメタ解析、あるいは国内後期第Ⅱ相試験（000030）及び国内第Ⅲ相試験（000130）のメタ解析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の主解析では、平均夜間排尿回数の変化量を従属変数、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、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 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 モデルを用いて解析した。

カテゴリカル変数の解析では GEE を用い、ロジスティック回帰分析を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では有効性を評価した国内試験 6 試験及び海外試験 2 試験の要約を示した。

2.7.3.2.1 国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）

水負荷下で日本人の夜間頻尿高齢患者を対象に、第 1 投与期では本剤 100、50、25、10 μg 又はプラセボを単回投与し、第 2 投与期では本剤 100、50、25、10 μg 又はプラセボを 4 週間投与する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、第Ⅱ相試験を実施した。55～75 歳の男性及び女性を対象とし、第 1 投与期で被験者 116 例に投与し、113 例を第 2 投与期に組入れ、111 例が試験を完了した。

本試験の第 1 投与期における薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）は、100 μg 群 5.74±2.99 時間、50 μg 群 3.45±2.88 時間、25 μg 群 2.00±3.56 時間、10 μg 群 0.09±0.32 時間、プラセボ群 0.0 時間であり、平均作用持続時間は、投与量の増加に伴って延長し、用量反応関係が認められた。また、100、50 及び 25 μg 群ではプラセボ群に対し統計学的に有意に延長した。

第 2 投与期における投与後 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、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。また 100、50 及び 25 μg 群ではプラセボ群に対し統計学的に有意に減少した。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性別で層別し検討した結果、男性では用量反応関係が認められ、100、50 及び 25 μg 群でプラセボと比べて統計学的に有意に減少した。女性では、平均夜間排尿回数の変化量に用量反応関係は認められなかったものの 25 μg 群における減少量が最も大きかった。また、男性と比べて女性の平均夜間排尿回数の変化量が大きかった。

副次評価項目である就眠後第一排尿までの平均時間も投与量の増加に伴って延長し、平均 24 時間排尿回数、平均夜間尿量、平均 24 時間尿量、体重当たりの平均 24 時間尿量及び平均夜間多尿指数においても投与量の増加に伴って減少した。また、夜間頻尿による健康に関する QOL は全ての投与群でプラセボ群と比べて改善し、25 μg 群で最も大きく改善した。睡眠に関する QOL も 100、50 及び 25 μg 群でプラセボ群と比べて改善した。

2.7.3.2.2 国内後期第Ⅱ相試験（000029）

20 歳以上の女性の夜間頻尿患者を対象に、本剤 25、10 μg 又はプラセボを 12 週間投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、後期第Ⅱ相試験を実施した。178 例を無作為割付けし、25 μg 群 53 例、10 μg 群 63 例、プラセボ群 62 例（1 例は治験薬を未投与）となった。

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は、25 μg 群–1.37 回、10 μg 群–1.25 回、プラセボ群–1.17 回であり、全ての投与群で平均夜間排尿回数はベースラインから減少し、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%信頼区間（CI）（–0.42,0.01）〕、10 μg 群–0.09 回〔95%CI（–0.29,0.12）〕であり、プラセボ群との間に統計学的な有意差は認めなかったが、PPS を用いた解析では、25 μg 群は統計学的に有意に減少した。

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 146.77 分、10 μg 群 130.42 分、プラセボ群 113.44 分であり、全ての投与群で第一排尿までの平均時間は延長し、25 μg 群で統計学的に有意な延長を認めた。また、投与 12 週間の 33%反応例（平均夜間排尿回数の減少率が 33%以上となる被験者）の割合も 25 μg 群で有意に高く、平均夜間尿量及び平均夜間多尿指数についても、25 及び 10 μg 群の両群ともにプラセボ群と比べて有意に改善した。

睡眠の質に関連する QOL についても 25 μg 群は統計学的に有意な改善効果を示した。N-QoL で評価した夜間頻尿による健康に関する QOL については、25 及び 10 μg 群のいずれもプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかったものの、25 μg 群では、睡眠／活力、悩み／心配、全般的な日常生活の障害、総スコアの全ての項目でプラセボ群と比べて改善傾向が認められた。

2.7.3.2.3　国内後期第Ⅱ相試験（000030）

20 歳以上の男性の夜間頻尿患者を対象に、本剤 50、25 μg 又はプラセボを 12 週間投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、後期第Ⅱ相試験を実施した。183 例を無作為割付し、50 μg 群 54 例（1 例は治験薬未投与）、25 μg 群 66 例、プラセボ群 63 例となった。

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は、50 μg 群–1.21 回、25 μg 群–1.23 回、プラセボ群–0.94 回であり、全ての投与群で平均夜間排尿回数はベースラインから減少し、50μg 群と 25 μg 群の効果はほぼ同程度であった。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、50 及び 25 μg 群で、統計学的に有意な減少を認めた。

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 分であり、全ての投与群で第一排尿までの平均時間は延長し、50 及び 25 μg 群でプラセボ群との間に統計学的に有意な延長を認めた。また、各評価時点の 33%反応例の割合も 50 及び 25 μg 群でプラセボ群より高く、平均夜間尿量及び平均夜間多尿指数についても、50 及び 25 μg 群の両群ともにプラセボ群と比べて有意に改善した。

睡眠の質に関連する QOL については、50 μg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善効果を示した。N-QoL 質問票で評価した夜間頻尿による健康に関する QOL については、50 及び 25 μg 群のいずれもプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認められなかったものの、悩み／心配、全般的な日常生活の障害、総スコアでプラセボ群と比べて改善傾向が認められ、25 μg 群では、睡眠／活力についてもプラセボ群と比べて改善傾向が認められた。

2.7.3.2.4　国内第Ⅲ相試験（000129）

20 歳以上の女性夜間頻尿患者を対象に、本剤 25 μg 又はプラセボを 12 週間投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験を実施した。190 例を無作為割付し、25 μg 群 92 例、プラセボ群 98 例であった。

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は、25 μg 群–1.11 回、プラセボ群–0.95 回であり、両群ともに平均夜間排尿回数は減少した。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認めなかった。

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は、25 μg 群 50%、プラセボ群 36%であり、25 μg 群は統計学的に有意な増加を認めた。また、投与 12 週間に夜間排尿回数が 1 回以下に減少した夜の割合は、25 μg 群 59.12%、プラセボ群 49.81%であり、統計学的な有意差を認めなかったものの、プラセボ群と比べて 25 μg 群で高かった。

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 116.11 分、プラセボ群 93.53 分であり、25 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間は統計学的に有意に延長した。また、投与 12 週間中の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は 25 μg 群 78%、プラセボ群 68%であり、180 分に至った被験者の割合は統計学的に有意に増加した。また、270 分に至った被験者の割合は 25 μg 群 41%、プラセボ群 31%であり、25 μg 群は統計学的な有意差はなかったが、270 分に至った被験者の割合は高い傾向が認められた。

投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインから変化量は、25 μg 群–248.95 mL、プラセボ群 –168.47 mL であり、25 μg 群の平均夜間尿量はプラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。また、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–11.67、プラセボ群 –7.43 であり、25 μg 群の夜間多尿指数は統計学的に有意に減少した。

25 μg 群の投与 12 週間の N-QoL 総スコア、不眠重症度指数の総スコア及び Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化量については、いずれも統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より大きかった。

2.7.3.2.5 国内第Ⅲ相試験（000130）

20 歳以上の男性夜間頻尿患者を対象に、本剤 50 μg、25 μg 又はプラセボを 12 週間投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験を実施した。342 例を無作為割付し、50 μg 群 109 例、25 μg 群 115 例、プラセボ群 118 例であった。

主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、50 μg 群–1.21 回、25 μg 群–0.96 回、プラセボ群–0.76 回であり、全ての投与群で平均夜間排尿回数はベースラインから減少し、50μg 群で最も大きく減少した。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、統計学的に有意な減少を認めた。

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は 50 μg 群 50%、25 μg 群 38%、プラセボ群 27%であり、両群とも統計学的に有意な増加を認めた。同様に、投与 12 週間中の夜間排尿回数が 1 回以下であった夜の割合は、50 μg 群 63.41%、25 μg 群 53.31%、プラセボ群 44.26%であり、両群ともに統計学的に有意な増加を認めた。

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、50 μg 群 117.60 分、25 μg 群 93.37 分、プラセボ群 62.97 分であり、両群ともに統計学的に有意な延長を認めた。投与 12 週間中の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は 50 μg 群 82%、25 μg 群 78%、プラセボ群 63%であり、270 分に至った被験者の割合は 50 μg 群 52%、25 μg 群 40%、プラセボ群 23%であった。両群ともに統計学的に有意な増加を認めた。

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–267.87 mL、25 μg 群–225.79 mL、プラセボ群–161.18 mL であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた。また、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 であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認めた。

投与 12 週間の N-QoL 総スコア、睡眠／活力スコア、悩み／心配スコア、全般的な日常生活の障害スコアについての 50 及び 25 μg 群のベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、また用量の増加に伴い改善傾向が認められた。

投与 12 週間の不眠重症度指数の総スコアにおいても、プラセボ群と比べて 50 及び 25 μg 群でベースラインから減少しており、不眠重症度の軽減が認められた。投与 12 週間の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度は 50 μg 群で統計学的に有意にベースラインから減少し、夜間頻尿に対する困窮度が改善した。

2.7.3.2.6　国内第Ⅲ相試験（000131）

国内第Ⅲ相試験（000129、000130）の被験者及び新たに組入れた夜間頻尿患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 又は 25 μg を最長 1 年間投与する長期投与試験を実施した。

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、女性被験者 45 例、男性被験者 45 例が新たに本試験に組入れられ、計 503 例が本長期投与試験に組入れられた。

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。

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減少効果が認められた。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、また、25 μg 群を性別でみると、女性 25 μg 群では–0.67～–1.71 回、男性 25 μg 群では–0.64～–1.39 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。投与後 52 週時点で女性 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）では、夜間排尿回数が 1 回未満に減少した。

就眠後第一排尿までの平均時間も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。

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。夜間多尿指数も同様に、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、投与後 52 週時点で 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 のベースラインからの減少を認めた。

また、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 5 段階リッカート困窮度尺度の全ての評価においても、50 μg 群、25 μg 群、25/50 μg 群及び 50/25 μg 群の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た。

2.7.3.2.7　　海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）

18 歳以上の女性の夜間頻尿患者を対象に、本剤 25 μg 又はプラセボを 12 週間投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験を実施した。268 例を無作為割付し、25 μg 群 137 例、プラセボ群 131 例であった。

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は、25 μg 群–1.46 回、プラセボ群–1.24 回であり、両群ともに平均夜間排尿回数は減少した。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、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた。

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 154.73 分、プラセボ群 105.70 分であり、25 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間は統計学的に有意に延長した。

投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインから変化量は、25 μg 群–234.6 mL、プラセボ群 –151.0 mL であり、25 μg 群の平均夜間尿量は統計学的に有意に減少した。

2.7.3.2.8　　海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）

18 歳以上の男性の夜間頻尿患者を対象に、第 1 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠 75、50 μg 又はプラセボを 12 週間投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験を実施した。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 例であった。第 1 投与期を完了した 327 例（83%）のうち、259 例（66%）が本剤 100 μg を 4 週間投与する第 2 投与期に移行した。

主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、75 μg 群–1.29 回、50 μg 群–1.25 回、プラセボ群–0.88 回であり、全ての投与群で平均夜間排尿回数はベースラインから減少し、75μg 群で最も大きく減少した。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。

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 115.63 分、50 μg 群 111.82 分、プラセボ群 72.86 分であり、両群ともに統計学的に有意な延長を認めた。

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、75 μg 群–217.1 mL、50 μg 群 –208.7 mL、プラセボ群–130.9 mL であり、両群ともに統計学的に有意な減少を認め、かつ平均夜間尿量は用量に比例して減少した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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。

また評価項目が同じ試験の結果を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、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、000131 試験の結果を別途示した［2.7.3.3.4 長期使用における有効性］。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び国内第Ⅲ相試験（000129、000130)、国内第Ⅲ相試験（000131）、及び海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）の被験者の内訳について、表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-7 にそれぞれ示した。

国内第Ⅲ相試験のスクリーニング脱落率が比較的高い結果となった以外は、治験実施計画書から逸脱した被験者、中止した被験者及びその理由について試験間及び投与群間で特記すべき差は認められなかった。また、いずれの試験においても FAS を有効性の主たる解析集団とした。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（000029）

	プラセボ N (%)	10 µg N (%)	25 µg N (%)	計 N (%)
スクリーニング				235
スクリーニング脱落				57
無作為割付	62 (100%)	63 (100%)	53 (100%)	178 (100%)
ITT 解析対象集団	62 (100%)	63 (100%)	53 (100%)	178 (100%)
FAS	59 (95%)	62 (98%)	53 (100%)	174 (98%)
PPS	59 (95%)	62 (98%)	52 (98%)	173 (97%)
安全性解析対象集団	61 (98%)	63 (100%)	53 (100%)	177 (99%)
完了	55 (89%)	58 (92%)	49 (92%)	162 (91%)
中止	7 (11%)	5 (8%)	4 (8%)	16 (9%)
中止理由				
有害事象	1 (2%)	2 (3%)	1 (2%)	4 (2%)
選択基準不適合/除外基準抵触	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
治験責任（分担）医師/治験依頼者の判断	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (1%)
被験者による中止の申し出	4 (6%)	2 (3%)	3 (6%)	9 (5%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7.1-1］から引用

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（000030）

	プラセボ N (%)	25 µg N (%)	50 µg N (%)	計 N (%)
スクリーニング				253
スクリーニング脱落				70
無作為割付	63(100%)	66 (100%)	54 (100%)	183(100%)
ITT 解析対象集団	63(100%)	66 (100%)	54 (100%)	183(100%)
FAS	62 (98%)	66(100%)	50 (93%)	178 (97%)
PPS	61(97%)	66(100%)	49 (91%)	176 (96%)
安全性解析対象集団	63 (100%)	66 (100%)	53 (98%)	182 (99%)
完了	57 (90%)	64(97%)	46 (85%)	167 (91%)
中止	6 (10%)	2 (3%)	8 (15%)	16 (9%)
中止理由				
有害事象	3 (5%)	1(2%)	2 (4%)	6 (3%)
選択基準不適合/除外基準抵触	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (1%)
その他	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (1%)
治験責任（分担）医師/治験依頼者の判断	3 (5%)	0 (0%)	2 (4%)	5 (3%)
被験者による中止	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (<1%)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7.1-1］から引用

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（000129）

	プラセボ N=98 N (%)	25 μg N=92 N (%)	計 N=190 N (%)
スクリーニング			401
スクリーニング脱落			211
無作為割付	98 (100.0)	92 (100.0)	190 (100.0)
ITT 解析対象集団	98 (100.0)	92 (100.0)	190 (100.0)
FAS	97 (99.0)	90 (97.8)	187 (98.4)
PPS	97 (99.0)	89 (96.7)	186 (97.9)
安全性解析対象集団	98 (100.0)	92 (100.0)	190 (100.0)
完了	97 (99.0)	88 (95.7)	185 (97.4)
中止	1 (1.0)	4 (4.3)	5 (2.6)
中止理由			
有害事象	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (1.6)
治験実施計画書逸脱	0	1 (1.1)	1 (0.5)
同意撤回	0	1 (1.1)	1 (0.5)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 7-1］から引用

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳（000130）

	プラセボ N=118 N (%)	25 μg N=115 N (%)	50 μg N=109 N (%)	計 N=342 N (%)
スクリーニング				989
スクリーニング脱落				647
無作為割付	118 (100.0)	115 (100.0)	109 (100.0)	342 (100.0)
ITT 解析対象集団	118 (100.0)	115 (100.0)	109 (100.0)	342 (100.0)
FAS	117 (99.2)	113 (98.3)	108 (99.1)	338 (98.8)
PPS	117 (99.2)	113 (98.3)	103 (94.5)	333 (97.4)
安全性解析対象集団	117 (99.2)	115 (100.0)	109 (100.0)	341 (99.7)
完了	112 (94.9)	105 (91.3)	101 (92.7)	318 (93.0)
中止	6 (5.1)	10 (8.7)	8 (7.3)	24 (7.0)
中止理由				
有害事象	1 (0.8)	4 (3.5)	2 (1.8)	7 (2.0)
その他	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
治験実施計画書逸脱	0	1 (0.9)	3 (2.8)	4 (1.2)
試験継続に不適合	2 (1.7)	3 (2.6)	0	5 (1.5)
同意撤回	3 (2.5)	2 (1.7)	2 (1.8)	7 (2.0)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 7-1］から引用

表 2.7.3.3-5　被験者の内訳（000131）

	女性 25 µg (N=195)		男性 25 µg (N=88)		25 µg (N=283)		男性 50 µg (N=135)		25/50 µg (N=42)		50/25 µg (N=43)		合計 (N=503)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
スクリーニング													588	
スクリーニング脱落													85	
組み入れた被験者数	195	(100.0)	88	(100.0)	283	(100.0)	135	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	503	(100.0)
ITT 解析対象集団	195	(100.0)	88	(100.0)	283	(100.0)	135	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	503	(100.0)
FAS	188	(96.4)	84	(95.5)	272	(96.1)	127	(94.1)	40	(95.2)	43	(100.0)	482	(95.8)
PP 解析対象集団	188	(96.4)	84	(95.5)	272	(96.1)	126	(93.3)	40	(95.2)	43	(100.0)	481	(95.6)
安全性解析対象集団	195	(100.0)	87	(98.9)	282	(99.6)	135	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	502	(99.8)
完了	173	(88.7)	76	(86.4)	249	(88.0)	117	(86.7)	40	(95.2)	39	(90.7)	445	(88.5)
中止	22	(11.3)	12	(13.6)	34	(12.0)	18	(13.3)	2	(4.8)	4	(9.3)	58	(11.5)
中止理由														
有害事象	8	(4.1)	5	(5.7)	13	(4.6)	7	(5.2)	2	(4.8)	3	(7.0)	25	(5.0)
同意撤回	10	(5.1)	5	(5.7)	15	(5.3)	6	(4.4)	0		1	(2.3)	22	(4.4)
追跡不能	0		2	(2.3)	2	(0.7)	0		0		0		2	(0.4)
治験実施計画書逸脱	2	(1.0)	0		2	(0.7)	4	(3.0)	0		0		6	(1.2)
その他	2	(1.0)	0		2	(0.7)	1	(0.7)	0		0		3	(0.6)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-1］から引用

表 2.7.3.3-6　被験者の内訳（FE 992026 CS40）

	プラセボ N (%)	25 µg N (%)	計 N (%)
スクリーニング			649
無作為割付	131 (100%)	137 (100%)	268 (100%)
ITT 解析対象集団	131 (100%)	137 (100%)	268 (100%)
FAS	128 (98%)	133 (97%)	261 (97%)
PPS	115 (88%)	122 (89%)	237 (88%)
安全性解析対象集団	126 (96%)	135 (98%)	261 (97%)
完了	114 (87%)	119 (87%)	233 (87%)
中止	17 (13%)	18 (13%)	35 (13%)
中止理由			
被験者による中止の申し出	3 (2%)	2 (1%)	5 (2%)
追跡不能	1 (<1%)	4 (3%)	5 (2%)
有害事象	1 (<1%)	4 (3%)	5 (2%)
治験実施計画書からの逸脱	8 (6%)	7 (5%)	15 (6%)
その他	4 (3%)	1 (<1%)	5 (2%)

N：被験者数
% ：被験者の割合-
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 8-2, EOT Table 1.1, EOT Table 1.2］から引用

表 2.7.3.3-7　被験者の内訳（FE 992026 CS41）

	プラセボ N (%)	50 µg N (%)	75 µg N (%)	計 N (%)
スクリーニング				1013
無作為割付	143 (100%)	123 (100%)	129 (100%)	395 (100%)
ITT 解析対象集団	143 (100%)	123 (100%)	129 (100%)	395 (100%)
FAS	142 (99%)	119 (97%)	124 (96%)	385 (98%)
PPS	136 (95%)	112 (91%)	115 (89%)	363 (92%)
安全性解析対象集団	143 (100%)	119 (97%)	122 (95%)	384 (97%)
第 1 投与期完了	124 (87%)	100 (81%)	103 (80%)	327 (83%)
中止	19 (13%)	23 (19%)	26 (20%)	68 (17%)
被験者による中止の申し出	6 (4%)	8 (7%)	9 (7%)	23 (6%)
追跡不能	4 (3%)	5 (4%)	3 (2%)	12 (3%)
有害事象	6 (4%)	4 (3%)	8 (6%)	18 (5%)
治験実施計画書からの逸脱	3 (2%)	6 (5%)	6 (5%)	15 (4%)
第 2 投与期完了	120 (84%)	97 (79%)	98 (76%)	315 (80%)
中止	4 (3%)	3 (2%)	5 (4%)	12 (3%)
被験者による中止の申し出	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
追跡不能	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
有害事象	2 (1%)	0	2 (2%)	4 (1%)
治験実施計画書からの逸脱	1 (<1%)	0	2 (2%)	3 (<1%)
その他	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 8-2, EOT Table 1.1, EOT Table 1.2］から引用

また、メタ解析を実施した、女性対象国内試験（000029 試験及び 000129 試験）、及び男性対象国内試験（000030 試験及び 000130 試験）を表 2.7.3.3-8、及び表 2.7.3.3-9 に示した。

表 2.7.3.3-8　被験者数の内訳（000029＋000129）

000029+000129	プラセボ			25 µg		
	計	000029	000129	計	000029	000129
	156	59	97	143	53	90

表 2.7.3.3-9　被験者数の内訳（000030＋000130）

000030+000130	プラセボ			25 µg			50 µg		
	計	000030	000130	計	000030	000130	計	000030	000130
	179	62	117	179	66	113	158	50	108

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

国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び国内第Ⅲ相試験（000129、000130)、国内第Ⅲ相試験（000131）、及び海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）の性別の人口統計学的データ及

びベースラインの特性について表 2.7.3.3-10～表 2.7.3.3-23 に示した。いずれの試験についても人口統計学的データ及びベースラインの排尿パラメータについて、試験間、及び投与群間に特筆すべき差はなかった。

また、メタ解析を実施した、女性対象国内試験（000029、000129）、及び男性対象国内試験（000030、000130）の性別の人口統計学的データ及びベースラインの排尿パラメータを表 2.7.3.3-24～表 2.7.3.3-27 に示した。

表 2.7.3.3-10 人口統計学的データ（FAS）（000029）

	プラセボ N=59	10 µg N=62	25 µg N=53	計 N=174
年齢 (歳)				
Mean	55.6	57.2	58.5	57.1
SD	12.8	12.7	12.5	12.7
年齢区分 N (%)				
<65 歳	44 (75%)	41 (66%)	36 (68%)	121 (70%)
≥65 歳	15 (25%)	21 (34%)	17 (32%)	53 (30%)
体重 (kg)				
Mean	53	53.4	55.1	53.8
SD	8.96	8.82	11.7	9.81
BMI (kg/m^2)				
Mean	21.7	21.8	23	22.1
SD	3.43	3.63	4.94	4.03
身長 (m)				
Mean	1.56	1.57	1.55	1.56
SD	0.051	0.056	0.064	0.057

N：被験者数
% ：被験者の割合
SD：標準偏差
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7.4-1］から引用

表 2.7.3.3-11　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000029）

	プラセボ N=59	10µg N=62	25µg N=53	計 N=174
平均夜間排尿回数 (回)				
Mean	2.3	2.25	2.33	2.29
SD	0.483	0.417	0.502	0.465
平均夜間排尿回数区分 N(%)				
<2				
=2	35 (59%)	41 (66%)	30 (57%)	106 (61%)
>2-3	18 (31%)	12 (19%)	15 (28%)	45 (26%)
≥3-4	4 (7%)	9 (15%)	7 (13%)	20 (11%)
≥4-5	2 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	3 (2%)
計	59 (100%)	62 (100%)	53 (100%)	174 (100%)
平均昼間排尿回数 (回)				
Mean	7.31	7.37	7.43	7.37
SD	1.52	1.63	1.82	1.64
就眠後第一排尿までの平均時間 (min)				
Mean	155	163	154	158
SD	43.8	46.3	39	43.3
平均夜間尿量 (mL)				
Mean	542	543	543	543
SD	175	216	224	204
平均 24 時間尿量 (mL)				
Mean	1566	1550	1529	1549
SD	416	431	420	420
平均夜間多尿指数 (%)				
Mean	35.1	35.2	35.6	35.3
SD	8.57	9.92	9.99	9.45
平均夜間多尿指数区分 N(%)				
<33	23 (39%)	29 (47%)	25 (47%)	77 (44%)
≥33	36 (61%)	33 (53%)	28 (53%)	97 (56%)
計	59 (100%)	62 (100%)	53 (100%)	174 (100%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 7.4-4］から引用

表 2.7.3.3-12 人口統計学的データ（FAS）（000030）

	プラセボ N=62	25 µg N=66	50 µg N=50	計 N=178
年齢 (歳)				
Mean	62.6	62.8	62.3	62.6
SD	13.2	14.4	11.6	13.2
年齢区分 N (%)				
<65 歳	31 (50%)	32 (48%)	26 (52%)	89 (50%)
≥65 歳	31 (50%)	34 (52%)	24 (48%)	89 (50%)
体重 (kg)				
Mean	67	66.9	65.6	66.6
SD	9.35	13.2	9.72	11
BMI (kg/m^2)				
Mean	23.9	23.8	23.4	23.7
SD	2.95	3.99	2.75	3.32
身長 (m)				
Mean	1.68	1.67	1.67	1.67
SD	0.064	0.064	0.055	0.062

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7.4-1］から引用

表 2.7.3.3-13 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000030）

	プラセボ N=62	25µg N=66	50µg N=50	計 N=178
平均夜間排尿回数 (回)				
Mean	2.38	2.49	2.27	2.39
SD	0.481	0.808	0.45	0.619
平均夜間排尿回数区分 N(%)				
<2				
=2	30 (48%)	33 (50%)	29 (58%)	92 (52%)
>2-3	20 (32%)	18 (27%)	16 (32%)	54 (30%)
≥3-4	12 (19%)	10 (15%)	4 (8%)	26 (15%)
≥4-5		3 (5%)	1 (2%)	4 (2%)
≥5-6		1 (2%)		1 (<1%)
≥6-7		1 (2%)		1 (<1%)
≥7				
計	62 (100%)	66 (100%)	50 (100%)	178 (100%)
平均昼間排尿回数 (回)				
Mean	7.78	7.62	7.63	7.68
SD	1.9	1.91	1.73	1.85
第一排尿までの平均時間 (min)				
Mean	169	153	169	163
SD	52.3	59.9	49.1	54.7
平均夜間尿量 (mL)				
Mean	632	622	659	636
SD	183	252	208	217
24 時間尿量 (mL)				
Mean	1721	1626	1740	1691
SD	387	392	359	383
平均夜間多尿指数 (%)				
Mean	37.1	38.1	37.9	37.7
SD	7.94	10.9	8.91	9.37
平均夜間多尿指数区分 N(%)				
<33	21 (34%)	22 (33%)	17 (34%)	60 (34%)
≥33	41 (66%)	44 (67%)	33 (66%)	118 (66%)
計	62 (100%)	66 (100%)	50 (100%)	178 (100%)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7.4-4］から引用

表 2.7.3.3-14 人口統計学的データ（FAS）（000129）

	プラセボ N=97	25 µg N=90	計 N=187
年齢 (歳)			
N	97	90	187
Mean	58.1	61.4	59.7
SD	13.61	11.80	12.85
年齢区分 N (%)			
<65 歳	58 (59.8)	50 (55.6)	108 (57.8)
≥65 歳	39 (40.2)	40 (44.4)	79 (42.2)
性別, N (%)			
女性	97 (100.0)	90 (100.0)	187 (100.0)
身長 (m)			
N	97	90	187
Mean	1.56	1.56	1.56
SD	0.057	0.059	0.058
体重 (kg)			
N	97	90	187
Mean	55.8	53.7	54.7
SD	11.03	8.29	9.84
BMI (kg/m^2)			
N	97	90	187
Mean	22.9	22.1	22.5
SD	4.16	3.49	3.86
民族 N (%)			
Not Hispanic or Latino	97 (100.0)	90 (100.0)	187 (100.0)
人種 N (%)			
Asian	97 (100.0)	90 (100.0)	187 (100.0)
CKD ステージ N (%)			
CKD ステージ; eGFR 61-89	79 (81.4)	74 (82.2)	153 (81.8)
CKD ステージ; eGFR ≥ 90	18 (18.6)	16 (17.8)	34 (18.2)

N：被験者数
% ：被験者の割合
CKD：慢性腎疾患
eGFR：推算糸球体濾過量
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 7-4］から引用

表 2.7.3.3-15 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000129）（1/2）

	プラセボ N=97	25 µg N=90	計 N=187
平均夜間排尿回数 (回)			
N	97	90	187
Mean	2.41	2.46	2.43
SD	0.537	0.588	0.561
平均夜間排尿回数区分 N (%)			
=2	46 (47.4)	41 (45.6)	87 (46.5)
>2-3	32 (33.0)	28 (31.1)	60 (32.1)
≥3-4	16 (16.5)	19 (21.1)	35 (18.7)
≥4-5	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
≥5-6	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (1.1)
第一排尿までの平均時間 (min)			
N	97	90	187
Mean	144	150	147
SD	50.2	54.6	52.3
平均夜間尿量 (mL)			
N	97	90	187
Mean	707.2	651.0	680.1
SD	205.48	177.82	194.21
平均昼間排尿回数 (回)			
N	97	90	187
Mean	6.94	6.94	6.94
SD	1.734	1.812	1.767
平均 24 時間尿量 (mL)			
N	97	90	187
Mean	1668.8	1611.1	1641.0
SD	391.58	391.08	391.35
平均尿失禁回数 (回)			
N	97	90	187
Mean	0.017	0.030	0.023
SD	0.0883	0.1777	0.1385
平均尿失禁回数区分 N (%)			
0	93 (95.9)	87 (96.7)	180 (96.3)
0-1	4 (4.1)	2 (2.2)	6 (3.2)
平均尿意切迫感回数 (回)			
N	97	90	187
Mean	0.065	0.081	0.073
SD	0.1710	0.2138	0.1925
平均尿意切迫感区分 N (%)			
0	83 (85.6)	76 (84.4)	159 (85.0)
0-1	14 (14.4)	14 (15.6)	28 (15.0)

表 2.7.3.3-15 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000129）（2/2）

	プラセボ N=97	25 µg N=90	計 N=187
平均夜間多尿指数 (%)			
N	97	90	187
Mean	42.4	40.5	41.5
SD	7.55	6.02	6.91
平均夜間多尿指数区分 N (%)			
≥33	97 (100.0)	90 (100.0)	187 (100.0)
最大 24 時間尿量 (mL)			
N	97	90	187
Mean	1819.0	1765.6	1793.3
SD	407.05	394.90	401.07
平均 24 時間尿量 < 1800 mL, N (%)			
Yes	64 (66.0)	66 (73.3)	130 (69.5)
No	33 (34.0)	24 (26.7)	57 (30.5)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 7-6］から引用

表 2.7.3.3-16 人口統計学的データ（FAS）（000130）

	プラセボ N=117	25 µg N=113	50 µg N=108	計 N=338
年齢 (歳)				
N	117	113	108	338
Mean	63.2	63.2	62.9	63.1
SD	12.01	12.64	11.85	12.14
年齢区分 N (%)				
<65 歳	56 (47.9)	55 (48.7)	49 (45.4)	160 (47.3)
≥65 歳	61 (52.1)	58 (51.3)	59 (54.6)	178 (52.7)
性別, N (%)				
男性	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)
身長 (m)				
N	117	113	108	338
Mean	1.68	1.68	1.69	1.68
SD	0.062	0.063	0.054	0.060
体重 (kg)				
N	117	113	108	338
Mean	66.2	68.0	66.5	66.9
SD	9.26	11.40	9.85	10.20
BMI (kg/m^2)				
N	117	113	108	338
Mean	23.4	24.0	23.4	23.6
SD	2.93	3.31	3.05	3.10
民族 N (%)				
Not Hispanic or Latino	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)
人種 N (%)				
Asian	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)
CKD ステージ N (%)				
CKD ステージ; eGFR 61-89	103 (88.0)	100 (88.5)	101 (93.5)	304 (89.9)
CKD ステージ: eGFR ≥ 90	14 (12.0)	13 (11.5)	7 (6.5)	34 (10.1)

N：被験者数
% ：被験者の割合
CKD：慢性腎疾患
eGFR：推算糸球体濾過量
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 7-4］から引用

表 2.7.3.3-17 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000130）（1/2）

	プラセボ N=117	25 µg N=113	50 µg N=108	計 N=338
平均夜間排尿回数 (回)				
N	117	113	108	338
Mean	2.41	2.44	2.53	2.46
SD	0.636	0.652	0.954	0.756
平均夜間排尿回数区分 N (%)				
=2	64 (54.7)	55 (48.7)	55 (50.9)	174 (51.5)
>2-3	30 (25.6)	35 (31.0)	29 (26.9)	94 (27.8)
≥3-4	19 (16.2)	19 (16.8)	16 (14.8)	54 (16.0)
≥4-5	2 (1.7)	2 (1.8)	5 (4.6)	9 (2.7)
≥5-6	2 (1.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
≥6-7			1 (0.9)	1 (0.3)
≥7			1 (0.9)	1 (0.3)
計	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)
第一排尿までの平均時間 (min)				
N	117	113	108	338
Mean	158	155	152	155
SD	55.2	51.7	57.0	54.6
平均夜間尿量 (mL)				
N	117	113	108	338
Mean	668.7	693.6	730.2	696.7
SD	197.17	196.99	204.37	200.44
平均昼間排尿回数 (回)				
N	117	113	108	338
Mean	7.34	7.25	7.51	7.36
SD	1.964	1.836	1.782	1.862
平均 24 時間尿量 (mL)				
N	117	113	108	338
Mean	1582.2	1637.1	1741.4	1651.4
SD	432.52	411.35	404.49	420.60
平均尿失禁回数 (回)				
N	117	113	108	338
Mean	0.023	0.009	0.028	0.020
SD	0.1433	0.0699	0.1830	0.1393
平均尿失禁回数区分 N (%)				
0	113 (96.6)	111 (98.2)	105 (97.2)	329 (97.3)
0-1	3 (2.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	6 (1.8)
>1	1 (0.9)		2 (1.9)	3 (0.9)
計	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)

表 2.7.3.3-17 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（000130）（2/2）

	プラセボ N=117	25 μg N=113	50 μg N=108	計 N=338
平均尿意切迫感回数 (回)				
N	117	113	108	338
Mean	0.108	0.027	0.071	0.069
SD	0.2350	0.1010	0.2498	0.2082
平均尿意切迫感区分 N (%)				
0	92 (78.6)	105 (92.9)	96 (88.9)	293 (86.7)
0-1	24 (20.5)	8 (7.1)	11 (10.2)	43 (12.7)
>1	1 (0.9)		1 (0.9)	2 (0.6)
計	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)
平均夜間多尿指数 (%)				
N	117	113	108	338
Mean	42.8	42.6	42.1	42.5
SD	7.76	7.76	7.70	7.72
平均夜間多尿指数区分 N (%)				
≥33	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)
計	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)
最大 24 時間尿量 (mL)				
N	117	113	108	338
Mean	1818.9	1854.1	1949.7	1872.5
SD	524.57	486.77	465.27	495.19
平均 24 時間尿量 < 1800 mL, N (%)				
Yes	84 (71.8)	80 (70.8)	60 (55.6)	224 (66.3)
No	33 (28.2)	33 (29.2)	48 (44.4)	114 (33.7)
計	117 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)	338 (100.0)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 7-6］から引用

表 2.7.3.3-18 人口統計学的データ（併合 FAS）（000131）

	女性 25 μg N=130	男性 25 μg N=71	25 μg N=201	男性 50 μg N=104	25/50 μg N=40	50/25 μg N=43	計 N=388
年齢 (歳)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	60.8	64.1	62.0	61.9	61.7	61.9	61.9
SD	10.93	12.97	11.76	12.01	12.36	10.13	11.68
年齢区分, N (%)							
<65 歳	78 (60.0)	31 (43.7)	109 (54.2)	51 (49.0)	22 (55.0)	23 (53.5)	205 (52.8)
≥65 歳	52 (40.0)	40 (56.3)	92 (45.8)	53 (51.0)	18 (45.0)	20 (46.5)	183 (47.2)
性別, N (%)							
女性	130 (100.0)		130 (64.7)				130 (33.5)
男性		71 (100.0)	71 (35.3)	104 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	258 (66.5)
身長 (m)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	1.56	1.67	1.60	1.70	1.69	1.68	1.64
SD	0.059	0.055	0.079	0.057	0.076	0.058	0.084
体重 (kg)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	54.8	66.7	59.0	67.7	69.9	66.2	63.2
SD	9.53	11.79	11.83	10.96	10.60	9.60	12.08
BMI (kg/m^2)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	22.5	23.7	22.9	23.5	24.4	23.4	23.3
SD	4.03	3.53	3.90	3.30	2.91	2.87	3.56
民族, N (%)							
Not Hispanic or Latino	130 (100.0)	71 (100.0)	201 (100.0)	104 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	388 (100.0)
人種, N (%)							
Asian	130 (100.0)	71 (100.0)	201 (100.0)	104 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	388 (100.0)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 EOT Table 3.4］から引用

表 2.7.3.3-19 ベースラインの排尿パラメータ（併合 FAS）（000131）（1/2）

	女性 25 µg N=130	男性 25 µg N=71	25 µg N=201	男性 50 µg N=104	25/50 µg N=40	50/25 µg N=43	合計 N=388
平均夜間排尿回数 (回)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	2.44	2.48	2.45	2.49	2.33	2.53	2.46
SD	0.677	0.694	0.682	0.747	0.557	1.171	0.756
平均夜間排尿回数区分, N (%)							
2	68 (52.3)	31 (43.7)	99 (49.3)	55 (52.9)	24 (60.0)	24 (55.8)	202 (52.1)
>2-3	34 (26.2)	25 (35.2)	59 (29.4)	24 (23.1)	10 (25.0)	10 (23.3)	103 (26.5)
≥3-4	23 (17.7)	13 (18.3)	36 (17.9)	17 (16.3)	4 (10.0)	7 (16.3)	64 (16.5)
≥4-5	3 (2.3)		3 (1.5)	7 (6.7)	2 (5.0)		12 (3.1)
≥5-6	1 (0.8)	2 (2.8)	3 (1.5)			1 (2.3)	4 (1.0)
≥6-7	1 (0.8)		1 (0.5)	1 (1.0)			2 (0.5)
≥7						1 (2.3)	1 (0.3)
All	130 (100.0)	71 (100.0)	201 (100.0)	104 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	388 (100.0)
第一排尿までの平均時間 (min)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	150	156	152	155	158	154	154
SD	53.0	51.7	52.5	51.0	50.8	61.6	52.8
平均夜間尿量 (mL)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	661.1	677.3	666.9	715.7	712.0	711.1	689.5
SD	178.44	193.54	183.60	217.17	174.57	185.74	193.24
平均昼間排尿回数 (回)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	6.92	7.23	7.03	7.21	7.20	7.70	7.17
SD	1.714	1.883	1.777	1.766	1.689	1.811	1.774
平均 24 時間尿量 (mL)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	1607.9	1613.2	1609.8	1675.5	1679.0	1748.0	1649.8
SD	374.88	435.26	396.18	437.04	368.01	372.57	403.53
平均尿失禁回数 (回)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	0.021	0.014	0.018	0.029	0.000	0.000	0.017
SD	0.1482	0.0880	0.1300	0.1864	0.0000	0.0000	0.1345
平均尿失禁回数区分, N (%)							
0	127 (97.7)	69 (97.2)	196 (97.5)	101 (97.1)	40 (100.0)	43 (100.0)	380 (97.9)
0-1	2 (1.5)	2 (2.8)	4 (2.0)	1 (1.0)			5 (1.3)
>1	1 (0.8)		1 (0.5)	2 (1.9)			3 (0.8)
計	130 (100.0)	71 (100.0)	201 (100.0)	104 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	388 (100.0)

表 2.7.3.3-19 ベースラインの排尿パラメータ（併合 FAS）（000131）（2/2）

	女性 25 μg N=130	男性 25 μg N=71	25 μg N=201	男性 50 μg N=104	25/50 μg N=40	50/25 μg N=43	合計 N=388
平均尿意切迫感回数 (回)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	0.062	0.023	0.048	0.077	0.033	0.023	0.052
SD	0.1892	0.1027	0.1647	0.2596	0.1013	0.0859	0.1846
平均尿意切迫感区分, N (%)							
0	115 (88.5)	67 (94.4)	182 (90.5)	92 (88.5)	36 (90.0)	40 (93.0)	350 (90.2)
0-1	15 (11.5)	4 (5.6)	19 (9.5)	11 (10.6)	4 (10.0)	3 (7.0)	37 (9.5)
>1				1 (1.0)			1 (0.3)
All	130 (100.0)	71 (100.0)	201 (100.0)	104 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	388 (100.0)
平均夜間多尿指数 (%)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	41.2	42.4	41.6	42.9	42.5	40.7	41.9
SD	6.49	7.51	6.87	8.63	7.43	6.55	7.41
平均夜間多尿指数区分, N (%)							
≥33	130 (100.0)	71 (100.0)	201 (100.0)	104 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)	388 (100.0)
最大 24 時間尿量(mL)							
N	130	71	201	104	40	43	388
Mean	1750.9	1828.0	1778.1	1877.5	1903.0	1930.6	1834.5
SD	390.37	512.81	437.83	489.56	446.22	411.95	452.77
平均 24 時間尿量< 1800 mL, N (%)							
Yes	96 (73.8)	53 (74.6)	149 (74.1)	62 (59.6)	26 (65.0)	25 (58.1)	262 (67.5)
No	34 (26.2)	18 (25.4)	52 (25.9)	42 (40.4)	14 (35.0)	18 (41.9)	126 (32.5)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-5］から引用

表 2.7.3.3-20 人口統計学的データ（FAS）（FE 992026 CS40）

	プラセボ N=128	25 µg N=133
年齢 (歳)		
Mean (SD)	60.1 (14.1)	59.5 (14.3)
年齢区分 N (%)		
<65 歳	65 (51%)	71 (53%)
≥65 歳	63 (49%)	62 (47%)
人種 N (%)		
White	104 (81%)	109 (82%)
Black/African American	22 (17%)	23 (17%)
Asian	1 (<1%)	1 (<1%)
Native Hawaiian/other Pacific Islander	1 (<1%)	0
民族的起源 N (%)		
Hispanic or Latino	17 (13%)	26 (20%)
Not Hispanic or Latino	111 (87%)	107 (80%)
身長 (m)		
Mean (SD)	1.63 (0.07)	1.62 (0.07)
体重 (kg)		
Mean (SD)	77.9 (19.4)	82.1 (19.3)
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	29.1 (6.58)	31.4 (7.03)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 8-5］から引用

表 2.7.3.3-21 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（FE 992026 CS40）

	プラセボ N=128	25 µg N=133
平均夜間排尿回数 (回)		
Mean (SD)	2.88 (0.798)	2.84 (0.887)
平均夜間排尿回数区分 N (%)		
≥2-3	71 (55%)	78 (59%)
≥3-4	44 (34%)	45 (34%)
≥4-5	11 (9%)	9 (7%)
≥6-7	1 (<1%)	0 (0%)
≥7	1 (<1%)	1 (<1%)
第一排尿までの平均時間 (min)		
Mean (SD)	143 (57.6)	147 (56.9)
平均昼間排尿回数 (回)		
Mean (SD)	5.45 (1.27)	5.83 (1.24)
平均昼間排尿回数区分 N (%)		
≥2-4	13 (10%)	6 (5%)
≥4-6	62 (48%)	57 (43%)
≥6-8	51 (40%)	67 (50%)
≥8	2 (2%)	3 (2%)
平均夜間尿量 (mL)		
Mean (SD)	607 (338)	627 (328)
24 時間尿量 (mL)	N=128	N=132[a]
Mean (SD)	1343 (688)	1409 (687)
平均多飲推定量 (mL/kg/24 h)	N=128	N=132[a]
Mean (SD)	17.9 (9.72)	18.1 (9.57)
平均多飲推定量区分 N (%)		
<40 mL/kg/24 h	126 (98%)	127 (95%)
≥40 mL/kg/24 h	2 (2%)	5 (4%)
欠測	0 (0%)	1 (<1%)
平均夜間多尿指数 (%)	N=128	N=132[a]
Mean (SD)	47 (13.8)	45.3 (11.5)
平均夜間多尿指数区分 N (%)		
<33	14 (11%)	15 (11%)
≥33	114 (89%)	117 (88%)
欠測	0 (0%)	1 (<1%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
a：1 例のベースラインの 24 時間尿量が欠測であった。
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 8-7］から引用

表 2.7.3.3-22 人口統計学的データ（第 1 投与期：FAS、第 2 投与期：安全性解析対象集団）（FE 992026 CS41）

第 1 投与期	プラセボ N=142	50 µg N=119	75 µg N=124	計 N=385
年齢 (歳)				
Mean (SD)	60.8 (14.2)	60.8 (13.2)	60.1 (11.6)	60.6 (13.1)
年齢区分 N (%)				
<65 歳	74 (52%)	62 (52%)	64 (52%)	200 (52%)
≥65 歳	68 (48%)	57 (48%)	60 (48%)	185 (48%)
人種 N (%)				
White	112 (79%)	99 (83%)	99 (80%)	310 (81%)
Black/African American	27 (19%)	18 (15%)	22 (18%)	67 (17%)
Asian	2 (1%)	2 (2%)	3 (2%)	7 (2%)
American Indian/Alaska native	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
民族 N (%)				
Hispanic or Latino	20 (14%)	25 (21%)	29 (23%)	74 (19%)
Not Hispanic or Latino	122 (86%)	94 (79%)	95 (77%)	311 (81%)
身長 (m)				
Mean (SD)	1.77 (0.07)	1.77 (0.08)	1.78 (0.07)	1.77 (0.07)
体重 (kg)				
Mean (SD)	91.8 (18.5)	92 (18.3)	92.3 (17.7)	92 (18.2)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	29.2 (5.25)	29.3 (4.77)	29.2 (4.79)	29.2 (4.95)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 8-5、EOT Table 3.1］から引用

第 2 投与期	プラセボ/100 µg N=124	50/100 µg N=101	75/100 µg N=102	計 N=327
年齢 (歳)				
Mean (SD)	61 (14.1)	60.2 (13.5)	59.3 (11.9)	60.2 (13.3)
年齢区分 N (%)				
<65 歳	63 (51%)	52 (51%)	57 (56%)	172 (53%)
≥65 歳	61 (49%)	49 (49%)	45 (44%)	155 (47%)
人種 N (%)				
White	96 (77%)	85 (84%)	80 (78%)	261 (80%)
Black/African American	25 (20%)	14 (14%)	20 (20%)	59 (18%)
Asian	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	6 (2%)
American Indian/Alaska native	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
民族 N (%)				
Hispanic or Latino	19 (15%)	22 (22%)	24 (24%)	65 (20%)
Not Hispanic or Latino	105 (85%)	79 (78%)	78 (76%)	262 (80%)
身長 (m)				
Mean (SD)	1.77 (0.07)	1.77 (0.08)	1.78 (0.07)	1.77 (0.07)
体重 (kg)				
Mean (SD)	91.9 (18.5)	91.5 (17.1)	91.9 (17.1)	91.7 (17.6)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	29.4 (5.29)	29.2 (4.54)	29 (4.68)	29.2 (4.87)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 8-6、EOT Table 3.4］から引用

表 2.7.3.3-23 ベースラインの排尿パラメータ（第 1 投与期：FAS）（FE 992026 CS41）

第 1 投与期	プラセボ N=142	50 µg N=119	75 µg N=124	計 N=385
平均夜間排尿回数 (回)				
Mean (SD)	2.9 (0.807)	2.88 (0.864)	2.99 (0.897)	2.93 (0.853)
平均夜間排尿回数区分 N (%)				
<2	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
≥2-3	73 (51%)	71 (60%)	60 (48%)	204 (53%)
≥3-4	46 (32%)	32 (27%)	42 (34%)	120 (31%)
≥4-5	19 (13%)	11 (9%)	17 (14%)	47 (12%)
≥5-6	3 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	8 (2%)
≥6-7	0	2 (2%)	2 (2%)	4 (1%)
就眠後第一排尿までの平均時間 (min)				
Mean (SD)	147 (57.5)	146 (53)	143 (56)	146 (56)
平均昼間排尿回数 (回)				
Mean (SD)	5.63 (1.17)	5.66 (1.27)	5.77 (1.17)	5.68 (1.2)
平均昼間排尿回数区分 N (%)				
≥2-4	11 (8%)	12 (10%)	5 (4%)	28 (7%)
≥4-6	61 (43%)	55 (46%)	55 (44%)	171 (44%)
≥6-8	68 (48%)	50 (42%)	59 (48%)	177 (46%)
≥8	2 (1%)	2 (2%)	5 (4%)	9 (2%)
平均夜間尿量 (mL)				
Mean (SD)	620 (313)	607 (325)	647 (345)	625 (327)
平均 24 時間尿量 (mL)				
Mean (SD)	1360 (621)	1373 (636)	1447 (624)	1392 (626)
平均多飲推定量 (mL/kg/24 h)				
Mean (SD)	13.4 (6.96)	13.4 (7.46)	13.9 (7.14)	13.6 (7.16)
平均多飲推定量区分 N (%)				
<40 mL/kg/24 h	142 (100%)	119 (100%)	124 (100%)	385 (100%)
平均夜間多尿指数 (%)				
Mean (SD)	46.6 (12.6)	45.1 (12.3)	44.2 (11)	45.4 (12)
平均夜間多尿指数区分 N (%)				
<33	15 (11%)	19 (16%)	17 (14%)	51 (13%)
≥33	127 (89%)	100 (84%)	107 (86%)	334 (87%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 8-8、EOT Table 3.5］から引用

表 2.7.3.3-24 人口統計学的データ（000029+000129）

	プラセボ N=156	25 µg N=143	計 N=143
年齢 (歳)			
N	156	143	143
Mean	57.14	60.34	60.34
SD	13.314	12.120	12.120
年齢区分, N (%)			
<65 歳	102 (65.4)	86 (60.1)	86 (60.1)
≥65 歳	54 (34.6)	57 (39.9)	57 (39.9)
性別, N (%)			
女性	156 (100.0)	143 (100.0)	143 (100.0)
体重 (kg)			
N	156	143	143
Mean	54.74	54.20	54.20
SD	10.376	9.755	9.755
身長 (m)			
N	156	143	143
Mean	1.56	1.56	1.56
SD	0.055	0.061	0.061
BMI (kg/m^2)			
N	156	143	143
Mean	22.46	22.43	22.43
SD	3.946	4.130	4.130
eGFR グループ 1, N (%)			
61-89	121 (79.6)	107 (76.4)	107 (76.4)
≥90	31 (20.4)	33 (23.6)	33 (23.6)

［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 3.13］から引用

表 2.7.3.3-25 ベースラインの排尿パラメータ（000029+000129）

	プラセボ N=156	25 µg N=143	計 N=143
平均夜間排尿回数 (回)			
N	156	143	143
Mean	2.37	2.41	2.41
SD	0.518	0.560	0.560
平均夜間排尿回数区分, N (%)			
=2	81 (51.9)	71 (49.7)	71 (49.7)
>2-3	66 (42.3)	59 (41.3)	59 (41.3)
>3-4	8 (5.1)	11 (7.7)	11 (7.7)
>4-5	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
>5-6		1 (0.7)	1 (0.7)
就眠後第一排尿までの平均時間 (min)			
N	156	143	143
Mean	148	151	151
SD	48.1	49.3	49.3
平均夜間尿量 (mL)			
N	156	143	143
Mean	644.6	611.0	611.0
SD	209.98	202.36	202.36
平均夜間多尿指数 (%)			
N	156	143	143
Mean	39.7	38.7	38.7
SD	8.69	8.05	8.05

［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 3.15］から引用

表 2.7.3.3-26 人口統計学的データ（000030+000130）

	プラセボ N=179	25 µg N=179	50 µg N=158	計 N=337
年齢 (歳)				
N	179	179	158	337
Mean	63.02	63.02	62.72	62.88
SD	12.404	13.278	11.735	12.561
年齢区分, N (%)				
<65 years	87 (48.6)	87 (48.6)	75 (47.5)	162 (48.1)
≥65 years	92 (51.4)	92 (51.4)	83 (52.5)	175 (51.9)
性別, N (%)				
男性	179 (100.0)	179 (100.0)	158 (100.0)	337 (100.0)
体重 (kg)				
N	179	179	158	337
Mean	66.57	67.60	66.22	66.96
SD	9.296	12.027	9.787	11.039
身長 (m)				
N	179	179	158	337
Mean	1.68	1.68	1.68	1.68
SD	0.062	0.063	0.055	0.059
BMI (kg/m^2)				
N	179	179	158	337
Mean	23.59	23.94	23.40	23.69
SD	2.956	3.559	2.952	3.295
eGFR グループ 1, N (%)				
61-89	150 (88.8)	150 (87.7)	132 (86.8)	282 (87.3)
≥90	19 (11.2)	21 (12.3)	20 (13.2)	41 (12.7)

［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 3.14］から引用

表 2.7.3.3-27 ベースラインの排尿パラメータ（000030+000130）

	プラセボ N=179	25 µg N=179	50 µg N=158	計 N=337
平均夜間排尿回数 (回)				
N	179	179	158	337
Mean	2.40	2.46	2.45	2.45
SD	0.586	0.712	0.835	0.771
平均夜間排尿回数区分, N (%)				
=2	94 (52.5)	88 (49.2)	84 (53.2)	172 (51.0)
>2-3	68 (38.0)	70 (39.1)	56 (35.4)	126 (37.4)
>3-4	14 (7.8)	14 (7.8)	14 (8.9)	28 (8.3)
>4-5	2 (1.1)	5 (2.8)	2 (1.3)	7 (2.1)
>5-6	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
>6		1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
就眠後第一排尿までの平均時間 (min)				
N	179	179	158	337
Mean	162	155	157	156
SD	54.3	54.8	55.0	54.8
平均夜間尿量 (mL)				
N	179	179	158	337
Mean	655.9	667.1	707.5	686.0
SD	192.67	220.91	207.51	215.36
平均夜間多尿指数 (%)				
N	179	179	158	337
Mean	40.8	40.9	40.8	40.9
SD	8.26	9.28	8.30	8.82

［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 3.16］から引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 夜間排尿回数

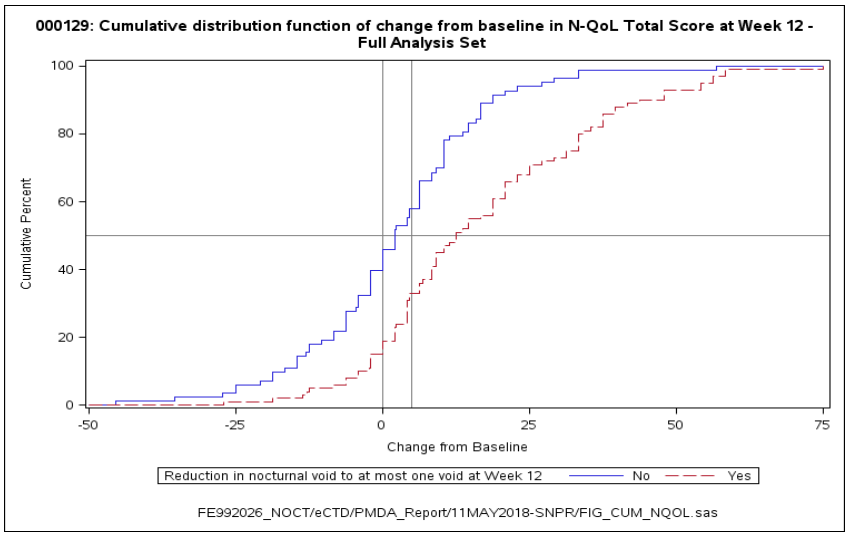
2.7.3.3.2.1.1 評価項目の設定に関する考察

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(1) (2)、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主要評価項目である。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(3)を用いて、スケジュールで規定された Visit 前の連続する 3 日間の排尿行動を記録した。

一方、主要評価項目である平均夜間排尿回数が減少することについては、その臨床的意義を捉えにくい。個々の患者に対する薬剤の有効性の臨床的意義を評価するために、臨床的に意味のある一定以上の効果を認めた患者の割合等を評価することが可能なレスポンダー解析が有用であるが、国内第Ⅲ相試験においても、事前にレスポンダー解析を実施することを解析計画書に定め、臨床的意義を考慮した本剤の有効性について検討した。

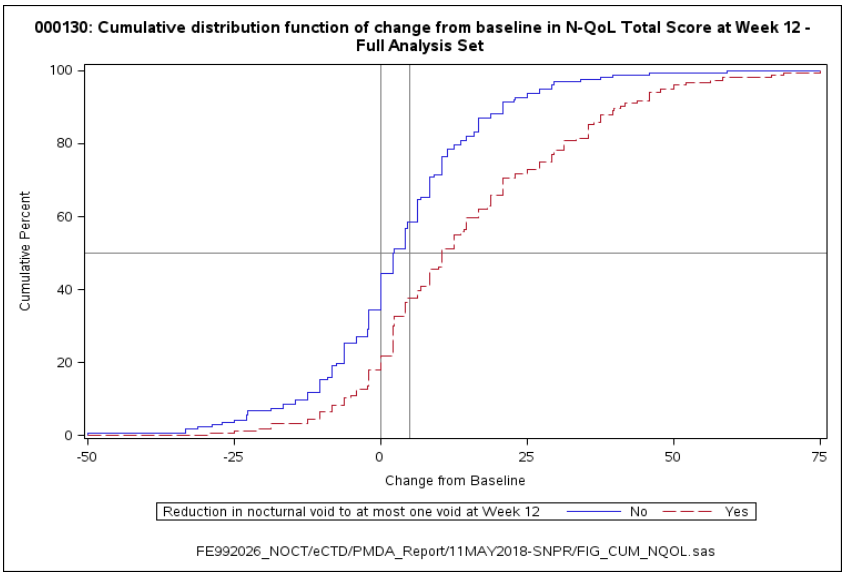
夜間頻尿の定義は、「夜間排尿の為に 1 回以上起きなければならないという訴えである」とされるが、夜間頻尿は、本人または介護者が治療を希望していることが重要であり、患者本人の QOL の障害になっていない状況では、医療上の問題とならないことから、通常は 2 回未満の夜間排尿は正常とされている (27)。また、夜間頻尿の回数別に QOL の評価を行った結果、QOL の障害の程度が中等度から高度の場合は、夜間排尿回数が 1 回の女性患者は 12.3%、男性患者は 6.6%であるのに対し、2 回ではそれぞれ 39.4%、25.0%に急増することから、臨床的には 2 回以上を問題としているという報告がある(28)。これらのことから、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）で計画したレスポンダー解析のレスポンダーの定義は、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、及び夜間排尿回数が 1 回以下となった夜の割合とした。

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 の改善率を用いて累積分布関数による解析を行った。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 (12) (21) (22)（図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2）。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としてとして妥当であると考えた。



［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.1］から引用

図 2.7.3.3-1　累積分布関数によるレスポンダーと N-QoL 総スコアの改善効果の関係（000129）



［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2］から引用

図 2.7.3.3-2　累積分布関数によるレスポンダーと N-QoL 総スコアの改善効果の関係（000130）

2.7.3.3.2.1.2　　平均夜間排尿回数

2.7.3.3.2.1.2.1 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 2.7.3.3-28 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平均夜間排尿回数はプラセボ群と比べて減少したが、プラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった（25 μg 群：p=0.0593、10 μg 群：p=0.4057）。

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 2.7.3.3-28 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 2.7.3.3-29 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、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0111）。

表 2.7.3.3-29 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

2.7.3.3.2.1.2.2 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 2.7.3.3-30 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、25 µg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0280）。

表 2.7.3.3-30 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

2.7.3.3.2.1.2.3 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 2.7.3.3-31 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 2.7.3.3-31 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 2.7.3.3-32 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 2.7.3.3-32 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

2.7.3.3.2.1.2.4 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 2.7.3.3-33 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 2.7.3.3-33 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

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

2.7.3.3.2.1.3.1 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 2.7.3.3-34 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）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に多かった（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 2.7.3.3-34 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 6.129］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 2.7.3.3-35 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 2.7.3.3-35 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

2.7.3.3.2.1.3.2 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 2.7.3.3-36 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 2.7.3.3-36 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

2.7.3.3.2.1.3.3 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 2.7.3.3-37 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 群は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（50 μg 群 p<0.0001、25 μg 群 p=0.0229）。

表 2.7.3.3-37 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 2.7.3.3-38 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 2.7.3.3-38 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

2.7.3.3.2.1.3.4 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 2.7.3.3-39 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 2.7.3.3-39 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

2.7.3.3.2.2 就眠後第一排尿までの時間

2.7.3.3.2.2.1 評価項目の設定に関する考察

夜間頻尿の定義が、「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、それにより困っている状態」としているように、夜間の排尿回数減少のみならず、患者の健康関連の QOL を改善することが夜間頻尿の治療の目的である。夜間頻尿による夜間覚醒から生じる睡眠障害は労働生産性の低下や活気の低下(23)、また身体的要因以外に精神的状態にも関与することが知られている(24) (25) (26)。

一方、睡眠の質については、睡眠は stage は 1～4 に分類され、深睡眠あるいは Slow Wave Sleep と呼ばれる stage 3 や stage 4 が多く出現する就寝後の 3 時間から 4 時間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、就寝後の第一排尿までの時間が、夜間頻尿に関する患者の健康関連の QOL を評価する重要な指標と考えられている(6)。

これらのことから、計画した国内外の試験においては、就眠後第一排尿までの延長時間を重要な副次評価項目と捉え、この評価項目を指標に本剤の有効性を検討した。また、個々の被験者に対する薬剤の有効性の臨床的意義を評価するために、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評価するレスポンダー解析は有用であると考え、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、臨床的意義を考慮した本剤の有効性について検討した。

2.7.3.3.2.2.2 就眠後第一排尿までの平均時間

2.7.3.3.2.2.2.1 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におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-40 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、25 μg 群では、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 2.7.3.3-40 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 2.7.3.3-41 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、25 μg 群は統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0066）。

表 2.7.3.3-41 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

2.7.3.3.2.2.2.2 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 2.7.3.3-42 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、25 μg 群は統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0048）。

表 2.7.3.3-42 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

2.7.3.3.2.2.2.3 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 2.7.3.3-43 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 2.7.3.3-43 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 2.7.3.3-44 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 2.7.3.3-44 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

2.7.3.3.2.2.2.4 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 2.7.3.3-45 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 2.7.3.3-45 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

2.7.3.3.2.2.3 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

2.7.3.3.2.2.3.1 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 2.7.3.3-46 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%、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）。

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 2.7.3.3-46 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 2.7.3.3-47 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 2.7.3.3-47 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

2.7.3.3.2.2.3.2 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 2.7.3.3-48 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 2.7.3.3-48 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 2.7.3.3-49 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 2.7.3.3-49 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

2.7.3.3.2.3 夜間尿量

2.7.3.3.2.3.1 平均夜間尿量

2.7.3.3.2.3.1.1 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 2.7.3.3-50 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 群は統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-50 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 2.7.3.3-51 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、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-51 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

2.7.3.3.2.3.1.2 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 2.7.3.3-52 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、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0031）。

表 2.7.3.3-52 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

2.7.3.3.2.3.1.3 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 2.7.3.3-53 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 2.7.3.3-53 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 2.7.3.3-54 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 2.7.3.3-54 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

2.7.3.3.2.3.1.4 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 2.7.3.3-55 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 2.7.3.3-55 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

2.7.3.3.2.4 夜間多尿指数

2.7.3.3.2.4.1 平均夜間多尿指数

2.7.3.3.2.4.1.1 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 2.7.3.3-56 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 群は統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-56 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 2.7.3.3-57 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、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-57 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

2.7.3.3.2.4.1.2 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 2.7.3.3-58 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 2.7.3.3-58 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 2.7.3.3-59 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 2.7.3.3-59 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	-5.46	-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

2.7.3.3.2.5 患者報告アウトカム

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

2.7.3.3.2.5.1.1 国内後期第Ⅱ相試験（000029）

1 夜間頻尿による健康に関する QOL

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 5.83〔95%CI（–5.27,16.02）〕、–2.07〔95%CI（–12.30,8.16）〕であった。両群とも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。

2 睡眠の質

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、25 μg 群及び 10 μg 群とも統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群と比較して改善が認められた。

2.7.3.3.2.5.1.2　　国内第Ⅲ相試験（000129）

1　夜間頻尿による健康に関する QOL

1.1　投与 12 週間の N-QoL スコアのベースラインからの変化

投与 12 週間の N-QoL の総スコア及び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を表 2.7.3.3-60 及び表 2.7.3.3-61 に示した。

投与 12 週間の N-QoL 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 11.15、プラセボ群 9.57 であり、両群ともに N-QoL の総スコアは改善した。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、1.58〔95%CI（–2.86,6.03）〕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した。

表 2.7.3.3-60　投与 12 週間の N-QoL スコア（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000129）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
25 μg	90	11.15 (7.94 , 14.37)	1.58 (-2.86 , 6.03)	0.4839
プラセボ	97	9.57 (6.48 , 12.67)		

N：被験者数
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。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-9］から引用

同様に、投与 12 週間の N-QoL 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 20.56、プラセボ群 15.82 であり、両群ともに N-QoL の全般的な日常生活の障害スコアは改善した。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、4.74〔95%CI（–1.96,11.44）〕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した。

表 2.7.3.3-61　投与 12 週間の N-QoL スコア（全般的な日常生活の障害スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000129）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
25 μg	90	20.56 (15.75 , 25.37)	4.74 (-1.96 , 11.44)	0.1648
プラセボ	97	15.82 (11.19 , 20.46)		

N：被験者数
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。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-10］から引用

2　不眠重症度指数

2.1　投与 12 週間の不眠重症度指数のベースラインからの変化

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を表 2.7.3.3-62 に示した。

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 であった。25 μg 群と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した。

表 2.7.3.3-62 投与 12 週間の不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000129）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
25 μg	90	-3.15 (-4.08 , -2.21)	-0.31 (-1.61 , 0.99)	0.6378
プラセボ	97	-2.84 (-3.74 , -1.93)		

N：被験者数
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。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-13］から引用

3 Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度

3.1 投与 12 週間の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化

投与 12 週間の Hsu 5 段階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を表 2.7.3.3-63 に示した。

投与 12 週間の Hsu 5 段階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 であった。25 μg 群と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した。

表 2.7.3.3-63 投与 12 週間の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化量（FAS）（000129）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
25 μg	90	-1.24 (-1.43 , -1.05)	-0.15 (-0.42 , 0.11)	0.2643
プラセボ	97	-1.09 (-1.28 , -0.91)		

N：被験者数
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。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 9-15］から引用

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

2.7.3.3.2.5.2.1 国内後期第Ⅱ相試験（000030）

1 夜間頻尿による健康に関する QOL

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 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 睡眠の質

睡眠評価尺度の Q1 の質問である“あなたは今どのように感じていますか?では、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、改善が認められた。

2.7.3.3.2.5.2.2 国内第Ⅲ相試験（000130）

1　夜間頻尿による健康に関する QOL

1.1　投与 12 週間の N-QoL スコアのベースラインからの変化

投与 12 週間の N-QoL の総スコア及び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を表 2.7.3.3-64 及び表 2.7.3.3-65 に示した。

投与 12 週間の N-QoL 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 10.07、25 μg 群 8.83、プラセボ群 6.78 であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 3.29〔95%CI（–0.29,6.88）〕、25 μg 群 2.05〔95%CI（–1.48,5.58）〕であり、統計学的な有意差はなかったが、両群ともにプラセボ群より改善が認められた。また、50 μg 群の投与 12 週間の N-QoL の総スコアにおけるベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きく、用量に比例した N-QoL の総スコアの改善が認められた。

表 2.7.3.3-64　投与 12 週間の N-QoL スコア（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000130）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
50 μg	105	10.07 (7.46 , 12.69)	3.29 (-0.29 , 6.88)	0.0719
25 μg	112	8.83 (6.30 , 11.36)	2.05 (-1.48 , 5.58)	0.2532
プラセボ	117	6.78 (4.31 , 9.25)		

N：被験者数
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。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-9］から引用

同様に、投与 12 週間の N-QoL 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 19.13、25 μg 群 15.54、プラセボ群 15.60 であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 3.53〔95%CI（–2.08,9.14）〕、25 μg 群–0.06〔95%CI（–5.59,5.47）〕であり、50 μg 群でプラセボ群より改善が認められた。両群ともに統計学的な有意差は認められなかった。また、50 μg 群の投与 12 週間の N-QoL 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 群より大きく、用量に比例した N-QoL の全般的な日常生活の障害スコアの改善が認められた。

表 2.7.3.3-65　投与 12 週間の N-QoL スコア（全般的な日常生活の障害スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000130）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
50 μg	105	19.13 (15.05 , 23.21)	3.53 (-2.08 , 9.14)	0.2169
25 μg	112	15.54 (11.58 , 19.49)	-0.06 (-5.59 , 5.47)	0.9820
プラセボ	117	15.60 (11.73 , 19.47)		

N：被験者数
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。

［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-10］から引用

2　不眠重症度指数

2.1　投与 12 週間の不眠重症度指数のベースラインからの変化

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を表 2.7.3.3-66 に示した。

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 であった。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、プラセボ群より減少が認められた。また、50 μg 群の投与 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 群より大きく、用量に比例した不眠重症度指数の総スコアの減少が認められた。

表 2.7.3.3-66　投与 12 週間の不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）（000130）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
50 μg	105	-3.15 (-3.96 , -2.35)	-0.68 (-1.79 , 0.42)	0.2253
25 μg	112	-2.66 (-3.44 , -1.88)	-0.19 (-1.28 , 0.90)	0.7323
プラセボ	117	-2.47 (-3.23 , -1.70)		

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。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-13］から引用

3　Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度

3.1　投与 12 週間の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化

投与 12 週間の Hsu 5 段階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を表 2.7.3.3-67 に示した。

投与 12 週間の Hsu 5 段階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 であった。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。また、50 μg 群の投与 12 週間の Hsu 5 段階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 群より大きく、用量に比例した Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度の改善が認められた。

表 2.7.3.3-67 投与 12 週間の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化量（FAS）（000130）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI)	群間差 (95%CI)	p 値
50 µg	105	-1.23 (-1.41 , -1.06)	-0.32 (-0.56 , -0.07)	0.0113
25 µg	112	-1.08 (-1.25 , -0.91)	-0.16 (-0.40 , 0.08)	0.1827
プラセボ	117	-0.92 (-1.09 , -0.75)		

N：被験者数
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。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 9-15］から引用

2.7.3.3.3 部分集団における有効性

2.7.3.3.3.1 夜間多尿型夜間頻尿患者

本項では夜間多尿型夜間頻尿患者における結果を示した。女性対象の国内試験について 000029 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者及び 000129 試験（全て夜間多尿型夜間頻尿患者）のメタ解析の結果を示し、男性対象の国内試験について 000030 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者及び 000130 試験（全て夜間多尿型夜間頻尿患者）のメタ解析の結果を示した。また海外試験では FE 992026 CS40 試験及び FE 992026 CS41 試験のそれぞれから夜間多尿型夜間頻尿患者の結果を示した。

2.7.3.3.3.1.1 夜間排尿回数

2.7.3.3.3.1.1.1 平均夜間排尿回数

1 女性対象 国内試験（000029、000129）

000029 試験及び 000129 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-68 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–1.19 回、プラセボ群–1.00 回であった。25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は、–0.20 回〔95%CI（–0.35,–0.04）〕であり、25 µg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0123）。

表 2.7.3.3-68 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=133	25 µg N=118
調整済平均値（回）	-1.00	-1.19
群間差		-0.20
95%CI		(-0.35 , -0.04)
p 値		0.0123

N：被験者数
夜間多尿型夜間頻尿患者のメタ解析ではプラセボ群及び 25 µg 群を検討した。ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.5］から引用

2　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

海外で実施した FE 992026 CS40 試験の女性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-69 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–1.50 回、プラセボ群–1.21 回であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–0.29 回〔95%CI（–0.49, –0.08）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0075）。

表 2.7.3.3-69　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=111	25 μg N=114
調整済平均値（回）	-1.21	-1.50
群間差		-0.29
95%CI		(-0.49 , -0.08)
p 値		0.0075

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.85］から引用

3　男性対象 国内試験（000030、000130）

000030 試験及び 000130 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-70 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–1.22 回、25 μg 群–1.03 回、プラセボ群–0.80 回であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.43 回〔95%CI（–0.57,–0.28）〕、25 μg 群–0.23 回〔95%CI（–0.37,–0.09）〕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=0.0012）。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 2.7.3.3-70　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=158	25 μg N=157	50 μg N=140
調整済平均値（回）	-0.80	-1.03	-1.22
群間差		-0.23	-0.43
95%CI		(-0.37,-0.09)	(-0.57,-0.28)
p 値		0.0012	<0.0001

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.7］から引用

4　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

海外で実施した FE 992026 CS41 試験の男性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-71 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–1.35 回、50 μg 群–1.29 回、プラセボ群–0.90 回であった。プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群–0.44 回〔95%CI（–0.66,–0.23）〕、50 μg 群–0.39 回〔95%CI（–0.60,–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=0.0005）。

表 2.7.3.3-71　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=127	50 μg N=97	75 μg N=105
調整済平均値（回）	-0.90	-1.29	-1.35
群間差		-0.39	-0.44
95%CI		(-0.60,-0.17)	(-0.66,-0.23)
p 値		0.0005	<0.0001

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.87］から引用

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

1　女性対象 国内試験（000029、000129）

000029 試験及び 000129 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-72 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 63%、プラセボ群 45%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 2.14〔95%CI（1.40,3.26）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0004）。

表 2.7.3.3-72　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=133	25 μg N=118
調整済割合（%）	45	63
オッズ比		2.14
95%CI		(1.40 , 3.26)
p 値		0.0004

N：被験者数
夜間多尿型夜間頻尿患者のメタ解析ではプラセボ群及び 25 μg 群を検討した。ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.37］から引用

2　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

海外で実施した FE 992026 CS40 試験の女性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-73 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 45%、プラセボ群 31%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.75〔95%CI（1.11,2.76）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0161）。

表 2.7.3.3-73　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=111	25 μg N=114
調整済割合（%）	31	45
オッズ比		1.75
95%CI		(1.11 , 2.76)
p 値		0.0161

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.141］から引用

3　男性対象 国内試験（000030、000130）

000030 試験及び 000130 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-74 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 44%、プラセボ群 31%であった。プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.47〔95%CI（1.65,3.70）〕、25 μg 群 1.77〔95%CI（1.23,2.55）〕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=0.0023）。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 2.7.3.3-74 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=158	25 μg N=157	50 μg N=140
調整済割合（%）	31	44	53
オッズ比		1.77	2.47
95%CI		(1.23,2.55)	(1.65,3.70)
p 値		0.0023	<0.0001

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.39］から引用

4 男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

海外で実施した FE 992026 CS41 試験の男性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-75 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 31%、プラセボ群 17%、プラセボ群に対するオッズ比は、75 μg 群 2.52〔95%CI（1.55,4.09）〕、25 μg 群 2.13〔95%CI（1.30,3.50）〕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=0.0002及び p=0.0027）。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 2.7.3.3-75 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=127	50 μg N=97	75 μg N=105
調整済割合（%）	17	31	35
オッズ比		2.13	2.52
95%CI		(1.30,3.50)	(1.55,4.09)
p 値		0.0027	0.0002

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.143］から引用

2.7.3.3.3.1.2 就眠後第一排尿までの平均時間

2.7.3.3.3.1.2.1 就眠後第一排尿までの平均時間

1 女性対象 国内試験（000029、000129）

000029 試験及び 000129 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-76 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 124.24 分、プラセボ群 96.63 分であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、27.60 分〔95%CI（9.21,46.00）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0034）。

表 2.7.3.3-76 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=133	25 μg N=118
調整済平均値(min)	96.63	124.24
群間差		27.60
95%CI		(9.21 , 46.00)
p 値		0.0034

N：被験者数
夜間多尿型夜間頻尿患者のメタ解析ではプラセボ群及び 25 μg 群を検討した。ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.13］から引用

2 女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

海外で実施した FE 992026 CS40 試験の女性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-77 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 137.08 分、プラセボ群 98.44 分であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は 38.64 分〔95%CI（11.75,65.53）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0051）。

表 2.7.3.3-77 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=111	25 μg N=114
調整済平均値(min)	98.44	137.08
群間差		38.64
95%CI		(11.75,65.53)
p 値		0.0051

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.97］から引用

3 男性対象 国内試験（000030、000130）

000030 試験及び 000130 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-78 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 123.60 分、25 μg 群 98.55 分、プラセボ群 69.84 分であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群

53.76 分〔95%CI（36.89,70.63）〕、25 μg 群 28.71 分〔95%CI（12.34,45.08）〕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、p=0.0006）。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 2.7.3.3-78 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=158	25 μg N=157	50 μg N=140
調整済平均値(min)	69.84	98.55	123.60
群間差		28.71	53.76
95%CI		(12.34,45.08)	(36.89,70.63)
p 値		0.0006	<0.0001

N：被験者数
夜間多尿型夜間頻尿患者のメタ解析ではプラセボ群及び 25 μg 群を検討した。ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.15］から引用

4 男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

海外で実施した FE 992026 CS41 試験の男性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与後 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 2.7.3.3-79 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 110.06 分、50 μg 群 103.82 分、プラセボ群 59.26 分であった。プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群 50.80 分〔95%CI（29.30,72.30）〕、50 μg 群 44.57 分〔95%CI（22.61,66.53）〕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 2.7.3.3-79 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=127	50 μg N=97	75 μg N=105
調整済平均値(min)	59.26	103.82	110.06
群間差		44.57	50.80
95%CI		(22.61,66.53)	(29.30,72.30)
p 値		<0.0001	<0.0001

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.99］から引用

2.7.3.3.3.1.2.2 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

1 女性対象 国内試験（000029、000129）

000029 試験及び 000129 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象としたメタ解析の投与 12 週間に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 2.7.3.3-80 に示した。

投与 12 週間に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 82%、プラセボ群 72%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.74〔95%CI（1.14, 2,67）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0104）。

表 2.7.3.3-80 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=133	25 μg N=118
調整済割合（%）	72	82
オッズ比		1.74
95%CI		(1.14 , 2.67)
p 値		0.0104

N：被験者数
夜間多尿型夜間頻尿患者のメタ解析ではプラセボ群及び 25 μg 群を検討した。ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.53］から引用

2　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

海外で実施した FE 992026 CS40 試験の女性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 12 週間に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 2.7.3.3-81 に示した。

投与 12 週間に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 77%、プラセボ群 64%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.94〔95%CI（1.26,2.99）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意に高かった（p=0.0028）。

表 2.7.3.3-81 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）（FE 992026 CS40）

	FE 992026 CS40	
	プラセボ N=111	25 μg N=114
調整済割合（%）	64	77
オッズ比		1.94
95%CI		(1.26 , 2.99)
p 値		0.0028

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.176］から引用

3　男性対象 国内試験（000030、000130）

000030 試験及び 000130 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象としたメタ解析の投与 12 週間に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 2.7.3.3-74 に示した。

投与 12 週間に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 82%、プラセボ群 72%であった。プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 2.52〔95%CI（1.61,3.93）〕、25 μg 群 1.78〔95%CI（1.22,2.60）〕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=0.0023）。また、50 μg 群の投与 12 週間に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 2.7.3.3-82 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=158	25 μg N=157	50 μg N=140
調整済割合（%）	72	82	87
オッズ比		1.78	2.52
95%CI		(1.22,2.60)	(1.61,3.93)
p 値		0.0028	<0.0001

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.55］から引用

4　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

海外で実施した FE 992026 CS41 試験の男性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 12 週間に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 2.7.3.3-83 に示した。

投与 12 週間に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 75 μg 群 68%、50 μg 群 68%、プラセボ群 53%、プラセボ群に対するオッズ比は、75 μg 群 1.91〔95%CI（1.30,2.08）〕、25 μg 群 1.88〔95%CI（1.26,2.82）〕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=0.0011及び p=0.0021）。また、75 μg 群及び 50 μg 群の投与 12 週間に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同程度であった。

表 2.7.3.3-83 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）（FE 992026 CS41）

	FE 992026 CS41		
	プラセボ N=127	50 μg N=97	75 μg N=105
調整済割合（%）	53	68	68
オッズ比		1.88	1.91
95%CI		(1.26,2.82)	(1.30,2.80)
p 値		0.0021	0.0011

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。

フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.178］から引用

2.7.3.3.3.1.3　　夜間尿量

2.7.3.3.3.1.3.1 平均夜間尿量

1　女性対象 国内試験（000029、000129）

000029 試験及び 000129 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-84 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–246.15 mL、プラセボ群–166.45 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は、–79.70 mL〔95%CI（–112.83,–46.57）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-84 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=133	25 μg N=118
調整済平均値（mL）	-166.45	-246.15
群間差		-79.70
95%CI		(-112.83 , -46.57)
p 値		<0.0001

N：被験者数
夜間多尿型夜間頻尿患者のメタ解析ではプラセボ群及び 25 μg 群を検討した。ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.21］から引用

2　女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

海外で実施した FE 992026 CS40 試験の女性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-85 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–240.05 mL、プラセボ群–154.01 mL であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–86.05 mL〔95%CI（–140.34, –31.75）〕であり、25 μg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0020）。

表 2.7.3.3-85 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=108	25 μg N=110
調整済平均値（mL）	-154.01	-240.05
群間差		-86.05
95%CI		(-140.34 , -31.75)
p 値		0.0020

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。

フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.109］から引用

3　男性対象 国内試験（000030、000130）

000030 試験及び 000130 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-86 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–273.63 mL、25 μg 群–235.11 mL、プラセボ群–158.27 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–115.35 mL〔95%CI（–146.80,–83.91）〕、25 μg 群–76.83 mL〔95%CI（–107.20,–46.47）〕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 2.7.3.3-86　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=158	25 μg N=157	50 μg N=140
調整済平均値（ mL）	-158.27	-235.11	-273.63
群間差		-76.83	-115.35
95%CI		(-107.20,-46.47)	(-146.80,-83.91)
p 値		<0.0001	<0.0001

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.23］から引用

4　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

海外で実施した FE 992026 CS41 試験の男性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-87 に示した。

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、75 μg 群–233.10 mL、50 μg 群–227.44 mL、プラセボ群–133.07 mL であった。プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群–100.03 mL〔95%CI（–154.21,–45.84）〕、50 μg 群–94.37 mL〔95%CI（–149.54,–39.19）〕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=0.0003及び p=0.0009）。

表 2.7.3.3-87　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=122	50 μg N=93	75 μg N=99
調整済平均値（mL）	-133.07	-227.44	-233.10
群間差		-94.37	-100.03
95%CI		(-149.54,-39.19)	(-154.21,-45.84)
p 値		0.0009	0.0003

N：被験者数

ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.111］から引用

2.7.3.3.3.1.4 夜間多尿指数

2.7.3.3.3.1.4.1 平均夜間多尿指数

1 女性対象 国内試験（000029、000129）

000029 試験及び 000129 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-88 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–12.02、プラセボ群–7.57 であった。25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は、–4.45〔95%CI（–6.21,–2.69）〕であり、25 µg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-88 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=133	25 µg N=118
調整済平均値	-7.57	-12.02
群間差		-4.45
95%CI		(-6.21, -2.69)
p 値		<0.0001

N：被験者数
夜間多尿型夜間頻尿患者のメタ解析ではプラセボ群及び 25 µg 群を検討した。ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.29］から引用

2 女性対象 海外試験（FE 992026 CS40）

海外で実施した FE 992026 CS40 試験の女性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-89 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–13.52、プラセボ群–6.91 であった。25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は–6.61〔95%CI（–11.11, –2.11）〕であり、25 µg 群は統計学的に有意な減少を認めた（p=0.0042）。

表 2.7.3.3-89 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）（FE 992026 CS40）

	FE 992026 CS40	
	プラセボ N=91	25 µg N=97
調整済平均値	-6.91	-13.52
群間差		-6.61
95%CI		(-11.11 , -2.11)
p 値		0.0042

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。

フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.121］から引用

3　男性対象 国内試験（000030、000130）

000030 試験及び 000130 試験の夜間多尿型夜間頻尿患者を対象と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 2.7.3.3-90 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–12.64、25 μg 群–10.01、プラセボ群–5.83 であった。プラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–6.82〔95%CI（–8.46,–5.17）〕、25 μg 群–4.18〔95%CI（–5.78,–2.59）〕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 2.7.3.3-90　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=158	25 μg N=157	50 μg N=140
調整済平均値	-5.83	-10.01	-12.64
群間差		-4.18	-6.82
95%CI		(-5.78,-2.59)	(-8.46,-5.17)
p 値		<0.0001	<0.0001

N：被験者数
ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit、投与群と試験の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.31］から引用

4　男性対象 海外試験（FE 992026 CS41）

海外で実施した FE 992026 CS41 試験の男性夜間多尿型夜間頻尿患者の投与 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 2.7.3.3-91 に示した。

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、75 μg 群–10.63、50 μg 群–9.14、プラセボ群–5.64 であった。プラセボ群との投与群間差は、75 μg 群–4.99〔95%CI（–8.86,–1.13）〕、50 μg 群–3.50〔95%CI（–7.39,–0.38）〕であり、50 μg 群では有意差は認められなかったが、75 μg 群では統計学的に有意な減少を認めた（それぞれ p=0.0115及び p=0.0772）。

表 2.7.3.3-91　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）（FE 992026 CS41）

	FE 992026 CS41		
	プラセボ N=108	50 μg N=83	75 μg N=86
調整済平均値	-5.64	-9.14	-10.63
群間差		-3.50	-4.99
95%CI		(-7.39,0.38)	(-8.86,-1.13)
p 値		0.0772	0.0115

N：被験者数

ベースラインの NPI≥33%の被験者を対象とした。
フルモデルに有意差が認められず、投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.123］から引用

2.7.3.3.4　長期使用における有効性

本剤の長期投与時の有効性について 000131 試験の結果を以下に示した。

2.7.3.3.4.1　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 週時点で減少し、最長 1 年の投与期間にわたり概ね経時的に減少し、夜間排尿回数における改善効果は維持された。

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 50 μg 群–1.00～–1.67 回、25 μg 群 –0.66～–1.62 回（投与後 36/40 週時点：–1.63 回）、女性 25 μg 群–0.67～–1.71 回（投与後 36/40 週時点：–1.77 回）、男性 25 μg 群–0.64～–1.39 回、25/50 μg 群–0.62～–1.40 回、50/25 群–0.81～–1.49 回（投与後 24 週時点：–1.67 回、投与後 36/40 週時点：–1.57 回）であった。投与後 52 週時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの減少量は女性 25 μg 群が最も大きかった。投与後 52 週時点で 夜間排尿回数が 1 回未満に減少したのは、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。

2.7.3.3.4.2　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 週時点で延長し、最長 1 年の投与期間にわたり概ね経時的に延長した。

投与後 1 週時点から投与後 52 週時点まで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 50 μg 群 93～164 分（投与後 24 週時点：165 分、投与後 36/40 週時点：170 分）、25 μg 群 59～167 分であり、女性 25 μg 群 64～181 分（投与後 36/40 週時点：183 分）、男性 25 μg 群 53～131 分、25/50 μg 群 69～154 分、50/25 μg 群 76～159 分であった。

2.7.3.3.4.3　夜間尿量

平均夜間尿量は、全ての投与群で、投与後 1 週時点で減少し、最長 1 年の投与期間にわたり概ね経時的に減少した。

投与後 1 週時点から投与後 52 週時点までの平均夜間尿量のベースラインからの変化量は 50 μg 群 –256.8～–326.7 mL（投与後 24 週時点：–329.9 mL、投与後 36/40 週時点：–327.2 mL）、25 μg 群 –174.5～–306.2 mL、女性 25 μg 群–178.6～–330.4 mL（投与後 36/40 週時点：–330.8 mL）、男性 25 μg 群–169.6～–244.8 mL（投与後 12 週時点：–260.9 mL）、25/50 μg 群–181.3～–314.1 mL（投与後 24 週時点：–315.9 mL）、50/25 μg 群–193.3～–303.5 mL（投与後 12 週時点：–311.2 mL、投与後 24 週時点：–316.5 mL、投与後 36/40 週時点：–309.2 mL）であった。投与後 52 週時点の平均夜間尿量のベースラインからの減少量は女性 25 μg 群が最も大きかった。

2.7.3.3.4.4 夜間多尿指数

平均夜間多尿指数は、全ての投与群で、投与後 1 週時点で減少し、最長 1 年の投与期間にわたり概ね経時的に減少した。

投与後 1 週時点から投与後 52 週時点までの平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は 50 μg 群–12.1～–16.0（投与後 36/40 週時点：–16.8）、25 μg 群 –8.7～–15.1、女性 25 μg 群–9.2～–16.7（投与後 36/40 週時点：–16.8）、男性 25 μg 群–8.1～–11.2、25/50 μg 群–6.4～–14.6、50/25 μg 群：–9.1～–14.6 であった。投与後 52 週時点の平均夜間多尿指数のベースラインからの減少量は女性 25 μg 群が最も大きかった。

2.7.3.3.4.5 患者報告アウトカム

2.7.3.3.4.5.1 夜間頻尿による健康に関する QOL

N-QoL の総スコアは、全ての投与群で、最長 1 年の投与期間にわたり改善し、時間の経過とともに効果は増大した。

投与後 8 週時点から投与後 52 週時点までの N-QoL の総スコアのベースラインからの変化量は 50 μg 群 11.3～20.7、25 μg 群 8.5～19.5 であり、女性 25 μg 群 10.2～22.6、男性 25 μg 群 6.5～11.5、25/50 μg 群 12.9～16.9、50/25 μg 群 11.0～14.1（投与後 24 週時点：15.1）であった。投与後 52 週時点の N-QoL の総スコアのベースラインからの改善は女性 25 μg 群が最も大きかった。

2.7.3.3.4.5.2 不眠重症度指数

不眠重症度指数の総スコアは、全ての投与群で、最長 1 年の投与期間にわたり改善し、時間の経過とともに効果は増大した。

投与後 8 週時点から投与後 52 週時点までの不眠重症度指数の総スコアのベースラインからの変化量は 50 μg 群–3.1～–7.1、25 μg 群–2.2～–6.0、女性 25 μg 群–2.8～–6.8、男性 25 μg 群–1.4～–3.9、25/50 μg 群–4.3～–6.0、50/25 μg 群–3.3～–5.5 であった。投与後 52 週時点の不眠重症度指数の総スコアのベースラインからの改善は 50 μg 群が最も大きかった。

2.7.3.3.4.5.3 Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度

Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度は、全ての投与群で、最長 1 年の投与期間にわたり改善し、時間の経過とともに効果は増大した。

投与後 8 週時点から投与後 52 週時点までの Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化量は 50 μg 群–1.3～–2.0、25 μg 群–1.1～–1.8、女性 25 μg 群–1.1～–2.0、男性 25 μg 群–1.0～–1.5、25/50 μg 群–1.2～–1.5、50/25 μg 群–1.1～–1.6 であった。投与後 52 週時点の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度の改善は 50 μg 群及び女性 25 μg 群が最も大きかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

夜間多尿を伴う夜間頻尿に対する本剤の推奨用法・用量については、海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（FE 992026 CS29）及び国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）で得られた用法・用量の情報に基づき実施

された国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130）の結果、及びこれらの試験のメタ解析により得られた情報に基づき設定した。

2.7.3.4.1 夜間頻尿患者に対する推奨用量の設定根拠

女性の夜間頻尿患者に対する有効性は検証できなかったことから、男性の夜間頻尿患者に限定して記載する。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25 及び 10 μg の用量反応関係を探索した国内第 II 相試験（FE 992026 CS36）において男女間で用量反応に差が見られた。男性被験者では用量反応が見られ、25、50、100 μg で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、薬力学的な作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）から、50 μg で確実な有効性が期待できると判断した。

これらの結果を踏まえ、男性患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（000030）を計画し、50 及び 25 μg の有効性と安全性についてプラセボを対照に検討した。その結果、投与 12 週間における平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量において、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改善を示し、またその差は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等の他の有効性を示す評価項目の結果から、本剤 25 及び 50 μg は男性患者に対する夜間頻尿治療薬として有効であると判断した。また、50 μg 群と 25 μg 群との間には、平均夜間排尿回数では大きな差は認められなかったが、その他の有効性の項目では、50 μg の有効性は 25 μg より高い傾向が認められた。本剤 50 μg の投与により、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満であった被験者が 4 例（8%）認められたものの、臨床症状を伴うものではなく、安全性が問題となる他の事象も観察されなかったことから、本剤 50 及び 25 μg は男性患者に対して安全で忍容性は高いと考えた。

これらの後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、男性患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（000130）を計画し、000130 試験では本剤 50 及び 25 μg の有効性と安全性についてプラセボを対照に検討した。その結果、主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量において、本剤 25 及び 50 μg はいずれの用量群においてもプラセボと比べ高い改善を示し、またプラセボとの差は統計的に有意であった。また 25 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。夜間頻尿治療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も、25 及び 50 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、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、有効性を示す他の評価項目においてプラセボに対し統計学的に有意であったことから、本剤 25 及び 50 μg は男性患者に対して夜間頻尿治療薬として有効であることが確認された。投与 12 週間の QOL の評価においても、夜間頻尿による健康に関する QOL を評価した 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 5 段階リッカート困窮度尺度において 25 及び 50 μg 投与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。 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。また、本剤 50 μg の投与により、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満が 2 例（1.8%）、25 μg の投与により血清 Na 値が 130 mmol/L 未満が 1 例（0.9%）に認められたものの、臨床症状を伴うものではなく、安全性が問題となる他の事象も観察されなかったことから、本剤 50 及び 25 μg は安全で忍容性は高いことが確認された。

また、国内第Ⅲ相試験の被験者及び新たに組み入れた夜間頻尿患者に対し、本剤 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減少効果が認められ、平均夜間排尿回数の減少効果は持続した。同様に、就眠後第一排尿までの時間、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 5 段階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、時間の経過とともにより改善する傾向が認められた。一方、低ナトリウム血症の発現も含め、長期投与による有害事象の重症化もなく安全性の新たな懸念は認められなかった。

以上より、男性の夜間多尿を伴う夜間頻尿に対して、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 及び 50 μg は夜間頻尿治療薬としての改善効果があり、低ナトリウム血症も含め安全性に問題ないことが確認されたこと、また 25 μg と比較し、50 μg でより高い有効性が示され、安全性にも問題がないこと、さらに、長期投与時において改善効果が持続し、安全性に新たな懸念も認められなかったことから、男性の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用量は、50 μg を投与することが適切であると考えた。

2.7.3.4.2　　用法の設定根拠

デスモプレシンの食直後投与について、男性日本人健康被験者 16 例で検討した 000032 試験でデスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg を空腹時及び食後経口投与についてクロスオーバー法を用いて検討した結果、AUC_t はそれぞれ 44.94 及び 12.03 pg·h/mL、C_{max} はそれぞれ 14.89 及び 3.90 pg/mL であった。デスモプレシン口腔内崩壊錠を食直後投与した場合、食事の影響を受け、食事摂取直後の服用は避けることが望ましいと考える。また本剤の半減期が約 2 時間であることから、睡眠の最初の 3～4 時間に訪れる深い徐波の回復睡眠中における夜間排尿による覚醒を避けるため、就寝前投与とした。

また、高齢者については、デスモプレシンによる低ナトリウム血症の発現が高まる傾向が認められ、さらに、高齢者では腎機能を含む生理機能が低下している可能性があることから、本剤を投与する際には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること、及び 25 μg から投与を開始することも考慮することとした。またこれまでの臨床試験結果からは特定されていない低ナトリウム血症の発現リスク因子もある可能性を考慮すると、“高齢者など”で 25 μg から投与開始することも考慮することとすることとした。

さらに、低ナトリウム血症を伴う患者又は既往歴のある患者、習慣性又は心因性多飲症を伴う患者（尿生成量が 40 mL/kg/24 時間を超える）、心不全の既往歴又はその疑いがあり利尿薬による治療を有する患者、SIADH の患者、チアジド系利尿薬、ループ利尿薬を投与中の患者、副腎皮質ステロイド製剤（経皮投与等の局所投与を除く）を投与中の患者については、水分貯留を引きおこし、低ナトリウム血症を増悪させるおそれ又は発現を高める可能性があるため、本剤の投与禁忌とした。

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）についても、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、本剤の投与禁忌とした。

よって、以下の申請用法・用量にてデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、同 50 μg の製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目　　デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、同 50 μg

効能又は効果　男性における夜間多尿による夜間頻尿

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

用法及び用量に関連する注意

- 年齢、体重、血清ナトリウム値、心機能等の状態から低ナトリウム血症を発現しやすいと考えられる場合には、デスモプレシンとして 25 μg から投与を開始することを考慮すること。
- 夜間多尿による夜間頻尿の治療における飲水制限などの生活指導及び行動療法の必要性、並びに本剤投与中の低ナトリウム血症の発現予防における水分管理の必要性を考慮し、本剤は水なしで飲むこと。なお、本剤は口の中（舌下）に入れると速やかに溶ける。
- 投与開始後 8 週から 12 週を目安に、症状の改善が認められない場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の長期投与時の有効性を［2.7.3.3.4 長期使用における有効性］に詳述した。

国内第Ⅲ相試験（000131）で、本剤の長期継続投与時に、夜間頻尿の改善が維持されることが確認された。本剤 50 及び 25 μg を長期投与した際、夜間排尿回数は投与後 1 週時点から経時的に減少し、投与後 52 週時点で平均夜間排尿回数は 1 回未満となり、効果の減弱化は認められなかった。

また、就眠後第一排尿までの時間も、投与後 52 週時点まで経時的に減少し、本剤 50 及び 25 μg の臨床効果は持続した。夜間尿量及び夜間多尿指数の減少量においても本剤の薬力学的効果は投与後 52 週時点まで持続することが示された。また、夜間頻尿による健康に関する QOL、不眠重症度指数、Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度からも、患者の QOL の継続した改善が認められた。

以上より、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、減弱することはなかった。

2.7.3.6 参考文献

(1) 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.

(2) 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.

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

(4) 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.

(5) 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.

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

(7) Yoshida M, Ikeda S. Development of the Japanese Version of the Nocturia QOL Questionnaire (ICIQ-Nqol). Jpn J Urol Surg. 2010;23(6):833-8.

(8) Abraham L, Hareendran A, Mills IW, Martin ML, Abrams P, Drake MJ, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. Urol. 2004;63(3):481-6.

(9) Mock LL, Parmelee PA, Kutner N, Scott J, Johnson TM. Content validation of symptom-specific nocturis quality-of-life instrument developed in men: issues expressed by women, as well as men. Urol. 2008;72(4):736-42.

(10) Margel D, Lifshitz D, Brown N, Lask D, Livne PM, Tal R. Predictors of nocturia quality of life before and shortly after prostatectomy. Urol. 2007;70(3):493-7.

(11) Chen FY, Dai YT, Liu CK, Yu HJ, Liu CY, Chen TH. Perception of nocturia and medical consulting behavior among community-dwelling women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(4):431-6.

(12) Yu HJ, Chen FY, Huang PC, Chen TH, Chie WC, Liu CY. Impact of nocturia on symptom-specific quality of life among community-dwelling adults aged 40 years and older. Urol. 2006;67:713-8.

(13) American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd Ed Westshester, IL. Academy of Sleep Medicine, 2005.

(14) Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001;2(4):297-307.

(15) 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;57(3):488-96.

(16) Hsu A, Nakanawa S, Walter LC, Van Den Eeden SK, Brown JS, Thom DH, et al. The Burden of Nocturia Among Middle-aged and Older Women. Obstet Gynecol 2014;125(1):35-43.

(17) 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.

(18) 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.

(19) 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.

(20) 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.

(21) Daneshgari F, Klein B, Holm-Larsen T. Treatment of nocturia increases QoL. Tront Canada August 2010.

(22) Zhang X, Zhang J, Chen J, et al. Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the chinese population. Urol Int. 2011;86:173-8.

(23) Kobelt G1, Borgström F, Mattiasson A. Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia. BJU Int. 2003;Feb;91(3):190-5.

(24) Fitzgerald MP1, Litman HJ, Link CL, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. The association of nocturia with cardiac disease, diabetes, body mass index, age and diuretic use: results from the BACH survey. J Urol. 2007 Apr;177(4):1385-9.

(25) Asplund R1, Marnetoft SU, Selander J, Akerström B. Nocturia in relation to somatic health, mental health and pain in adult men and women. BJU Int. 2005 Apr;95(6):816-9.

(26) van Dijk L1, Kooij DG, Schellevis FG, Kaptein AA, Boon TA, Wooning M. Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. BJU Int. 2004 May;93(7):1001-4.

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

(28) Schatzl G, Temml C, Schmidbauer J, Dolezal B, Haidinger G, Madersbacher S. Cross sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. Urology. 2000;56:71-5.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 開発相	実施医療機関数 実施地域	試験開始 試験完了 登録数[b]/登録目標数	対象	デザイン	試験薬 比較対照薬、投与量[a]	試験の目的	登録時/完了時の群別被験者数	男性/女性 平均年齢(範囲)	試験期間	主要評価項目
FE 992026 CS36 第Ⅱ相	36 国内	2010/7 2011/4 177/100	夜間頻尿患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	10 µg 25 µg 50 µg 100 µg プラセボ	有効性 安全性	ITT28/FAS23/25/23[c] ITT25/FAS22/22/22 ITT29/FAS21/22/22 ITT30/FAS24/22/22 ITT27/FAS23/24/22	FAS 男 55/女 58 65.4(55-75)	第 1 投与期：単回 第 2 投与期：28 日間	第 1 投与期：作用持続時間 第 2 投与期：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
000029 後期第Ⅱ相	36 国内	2012/9 2013/6 235/165	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	10 µg 25 µg プラセボ	有効性 安全性	ITT63/FAS62/58 ITT53/FAS53/49 ITT62/FAS59/55	FAS 男 0/女 174 57.1(22-83)	12 週間	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
000030 後期第Ⅱ相	35 国内	2012/9 2013/6 253/165	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	25 µg 50 µg プラセボ	有効性 安全性	ITT66/FAS66/64 ITT54/FAS50/46 ITT63/FAS62/57	FAS 男 178/女 0 62.6(27-86)	12 週間	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
000129 第Ⅲ相	50 国内	2016/9 2017/9 190/178	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	25 µg プラセボ	有効性 安全性	ITT92/FAS90/88 ITT98/FAS97/97	FAS 男 0/女 187 59.7(21-84)	12 週間	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
000130 第Ⅲ相	57 国内	2016/9 2017/9 300/342	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	25 µg 50 µg プラセボ	有効性 安全性	ITT115/FAS113/105 ITT109/FAS108/101 ITT118/FAS117/112	FAS 男 338/女 0 63.1(24-87)	12 週間	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
000131 第Ⅲ相[f]	56 国内	2016/9 2018/3 588/400	夜間頻尿患者	無作為化、非盲検（000130 試験からの継続例は二重盲検）、多施設共同	女 25 µg 男 25 µg 男 50 µg 男 25/50 µg 男 50/25 µg	長期有効性 安全性	ITT195/FAS188/173 ITT88/FAS84/76 ITT135/FAS127/117 ITT42/FAS40/40 ITT43/FAS43/39	FAS 男 294/女 188 61.9(24-87)	40 週間及び 1 年間	安全性

試験番号 開発相	実施医療機関数 実施地域	試験開始 試験完了 登録数[b]/登録目標数	対象	デザイン	試験薬 比較対照薬、投与量[a]	試験の目的	登録時/完了時の群別被験者数	男性/女性 平均年齢(範囲)	試験期間	主要評価項目
FE 992026 CS40 第Ⅲ相	39 海外	2010/11 2011/11 649/260	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	25 µg プラセボ	有効性 安全性	ITT137/FAS133/119 ITT131/FAS128/114	ITT 男 0/女 268 59.8 (19-87)	12 週間	投与 12 週間の夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量 投与 12 週間の 33%反応例の割合
FE 992026 CS41 第Ⅲ相	50 海外	2011/2 2012/1 1013/390	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	50 µg 75 µg プラセボ	有効性 安全性	ITT123/FAS119/100 ITT129/FAS124/103 ITT143/FAS142/124	ITT 男 395/女 0 60.6(20-87)	第 1 投与期：12 週間	投与 12 週間の夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量 投与 12 週間の 33%反応例の割合
					100 µg	有効性 安全性	327/315		第 2 投与期：4 週間	平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量
FE 992026 CS29 第Ⅱ相	78 海外	2007/6 2008/2 1412/750	夜間頻尿患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	10 µg 25 µg 50 µg 100 µg プラセボ	有効性 安全性	割付 163/ITT155/144 割付 158/ITT152/148 割付 158/ITT148/138 割付 160/ITT146/135 割付 160/ITT156/145	ITT 男 416/女 341 62.0 (20-89)	第 1 投与期：4 週間	投与後 4 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
					10 µg 25 µg 50 µg 100 µg	長期有効性 安全性	ITT135+31/107+25 ITT135+37/120+32 ITT132+34/120+29 ITT127+34/107+26	ITT 男 369/女 296 61.9 (22-89)	第 2 投与期：6 ヵ月間	平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量
FE 992026 CS31 第Ⅲ相	70 海外	2007/12 2010/5 NA	夜間頻尿患者	非盲検、多施設共同	10 µg 25 µg 50 µg 100 µg	長期有効性 安全性	ITT155/-[d] ITT152/E1.58[e] ITT148/E1.59 ITT146/E1.53	ITT 男 326/女 275 61.9 (22-89)	FE 992026 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月	平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量

a：デスモプレシン口腔内崩壊錠を 1 日 1 回、
b：スクリーニング実施した被験者数
c：ITT/第 1 投与期完了被験者数/第 2 投与期完了被験者数
d：10 µg 群で再無作為割付けされた被験者は 65 例であった
e：ITT/有効性解析対象集団 E1 の完了被験者数
f：国内第Ⅲ相試験（000131）は 000129 及び 000130 試験から継続した長期投与試験であることから、本試験に組入れられた 503 例（本試験への新規被験者を含む）及び 000129 及び 000130 試験の被験者で長期投与へ移行しなかった被験者も含む。
NA：該当なし

表 2.7.3.7-2　有効性試験の結果

試験番号 開発相	投与群	登録時/完了時の群別被験者数	試験期間	評価週又は評価時点	平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量	平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差（95%CI）		p 値
CS36 第Ⅱ相	10 μg	ITT28/FAS23/25/23	第 1 投与期：単回 第 2 投与期：4 週間	投与後 4 週時点 第 2 投与期 (PPS)	-1.007	-0.272	95%CI (-0.685,0.141)	p=0.194
	25 μg	ITT25/FAS22/22/22			-1.282	-0.547	95%CI (-0.985,-0.108)	p=0.015
	50 μg	ITT29/FAS21/22/22			-1.589	-0.854	95%CI (-1.317,-0.391)	p<0.001
	100 μg、	ITT30/FAS24/22/22			-1.624	-0.888	95%CI (-1.426,-0.351)	p=0.001
	プラセボ	ITT27/FAS23/24/22			-0.735	NA		
000029 後期第Ⅱ相	10 μg	ITT63/FAS62/58	12 週間	投与 12 週間 (FAS)	-1.25	-0.09	95%CI (-0.29,0.12)	p=0.4057
	25 μg	ITT53/FAS53/49			-1.37	-0.21	95%CI (-0.42,0.01)	p=0.0593
	プラセボ	ITT62/FAS59/55			-1.17	NA		
						(PPS)		
						-0.09	95%CI (-0.30,0.11)	p=0.3850
						-0.23	95%CI (-0.44,-0.02)	p=0.0361
000030 後期第Ⅱ相	25 μg	ITT66/FAS66/64	12 週間	投与 12 週間 (FAS)	-1.23	-0.29	95%CI (-0.50,-0.08)	p=0.0079
	50 μg	ITT54/FAS50/46			-1.21	-0.27	95%CI (-0.50,-0.04)	p=0.0209
	プラセボ	ITT63/FAS62/57			-0.94	NA		
000129 第Ⅲ相	25 μg	ITT92/FAS90/88	12 週間	投与 12 週間 (FAS)	-1.11	-0.16	95%CI (-0.34,0.03)	p=0.0975
	プラセボ	ITT98/FAS97/97			-0.95	NA		
000130 第Ⅲ相	25 μg	ITT115/FAS113/105	12 週間	投与 12 週間 (FAS)	-0.96	-0.20	95%CI (-0.36,-0.04)	p=0.0143
	50 μg	ITT109/FAS108/101			-1.21	-0.45	95%CI (-0.61,-0.04)	p<0.0001
	プラセボ	ITT118/FAS117/112			-0.76	NA		

試験番号 開発相	投与群	登録時/完了時の群別被験者数	試験期間	評価週又は評価時点	平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量	平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差（95%CI）p 値		
000131 第Ⅲ相	女性 25 μg	ITT195/FAS188/173	40 週間及び 1 年間	投与後 52 週時点 (FAS)	-1.71	-		
	男性 25 μg	ITT88/FAS84/76			-1.39	-		
	男女 25 μg	ITT283/FAS272/249			-1.62			
	男性 50 μg	ITT135/FAS127/117			-1.67	-		
	男性 25/50 μg	ITT42/FAS40/40			-1.40	-		
	男性 50/25 μg	ITT43/FAS43/39			-1.49	-		
CS40 第Ⅲ相	25 μg	ITT137/FAS133/119	12 週間	投与 12 週間 (FAS)	-1.46	-0.22	95%CI (-0.42, -0.02)	p=0.0280
	プラセボ	ITT131/FAS128/114			-1.24	NA		
CS41 第Ⅲ相	50 μg	ITT123/FAS119/100	第 1 投与期：12 週間	投与 12 週間 (FAS)	-1.25	-0.37	95%CI (-0.57,-0.17)	p=0.0003
	75 μg	ITT129/FAS124/103			-1.29	-0.41	95%CI (-0.61,-0.22)	p<0.0001
	プラセボ	ITT143/FAS142/124			-0.88	NA		
	100 μg	327/315	第 2 投与期：4 週間	投与後 4 週時点 (FAS)	-0.421 (75/100 μg 群–0.306、50/100 μg 群–0.393、プラセボ/100 μg 群 –0.541)	NA		

試験番号 開発相	投与群	登録時/完了時の群別被験者数	試験期間	評価週又は評価時点	平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量	平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量 プラセボとの群間差（95%CI）p 値		
CS29 第Ⅱ相	10 μg	割付 163/ITT155/144	第 1 投与期：4 週間	投与後 4 週時点 (ITT)	-0.83	0.010	95%CI (-0.221, 0.242)	p=0.9303
	25 μg	割付 158/ITT152/148			-1.00	-0.120	95%CI (-0.353, 0.112)	p=0.3104
	50 μg	割付 158/ITT148/138			-1.18	-0.277	95%CI (-0.511, -0.042)	p=0.0207
	100 μg	割付 160/ITT146/135			-1.43	-0.613	95%CI (-0.848, -0.378)	p<0.0001
	プラセボ	割付 160/ITT156/145			-0.86	NA		
	10 μg	ITT135+31/107+25	第 2 投与期：6 ヵ月間	投与後 5 ヵ月時点	-1.31	NA		
	25 μg	ITT135+37/120+32			-1.56	NA		
	50 μg	ITT132+34/120+29			-1.65	NA		
	100 μg	ITT127+34/107+26			-1.95	NA		
CS31 第Ⅲ相	10 μg	ITT155/-[d]	FE 99202 6 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月	投与後 92～96 週時点 (10 μg は 投与後 52～56 週時点)	-1.79	NA		
	25 μg	ITT152/E1.58[e]			-1.39	NA		
	50 μg	ITT148/E1.59			-1.91	NA		
	100 μg	ITT146/E1.53			-2.09	NA		

表 2.7.3.7-3　N-QoL 質問票

この 4 週間に、夜間、尿をするために起きなければならなかったことによって、以下のことがどの程度ありましたか？		
1	翌日、ものごとに集中することが難しかった	毎日 4 ほぼ毎日 3 ときどき 2 まれに 1 全くなかった 0
2	翌日、全般的に活力の低下を感じた	
3	日中、昼寝が必要であった	
4	翌日、ものごとがはかどらなかった	
5	楽しい活動（余暇活動など）に参加することが減った	
6	水分をいつ、どのくらい飲むかについて気を使わなければならなくなった	
7	夜、十分な睡眠をとることが難しかった	
この 4 週間に、以下のことがどの程度ありましたか？		
8	夜間、尿をするために起きなければならないので、家族や同居者に迷惑をかけているのではないかと気になった	非常に 4 かなり 3 中くらい 2 少し 1 全くなかった 0 家族や同居者はいない 9
9	夜間、尿をするために起きなければならないことで、頭がいっぱいになった	
10	今後、この状態がさらに悪くなることが心配だった	
11	この状態（夜間、尿をするために起きなければならないこと）に対する有効な治療法がないことが心配だった	
12	全体として、この 4 週間に、夜間、尿をするために起きなければならないことは、どれくらい煩わしかったですか	
13	全体として、夜間、尿をするために起きなければならないことは、どれくらい日常生活を妨げていますか	全くない 0～非常にある 10 の 10 段階評価

表 2.7.3.7-4　睡眠評価尺度

あなたは今どのように感じていますか？ On a scale from very tired to wide awake, how do you feel right now?	とても疲れている very tired1～目がさえている wide awake10 の 10 段階評価
目覚めの良さはいかがでしたか？ Rate how refreshed you feel now	悪い poor1～良い excellent10 の 10 段階評価
昨夜の寝心地はいかがでしたか？ Rate the quality of your sleep last night	悪い poor1～良い excellent10 の 10 段階評価

表 2.7.3.7-5　ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）

過去 1 ヵ月間における、あなたの通常の睡眠の習慣についておたずねします。過去 1 ヵ月間について大部分の日の昼と夜を考えて、以下の質問項目にできる限り正確にお答えください。		
1	過去 1 ヵ月間において、通常何時ごろ寝床につきましたか？	時刻
2	過去 1 ヵ月間において、寝床についてから眠るまでにどれくらい時間を要しましたか？	時間
3	過去 1 ヵ月間において、通常何時ごろ起床しましたか？	時刻
4	過去 1 ヵ月間において、実際の睡眠時間は何時間くらいでしたか？これは、あなたが寝床の中にいた時間とは異なる場合があるかもしれません。	時間
5	過去 1 ヵ月間において、どれくらいの頻度で、以下の理由のために睡眠が困難でしたか？最もあてはまるものを 1 つ選んでください。	
5a	寝床についてから 30 分以内に眠ることができなかったから。	なし 0 1 週間に 1 回未満 1 1 週間に 1-2 回 2 1 週間に 3 回以上 3
5b	夜間または早朝に目が覚めたから。	
5c	トイレに起きたから。	
5d	息苦しかったから。	
5e	咳が出たり、大きないびきをかいたから。	
5f	ひどく寒く感じたから。	
5g	ひどく熱く感じたから。	
5h	悪い夢をみたから。	
5i	痛みがあったから。	
5j	上記以外の理由	
6	過去 1 ヵ月間において、ご自分の睡眠の質を全体としてどのように評価しますか。	非常によい 0 かなりよい 1 かなりわるい 2 非常にわるい 3
7	過去 1 ヵ月間において、どのくらいの頻度で、眠るために薬を服用しましたか（医師から処方された薬あるいは薬屋で買った薬）？	なし 0 1 週間に 1 回未満 1 1 週間に 1-2 回 2 1 週間に 3 回以上 3
8	過去 1 ヵ月間において、どれくらいの頻度で、車の運転や食事中、その他の社会活動中に、眠くて起きていられなくなりましたか？	
9	過去 1 ヵ月間において、物事をやり遂げるために必要な意欲を持続するのに、どのくらい問題がありましたか？	全く問題なし 0 ほんのわずかだけ問題があった 1 いくらか問題があった 2 非常に大きな問題があった 3
10	家族や同居人はいますか？	家族・同居人はいない 1 家族・同居人がおり、寝室は別 2 家族・同居人がおり、寝室は同じで寝床は別 3 家族・同居人がおり、寝室は同じで寝床も同じ 4
家族・同居人がいると答えられた方のみお答えください。ご家族または同居されている方に、過去 1 ヵ月間のあなた自身のことについてお聞きになり、以下の該当する項目を○で囲んでく ださい。		
10a	大きないびきをかいていた。	なし 0

10b眠っている間に、しばらく呼吸が止まることがあった。	1 週間に 1 回未満	1
10c眠っている間に、足がピクンとする動きがあった。	1 週間に 1-2 回	2
10d眠っている途中で、ねぼけたり混乱することがあった。	1 週間に 3 回以上	3
10e 上記以外		

表 2.7.3.7-6　不眠重症度指数

過去 2 週間の睡眠パターン			
1	寝つきの困難	ない	0
2	睡眠維持の困難	軽い	1
3	朝、目が覚めるのが早すぎるという問題	中程度 重い 深刻	2 3 4
4	あなたは現在の睡眠パターンにどの程度、満足／不満足ですか？	非常に満足 満足 どちらでもない 不満足 非常に不満足	0 1 2 3 4
5	あなたは自分の睡眠の問題が、あなたの日中の機能（例えば、 日中の疲労、仕事/日常の雑務の能力、集中力、記憶、気分）をどの程度妨げていると考えますか？	全く妨げていない 少し妨げている いくらか妨げている とても妨げている 極めて多く妨げている	1 2 3 4 5
6	他の人から見たら、睡眠の問題があなたの生活の質を妨げている程度はどのくらいだと思いますか？	全く顕著でない 少し顕著 いくらか顕著 とても顕著 極めて顕著	1 2 3 4 5
7	あなたは現在の睡眠の問題が、どの程度、心配/不快ですか？	全く心配でない 少し心配 いくらか心配 とても心配 極めて心配	1 2 3 4 5

表 2.7.3.7-7　Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度

この夜間の排尿回数について、どの程度煩わしいと感じていますか？	全く感じない わずかに感じる ある程度感じる かなり感じる 非常に感じる	0 1 2 3 4

表 2.7.3.7-8　WPAI 質問票

1	現在、お勤めしていますか？（報酬を伴う仕事をしている）　（「いいえ」の場合は、「いいえ」に□をつけ、質問 6 にお進みください。）この夜間の排尿回数について、どの程度煩わしいと感じていますか？	はい、いいえで回答
2	過去 7 日間、健康上の問題により、何時間ぐらい仕事を休みましたか？健康上の問題が原因で体調が悪くて休んだ時間、遅刻・早退をした時間などは全て含めてください。この調査に参加するために休んだ時間は含めません。	時間
3	過去 7 日間、休日や祝日、またこの調査に参加するために休んだ時間など、健康上の問題以外の理由で何時間ぐらい仕事を休みましたか？	時間
4	過去 7 日間、実際に働いたのは何時間ですか？（「0 時間」の場合は、質問 6 にお進みください。）	時間
5	過去 7 日間、仕事をしている間、健康上の問題がどれくらい生産性に影響を及ぼしましたか？	健康上の問題は仕事に影響を及ぼさなかった 0～健康上の問題は完全に仕事の妨げになった 10 の 10 段階評価
6	過去 7 日間、健康上の問題がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？	健康上の問題は日常の諸活動に影響を及ぼさなかった 0～健康上の問題は完全に日常の諸活動の妨げになった 10 の 10 段階評価

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 9
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 11
2.7.4.1.1.3 安全性の解析対象集団 12
2.7.4.1.1.4 併合解析 13
2.7.4.1.1.5 層別解析 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1 国内第II相試験（4週評価） 13
2.7.4.1.2.2 国内後期第II相及び第III相試験（12週評価併合解析） 13
2.7.4.1.2.3 国内第III相試験（52週評価併合解析） 14
2.7.4.1.2.4 海外第III相試験 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.1.3.1 国内第II相試験（4週評価） 14
2.7.4.1.3.2 国内後期第II相及び第III相試験（12週評価併合解析） 15
2.7.4.1.3.3 国内第III相試験（52週評価併合解析） 17
2.7.4.1.3.4 海外第III相試験 17
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.2 死亡 33
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 33
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 40
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 48
2.7.4.3 臨床検査値の評価 49
2.7.4.3.1 血清Na値の評価 49
2.7.4.3.1.1 国内第II相試験（4週評価） 49
2.7.4.3.1.2 国内後期第II相及び第III相試験（12週評価併合解析）（併合安全性対象集団） 51
2.7.4.3.1.3 国内第III相試験（52週評価併合解析） 54
2.7.4.3.1.4 国内の全試験を通した血清Na値の分布 57
2.7.4.3.1.5 海外第III相試験 62
2.7.4.3.2 臨床検査値の評価（血清Na値を除く） 63
2.7.4.3.2.1 国内第II相試験（4週評価） 63
2.7.4.3.2.2 国内後期第II相及び第III相試験（12週評価併合解析） 63
2.7.4.3.2.3 国内第III相試験（52週評価併合解析） 63
2.7.4.3.2.4 海外第III相試験 64
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 65
2.7.4.4.1 国内第II相試験（4週評価） 65
2.7.4.4.2 国内後期第II相及び第III相試験（12週評価） 65
2.7.4.4.3 国内第III相試験（52週評価） 65

2.7.4.4.4 海外第III相試験 65
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 66
2.7.4.5.1 内因性要因 66
2.7.4.5.1.1 年齢 66
2.7.4.5.1.2 性別 77
2.7.4.5.1.3 高齢者 78
2.7.4.5.1.4 腎機能障害のある患者 78
2.7.4.5.2 外因性要因 78
2.7.4.5.3 薬物相互作用 78
2.7.4.5.3.1 チアジド系利尿薬、ループ利尿薬 79
2.7.4.5.3.2 副腎皮質ステロイド製剤 79
2.7.4.5.3.3 ロペラミド 79
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 79
2.7.4.5.5 過量投与 79
2.7.4.5.6 薬物乱用 80
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 80
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 80
2.7.4.6 国内第III相試験（000131）の割付エラー85例を含めた安全性（併合安全性解析対象集団B） 81
2.7.4.6.1 併合安全性解析対象集団B 81
2.7.4.6.2 有害事象及び副作用 81
2.7.4.6.3 重篤な有害事象 81
2.7.4.6.4 その他の重要な有害事象 82
2.7.4.6.5 器官別又は症候群別有害事象 82
2.7.4.6.6 臨床検査値 82
2.7.4.6.6.1 血清Na値 82
2.7.4.6.6.2 血清Na値を除く臨床検査値 82
2.7.4.6.7 バイタルサイン 83
2.7.4.7 国内第III相試験（000131）の割付エラー85例を含めた安全性（併合安全性解析対象集団C） 84
2.7.4.7.1 併合安全性解析対象集団C 84
2.7.4.7.2 有害事象及び副作用 84
2.7.4.7.3 重篤な有害事象 85
2.7.4.7.4 その他の重要な有害事象 85
2.7.4.7.5 器官別又は症候群別有害事象 85
2.7.4.7.6 臨床検査値 86
2.7.4.7.6.1 血清Na値 86
2.7.4.7.6.2 血清Na値を除く臨床検査値 86
2.7.4.7.7 バイタルサイン 86
2.7.4.8 市販後データ 86
2.7.4.9 海外試験のデスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性（参考資料） 87
2.7.4.9.1 FE 992026 CS29試験 87

2.7.4.9.2 FE 992026 CS31試験 88

2.7.4.10 付録 89
2.7.4.10.1 曝露状況 89
2.7.4.10.2 有害事象の概要 89
2.7.4.10.3 有害事象及び副作用 89
2.7.4.10.3.1 国内第II相試験（4週評価） 89
2.7.4.10.3.2 国内後期第II相及び第III相試験（12週評価併合解析） 93
2.7.4.10.3.3 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） 100
2.7.4.10.3.4 全試験を通した有害事象及び副作用 110
2.7.4.10.4 血清Na値の層別分布 122
2.7.4.10.4.1 国内第II相試験（4週評価） 122
2.7.4.10.4.2 国内後期第II相及び第III相試験（12週評価併合解析） 124
2.7.4.10.4.3 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） 126

2.7.4.11 付録（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B） 128
2.7.4.11.1 曝露状況 128
2.7.4.11.2 有害事象の概要 128
2.7.4.11.3 有害事象及び副作用 129
2.7.4.11.3.1 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B） 129
2.7.4.11.3.2 全試験を通した有害事象及び副作用 139
2.7.4.11.4 重篤な有害事象 151
2.7.4.11.4.1 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B） 151
2.7.4.11.5 他の重要な有害事象 152
2.7.4.11.5.1 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B） 152
2.7.4.11.6 器官別又は症候群別有害事象 153
2.7.4.11.6.1 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B） 153
2.7.4.11.7 臨床検査値 153
2.7.4.11.7.1 血清Na値 153
2.7.4.11.7.2 血清Na値の層別分布 155

2.7.4.12 付録（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C） 158
2.7.4.12.1 曝露状況 158
2.7.4.12.2 有害事象の概要 158
2.7.4.12.3 有害事象及び副作用 159
2.7.4.12.3.1 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C） 159
2.7.4.12.3.2 全試験を通した有害事象及び副作用 169
2.7.4.12.4 重篤な有害事象 181
2.7.4.12.4.1 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C） 181
2.7.4.12.5 他の重要な有害事象 182
2.7.4.12.5.1 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C） 182
2.7.4.12.6 器官別又は症候群別有害事象 184
2.7.4.12.6.1 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C） 184
2.7.4.12.7 臨床検査値 184
2.7.4.12.7.1 血清Na値 184

2.7.4.12.7.2　血清Na値の層別分布 186

2.7.4.13　付録（中止例、死亡例） 189

2.7.4.14　参考文献 190

表の目次

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧 10
表 2.7.4.1-2　安全性解析対象集団の内訳 13
表 2.7.4.1-3　人口統計学的特性及びその他の特性（4 週評価）（安全性解析対象集団） 15
表 2.7.4.1-4　人口統計学的特性及びその他の特性（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団） 16
表 2.7.4.1-5　人口統計学的特性及びその他の特性（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C） 17
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（4 週評価）（安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.2-3　有害事象の概要（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A） 20
表 2.7.4.2-4　有害事象の概要（海外第III相試験：FE 992026 CS40）（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.2-5　有害事象の概要（海外第III相試験：FE 992026 CS41）第 1 投与期（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（海外第III相試験：FE 992026 CS41）第 2 投与期（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.2-7　有害事象の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.2-8　副作用の発現率（FE 992026 CS36）（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.2-9　発現率 2%以上の有害事象（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.2-10　発現率 1%以上の副作用（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-11　発現率 2%以上の有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A） 29
表 2.7.4.2-12　発現率 1%以上の副作用（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A） 30
表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象（12 週評価併合解析）（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象一覧（12 週評価併合解析）（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A） 36
表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象一覧（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A） 37
表 2.7.4.2-17　重篤な有害事象（FE 992026 CS40）（安全性解析対象集団） 38
表 2.7.4.2-18　重篤な有害事象一覧（FE 992026 CS40） 38
表 2.7.4.2-19　重篤な有害事象（FE 992026 CS41）：第 1 投与期 39
表 2.7.4.2-20　重篤な有害事象一覧（FE 992026 CS41）：第 1 投与期 39
表 2.7.4.2-21　重篤な有害事象（FE 992026 CS41）：第 2 投与期 40
表 2.7.4.2-22　重篤な有害事象一覧（FE 992026 CS41）：第 2 投与期 40
表 2.7.4.2-23　中止に至った有害事象（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-24　中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A） 44
表 2.7.4.2-25　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（4 週評価）（安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4.2-26　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団） 46
表 2.7.4.2-27　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A） 47
表 2.7.4.3-1　血清 Na 値の分布（4 週評価）（安全性解析対象集団） 50

表 2.7.4.3-2　血清 Na 値 135 mmol/L 未満に至った時期（4 週評価）（安全性解析対象集団）.....51
表 2.7.4.3-3　血清 Na 値の分布（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....52
表 2.7.4.3-4　血清 Na 値 135 mmol/L 未満に至った時期（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....53
表 2.7.4.3-5　血清 Na 値 130 mmol/L 未満に至った時期（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....53
表 2.7.4.3-6　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）.....55
表 2.7.4.3-7　血清 Na 値 135 mmol/L 未満に至った時期（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....56
表 2.7.4.3-8　血清 Na 値 130 mmol/L 未満に至った時期（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....57
表 2.7.4.3-9　血清 Na 値の分布（全試験）.....58
表 2.7.4.5-1　年齢別（65 歳未満）の発現率 2%以上の有害事象（4 週評価）（安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.4.5-2　年齢別（65 歳以上）の発現率 2%以上の有害事象（4 週評価）（安全性解析対象集団）.....68
表 2.7.4.5-3　年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の発現率 1%以上の副作用（4 週評価）（安全性解析対象集団）.....69
表 2.7.4.5-4　年齢別（65 歳未満）の発現率 2%以上の有害事象（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....70
表 2.7.4.5-5　年齢別（65 歳以上）の発現率 2%以上の有害事象（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....71
表 2.7.4.5-6　年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の発現率 1%以上の副作用（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....72
表 2.7.4.5-7　年齢別（65 歳未満）の発現率 2%以上の有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....73
表 2.7.4.5-8　年齢別（65 歳以上）の発現率 2%以上の有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....74
表 2.7.4.5-9　年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の発現率 1%以上の副作用（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....75
表 2.7.4.5-10　性別の有害事象及び副作用発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）.....77
表 2.7.4.5-11　性別の有害事象及び副作用発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....77
表 2.7.4.5-12　性別の有害事象及び副作用発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....78
表 2.7.4.10-1　投与期間別曝露量（全試験）（併合安全性解析対象集団 C）.....89
表 2.7.4.10-2　有害事象の概要（全試験）（併合安全性解析対象集団 A）.....89
表 2.7.4.10-3　有害事象の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）.....90
表 2.7.4.10-4　副作用の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）.....92
表 2.7.4.10-5　有害事象の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....93
表 2.7.4.10-6　副作用の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）.....98
表 2.7.4.10-7　有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....100
表 2.7.4.10-8　副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）.....108
表 2.7.4.10-9　有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）.....110
表 2.7.4.10-10 副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）.....119
表 2.7.4.10-11 血清 Na 値の層別分布（4 週評価）：女性.....122

表 2.7.4.10-12 血清 Na 値の層別分布（4 週評価）：男性 123
表 2.7.4. 10-13　血清 Na 値の層別分布（12 週評価併合解析）：女性 124
表 2.7.4.10-14 血清 Na 値の層別分布（12 週評価併合解析）：男性 125
表 2.7.4.10-15 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）：女性 126
表 2.7.4.10-16 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）：男性 127
表 2.7.4.11-1　投与期間別曝露量 128
表 2.7.4.11-2　有害事象の概要（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B） 128
表 2.7.4.11-3　有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B） 129
表 2.7.4.11-4　副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B） 137
表 2.7.4.11-5　有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B） 139
表 2.7.4.11-6　副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B） 148
表 2.7.4.11-7　重篤な有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B） 151
表 2.7.4.11-8　中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B） 152
表 2.7.4.11-9　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B） 153
表 2.7.4.11-10 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 B） 154
表 2.7.4.11-11 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）：女性 155
表 2.7.4.11-12 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）：男性 156
表 2.7.4.12-1　投与期間別曝露量 158
表 2.7.4.12-2　有害事象の概要（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C） 158
表 2.7.4.12-3　有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C） 159
表 2.7.4.12-4　副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C） 167
表 2.7.4.12-5　有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C） 169
表 2.7.4.12-6　副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C） 178
表 2.7.4.12-7　重篤な有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C） 181
表 2.7.4.12-8　中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C） 182
表 2.7.4.12-9　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C） 184
表 2.7.4.12-10 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 C） 185
表 2.7.4.12-11 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）：女性 186
表 2.7.4.12-12 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）：男性 187
表 2.7.4.13-1　試験別の中止例：比較対照試験 189
表 2.7.4.13-2　死亡例一覧 190

図の目次

図 2.7.4.3-1　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（全試験）（併合安全性解析対象集団 A） 59
図 2.7.4.3-2　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（25 μg） 59
図 2.7.4.3-3　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（50 μg） 60
図 2.7.4.3-4　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移 60
図 2.7.4.3-5　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移 61
図 2.7.4.3-6　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移 61
図 2.7.4.3-7　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移 62
図 2.7.4.11-1　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（全試験）（併合安全性解析対象集団 B） 157
図 2.7.4.12-1　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（全試験）（併合安全性解析対象集団 C） 188

略号

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
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activies	ICH 国際医薬用語集
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

デスモプレシン口腔内崩壊錠の主要な安全性は、国内で夜間頻尿患者を対象に実施した 6 試験（FE 992026 CS36、000029、000030、000129、000130、000131）及び海外で夜間頻尿患者を対象に実施した 2 試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）から評価した。

国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、男性及び女性の夜間頻尿患者を対象に 100、50、25、10 μg 又はプラセボを単回投与時の薬力学の検討及び 4 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。国内後期第Ⅱ相試験（000029）で女性の夜間頻尿患者を対象に 25、10 μg 又はプラセボを、国内後期第Ⅱ相試験（000030）で男性の夜間頻尿患者を対象に 50、25 μg 又はプラセボを、それぞれ 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。国内第Ⅲ相試験（000129）で女性の夜間頻尿患者を対象に 25 μg 又はプラセボを、国内第Ⅲ相試験（000130）で男性の夜間頻尿患者を対象に本剤 50、25 μg 又はプラセボを、それぞれ 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。長期投与試験（000131）では 000129 試験又は 000130 試験を完了した被験者及び新たに組入れた夜間頻尿患者を対象に女性に 25 μg、男性に 25、50 μg を 40 週～1 年投与した際の安全性及び長期有効性を検討した。

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40、FE 992026 CS41）は、無作為化二重盲検群間比較試験として計画し、FE 992026 CS40 試験では女性の夜間頻尿患者を対象に 25 μg 又はプラセボを用いて、FE 992026 CS41 試験では、男性夜間頻尿患者を対象に、第 1 投与期に 75、50 μg 又はプラセボを 12 週間投与後、第 2 投与期に 100 μg を 4 週間投与した。

本剤の安全性を評価するに際し、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）の 2 試験及び国内第Ⅲ相試験（000129、000130）の 2 試験については、試験デザインが類似していることから、データを併合解析して投与期間 12 週間の安全性として提示した。また、国内第Ⅲ相試験（000131）は、新たに組入れた患者もいるが、主に国内第Ⅲ相試験（000129、000130）から移行した被験者からなる長期投与試験であることから、国内第Ⅲ相試験 2 試験を含めた併合解析により最長 52 週間の安全性として提示した。なお、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 投与期を投与期間 4 週間の安全性として別に記載した。

各試験の安全性の結果は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示した。

デスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性評価の対象とした試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。試験デザインの詳細は［2.7.3 臨床的有効性の概要］及び［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧

実施地域	試験番号 開発相	対象	デザイン	投与期間	用量	被験者数	実施状況	資料番号
国内	FE 992026 CS36 第Ⅱ相	夜間頻尿患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	第 1 投与期：単回 第 2 投与期：4 週間	10 μg 25 μg 50 μg 100 μg プラセボ	139	完了	5.3.5.1-1
国内	000029 後期第Ⅱ相	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	10 μg 25 μg プラセボ	178	完了	5.3.5.1-2
国内	000030 後期第Ⅱ相	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25 μg 50 μg プラセボ	183	完了	5.3.5.1-3
国内	000129 第Ⅲ相	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25 μg プラセボ	190	完了	5.3.5.1-4
国内	000130 第Ⅲ相	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25 μg 50 μg プラセボ	342	完了	5.3.5.1-5
国内	000131 第Ⅲ相	夜間頻尿患者	非盲検*、多施設共同 *:000130 試験からの継続例は二重盲検	40 週間及び 1 年間	女性 25 μg 男性 25 μg 50 μg	503	完了	5.3.5.2-1
海外	FE 992026 CS40 第Ⅲ相	夜間頻尿女性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	12 週間	25 μg プラセボ	268	完了	5.3.5.1-6
海外	FE 992026 CS41 第Ⅲ相	夜間頻尿男性患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	第 1 投与期：12 週間 第 2 投与期：4 週間	50 μg 75 μg プラセボ 100 μg	395	完了	5.3.5.1-7
海外	FE 992026 CS29 第Ⅱ/Ⅲ相	夜間頻尿患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	第 1 投与期：4 週間 第 2 投与期：1-6 ヵ月間	10 μg 25 μg 50 μg 100 μg プラセボ	799	完了	5.3.5.1-8
海外	FE 992026 CS31 第Ⅲ相	夜間頻尿患者	非盲検、多施設共同	FE 992026 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月	10 μg 25 μg 50 μg 100 μg	1023	完了	5.3.5.2-2

被験者数：安全性解析対象集団の被験者数

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

評価試験の安全性は、被験者に認められた有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見の評価により収集した。

有害事象は、治験責任（分担）医師が、同意取得から最終規定観察日までの治験期間を通じて、被験者の状態を観察し、有害事象名、発現日、重症度、治験薬との因果関係、治験薬に関する処置、転帰日及び転帰、重篤性について記録した。

全ての有害事象は、治験開始時点の最新バージョンの国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、本申請では MedDRA Version20.1 を用いた。本 CTD で使用する有害事象の器官分類には MedDRA 器官別大分類（SOC）を用い、有害事象名は基本語（PT）を用いて集計した。

有害事象の重症度は、高度、中等度、軽度で治験責任（分担）医師が評価した。臨床検査値異常の重症度について、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、有害事象共通用語規準（CTCAE） v3.0 日本語訳、国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）では CTCAE v4.0 日本語訳を参考に判定した。CTCAE に記載されていない臨床検査値異常については、治験責任（分担）医師が臨床的判断により軽度、中等度、高度に分類した。

因果関係の判定は、国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では、「なし」、「多分なし」、「可能性あり」、「あり」の 4 段階で判定し、「可能性あり」及び「あり」と判定された事象を副作用として集計した。国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）、国内第Ⅲ相試験（000129、000130、000131）では「否定できる」、「否定できない」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判定された事象を副作用として集計した。

被験者に同じ有害事象が複数回発現し、その間に有害事象が回復していた場合には、別個の有害事象として記録し集計した。有害事象が回復せずに重症度が悪化した場合は、1 つの有害事象として、最も重度の重症度や、最も長い期間を用いて集計した。

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。

2.7.4.1.1.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下に該当する治験に参加している被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損異常を来すもの
- その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

2.7.4.1.1.2.3 重要な有害事象

デスモプレシンに関連した既知の副作用である低ナトリウム血症は特に留意及び対応すべき有害事象であり、治験責任（分担）医師は、被験者の血清 Na 値が低い場合（≤130 mmol/L）は再検査し、血清 Na 値を入念にモニタリングし、臨床的に意義ありと判定した血清 Na 値の低下は有害事象として報告した。MedDRA PT の「低ナトリウム血症」及び「血中ナトリウム減少」を重要な有害事象と定義した。

国内後期第Ⅱ相試験（000029、000030）及び国内第Ⅲ相試験（000129、000130、000131）では、血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった場合、当該被験者の治験を中止し、重篤な有害事象として取り扱った。国内第Ⅱ相試験（FE 992026 CS36）では血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった場合、当該被験者の治験を中止した。

2.7.4.1.1.2.4 国内第Ⅲ相試験（000131）における割付エラーに伴う安全性評価

国内第Ⅲ相試験（000131）において割付エラーが発生し、000131 試験に参加した 503 例の被験者のうち 85 例で、当初の計画と異なる用量の治験薬の投与が行われた。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）について、安全性は次の 3 通りの方法で集計し評価した。

A：85 例を除外した集計

B：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）

C：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）

2.7.4.1.1.3 安全性の解析対象集団

評価試験の安全性は、治験薬が少なくとも 1 回投与され、かつ安全性評価が少なくとも 1 回行われた全ての被験者を安全性解析対象集団とした。本剤の安全性については、4 週間、12 週間及び 52 週間で評価したが、52 週間評価については 3 通りの方法で評価した［2.7.4.1.1.2.4 国内第Ⅲ相試験（000131）における割付エラーに伴う安全性評価］。各安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-2 に示した。

表 2.7.4.1-2　安全性解析対象集団の内訳

	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	25/50 μg	50/25 μg	100 μg	合計
4 週間安全性解析対象集団	23	23	22	22	-	-	23	90
12 週間併合安全性解析対象集団	339	63	326	162	-	-	-	551
52 週間併合安全性解析対象集団 A	215	-	337	157	0	0	-	494
52 週間併合安全性解析対象集団 B	215	-	379	200	0	0	-	579
52 週間併合安全性解析対象集団 C	215	-	337	157	42	43	-	579

2.7.4.1.1.4　併合解析

国内第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 試験は、試験デザインが類似していることから、データを併合解析して投与期間 12 週間の安全性として提示した。また、国内第Ⅲ相試験（000131）は、新たに組入れた患者もいるが、主に国内第Ⅲ相試験（000129、000130）から移行した患者からなる長期投与試験であることから、国内第Ⅲ相試験 2 試験を含めて併合解析により投与期間 52 週間の安全性として提示した。

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ため、52 週間の安全性評価は 3 通りの安全性解析対象集団を用いて提示した［2.7.4.1.1.2.4 国内第Ⅲ相試験（000131）における割付エラーに伴う安全性評価］。

また、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るため、投与期間 4 週間の安全性として別に記載した。

2.7.4.1.1.5　層別解析

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）、国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）の安全性評価の層別解析は性別及び年齢層別（65 歳以上、65 歳未満）で実施した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

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。

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

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。

2.7.4.1.2.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

50 μg 群 157 例、25 μg 群 337 例、25/50 μg 群 42 例、50/25 μg 群 43 例が最長 52 週間、プラセボ群 215 例が最長 12 週間、治験薬を 1 日 1 回投与された。治験薬を 6 ヵ月（24 週±1 週）以上投与された被験者は 475 例、12 ヵ月（52 週±1 週）以上投与された被験者は 288 例であった。

2.7.4.1.2.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験では、25 μg 群 135 例、プラセボ群 126 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 12 週間の被験者は 25 μg 群で 119 例、プラセボ群で 114 例であった。

FE 992026 CS41 試験では、第 1 投与期では治験薬を 1 日 1 回 12 週間、第 2 投与期では 1 日 1 回 4 週間投与した。第 1 投与期で 12 週間投与された被験者は、75 μg 群 103 例、50 μg 群 100 例、プラセボ群 124 例、第 2 投与期で 4 週間投与された被験者は、75/100 μg 群 98 例、50/100 μg 群 97 例、プラセボ /100 μg 群 120 例であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-3 に示した。

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。

表 2.7.4.1-3　人口統計学的特性及びその他の特性（4 週評価）（安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=23)	10 μg (N=23)	25 μg (N=22)	50 μg (N=22)	100 μg (N=23)	合計 (N=90)
年齢						
N	23	23	22	22	23	90
Mean	64.26	67	65.55	65.23	65.61	65.86
SD	6.405	5.625	5.998	7.05	5.475	5.994
年齢区分, N (%)						
<65 歳	12 (52.2)	8 (34.8)	10 (45.5)	10 (45.5)	11 (47.8)	39 (43.3)
≥65 歳	11 (47.8)	15 (65.2)	12 (54.5)	12 (54.5)	12 (52.2)	51 (56.7)
計	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	90 (100.0)
性別, N (%)						
男性	11 (47.8)	11 (47.8)	11 (50.0)	11 (50.0)	11 (47.8)	44 (48.9)
女性	12 (52.2)	12 (52.2)	11 (50.0)	11 (50.0)	12 (52.2)	46 (51.1)
計	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	90 (100.0)
体重 (kg)						
N	23	23	22	22	23	90
Mean	61.85	58.17	61.22	59.15	60.25	59.69
SD	12.596	11.692	9.507	8.261	11.572	10.278
既往歴, N (%)						
Yes	17 (73.9)	15 (65.2)	10 (45.5)	13 (59.1)	11 (47.8)	49 (54.4)
No	6 (26.1)	8 (34.8)	12 (54.5)	9 (40.9)	12 (52.2)	41 (45.6)
計	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	90 (100.0)
併用薬, N (%)						
Yes	19 (82.6)	14 (60.9)	16 (72.7)	17 (77.3)	14 (60.9)	61 (67.8)
No	4 (17.4)	9 (39.1)	6 (27.3)	5 (22.7)	9 (39.1)	29 (32.2)
計	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	90 (100.0)
eGFR グループ 1, N (%)						
61-89	17 (81.0)	14 (82.4)	17 (89.5)	12 (70.6)	15 (78.9)	58 (80.6)
≥90	4 (19.0)	3 (17.6)	2 (10.5)	5 (29.4)	4 (21.1)	14 (19.4)
計	21 (100.0)	17 (100.0)	19 (100.0)	17 (100.0)	19 (100.0)	72 (100.0)

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 3.1］から引用

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

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-4 に示した。

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。

表 2.7.4.1-4　人口統計学的特性及びその他の特性（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=339)	女性 10 µg (N=63)	25 µg (N=326)	男性 50 µg (N=162)	合計 (N=551)
年齢					
N	339	63	326	162	551
Mean	60.37	57.48	61.72	62.76	61.54
SD	13.148	12.806	12.831	11.782	12.6
年齢区分, N (%)					
<65 歳	190 (56.0)	41 (65.1)	176 (54.0)	76 (46.9)	293 (53.2)
≥65 歳	149 (44.0)	22 (34.9)	150 (46.0)	86 (53.1)	258 (46.8)
計	339 (100.0)	63 (100.0)	326 (100.0)	162 (100.0)	551 (100.0)
性別, N (%)					
男性	180 (53.1)		181 (55.5)	162 (100.0)	343 (62.3)
女性	159 (46.9)	63 (100.0)	145 (44.5)		208 (37.7)
計	339 (100.0)	63 (100.0)	326 (100.0)	162 (100.0)	551 (100.0)
体重 (kg)					
N	339	63	326	162	551
Mean	60.99	53.74	61.64	66.27	62.1
SD	11.427	9.078	12.908	9.767	12.204
身長(m)					
N	339	63	326	162	551
Mean	1.62	1.57	1.62	1.68	1.63
SD	0.084	0.056	0.087	0.054	0.083
BMI (kg/m^2)					
N	339	63	326	162	551
Mean	23.05	21.98	23.26	23.42	23.16
SD	3.484	3.77	3.899	2.936	3.646
既往歴, N (%)					
Yes	273 (80.5)	63 (100.0)	250 (76.7)	141 (87.0)	454 (82.4)
No	66 (19.5)		76 (23.3)	21 (13.0)	97 (17.6)
計	339 (100.0)	63 (100.0)	326 (100.0)	162 (100.0)	551 (100.0)
併用薬, N (%)					
Yes	177 (52.2)	33 (52.4)	180 (55.2)	94 (58.0)	307 (55.7)
No	162 (47.8)	30 (47.6)	146 (44.8)	68 (42.0)	244 (44.3)
計	339 (100.0)	63 (100.0)	326 (100.0)	162 (100.0)	551 (100.0)
eGFR グループ 1, N (%)					
61-89	274 (84.6)	39 (63.9)	260 (82.5)	136 (87.2)	435 (81.8)
≥90	50 (15.4)	22 (36.1)	55 (17.5)	20 (12.8)	97 (18.2)
計	324 (100.0)	61 (100.0)	315 (100.0)	156 (100.0)	532 (100.0)

N：被験者数　（10 µg は女性のみ、50 µg は男性のみ）
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 3.4］から引用

2.7.4.1.3.3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-5 に示した。実薬群（25、男性 50、男性 25/50 及び男性 50/25 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。

表 2.7.4.1-5　人口統計学的特性及びその他の特性（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

	プラセボ (N=215)	25 μg (N=337)	男性 50 μg (N=157)	男性 25/50 μg (N=42)	男性 50/25 μg (N=43)	合計 (N=579)
年齢 (歳)						
N	215	337	157	42	43	579
Mean	60.84	60.92	63.43	61.62	61.93	61.73
SD	12.984	12.36	11.587	12.063	10.126	12
年齢区分, N (%)						
<65 歳	115 (53.5)	187 (55.5)	71 (45.2)	24 (57.1)	23 (53.5)	305 (52.7)
≥65 歳	100 (46.5)	150 (44.5)	86 (54.8)	18 (42.9)	20 (46.5)	274 (47.3)
性別, N (%)						
男性	117 (54.4)	119 (35.3)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	361 (62.3)
女性	98 (45.6)	218 (64.7)	0	0	0	218 (37.7)
身長 (m)						
N	215	337	157	42	43	579
Mean	1.63	1.6	1.69	1.69	1.68	1.64
SD	0.085	0.079	0.059	0.074	0.058	0.084
体重 (kg)						
N	215	337	157	42	43	579
Mean	61.41	59.1	66.76	70.23	66.2	62.51
SD	11.382	11.888	10.374	10.476	9.603	11.945
BMI (kg/m^2)						
N	215	337	157	42	43	579
Mean	23.15	22.95	23.4	24.47	23.39	23.22
SD	3.545	3.915	3.143	2.883	2.872	3.596
民族, N (%)						
Not Hispanic or Latino	215 (100.0)	337 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	579 (100.0)
人種, N (%)						
Asian	215 (100.0)	337 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	579 (100.0)

N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 3.23］から引用

2.7.4.1.3.4　海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験は女性で構成され、FAS 261 例の平均年齢は 59.8 歳、65 歳未満が全体の 52%であった。平均身長は 1.62 m、平均体重は 80.1 kg、平均 BMI は 30.3 kg/m^2 であった。人口統計学的特性のいずれの項目も投与群間で特記すべき差は認められなかった。

FE 992026 CS41 試験は男性で構成され、第 1 投与期の FAS 385 例の平均年齢は 60.6 歳、65 歳未満が全体の 52%であった。平均身長は 1.77 m、平均体重は 92 kg、平均 BMI は 29.2 kg/m^2 であった。第 2 投与期の安全性解析対象集団 327 例の平均年齢は 60.2 歳、65 歳未満が全体の 53%であった。平均身長は 1.77 m、平均体重は 92 kg、平均 BMI は 29.2 kg/m^2 であった。第 1 投与期及び第 2 投与期で人口統計学的特性に差はなく、また、第 1 投与期及び第 2 投与期の人口統計学的特性のいずれの項目も投与群間で特記すべき差は認められなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）の有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

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）、副作用はそれぞれ 4.3%（1/23 例）、9.1%（2/22 例）、4.5%（1/22 例）、8.7%（2/23 例）、0%であった。高度の有害事象、中止に至った有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（4 週評価）（安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=23)			10 μg (N=23)			25 μg (N=22)			50 μg (N=22)			100 μg (N=23)			合計 (N=90)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	8	(34.8)	10	8	(34.8)	8	6	(27.3)	9	6	(27.3)	7	9	(39.1)	10	29	(32.2)	34
軽度の有害事象	8	(34.8)	10	8	(34.8)	8	5	(22.7)	8	6	(27.3)	6	9	(39.1)	10	28	(31.1)	32
中等度の有害事象	0			0			1	(4.5)	1	1	(4.5)	1	0			2	(2.2)	2
高度の有害事象	0			0			0			0			0			0		
副作用	0			2	(8.7)	2	1	(4.5)	1	2	(9.1)	2	1	(4.3)	1	6	(6.7)	6
関連のない有害事象	8	(34.8)	10	6	(26.1)	6	5	(22.7)	8	5	(22.7)	5	8	(34.8)	9	24	(26.7)	28
中止に至った有害事象	0			0			0			0			0			0		
重篤な有害事象	0			0			0			0			0			0		
死亡	0			0			0			0			0			0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「可能性あり」又は「あり」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.1］から引用

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）における有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

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）、副作用はそれぞれ 8.6%（14/162 例）、4.9%（16/326 例）、1.6%（1/63 例）、6.2%（21/339 例）、中止に至った有害事象はそれぞれ 2.5%（4/162 例）、2.5%（8/326 例）、3.2%（2/63 例）、1.5%（5/339 例）、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）、重篤な有害事象は 50 μg 群 2.5%

（4/162 例）、25 μg 群 0.6%（2/326 例）、プラセボ群 0.6%（2/339 例）であった。死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	97	(28.6)	133	19	(30.2)	26	126	(38.7)	183	43	(26.5)	61	188	(34.1)	270
軽度の有害事象	93	(27.4)	124	18	(28.6)	25	118	(36.2)	170	41	(25.3)	58	177	(32.1)	253
中等度の有害事象	7	(2.1)	8	1	(1.6)	1	10	(3.1)	11	1	(0.6)	1	12	(2.2)	13
高度の有害事象	1	(0.3)	1	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	2	3	(0.5)	4
副作用	21	(6.2)	23	1	(1.6)	1	16	(4.9)	19	14	(8.6)	15	31	(5.6)	35
関連のない有害事象	83	(24.5)	110	18	(28.6)	25	115	(35.3)	164	33	(20.4)	46	166	(30.1)	235
中止に至った有害事象	5	(1.5)	5	2	(3.2)	2	8	(2.5)	8	4	(2.5)	4	14	(2.5)	14
重篤な有害事象	2	(0.6)	2	0			2	(0.6)	2	4	(2.5)	4	6	(1.1)	6
死亡	0			0			0			0			0		

N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.4］から引用

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）におけるの有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示した。

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）、副作用はそれぞれ 12.1%（19/157 例）、8.9%（30/337 例）、5.1%（11/215 例）、中止に至った有害事象は、それぞれ 5.7%（9/157 例）、6.2%（21/337 例）、0.9%（2/215 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）、重篤な有害事象は、50 μg 群 1.9%（3/157 例）、25 μg 群 3.6%（12/337 例）であった。なお、併合安全性解析対象集団 A では死亡例はなかったが、本集団から除外された割付エラーが生じた 85 例のうち 1 例に死亡が報告された。000130 試験で 25 μg、000131 試験で 50 μg を投与された被験者であり、最終投与確認日の 4 日後に死亡した。自殺既遂であり治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要（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)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	190	(56.4)	421	81	(51.6)	169	271	(54.9)	590
軽度の有害事象	51	(23.7)	71	181	(53.7)	386	79	(50.3)	163	260	(52.6)	549
中等度の有害事象	3	(1.4)	3	27	(8.0)	30	4	(2.5)	4	31	(6.3)	34
高度の有害事象	0			5	(1.5)	5	1	(0.6)	2	6	(1.2)	7
副作用	11	(5.1)	12	30	(8.9)	42	19	(12.1)	21	49	(9.9)	63
因果関係が否定された有害事象	45	(20.9)	62	175	(51.9)	379	72	(45.9)	148	247	(50.0)	527
中止に至った有害事象	2	(0.9)	2	21	(6.2)	21	9	(5.7)	9	30	(6.1)	30
重篤な有害事象	0			12	(3.6)	12	3	(1.9)	3	15	(3.0)	15
死亡に至った有害事象	0			0			0			0		

N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.7］から引用

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS40）の有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に示した。

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）、副作用は、それぞれ 19%（26/135 例）及び 12%（15/126 例）であった。重篤な有害事象はプラセボ群で 2%（2/126 例）、25 μg 群では認められなかった。中止に至った有害事象の発現は 25 μg 群で 3%（4/135 例）、プラセボ群で 1%未満（1/126 例）であり、そのうち中止に至った副作用は 25 μg 群の 2%（3/135 例）であった。高度の有害事象は 25 μg 群で 1%未満（1/135 例）、プラセボ群で 2%（3/126 例）であった。死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の概要（海外第Ⅲ相試験：FE 992026 CS40）（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=126		女性 25 μg N=135	
	N (%)	E	N (%)	E
有害事象	57 (45%)	135	60 (44%)	120
死亡	0 (0%)	0	0 (0%)	0
重篤な有害事象	2 (2%)	2	0 (0%)	0
中止に至った有害事象	1 (<1%)	1	4 (3%)	4
高度の有害事象	3 (2%)	3	1 (<1%)	1
副作用	15 (12%)	27	26 (19%)	41
中止に至った副作用	0 (0%)	0	3 (2%)	3

N：被験者数、（女性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1.-6 EOT Table 7.1.1］から引用

海外第Ⅲ相試験（FE 992026 CS41）の有害事象の概要を表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示した。

第 1 投与期で、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）、副作用はそれぞれ 16%（20/122 例）、19%（23/119 例）、15%（22/143 例）であった。中止に至った有害事象は、それぞれ 6%（7/122 例）、3%（4/119 例）、5%（7/143 例）であり、そのうち中止に至った副作用は、それぞれ 75 μg 群で 4%（5/122 例）、50 μg 群 3%（4/119 例）、プラセボ群 3%（4/143 例）であった。重篤な有害事象は、それぞれ 4%（5/122 例）、3%（4/119 例）、プラセボ群で 1%未満（1/143 例）、高度の有害事象は、それぞれ 2%（2/122 例）、2%（2/119 例）、1%（2/143 例）であった。死亡は認められなかった。

第 2 投与期で、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）、副作用は 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。100 μg 群全体では、有害事象の発現率は 22%（72/327 例）、副作用の発現率は 7%（24/327 例）であった。

重篤な有害事象は、75/100 μg 群で 1%未満（1/102 例）、プラセボ/100 μg 群で 2%（2/124 例）であった。中止に至った有害事象は、75/100 μg 群で 2%（2/102 例）、プラセボ/100 μg 群で 2%（2/124 例）であり、全ての事象で治験薬との因果関係は否定されなかった。高度の有害事象は、75/100 μg 群で 1%未満（1/102 例）であった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の概要（海外第Ⅲ相試験：FE 992026 CS41）第 1 投与期（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=143		男性 50 μg N=119		男性 75 μg N=122	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
有害事象	58 (41%)	108	46 (39%)	81	49 (40%)	97
死亡	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
重篤な有害事象	1 (<1%)	1	4 (3%)	4	5 (4%)	5
中止に至った有害事象	7 (5%)	7	4 (3%)	4	7 (6%)	7
高度の有害事象	2 (1%)	2	2 (2%)	2	2 (2%)	4
副作用	22 (15%)	29	23 (19%)	33	20 (16%)	31
中止に至った副作用	4 (3%)	4	4 (3%)	4	5 (4%)	5

N ：被験者数、（男性のみ）
% : 有害事象を発現した被験者の割合
E : 有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1.-7 EOT Table 7.1.1］から引用

表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（海外第Ⅲ相試験：FE 992026 CS41）第 2 投与期（安全性解析対象集団）

	プラセボ/100 μg N=124		男性 50/100 μg N=101		男性 75/100μg N=102	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
安全性解析対象集団	124		101		102	
有害事象	26(21%)	45	23(23%)	35	23(23%)	32
死亡	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
重篤な有害事象	2(2%)	2	0 (0%)	0	1(<1%)	1
中止に至った有害事象	2(2%)	2	0 (0%)	0	2(2%)	2
高度の有害事象	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1(<1%)	1
副作用	9(7%)	11	6(6%)	6	9(9%)	10
中止に至った副作用	2(2%)	2	0 (0%)	0	2(2%)	2

N：被験者数、（男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 EOT Table 7.1.2］から引用

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

1　有害事象

有害事象の発現率を表 2.7.4.2-7 に示した。

発現率の高かった有害事象は、SOC 別では、100 μg 群で「皮膚および皮下組織障害」17.4%（4/23 例）、50 μg 群で「胃腸障害」及び「臨床検査」各 9.1%（2/22 例）、25 μg 群で「感染性および寄生虫症」及び「臨床検査」各 13.6%（3/22 例）、10 μg 群で「感染症および寄生虫症」17.4%（4/23 例）、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」17.4%（4/23 例）であった。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。発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。有害事象の発現率に投与群間で差は認められなかった。年齢別の有害事象の発現率は、65 歳未満では、100 μg 群 27.3%（3/11 例）、50 μg 群 30.0%（3/10 例）、25 μg 群 40.0%（4/10 例）、10 μg 群 25.0%（2/8 例）、プラセボ群 41.7%（5/12 例）、65 歳以上では、100 μg 群 50.0%（6/12 例）、50 μg 群 25.0%（3/12 例）、25 μg 群 16.7%（2/12 例）、10 μg 群 40.0%（6/15 例）、プラセボ群 27.3%（3/11 例）であった。

表 2.7.4.2-7　有害事象の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=23)			10 μg (N=23)			25 μg (N=22)			50 μg (N=22)			100 μg (N=23)			合計 (N=90)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	8	(34.8)	10	8	(34.8)	8	6	(27.3)	9	6	(27.3)	7	9	(39.1)	10	29	(32.2)	34
胃腸障害	3	(13.0)	3	1	(4.3)	1				2	(9.1)	2	3	(13.0)	4	6	(6.7)	7
腹部不快感	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
腹部膨満	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
下腹部痛	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
上腹部痛				0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
便秘	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
下痢	0			0			0			0			1	(4.3)	2	1	(1.1)	2
口内乾燥	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
消化不良	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
口内炎	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(4.3)	1	1	(4.5)	1	1	(4.5)	1	0			3	(3.3)	3
末梢性浮腫	0			0			1	(4.5)	1	1	(4.5)	1	0			2	(2.2)	2
胸部不快感	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
感染症および寄生虫症	4	(17.4)	5	4	(17.4)	4	3	(13.6)	3	0			0			7	(7.8)	7
ウイルス性上気道感染	3	(13.0)	4	1	(4.3)	1	2	(9.1)	2	0			0			3	(3.3)	3
気管支炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
結膜炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
咽頭炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
副鼻腔炎	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
膿創	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
臨床検査	0			0			3	(13.6)	3	2	(9.1)	2	1	(4.3)	1	6	(6.7)	6
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			1	(4.5)	1	1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	3	(3.3)	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
血中ナトリウム減少	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
背部痛	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
神経系障害	0			0			2	(9.1)	2	0			0			2	(2.2)	2
頭痛	0			0			2	(9.1)	2	0			0			2	(2.2)	2

表 2.7.4.2-7　有害事象の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=23)			10 μg (N=23)			25 μg (N=22)			50 μg (N=22)			100 μg (N=23)			合計 (N=90)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
精神障害	0			1	(4.3)	1	0			0			1	(4.3)	1	2	(2.2)	2
神経性過食症	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
不眠症	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
腎および尿路障害	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
非感染性膀胱炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
咳嗽	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0			1	(4.5)	1	4	(17.4)	4	5	(5.6)	5
全身性そう痒症	0			0			0			1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	2	(2.2)	2
接触皮膚炎	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
全身性皮疹	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
皮膚硬結	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
血管障害	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
高血圧	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1

MedDRA/JVer.20.0
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.13］から引用

2　副作用

副作用の発現率を表 2.7.4.2-8 に示した。

発現率の高かった副作用は、SOC 別では、「臨床検査」で、その発現率は、100 μg 群 4.3%（1/23 例）、50 μg 群 9.1%（2/22 例）、25 μg 群 4.5%（1/22 例）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。

発現した副作用の重症度は、すべて軽度であった。副作用の発現率は、50 μg 群と 10 μg 群が 100 μg 群及び 25 μg 群と比べて高かった。年齢別の副作用の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 10.0%（1/10 例）、25 μg 群 10.0%（1/10 例）、65 歳以上では、100 μg 群 8.3%（1/12 例）、50 μg 群 8.3%（1/12 例）、10 μg 群 13.3%（2/15 例）であった。

表 2.7.4.2-8　副作用の発現率（FE 992026 CS36）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=23)			10 µg (N=23)			25 µg (N=22)			50 µg (N=22)			100 µg (N=23)			合計 (N=90)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	0			2	(8.7)	2	1	(4.5)	1	2	(9.1)	2	1	(4.3)	1	6	(6.7)	6
胃腸障害	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
口内乾燥	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
臨床検査	0			0			1	(4.5)	1	2	(9.1)	2	1	(4.3)	1	4	(4.4)	4
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			0			1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	2	(2.2)	2
血中ナトリウム減少	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
精神障害	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
神経性過食症	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.25］から引用

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

1　有害事象

発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

発現率の高かった有害事象は、SOC 別では、「感染症および寄生虫症」で、その発現率は、50 μg 群 9.3%（15/162 例）、25 μg 群 18.1%（59/326 例）、10 μg 群 15.9%（10/63 例）、プラセボ群 11.5%（39/339 例）であった。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、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。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 0.6%（2/326 例）であった。

発現した有害事象の重症度は、50 μg 群の 1 例に認められた便秘及び麻痺性イレウス、25 μg 群の各 1 例に認められた膵癌及び乳癌、プラセボ群に認められた肝膿瘍を除き、全て軽度又は中等度であった。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 群の有害事象の発現率はプラセボ群より低かった。年齢別の有害事象の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 18.4%（14/76 例）、25 μg 群 33.5%（59/176 例）、10 μg 群 31.7%（13/41 例）、プラセボ群 24.7%（47/190 例）、65 歳以上では、それぞれ 33.7%（29/86 例）、44.7%（67/150 例）、27.3%（6/22 例）、33.6%（50/149 例）であり、10 μg 群を除く投与群で 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の有害事象の発現率が高かった。

表 2.7.4.2-9　発現率 2%以上の有害事象（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	97	(28.6)	133	19	(30.2)	26	126	(38.7)	183	43	(26.5)	61	188	(34.1)	270
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(2.1)	8	2	(3.2)	2	4	(1.2)	4	3	(1.9)	3	9	(1.6)	9
口渇	2	(0.6)	2	2	(3.2)	2	0			0			2	(0.4)	2
感染症および寄生虫症	39	(11.5)	46	10	(15.9)	10	59	(18.1)	71	15	(9.3)	20	84	(15.2)	101
ウイルス性上気道感染	25	(7.4)	26	4	(6.3)	4	34	(10.4)	39	11	(6.8)	14	49	(8.9)	57
臨床検査	28	(8.3)	31	5	(7.9)	5	25	(7.7)	34	15	(9.3)	16	45	(8.2)	55
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	16	(4.7)	16	0			6	(1.8)	6	1	(0.6)	1	7	(1.3)	7
血中ナトリウム減少	0			0			2	(0.6)	2	7	(4.3)	7	9	(1.6)	9
血圧上昇	1	(0.3)	1	2	(3.2)	2	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	4	(0.7)	4
代謝および栄養障害	4	(1.2)	4	0			3	(0.9)	3	4	(2.5)	4	7	(1.3)	7
低ナトリウム血症	0			0			0			4	(2.5)	4	4	(0.7)	4
神経系障害	5	(1.5)	5	2	(3.2)	2	5	(1.5)	6	2	(1.2)	3	9	(1.6)	11
頭痛	2	(0.6)	2	2	(3.2)	2	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	5	(0.9)	5

MedDRA/J Ver.20.1
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.70］から引用

2　副作用

発現率 1%以上の副作用を表 2.7.4.2-10 に示した。

発現率の高かった副作用は、SOC 別では、「臨床検査」で、その発現率は、50 μg 群 4.9%（8/162 例）、25 μg 群 2.5%（8/326 例）、10 μg 群 1.6%（1/63 例）、プラセボ群 2.4%（8/339 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。

発現した副作用の重症度は、軽度又は中等度であった。副作用の発現率は、50 μg 群、25 μg 群ともにプラセボ群と同程度であった。年齢別の副作用の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 3.9%（3/76 例）、25 μg 群 3.4%（6/176 例）、10 μg 群 2.4%（1/41 例）、プラセボ群 4.2%（8/190 例）、65 歳以上では、それぞれ 12.8%（11/86 例）、6.7%（10/150 例）、0%、8.7%（13/149 例）であり、10 μg 群を除く投与群で 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の副作用の発現率が高かった。

表 2.7.4.2-10　発現率 1%以上の副作用（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	21	(6.2)	23	1	(1.6)	1	16	(4.9)	19	14	(8.6)	15	31	(5.6)	35
臨床検査	8	(2.4)	8	1	(1.6)	1	8	(2.5)	11	8	(4.9)	8	17	(3.1)	20
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.3)	1	7	(4.3)	7	8	(1.5)	8
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	6	(1.8)	6	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.5)	3
血圧上昇	1	(0.3)	1	1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			0			4	(2.5)	4	4	(0.7)	4
低ナトリウム血症	0			0			0			4	(2.5)	4	4	(0.7)	4

MedDRA/J Ver.20.1
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.106］から引用

2.7.4.2.1.1.3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

1　有害事象

発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

併合安全性解析対象集団 A で発現率の高かった有害事象は、SOC 別では、「感染症および寄生虫症」で、その発現率は、50 μg 群 19.1%（30/157 例）、25 μg 群 29.7%（100/337 例）、プラセボ群 8.4%（18/215 例）であった。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、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。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。低ナトリウム血症の発現率は、50 μg 群 3.8%（6/157 例）、25 μg 群 1.2%（4/337 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。

発現した有害事象の重症度は、50 μg 群の 1 例に認められた便秘及び麻痺性イレウス、25 μg 群の各 1 例に認められた冠動脈硬化症、膵癌、直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患及び乳癌を除き、全て軽度又は中等度であった。有害事象の発現率は、プラセボ群と比べて 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。年齢別の有害事象の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 45.1%（32/71 例）、25 μg 群 52.4%（98/187 例）、プラセボ群 19.1%（22/115 例）、65 歳以上では、それぞれ 57.0%（49/86 例）、61.3%（92/150 例）、30.0%（30/100 例）であり、いずれの投与群でも 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の有害事象の発現率が高かった。

表 2.7.4.2-11 発現率 2%以上の有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	190	(56.4)	421	81	(51.6)	169	271	(54.9)	590
胃腸障害	10	(4.7)	10	36	(10.7)	47	15	(9.6)	20	51	(10.3)	67
便秘	2	(0.9)	2	7	(2.1)	7	2	(1.3)	2	9	(1.8)	9
免疫系障害	0			6	(1.8)	6	4	(2.5)	4	10	(2.0)	10
季節性アレルギー	0			6	(1.8)	6	4	(2.5)	4	10	(2.0)	10
感染症および寄生虫症	18	(8.4)	21	100	(29.7)	150	30	(19.1)	49	130	(26.3)	199
ウイルス性上気道感染	13	(6.0)	13	71	(21.1)	94	24	(15.3)	30	95	(19.2)	124
膀胱炎	2	(0.9)	4	8	(2.4)	10	1	(0.6)	4	9	(1.8)	14
インフルエンザ	1	(0.5)	1	7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	8	(1.6)	8
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.4)	3	15	(4.5)	21	9	(5.7)	11	24	(4.9)	32
挫傷	1	(0.5)	1	4	(1.2)	5	4	(2.5)	4	8	(1.6)	9
臨床検査	17	(7.9)	20	46	(13.6)	57	17	(10.8)	20	63	(12.8)	77
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	11	(5.1)	11	16	(4.7)	17	4	(2.5)	4	20	(4.0)	21
代謝および栄養障害	3	(1.4)	3	9	(2.7)	10	9	(5.7)	10	18	(3.6)	20
低ナトリウム血症	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	10	(2.0)	10
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.4)	3	20	(5.9)	21	7	(4.5)	9	27	(5.5)	30
背部痛	2	(0.9)	2	7	(2.1)	8	1	(0.6)	1	8	(1.6)	9
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	1	18	(5.3)	23	6	(3.8)	8	24	(4.9)	31
湿疹	0			7	(2.1)	10	0			7	(1.4)	10
血管障害	0			4	(1.2)	4	5	(3.2)	5	9	(1.8)	9
高血圧	0			3	(0.9)	3	5	(3.2)	5	8	(1.6)	8

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.79］から引用

2　副作用

発現率 1%以上の副作用を表 2.7.4.2-12 に示した。

併合安全性解析対象集団 A で発現率の高かった副作用は、SOC 別では、「臨床検査」で、その発現率は、50 μg 群 3.8%（6/157 例）、25 μg 群 5.0%（17/337 例）、プラセボ群 1.4%（3/215 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。

発現した副作用の重症度は、軽度又は中等度であった。年齢別の副作用の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 5.6%（4/71 例）、25 μg 群 7.5%（14/187 例）、プラセボ群 1.7%（2/115 例）、65 歳以上では、それぞれ 17.4%（15/86 例）、10.7%（16/150 例）、9.0%（9/100 例）であり、いずれの投与群でも 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の副作用の発現率が高かった。

表 2.7.4.2-12 発現率 1%以上の副作用（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	11	(5.1)	12	30	(8.9)	42	19	(12.1)	21	49	(9.9)	63
臨床検査	3	(1.4)	3	17	(5.0)	20	6	(3.8)	7	23	(4.7)	27
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(0.9)	2	8	(2.4)	8	1	(0.6)	1	9	(1.8)	9
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
代謝および栄養障害	0			2	(0.6)	2	6	(3.8)	6	8	(1.6)	8
低ナトリウム血症	0			2	(0.6)	2	5	(3.2)	5	7	(1.4)	7
神経系障害	0			3	(0.9)	4	2	(1.3)	2	5	(1.0)	6
頭痛	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.115］から引用

2.7.4.2.1.1.4　　海外第Ⅲ相試験

1　有害事象

FE 992026 CS40 試験で、発現率の高かった有害事象は、SOC 別では、25 μg 群で「胃腸障害」14%（19/135 例）、「感染症および寄生虫症」13%（18/135 例）、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」19%（24/126 例）、「胃腸障害」15%（19/126 例）であった。最も発現率の高かった有害事象は、PT 別では 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 試験の第 1 投与期で発現率の高かった有害事象は、SOC 別では、75 μg 群で「胃腸障害」9%（11/122 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」8%（10/122 例）、50 μg 群で「感染症および寄生虫症」8%（10/119 例）、「胃腸障害」7%（8/119 例）、プラセボ群で「胃腸障害」14%（20/143 例）、「感染症および寄生虫症」8%（12/143 例）であった。

最も発現率が高かった有害事象は、PT 別では、75 μg 群が頭痛 6%（7/122 例）、50 μg 群が頭痛 5%（6/119 例）、プラセボ群が口内乾燥 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 投与期で発現率の高かった有害事象は、SOC 別では、75/100 μg 群で「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」の各 4%（4/102 例）、50/100 μg 群で「筋骨格系および結合組織障害」8%（8/101 例）、「胃腸障害」5%（5/101 例）、プラセボ/100 μg 群で「胃腸障害」および「筋骨格系および結合組織障害」の各 5%（6/124 例）であった。100 μg 群全体では「筋骨格系および結合組織障害」5%（17/327 例）、「胃腸障害」4%（12/327 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　副作用

FE 992026 CS40 試験で、発現率の高かった副作用は、SOC 別では「胃腸障害」で 25 μg 群 7%（9/135 例）及びプラセボ群 6%（7/126 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。副作用の重症度は高度の副作用はなく、軽度又は中等度であった。

FE 992026 CS41 試験の第 1 投与期で発現率の高かった副作用は、SOC 別では、75 μg 群で「代謝および栄養障害」5%（6/122 例）、50 μg 群で「胃腸障害」及び「神経系障害」各 5%（6/119 例）、プラセボ群で「胃腸障害」8%（11/143 例）であった。最も発現率が高かった PT 別の副作用は、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。発現した副作用の重症度は、75 μg 群に発現した悪心、浮動性めまい及び頭痛、50 μg 群に発現した低ナトリウム血症を除き、軽度又は中等度であった。

第 2 投与期で発現率が 2%以上であった SOC 別の副作用は、75/100 μg 群で「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」の各 2%（2/102 例）、50/100 μg 群で「胃腸障害」3%（3/101 例）、プラセボ/100 μg 群で「代謝および栄養障害」2%（3/124 例）、「胃腸障害」及び「神経系障害」各 2%（2/102 例）であった。100 μg 群全体では「胃腸障害」2%（6/327 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、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。発現した副作用の重症度は、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。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

FE 992026 CS36 試験で死亡は報告されなかった。

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

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（000029、000030、000129、000130）で死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.2.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

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 では死亡例はなかった。ただし、除外した 85 例の中に死亡例が 1 例報告されており、当該被験者は 000130 試験で 25 μg 群、000131 試験で 50 μg 群を投与された 6[redacted]歳の男性被験者であり、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（MedDRA PT）により死亡し、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験及び FE 992026 CS41 試験で死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

FE 992026 CS36 試験で重篤な有害事象は報告されなかった。

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

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）における重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-13、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-14 に示した。重篤な有害事象の叙述を［2.7.6. 個々の試験のまとめ］に示した。

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、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。

表 2.7.4.2-13 重篤な有害事象（12 週評価併合解析）（安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (N=339) N (%) E	女性 10 μg (N=63) N (%) E	25 μg (N=326) N (%) E	男性 50 μg (N=162) N (%) E	合計 (N=551) N (%) E
重篤な有害事象	2 (0.6) 2	0	2 (0.6) 2	4 (2.5) 4	6 (1.1) 6
胃腸障害	0	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
麻痺性イレウス	0	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
感染症および寄生虫症	2 (0.6) 2	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
憩室炎	0	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
肝膿瘍	1 (0.3) 1	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.3) 1	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	2 (1.2) 2	2 (0.4) 2
血中ナトリウム減少	0	0	0	2 (1.2) 2	2 (0.4) 2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.6) 2	0	2 (0.4) 2
乳癌	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
膵癌	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.52］から引用

表 2.7.4.2-14 重篤な有害事象一覧（12 週評価併合解析）（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	性別	年齢	有害事象名（PT）	重症度	発現日	処置 本剤	処置 その他	転帰	因果関係
50 μg	[redacted]	男	5[redacted]	憩室炎	中等度	1	中断	入院	回復	否定できる
50 μg	[redacted]	男	7[redacted]	血中ナトリウム減少	軽度	3	中止		回復	否定できない
50 μg	[redacted]	男	8[redacted]	血中ナトリウム減少	軽度	3	中止		回復	否定できない
50 μg	[redacted]	男	7[redacted]	麻痺性イレウス	高度	7	中止		回復	否定できる
25 μg	[redacted]	女	7[redacted]	乳癌	高度	70	中止		未回復	否定できる
25 μg	[redacted]	男	7[redacted]	膵癌	高度	16	中止		未回復	否定できる
プラセボ	[redacted]	男	8[redacted]	肝膿瘍	高度	1	中止		未回復	否定できる
プラセボ	[redacted]	男	7[redacted]	細菌性肺炎	中等度	32	なし		回復	否定できる

MedDRA/JVer.20.1
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Listing 7.2］から引用

2.7.4.2.1.3.3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）における重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-15、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-16 に示した。重篤な有害事象の叙述を［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示した。

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、硬膜下血腫、膵癌、尺骨骨折、直腸癌、末梢性動脈閉塞性疾患、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。

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
重篤な有害事象	0			12	(3.6)	12	3	(1.9)	3	15	(3.0)	15
心臓障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0			4	(1.2)	4	0			4	(0.8)	4
橈骨骨折	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
硬膜下血腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
低ナトリウム血症	0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			4	(1.2)	4	0			4	(0.8)	4
乳癌	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
前立腺炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血管障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
末梢動脈閉塞性疾患	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.55］から引用

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象一覧（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

投与群	被験者番号	性別	年齢	有害事象名 (PT)	重症度	発現日	処置		転帰	因果関係
							本剤	その他		
25 μg	[redacted] (000129)	女	7[redacted]	乳癌	高度	70	中止		未回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000130)	男	7[redacted]	膵癌	高度	16	中止		未回復	否定できる
50 μg	[redacted] (000130)	男	7[redacted]	麻痺性イレウス	高度	7	中止		回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	女	6[redacted]	膀胱瘤	中等度	256	中止		回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	女	6[redacted]	橈骨骨折	中等度	247	中止		回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	女	6[redacted]	橈骨骨折	中等度	260	継続		回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	男	8[redacted]	尺骨骨折	中等度	252	継続		回復中	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	女	8[redacted]	硬膜下血腫	中等度	225	中断		回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	男	5[redacted]	直腸癌	高度	168	継続		未回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	女	6[redacted]	乳癌	中等度	130	中止		未回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	男	6[redacted]	末梢動脈閉塞性疾患	高度	237	継続		未回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	男	7[redacted]	冠動脈硬化症	高度	205	継続		回復	否定できる
25 μg	[redacted] (000131)	男	8[redacted]	前立腺炎	中等度	150	継続		回復	否定できる
50 μg	[redacted] (000131)	男	6[redacted]	低ナトリウム血症	軽度	3	中止		未回復	否定できない
50 μg	[redacted] (000131)	男	8[redacted]	低ナトリウム血症	軽度	3	中止		未回復	否定できない

MedDRA/JVer.20.1
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Listing 7.3］から引用

2.7.4.2.1.3.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-17、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-18 に示した。重篤な有害事象の叙述を［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示した。

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。

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象（FE 992026 CS40）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=126 N (%)	女性 25 μg N=135 N (%)
安全性解析対象集団	126 (100%)	135 (100%)
重篤な有害事象	2 (2%)	0 (0%)
感染症および寄生虫症	1 (<1%)	0 (0%)
蜂巣炎	1 (<1%)	0 (0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)	0 (0%)
肺塞栓症	1 (<1%)	0 (0%)

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数、（女性のみ）
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合

［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 EOT Table 7.1.5］から引用

表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象一覧（FE 992026 CS40）

投与群	被験者番号	性別	年齢	有害事象名（PT）	重症度	発現日	処置		転帰	因果関係
							本剤	その他		
プラセボ	[redacted]	女	7[redacted]	肺塞栓症	高度	77	中止		回復	なし
プラセボ	[redacted]	女	7[redacted]	蜂巣炎	高度	82	継続		回復	なし

治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された事象を「因果関係あり」、「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された事象を「因果関係なし」とした。
MedDRA/J Ver.20.0
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6 EOT Listing 7.4.1］から引用

FE 992026 CS41 試験の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-19 及び表 2.7.4.2-21、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-20 及び表 2.7.4.2-22 に示した。重篤な有害事象の叙述を［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示した。

第 1 投与期では、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。

表 2.7.4.2-19 重篤な有害事象（FE 992026 CS41）：第 1 投与期

MedDRA SOC PT	プラセボ N=143 N (%)	男性 50 μg N=119 N (%)	男性 75 μg N=122 N (%)
安全性解析対象集団	143 (100%)	119 (100%)	122 (100%)
重篤な有害事象	1 (<1%)	4 (3%)	5 (4%)
心臓障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
急性心筋梗塞	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
発熱	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
代謝および栄養障害	0 (0%)	2 (2%)	4 (3%)
低ナトリウム血症	0 (0%)	2 (2%)	4 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
変形性関節症	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
神経系障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
一過性全健忘	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数、（男性のみ）
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 EOT Table 7.1.7］から引用

表 2.7.4.2-20 重篤な有害事象一覧（FE 992026 CS41）：第 1 投与期

投与群	被験者番号	性別	年齢	有害事象名（PT）	重症度	発現日	処置 本剤	処置 その他	転帰	因果関係
75 μg	[redacted]	男	6[redacted]	低ナトリウム血症	軽度	3	中止		回復	あり
75 μg	[redacted]	男	6[redacted]	低ナトリウム血症	軽度	7	中止		回復	あり
75 μg	[redacted]	男	7[redacted]	低ナトリウム血症	中等度	14	中止		回復	あり
75 μg	[redacted]	男	6[redacted]	一過性全健忘	高度	6	中止		回復	なし
75 μg	[redacted]	男	7[redacted]	低ナトリウム血症	中等度	28	中止		回復	あり
50 μg	[redacted]	男	7[redacted]	低ナトリウム血症	中等度	56	中止		回復	あり
50 μg	[redacted]	男	7[redacted]	急性心筋梗塞	高度	69	継続		回復	なし
50 μg	[redacted]	男	7[redacted]	低ナトリウム血症	高度	7	継続		回復	あり
50 μg	[redacted]	男	6[redacted]	変形性関節症	中等度	36	継続		回復	なし
プラセボ	[redacted]	男	3[redacted]	発熱	高度	74	継続		回復	なし

MedDRA/J Ver.20.0
治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された事象を「因果関係あり」、「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された事象を「因果関係なし」とした。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 11-7、 EOT Listing 7.4.1］から引用

第 2 投与期では、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。

表 2.7.4.2-21 重篤な有害事象（FE 992026 CS41）：第 2 投与期

MedDRA SOC PT	プラセボ/100 μg N=124 N (%)	男性 50/100 μg N=101 N (%)	男性 75/100 μg N=102 N (%)	計 N=327 N (%)
安全性解析対象集団	124 (100%)	101 (100%)	102 (100%)	327 (100%)
重篤な有害事象	2 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)	3 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
肋骨骨折	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	2 (<1%)
低ナトリウム血症	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	2 (<1%)

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数、（男性のみ）
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 EOT Table 7.1.25］から引用

表 2.7.4.2-22 重篤な有害事象一覧（FE 992026 CS41）：第 2 投与期

投与群	被験者番号	性別	年齢	有害事象名（PT）	重症度	発現日	処置 本剤	処置 その他	転帰	因果関係
75/100 μg	[redacted]	男	5[redacted]	低ナトリウム血症	軽度	14	中止		回復	あり
P/100 μg	[redacted]	男	6[redacted]	低ナトリウム血症	中等度	3	中止		回復	あり
P/100 μg	[redacted]	男	8[redacted]	肋骨骨折	中等度	2	継続		回復 [a]	なし

MedDRA/J Ver.20.0
治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された事象を「因果関係あり」、「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された事象を「因果関係なし」とした。
P：プラセボ
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 11-8、 EOT Listing 7.4.1］から引用

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

本項では、その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象について記載した。デスモプレシンによる低ナトリウム血症については、2.7.4.2.1.5.1 低ナトリウム血症に記載した。

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）では、中止に至った有害事象は認められなかった。

2 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）における中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-23 に示した。

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。

表 2.7.4.2-23 中止に至った有害事象（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (N=339) N (%) E	女性 10 μg (N=63) N (%) E	25 μg (N=326) N (%) E	男性 50 μg (N=162) N (%) E	合計 (N=551) N (%) E
中止に至った有害事象	5 (1.5) 5	2 (3.2) 2	8 (2.5) 8	4 (2.5) 4	14 (2.5) 14
心臓障害	1 (0.3) 1	0	0	0	0
頻脈	1 (0.3) 1	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.3) 1	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
麻痺性イレウス	0	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
悪心	1 (0.3) 1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
疲労	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
肝機能異常	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
感染症および寄生虫症	1 (0.3) 1	1 (1.6) 1	0	0	1 (0.2) 1
膀胱炎	0	1 (1.6) 1	0	0	1 (0.2) 1
肝膿瘍	1 (0.3) 1	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.3) 1	1 (1.6) 1	2 (0.6) 2	2 (1.2) 2	5 (0.9) 5
血中ナトリウム減少	0	0		2 (1.2) 2	2 (0.4) 2
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
血圧上昇	0	1 (1.6) 1	0	0	1 (0.2) 1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.3) 1	0	0	0	0
尿量減少	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.6) 1	1 (0.2) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
腱炎	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.6) 2	0	2 (0.4) 2
乳癌	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
膵癌	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
腎および尿路障害	1 (0.3) 1	0	0	0	0
尿管結石症	1 (0.3) 1	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1
前立腺炎	0	0	1 (0.3) 1	0	1 (0.2) 1

MedDRA/J Ver.20.1
N ：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：中止に至った有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.40］から引用

3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）における中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.4.2-24 に示した。

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、膀胱腫瘤が各 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。

表 2.7.4.2-24 中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
中止に至った有害事象	2	(0.9)	2	21	(6.2)	21	9	(5.7)	9	30	(6.1)	30
心臓障害	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
下痢	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
疲労	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
肝機能異常	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
傷害、中毒および処置合併症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
橈骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	1	(0.5)	1	8	(2.4)	8	3	(1.9)	3	11	(2.2)	11
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.5)	1	5	(1.5)	5	1	(0.6)	1	6	(1.2)	6
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
低ナトリウム血症	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
乳癌	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
傾眠	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
前立腺炎	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）

%：中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
E：中止に至った有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.43］から引用

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 試験の第 1 投与期では、中止に至った有害事象として、75 μg 群で、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 投与期では、中止に至った有害事象として、75/100 μg 群で、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。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

デスモプレシンによる低ナトリウム血症について、本項では MedDRA PT の低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少として報告された事象について記載した。

2.7.4.2.1.5.1　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（MedDRA）

1　国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）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を表 2.7.4.2-25 に示した。

安全性解析対象集団の本剤を投与された 90 例中 50 μg 群の 1 例（4.5%）に血中ナトリウム減少が有害事象として報告された。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。

表 2.7.4.2-25　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（4 週評価）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=23)		10 μg (N=23)		25 μg (N=22)		50 μg (N=22)		100 μg (N=23)		合計 (N=90)	
PT	N	(%) E	N	(%) E	N	(%) E	N	(%) E	N	(%) E	N	(%) E
低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少	0		0		0		1	(4.5) 1	0		1	(1.1) 1
臨床検査	0		0		0		1	(4.5) 1	0		1	(1.1) 1
血中ナトリウム減少	0		0		0		1	(4.5) 1	0		1	(1.1) 1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少を発現した被験者の割合
E：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少の件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.133］から引用

2　国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）

国内第Ⅱ相Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）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を表 2.7.4.2-26 に示した。

併合安全性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。また、50 μg 群で低ナトリウム血症を発現した 2 例、25 μg 群で血中ナトリウム減少を発現した 1 例を除く 10 例は 65 歳以上であった。

また、13 例中、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。

表 2.7.4.2-26　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (N=339) N (%) E	女性 10 μg (N=63) N (%) E	25 μg (N=326) N (%) E	男性 50 μg (N=162) N (%) E	合計 (N=551) N (%) E
低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少	0	0	2 (0.6) 2	11 (6.8) 11	13 (2.4) 13
臨床検査	0	0	2 (0.6) 2	7 (4.3) 7	9 (1.6) 9
血中ナトリウム減少	0	0	2 (0.6) 2	7 (4.3) 7	9 (1.6) 9
代謝および栄養障害	0	0	0	4 (2.5) 4	4 (0.7) 4
低ナトリウム血症	0	0	0	4 (2.5) 4	4 (0.7) 4

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少を発現した被験者の割合
E：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少の件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.142］から引用

3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）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を表 2.7.4.2-27 に示した。

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。

表 2.7.4.2-27 低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少	0			5	(1.5)	5	9	(5.7)	9	14	(2.8)	14
臨床検査	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
代謝および栄養障害	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	10	(2.0)	10
低ナトリウム血症	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	10	(2.0)	10

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少を発現した被験者の割合
E：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少の件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.151］から引用

4　国内での全試験を通しての低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現状況

国内試験で本剤を投与され安全性評価の対象となった 819 例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は 3.1%（25/819 例）であった。投与群別にみると 50 μg 群では 7.8%（18/232 例）、25 μg 群では 1.5%（7/478 例）であり、25 μg 群と比べて 50 μg 群で高かった。年齢別にみると、65 歳未満では 1.2%（5/433 例）、65 歳以上では 5.2%（20/386 例）であり、65 歳以上で高かった。

5　海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験で、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 試験の第 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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は、［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では評価資料とした各試験の血清 Na 値の評価及び血清 Na 値を除く臨床検査値の評価について記載した。

2.7.4.3.1 血清 Na 値の評価

2.7.4.3.1.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

2.7.4.3.1.1.1 血清 Na 値の分布

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）における投与前後の血清 Na 値の分布を表 2.7.4.3-1 に示した。

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は、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。

表 2.7.4.3-1　血清 Na 値の分布（4 週評価）（安全性解析対象集団）

	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg	合計
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全被験者	(N=23)	(N=23)	(N=22)	(N=22)	(N=23)	(N=90)
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)	0	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)
65 歳以上	(N=11)	(N=15)	(N=12)	(N=12)	(N=12)	(N=51)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126-129	0	0	0	0	0	0
130-134	0	0	0	0	0	0
≥135	11 (100.0)	15 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	51 (100.0)
計	11 (100.0)	15 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	51 (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 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (3.9)
≥135	11 (100.0)	15 (100.0)	11 (91.7)	11 (91.7)	12 (100.0)	49 (96.1)
計	11 (100.0)	15 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	51 (100.0)
65 歳未満	(N=12)	(N=8)	(N=10)	(N=10)	(N=11)	(N=39)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126-129	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (2.6)
130-134	0	0	0	0	0	0
≥135	12 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (90.9)	38 (97.4)
計	12 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	39 (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	0	0	0	0
≥135	12 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	39 (100.0)
計	12 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	39 (100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.1,7.2.2,7.2.3］から引用

2.7.4.3.1.1.2　　血清 Na 値の低下に至った時期

血清 Na 値 135 mmol/L 未満に至った時期別分布を表 2.7.4.3-2 に示した。

4 週評価において血清 Na 値が 130 mmol/L 未満に至った被験者はなかった。135 mmol/L 未満へ低下した被験者は 2 例であり、初めて 135 mmol/L 未満に至った時期は 2 例ともに投与後 1 週間以内であった。

表 2.7.4.3-2　血清 Na 値 135 mmol/L 未満に至った時期（4 週評価）（安全性解析対象集団）

	プラセボ			10 μg			25 μg			50 μg			100 μg			合計		
時期	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
1 週以内	23	0		23	0		22	1	(4.5)	22	1	(4.5)	23	0		90	2	(2.2)
1 週後～2 週	22	0		23	0		22	0		22	0		23	0		90	0	
2 週後～4 週	22	0		23	0		22	0		22	0		23	0		90	0	
合計	23	0		23	0		22	1	(4.5)	22	1	(4.5)	23	0		90	2	(2.2)

N：当該投与期間に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者数
n：当該投与期間に初めて血清 Na 値 135 mmol/L 未満に低下した被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.2.37］から引用

2.7.4.3.1.2　　国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）（併合安全性対象集団）

2.7.4.3.1.2.1　　血清 Na 値の分布

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）における投与前後の血清 Na 値の分布を表 2.7.4.3-3 に示した。

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。

表 2.7.4.3-3　血清 Na 値の分布（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ N (%)	女性 10 μg N (%)	25 μg N (%)	男性 50 μg N (%)	合計 N (%)
全被験者	(N=339)	(N=63)	(N=326)	(N=162)	(N=551)
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)
65 歳以上	(N=149)	(N=22)	(N=150)	(N=86)	(N=258)
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 (2.3)	2 (0.8)
≥135	149 (100.0)	22 (100.0)	150 (100.0)	84 (97.7)	256 (99.2)
計	149 (100.0)	22 (100.0)	150 (100.0)	86 (100.0)	258 (100.0)
ベースライン後					
≤ 125	0	0	0	2 (2.3)	2 (0.8)
126 - 129	0	0	1 (0.7)	3 (3.5)	4 (1.6)
130 - 134	2 (1.3)	0	8 (5.3)	8 (9.3)	16 (6.2)
≥135	147 (98.7)	22 (100.0)	141 (94.0)	73 (84.9)	236 (91.5)
計	149 (100.0)	22 (100.0)	150 (100.0)	86 (100.0)	258 (100.0)
65 歳未満	(N=190)	(N=41)	(N=176)	(N=76)	(N=293)
ベースライン					
≤ 125	0	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	0	0
130 - 134	0	0	0	0	0
≥135	190 (100.0)	41 (100.0)	176 (100.0)	76 (100.0)	293 (100.0)
計	190 (100.0)	41 (100.0)	176 (100.0)	76 (100.0)	293 (100.0)
ベースライン後					
≤ 125	0	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
130 - 134	1 (0.5)	0	3 (1.7)	1 (1.3)	4 (1.4)
≥135	189 (99.5)	41 (100.0)	173 (98.3)	74 (97.4)	288 (98.3)
計	190 (100.0)	41 (100.0)	176 (100.0)	76 (100.0)	293 (100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.2.10,7.2.11,7.2.12］から引用

2.7.4.3.1.2.2　　血清 Na 値の低下に至った時期

血清 Na 値 135 mmol/L 未満及び 130 mmol/L 未満に至った時期別分布を表 2.7.4.3-4 及び表 2.7.4.3-5 に示した。

12 週評価の本剤を投与された被験者のうち、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、投与初期に血清 Na 値が低下する傾向が認められた。

表 2.7.4.3-4　血清 Na 値 135 mmol/L 未満に至った時期（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ			女性 10 μg			25 μg			男性 50 μg			合計		
時期	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
1 週以内	339	3	(0.9)	63	0		326	8	(2.5)	162	10	(6.2)	551	18	(3.3)
1 週後～2 週	332	0		62	0		323	1	(0.3)	155	2	(1.3)	540	3	(0.6)
2 週後～4 週	330	0		60	0		321	2	(0.6)	153	0		534	2	(0.4)
4 週後～8 週	326	0		58	0		311	1	(0.3)	150	2	(1.3)	519	3	(0.6)
8 週後～12 週	321	0		58	0		308	0		148	1	(0.7)	514	1	(0.2)
合計	339	3	(0.9)	63	0		326	12	(3.7)	162	15	(9.3)	551	27	(4.9)

N：当該投与期間に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
n：当該投与期間に初めて血清 Na 値 135 mmol/L 未満に低下した被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.2.40］から引用

表 2.7.4.3-5　血清 Na 値 130 mmol/L 未満に至った時期（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ			女性 10 μg			25 μg			男性 50 μg			合計		
時期	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
1 週以内	339	0		63	0		326	0		162	5	(3.1)	551	5	(0.9)
1 週後～2 週	332	0		62	0		323	0		155	0		540	0	
2 週後～4 週	330	0		60	0		321	0		153	0		534	0	
4 週後～8 週	326	0		58	0		311	0		150	0		519	0	
8 週後～12 週	321	0		58	0		308	1	(0.3)	148	1	(0.7)	514	2	(0.4)
合計	339	0		63	0		326	1	(0.3)	162	6	(3.7)	551	7	(1.3)

N：当該投与期間に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
n：当該投与期間に初めて血清 Na 値 130 mmol/L 未満に低下した被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.2.49］から引用

2.7.4.3.1.3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

2.7.4.3.1.3.1　血清 Na 値の分布

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）における投与前後の血清 Na 値の分布を表 2.7.4.3-6 に示した。

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。

表 2.7.4.3-6　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		25 µg		50 µg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全被験者	(N=215)		(N=337)		(N=157)		(N=494)	
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)
65 歳以上	(N=100)		(N=150)		(N=86)		(N=236)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	100	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	236	(100.0)
計	100	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	236	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		2	(2.3)	2	(0.8)
126 - 129	0		2	(1.3)	5	(5.8)	7	(3.0)
130 - 134	1	(1.0)	15	(10.0)	9	(10.5)	24	(10.2)
≥135	99	(99.0)	133	(88.7)	70	(81.4)	203	(86.0)
計	100	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	236	(100.0)
65 歳未満	(N=115)		(N=187)		(N=71)		(N=258)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	115	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	258	(100.0)
計	115	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	258	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.5)	0		1	(0.4)
130 - 134	0		4	(2.1)	0		4	(1.6)
≥135	115	(100.0)	182	(97.3)	71	(100.0)	253	(98.1)
計	115	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	258	(100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
N：被験者数、（50 µg は男性のみ）
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.2.19, 7.2.20, 7.2.21］から引用

2.7.4.3.1.3.2　　血清 Na 値の低下に至った時期

血清 Na 値 135 mmol/L 未満及び 130 mmol/L 未満に至った時期別分布を表 2.7.4.3-7 及び表 2.7.4.3-8 に示した。

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被験者のうち、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、投与初期に血清 Na 値が低下する傾向が認められた。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。

表 2.7.4.3-7　血清 Na 値 135 mmol/L 未満に至った時期（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

	プラセボ			25 μg			50 μg			合計		
時期	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
1 週以内	215	1	(0.5)	337	10	(3.0)	157	9	(5.7)	494	19	(3.8)
1 週後～2 週	213	0		335	3	(0.9)	152	0		487	3	(0.6)
2 週後～4 週	212	0		332	1	(0.3)	149	0		481	1	(0.2)
4 週後～8 週	210	0		322	1	(0.3)	145	2	(1.4)	467	3	(0.6)
8 週後～12 週	209	0		318	2	(0.6)	143	0		461	2	(0.4)
12 週後～16 週				270	0		125	0		395	0	
16 週後～20 週				269	1	(0.4)	125	0		394	1	(0.3)
20 週後～24 週				268	0		124	1	(0.8)	392	1	(0.3)
24 週後～28 週				263	0		122	2	(1.6)	385	2	(0.5)
28 週後～32 週				262	1	(0.4)	121	1	(0.8)	383	2	(0.5)
32 週後～36 週				262	1	(0.4)	120	0		382	1	(0.3)
36 週後～40 週				257	1	(0.4)	120	0		377	1	(0.3)
40 週後～44 週				142	1	(0.7)	76	1	(1.3)	218	2	(0.9)
44 週後～48 週				139	0		76	0		215	0	
48 週後～≥52 週				137	0		76	0		213	0	
合計	215	1	(0.5)	337	22	(6.5)	157	16	(10.2)	494	38	(7.7)

N：当該投与期間に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者数、（50 μg は男性のみ）
n：当該投与期間に初めて血清 Na 値 135 mmol/L 未満に低下した被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.2.43］から引用

表 2.7.4.3-8　血清 Na 値 130 mmol/L 未満に至った時期（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

	プラセボ			25 μg			50 μg			合計		
時期	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
1 週以内	215	0		337	0		157	2	(1.3)	494	2	(0.4)
1 週後～2 週	213	0		335	0		152	0		487	0	
2 週後～4 週	212	0		332	0		149	1	(0.7)	481	1	(0.2)
4 週後～8 週	210	0		322	0		145	1	(0.7)	467	1	(0.2)
8 週後～12 週	209	0		318	2	(0.6)	143	1	(0.7)	461	3	(0.7)
12 週後～16 週				270	1	(0.4)	125	1	(0.8)	395	2	(0.5)
16 週後～20 週				269	0		125	0		394	0	
20 週後～24 週				268	0		124	0		392	0	
24 週後～28 週				263	0		122	0		385	0	
28 週後～32 週				262	0		121	0		383	0	
32 週後～36 週				262	0		120	0		382	0	
36 週後～40 週				257	0		120	0		377	0	
40 週後～44 週				142	0		76	0		218	0	
44 週後～48 週				139	0		76	1	(1.3)	215	1	(0.5)
48 週後～≥52 週				137	0		76	0		213	0	
合計	215	0		337	3	(0.9)	157	7	(4.5)	494	10	(2.0)

N：当該投与期間に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者数、（50 μg は男性のみ）
n：当該投与期間に初めて血清 Na 値 130 mmol/L 未満に低下した被験者数
%：被験者の割合
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.2.52］から引用

2.7.4.3.1.4　国内の全試験を通した血清 Na 値の分布

国内試験で安全性評価の対象となった全試験における投与前後の血清 Na 値の分布を表 2.7.4.3-9、投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布を図 2.7.4.3-1～図 2.7.4.3-3 に示した。

国内試験で本剤を投与され安全性評価の対象となった 819 例において、投与後に血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者は 58 例であった。そのうち、125 mmol/L 以下となった被験者は 4 例（0.5%）であり、4 例ともに 50 μg を投与された 65 歳以上の男性であった。また 126～129 mmol/L となった被験者は 10 例（1.2%）であり、そのうち 8 例が 65 歳以上であり、また 7 例が 50 μg を投与された。

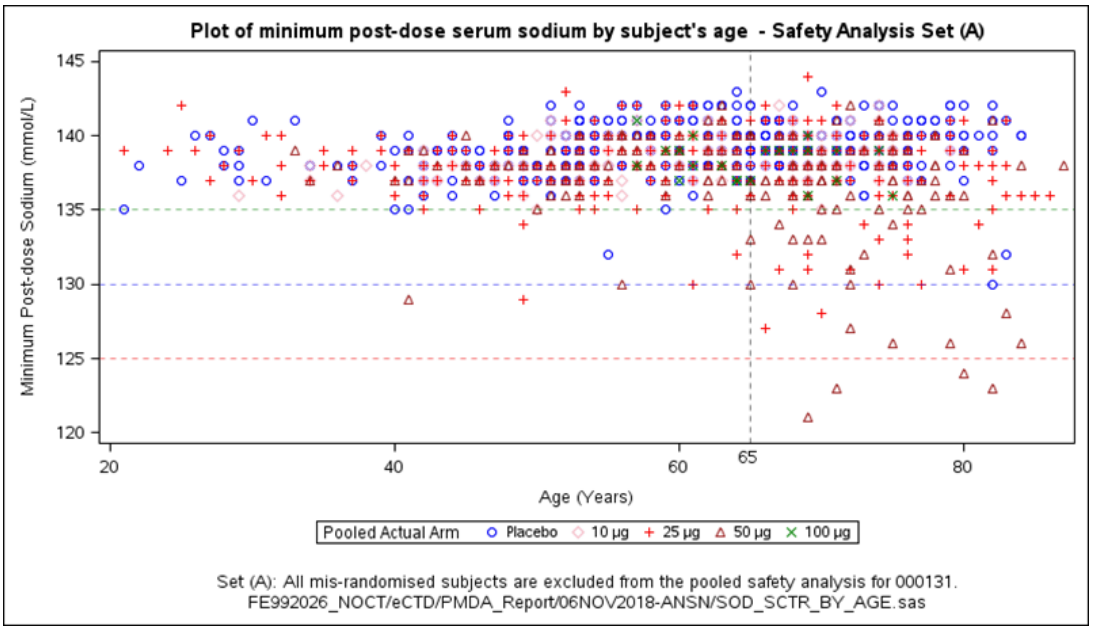
また、投与後に血清 Na 値 125 mmol/L 以下が認められた被験者 4 例の血清 Na 値の推移を図 2.7.4.3-4～図 2.7.4.3-7 に示した。

4 例の血清 Na 値は、投与中止後速やかに回復した。したがって、全試験を通して 50 μg 群の 65 歳以上で血清 Na 値の低下がより多く認められたが、その発現頻度は低く、また、血清 Na 値の低下は投与中止又は投与継続により速やかに回復することが示された。

表 2.7.4.3-9　血清 Na 値の分布（全試験）

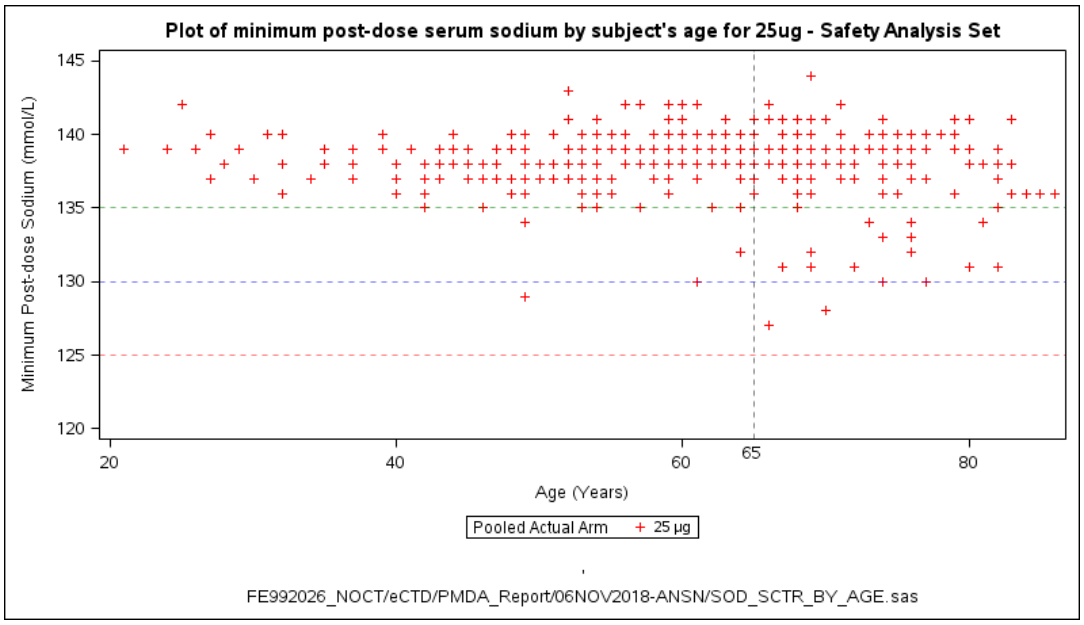
	プラセボ		10 μg		25 μg		50 μg		100 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全被験者	(N=362)		(N=86)		(N=478)		(N=232)		(N=23)		(N=819)	
ベースライン												
≤125	0		0		0		0		0		0	
126-129	0		0		0		0		1	(4.3)	1	(0.1)
130-134	0		0		0		2	(0.9)			2	(0.2)
≥135	362	(100.0)	86	(100.0)	478	(100.0)	230	(99.1)	22	(95.7)	816	(99.6)
計	362	(100.0)	86	(100.0)	478	(100.0)	232	(100.0)	23	(100.0)	819	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		4	(1.7)	0		4	(0.5)
126-129	0		0		3	(0.6)	7	(3.0)	0		10	(1.2)
130-134	3	(0.8)	0		25	(5.2)	16	(6.9)	0		41	(5.0)
≥135	359	(99.2)	86	(100.0)	450	(94.1)	205	(88.4)	23	(100.0)	764	(93.3)
計	362	(100.0)	86	(100.0)	478	(100.0)	232	(100.0)	23	(100.0)	819	(100.0)
65 歳以上	(N=160)		(N=37)		(N=213)		(N=124)		(N=12)		(N=386)	
ベースライン												
≤125	0		0		0		0		0		0	
126-129	0		0		0		0		0		0	
130-134	0		0		0		2	(1.6)	0		2	(0.5)
≥135	160	(100.0)	37	(100.0)	213	(100.0)	122	(98.4)	12	(100.0)	384	(99.5)
計	160	(100.0)	37	(100.0)	213	(100.0)	124	(100.0)	12	(100.0)	386	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		4	(3.2)	0		4	(1.0)
126-129	0		0		2	(0.9)	6	(4.8)	0		8	(2.1)
130-134	2	(1.3)	0		19	(8.9)	15	(12.1)	0		34	(8.8)
≥135	158	(98.8)	37	(100.0)	192	(90.1)	99	(79.8)	12	(100.0)	340	(88.1)
計	160	(100.0)	37	(100.0)	213	(100.0)	124	(100.0)	12	(100.0)	386	(100.0)
65 歳未満	(N=202)		(N=49)		(N=265)		(N=108)		(N=11)		(N=433)	
ベースライン												
≤125	0		0		0		0		0		0	
126-129	0		0		0		0		1	(9.1)	1	(0.2)
130-134	0		0		0		0		0		0	
≥135	202	(100.0)	49	(100.0)	265	(100.0)	108	(100.0)	10	(90.9)	432	(99.8)
計	202	(100.0)	49	(100.0)	265	(100.0)	108	(100.0)	11	(100.0)	433	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		0		0		0	
126-129	0		0		1	(0.4)	1	(0.9)	0		2	(0.5)
130-134	1	(0.5)	0		6	(2.3)	1	(0.9)	0		7	(1.6)
≥135	201	(99.5)	49	(100.0)	258	(97.4)	106	(98.1)	11	(100.0)	424	(97.9)
計	202	(100.0)	49	(100.0)	265	(100.0)	108	(100.0)	11	(100.0)	433	(100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.28, 7.2.29, 7.2.30］から引用



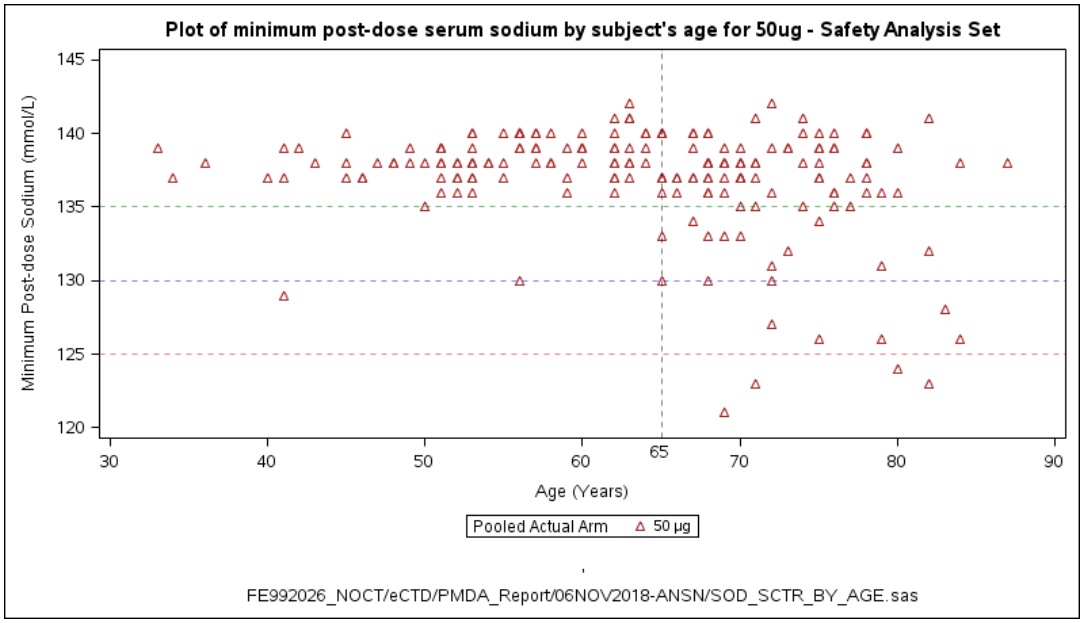
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.1］から引用

図 2.7.4.3-1　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（全試験）（併合安全性解析対象集団 A）



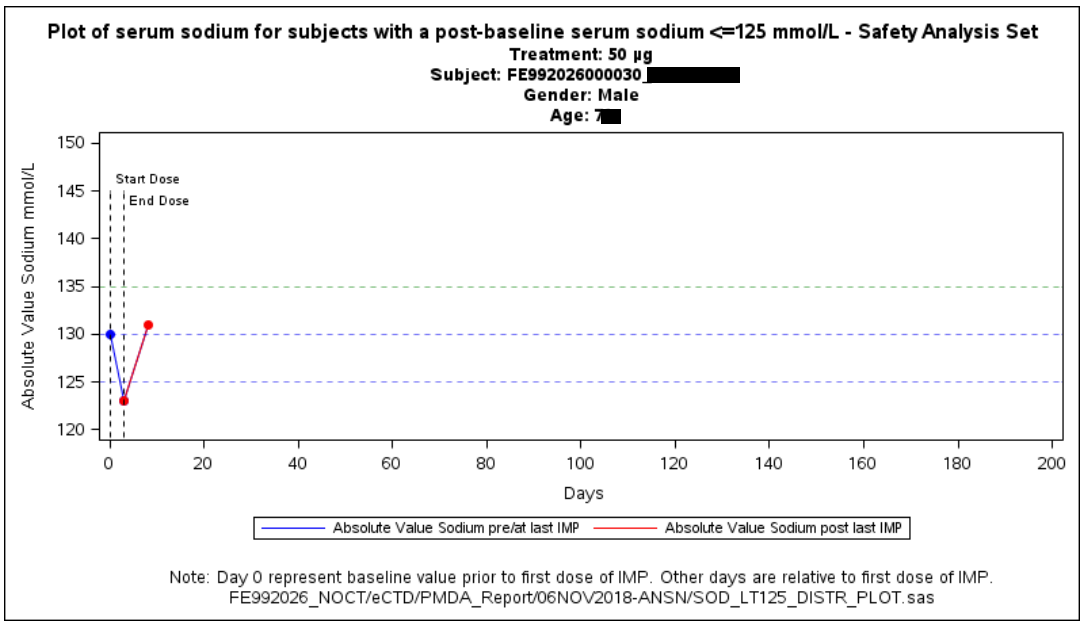
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.4 ］から引用

図 2.7.4.3-2　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（25 µg）



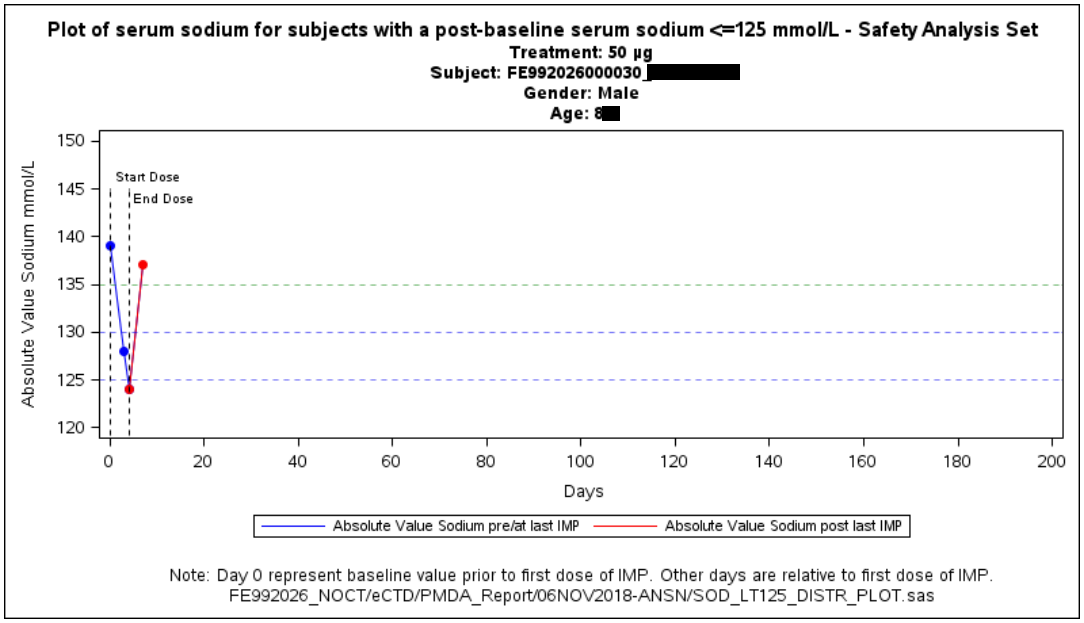
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.5］から引用

図 2.7.4.3-3　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（50 µg）



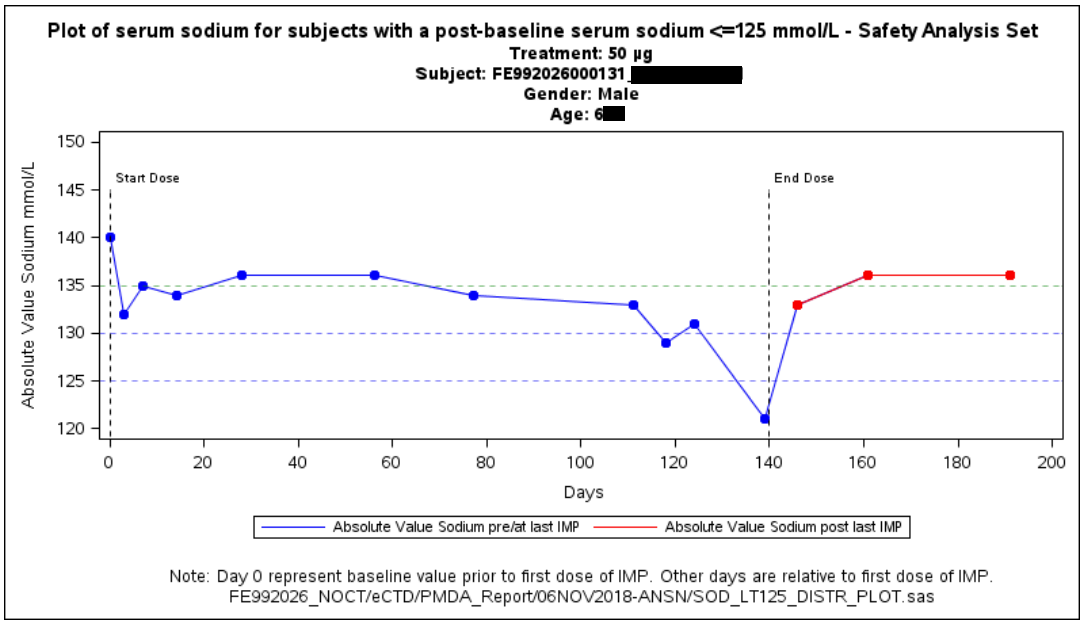
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.6］から引用

図 2.7.4.3-4　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移



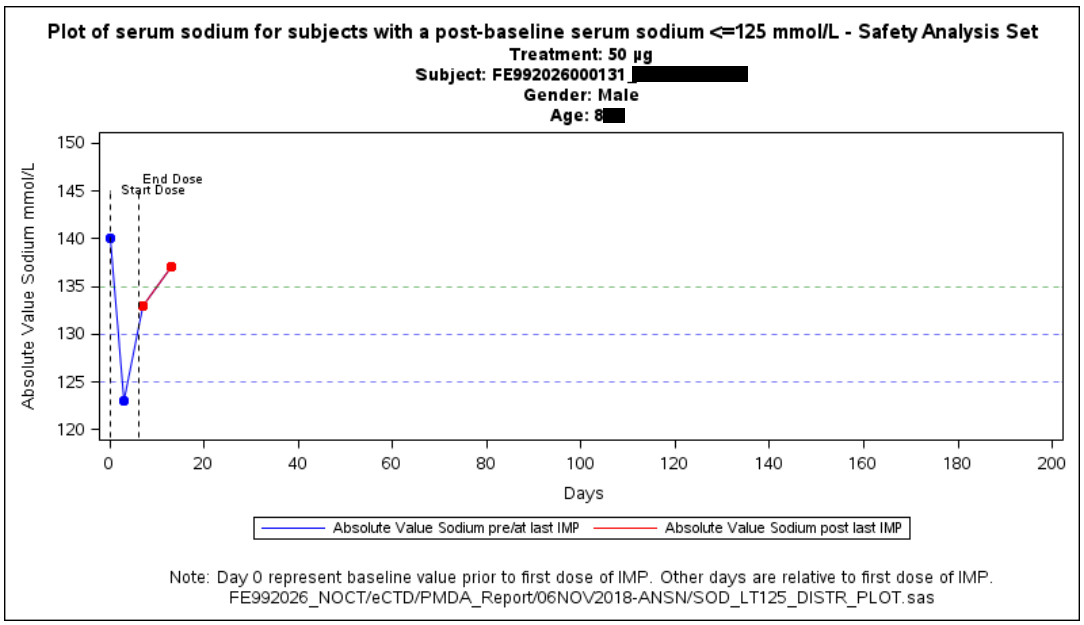
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.6］から引用

図 2.7.4.3-5　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移



［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.6］から引用

図 2.7.4.3-6　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移



［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.6］から引用

図 2.7.4.3-7　ベースライン後の血清 Na 値≤125 mmol/L であった被験者の血清 Na 値の推移

2.7.4.3.1.5　　海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験で投与後の血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者の割合は 25 µg 群で 2%（3/135 例）であった。65 歳未満 1 例及び 65 歳以上 2 例であり、65 歳未満の 1 例では有害事象の低ナトリウム血症として報告された。3 例ともに投与を中止することなく 130 mmol/L 以上に回復した。また、125 mmol/L 以下となった被験者はなかった。プラセボ群では 130 mmol/L 未満となった被験者はなかった。投与後の血清 Na 値が 130～134 mmol/L であった被験者の割合は、25 µg 群 8%（11/135 例）及びプラセボ群 2%（2/126 例）であった。

FE 992026 CS41 試験で第 1 投与期で投与後の血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった被験者の割合は、75 µg 群の 65 歳未満で 2%（1/63 例）、65 歳以上で 5%（3/59 例）、50 µg 群の 65 歳以上で 4%（2/57 例）であった。この 6 例の血清 Na 値の減少は一過性のものであった。126～129 mmol/L となった被験者の割合は、75 µg 群の 65 歳未満で 2%（1/63 例）、65 歳以上で 7%（4/59 例）であり、50 µg 群で 126～129 mmol/L となった被験者はなかった。第 1 投与期の年齢別にみた血清 Na 値の分布について、130 mmol/L 未満となった被験者の割合は、50 µg 群よりも 75 µg 群に多く、また 65 歳以上に多かった。

第 2 投与期で投与後の血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった被験者の割合は、75/100 µg 群の 65 歳未満で 2%（1/57 例）、プラセボ/100 µg 群の 65 歳以上で 2%（1/61 例）であった。この 2 例の血清 Na 値の減少は一過性のものであった。126～129 mmol/L となった被験者の割合は、75/100 µg 群の 65 歳未満で 2%（1/57 例）、50/100 µg 群の 65 歳以上で 2%（1/49 例）、プラセボ/100 µg 群の 65 歳未満で 3%（2/63 例）、65 歳以上で 2%（1/61 例）であった。第 2 投与期の年齢別にみた血清 Na 値の分布について、投与群間に大きな違いはなく、特記すべき傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2 臨床検査値の評価（血清 Na 値を除く）

2.7.4.3.2.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目について、いずれの投与群でもベースラインから臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与群、性別及び年齢別で臨床的に意義のある差は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目に関連する有害事象（血中ナトリウム減少を除く）として、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査値上昇であった。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）。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。臨床検査値に関連した有害事象に重症度が高度の事象はなかった。

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

血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目について、いずれの投与群でもベースラインから臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与群、性別及び年齢別で臨床的に意義のある差は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目に関連する有害事象（血中ナトリウム減少を除く）として、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、血中ビリルビン増加、血中カルシウム減少、血中クレアチニン増加、血中尿酸減少、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、肝機能検査異常、低比重リポ蛋白増加、尿中蛋白陽性、尿量減少、白血球数減少、白血球数増加、尿中白血球陽性が報告された。2%以上に報告された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%であった。

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。臨床検査値に関連した有害事象に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.3.2.3 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 では、血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目について、いずれの投与群でもベースラインから臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与群、性別及び年齢別で臨床的に意義のある差は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目に関連する有害事象（血中ナトリウム減少を除く）として、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、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、血中尿素増加、血中尿酸増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アルカリホ

スファターゼ増加、血中カルシウム減少、血中クレアチニン増加、血中尿酸減少、尿中血陽性、グリコヘモグロビン増加、肝機能検査値上昇、低比重リポ蛋白増加、血小板数増加、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノーゲン増加、白血球数減少が報告された。2%以上に報告された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%であった。

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、血中ナトリウム減少、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。

臨床検査値に関連した有害事象に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.3.2.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験では、血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目の変動について、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。また、各項目の平均変化量に臨床的に意味のある変動、又は個々の被験者での著しい異常変動も認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目に関連する有害事象として、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、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、尿中血陽性、尿中結晶陽性及び尿量減少、血液浸透圧低下、心雑音、肝酵素上昇及び QRS 軸異常が報告されたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。そのうち、。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 試験では、第 1 投与期及び第 2 投与期ともに、血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目の変動について、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。また、各項目の平均変化量に臨床的に意味のある変動、又は個々の被験者での著しい異常変動も認められなかった。

血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目に関連する有害事象として、第 1 投与期では、血中ブドウ糖増加、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、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、レンサ球菌検査陽性が 50 μg 群の 1 例に報告されたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。そのうち、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、肝機能検査異常、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、尿中亜硝酸塩陽性が報告されたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。そのうち、75/100 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。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

バイタルサイン及び身体的所見のベースラインからの変動について、投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。関連する有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価）

バイタルサイン及び身体的所見のベースラインからの変動について、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。関連する有害事象として、血圧上昇、収縮期血圧上昇及び体重増加が報告された。2.0%以上に認められた事象は血圧上昇であり、50 μg 群 0.6%、25 μg 群 0.3%、10 μg 群 3.2%、プラセボ群 0.3%に発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は血圧上昇であった。バイタルサインに関連した有害事象に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.4.3 国内第Ⅲ相試験（52 週評価）

併合安全性解析対象集団 A では、バイタルサイン及び身体的所見のベースラインからの変動について、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。関連する有害事象として、血圧上昇、体重増加、拡張期血圧上昇及び収縮期血圧上昇が報告されたが 2.0%以上に認められた事象はなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は血圧上昇及び体重増加であった。バイタルサインに関連した有害事象に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.4.4 海外第Ⅲ相試験

FE 992026 CS40 試験で、バイタルサイン及び身体的所見の変動について、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。また、各項目の平均変化量に臨床的に意味のある変動、又は個々の被験者での著しい異常変動も認められなかった。関連する有害事象として、血圧上昇、体重減少及び体重増加が報告されたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。そのうち、体重増加は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

FE 992026 CS41 試験で、第 1 投与期及び第 2 投与期ともに、バイタルサイン及び身体的所見の変動について、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。また、各項目の平均変化量に臨床的に意味のある変動、又は個々の被験者での著しい異常変動も認められなかった。関連する有害事象として、第 1 投与期では、呼吸音異常、心拍数増加、体重減少が報告されたが、いずれも重症度は軽度であった。第 2 投与期では心拍数増加が報告されたが、重症度は軽度であった。第 1 投与期及び第 2 投与期ともに全ての事象について治験薬との因果関係を否定された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では国内試験の年齢別及び性別の有害事象、副作用の発現率について記載した。

2.7.4.5.1.1 年齢

2.7.4.5.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）の年齢別有害事象の発現率を表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に、年齢別の副作用の発現率を表 2.7.4.5-3 に示した。

年齢別の有害事象の発現率は、65 歳未満では、100 μg 群 27.3%（3/11 例）、50 μg 群 30.0%（3/10 例）、25 μg 群 40.0%（4/10 例）、10 μg 群 25.0%（2/8 例）、プラセボ群 41.7%（5/12 例）、65 歳以上では、100 μg 群 50.0%（6/12 例）、50 μg 群 25.0%（3/12 例）、25 μg 群 16.7%（2/12 例）、10 μg 群 40.0%（6/15 例）、プラセボ群 27.3%（3/11 例）であった。年齢別の副作用の発現率は、65 歳未満では、100 μg 群 0%、50 μg 群 10.0%（1/10 例）、25 μg 群 10.0%（1/10 例）、10 μg 群 0%、プラセボ群 0%、65 歳以上では、100 μg 群 8.3%（1/12 例）、50 μg 群 8.3%（1/12 例）、25 μg 群 0%、10 μg 群 13.3%（2/15 例）、プラセボ群 0%であった。

**表 2.7.4.5-1　年齢別（65 歳未満）の発現率 2%以上の有害事象
（4 週評価）（安全性解析対象集団）**

SOC	プラセボ (N=12)			10 μg (N=8)			25 μg (N=10)			50 μg (N=10)			100 μg (N=11)			合計 (N=39)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
65 歳未満																		
有害事象	5	(41.7)	6	2	(25.0)	2	4	(40.0)	6	3	(30.0)	3	3	(27.3)	3	12	(30.8)	14
胃腸障害	1	(8.3)	1	0			0			1	(10.0)	1	1	(9.1)	1	2	(5.1)	2
腹部膨満	1	(8.3)	1	0			0			0			0			0		
消化不良	0			0			0			1	(10.0)	1	0			1	(2.6)	1
口内炎	0			0			0			0			1	(9.1)	1	1	(2.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(12.5)	1	1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0			3	(7.7)	3
末梢性浮腫	0			0			1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0			2	(5.1)	2
胸部不快感	0			1	(12.5)	1				0			0			1	(2.6)	1
感染症および寄生虫症	3	(25.0)	4	1	(12.5)	1	2	(20.0)	2	0			0			3	(7.7)	3
ウイルス性上気道感染	3	(25.0)	4	0			1	(10.0)	1	0			0			1	(2.6)	1
咽頭炎	0			1	(12.5)	1	0			0			0			1	(2.6)	1
副鼻腔炎	0			0			1	(10.0)	1	0			0			1	(2.6)	1
臨床検査	0			0			1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0			2	(5.1)	2
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			0			1	(10.0)	1	0			1	(2.6)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(10.0)	1	0			0			1	(2.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(8.3)	1	0			0			0			0			0		
背部痛	1	(8.3)	1	0			0			0			0			0		
神経系障害	0			0			2	(20.0)	2	0			0			2	(5.1)	2
頭痛	0			0			2	(20.0)	2	0			0			2	(5.1)	2
精神障害	0			0			0			0			1	(9.1)	1	1	(2.6)	1
不眠症	0			0			0			0			1	(9.1)	1	1	(2.6)	1
皮膚および皮下組織障害	0			0			0			0			1	(9.1)	1	1	(2.6)	1
皮膚硬結	0			0			0			0			1	(9.1)	1	1	(2.6)	1

MedDRA/J Ver.20.1
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.62］から引用

**表 2.7.4.5-2　年齢別（65 歳以上）の発現率 2%以上の有害事象
（4 週評価）（安全性解析対象集団）**

SOC	プラセボ (N=11)			10 μg (N=15)			25 μg (N=12)			50 μg (N=12)			100 μg (N=12)			合計 (N=51)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
65 歳以上																		
有害事象	3	(27.3)	4	6	(40.0)	6	2	(16.7)	3	3	(25.0)	4	6	(50.0)	7	17	(33.3)	20
胃腸障害	2	(18.2)	2	1	(6.7)	1	0			1	(8.3)	1	2	(16.7)	3	4	(7.8)	5
腹部不快感	0			0			0			0			1	(8.3)	1	1	(2.0)	1
下腹部痛	1	(9.1)	1	0			0			0			0			0		
上腹部痛	0			0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.0)	1
便秘	1	(9.1)	1	0			0			0			0			0		
下痢	0			0			0			0			1	(8.3)	2	1	(2.0)	2
口内乾燥	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
感染症および寄生虫症	1	(9.1)	1	3	(20.0)	3	1	(8.3)	1	0			0			4	(7.8)	4
ウイルス性上気道感染	0			1	(6.7)	1	1	(8.3)	1	0			0			2	(3.9)	2
気管支炎	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
結膜炎	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
膿創	1	(9.1)	1	0			0			0			0			0		
臨床検査	0			0			2	(16.7)	2	1	(8.3)	1	1	(8.3)	1	4	(7.8)	4
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			1	(8.3)	1	0			1	(8.3)	1	2	(3.9)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1	(8.3)	1	0			0			1	(2.0)	1
血中ナトリウム減少	0			0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.0)	1
精神障害	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
神経性過食症	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
腎および尿路障害	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
非感染性膀胱炎	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(9.1)	1	0			0			0			0			0		
咳嗽	1	(9.1)	1	0			0			0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0			1	(8.3)	1	3	(25.0)	3	4	(7.8)	4
全身性そう痒症	0			0			0			1	(8.3)	1	1	(8.3)	1	2	(3.9)	2
接触皮膚炎	0			0			0			0			1	(8.3)	1	1	(2.0)	1
全身性皮疹	0			0			0			0			1	(8.3)	1	1	(2.0)	1
血管障害	0			0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.0)	1
高血圧	0			0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.0)	1

MedDRA/J Ver.20.1
N ：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.63］から引用

表 2.7.4.5-3　年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の発現率 1%以上の副作用（4 週評価）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ			10 μg			25 μg			50 μg			100 μg			合計		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
65 歳未満		(N=12)			(N=8)			(N=10)			(N=10)			(N=11)			(N=39)	
副作用	0			0			1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0			2	(5.1)	2
臨床検査	0			0			1	(10.0)	1	1	(10.0)	1	0			2	(5.1)	2
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			0			1	(10.0)	1	0			1	(2.6)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(10.0)	1	0			0			1	(2.6)	1
65 歳以上		(N=11)			(N=15)			(N=12)			(N=12)			(N=12)			(N=51)	
副作用	0			2	(13.3)	2	0			1	(8.3)	1	1	(8.3)	1	4	(7.8)	4
胃腸障害	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
口内乾燥	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
臨床検査	0			0			0			1	(8.3)	1	1	(8.3)	1	2	(3.9)	2
血中ナトリウム減少	0			0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.0)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			0			0			1	(8.3)	1	1	(2.0)	1
精神障害	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1
神経性過食症	0			1	(6.7)	1	0			0			0			1	(2.0)	1

MedDRA/J Ver.20.1
N ：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.98, 7.1.99］から引用

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

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）の年齢別有害事象の発現率を表 2.7.4.5-4 及び表 2.7.4.5-5、年齢別の副作用の発現率を表 2.7.4.5-6 に示した。

年齢別の有害事象の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 18.4%（14/76 例）、25 μg 群 33.5%（59/176 例）、10 μg 群 31.7%（13/41 例）、プラセボ群 24.7%（47/190 例）、65 歳以上では、それぞれ 33.7%（29/86 例）、44.7%（67/150 例）、27.3%（6/22 例）、33.6%（50/149 例）であり、10 μg 群を除く投与群で 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の有害事象の発現率が高かった。

年齢別の副作用の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 3.9%（3/76 例）、25 μg 群 3.4%（6/176 例）、10 μg 群 2.4%（1/41 例）、プラセボ群 4.2%（8/190 例）、65 歳以上では、それぞれ 12.8%（11/86 例）、6.7%（10/150 例）、0%、8.7%（13/149 例）であり、10 μg 群を除く投与群で 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の副作用の発現率が高かった。

表 2.7.4.5-4　年齢別（65 歳未満）の発現率 2%以上の有害事象
（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=190)			女性 10 μg (N=41)			25 μg (N=176)			男性 50 μg (N=76)			合計 (N=293)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
65 歳未満															
有害事象	47	(24.7)	65	13	(31.7)	16	59	(33.5)	87	14	(18.4)	19	86	(29.4)	122
胃腸障害	4	(2.1)	4	2	(4.9)	2	6	(3.4)	8	2	(2.6)	2	10	(3.4)	12
下痢	2	(1.1)	2	1	(2.4)	1	4	(2.3)	4	0			5	(1.7)	5
腸炎	0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(2.1)	4	1	(2.4)	1	1	(0.6)	1	1	(1.3)	1	3	(1.0)	3
口渇	2	(1.1)	2	1	(2.4)	1							1	(0.3)	1
感染症および寄生虫症	22	(11.6)	27	7	(17.1)	7	37	(21.0)	46	4	(5.3)	5	48	(16.4)	58
ウイルス性上気道感染	17	(8.9)	18	3	(7.3)	3	23	(13.1)	26	2	(2.6)	2	28	(9.6)	31
気管支炎	0			0			4	(2.3)	4	0			4	(1.4)	4
胃腸炎	1	(0.5)	1	1	(2.4)	1	2	(1.1)	2	0			3	(1.0)	3
膿痂疹	0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.3)	1
口腔ヘルペス	0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.3)	1
鼻炎	0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.3)	1
臨床検査	14	(7.4)	17	5	(12.2)	5	10	(5.7)	15	4	(5.3)	4	19	(6.5)	24
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5	(2.6)	5	0			1	(0.6)	1	0			1	(0.3)	1
血圧上昇	0			2	(4.9)	2	1	(0.6)	1	1	(1.3)	1	4	(1.4)	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(2.4)	1	1	(0.6)	1	0			2	(0.7)	2
尿中蛋白陽性	1	(0.5)	1	1	(2.4)	1	0			0			1	(0.3)	1
体重増加	0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.3)	1
代謝および栄養障害	2	(1.1)	2	0			0			2	(2.6)	2	2	(0.7)	2
低ナトリウム血症	0			0			0			2	(2.6)	2	2	(0.7)	2
神経系障害	2	(1.1)	2	1	(2.4)	1	3	(1.7)	4	1	(1.3)	2	5	(1.7)	7
頭痛	1	(0.5)	1	1	(2.4)	1	2	(1.1)	2	1	(1.3)	1	4	(1.4)	4

MedDRA/J Ver.20.1
N ：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.71］から引用

表 2.7.4.5-5　年齢別（65 歳以上）の発現率 2%以上の有害事象
（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=149)			女性 10 μg (N=22)			25 μg (N=150)			男性 50 μg (N=86)			合計 (N=258)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
65 歳以上															
有害事象	50	(33.6)	68	6	(27.3)	10	67	(44.7)	96	29	(33.7)	42	102	(39.5)	148
胃腸検査	9	(6.0)	9	1	(4.5)	1	8	(5.3)	8	3	(3.5)	4	12	(4.7)	13
便秘	1	(0.7)	1	0			3	(2.0)	3	2	(2.3)	2	5	(1.9)	5
心窩部不快感	0			1	(4.5)	1	0			0			1	(0.4)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(2.0)	4	1	(4.5)	1	3	(2.0)	3	2	(2.3)	2	6	(2.3)	6
口渇	0			1	(4.5)	1	0			0			1	(0.4)	1
感染症および寄生虫症	17	(11.4)	19	3	(13.6)	3	22	(14.7)	25	11	(12.8)	15	36	(14.0)	43
ウイルス性上気道感染	8	(5.4)	8	1	(4.5)	1	11	(7.3)	13	9	(10.5)	12	21	(8.1)	26
膀胱炎	1	(0.7)	2	1	(4.5)	1	3	(2.0)	3	0			4	(1.6)	4
歯周炎	1	(0.7)	1	1	(4.5)	1	1	(0.7)	1	0			2	(0.8)	2
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.7)	1	1	(4.5)	3	3	(2.0)	4	2	(2.3)	2	6	(2.3)	9
挫傷	0			1	(4.5)	1	2	(1.3)	2	1	(1.2)	1	4	(1.6)	4
引っかき傷	0			1	(4.5)	2	0			0			1	(0.4)	2
臨床検査	14	(9.4)	14	0			15	(10.0)	19	11	(12.8)	12	26	(10.1)	31
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	11	(7.4)	11	0			5	(3.3)	5	1	(1.2)	1	6	(2.3)	6
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.7)	1	7	(8.1)	7	8	(3.1)	8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			2	(1.3)	2	2	(2.3)	2	4	(1.6)	4
代謝および栄養障害	2	(1.3)	2	0			3	(2.0)	3	2	(2.3)	2	5	(1.9)	5
低ナトリウム血症	0			0						2	(2.3)	2	2	(0.8)	2
神経系障害	3	(2.0)	3	1	(4.5)	1	2	(1.3)	2	1	(1.2)	1	4	(1.6)	4
頭痛	1	(0.7)	1	1	(4.5)	1				0			1	(0.4)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.7)	1	1	(4.5)	1	7	(4.7)	7	1	(1.2)	1	9	(3.5)	9
湿疹	0			0			4	(2.7)	4	0			4	(1.6)	4
日光皮膚炎	0			1	(4.5)	1	0			0			1	(0.4)	1

MedDRA/J Ver.20.1
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.72］から引用

表 2.7.4.5-6　年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の発現率 1%以上の副作用（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ			女性 10 μg			25 μg			男性 50 μg			合計		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
65 歳未満	(N=190)			(N=41)			(N=176)			(N=76)			(N=293)		
副作用	8	(4.2)	8	1	(2.4)	1	6	(3.4)	6	3	(3.9)	3	10	(3.4)	10
胃腸障害	3	(1.6)	3	0			0			0			0		
下痢	2	(1.1)	2	0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			1	(0.6)	1	1	(1.3)	1	2	(0.7)	2
末梢性浮腫	0			0			0			1	(1.3)	1	1	(0.3)	1
臨床検査	3	(1.6)	3	1	(2.4)	1	3	(1.7)	3	0			4	(1.4)	4
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(1.1)	2	0			0			0			0		
血圧上昇	0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.3)	1
代謝および栄養障害	0			0			0			2	(2.6)	2	2	(0.7)	2
低ナトリウム血症	0			0			0			2	(2.6)	2	2	(0.7)	2
65 歳以上	(N=149)			(N=22)			(N=150)			(N=86)			(N=258)		
副作用	13	(8.7)	15	0			10	(6.7)	13	11	(12.8)	12	21	(8.1)	25
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(2.0)	4	0			1	(0.7)	1	2	(2.3)	2	3	(1.2)	3
倦怠感	2	(1.3)	3	0			0			0			0		
顔面浮腫	0			0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
浮腫	0			0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
臨床検査	5	(3.4)	5	0			5	(3.3)	8	8	(9.3)	8	13	(5.0)	16
血中ナトリウム減少	0			0			0			7	(8.1)	7	7	(2.7)	7
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	4	(2.7)	4	0			2	(1.3)	2	1	(1.2)	1	3	(1.2)	3
代謝および栄養障害	0			0			0			2	(2.3)	2	2	(0.8)	2
低ナトリウム血症	0			0			0			2	(2.3)	2	2	(0.8)	2

MedDRA/J Ver.20.1
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.107, 7.1.108］から引用

2.7.4.5.1.1.3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）の年齢別有害事象の発現率を表 2.7.4.5-7 及び表 2.7.4.5-8 に示した。年齢別の副作用の発現率を表 2.7.4.5-9 に示した。

併合安全性解析対象集団 A の年齢別の有害事象の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 45.1%（32/71 例）、25 μg 群 52.4%（98/187 例）、プラセボ群 19.1%（22/115 例）、65 歳以上では、それぞれ 57.0%（49/86 例）、61.3%（92/150 例）、30.0%（30/100 例）であり、いずれの投与群でも 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の有害事象の発現率が高かった。

年齢別の副作用の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 5.6%（4/71 例）、25 μg 群 7.5%（14/187 例）、プラセボ群 1.7%（2/115 例）、65 歳以上では、それぞれ 17.4%（15/86 例）、10.7%（16/150 例）、9.0%（9/100 例）であり、いずれの投与群でも 65 歳未満と比べ 65 歳以上の被験者の副作用の発現率が高かった。

表 2.7.4.5-7　年齢別（65 歳未満）の発現率 2%以上の有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=115)			25 μg (N=187)			男性 50 μg (N=71)			合計 (N=258)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	22	(19.1)	32	98	(52.4)	198	32	(45.1)	46	130	(50.4)	244
肝胆道系障害	0			3	(1.6)	3	2	(2.8)	2	5	(1.9)	5
肝機能異常	0			3	(1.6)	3	2	(2.8)	2	5	(1.9)	5
感染症および寄生虫症	12	(10.4)	14	53	(28.3)	87	14	(19.7)	16	67	(26.0)	103
ウイルス性上気道感染	9	(7.8)	9	41	(21.9)	58	12	(16.9)	13	53	(20.5)	71
インフルエンザ	1	(0.9)	1	4	(2.1)	4	1	(1.4)	1	5	(1.9)	5
気管支炎	0			4	(2.1)	4	0			4	(1.6)	4
臨床検査	6	(5.2)	9	21	(11.2)	25	6	(8.5)	7	27	(10.5)	32
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3	(2.6)	3	5	(2.7)	5	0			5	(1.9)	5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.9)	1	1	(0.5)	1	2	(2.8)	2	3	(1.2)	3
神経系障害	1	(0.9)	1	7	(3.7)	9	2	(2.8)	2	9	(3.5)	11
頭痛	0			3	(1.6)	4	2	(2.8)	2	5	(1.9)	6
血管障害	0			1	(0.5)	1	4	(5.6)	4	5	(1.9)	5
高血圧	0			1	(0.5)	1	4	(5.6)	4	5	(1.9)	5

MedDRA/J Ver.20.1
N ：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.80］から引用

表 2.7.4.5-8　年齢別（65 歳以上）の発現率 2%以上の有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC / PT	プラセボ (N=100)			25 μg (N=150)			男性 50 μg (N=86)			合計 (N=236)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	30	(30.0)	42	92	(61.3)	223	49	(57.0)	123	141	(59.7)	346
胃腸障害	7	(7.0)	7	24	(16.0)	32	14	(16.3)	19	38	(16.1)	51
便秘	1	(1.0)	1	5	(3.3)	5	2	(2.3)	2	7	(3.0)	7
下痢	0			3	(2.0)	3	2	(2.3)	2	5	(2.1)	5
腹部不快感	1	(1.0)	1	4	(2.7)	6	0			4	(1.7)	6
口内炎	0			2	(1.3)	2	2	(2.3)	3	4	(1.7)	5
免疫系障害	0			3	(2.0)	3	3	(3.5)	3	6	(2.5)	6
季節性アレルギー	0			3	(2.0)	3	3	(3.5)	3	6	(2.5)	6
感染症および寄生虫症	6	(6.0)	7	47	(31.3)	63	16	(18.6)	33	63	(26.7)	96
ウイルス性上気道感染	4	(4.0)	4	30	(20.0)	36	12	(14.0)	17	42	(17.8)	53
膀胱炎	1	(1.0)	2	6	(4.0)	7	1	(1.2)	4	7	(3.0)	11
気管支炎	0			1	(0.7)	1	2	(2.3)	2	3	(1.3)	3
インフルエンザ	0			3	(2.0)	3				3	(1.3)	3
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.0)	1	14	(9.3)	18	6	(7.0)	8	20	(8.5)	26
挫傷	0			3	(2.0)	3	3	(3.5)	3	6	(2.5)	6
臨床検査	11	(11.0)	11	25	(16.7)	32	11	(12.8)	13	36	(15.3)	45
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	8	(8.0)	8	11	(7.3)	12	4	(4.7)	4	15	(6.4)	16
血圧上昇	1	(1.0)	1	4	(2.7)	5	1	(1.2)	1	5	(2.1)	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			3	(2.0)	3	1	(1.2)	1	4	(1.7)	4
血中ナトリウム減少	0			1	(0.7)	1	3	(3.5)	3	4	(1.7)	4
代謝および栄養障害	2	(2.0)	2	4	(2.7)	5	9	(10.5)	10	13	(5.5)	15
低ナトリウム血症	0			2	(1.3)	2	6	(7.0)	6	8	(3.4)	8
筋骨格系および結合組織障害	2	(2.0)	2	12	(8.0)	12	6	(7.0)	8	18	(7.6)	20
背部痛	1	(1.0)	1	4	(2.7)	4	0			4	(1.7)	4
筋肉痛	0			3	(2.0)	3	0			3	(1.3)	3
関節周囲炎	0			1	(0.7)	1	2	(2.3)	2	3	(1.3)	3
精神障害	0			0			4	(4.7)	4	4	(1.7)	4
睡眠障害	0			0			3	(3.5)	3	3	(1.3)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.0)	1	7	(4.7)	10	4	(4.7)	5	11	(4.7)	15
睡眠時無呼吸症候群	0			0			2	(2.3)	2	2	(0.8)	2
皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)	1	12	(8.0)	16	2	(2.3)	3	14	(5.9)	19
湿疹	0			6	(4.0)	9	0			6	(2.5)	9

MedDRA/J Ver.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.81］から引用

表 2.7.4.5-9　年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の発現率 1%以上の副作用（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ			25 μg			男性 50 μg			合計		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
65 歳未満		(N=115)			(N=187)			(N=71)			(N=258)	
副作用	2	(1.7)	2	14	(7.5)	16	4	(5.6)	4	18	(7.0)	20
肝胆道系障害	0			1	(0.5)	1	1	(1.4)	1	2	(0.8)	2
肝機能異常	0			1	(0.5)	1	1	(1.4)	1	2	(0.8)	2
臨床検査	0			7	(3.7)	7	0			7	(2.7)	7
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			3	(1.6)	3	0			3	(1.2)	3
神経系障害	0			2	(1.1)	3	2	(2.8)	2	4	(1.6)	5
頭痛	0			0			2	(2.8)	2	2	(0.8)	2
皮膚および皮下組織障害	0			0			1	(1.4)	1	1	(0.4)	1
皮膚炎	0			0			1	(1.4)	1	1	(0.4)	1
65 歳以上		(N=100)			(N=150)			(N=86)			(N=236)	
副作用	9	(9.0)	10	16	(10.7)	26	15	(17.4)	17	31	(13.1)	43
血液およびリンパ系障害	0			1	(0.7)	1	1	(1.2)	1	2	(0.8)	2
貧血	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
心臓障害	2	(2.0)	2	0			0			0		
動悸	1	(1.0)	1	0			0			0		
頻脈	1	(1.0)	1	0			0			0		
胃腸障害	1	(1.0)	1	3	(2.0)	3	1	(1.2)	1	4	(1.7)	4
下痢	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
消化不良	1	(1.0)	1	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.0)	3	3	(2.0)	3	1	(1.2)	1	4	(1.7)	4
浮腫				1	(0.7)	1	1	(1.2)	1	2	(0.8)	2
倦怠感	1	(1.0)	2	0			0			0		
末梢性浮腫	1	(1.0)	1	0			0			0		
肝胆道系障害	1	(1.0)	1	0			0			0		
アルコール性肝疾患	1	(1.0)	1	0			0			0		
臨床検査	3	(3.0)	3	10	(6.7)	13	6	(7.0)	7	16	(6.8)	20
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(2.0)	2	5	(3.3)	5	1	(1.2)	1	6	(2.5)	6
血中ナトリウム減少				1	(0.7)	1	3	(3.5)	3	4	(1.7)	4
血中尿素増加	0			2	(1.3)	2	0			2	(0.8)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
血圧上昇	1	(1.0)	1	1	(0.7)	1	0			1	(0.4)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1

表 2.7.4.5-9　年齢別（65 歳未満・65 歳以上）の発現率 1%以上の副作用（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

SOC	プラセボ			25 μg			男性 50 μg			合計		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
代謝および栄養障害	0			2	(1.3)	2	6	(7.0)	6	8	(3.4)	8
低ナトリウム血症	0			2	(1.3)	2	5	(5.8)	5	7	(3.0)	7
低蛋白血症	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
精神障害	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
睡眠障害	0			0			1	(1.2)	1	1	(0.4)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(1.3)	2	0			2	(0.8)	2
湿疹	0			2	(1.3)	2	0			2	(0.8)	2

MedDRA/J Ver.20.1
N ：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.116, 7.1.117］から引用

2.7.4.5.1.2 性別

2.7.4.5.1.2.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

国内第Ⅱ相試験（4 週評価）の性別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-10 に示した。

有害事象の発現率は、女性及び男性で同程度であった。副作用の発現率は男性が女性と比べて高かった。

表 2.7.4.5-10 性別の有害事象及び副作用発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）

	プラセボ			10 μg			25 μg			50 μg			100 μg			合計		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
女性		(N=12)			(N=12)			(N=11)			(N=11)			(N=12)			(N=46)	
有害事象	5	(41.7)	7	4	(33.3)	4	2	(18.2)	2	5	(45.5)	5	4	(33.3)	4	15	(32.6)	15
副作用	0		0			0			1		(9.1)	1	1	(8.3)	1	2	(4.3)	2
男性		(N=11)			(N=11)			(N=11)			(N=11)			(N=11)			(N=44)	
有害事象	3	(27.3)	3	4	(36.4)	4	4	(36.4)	7	1	(9.1)	2	5	(45.5)	6	14	(31.8)	19
副作用	0		2		(18.2)	2	1	(9.1)	1	1	(9.1)	1	0			4	(9.1)	4

N：被験者数
%：有害事象又は副作用を発現した被験者の割合
E：有害事象又は副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.14, 7.1.15, 7.1.26, 7.1.27］から引用

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

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（12 週評価併合解析）の性別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-11 に示した。

女性及び男性の有害事象の発現率は同程度であった。また 25 μg 群の有害事象及び副作用の発現率も女性及び男性で同程度であった。副作用の発現率は、男性の 50 μg 群が最も高かった。

表 2.7.4.5-11 性別の有害事象及び副作用発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ			10 μg			25 μg			50 μg			合計		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
女性		(N=159)			(N=63)			(N=145)			-			(N=208)	
有害事象	42	(26.4)	58	19	(30.2)	26	55	(37.9)	88		-		74	(35.6)	114
副作用	11	(6.9)	11	1	(1.6)	1	6	(4.1)	9		-		7	(3.4)	10
男性		(N=180)			-			(N=181)			(N=162)			(N=343)	
有害事象	55	(30.6)	75		-		71	(39.2)	95	43	(26.5)	61	114	(33.2)	156
副作用	10	(5.6)	12		-		10	(5.5)	10	14	(8.6)	15	24	(7.0)	25

N：被験者数
%：有害事象又は副作用を発現した被験者の割合
E：有害事象又は副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.17, 7.1.18, 7.1.29, 7.1.30］から引用

2.7.4.5.1.2.3　国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）

国内第Ⅲ相試験（52 週評価併合解析）の性別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-12 に示した。

女性の有害事象の発現率が男性と比べて高かった。女性 25 μg 群は男性 25 μg 群と同程度で、男性 50 μg 群と比べて高かったが、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少を除き、性別で特徴的に頻度の高い事象はなかった。また副作用の発現率はいずれの投与群も男性及び女性で同程度であった。

表 2.7.4.5-12　性別の有害事象及び副作用発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

	プラセボ			25 μg			50 μg			合計		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
女性		(N=98)			(N=218)						(N=218)	
有害事象	21	(21.4)	28	124	(56.9)	298		-		124	(56.9)	298
副作用	4	(4.1)	4	19	(8.7)	28		-		19	(8.7)	28
男性		(N=117)			(N=119)			(N=157)			(N=276)	
有害事象	31	(26.5)	46	66	(55.5)	123	81	(51.6)	169	147	(53.3)	292
副作用	7	(6.0)	8	11	(9.2)	14	19	(12.1)	21	30	(10.9)	35

N：被験者数
%：有害事象又は副作用を発現した被験者の割合
E：有害事象又は副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.20, 7.1.21, 7.1.32, 7.1.33］から引用

2.7.4.5.1.3　高齢者

デスモプレシンと臨床的に重要な低ナトリウム血症の発現と年齢には関連が認められている。また、高齢者では生理機能が低下している可能性があることから、投与開始前に血清 Na 値を確認し、定期的に、特に、投与初期及び増量時には患者の状態を観察しながら投与する必要があると考えられる。したがって、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。

2.7.4.5.1.4　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、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、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。

2.7.4.5.2　外因性要因

デスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg の食事の影響を検討した国内第 I 相試験（000032）の安全性の結果は、中枢性尿崩症を適応症とした製造販売承認申請において資料提出済である［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

2.7.4.5.3.1　　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。

2.7.4.5.3.2　　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。

2.7.4.5.3.3　　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。

使用上の注意 16.7 薬物相互作用の項に注意喚起するよう記載した。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

1　妊婦

公表されている少数の尿崩症の妊婦 53 例及び出血性合併症の妊婦 216 例の曝露データから、妊婦又は胎児/新生児の健康に対するデスモプレシンの有害な影響は認められず、現時点では関連する疫学データも報告されていない。動物試験でも、妊娠、胚/胎児の成長、出産及び出生後の発育に関して直接的にも間接的にも有害な影響は認められない。また、動物の生殖毒性試験から、母仔に対する臨床的に重大な作用は示されていない。ヒト胎盤葉モデルの *in vitro* 分析でも、推奨用量に相当する治療濃度の曝露によって、デスモプレシンの経胎盤輸送は発生しないことが示されている。

2　授乳婦

デスモプレシン経鼻製剤 285～345 μg の乳汁への移行を検討した海外第 I 相試験（45A05/118）の安全性の結果は、中枢性尿崩症を適応症とした製造販売承認申請において資料提出済である［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。

高用量デスモプレシン（300 μg の鼻腔内投与）を使用している授乳婦の母乳の分析結果から、子供に移行するデスモプレシン量は利尿に影響する量よりもはるかに少ないことが示されている。

2.7.4.5.5　　過量投与

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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、薬物乱用に該当する報告はない。また、依存を疑わせる報告もない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

デスモプレシン投与後の離脱症状及び反跳現象に該当する報告はない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6 国内第Ⅲ相試験（000131）の割付エラー85 例を含めた安全性（併合安全性解析対象集団 B）

本項では、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記載した。以下の併合安全性解析対象集団 B について集計し、その結果を 2.7.4.11 項に添付した。

- 併合安全性解析対象集団 B：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。

併合安全性解析対象集団 B で得られた結果は、これらの被験者を除外した併合安全性対象集団 A とほぼ同様であり、類似した安全性プロファイルが得られ、懸念すべき安全性の傾向は認められなかった。

以下に結果の概略を示す。

2.7.4.6.1 併合安全性解析対象集団 B

併合安全性解析対象集団 B は、プラセボ群 215 例、25 μg 群 379 例（女性 25 μg 群 218 例、男性 25 μg 群 161 例）、50 μg 群 200 例となり、併合安全性解析対象集団 B の被験者で 000129 試験、000130 試験及び 000131 試験で本剤を投与された被験者は計 579 例であった。

2.7.4.6.2 有害事象及び副作用

1 有害事象

有害事象の発現率及び発現件数は、50 μg 群 50.0%（100/200 例）210 件、25 μg 群 57.5%（218/379 例）495 件、プラセボ群 24.2%（52/215 例）74 件であった。

いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象は、便秘、季節性アレルギー、ウイルス性上気道感染、膀胱炎、挫傷、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、低ナトリウム血症、背部痛、湿疹、高血圧であった。

発現した有害事象の重症度は、50 μg 群の 1 例に認められた便秘及び麻痺性イレウス、25 μg 群の各 1 例に認められた冠動脈硬化症、膵癌、直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患及び乳癌を除き、全て軽度又は中等度であった。

2 副作用

副作用の発現率及び発現件数は、50 μg 群 11.5%（23/200 例）25 件、25 μg 群 9.0%（34/379 例）48 件、プラセボ群 5.1%（11/215 例）12 件であった。

いずれかの投与群で 1%以上に発現した副作用は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、頭痛であった。

2.7.4.6.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、50 μg 群 1.5%（3/200 例）、25 μg 群 3.7%（14/379 例）であった。

重篤な有害事象は、50 μg 群で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、硬膜下血腫、膵癌、尺骨骨折、直腸癌、末梢性動脈閉塞性疾患、冠動脈硬化症、前立腺炎、心房粗動、細菌性胃腸炎、膀胱瘤が各 1 例の計 14 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、25 μg 群の 1 例に発現した心房粗動を除き、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.6.4 その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象の発現率は、50 μg 群 6.0%（12/200 例）、25 μg 群 5.8%（22/379 例）、プラセボ群 0.9%（2/215 例）であった。

2.7.4.6.5 器官別又は症候群別有害事象

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 4.5%（9/200 例）、25 μg 群 1.9%（7/379 例）であった。50 μg 群では低ナトリウム血症が 6 例（3.0%）、血中ナトリウム減少が 3 例（1.5%）、25 μg 群では低ナトリウム血症が 5 例（1.3%）、血中ナトリウム減少が 2 例（0.5%）に報告された。

また、低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少を発現した 16 例中、低ナトリウム血症 8 例（50 μg 群 5 例、25 μg 群 3 例）、血中ナトリウム減少 4 例（50 μg 群 3 例及び 25 μg 群 1 例）については治験薬との因果関係が否定されなかった。

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。

2.7.4.6.6 臨床検査値

2.7.4.6.6.1 血清 Na 値

投与後に血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者は 43 例であった。そのうち、130 mmol/L 未満であった被験者は 10 例（男性 50 μg 群 7 例、男性 25 μg 群 1 例、女性 25 μg 群 2 例）であり、10 例中 9 例が 65 歳以上であった。また、50 μg 群の男性 2 例（1.0%）に 125 mmol/L 以下が認められ、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。

2.7.4.6.6.2 血清 Na 値を除く臨床検査値

血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目について、いずれの投与群でもベースラインから臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与群、性別及び年齢別で臨床的に意義のある差は認められなかった。臨床検査値に関連した有害事象に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.6.7　バイタルサイン

バイタルサイン及び身体的所見のベースラインからの変動について、投与群間で臨床的に意味のある差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に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.7　国内第Ⅲ相試験（000131）の割付エラー85 例を含めた安全性（併合安全性解析対象集団 C）

本項では、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記載した。以下の併合安全性解析対象集団 C について集計し、その結果を 2.7.4.12 項に添付した。

- 併合安全性解析対象集団 C： 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 で得られた結果は、これらの被験者を除外した併合安全性対象集団 A とほぼ同様であり、懸念すべき安全性の傾向は認められなかった。

以下に結果の概略を示す。

2.7.4.7.1　併合安全性解析対象集団 C

併合安全性解析対象集団 C は、プラセボ群 215 例、25 μg 群 337 例（女性 25 μg 群 218 例、男性 25 μg 群 119 例）、50 μg 群 157 例、25/50 μg 群 42 例、50/25 μg 群 43 例となり、併合安全性解析対象集団 C の被験者で 000129 試験、000130 試験及び 000131 試験で本剤を投与された被験者は計 579 例であった。

2.7.4.7.2　有害事象及び副作用

1　有害事象

有害事象の発現率及び発現件数は、50 μg 群 51.6%（81/157 例）169 件、25 μg 群 56.4%（190/337 例）421 件、25/50 μg 群 66.7%（28/42 例）74 件、50/25 μg 群 44.2%（19/43 例）41 件、プラセボ群 24.2%（52/215 例）74 件であった。

いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象は、心房細動、心房粗動、皮様嚢腫、耳垢栓塞、眼の炎症、便秘、下痢、歯周病、齲歯、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、胃炎、慢性胃炎、口内乾燥、歯痛、末梢性浮腫、胸部不快感、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、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎、副鼻腔炎、歯周炎、蜂巣炎、毛包炎、細菌性胃腸炎、ヘリコバクター感染、外耳炎、挫傷、凍瘡、節足動物刺傷、靭帯捻挫、投薬過誤、四肢損傷、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧上昇、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ナトリウム減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド異常、好酸球数増加、白血球数増加、尿中白血球陽性、低ナトリウム血症、高尿酸血症、低血糖、背部痛、関節周囲炎、関節痛、筋肉痛、筋痙縮、脊柱管狭窄症、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、血尿、腎結石症、尿管結石症、良性前立腺肥大症、上気道の炎症、湿疹、そう痒症、皮膚嚢腫、皮脂欠乏性湿疹、光線性口唇炎、薬疹、高血圧であった。発現した有害事象の重症度は、50 μg 群の 1 例に認められた便秘及び麻痺性イレウス、25 μg 群の各 1 例に認められた冠動脈硬化症、膵癌、直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患及び乳癌を除き、全て軽度又は中等度であった。

2　副作用

副作用の発現率及び発現件数は、50 μg 群 12.1%（19/157 例）21 件、25 μg 群 8.9%（30/337 例）42 件、25/50 μg 群 9.5%（4/42 例）6 件、50/25 μg 群 9.3%（4/43 例）4 件、プラセボ群 5.1%（11/215 例）12 件であった。

いずれかの投与群で 1%以上に発現した副作用は、心房粗動、便秘、口内乾燥、末梢性浮腫、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、高尿酸血症、頭痛、傾眠、浮動性めまいであった。

2.7.4.7.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、50 μg 群 1.9%（3/157 例）、25 μg 群 3.6%（12/337 例）、25/50 μg 群 4.8%（2/42 例）、50/25 μg 群 0%であった。

重篤な有害事象は、50 μg 群で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、硬膜下血腫、膵癌、尺骨骨折、直腸癌、末梢性動脈閉塞性疾患、冠動脈硬化症、前立腺炎、膀胱腫瘤が各 1 例の計 12 例、25/50 μg 群に心房粗動、細菌性胃腸炎が各 1 例の計 2 例、全体で合計 17 例（2.9%）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、25/50 μg 群の 1 例に発現した心房粗動を除き、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.7.4　その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象の発現率は、50 μg 群 5.7%（9/157 例）、25 μg 群 6.2%（21/337 例）、25/50 μg 群 2.4%（1/42 例）、50/25 μg 群 7.0%（3/43 例）、プラセボ群 0.9%（2/215 例）であった。

2.7.4.7.5　器官別又は症候群別有害事象

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%（9/157 例）、25 μg 群 1.5%（5/337 例）、25/50 μg 群 4.8%（2/42 例）、50/25 μg 群 0%であった。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%）、25/50 μg 群では低ナトリウム血症が 1 例（2.4%）、血中ナトリウム減少が 1 例（2.4%）に報告された。

また、低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少を発現した 16 例中、低ナトリウム血症 8 例（50 μg 群 5 例、25 μg 群 2 例、25/50 μg 群 1 例）、血中ナトリウム減少 4 例（50 μg 群 3 例及び 25 μg 群 1 例）については治験薬との因果関係が否定されなかった。

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。

2.7.4.7.6　臨床検査値

2.7.4.7.6.1　血清 Na 値

投与後に血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者は 43 例であった。そのうち、130 mmol/L 未満であった被験者は 10 例（50 μg 群男性 7 例、25 μg 群男性 1 例、25 μg 群女性 2 例）であり、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、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。25/50 μg 群および 50/25 μg 群にベースライン後に 130 mmol/L 未満となった被験者はなく、130～134 mmol/L 未満となった被験者が 25/50 μg 群の 4 例であった。

2.7.4.7.6.2　血清 Na 値を除く臨床検査値

血液学的検査、血清 Na 値を除く血液生化学検査及び尿検査項目について、いずれの投与群でもベースラインから臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与群、性別及び年齢別で臨床的に意義のある差は認められなかった。臨床検査値に関連した有害事象に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.7.7　バイタルサイン

バイタルサイン及び身体的所見のベースラインからの変動について、投与群間で臨床的に意味のある差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に重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4.8　市販後データ

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、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、カナダ、欧州及び米国島 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 例計 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(1)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。

2.7.4.9 海外試験のデスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性（参考資料）

2.7.4.9.1 FE 992026 CS29 試験

成人夜間頻尿患者を対象に、第 1 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25、10 μg 又はプラセボを 4 週間投与後、第 2 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25 又は 10 μg を 1～6 ヵ月間投与した。

第 1 投与期で、有害事象の発現率は 100 μg 群 63%（101/160 例）、50 μg 群 63%（99/158 例）、25 μg 群 54%（85/158 例）、10 μg 群 58%（94/163 例）、プラセボ群 51%（81/160 例）に発現した。副作用の発現率は、100 μg 群 46%（73/160 例）、50 μg 群 45%（71/158 例）、25 μg 群 37%（58/158 例）、10 μg 群 35%（57/163 例）、プラセボ群 33%（52/160 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、50 μg 群 1%（1/158 例）、25 μg 群 1%（1/158 例）、10 μg 群 1%（2/163 例）、プラセボ群 1%（1/160 例）であった。中止に至った有害事象の発現率は 100 及び 50 μg 群で高く、それぞれ 8%（13/160 例）及び 8%（13/158 例）であった。死亡は認められなかった。低ナトリウム血症は、第 1 投与期では 100 μg 群 10 例、50 μg 群 7 例、25 μg 群 1 例、10 μg 群 1 例及びプラセボ群 2 例に、血中ナトリウム減少は、100 μg 群 8 例、50 μg 群 4 例、25 μg 群 2 例、10 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。

第 2 投与期では、低ナトリウム血症は、100 μg 群 7 例、50 μg 群 1 例、25 μg 群 2 例、10 μg 群 2 例、プラセボ/100 μg 群 1 例、プラセボ/50 μg 群 2 例及びプラセボ/25 μg 群 1 例に、血中ナトリウム減少は、100 μg 群 5 例、50 μg 群 1 例、25 μg 群 2 例及び 10 μg 群 1 例に有害事象として報告された。第 1 投与期の 10 μg 群の血中ナトリウム減少 1 例を除き、全ての低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少と治験薬との因果関係は否定されなかったが、全ての事象は投与中止後又は投与終了後に回復した。

以上より、デスモプレシン口腔内崩壊錠投与に伴う血清 Na 値の減少については適切にモニタリングすることにより管理可能であると考えられた。長期投与時のデスモプレシン口腔内崩壊錠の効果は持続し、また、長期投与における忍容性は良好であった。

2.7.4.9.2 FE 992026 CS31 試験

FE 992026 CS29 試験の継続投与試験として、FE 992026 CS29 試験で、100、50 及び 25 μg 群であった被験者には同用量を継続投与した。本試験では、FE 992026 CS29 試験の結果が得られた時点で、10 μg 群に有効性が認められなかったことが判明したため、本試験の 10 μg 群の被験者を 100、50 又は 25 μg 群のいずれかに無作為割付し、継続投与した。

FE 992026 CS29 試験及び本試験の安全性解析対象集団 S.3 における有害事象の発現率は、100 μg 群 84.8%（190/224 例）、50 μg 群 86.2%（187/217 例）、25 μg 群 82.8%（188/227 例）、10 μg 群 76.4%（149/195 例）、プラセボ群 50.6%（81/160 例）であった。副作用の発現率は、47.8%（107/224 例）、50 μg 群 46.1%（100/217 例）、25 μg 群 38.3%（87/227 例）、10 μg 群 45.1%（88/195 例）、プラセボ群 32.5%（52/160 例）であった。重篤な有害事象は 100 μg 群 9.4%（21/224 例）、50 μg 群 13.4%（29/217 例）、25 μg 群 9.7%（22/227 例）、10 μg 群 4.6%（9/195 例）、プラセボ群 0.6%（1/160 例）に発現した。中止に至った有害事象は 100 μg 群 13.8%（31/224 例）、50 μg 群 15.2%（33/217 例）、25 μg 群 8.8%（20/227 例）、10 μg 群 7.2%（14/195 例）、プラセボ群 4.4%（7/160 例）に発現した。

中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定されず「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された事象が 58 例に発現した。そのうち、本試験移行後に中止に至った被験者は 15 例であった。43 例は FE 992026 CS29 試験期間中に中止した。また、治験薬との因果関係が否定できない低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少により中止に至った被験者は 25 例であり、そのうち本試験移行後に低ナトリウム血症により中止に至った被験者は 3 例のみであったことから、血清 Na 値はデスモプレシン口腔内崩壊錠の投与初期に減少することが示された。

デスモプレシン口腔内崩壊錠の 1～2 年の長期投与においても血清 Na 値の減少は男性と比べて女性で多く見られ、年齢別では 65 歳未満の被験者と比べて 65 歳以上の被験者で多く見られたが、血清 Na 値モニタリング基準を規定し、基準に合致した被験者について評価した場合、血清 Na 値が 125 mmol/L 未満に減少し、臨床的に重要な低ナトリウム血症を発現した被験者は 1 例のみであった。

以上より、夜間頻尿患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の長期投与における忍容性は良好であった。

2.7.4.10 付録

2.7.4.10.1 曝露状況

表 2.7.4.10-1 投与期間別曝露量（全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

	プラセボ (N=362)		10 μg (N=86)		25 μg (N=478)		50 μg (N=232)		男性 25/50 μg (N=42)		男性 50/25 μg (N=43)		100 μg (N=23)		合計 (N=904)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
投与期間																
≥ 1 日	362	(100.0)	86	(100.0)	478	(100.0)	232	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	23	(100.0)	904	(100.0)
≥ 4 週	341	(94.2)	71	(82.6)	457	(95.6)	203	(87.5)	42	(100.0)	43	(100.0)	15	(65.2)	831	(91.9)
≥ 8 週	321	(88.7)	58	(67.4)	435	(91.0)	190	(81.9)	42	(100.0)	43	(100.0)			768	(85.0)
≥ 12 週	190	(52.5)	14	(16.3)	329	(68.8)	148	(63.8)	42	(100.0)	43	(100.0)			576	(63.7)
≥ 6 ヵ月					268	(56.1)	124	(53.4)	40	(95.2)	43	(100.0)			475	(52.5)
≥ 9 ヵ月					260	(54.4)	120	(51.7)	40	(95.2)	39	(90.7)			459	(50.8)
≥12 ヵ月					135	(28.2)	76	(32.8)	39	(92.9)	38	(88.4)			288	(31.9)

［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 2.25］から引用

2.7.4.10.2 有害事象の概要

表 2.7.4.10-2 有害事象の概要（全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	105	(29.0)	143	27	(31.4)	34	243	(50.8)	500	110	(47.4)	204	9	(39.1)	10	389	(47.5)	748
軽度の有害事象	101	(27.9)	134	26	(30.2)	33	232	(48.5)	460	107	(46.1)	196	9	(39.1)	10	374	(45.7)	699
中等度の有害事象	7	(1.9)	8	1	(1.2)	1	32	(6.7)	35	6	(2.6)	6	0			39	(4.8)	42
高度の有害事象	1	(0.3)	1	0			5	(1.0)	5	1	(0.4)	2	0			6	(0.7)	7
副作用	20	(5.5)	22	3	(3.5)	3	36	(7.5)	51	29	(12.5)	32	1	(4.3)	1	69	(8.4)	87
関連のない有害事象	92	(25.4)	121	24	(27.9)	31	224	(46.9)	449	94	(40.5)	172	8	(34.8)	9	350	(42.7)	661
中止に至った有害事象	6	(1.7)	6	2	(2.3)	2	23	(4.8)	23	11	(4.7)	11	0			36	(4.4)	36
重篤な有害事象	2	(0.6)	2	0			12	(2.5)	12	6	(2.6)	6	0			18	(2.2)	18
死亡	0			0			0			0			0			0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.10］から引用

2.7.4.10.3 有害事象及び副作用

2.7.4.10.3.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

表 2.7.4.10-3 有害事象の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=23)			10 μg (N=23)			25 μg (N=22)			50 μg (N=22)			100 μg (N=23)			合計 (N=90)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	8	(34.8)	10	8	(34.8)	8	6	(27.3)	9	6	(27.3)	7	9	(39.1)	10	29	(32.2)	34
胃腸障害	3	(13.0)	3	1	(4.3)	1	0			2	(9.1)	2	3	(13.0)	4	6	(6.7)	7
腹部不快感	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
腹部膨満	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
下腹部痛	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
上腹部痛	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
便秘	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
下痢	0			0			0			0			1	(4.3)	2	1	(1.1)	2
口内乾燥	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
消化不良	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
口内炎	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(4.3)	1	1	(4.5)	1	1	(4.5)	1	0			3	(3.3)	3
末梢性浮腫	0			0			1	(4.5)	1	1	(4.5)	1	0			2	(2.2)	2
胸部不快感	0			1	(4.3)	1				0			0			1	(1.1)	1
感染症および寄生虫症	4	(17.4)	5	4	(17.4)	4	3	(13.6)	3	0			0			7	(7.8)	7
ウイルス性上気道感染	3	(13.0)	4	1	(4.3)	1	2	(9.1)	2	0			0			3	(3.3)	3
気管支炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
結膜炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
咽頭炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
副鼻腔炎	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
膿創	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
臨床検査	0			0			3	(13.6)	3	2	(9.1)	2	1	(4.3)	1	6	(6.7)	6
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			1	(4.5)	1	1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	3	(3.3)	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
血中ナトリウム減少	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
背部痛	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
神経系障害	0			0			2	(9.1)	2	0			0			2	(2.2)	2
頭痛	0			0			2	(9.1)	2	0			0			2	(2.2)	2

表 2.7.4.10-3 有害事象の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=23)			10 μg (N=23)			25 μg (N=22)			50 μg (N=22)			100 μg (N=23)			合計 (N=90)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
精神障害	0			1	(4.3)	1	0			0			1	(4.3)	1	2	(2.2)	2
神経性過食症	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
不眠症	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
腎および尿路障害	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
非感染性膀胱炎	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
咳嗽	1	(4.3)	1	0			0			0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0			1	(4.5)	1	4	(17.4)	4	5	(5.6)	5
全身性そう痒症	0			0			0			1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	2	(2.2)	2
接触皮膚炎	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
全身性皮疹	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
皮膚硬結	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(1.1)	1
血管障害	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
高血圧	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.13］から引用

表 2.7.4.10-4 副作用の発現率（4 週評価）（安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=23)			10 μg (N=23)			25 μg (N=22)			50 μg (N=22)			100 μg (N=23)			合計 (N=90)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	0			2	(8.7)	2	1	(4.5)	1	2	(9.1)	2	1	(4.4)	1	6	(6.7)	6
胃腸障害	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
口内乾燥	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
臨床検査	0			0			1	(4.5)	1	2	(9.1)	2	1	(4.4)	1	4	(4.4)	4
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0			0			0			1	(4.5)	1	1	(4.4)	1	2	(2.2)	2
血中ナトリウム減少	0			0			0			1	(4.5)	1	0			1	(1.1)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(4.5)	1	0			0			1	(1.1)	1
精神障害	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1
神経性過食症	0			1	(4.3)	1	0			0			0			1	(1.1)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「おそらく関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.25］から引用

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

表 2.7.4.10-5 有害事象の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	97	(28.6)	133	19	(30.2)	26	126	(38.7)	183	43	(26.5)	61	188	(34.1)	270
血液およびリンパ系障害	0			0			3	(0.9)	3	0			3	(0.5)	3
好酸球増加症	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
赤血球増加症	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			0			0			0		
動悸	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
耳および迷路障害	4	(1.2)	4	0			0			0			0		
回転性めまい	2	(0.6)	2	0			0			0			0		
内耳の炎症	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
内分泌障害	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
甲状腺機能亢進症	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼障害	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
眼瞼痙攣	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
角膜障害	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
胃腸障害	13	(3.8)	13	3	(4.8)	3	14	(4.3)	16	5	(3.1)	6	22	(4.0)	25
便秘	2	(0.6)	2	0			3	(0.9)	3	3	(1.9)	3	6	(1.1)	6
下痢	2	(0.6)	2	1	(1.6)	1	4	(1.2)	4	0			5	(0.9)	5
腹部不快感	2	(0.6)	2	0			0			0			0		
齲歯	1	(0.3)	1	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
口内炎	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
下腹部痛	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
小腸炎	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
腸炎	0			1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
心窩部不快感	0			1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
胃炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃食道逆流性疾患	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
歯肉出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
痔出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
麻痺性イレウス				0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
食道狭窄	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
歯周病	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
舌苔	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
歯痛	1	(0.3)	1	0			0			0			0		

表 2.7.4.10-5 有害事象の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(2.1)	8	2	(3.2)	2	4	(1.2)	4	3	(1.9)	3	9	(1.6)	9
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.5)	3
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	2	(0.6)	2	2	(3.2)	2	0			0			2	(0.4)	2
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
疲労	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
浮腫	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
発熱	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
血管穿刺部位内出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
肝胆道系障害	2	(0.6)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0						0			0		
肝機能異常	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脂肪肝	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
高ビリルビン血症	1	(0.3)	1	0						0			0		
免疫系障害	0			0			3	(0.9)	3	0			3	(0.5)	3
季節性アレルギー	0			0			3	(0.9)	3	0			3	(0.5)	3
感染症および寄生虫症	39	(11.5)	46	10	(15.9)	10	59	(18.1)	71	15	(9.3)	20	84	(15.2)	101
ウイルス性上気道感染	25	(7.4)	26	4	(6.3)	4	34	(10.4)	39	11	(6.8)	14	49	(8.9)	57
胃腸炎	1	(0.3)	1	1	(1.6)	1	4	(1.2)	4	1	(0.6)	1	6	(1.1)	6
気管支炎	1	(0.3)	1	0			5	(1.5)	5	0			5	(0.9)	5
膀胱炎	4	(1.2)	6	1	(1.6)	1	4	(1.2)	5	0			5	(0.9)	6
歯周炎	1	(0.3)	1	1	(1.6)	1	3	(0.9)	3	0			4	(0.7)	4
インフルエンザ	3	(0.9)	3	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.5)	3
咽頭炎	0			0			3	(0.9)	3	0			3	(0.5)	3
細菌性膀胱炎	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
歯肉炎	1	(0.3)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
細菌性前立腺炎	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
結膜炎	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
憩室炎	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
毛包炎	0			0			0			1	(0.6)	2	1	(0.2)	2
ウイルス性胃腸炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
ヘリコバクター感染	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
帯状疱疹	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膿痂疹	0			1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
肝膿瘍	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
ムンプス	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-5 有害事象の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
口腔ヘルペス	0			1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
中耳炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
病原体耐性	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
細菌性肺炎	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
鼻炎	0			1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
扁桃炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
上気道感染	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.5)	5	1	(1.6)	3	6	(1.8)	7	2	(1.2)	2	9	(1.6)	12
挫傷	1	(0.3)	1	1	(1.6)	1	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	5	(0.9)	5
過量投与	2	(0.6)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
骨挫傷	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
擦過傷	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱中症	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
裂傷	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
四肢損傷	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
引っかき傷	0			1	(1.6)	2	0			0			1	(0.2)	2
臨床検査	28	(8.3)	31	5	(7.9)	5	25	(7.7)	34	15	(9.3)	16	45	(8.2)	55
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	16	(4.7)	16	0			6	(1.8)	6	1	(0.6)	1	7	(1.3)	7
血中ナトリウム減少				0			2	(0.6)	2	7	(4.3)	7	9	(1.6)	9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.6)	2	0			4	(1.2)	4	2	(1.2)	2	6	(1.1)	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.7)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			4	(1.2)	4	0			4	(0.7)	4
血圧上昇	1	(0.3)	1	2	(3.2)	2	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	4	(0.7)	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.6)	1	2	(0.6)	2	0			3	(0.5)	3
肝機能検査値上昇	3	(0.9)	3	0			0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
血中尿酸増加	0			0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	0						0			0		
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
血中尿酸減少	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-5 有害事象の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
ヘモグロビン減少	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
肝機能検査異常	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低比重リポ蛋白増加	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
尿量減少	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
白血球数減少	1	(0.3)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白血球数増加	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中白血球陽性	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	4	(1.2)	4	0			3	(0.9)	3	4	(2.5)	4	7	(1.3)	7
低ナトリウム血症	0			0			0			4	(2.5)	4	4	(0.7)	4
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
低血糖	2	(0.6)	2	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
糖尿病	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	6	(1.8)	6	0			11	(3.4)	12	3	(1.9)	4	14	(2.5)	16
背部痛	3	(0.9)	3	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.5)	3
関節痛	1	(0.3)	1	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
筋痙縮	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
筋肉痛	0			0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
四肢痛	1	(0.3)	1	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
筋骨格痛	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
関節周囲炎	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
足底筋膜炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腱炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
手関節変形	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
乳癌	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膵癌	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	5	(1.5)	5	2	(3.2)	2	5	(1.5)	6	2	(1.2)	3	9	(1.6)	11
頭痛	2	(0.6)	2	2	(3.2)	2	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	5	(0.9)	5
傾眠	0			0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.5)	3
浮動性めまい	2	(0.6)	2	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
感覚鈍麻	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
神経痛	1	(0.3)	1	0			0			0			0		

表 2.7.4.10-5 有害事象の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
後頭神経痛	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
精神障害	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
不眠症	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
腎および尿路障害	1	(0.3)	1	0			2	(0.6)	4	0			2	(0.4)	4
排尿異常	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腎結石症	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿管結石症	1	(0.3)	1	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
生殖系および乳房障害	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
月経障害	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
前立腺炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.3)	1	0			4	(1.2)	4	0			4	(0.7)	4
慢性気管支炎	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
鼻閉	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
口腔咽頭痛	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
喀痰増加	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
上気道の炎症	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(0.9)	3	1	(1.6)	1	7	(2.1)	7	2	(1.2)	2	10	(1.8)	10
湿疹	0			0			4	(1.2)	4	0			4	(0.7)	4
ざ瘡	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
接触皮膚炎	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
薬疹	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮脂欠乏性湿疹	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
過角化	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
爪破損	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
そう痒症	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
日光皮膚炎	0			1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
血管障害	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
高血圧	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2

MedDRA/J Ver.20.1
N ：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.16］から引用

表 2.7.4.10-6 副作用の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	21	(6.2)	23	1	(1.6)	1	16	(4.9)	19	14	(8.6)	15	31	(5.6)	35
血液およびリンパ系障害	0			0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
好酸球増加症	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
赤血球増加症	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			0			0			0		
動悸	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
耳および迷路障害	2	(0.6)	2	0			0			0			0		
内耳の炎症	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
胃腸障害	5	(1.5)	5	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
下痢	2	(0.6)	2	0			0			0			0		
便秘	1	(0.3)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.9)	4	0			2	(0.6)	2	3	(1.9)	3	5	(0.9)	5
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
疲労	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
浮腫	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
肝胆道系障害	1	(0.3)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
肝機能異常	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	8	(2.4)	8	1	(1.6)	1	8	(2.5)	11	8	(4.9)	8	17	(3.1)	20
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.3)	1	7	(4.3)	7	8	(1.5)	8
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	6	(1.8)	6	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.5)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血圧上昇	1	(0.3)	1	1	(1.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-6 副作用の発現率（12 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団）

SOC	プラセボ (N=339)			女性 10 μg (N=63)			25 μg (N=326)			男性 50 μg (N=162)			合計 (N=551)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
肝機能検査異常	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿量減少	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			0			4	(2.5)	4	4	(0.7)	4
低ナトリウム血症	0			0			0			4	(2.5)	4	4	(0.7)	4
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
筋痙縮	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
浮動性めまい	0			0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0			0			0			0		
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			0			0			0		

MedDRA/J Ver.20.1
N：被験者数、（10 μg は女性のみ、50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.28］から引用

2.7.4.10.3.3　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）

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	190	(56.4)	421	81	(51.6)	169	271	(54.9)	590
血液およびリンパ系障害	0			4	(1.2)	4	2	(1.3)	2	6	(1.2)	6
貧血	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
好酸球増加症	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
赤血球増加症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.8)	4
上室性期外収縮	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0		
耳および迷路障害	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	2	3	(0.6)	4
耳鳴	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
頭位性回転性めまい	0			0			1	(0.6)	2	1	(0.2)	2
内分泌障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
甲状腺機能亢進症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼障害	0			7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	8	(1.6)	8
眼精疲労	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白内障	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜沈着物	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜出血	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アレルギー性結膜炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後天性涙道狭窄	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼乾燥	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後嚢部混濁	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
胃腸障害	10	(4.7)	10	36	(10.7)	47	15	(9.6)	20	51	(10.3)	67
便秘	2	(0.9)	2	7	(2.1)	7	2	(1.3)	2	9	(1.8)	9
下痢	1	(0.5)	1	5	(1.5)	7	2	(1.3)	2	7	(1.4)	9
腹部不快感	1	(0.5)	1	6	(1.8)	8	0			6	(1.2)	8
歯周病	0			3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.8)	4
口内炎	0			2	(0.6)	2	2	(1.3)	3	4	(0.8)	5
胃食道逆流性疾患	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
痔核	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
大腸ポリープ	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
上腹部痛	0			2	(0.6)	3	0			2	(0.4)	3
齲歯	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
消化不良	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(0.4)	3
小腸炎	0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
胃炎	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
腹部膨満	0			0			1	(0.6)	2	1	(0.2)	2
腹痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
下腹部痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アフタ性潰瘍	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
慢性胃炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口内乾燥	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
胃潰瘍	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
歯肉出血	1	(0.5)	1	0			0			0		
血便排泄	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
痔出血	1	(0.5)	1	0			0			0		
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
食道狭窄	1	(0.5)	1	0			0			0		
歯痛	1	(0.5)	1	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.4)	4	9	(2.7)	11	3	(1.9)	3	12	(2.4)	14
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
発熱	1	(0.5)	1	2	(0.6)	3	1	(0.6)	1	3	(0.6)	4
疲労	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
浮腫	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾燥症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
肝胆道系障害	2	(0.9)	2	3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	5	(1.0)	5
肝機能異常	0			3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	5	(1.0)	5
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	0			0			0		
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	0			0			0		
免疫系障害	0			6	(1.8)	6	4	(2.5)	4	10	(2.0)	10
季節性アレルギー	0			6	(1.8)	6	4	(2.5)	4	10	(2.0)	10

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
感染症および寄生虫症	18	(8.4)	21	100	(29.7)	150	30	(19.1)	49	130	(26.3)	199
ウイルス性上気道感染	13	(6.0)	13	71	(21.1)	94	24	(15.3)	30	95	(19.2)	124
膀胱炎	2	(0.9)	4	8	(2.4)	10	1	(0.6)	4	9	(1.8)	14
インフルエンザ	1	(0.5)	1	7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	8	(1.6)	8
気管支炎	0			5	(1.5)	5	2	(1.3)	2	7	(1.4)	7
結膜炎	0			2	(0.6)	3	1	(0.6)	3	3	(0.6)	6
胃腸炎	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
歯肉炎	1	(0.5)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
咽頭炎	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
副鼻腔炎	0			3	(0.9)	4	0			3	(0.6)	4
足部白癬	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
細菌性膀胱炎	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
帯状疱疹	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
ネコ引っかき病	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蓄膿	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
ウイルス性胃腸炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.5)	1	1	(0.3)	4	0			1	(0.2)	4
耳帯状疱疹	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
中耳炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
爪囲炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
病原体耐性	1	(0.5)	1	0			0			0		
歯髄炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
鼻炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚細菌感染	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
皮膚感染	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
股部白癬	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
手白癬	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
扁桃炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
上気道感染	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿路感染	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.4)	3	15	(4.5)	21	9	(5.7)	11	24	(4.9)	32
挫傷	1	(0.5)	1	4	(1.2)	5	4	(2.5)	4	8	(1.6)	9
過量投与	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
橈骨骨折	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
手首関節骨折	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
節足動物咬傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
骨挫傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
凍瘡	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
擦過傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
転倒	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱中症	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
角膜損傷	0			0			0	(0.6)	1	1	(0.2)	1
裂傷	1	(0.5)	1	0			0			0		
靭帯捻挫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
投薬過誤	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
処置後出血	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
処置による頭痛	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
処置による疼痛	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
脊椎圧迫骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
硬膜下血腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胸椎骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	17	(7.9)	20	46	(13.6)	57	17	(10.8)	20	63	(12.8)	77
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	11	(5.1)	11	16	(4.7)	17	4	(2.5)	4	20	(4.0)	21
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	4	(1.2)	4	3	(1.9)	3	7	(1.4)	7
血圧上昇	1	(0.5)	1	6	(1.8)	7	1	(0.6)	1	7	(1.4)	8
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.8)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	1	3	(0.9)	4	0			3	(0.6)	4
血中尿素増加	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
血中尿酸増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(0.4)	3
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
体重増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血中クレアチニン増加	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
拡張期血圧上昇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
グリコヘモグロビン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝機能検査値上昇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低比重リポ蛋白増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血小板数増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.5)	1	0			0			0		
尿中ウロビリノーゲン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白血球数減少	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	3	(1.4)	3	9	(2.7)	10	9	(5.7)	10	18	(3.6)	20
低ナトリウム血症	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	10	(2.0)	10
高尿酸血症	1	(0.5)	1	4	(1.2)	4	0			4	(0.8)	4
食欲減退	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
糖尿病	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
脂質異常症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
耐糖能障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
低血糖	1	(0.5)	1	0			0			0		
低蛋白血症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
２型糖尿病	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.4)	3	20	(5.9)	21	7	(4.5)	9	27	(5.5)	30
背部痛	2	(0.9)	2	7	(2.1)	8	1	(0.6)	1	8	(1.6)	9
関節周囲炎	0			3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	5	(1.0)	5
関節痛	0			3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.8)	4
筋肉痛	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.5)	1	0			0			0		
筋痙縮	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
筋骨格痛	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
筋骨格硬直	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
変形性関節症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
骨粗鬆症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
四肢痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
滑液嚢腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腱鞘炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
弾発指	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			6	(1.8)	6	0			6	(1.2)	6
乳癌	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
口腔の良性新生物	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乳頭腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	4	(1.9)	4	9	(2.7)	11	4	(2.5)	4	13	(2.6)	15
頭痛	1	(0.5)	1	4	(1.2)	5	3	(1.9)	3	7	(1.4)	8
浮動性めまい	2	(0.9)	2	0			0			0		
傾眠	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
体位性めまい	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肋間神経痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
神経痛	1	(0.5)	1	0			0			0		
ヘルペス後神経痛	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
精神障害	0			0			4	(2.5)	4	4	(0.8)	4
睡眠障害	0			0			3	(1.9)	3	3	(0.6)	3
早朝覚醒型不眠症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			4	(1.2)	6	5	(3.2)	6	9	(1.8)	12
血尿	0			0			2	(1.3)	3	2	(0.4)	3
膀胱結石	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
排尿困難	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排尿異常	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腎結石症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻尿	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
蛋白尿	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腎出血	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
尿管結石症	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
生殖系および乳房障害	0			8	(2.4)	13	2	(1.3)	2	10	(2.0)	15
良性前立腺肥大症	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
前立腺炎	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
萎縮性外陰腟炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
月経困難症	0			1	(0.3)	3	0			1	(0.2)	3
女性化乳房	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
閉経期症状	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
不正子宮出血	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排卵痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
子宮ポリープ	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外陰部出血	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	11	(3.3)	14	5	(3.2)	6	16	(3.2)	20
咳嗽	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
口腔咽頭痛	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
鼻出血	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
アレルギー性鼻炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
上気道の炎症	0			2	(0.6)	4	0			2	(0.4)	4
慢性気管支炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
鼻閉	1	(0.5)	1	0			0			0		
鼻茸	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
鼻漏	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
喀痰増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	1	18	(5.3)	23	6	(3.8)	8	24	(4.9)	31
湿疹	0			7	(2.1)	10	0			7	(1.4)	10
接触皮膚炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(0.4)	3
脂漏性皮膚炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(0.4)	3
蕁麻疹	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
水疱	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚嚢腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
皮膚乾燥	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮脂欠乏性湿疹	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
紅斑	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
過角化	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
汗疹	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
爪乾癬	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
爪破損	1	(0.5)	1	0			0			0		
そう痒症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
発疹	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-7 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
脂腺過形成	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾皮症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外科および内科処置	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
智歯抜歯	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血管障害	0			4	(1.2)	4	5	(3.2)	5	9	(1.8)	9
高血圧	0			3	(0.9)	3	5	(3.2)	5	8	(1.6)	8
末梢動脈閉塞性疾患	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.19］から引用

表 2.7.4.10-8 副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	11	(5.1)	12	30	(8.9)	42	19	(12.1)	21	49	(9.9)	63
血液およびリンパ系障害	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
貧血	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
好酸球増加症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
赤血球増加症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	0			0			0		
動悸	1	(0.5)	1	0			0			0		
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	3	(1.4)	3	4	(1.2)	4	1	(0.6)	1	5	(1.0)	5
便秘	1	(0.5)	1	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
下痢	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
口内乾燥	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.5)	1	0			0			0		
胃炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.9)	3	5	(1.5)	5	1	(0.6)	1	6	(1.2)	6
浮腫	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
疲労	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
肝機能異常	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	0			0			0		
臨床検査	3	(1.4)	3	17	(5.0)	20	6	(3.8)	7	23	(4.7)	27
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(0.9)	2	8	(2.4)	8	1	(0.6)	1	9	(1.8)	9
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
血中尿素増加	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.4.10-8 副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
血中ビリルビン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			2	(0.6)	2	6	(3.8)	6	8	(1.6)	8
低ナトリウム血症	0			2	(0.6)	2	5	(3.2)	5	7	(1.4)	7
低蛋白血症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
神経系障害	0			3	(0.9)	4	2	(1.3)	2	5	(1.0)	6
頭痛	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
片頭痛	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
傾眠	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
精神障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
睡眠障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
湿疹	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
皮膚炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.31］から引用

2.7.4.10.3.4　全試験を通した有害事象及び副作用

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
	105	(29.0)	143	27	(31.4)	34	243	(50.8)	500	110	(47.4)	204	9	(39.1)	10	389	(47.5)	748
血液およびリンパ系障害	0			0			4	(0.8)	4	2	(0.9)	2	0			6	(0.7)	6
貧血	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	2	0			3	(0.4)	3
好酸球増加症	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
赤血球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.5)	4
上室性期外収縮	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
動悸	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	4	(1.1)	4	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	2	0			3	(0.4)	4
耳鳴	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
回転性めまい	2	(0.6)	2	0			0			0			0			0		
内耳の炎症	0			0			0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	2	0			1	(0.1)	2
内分泌障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
甲状腺機能亢進症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
眼障害	1	(0.3)	1	0			7	(1.5)	7	2	(0.9)	2	0			9	(1.1)	9
眼精疲労	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
眼瞼痙攣	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
白内障	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
結膜沈着物	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
結膜出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
アレルギー性結膜炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
角膜障害	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
後天性涙道狭窄	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
眼乾燥	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
後嚢部混濁	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
胃腸障害	16	(4.4)	16	4	(4.7)	4	42	(8.8)	54	18	(7.8)	23	3	(13.0)	4	67	(8.2)	85
下痢	2	(0.6)	2	1	(1.2)	1	8	(1.7)	10	2	(0.9)	2	1	(4.3)	2	12	(1.5)	15
便秘	3	(0.8)	3	0			8	(1.7)	8	3	(1.3)	3	0			11	(1.3)	11
腹部不快感	2	(0.6)	2	0			6	(1.3)	8	0			1	(4.3)	1	7	(0.9)	9

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
口内炎	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	3	1	(4.3)	1	6	(0.7)	7
歯周病	0			0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.5)	4
上腹部痛	0			0			2	(0.4)	3	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	4
消化不良	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	3	0			3	(0.4)	4
胃炎	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.4)	3
胃食道逆流性疾患	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	3
痔核	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.4)	3
大腸ポリープ	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	3
齲歯	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
口内乾燥	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2
小腸炎	0			0			0			2	(0.9)	2	0			2	(0.2)	2
腹部膨満	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	2	0			1	(0.1)	2
腹痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
下腹部痛	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
アフタ性潰瘍	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
慢性胃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腸炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
心窩部不快感	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
胃潰瘍	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
歯肉出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
血便排泄	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
痔出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
麻痺性イレウス	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
食道狭窄	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
舌苔	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
歯痛	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(1.9)	8	3	(3.5)	3	11	(2.3)	13	5	(2.2)	5	0			19	(2.3)	21
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			5	(1.0)	5	1	(0.4)	1	0			6	(0.7)	6
発熱	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	3	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	4
口渇	2	(0.6)	2	2	(2.3)	2	1	(0.2)	1	0			0			3	(0.4)	3
疲労	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
浮腫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
胸部不快感	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血管穿刺部位内出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
乾燥症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
肝胆道系障害	2	(0.6)	2	0			4	(0.8)	4	2	(0.9)	2	0			6	(0.7)	6
肝機能異常	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	2	0			5	(0.6)	5
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
脂肪肝	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
高ビリルビン血症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
免疫系障害	0			0			7	(1.5)	7	4	(1.7)	4	0			11	(1.3)	11
季節性アレルギー	0			0			7	(1.5)	7	4	(1.7)	4	0			11	(1.3)	11
感染症および寄生虫症	43	(11.9)	51	14	(16.3)	14	128	(26.8)	183	39	(16.8)	59	0			181	(22.1)	256
ウイルス性上気道感染	28	(7.7)	30	5	(5.8)	5	89	(18.6)	113	30	(12.9)	37	0			124	(15.1)	155
膀胱炎	4	(1.1)	6	1	(1.2)	1	10	(2.1)	13	1	(0.4)	4	0			12	(1.5)	18
気管支炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	6	(1.3)	6	2	(0.9)	2	0			9	(1.1)	9
インフルエンザ	3	(0.8)	3	0			8	(1.7)	8	1	(0.4)	1	0			9	(1.1)	9
胃腸炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	6	(1.3)	6	0			0			7	(0.9)	7
咽頭炎	0			1	(1.2)	1	4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	0			6	(0.7)	6
結膜炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	2	(0.4)	3	1	(0.4)	3	0			4	(0.5)	7
歯肉炎	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	2	(0.9)	2	0			4	(0.5)	4
副鼻腔炎	0			0			4	(0.8)	5	0			0			4	(0.5)	5
足部白癬	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	2	0			3	(0.4)	3
細菌性膀胱炎	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
帯状疱疹	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
中耳炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
歯周炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2
鼻炎	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2
細菌性前立腺炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
ネコ引っかき病	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
憩室炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
蓄膿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
ウイルス性胃腸炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	4	0			0			1	(0.1)	4
ヘリコバクター感染	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
耳帯状疱疹	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膿痂疹	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
肝膿瘍	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
ムンプス	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
口腔ヘルペス	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
爪囲炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
病原体耐性	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
細菌性肺炎	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
歯髄炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
皮膚細菌感染	0			0			1	(0.2)	2	0			0			1	(0.1)	2
皮膚感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
股部白癬	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
手白癬	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
扁桃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
上気道感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿路感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膿創	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.4)	5	1	(1.2)	3	17	(3.6)	23	9	(3.9)	11	0			27	(3.3)	37
挫傷	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	4	(0.8)	5	4	(1.7)	4	0			9	(1.1)	10
過量投与	2	(0.6)	2	0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.5)	4
橈骨骨折	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
手首関節骨折	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
節足動物咬傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
骨挫傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
凍瘡	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
擦過傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
転倒	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
熱中症	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
角膜損傷	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
裂傷	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
靭帯捻挫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
投薬過誤	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
処置後出血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
処置による頭痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
処置による疼痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
引っかき傷	0			1	(1.2)	2	0			0			0			1	(0.1)	2
脊椎圧迫骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
硬膜下血腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
熱傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
胸椎骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
臨床検査	28	(7.7)	31	5	(5.8)	5	57	(11.9)	73	29	(12.5)	32	1	(4.3)	1	92	(11.2)	111
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	16	(4.4)	16	0			17	(3.6)	18	5	(2.2)	5	1	(4.3)	1	23	(2.8)	24
血中ナトリウム減少	0			0			3	(0.6)	3	10	(4.3)	10	0			13	(1.6)	13
血圧上昇	1	(0.3)	1	2	(2.3)	2	7	(1.5)	8	2	(0.9)	2	0			11	(1.3)	12
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.6)	2	0			6	(1.3)	6	4	(1.7)	4	0			10	(1.2)	10
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.2)	1	4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	0			6	(0.7)	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	2	0			5	(0.6)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	0			5	(0.6)	5
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	4	0			0			3	(0.4)	4
血中尿素増加	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.4)	3
血中尿酸増加	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	3	0			3	(0.4)	4
肝機能検査値上昇	3	(0.8)	3	0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
体重増加	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
拡張期血圧上昇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中尿酸減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
グリコヘモグロビン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
ヘモグロビン減少	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
肝機能検査異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
低比重リポ蛋白増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血小板数増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
尿量減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
白血球数減少	1	(0.3)	1				1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	4	(1.1)	4	0			9	(1.9)	10	11	(4.7)	12	0			20	(2.4)	22
低ナトリウム血症	0			0			4	(0.8)	4	8	(3.4)	8	0			12	(1.5)	12
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0			4	(0.8)	4	0			0			4	(0.5)	4
低血糖	2	(0.6)	2	0			0			0			0			0		
食欲減退	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
糖尿病	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
脂質異常症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
耐糖能障害	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
低蛋白血症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
２型糖尿病	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	7	(1.9)	7	0			27	(5.6)	29	7	(3.0)	9	0			34	(4.2)	38
背部痛	4	(1.1)	4	0			8	(1.7)	9	1	(0.4)	1	0			9	(1.1)	10
関節痛	1	(0.3)	1	0			4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	0			5	(0.6)	5
関節周囲炎	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	2	0			5	(0.6)	5
筋肉痛	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.4)	3
四肢痛	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.4)	3
筋痙縮	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
筋骨格痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
筋骨格硬直	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
変形性関節症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
骨粗鬆症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
足底筋膜炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
滑液嚢腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腱炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腱鞘炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
弾発指	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
手関節変形	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			6	(1.3)	6	0			0			6	(0.7)	6
乳癌	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
口腔の良性新生物	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膵癌	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
直腸癌	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚乳頭腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
神経系障害	5	(1.4)	5	2	(2.3)	2	13	(2.7)	16	6	(2.6)	7	0			21	(2.6)	25
頭痛	2	(0.6)	2	2	(2.3)	2	7	(1.5)	8	4	(1.7)	4	0			13	(1.6)	14
傾眠	0			0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.5)	4
浮動性めまい	2	(0.6)	2	0			0			0			0			0		
体位性めまい	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
感覚鈍麻	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
肋間神経痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
片頭痛	0			0			1	(0.2)	2	0			0			1	(0.1)	2
神経痛	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
後頭神経痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
ヘルペス後神経痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
精神障害	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	0			4	(1.7)	4	1	(4.3)	1	6	(0.7)	6
睡眠障害	0			0			0			3	(1.3)	3	0			3	(0.4)	3
神経性過食症	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
不眠症	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
腎および尿路障害	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	4	(0.8)	6	5	(2.2)	6	0			10	(1.2)	13
血尿	0			0			0			2	(0.9)	3	0			2	(0.2)	3
膀胱結石	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
非感染性膀胱炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
排尿困難	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
排尿異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腎結石症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
頻尿	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腎出血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
尿管結石症	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	2	0			0			1	(0.1)	2
生殖系および乳房障害	0			0			9	(1.9)	14	2	(0.9)	2	0			11	(1.3)	16
良性前立腺肥大症	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
前立腺炎	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
萎縮性外陰腟炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膀胱瘤	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
月経困難症	0			0			1	(0.2)	3	0			0			1	(0.1)	3
女性化乳房	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
閉経期症状	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
月経障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
不正子宮出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
排卵痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
子宮ポリープ	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
外陰部出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.6)	2	0			11	(2.3)	14	5	(2.2)	6	0			16	(2.0)	20
咳嗽	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	3
口腔咽頭痛	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.4)	3
鼻出血	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
アレルギー性鼻炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			0			2	(0.9)	2	0			2	(0.2)	2
上気道の炎症	0			0			2	(0.4)	4	0			0			2	(0.2)	4
慢性気管支炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
鼻閉	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
鼻茸	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
鼻漏	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
喀痰増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(0.8)	3	1	(1.2)	1	20	(4.2)	25	7	(3.0)	9	4	(17.4)	4	32	(3.9)	39
湿疹	0			0			8	(1.7)	11	0			0			8	(1.0)	11
接触皮膚炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	2	1	(4.3)	1	3	(0.4)	4
皮脂欠乏性湿疹	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
全身性そう痒症	0			0			0			1	(0.4)	1	1	(4.3)	1	2	(0.2)	2
脂漏性皮膚炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	2	0			2	(0.2)	3
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
ざ瘡	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
水疱	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚嚢腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
皮膚乾燥	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
紅斑	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
過角化	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
汗疹	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
爪乾癬	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
爪破損	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
そう痒症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
発疹	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
全身性皮疹	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
脂腺過形成	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚硬結	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
日光皮膚炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
乾皮症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
外科および内科処置	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
智歯抜歯	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.10-9 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血管障害	0			0			5	(1.0)	5	6	(2.6)	6	0			11	(1.3)	11
高血圧	0			0			4	(0.8)	4	6	(2.6)	6	0			10	(1.2)	10
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.22］から引用

表 2.7.4.10-10副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	20	(5.5)	22	3	(3.5)	3	36	(7.5)	51	29	(12.5)	32	1	(4.3)	1	69	(8.4)	87
血液およびリンパ系障害	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	3
貧血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
好酸球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
赤血球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			0			0			0			0		
動悸	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	2	(0.6)	2	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
内耳の炎症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
耳鳴	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
胃腸障害	5	(1.4)	5	1	(1.2)	1	4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	0			6	(0.7)	6
便秘	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
下痢	2	(0.6)	2	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
口内乾燥	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2
消化不良	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
胃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.8)	4	0			5	(1.0)	5	2	(0.9)	2	0			7	(0.9)	7
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
浮腫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
疲労	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
口渇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
肝胆道系障害	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
臨床検査	7	(1.9)	7	1	(1.2)	1	22	(4.6)	28	14	(6.0)	15	1	(4.3)	1	38	(4.6)	45
血中ナトリウム減少	0			0			2	(0.4)	2	10	(4.3)	10	0			12	(1.5)	12

表 2.7.4.10-10副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5	(1.4)	5	0			8	(1.7)	8	2	(0.9)	2	1	(4.3)	1	11	(1.3)	11
血中尿素増加	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.4)	3
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
血圧上昇	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中尿酸減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
肝機能検査異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿量減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
体重増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	0			0			2	(0.4)	2	8	(3.4)	8	0			10	(1.2)	10
低ナトリウム血症	0			0			2	(0.4)	2	7	(3.0)	7	0			9	(1.1)	9
低蛋白血症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
筋痙縮	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
神経系障害	0			0			3	(0.6)	4	2	(0.9)	2	0			5	(0.6)	6
頭痛	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	2	0			3	(0.4)	3
片頭痛	0			0			1	(0.2)	2	0			0			1	(0.1)	2
傾眠	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
精神障害	0			1	(1.2)	1	0			1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
神経性過食症	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
睡眠障害	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
腎および尿路障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.10-10副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 A）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			100 μg (N=23)			合計 (N=819)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.4)	3
湿疹	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
皮膚炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.34］から引用

2.7.4.10.4 血清 Na 値の層別分布

2.7.4.10.4.1 国内第Ⅱ相試験（4 週評価）

表 2.7.4.10-11 血清 Na 値の層別分布（4 週評価）：女性

	プラセボ	女性 10 μg	女性 25 μg	女性 50 μg	女性 100 μg	合計
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
女性全被験者	(N=12)	(N=12)	(N=11)	(N=11)	(N=12)	(N=46)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0	0	0
≥135	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	46 (100.0)
計	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	46 (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	0	0	0	0
≥135	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	46 (100.0)
計	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	46 (100.0)
65 歳以上	(N=4)	(N=5)	(N=5)	(N=5)	(N=5)	(N=20)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0	0	0
≥135	4 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
計	4 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	20 (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	0	0	0	0
≥135	4 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
計	4 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
65 歳未満	(N=8)	(N=7)	(N=6)	(N=6)	(N=7)	(N=26)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0	0	0
≥135	8 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)
計	8 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	26 (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	0	0	0	0
≥135	8 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)
計	8 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.4, 7.2.5, 7.2.6］から引用

表 2.7.4.10-12 血清 Na 値の層別分布（4 週評価）：男性

	プラセボ	男性 10 μg	男性 25 μg	男性 50 μg	男性 100 μg	合計
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
男性被験者	(N=11)	(N=11)	(N=11)	(N=11)	(N=11)	(N=44)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (2.3)
130 – 134	0	0	0	0	0	0
≥135	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	10 (90.9)	43 (97.7)
計	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	44 (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 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (4.5)
≥135	11 (100.0)	11 (100.0)	10 (90.9)	10 (90.9)	11 (100.0)	42 (95.5)
計	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	44 (100.0)
65 歳以上	(N=7)	(N=10)	(N=7)	(N=7)	(N=7)	(N=31)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0	0	0
≥135	7 (100.0)	10 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)
計	7 (100.0)	10 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	31 (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 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (6.5)
≥135	7 (100.0)	10 (100.0)	6 (85.7)	6 (85.7)	7 (100.0)	29 (93.5)
計	7 (100.0)	10 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)
65 歳未満	(N=4)	(N=1)	(N=4)	(N=4)	(N=4)	(N=13)
ベースライン						
≤125	0	0	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (7.7)
130 – 134	0	0	0	0	0	0
≥135	4 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	12 (92.3)
計	4 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	13 (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	0	0	0	0
≥135	4 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)
計	4 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.7, 7.2.8, 7.2.9］から引用

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

表 2.7.4. 10-13　血清 Na 値の層別分布（12 週評価併合解析）：女性

	プラセボ N (%)	女性 10 μg N (%)	女性 25 μg N (%)	合計 N (%)
女性全被験者	(N=159)	(N=63)	(N=145)	(N=208)
ベースライン				
≤125	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0
≥135	159 (100.0)	63 (100.0)	145 (100.0)	208 (100.0)
計	159 (100.0)	63 (100.0)	145 (100.0)	208 (100.0)
ベースライン後				
≤125	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	0
130 - 134	1 (0.6)	0	5 (3.4)	5 (2.4)
≥135	158 (99.4)	63 (100.0)	140 (96.6)	203 (97.6)
計	159 (100.0)	63 (100.0)	145 (100.0)	208 (100.0)
65 歳以上	(N=56)	(N=22)	(N=57)	(N=79)
ベースライン				
≤125	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0
≥135	56 (100.0)	22 (100.0)	57 (100.0)	79 (100.0)
計	56 (100.0)	22 (100.0)	57 (100.0)	79 (100.0)
ベースライン後				
≤125	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	0
130 - 134	0	0	3 (5.3)	3 (3.8)
≥135	56 (100.0)	22 (100.0)	54 (94.7)	76 (96.2)
計	56 (100.0)	22 (100.0)	57 (100.0)	79 (100.0)
65 歳未満	(N=103)	(N=41)	(N=88)	(N=129)
ベースライン				
≤125	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0
≥135	103 (100.0)	41 (100.0)	88 (100.0)	129 (100.0)
計	103 (100.0)	41 (100.0)	88 (100.0)	129 (100.0)
ベースライン後				
≤125	0	0	0	0
126 - 129	0	0	0	0
130 - 134	1 (1.0)	0	2 (2.3)	2 (1.6)
≥135	102 (99.0)	41 (100.0)	86 (97.7)	127 (98.4)
計	103 (100.0)	41 (100.0)	88 (100.0)	129 (100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.13, 7.2.14, 7.2.15］から引用

表 2.7.4.10-14 血清 Na 値の層別分布（12 週評価併合解析）：男性

	プラセボ N (%)	男性 25 μg N (%)	男性 50 μg N (%)	合計 N (%)
男性全被験者	(N=180)	(N=181)	(N=162)	(N=343)
ベースライン				
≤125	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0
130 – 134	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)
≥135	180 (100.0)	181 (100.0)	160 (98.8)	341 (99.4)
計	180 (100.0)	181 (100.0)	162 (100.0)	343 (100.0)
ベースライン後				
≤125	0	0	2 (1.2)	2 (0.6)
126 - 129	0	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)
130 - 134	2 (1.1)	6 (3.3)	9 (5.6)	15 (4.4)
≥135	178 (98.9)	174 (96.1)	147 (90.7)	321 (93.6)
計	180 (100.0)	181 (100.0)	162 (100.0)	343 (100.0)
65 歳以上	(N=93)	(N=93)	(N=86)	(N=179)
ベースライン				
≤125	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0
130 – 134	0	0	2 (2.3)	2 (1.1)
≥135	93 (100.0)	93 (100.0)	84 (97.7)	177 (98.9)
計	93 (100.0)	93 (100.0)	86 (100.0)	179 (100.0)
ベースライン後				
≤125	0	0	2 (2.3)	2 (1.1)
126 - 129	0	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (2.2)
130 - 134	2 (2.2)	5 (5.4)	8 (9.3)	13 (7.3)
≥135	91 (97.8)	87 (93.5)	73 (84.9)	160 (89.4)
計	93 (100.0)	93 (100.0)	86 (100.0)	179 (100.0)
65 歳未満	(N=87)	(N=88)	(N=76)	(N=164)
ベースライン				
≤125	0	0	0	0
126 – 129	0	0	0	0
130 – 134	0	0	0	0
≥135	87 (100.0)	88 (100.0)	76 (100.0)	164 (100.0)
計	87 (100.0)	88 (100.0)	76 (100.0)	164 (100.0)
ベースライン後				
≤125	0	0	0	0
126 - 129	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)
130 - 134	0	1 (1.1)	1 (1.3)	2 (1.2)
≥135	87 (100.0)	87 (98.9)	74 (97.4)	161 (98.2)
計	87 (100.0)	88 (100.0)	76 (100.0)	164 (100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.16, 7.2.17, 7.2.18］から引用

2.7.4.10.4.3　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）

表 2.7.4.10-15 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）：女性

	プラセボ		25 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
女性全被験者	(N=98)		(N=218)		(N=218)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
計	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		2	(0.9)	2	(0.9)
130 - 134	0		11	(5.0)	11	(5.0)
≥135	98	(100.0)	205	(94.0)	205	(94.0)
計	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
65 歳以上	(N=39)		(N=84)		(N=84)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
計	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		1	(1.2)	1	(1.2)
130 - 134	0		8	(9.5)	8	(9.5)
≥135	39	(100.0)	75	(89.3)	75	(89.3)
計	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
65 歳未満	(N=59)		(N=134)		(N=134)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)
計	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.7)	1	(0.7)
130 - 134	0		3	(2.2)	3	(2.2)
≥135	59	(100.0)	130	(97.0)	130	(97.0)
計	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.22, 7.2.23, 7.2.24］から引用

表 2.7.4.10-16 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 A）：男性

	プラセボ		25 μg		50 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
男性全被験者	(N=117)		(N=119)		(N=157)		(N=276)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	117	(100.0)	119	(100.0)	157	(100.0)	276	(100.0)
計	117	(100.0)	119	(100.0)	157	(100.0)	276	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		2	(1.3)	2	(0.7)
126 - 129	0		1	(0.8)	5	(3.2)	6	(2.2)
130 - 134	1	(0.9)	8	(6.7)	9	(5.7)	17	(6.2)
≥135	116	(99.1)	110	(92.4)	141	(89.8)	251	(90.9)
計	117	(100.0)	119	(100.0)	157	(100.0)	276	(100.0)
65 歳以上	(N=61)		(N=66)		(N=86)		(N=152)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	61	(100.0)	66	(100.0)	86	(100.0)	152	(100.0)
計	61	(100.0)	66	(100.0)	86	(100.0)	152	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		2	(2.3)	2	(1.3)
126 - 129	0		1	(1.5)	5	(5.8)	6	(3.9)
130 - 134	1	(1.6)	7	(10.6)	9	(10.5)	16	(10.5)
≥135	60	(98.4)	58	(87.9)	70	(81.4)	128	(84.2)
計	61	(100.0)	66	(100.0)	86	(100.0)	152	(100.0)
65 歳未満	(N=56)		(N=53)		(N=71)		(N=124)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	56	(100.0)	53	(100.0)	71	(100.0)	124	(100.0)
計	56	(100.0)	53	(100.0)	71	(100.0)	124	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		1	(1.9)	0		1	(0.8)
≥135	56	(100.0)	52	(98.1)	71	(100.0)	123	(99.2)
計	56	(100.0)	53	(100.0)	71	(100.0)	124	(100.0)

ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
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 7.2.25, 7.2.26, 7.2.27］から引用

2.7.4.11 付録（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 B）

2.7.4.11.1 曝露状況

表 2.7.4.11-1 投与期間別曝露量

	プラセボ (N=215)		25 μg (N=379)		男性 50 μg (N=200)		合計 (N=579)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
投与期間								
≥ 1 日	215	(100.0)	379	(100.0)	200	(100.0)	579	(100.0)
≥ 4 週	212	(98.6)	373	(98.4)	191	(95.5)	564	(97.4)
≥ 8 週	209	(97.2)	363	(95.8)	187	(93.5)	550	(95.0)
≥ 12 週	162	(75.3)	349	(92.1)	180	(90.0)	529	(91.4)
≥ 6 ヵ月			308	(81.3)	167	(83.5)	475	(82.0)
≥ 9 ヵ月			300	(79.2)	159	(79.5)	459	(79.3)
≥ 12 ヵ月			174	(45.9)	114	(57.0)	288	(49.7)

［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 2.13］から引用

2.7.4.11.2 有害事象の概要

表 2.7.4.11-2 有害事象の概要（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	218	(57.5)	495	100	(50.0)	210	318	(54.9)	705
軽度の有害事象	51	(23.7)	71	209	(55.1)	458	98	(49.0)	203	307	(53.0)	661
中等度の有害事象	3	(1.4)	3	29	(7.7)	32	5	(2.5)	5	34	(5.9)	37
高度の有害事象	0			5	(1.3)	5	1	(0.5)	2	6	(1.0)	7
副作用	11	(5.1)	12	34	(9.0)	48	23	(11.5)	25	57	(9.8)	73
関連のない有害事象	45	(20.9)	62	203	(53.6)	447	89	(44.5)	185	292	(50.4)	632
中止に至った有害事象	2	(0.9)	2	22	(5.8)	22	12	(6.0)	12	34	(5.9)	34
重篤な有害事象	0			14	(3.7)	14	3	(1.5)	3	17	(2.9)	17
死亡に至った有害事象	0			0			0			0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.179］から引用

2.7.4.11.3 有害事象及び副作用

2.7.4.11.3.1 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 B）

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	218	(57.5)	495	100	(50.0)	210	318	(54.9)	705
血液およびリンパ系障害	0			4	(1.1)	4	2	(1.0)	2	6	(1.0)	6
貧血	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
好酸球増加症	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
赤血球増加症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	4	(1.1)	4	2	(1.0)	2	6	(1.0)	6
上室性期外収縮	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心房細動	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
心房粗動	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
皮様嚢腫	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
耳および迷路障害	0			2	(0.5)	2	2	(1.0)	3	4	(0.7)	5
耳鳴	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
耳垢栓塞	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
頭位性回転性めまい	0			0			1	(0.5)	2	1	(0.2)	2
内分泌障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
甲状腺機能亢進症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼障害	0			8	(2.1)	8	1	(0.5)	1	9	(1.6)	9
眼精疲労	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白内障	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜沈着物	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜出血	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アレルギー性結膜炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後天性涙道狭窄	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼乾燥	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼の炎症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後嚢部混濁	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
胃腸障害	10	(4.7)	10	44	(11.6)	57	20	(10.0)	27	64	(11.1)	84
便秘	2	(0.9)	2	10	(2.6)	10	3	(1.5)	3	13	(2.2)	13
下痢	1	(0.5)	1	6	(1.6)	8	2	(1.0)	2	8	(1.4)	10
腹部不快感	1	(0.5)	1	6	(1.6)	8	0			6	(1.0)	8
歯周病	0			5	(1.3)	5	1	(0.5)	1	6	(1.0)	6
齲歯	1	(0.5)	1	4	(1.1)	4	1	(0.5)	1	5	(0.9)	5
胃食道逆流性疾患	0			3	(0.8)	3	2	(1.0)	2	5	(0.9)	5
大腸ポリープ	0			2	(0.5)	2	2	(1.0)	2	4	(0.7)	4
口内炎	0			2	(0.5)	2	2	(1.0)	3	4	(0.7)	5
胃炎	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
痔核	0			3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
上腹部痛	0			2	(0.5)	3	0			2	(0.3)	3
慢性胃炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
口内乾燥	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
消化不良	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	2	2	(0.3)	3
小腸炎	0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
腹部膨満	0			0			1	(0.5)	2	1	(0.2)	2
腹痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
下腹部痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アフタ性潰瘍	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
胃潰瘍	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
歯肉出血	1	(0.5)	1	0			0			0		
血便排泄	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
痔出血	1	(0.5)	1	0			0			0		
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
食道狭窄	1	(0.5)	1	0			0			0		
歯痛	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.4)	4	10	(2.6)	12	4	(2.0)	4	14	(2.4)	16
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
発熱	1	(0.5)	1	2	(0.5)	3	1	(0.5)	1	3	(0.5)	4
疲労	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
浮腫	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
胸部不快感	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾燥症	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
肝胆道系障害	2	(0.9)	2	3	(0.8)	3	2	(1.0)	2	5	(0.9)	5
肝機能異常	0			3	(0.8)	3	2	(1.0)	2	5	(0.9)	5
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	0			0			0		
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	0			0			0		
免疫系障害	0			6	(1.6)	6	5	(2.5)	5	11	(1.9)	11
季節性アレルギー	0			6	(1.6)	6	5	(2.5)	5	11	(1.9)	11
感染症および寄生虫症	18	(8.4)	21	110	(29.0)	166	36	(18.0)	61	146	(25.2)	227
ウイルス性上気道感染	13	(6.0)	13	77	(20.3)	101	28	(14.0)	35	105	(18.1)	136
膀胱炎	2	(0.9)	4	8	(2.1)	10	1	(0.5)	4	9	(1.6)	14
インフルエンザ	1	(0.5)	1	7	(1.8)	7	2	(1.0)	2	9	(1.6)	9
気管支炎	0			6	(1.6)	6	2	(1.0)	2	8	(1.4)	8
胃腸炎	0			5	(1.3)	5	1	(0.5)	1	6	(1.0)	6
咽頭炎	0			2	(0.5)	2	2	(1.0)	2	4	(0.7)	4
副鼻腔炎	0			4	(1.1)	5	0			4	(0.7)	5
結膜炎	0			2	(0.5)	3	1	(0.5)	3	3	(0.5)	6
歯肉炎	1	(0.5)	1	2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
足部白癬	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
細菌性膀胱炎	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
帯状疱疹	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
歯周炎	0			2	(0.5)	3	0			2	(0.3)	3
ネコ引っかき病	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蜂巣炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
蓄膿	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
毛包炎	0			0			1	(0.5)	2	1	(0.2)	2
細菌性胃腸炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
ウイルス性胃腸炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.5)	1	1	(0.3)	4	0			1	(0.2)	4
ヘリコバクター感染	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
耳帯状疱疹	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外耳炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
中耳炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
爪囲炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
病原体耐性	1	(0.5)	1	0			0			0		
歯髄炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
鼻炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚細菌感染	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
皮膚感染	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
股部白癬	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
手白癬	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
扁桃炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
上気道感染	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿路感染	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.4)	3	19	(5.0)	25	14	(7.0)	16	33	(5.7)	41
挫傷	1	(0.5)	1	5	(1.3)	6	5	(2.5)	5	10	(1.7)	11
凍瘡	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
節足動物刺傷	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
靭帯捻挫	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
投薬過誤	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
過量投与	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
橈骨骨折	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
手首関節骨折	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
節足動物咬傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
骨挫傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
擦過傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
転倒	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱中症	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
角膜損傷	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
裂傷	1	(0.5)	1	0			0			0		
四肢損傷	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
処置後出血	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
処置による頭痛	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
処置による疼痛	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
脊椎圧迫骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
硬膜下血腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱傷	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胸椎骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	17	(7.9)	20	57	(15.0)	71	20	(10.0)	24	77	(13.3)	95
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	11	(5.1)	11	17	(4.5)	18	5	(2.5)	5	22	(3.8)	23
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	6	(1.6)	6	4	(2.0)	4	10	(1.7)	10
血圧上昇	1	(0.5)	1	7	(1.8)	8	1	(0.5)	1	8	(1.4)	9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			5	(1.3)	5	1	(0.5)	1	6	(1.0)	6
血中ナトリウム減少	0			2	(0.5)	3	3	(1.5)	3	5	(0.9)	6

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
血中尿酸増加	0			3	(0.8)	3	1	(0.5)	2	4	(0.7)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	1	3	(0.8)	4	0			3	(0.5)	4
血中尿素増加	0			3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
血中クレアチニン増加	1	(0.5)	1	0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
体重増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
拡張期血圧上昇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
好酸球数増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
グリコヘモグロビン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝機能検査値上昇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低比重リポ蛋白増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血小板数増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.5)	1	0			0			0		
尿中ウロビリノーゲン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白血球数減少	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白血球数増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中白血球陽性	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	3	(1.4)	3	12	(3.2)	13	9	(4.5)	10	21	(3.6)	23
低ナトリウム血症	0			5	(1.3)	5	6	(3.0)	6	11	(1.9)	11
高尿酸血症	1	(0.5)	1	5	(1.3)	5	0			5	(0.9)	5
食欲減退	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
糖尿病	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
脂質異常症	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
耐糖能障害	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
低血糖	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
２型糖尿病	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.4)	3	26	(6.9)	28	9	(4.5)	11	35	(6.0)	39
背部痛	2	(0.9)	2	10	(2.6)	11	2	(1.0)	2	12	(2.1)	13
関節周囲炎	0			4	(1.1)	4	2	(1.0)	2	6	(1.0)	6
関節痛	0			4	(1.1)	4	1	(0.5)	1	5	(0.9)	5
筋肉痛	0			3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
筋痙縮	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.5)	1	0			0			0		
筋骨格痛	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
筋骨格硬直	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
変形性関節症	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
骨粗鬆症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
四肢痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脊柱管狭窄症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
滑液嚢腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腱鞘炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
弾発指	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			6	(1.6)	6	0			6	(1.0)	6
乳癌	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
口腔の良性新生物	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乳頭腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	4	(1.9)	4	11	(2.9)	13	6	(3.0)	6	17	(2.9)	19
頭痛	1	(0.5)	1	4	(1.1)	5	3	(1.5)	3	7	(1.2)	8
傾眠	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
浮動性めまい	2	(0.9)	2	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
体位性めまい	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
肋間神経痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
神経痛	1	(0.5)	1	0			0			0		
ヘルペス後神経痛	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
精神障害	0			0			4	(2.0)	4	4	(0.7)	4
睡眠障害	0			0			3	(1.5)	3	3	(0.5)	3
早朝覚醒型不眠症	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
腎および尿路障害	0			6	(1.6)	9	5	(2.5)	6	11	(1.9)	15
血尿	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	3	3	(0.5)	4
腎結石症	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
尿管結石症	0			2	(0.5)	3	0			2	(0.3)	3
膀胱結石	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
排尿困難	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排尿異常	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻尿	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
蛋白尿	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腎出血	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			10	(2.6)	15	2	(1.0)	2	12	(2.1)	17
良性前立腺肥大症	0			3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
前立腺炎	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
萎縮性外陰腟炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
月経困難症	0			1	(0.3)	3	0			1	(0.2)	3
女性化乳房	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
閉経期症状	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
不正子宮出血	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排卵痛	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
子宮ポリープ	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外陰部出血	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	12	(3.2)	16	5	(2.5)	6	17	(2.9)	22
咳嗽	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
口腔咽頭痛	0			3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
上気道の炎症	0			3	(0.8)	6	0			3	(0.5)	6
鼻出血	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
アレルギー性鼻炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
慢性気管支炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
鼻閉	1	(0.5)	1	0			0			0		
鼻茸	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
鼻漏	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
喀痰増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.11-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	1	22	(5.8)	28	10	(5.0)	12	32	(5.5)	40
湿疹	0			9	(2.4)	12	1	(0.5)	1	10	(1.7)	13
そう痒症	0			3	(0.8)	3				3	(0.5)	3
皮膚嚢腫	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
接触皮膚炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	2	2	(0.3)	3
皮脂欠乏性湿疹	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
脂漏性皮膚炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	2	2	(0.3)	3
蕁麻疹	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
光線性口唇炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
水疱	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
薬疹	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乾燥	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
紅斑	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
過角化	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
汗疹	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
爪乾癬	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
爪破損	1	(0.5)	1	0			0			0		
発疹	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脂腺過形成	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾皮症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外科および内科処置	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
智歯抜歯	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血管障害	0			7	(1.8)	7	5	(2.5)	5	12	(2.1)	12
高血圧	0			6	(1.6)	6	5	(2.5)	5	11	(1.9)	11
末梢動脈閉塞性疾患	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.185］から引用

表 2.7.4.11-4 副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	11	(5.1)	12	34	(9.0)	48	23	(11.5)	25	57	(9.8)	73
血液およびリンパ系障害	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
貧血	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
好酸球増加症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
赤血球増加症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	0			0			0		
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	3	(1.4)	3	5	(1.3)	5	2	(1.0)	2	7	(1.2)	7
便秘	1	(0.5)	1	3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
口内乾燥	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
下痢	1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.5)	1	0			0			0		
胃炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.9)	3	5	(1.3)	5	2	(1.0)	2	7	(1.2)	7
浮腫	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
疲労	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
肝機能異常	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	0			0			0		
臨床検査	3	(1.4)	3	18	(4.7)	21	7	(3.5)	8	25	(4.3)	29
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(0.9)	2	9	(2.4)	9	2	(1.0)	2	11	(1.9)	11
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.5)	3	4	(0.7)	4
血中尿素増加	0			3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2

表 2.7.4.11-4 副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
血中ビリルビン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			4	(1.1)	4	6	(3.0)	6	10	(1.7)	10
低ナトリウム血症	0			3	(0.8)	3	5	(2.5)	5	8	(1.4)	8
高尿酸血症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
神経系障害	0			4	(1.1)	5	3	(1.5)	3	7	(1.2)	8
頭痛	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
傾眠	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
浮動性めまい	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
精神障害	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
睡眠障害	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
湿疹	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
皮膚炎	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.191］から引用

2.7.4.11.3.2　全試験を通した有害事象及び副作用

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	105	(29.0)	143	27	(31.4)	34	271	(52.1)	574	129	(46.9)	245	9	(39.1)	10	436	(48.2)	863
血液およびリンパ系障害	0			0			4	(0.8)	4	2	(0.7)	2	0			6	(0.7)	6
貧血	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.7)	2	0			3	(0.3)	3
好酸球増加症	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
赤血球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			4	(0.8)	4	2	(0.7)	2	0			6	(0.7)	6
上室性期外収縮	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
心房細動	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
心房粗動	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
動悸	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
皮様嚢腫	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
耳および迷路障害	4	(1.1)	4	0			2	(0.4)	2	2	(0.7)	3	0			4	(0.4)	5
耳鳴	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
回転性めまい	2	(0.6)	2	0			0			0			0			0		
耳垢栓塞	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
内耳の炎症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	2	0			1	(0.1)	2
内分泌障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
甲状腺機能亢進症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
眼障害	1	(0.3)	1	0			8	(1.5)	8	2	(0.7)	2	0			10	(1.1)	10
眼精疲労	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
眼瞼痙攣	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
白内障	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
結膜沈着物	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
結膜出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
アレルギー性結膜炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
角膜障害	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
後天性涙道狭窄	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
眼乾燥	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
眼の炎症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
後嚢部混濁	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
胃腸障害	16	(4.4)	16	4	(4.7)	4	50	(9.6)	64	23	(8.4)	30	3	(13.0)	4	80	(8.8)	102
便秘	3	(0.8)	3	0			11	(2.1)	11	4	(1.5)	4	0			15	(1.7)	15
下痢	2	(0.6)	2	1	(1.2)	1	9	(1.7)	11	2	(0.7)	2	1	(4.3)	2	13	(1.4)	16
腹部不快感	2	(0.6)	2	0			6	(1.2)	8	0			1	(4.3)	1	7	(0.8)	9
歯周病	0			0			5	(1.0)	5	1	(0.4)	1	0			6	(0.7)	6
口内炎	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.7)	3	1	(4.3)	1	6	(0.7)	7
齲歯	1	(0.3)	1	0			4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	0			5	(0.6)	5
胃食道逆流性疾患	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.7)	2	0			5	(0.6)	5
胃炎	0			0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.4)	4
大腸ポリープ	0			0			2	(0.4)	2	2	(0.7)	2	0			4	(0.4)	4
上腹部痛	0			0			2	(0.4)	3	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	4
口内乾燥	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
消化不良	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	2	(0.7)	3	0			3	(0.3)	4
痔核	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.3)	3
慢性胃炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
小腸炎	0			0			0			2	(0.7)	2	0			2	(0.2)	2
腹部膨満	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	2	0			1	(0.1)	2
腹痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
下腹部痛	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
アフタ性潰瘍	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
腸炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
心窩部不快感	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
胃潰瘍	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
歯肉出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
血便排泄	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
痔出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
麻痺性イレウス	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
食道狭窄	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
舌苔	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
歯痛	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(1.9)	8	3	(3.5)	3	12	(2.3)	14	6	(2.2)	6	0			21	(2.3)	23
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			5	(1.0)	5	2	(0.7)	2	0			7	(0.8)	7
発熱	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	3	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	4
口渇	2	(0.6)	2	2	(2.3)	2	1	(0.2)	1	0			0			3	(0.3)	3
胸部不快感	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2
疲労	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
浮腫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
血管穿刺部位内出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
乾燥症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
肝胆道系障害	2	(0.6)	2	0			4	(0.8)	4	2	(0.7)	2	0			6	(0.7)	6
肝機能異常	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.7)	2	0			5	(0.6)	5
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
脂肪肝	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
高ビリルビン血症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
免疫系障害	0			0			7	(1.3)	7	5	(1.8)	5	0			12	(1.3)	12
季節性アレルギー	0			0			7	(1.3)	7	5	(1.8)	5	0			12	(1.3)	12
感染症および寄生虫症	43	(11.9)	51	14	(16.3)	14	138	(26.5)	199	45	(16.4)	71	0			197	(21.8)	284
ウイルス性上気道感染	28	(7.7)	30	5	(5.8)	5	95	(18.3)	120	34	(12.4)	42	0			134	(14.8)	167
膀胱炎	4	(1.1)	6	1	(1.2)	1	10	(1.9)	13	1	(0.4)	4	0			12	(1.3)	18
気管支炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	7	(1.3)	7	2	(0.7)	2	0			10	(1.1)	10
胃腸炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	8	(1.5)	8	1	(0.4)	1	0			10	(1.1)	10
インフルエンザ	3	(0.8)	3	0			8	(1.5)	8	2	(0.7)	2	0			10	(1.1)	10
咽頭炎	0			1	(1.2)	1	4	(0.8)	4	2	(0.7)	2	0			7	(0.8)	7
副鼻腔炎	0			0			5	(1.0)	6	0			0			5	(0.6)	6
結膜炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	2	(0.4)	3	1	(0.4)	3	0			4	(0.4)	7
歯肉炎	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	2	(0.7)	2	0			4	(0.4)	4
歯周炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	3	(0.6)	4	0			0			4	(0.4)	5
足部白癬	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.7)	2	0			3	(0.3)	3
細菌性膀胱炎	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
帯状疱疹	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
中耳炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
鼻炎	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
細菌性前立腺炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
ネコ引っかき病	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
蜂巣炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
憩室炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
蓄膿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
毛包炎	0			0			0			1	(0.4)	2	0			1	(0.1)	2
細菌性胃腸炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
ウイルス性胃腸炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	4	0			0			1	(0.1)	4
ヘリコバクター感染	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
耳帯状疱疹	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膿痂疹	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
肝膿瘍	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
ムンプス	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
口腔ヘルペス	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
外耳炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
爪囲炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
病原体耐性	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
細菌性肺炎	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
歯髄炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
皮膚細菌感染	0			0			1	(0.2)	2	0			0			1	(0.1)	2
皮膚感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
股部白癬	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
手白癬	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
扁桃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
上気道感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿路感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膿創	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.4)	5	1	(1.2)	3	21	(4.0)	27	14	(5.1)	16	0			36	(4.0)	46
挫傷	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	5	(1.0)	6	5	(1.8)	5	0			11	(1.2)	12
過量投与	2	(0.6)	2	0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.4)	4
凍瘡	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.7)	2	0			3	(0.3)	3
節足動物刺傷	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
靭帯捻挫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
投薬過誤	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
橈骨骨折	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
手首関節骨折	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
節足動物咬傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
骨挫傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
擦過傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
転倒	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
熱中症	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
角膜損傷	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
裂傷	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
四肢損傷	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
処置後出血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
処置による頭痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
処置による疼痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
引っかき傷	0			1	(1.2)	2	0			0			0			1	(0.1)	2
脊椎圧迫骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
硬膜下血腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
熱傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
胸椎骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
臨床検査	28	(7.7)	31	5	(5.8)	5	68	(13.1)	87	32	(11.6)	36	1	(4.3)	1	106	(11.7)	129
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	16	(4.4)	16	0			18	(3.5)	19	6	(2.2)	6	1	(4.3)	1	25	(2.8)	26
血中ナトリウム減少	0			0			4	(0.8)	5	10	(3.6)	10	0			14	(1.5)	15
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.6)	2	0			8	(1.5)	8	5	(1.8)	5	0			13	(1.4)	13
血圧上昇	1	(0.3)	1	2	(2.3)	2	8	(1.5)	9	2	(0.7)	2	0			12	(1.3)	13
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.2)	1	6	(1.2)	6	1	(0.4)	1	0			8	(0.9)	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			5	(1.0)	5	1	(0.4)	1	0			6	(0.7)	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	3	2	(0.7)	2	0			5	(0.6)	5
血中尿酸増加	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.7)	3	0			5	(0.6)	6
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	4	0			0			3	(0.3)	4
血中尿素増加	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.3)	3
肝機能検査値上昇	3	(0.8)	3	0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
体重増加	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	0			0			2	(0.7)	2	0			2	(0.2)	2
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
拡張期血圧上昇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中尿酸減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
好酸球数増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
グリコヘモグロビン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
ヘモグロビン減少	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
肝機能検査異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
低比重リポ蛋白増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血小板数増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
尿量減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
白血球数減少	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
白血球数増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中白血球陽性	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	4	(1.1)	4	0			12	(2.3)	13	11	(4.0)	12	0			23	(2.5)	25
低ナトリウム血症	0			0			5	(1.0)	5	8	(2.9)	8	0			13	(1.4)	13
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0			5	(1.0)	5	0			0			5	(0.6)	5
低血糖	2	(0.6)	2	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
食欲減退	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
糖尿病	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
脂質異常症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
耐糖能障害	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
低蛋白血症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
２型糖尿病	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	7	(1.9)	7	0			33	(6.3)	36	9	(3.3)	11	0			42	(4.6)	47
背部痛	4	(1.1)	4	0			11	(2.1)	12	2	(0.7)	2	0			13	(1.4)	14
関節痛	1	(0.3)	1	0			5	(1.0)	5	1	(0.4)	1	0			6	(0.7)	6
関節周囲炎	0			0			4	(0.8)	4	2	(0.7)	2	0			6	(0.7)	6

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
筋肉痛	0			0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.4)	4
筋痙縮	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
四肢痛	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.3)	3
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
筋骨格痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
筋骨格硬直	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
変形性関節症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
骨粗鬆症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
足底筋膜炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
脊柱管狭窄症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
滑液嚢腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腱炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腱鞘炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
弾発指	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
手関節変形	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			6	(1.2)	6	0			0			6	(0.7)	6
乳癌	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
口腔の良性新生物	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膵癌	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
直腸癌	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚乳頭腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
神経系障害	5	(1.4)	5	2	(2.3)	2	15	(2.9)	18	8	(2.9)	9	0			25	(2.8)	29
頭痛	2	(0.6)	2	2	(2.3)	2	7	(1.3)	8	4	(1.5)	4	0			13	(1.4)	14
傾眠	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.7)	2	0			5	(0.6)	5
浮動性めまい	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
体位性めまい	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
感覚鈍麻	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
肋間神経痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
片頭痛	0			0			1	(0.2)	2	0			0			1	(0.1)	2
神経痛	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
後頭神経痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
ヘルペス後神経痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
精神障害	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	0			4	(1.5)	4	1	(4.3)	1	6	(0.7)	6
睡眠障害	0			0			0			3	(1.1)	3	0			3	(0.3)	3
神経性過食症	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
不眠症	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
腎および尿路障害	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	6	(1.2)	9	5	(1.8)	6	0			12	(1.3)	16
血尿	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.7)	3	0			3	(0.3)	4
腎結石症	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
尿管結石症	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	3	0			0			2	(0.2)	3
膀胱結石	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
非感染性膀胱炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
排尿困難	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
排尿異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
頻尿	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
腎出血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
生殖系および乳房障害	0			0			11	(2.1)	16	2	(0.7)	2	0			13	(1.4)	18
良性前立腺肥大症	0			0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			4	(0.4)	4
前立腺炎	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
萎縮性外陰腟炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
膀胱瘤	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
月経困難症	0			0			1	(0.2)	3	0			0			1	(0.1)	3
女性化乳房	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
閉経期症状	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
月経障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
不正子宮出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
排卵痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
子宮ポリープ	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
外陰部出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.6)	2	0			12	(2.3)	16	5	(1.8)	6	0			17	(1.9)	22
咳嗽	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
口腔咽頭痛	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.3)	3
上気道の炎症	0			0			3	(0.6)	6	0			0			3	(0.3)	6
鼻出血	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
アレルギー性鼻炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			0			2	(0.7)	2	0			2	(0.2)	2
慢性気管支炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
鼻閉	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		

表 2.7.4.11-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
鼻茸	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
鼻漏	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
喀痰増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(0.8)	3	1	(1.2)	1	24	(4.6)	30	11	(4.0)	13	4	(17.4)	4	40	(4.4)	48
湿疹	0			0			10	(1.9)	13	1	(0.4)	1	0			11	(1.2)	14
接触皮膚炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	2	1	(4.3)	1	3	(0.3)	4
皮脂欠乏性湿疹	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
そう痒症	0			0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.3)	3
皮膚嚢腫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
全身性そう痒症	0			0			0			1	(0.4)	1	1	(4.3)	1	2	(0.2)	2
脂漏性皮膚炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	2	0			2	(0.2)	3
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
ざ瘡	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
光線性口唇炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
水疱	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
薬疹	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚乾燥	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
紅斑	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
過角化	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
汗疹	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
爪乾癬	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
爪破損	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
発疹	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
全身性皮疹	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
脂腺過形成	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚硬結	0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
日光皮膚炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
乾皮症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
外科および内科処置	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
智歯抜歯	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血管障害	0			0			8	(1.5)	8	6	(2.2)	6	0			14	(1.5)	14
高血圧	0			0			7	(1.3)	7	6	(2.2)	6	0			13	(1.4)	13
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.188］から引用

表 2.7.4.11-6 副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	20	(5.5)	22	3	(3.5)	3	40	(7.7)	57	33	(12.0)	36	1	(4.3)	1	77	(8.5)	97
	0			0			0			0			0			0		
血液およびリンパ系障害	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
貧血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
好酸球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
赤血球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
心房粗動	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
動悸	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	2	(0.6)	2	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
内耳の炎症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
耳鳴	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
胃腸障害	5	(1.4)	5	1	(1.2)	1	5	(1.0)	5	2	(0.7)	2	0			8	(0.9)	8
便秘	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	3	0			0			3	(0.3)	3
口内乾燥	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
下痢	2	(0.6)	2	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
消化不良	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
胃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.8)	4	0			5	(1.0)	5	3	(1.1)	3	0			8	(0.9)	8
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
浮腫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
疲労	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
口渇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
肝胆道系障害	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		

表 2.7.4.11-6 副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
臨床検査	7	(1.9)	7	1	(1.2)	1	23	(4.4)	29	15	(5.5)	16	1	(4.3)	1	40	(4.4)	47
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5	(1.4)	5	0			9	(1.7)	9	3	(1.1)	3	1	(4.3)	1	13	(1.4)	13
血中ナトリウム減少	0			0			2	(0.4)	2	10	(3.6)	10	0			12	(1.3)	12
血中尿素増加	0			0			3	(0.6)	3				0			3	(0.3)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
血圧上昇	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			2	(0.2)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
血中尿酸減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
肝機能検査異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿量減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
体重増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	0			0			4	(0.8)	4	8	(2.9)	8	0			12	(1.3)	12
低ナトリウム血症	0			0			3	(0.6)	3	7	(2.5)	7	0			10	(1.1)	10
高尿酸血症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
低蛋白血症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
筋痙縮	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
神経系障害	0			0			4	(0.8)	5	3	(1.1)	3	0			7	(0.8)	8
頭痛	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.7)	2	0			3	(0.3)	3
傾眠	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
浮動性めまい	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
片頭痛	0			0			1	(0.2)	2	0			0			1	(0.1)	2
精神障害	0			1	(1.2)	1	0			1	(0.4)	1	0			2	(0.2)	2
神経性過食症	0			1	(1.2)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
睡眠障害	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
腎および尿路障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.11-6 副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=520)			50 μg (N=275)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			3	(0.3)	3
湿疹	0			0			2	(0.4)	2	0			0			2	(0.2)	2
皮膚炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			1	(0.1)	1
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0		

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.194］から引用

2.7.4.11.4　重篤な有害事象

2.7.4.11.4.1　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 B）

表 2.7.4.11-7　重篤な有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
重篤な有害事象	0			14	(3.7)	14	3	(1.5)	3	17	(2.9)	17
心臓障害	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
感染症および寄生虫症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
細菌性胃腸炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0			4	(1.1)	4	0			4	(0.7)	4
橈骨骨折	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
硬膜下血腫	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
低ナトリウム血症	0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			4	(1.1)	4	0			4	(0.7)	4
乳癌	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
前立腺炎	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血管障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
末梢動脈閉塞性疾患	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.203］から引用

2.7.4.11.5　他の重要な有害事象

2.7.4.11.5.1　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 B）

表 2.7.4.11-8 中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
中止に至った有害事象	2	(0.9)	2	22	(5.8)	22	12	(6.0)	12	34	(5.9)	34
心臓障害	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
下痢	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
疲労	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
肝機能異常	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
傷害、中毒および処置合併症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
橈骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	1	(0.5)	1	8	(2.1)	8	5	(2.5)	5	13	(2.2)	13
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.5)	1	5	(1.3)	5	2	(1.0)	2	7	(1.2)	7
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			1	(0.3)	1	3	(1.5)	3	4	(0.7)	4
低ナトリウム血症	0			1	(0.3)	1	3	(1.5)	3	4	(0.7)	4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
乳癌	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.11-8 中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
神経系障害	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
傾眠	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
腎および尿路障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿管結石症	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
前立腺炎	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
E：中止に至った有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.197］から引用

2.7.4.11.6 器官別又は症候群別有害事象

2.7.4.11.6.1 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 B）

表 2.7.4.11-9 低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=379)			50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少	0			7	(1.8)	8	9	(4.5)	9	16	(2.8)	17
臨床検査	0			2	(0.5)	3	3	(1.5)	3	5	(0.9)	6
血中ナトリウム減少	0			2	(0.5)	3	3	(1.5)	3	5	(0.9)	6
代謝および栄養障害	0			5	(1.3)	5	6	(3.0)	6	11	(1.9)	11
低ナトリウム血症	0			5	(1.3)	5	6	(3.0)	6	11	(1.9)	11

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少を発現した被験者の割合
E：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少の発現件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.245］から引用

2.7.4.11.7 臨床検査値

2.7.4.11.7.1 血清 Na 値

2.7.4.11.7.1.1 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 B）

表 2.7.4.11-10 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 B）

	プラセボ		25 μg		50 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全被験者	(N=215)		(N=379)		(N=200)		(N=579)	
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)	379	(100.0)	200	(100.0)	579	(100.0)
計	215	(100.0)	379	(100.0)	200	(100.0)	579	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		2	(1.0)	2	(0.3)
126 - 129	0		3	(0.8)	5	(2.5)	8	(1.4)
130 - 134	1	(0.5)	23	(6.1)	9	(4.5)	32	(5.5)
≥135	214	(99.5)	353	(93.1)	184	(92.0)	537	(92.7)
計	215	(100.0)	379	(100.0)	200	(100.0)	579	(100.0)
65 歳以上	(N=100)		(N=168)		(N=106)		(N=274)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	100	(100.0)	168	(100.0)	106	(100.0)	274	(100.0)
計	100	(100.0)	168	(100.0)	106	(100.0)	274	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		2	(1.9)	2	(0.7)
126 - 129	0		2	(1.2)	5	(4.7)	7	(2.6)
130 - 134	1	(1.0)	19	(11.3)	9	(8.5)	28	(10.2)
≥135	99	(99.0)	147	(87.5)	90	(84.9)	237	(86.5)
計	100	(100.0)	168	(100.0)	106	(100.0)	274	(100.0)
65 歳未満	(N=115)		(N=211)		(N=94)		(N=305)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	115	(100.0)	211	(100.0)	94	(100.0)	305	(100.0)
計	115	(100.0)	211	(100.0)	94	(100.0)	305	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.5)	0		1	(0.3)
130 - 134	0		4	(1.9)	0		4	(1.3)
≥135	115	(100.0)	206	(97.6)	94	(100.0)	300	(98.4)
計	115	(100.0)	211	(100.0)	94	(100.0)	305	(100.0)

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 7.2.91, 7.2.92, 7.2.93］から引用

2.7.4.11.7.2 血清 Na 値の層別分布

2.7.4.11.7.2.1 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 B）

表 2.7.4.11-11 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）：女性

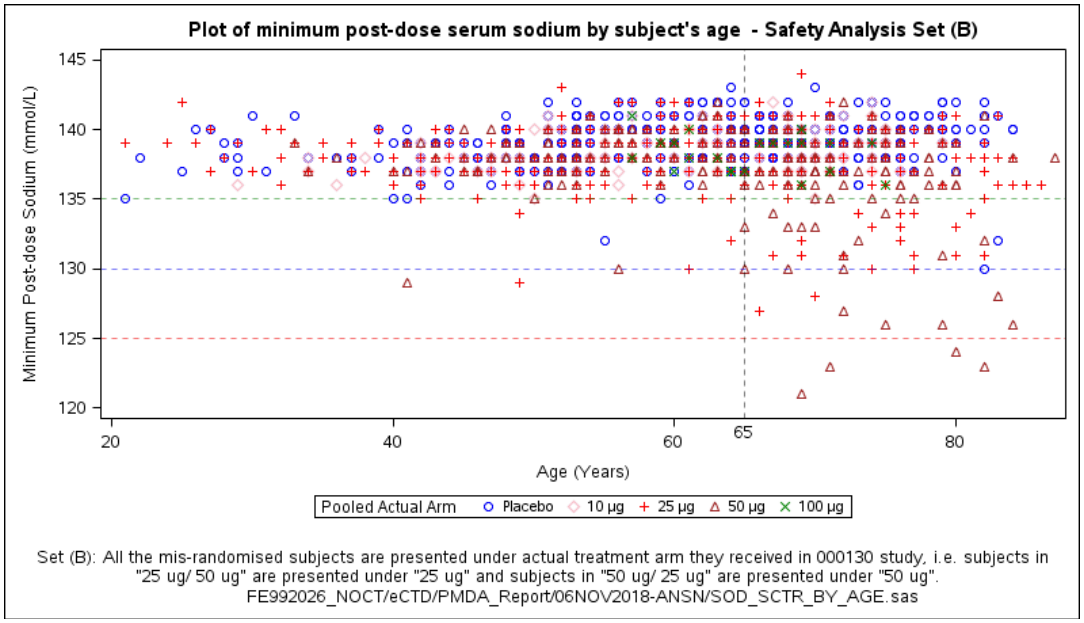
	プラセボ		25 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
女性全被験者	(N=98)		(N=218)		(N=218)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
計	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		2	(0.9)	2	(0.9)
130 - 134	0		11	(5.0)	11	(5.0)
≥135	98	(100.0)	205	(94.0)	205	(94.0)
計	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
65 歳以上	(N=39)		(N=84)		(N=84)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
計	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		1	(1.2)	1	(1.2)
130 - 134	0		8	(9.5)	8	(9.5)
≥135	39	(100.0)	75	(89.3)	75	(89.3)
計	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
65 歳未満	(N=59)		(N=134)		(N=134)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)
計	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.7)	1	(0.7)
130 - 134	0		3	(2.2)	3	(2.2)
≥135	59	(100.0)	130	(97.0)	130	(97.0)
計	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)

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 7.2.94, 7.2.95, 7.2.96］から引用

表 2.7.4.11-12 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 B）：男性

	プラセボ		25 μg		50 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
男性全被験者	(N=117)		(N=161)		(N=200)		(N=361)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	117	(100.0)	161	(100.0)	200	(100.0)	361	(100.0)
計	117	(100.0)	161	(100.0)	200	(100.0)	361	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		2	(1.0)	2	(0.6)
126 - 129	0		1	(0.6)	5	(2.5)	6	(1.7)
130 - 134	1	(0.9)	12	(7.5)	9	(4.5)	21	(5.8)
≥135	116	(99.1)	148	(91.9)	184	(92.0)	332	(92.0)
計	117	(100.0)	161	(100.0)	200	(100.0)	361	(100.0)
65 歳以上	(N=61)		(N=84)		(N=106)		(N=190)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	61	(100.0)	84	(100.0)	106	(100.0)	190	(100.0)
計	61	(100.0)	84	(100.0)	106	(100.0)	190	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		2	(1.9)	2	(1.1)
126 - 129	0		1	(1.2)	5	(4.7)	6	(3.2)
130 - 134	1	(1.6)	11	(13.1)	9	(8.5)	20	(10.5)
≥135	60	(98.4)	72	(85.7)	90	(84.9)	162	(85.3)
計	61	(100.0)	84	(100.0)	106	(100.0)	190	(100.0)
65 歳未満	(N=56)		(N=77)		(N=94)		(N=171)	
ベースライン								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0	
≥135	56	(100.0)	77	(100.0)	94	(100.0)	171	(100.0)
計	56	(100.0)	77	(100.0)	94	(100.0)	171	(100.0)
ベースライン後								
≤ 125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		1	(1.3)	0		1	(0.6)
≥135	56	(100.0)	76	(98.7)	94	(100.0)	170	(99.4)
計	56	(100.0)	77	(100.0)	94	(100.0)	171	(100.0)

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 7.2.97, 7.2.98, 7.2.99］から引用



［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.2］から引用

図 2.7.4.11-1 投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（全試験）（併合安全性解析対象集団 B）

2.7.4.12 付録（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 C）

2.7.4.12.1 曝露状況

表 2.7.4.12-1 投与期間別曝露量

	プラセボ (N=215)		25 μg (N=337)		男性 50 μg (N=157)		男性 25/50 μg (N=42)		男性 50/25 μg (N=43)		合計 (N=579)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
投与期間												
≥ 1 日	215	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	579	(100.0)
≥ 4 週	212	(98.6)	331	(98.2)	148	(94.3)	42	(100.0)	43	(100.0)	564	(97.4)
≥ 8 週	209	(97.2)	321	(95.3)	144	(91.7)	42	(100.0)	43	(100.0)	550	(95.0)
≥ 12 週	162	(75.4)	307	(91.1)	137	(87.3)	42	(100.0)	43	(100.0)	529	(91.4)
≥ 6 ヵ月			268	(79.5)	124	(79.0)	40	(95.2)	43	(100.0)	475	(82.0)
≥ 9 ヵ月			260	(77.2)	120	(76.4)	40	(95.2)	39	(90.7)	459	(79.3)
≥ 12 ヵ月			135	(40.1)	76	(48.4)	39	(92.9)	38	(88.4)	288	(49.7)

［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 2.22］から引用

2.7.4.12.2 有害事象の概要

表 2.7.4.12-2 有害事象の概要（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	190	(56.4)	421	81	(51.6)	169	28	(66.7)	74	19	(44.2)	41	318	(54.9)	705
軽度の有害事象	51	(23.7)	71	181	(53.7)	386	79	(50.3)	163	28	(66.7)	72	19	(44.2)	40	307	(53.0)	661
中等度の有害事象	3	(1.4)	3	27	(8.0)	30	4	(2.5)	4	2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	34	(5.9)	37
高度の有害事象	0			5	(1.5)	5	1	(0.6)	2	0			0			6	(1.0)	7
副作用	11	(5.1)	12	30	(8.9)	42	19	(12.1)	21	4	(9.5)	6	4	(9.3)	4	57	(9.8)	73
関連のない有害事象	45	(20.9)	62	175	(51.9)	379	72	(45.9)	148	28	(66.7)	68	17	(39.5)	37	292	(50.4)	632
中止に至った有害事象	2	(0.9)	2	21	(6.2)	21	9	(5.7)	9	1	(2.4)	1	3	(7.0)	3	34	(5.9)	34
重篤な有害事象	0			12	(3.6)	12	3	(1.9)	3	2	(4.8)	2	0			17	(2.9)	17
死亡に至った有害事象	0			0			0			0			0			0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.269］から引用

2.7.4.12.3 有害事象及び副作用

2.7.4.12.3.1 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 C）

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	190	(56.4)	421	81	(51.6)	169	28	(66.7)	74	19	(44.2)	41	318	(54.9)	705
血液およびリンパ系障害	0			4	(1.2)	4	2	(1.3)	2	0			0			6	(1.0)	6
貧血	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
好酸球増加症	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
赤血球増加症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	6	(1.0)	6
上室性期外収縮	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心房細動	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
皮様嚢腫	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
耳および迷路障害	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	2	0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	5
耳鳴	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
耳垢栓塞	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
頭位性回転性めまい	0			0			1	(0.6)	2	0			0			1	(0.2)	2
内分泌障害	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
甲状腺機能亢進症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
眼障害	0			7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			9	(1.6)	9
眼精疲労	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
白内障	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
結膜沈着物	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
結膜出血	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
アレルギー性結膜炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
後天性涙道狭窄	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
眼乾燥	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
眼の炎症	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
後嚢部混濁	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
胃腸障害	10	(4.7)	10	36	(10.7)	47	15	(9.6)	20	8	(19.0)	10	5	(11.6)	7	64	(11.1)	84
便秘	2	(0.9)	2	7	(2.1)	7	2	(1.3)	2	3	(7.1)	3	1	(2.3)	1	13	(2.2)	13
下痢	1	(0.5)	1	5	(1.5)	7	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1	0			8	(1.4)	10
腹部不快感	1	(0.5)	1	6	(1.8)	8	0			0			0			6	(1.0)	8
歯周病	0			3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	2	(4.8)	2	0			6	(1.0)	6
齲歯	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	3	(7.1)	3	0			5	(0.9)	5
胃食道逆流性疾患	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	5	(0.9)	5
大腸ポリープ	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
口内炎	0			2	(0.6)	2	2	(1.3)	3	0			0			4	(0.7)	5
胃炎	0			2	(0.6)	2	0			0			1	(2.3)	1	3	(0.5)	3
痔核	0			3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
上腹部痛	0			2	(0.6)	3	0			0			0			2	(0.3)	3
慢性胃炎	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
口内乾燥	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
消化不良	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	0			0			2	(0.3)	3
小腸炎	0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
腹部膨満	0			0			1	(0.6)	2	0			0			1	(0.2)	2
腹痛	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
下腹部痛	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
アフタ性潰瘍	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
胃潰瘍	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
歯肉出血	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
血便排泄	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
痔出血	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
食道狭窄	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
歯痛	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.4)	4	9	(2.7)	11	3	(1.9)	3	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	14	(2.4)	16
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	3	(0.9)	3	0			0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
発熱	1	(0.5)	1	2	(0.6)	3	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	4
疲労	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
浮腫	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
胸部不快感	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
乾燥症	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
肝胆道系障害	2	(0.9)	2	3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	0			0			5	(0.9)	5
肝機能異常	0			3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	0			0			5	(0.9)	5
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
免疫系障害	0			6	(1.8)	6	4	(2.5)	4	0			1	(2.3)	1	11	(1.9)	11
季節性アレルギー	0			6	(1.8)	6	4	(2.5)	4	0			1	(2.3)	1	11	(1.9)	11
感染症および寄生虫症	18	(8.4)	21	100	(29.7)	150	30	(19.1)	49	10	(23.8)	16	6	(14.0)	12	146	(25.2)	227
ウイルス性上気道感染	13	(6.0)	13	71	(21.1)	94	24	(15.3)	30	6	(14.3)	7	4	(9.3)	5	105	(18.1)	136
膀胱炎	2	(0.9)	4	8	(2.4)	10	1	(0.6)	4	0			0			9	(1.6)	14
インフルエンザ	1	(0.5)	1	7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	9	(1.6)	9
気管支炎	0			5	(1.5)	5	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1	0			8	(1.4)	8
胃腸炎	0			3	(0.9)	3	0			2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	6	(1.0)	6
咽頭炎	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
副鼻腔炎	0			3	(0.9)	4	0			1	(2.4)	1	0			4	(0.7)	5
結膜炎	0			2	(0.6)	3	1	(0.6)	3	0			0			3	(0.5)	6
歯肉炎	1	(0.5)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
足部白癬	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
細菌性膀胱炎	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
帯状疱疹	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
歯周炎	0			0			0			2	(4.8)	3	0			2	(0.3)	3
ネコ引っかき病	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
蜂巣炎	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
蓄膿	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
毛包炎	0			0			0			0			1	(2.3)	2	1	(0.2)	2
細菌性胃腸炎	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
ウイルス性胃腸炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.5)	1	1	(0.3)	4	0			0			0			1	(0.2)	4
ヘリコバクター感染	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
耳帯状疱疹	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
外耳炎	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
中耳炎	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
爪囲炎	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
病原体耐性	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
歯髄炎	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
鼻炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚細菌感染	0			1	(0.3)	2	0			0			0			1	(0.2)	2
皮膚感染	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
股部白癬	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
手白癬	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
扁桃炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
上気道感染	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿路感染	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.4)	3	15	(4.5)	21	9	(5.7)	11	4	(9.5)	4	5	(11.6)	5	33	(5.7)	41
挫傷	1	(0.5)	1	4	(1.2)	5	4	(2.5)	4	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	10	(1.7)	11
凍瘡	0			0			1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	3	(0.5)	3
節足動物刺傷	0			0			0			1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
靭帯捻挫	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
投薬過誤	0			0			1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	2
過量投与	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
橈骨骨折	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
手首関節骨折	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
節足動物咬傷	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
骨挫傷	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
擦過傷	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
転倒	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
熱中症	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
角膜損傷	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
裂傷	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
四肢損傷	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
処置後出血	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
処置による頭痛	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
処置による疼痛	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
脊椎圧迫骨折	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
硬膜下血腫	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
熱傷	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
胸椎骨折	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
臨床検査	17	(7.9)	20	46	(13.6)	57	17	(10.8)	20	11	(26.2)	14	3	(7.0)	4	77	(13.3)	95
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	11	(5.1)	11	16	(4.7)	17	4	(2.5)	4	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	22	(3.8)	23
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	4	(1.2)	4	3	(1.9)	3	2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	10	(1.7)	10
血圧上昇	1	(0.5)	1	6	(1.8)	7	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			8	(1.4)	9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	2	(4.8)	2	0			6	(1.0)	6
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	1	(2.4)	2	0			5	(0.9)	6

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			男性 25/50 µg (N=42)			男性 50/25 µg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			4	(0.7)	4
血中尿酸増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(4.8)	2	0			4	(0.7)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	1	3	(0.9)	4	0			0			0			3	(0.5)	4
血中尿素増加	0			3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
血中クレアチニン増加	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
体重増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
拡張期血圧上昇	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
好酸球数増加	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
グリコヘモグロビン増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
肝機能検査値上昇	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
低比重リポ蛋白増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血小板数増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
尿中ウロビリノーゲン増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
白血球数減少	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
白血球数増加	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
尿中白血球陽性	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	3	(1.4)	3	9	(2.7)	10	9	(5.7)	10	3	(7.1)	3	0			21	(3.6)	23
低ナトリウム血症	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	1	(2.4)	1	0			11	(1.9)	11
高尿酸血症	1	(0.5)	1	4	(1.2)	4	0			1	(2.4)	1	0			5	(0.9)	5
食欲減退	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
糖尿病	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
脂質異常症	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
耐糖能障害	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
低血糖	1	(0.5)	1	0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
２型糖尿病	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.4)	3	20	(5.9)	21	7	(4.5)	9	6	(14.3)	7	2	(4.7)	2	35	(6.0)	39
背部痛	2	(0.9)	2	7	(2.1)	8	1	(0.6)	1	3	(7.1)	3	1	(2.3)	1	12	(2.1)	13
関節周囲炎	0			3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1	0			6	(1.0)	6
関節痛	0			3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			5	(0.9)	5
筋肉痛	0			3	(0.9)	3	0			0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
筋痙縮	0			0			1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	2
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
筋骨格痛	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
筋骨格硬直	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
変形性関節症	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
骨粗鬆症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
四肢痛	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
脊柱管狭窄症	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
滑液嚢腫	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
腱鞘炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
弾発指	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			6	(1.8)	6	0			0			0			6	(1.0)	6
乳癌	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
口腔の良性新生物	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚乳頭腫	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
神経系障害	4	(1.9)	4	9	(2.7)	11	4	(2.5)	4	2	(4.8)	2	2	(4.7)	2	17	(2.9)	19
頭痛	1	(0.5)	1	4	(1.2)	5	3	(1.9)	3	0			0			7	(1.2)	8
傾眠	0			2	(0.6)	2	0			0			1	(2.3)	1	3	(0.5)	3
浮動性めまい	2	(0.9)	2	0			0			2	(4.8)	2	0			2	(0.3)	2
体位性めまい	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
肋間神経痛	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.3)	2	0			0			0			1	(0.2)	2
神経痛	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
ヘルペス後神経痛	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
精神障害	0			0			4	(2.5)	4	0			0			4	(0.7)	4
睡眠障害	0			0			3	(1.9)	3	0			0			3	(0.5)	3
早朝覚醒型不眠症	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
腎および尿路障害	0			4	(1.2)	6	5	(3.2)	6	2	(4.8)	3	0			11	(1.9)	15
血尿	0			0			2	(1.3)	3	1	(2.4)	1	0			3	(0.5)	4
腎結石症	0			1	(0.3)	1	0			1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	2
尿管結石症	0			1	(0.3)	2	0			1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	3
膀胱結石	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
排尿困難	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
排尿異常	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
頻尿	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
腎出血	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			8	(2.4)	13	2	(1.3)	2	2	(4.8)	2	0			12	(2.1)	17
良性前立腺肥大症	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(4.8)	2	0			4	(0.7)	4
前立腺炎	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
萎縮性外陰腟炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
月経困難症	0			1	(0.3)	3	0			0			0			1	(0.2)	3
女性化乳房	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
閉経期症状	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
不正子宮出血	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
排卵痛	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
子宮ポリープ	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
外陰部出血	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	11	(3.3)	14	5	(3.2)	6	1	(2.4)	2	0			17	(2.9)	22
咳嗽	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
口腔咽頭痛	0			3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
上気道の炎症	0			2	(0.6)	4	0			1	(2.4)	2	0			3	(0.5)	6
鼻出血	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
アレルギー性鼻炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
慢性気管支炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
鼻閉	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
鼻茸	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
鼻漏	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
喀痰増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	1	18	(5.3)	23	6	(3.8)	8	4	(9.5)	5	4	(9.3)	4	32	(5.5)	40
湿疹	0			7	(2.1)	10	0			2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	10	(1.7)	13

表 2.7.4.12-3 有害事象の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
そう痒症	0			1	(0.3)	1	0			2	(4.8)	2	0			3	(0.5)	3
皮膚嚢腫	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
接触皮膚炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	0			0			2	(0.3)	3
皮脂欠乏性湿疹	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
脂漏性皮膚炎	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	0			0			2	(0.3)	3
蕁麻疹	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
光線性口唇炎	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
水疱	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚炎	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
薬疹	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乾燥	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
紅斑	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
過角化	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
汗疹	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
爪乾癬	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
爪破損	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
発疹	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
脂腺過形成	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
乾皮症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
外科および内科処置	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
智歯抜歯	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血管障害	0			4	(1.2)	4	5	(3.2)	5	3	(7.1)	3	0			12	(2.1)	12
高血圧	0			3	(0.9)	3	5	(3.2)	5	3	(7.1)	3	0			11	(1.9)	11
末梢動脈閉塞性疾患	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.275］から引用

表 2.7.4.12-4 副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	11	(5.1)	12	30	(8.9)	42	19	(12.1)	21	4	(9.5)	6	4	(9.3)	4	57	(9.8)	73
血液およびリンパ系障害	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
貧血	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
好酸球増加症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
赤血球増加症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
胃腸障害	3	(1.4)	3	4	(1.2)	4	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	7	(1.2)	7
便秘	1	(0.5)	1	2	(0.6)	2	0			1	(2.4)	1	0			3	(0.5)	3
口内乾燥	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
下痢	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
胃炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.9)	3	5	(1.5)	5	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	7	(1.2)	7
浮腫	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
疲労	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
肝機能異常	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
臨床検査	3	(1.4)	3	17	(5.0)	20	6	(3.8)	7	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	25	(4.3)	29
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(0.9)	2	8	(2.4)	8	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	11	(1.9)	11
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	0			0			4	(0.7)	4
血中尿素増加	0			3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2

表 2.7.4.12-4 副作用の発現率（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
血中ビリルビン増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.3)	1										1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			2	(0.6)	2	6	(3.8)	6	2	(4.8)	2	0			10	(1.7)	10
低ナトリウム血症	0			2	(0.6)	2	5	(3.2)	5	1	(2.4)	1	0			8	(1.4)	8
高尿酸血症	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
神経系障害	0			3	(0.9)	4	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	7	(1.2)	8
頭痛	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
傾眠	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
浮動性めまい	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.3)	2	0			0			0			1	(0.2)	2
精神障害	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
睡眠障害	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
湿疹	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
皮膚炎	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数、（50 μg は男性のみ）
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.281］から引用

2.7.4.12.3.2　全試験を通した有害事象及び副作用

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	105	(29.0)	143	27	(31.4)	34	243	(50.8)	500	110	(47.4)	204	28	(66.7)	74	19	(44.2)	41	9	(39.1)	10	436	(48.2)	863
血液およびリンパ系障害	0		0				4	(0.8)	4	2	(0.9)	2	0			0			0			6	(0.7)	6
貧血	0		0				1	(0.2)	1	2	(0.9)	2	0			0			0			3	(0.3)	3
好酸球増加症	0		0				2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
赤血球増加症	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			6	(0.7)	6
上室性期外収縮	0		0				1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
冠動脈硬化症	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
心房細動	0		0				0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
心房粗動	0		0				0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
動悸	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0				0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
皮様嚢腫	0		0				0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
耳および迷路障害	4	(1.1)	4	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	2	0			1	(2.3)	1	0			4	(0.4)	5
耳鳴	0		0				2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
回転性めまい	2	(0.6)	2	0			0			0			0			0			0			0		
耳垢栓塞	0		0				0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
内耳の炎症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	2	0			0			0			1	(0.1)	2
内分泌障害	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
甲状腺機能亢進症	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
眼障害	1	(0.3)	1	0			7	(1.5)	7	2	(0.9)	2	1	(2.4)	1	0			0			10	(1.1)	10
眼精疲労	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
眼瞼痙攣	0		0				0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
白内障	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
結膜沈着物	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
結膜出血	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
アレルギー性結膜炎	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
角膜障害	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
後天性涙道狭窄	0		0				1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
眼乾燥	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
眼の炎症	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
後嚢部混濁	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
胃腸障害	16	(4.4)	16	4	(4.7)	4	42	(8.8)	54	18	(7.8)	23	8	(19.0)	10	5	(11.6)	7	3	(13.0)	4	80	(8.8)	102
便秘	3	(0.8)	3	0			8	(1.7)	8	3	(1.3)	3	3	(7.1)	3	1	(2.3)	1	0			15	(1.7)	15
下痢	2	(0.6)	2	1	(1.2)	1	8	(1.7)	10	2	(0.9)	2	1	(2.4)	1	0			1	(4.3)	2	13	(1.4)	16
腹部不快感	2	(0.6)	2	0			6	(1.3)	8	0			0			0			1	(4.3)	1	7	(0.8)	9
歯周病	0			0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	2	(4.8)	2	0			0			6	(0.7)	6
口内炎	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	3	0			0			1	(4.3)	1	6	(0.7)	7
齲歯	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	3	(7.1)	3	0			0			5	(0.6)	5
胃食道逆流性疾患	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			5	(0.6)	5
胃炎	0			0			3	(0.6)	3	0			0			1	(2.3)	1	0			4	(0.4)	4
大腸ポリープ	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			1	(2.3)	1	0			4	(0.4)	4
上腹部痛	0			0			2	(0.4)	3	1	(0.4)	1	0			0			0			3	(0.3)	4
口内乾燥	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			3	(0.3)	3
消化不良	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.3)	4
痔核	0			0			3	(0.6)	3	0			0			0			0			3	(0.3)	3
慢性胃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
小腸炎	0			0			0			2	(0.9)	2	0			0			0			2	(0.2)	2
腹部膨満	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	2	0			0			0			1	(0.1)	2
腹痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
下腹部痛	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
アフタ性潰瘍	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
腸炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
心窩部不快感	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
胃潰瘍	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
歯肉出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
血便排泄	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
痔出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
麻痺性イレウス	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
食道狭窄	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
舌苔	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
歯痛	1	(0.3)	1	0			0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(1.9)	8	3	(3.5)	3	11	(2.3)	13	5	(2.2)	5	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			21	(2.3)	23
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			5	(1.0)	5	1	(0.4)	1	0			1	(2.3)	1	0			7	(0.8)	7
発熱	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	3	1	(0.4)	1	0			0			0			3	(0.3)	4
口渇	2	(0.6)	2	2	(2.3)	2	1	(0.2)	1	0			0			0			0			3	(0.3)	3
胸部不快感	0			1	(1.2)	1	0			0			1	(2.4)	1	0			0			2	(0.2)	2
疲労	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
浮腫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
血管穿刺部位内出血	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
乾燥症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
肝胆道系障害	2	(0.6)	2	0			4	(0.8)	4	2	(0.9)	2	0			0			0			6	(0.7)	6
肝機能異常	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	2	0			0			0			5	(0.6)	5
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
脂肪肝	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
高ビリルビン血症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
免疫系障害	0			0			7	(1.5)	7	4	(1.7)	4	0			1	(2.3)	1	0			12	(1.3)	12
季節性アレルギー	0			0			7	(1.5)	7	4	(1.7)	4	0			1	(2.3)	1	0			12	(1.3)	12
感染症および寄生虫症	43	(11.9)	51	14	(16.3)	14	128	(26.8)	183	39	(16.8)	59	10	(23.8)	16	6	(14.0)	12	0			197	(21.8)	284
ウイルス性上気道感染	28	(7.7)	30	5	(5.8)	5	89	(18.6)	113	30	(12.9)	37	6	(14.3)	7	4	(9.3)	5	0			134	(14.8)	167
膀胱炎	4	(1.1)	6	1	(1.2)	1	10	(2.1)	13	1	(0.4)	4	0			0			0			12	(1.3)	18
気管支炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	6	(1.3)	6	2	(0.9)	2	1	(2.4)	1	0			0			10	(1.1)	10
胃腸炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	6	(1.3)	6	0			2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	0			10	(1.1)	10
インフルエンザ	3	(0.8)	3	0			8	(1.7)	8	1	(0.4)	1	0			1	(2.3)	1	0			10	(1.1)	10
咽頭炎	0			1	(1.2)	1	4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	0			1	(2.3)	1	0			7	(0.8)	7
副鼻腔炎	0			0			4	(0.8)	5	0			1	(2.4)	1	0			0			5	(0.6)	6
結膜炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	2	(0.4)	3	1	(0.4)	3	0			0			0			4	(0.4)	7
歯肉炎	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	2	(0.9)	2	0			0			0			4	(0.4)	4
歯周炎	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			2	(4.8)	3	0			0			4	(0.4)	5
足部白癬	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	2	0			0			0			3	(0.3)	3
細菌性膀胱炎	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
帯状疱疹	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
中耳炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
鼻炎	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			0			0			2	(0.2)	2
細菌性前立腺炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
ネコ引っかき病	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
蜂巣炎	0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
憩室炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
蓄膿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
毛包炎	0			0			0			0			0			1	(2.3)	2	0			1	(0.1)	2
細菌性胃腸炎	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
ウイルス性胃腸炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	4	0			0			0			0			1	(0.1)	4
ヘリコバクター感染	1	(0.3)	1	0			0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
耳帯状疱疹	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
膿痂疹	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
肝膿瘍	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
ムンプス	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
口腔ヘルペス	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
外耳炎	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
爪囲炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
病原体耐性	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
細菌性肺炎	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
歯髄炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
皮膚細菌感染	0			0			1	(0.2)	2	0			0			0			0			1	(0.1)	2
皮膚感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
股部白癬	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
手白癬	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
扁桃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
上気道感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
尿路感染	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
膿創	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.4)	5	1	(1.2)	3	17	(3.6)	23	9	(3.9)	11	4	(9.5)	4	5	(11.6)	5	0			36	(4.0)	46
挫傷	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	4	(0.8)	5	4	(1.7)	4	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			11	(1.2)	12
過量投与	2	(0.6)	2	0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			0			0			4	(0.4)	4
凍瘡	0			0			0			1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			3	(0.3)	3
節足動物刺傷	0			0			0			0			1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
靭帯捻挫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
投薬過誤	0			0			0			1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	0			0			2	(0.2)	2
橈骨骨折	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
手首関節骨折	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
節足動物咬傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
骨挫傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
擦過傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
転倒	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
熱中症	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
角膜損傷	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
裂傷	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
四肢損傷	0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
処置後出血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
処置による頭痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
処置による疼痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
引っかき傷	0			1	(1.2)	2	0			0			0			0			0			1	(0.1)	2
脊椎圧迫骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
硬膜下血腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
熱傷	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
胸椎骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
臨床検査	28	(7.7)	31	5	(5.8)	5	57	(11.9)	73	29	(12.5)	32	11	(26.2)	14	3	(7.0)	4	1	(4.3)	1	106	(11.7)	129
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	16	(4.4)	16	0			17	(3.6)	18	5	(2.2)	5	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	1	(4.3)	1	25	(2.8)	26
血中ナトリウム減少	0			0			3	(0.6)	3	10	(4.3)	10	1	(2.4)	2	0			0			14	(1.5)	15
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.6)	2	0			6	(1.3)	6	4	(1.7)	4	2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	0			13	(1.4)	13
血圧上昇	1	(0.3)	1	2	(2.3)	2	7	(1.5)	8	2	(0.9)	2	1	(2.4)	1	0			0			12	(1.3)	13
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.2)	1	4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	2	(4.8)	2	0			0			8	(0.9)	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	0			0			6	(0.7)	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	2	0			0			0			5	(0.6)	5
血中尿酸増加	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	3	2	(4.8)	2	0			0			5	(0.6)	6
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	4	0			0			0			0			3	(0.3)	4
血中尿素増加	0			0			3	(0.6)	3	0			0			0			0			3	(0.3)	3
肝機能検査値上昇	3	(0.8)	3	0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
体重増加	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			3	(0.3)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	1	0			1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
拡張期血圧上昇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
血中尿酸減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
好酸球数増加	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
グリコヘモグロビン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
ヘモグロビン減少	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
肝機能検査異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
低比重リポ蛋白増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
血小板数増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
尿量減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
白血球数減少	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
白血球数増加	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
尿中白血球陽性	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	4	(1.1)	4	0			9	(1.9)	10	11	(4.7)	12	3	(7.1)	3	0			0			23	(2.5)	25
低ナトリウム血症	0			0			4	(0.8)	4	8	(3.4)	8	1	(2.4)	1	0			0			13	(1.4)	13
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0			4	(0.8)	4	0			1	(2.4)	1	0			0			5	(0.6)	5
低血糖	2	(0.6)	2	0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
食欲減退	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
糖尿病	1	(0.3)	1	0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
脂質異常症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
耐糖能障害	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
低蛋白血症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
２型糖尿病	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	7	(1.9)	7	0			27	(5.6)	29	7	(3.0)	9	6	(14.3)	7	2	(4.7)	2	0			42	(4.6)	47
背部痛	4	(1.1)	4	0			8	(1.7)	9	1	(0.4)	1	3	(7.1)	3	1	(2.3)	1	0			13	(1.4)	14
関節痛	1	(0.3)	1	0			4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	0			0			6	(0.7)	6
関節周囲炎	0			0			3	(0.6)	3	2	(0.9)	2	1	(2.4)	1	0			0			6	(0.7)	6

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=362)			10 µg (N=86)			25 µg (N=478)			50 µg (N=232)			男性 25/50 µg (N=42)			男性 50/25 µg (N=43)			100 µg (N=23)			合計 (N=904)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
筋肉痛	0			0			3	(0.6)	3	0			0			1	(2.3)	1	0			4	(0.4)	4
筋痙縮	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	0			0			3	(0.3)	3
四肢痛	1	(0.3)	1	0			3	(0.6)	3	0			0			0			0			3	(0.3)	3
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
筋骨格痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
筋骨格硬直	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
変形性関節症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
骨粗鬆症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
足底筋膜炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
脊柱管狭窄症	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
滑液嚢腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
腱炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
腱鞘炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
弾発指	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
手関節変形	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			6	(1.3)	6	0			0			0			0			6	(0.7)	6
乳癌	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
口腔の良性新生物	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
膵癌	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
直腸癌	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
皮膚乳頭腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
神経系障害	5	(1.4)	5	2	(2.3)	2	13	(2.7)	16	6	(2.6)	7	2	(4.8)	2	2	(4.7)	2	0			25	(2.8)	29
頭痛	2	(0.6)	2	2	(2.3)	2	7	(1.5)	8	4	(1.7)	4	0			0			0			13	(1.4)	14
傾眠	0			0			3	(0.6)	3	1	(0.4)	1	0			1	(2.3)	1	0			5	(0.6)	5
浮動性めまい	2	(0.6)	2	0			0			0			2	(4.8)	2	0			0			2	(0.2)	2
体位性めまい	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
感覚鈍麻	0			0						1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
肋間神経痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
片頭痛	0			0			1	(0.2)	2	0			0			0			0			1	(0.1)	2
神経痛	1	(0.3)	1	0						0			0			0			0			0		
後頭神経痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
ヘルペス後神経痛	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
精神障害	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	0			4	(1.7)	4	0			0			1	(4.3)	1	6	(0.7)	6
睡眠障害	0			0			0			3	(1.3)	3	0			0			0			3	(0.3)	3
神経性過食症	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
不眠症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
腎および尿路障害	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	4	(0.8)	6	5	(2.2)	6	2	(4.8)	3	0			0			12	(1.3)	16
血尿	0			0			0			2	(0.9)	3	1	(2.4)	1	0			0			3	(0.3)	4
腎結石症	0			0			1	(0.2)	1	0			1	(2.4)	1	0			0			2	(0.2)	2
尿管結石症	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	2	0			1	(2.4)	1	0			0			2	(0.2)	3
膀胱結石	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
非感染性膀胱炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
排尿困難	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
排尿異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
頻尿	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
腎出血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
生殖系および乳房障害	0			0			9	(1.9)	14	2	(0.9)	2	2	(4.8)	2	0			0			13	(1.4)	18
良性前立腺肥大症	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	2	(4.8)	2	0			0			4	(0.4)	4
前立腺炎	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
萎縮性外陰腟炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
膀胱瘤	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
月経困難症	0			0			1	(0.2)	3	0			0			0			0			1	(0.1)	3
女性化乳房	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
閉経期症状	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
月経障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
不正子宮出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
排卵痛	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
子宮ポリープ	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
外陰部出血	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.6)	2	0			11	(2.3)	14	5	(2.2)	6	1	(2.4)	2	0			0			17	(1.9)	22
咳嗽	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			0			0			3	(0.3)	3
口腔咽頭痛	0			0			3	(0.6)	3	0			0			0			0			3	(0.3)	3
上気道の炎症	0			0			2	(0.4)	4	0			1	(2.4)	2	0			0			3	(0.3)	6
鼻出血	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
アレルギー性鼻炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			0			2	(0.9)	2	0			0			0			2	(0.2)	2
慢性気管支炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
鼻閉	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
鼻茸	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1

表 2.7.4.12-5 有害事象の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
鼻漏	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
喀痰増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(0.8)	3	1	(1.2)	1	20	(4.2)	25	7	(3.0)	9	4	(9.5)	5	4	(9.3)	4	4	(17.4)	4	40	(4.4)	48
湿疹	0			0			8	(1.7)	11	0			2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	0			11	(1.2)	14
接触皮膚炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	2	0			0			1	(4.3)	1	3	(0.3)	4
皮脂欠乏性湿疹	0			0			2	(0.4)	2	0			0			1	(2.3)	1	0			3	(0.3)	3
そう痒症	0			0			1	(0.2)	1	0			2	(4.8)	2	0			0			3	(0.3)	3
皮膚嚢腫	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
全身性そう痒症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			1	(4.3)	1	2	(0.2)	2
脂漏性皮膚炎	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	2	0			0			0			2	(0.2)	3
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
ざ瘡	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
光線性口唇炎	0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.1)	1
水疱	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
皮膚炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
薬疹	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
皮膚乾燥	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
紅斑	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
過角化	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
汗疹	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
爪乾癬	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
爪破損	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
発疹	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
全身性皮疹	0			0			0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
脂腺過形成	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
皮膚硬結	0			0			0			0			0			0			1	(4.3)	1	1	(0.1)	1
日光皮膚炎	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
乾皮症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
外科および内科処置	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
智歯抜歯	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
血管障害	0			0			5	(1.0)	5	6	(2.6)	6	3	(7.1)	3	0			0			14	(1.5)	14
高血圧	0			0			4	(0.8)	4	6	(2.6)	6	3	(7.1)	3	0			0			13	(1.4)	13
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.278］から引用

表 2.7.4.12-6 副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	20	(5.5)	22	3	(3.5)	3	36	(7.5)	51	29	(12.5)	32	4	(9.5)	6	4	(9.3)	4	1	(4.3)	1	77	(8.5)	97
血液およびリンパ系障害	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			0			0			3	(0.3)	3
貧血	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
好酸球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
赤血球増加症	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
心臓障害	2	(0.6)	2	0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
心房粗動	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
動悸	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
頻脈	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	2	(0.6)	2	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
内耳の炎症	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
耳鳴	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
回転性めまい	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
胃腸障害	5	(1.4)	5	1	(1.2)	1	4	(0.8)	4	1	(0.4)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			8	(0.9)	8
便秘	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	0			1	(2.4)	1	0			0			3	(0.3)	3
口内乾燥	0			1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			3	(0.3)	3
下痢	2	(0.6)	2	0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
消化不良	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
胃炎	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
悪心	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.8)	4	0			5	(1.0)	5	2	(0.9)	2	0			1	(2.3)	1	0			8	(0.9)	8
倦怠感	2	(0.6)	3	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
浮腫	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
顔面浮腫	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
疲労	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
口渇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
肝胆道系障害	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		

表 2.7.4.12-6 副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=362)			10 μg (N=86)			25 μg (N=478)			50 μg (N=232)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			100 μg (N=23)			合計 (N=904)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
臨床検査	7	(1.9)	7	1	(1.2)	1	22	(4.6)	28	14	(6.0)	15	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	1	(4.3)	1	40	(4.4)	47
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5	(1.4)	5	0			8	(1.7)	8	2	(0.9)	2	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	1	(4.3)	1	13	(1.4)	13
血中ナトリウム減少	0			0			2	(0.4)	2	10	(4.3)	10	0			0			0			12	(1.3)	12
血中尿素増加	0			0			3	(0.6)	3				0			0			0			3	(0.3)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			0			0			3	(0.3)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
血圧上昇	1	(0.3)	1	1	(1.2)	1	1	(0.2)	1	0			0			0			0			2	(0.2)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
血中尿酸減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
尿中血陽性	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
肝機能検査異常	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
尿量減少	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
体重増加	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	0			0			2	(0.4)	2	8	(3.4)	8	2	(4.8)	2	0			0			12	(1.3)	12
低ナトリウム血症	0			0			2	(0.4)	2	7	(3.0)	7	1	(2.4)	1	0			0			10	(1.1)	10
高尿酸血症	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
低蛋白血症	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
筋痙縮	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
神経系障害	0			0			3	(0.6)	4	2	(0.9)	2	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	0			7	(0.8)	8
頭痛	0			0			1	(0.2)	1	2	(0.9)	2	0			0			0			3	(0.3)	3
傾眠	0			0			1	(0.2)	1	0			0			1	(2.3)	1	0			2	(0.2)	2
浮動性めまい	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			0			1	(0.1)	1
片頭痛	0			0			1	(0.2)	2	0			0			0			0			1	(0.1)	2

表 2.7.4.12-6 副作用の発現率（国内全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=362)			10 µg (N=86)			25 µg (N=478)			50 µg (N=232)			男性 25/50 µg (N=42)			男性 50/25 µg (N=43)			100 µg (N=23)			合計 (N=904)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
精神障害	0			1	(1.2)	1	0			1	(0.4)	1	0			0			0			2	(0.2)	2
神経性過食症	0			1	(1.2)	1	0			0			0			0			0			1	(0.1)	1
睡眠障害	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
腎および尿路障害	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.2)	1	0			0			0			0			1	(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0			2	(0.4)	2	1	(0.4)	1	0			0			0			3	(0.3)	3
湿疹	0			0			2	(0.4)	2	0			0			0			0			2	(0.2)	2
皮膚炎	0			0			0			1	(0.4)	1	0			0			0			1	(0.1)	1
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0			0			0			0			0			0			0		

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.284］から引用

2.7.4.12.4 重篤な有害事象

2.7.4.12.4.1 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 C）

表 2.7.4.12-7 重篤な有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			50 μg (N=157)			25/50 μg (N=42)			50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
重篤な有害事象	0			12	(3.6)	12	3	(1.9)	3	2	(4.8)	2	0			17	(2.9)	17
心臓障害	0			1	(0.3)	1	0			1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
感染症および寄生虫症	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
細菌性胃腸炎	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0			4	(1.2)	4	0			0			0			4	(0.7)	4
橈骨骨折	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
硬膜下血腫	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
低ナトリウム血症	0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			4	(1.2)	4	0			0			0			4	(0.7)	4
乳癌	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
前立腺炎	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血管障害	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
末梢動脈閉塞性疾患	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.293］から引用

2.7.4.12.5 他の重要な有害事象

2.7.4.12.5.1 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 C）

表 2.7.4.12-8 中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
中止に至った有害事象	2	(0.9)	2	21	(6.2)	21	9	(5.7)	9	1	(2.4)	1	3	(7.0)	3	34	(5.9)	34
心臓障害	1	(0.5)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
下痢	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
疲労	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
肝機能異常	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
傷害、中毒および処置合併症	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
橈骨骨折	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
臨床検査	1	(0.5)	1	8	(2.4)	8	3	(1.9)	3	0			2	(4.7)	2	13	(2.2)	13
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.5)	1	5	(1.5)	5	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	7	(1.2)	7
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0						3	(0.5)	3
血中カルシウム減少	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド異常	0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	0			0			4	(0.7)	4
低ナトリウム血症	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	0			0			4	(0.7)	4

表 2.7.4.12-8 中止に至った有害事象（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC	プラセボ (N=215)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			男性 25/50 μg (N=42)			男性 50/25 μg (N=43)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
乳癌	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膵癌	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
神経系障害	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
傾眠	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
腎および尿路障害	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
尿管結石症	0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
前立腺炎	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：中止に至った有害事象を発現した被験者の割合
E：中止に至った有害事象件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.287］から引用

2.7.4.12.6　器官別又は症候群別有害事象

2.7.4.12.6.1　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 C）

表 2.7.4.12-9　低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）

SOC / PT	プラセボ (N=215) N	(%)	E	25 μg (N=337) N	(%)	E	男性 50 μg (N=157) N	(%)	E	男性 25/50 μg (N=42) N	(%)	E	男性 50/25 μg (N=43) N	(%)	E	合計 (N=579) N	(%)	E
低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少	0			5	(1.5)	5	9	(5.7)	9	2	(4.8)	3	0			16	(2.8)	17
臨床検査	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	1	(2.4)	2	0			5	(0.9)	6
血中ナトリウム減少	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	1	(2.4)	2	0			5	(0.9)	6
代謝および栄養障害	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	1	(2.4)	1	0			11	(1.9)	11
低ナトリウム血症	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	1	(2.4)	1	0			11	(1.9)	11

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少を発現した被験者の割合
E：低ナトリウム血症及び／又は血中ナトリウム減少の発現件数
［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.335］から引用

2.7.4.12.7　臨床検査値

2.7.4.12.7.1　血清 Na 値

2.7.4.12.7.1.1 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 C）

表 2.7.4.12-10 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 C）

	プラセボ		25 μg		男性 50 μg		男性 25/50 μg		男性 50/25 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全被験者	(N=215)		(N=337)		(N=157)		(N=42)		(N=43)		(N=579)	
ベースライン												
≤ 125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0		0		0	
≥135	215	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	579	(100.0)
計	215	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	579	(100.0)
ベースライン後												
≤ 125	0		0		2	(1.3)	0		0		2	(0.3)
126 - 129	0		3	(0.9)	5	(3.2)	0		0		8	(1.4)
130 - 134	1	(0.5)	19	(5.6)	9	(5.7)	4	(9.5)	0		32	(5.5)
≥135	214	(99.5)	315	(93.5)	141	(89.8)	38	(90.5)	43	(100.0)	537	(92.7)
計	215	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	42	(100.0)	43	(100.0)	579	(100.0)
65 歳以上	(N=100)		(N=150)		(N=86)		(N=18)		(N=20)		(N=274)	
ベースライン												
≤ 125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0		0		0	
≥135	100	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	18	(100.0)	20	(100.0)	274	(100.0)
計	100	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	18	(100.0)	20	(100.0)	274	(100.0)
ベースライン後												
≤ 125	0		0		2	(2.3)	0		0		2	(0.7)
126 - 129	0		2	(1.3)	5	(5.8)	0		0		7	(2.6)
130 - 134	1	(1.0)	15	(10.0)	9	(10.5)	4	(22.2)	0		28	(10.2)
≥135	99	(99.0)	133	(88.7)	70	(81.4)	14	(77.8)	20	(100.0)	237	(86.5)
計	100	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	18	(100.0)	20	(100.0)	274	(100.0)
65 歳未満	(N=115)		(N=187)		(N=71)		(N=24)		(N=23)		(N=305)	
ベースライン												
≤ 125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0		0		0	
≥135	115	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	24	(100.0)	23	(100.0)	305	(100.0)
計	115	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	24	(100.0)	23	(100.0)	305	(100.0)
ベースライン後												
≤ 125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.5)	0		0		0		1	(0.3)
130 - 134	0		4	(2.1)	0		0		0		4	(1.3)
≥135	115	(100.0)	182	(97.3)	71	(100.0)	24	(100.0)	23	(100.0)	300	(98.4)
計	115	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	24	(100.0)	23	(100.0)	305	(100.0)

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 7.2.133, 7.2.134, 7.2.135］から引用

2.7.4.12.7.2 血清 Na 値の層別分布

2.7.4.12.7.2.1 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 C）

表 2.7.4.12-11 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）：女性

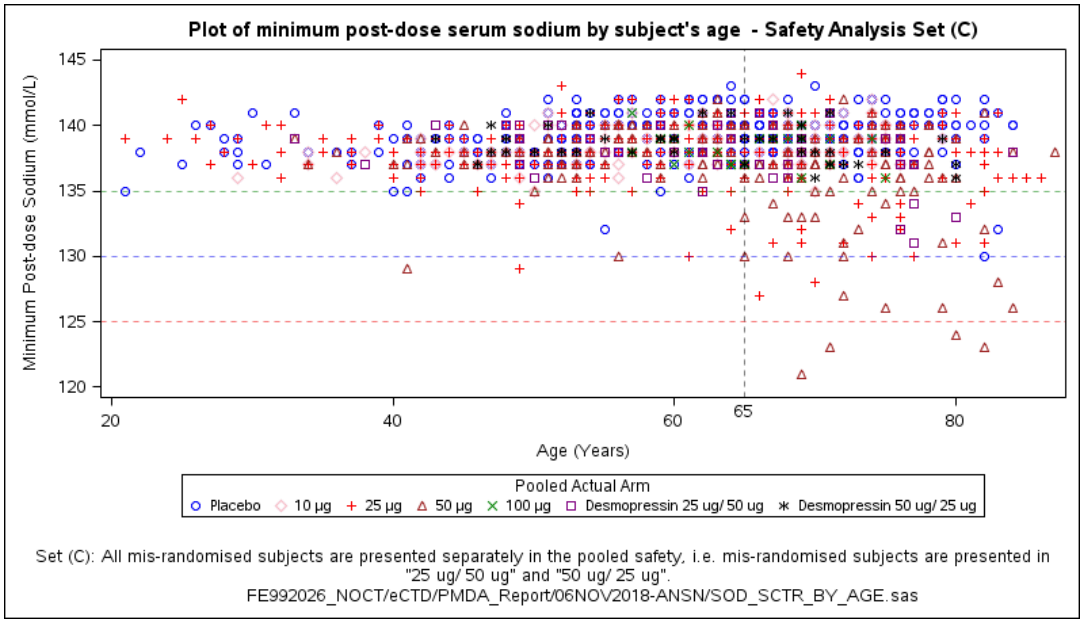
	プラセボ		女性 25 μg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
女性全被験者	(N=98)		(N=218)		(N=218)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
計	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		2	(0.9)	2	(0.9)
130 - 134	0		11	(5.0)	11	(5.0)
≥135	98	(100.0)	205	(94.0)	205	(94.0)
計	98	(100.0)	218	(100.0)	218	(100.0)
65 歳以上	(N=39)		(N=84)		(N=84)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
計	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		1	(1.2)	1	(1.2)
130 - 134	0		8	(9.5)	8	(9.5)
≥135	39	(100.0)	75	(89.3)	75	(89.3)
計	39	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)
65 歳未満	(N=59)		(N=134)		(N=134)	
ベースライン						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)
計	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)
ベースライン後						
≤ 125	0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.7)	1	(0.7)
130 - 134	0		3	(2.2)	3	(2.2)
≥135	59	(100.0)	130	(97.0)	130	(97.0)
計	59	(100.0)	134	(100.0)	134	(100.0)

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 7.2.136, 7.2.137, 7.2.138］から引用

表 2.7.4.12-12 血清 Na 値の層別分布（52 週評価併合解析）（併合安全性解析対象集団 C）：男性

	男性プラセボ		男性 25 µg		男性 50 µg		男性 25/50 µg		男性 50/25 µg		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
男性全被験者	(N=117)		(N=119)		(N=157)		(N=42)		(N=43)		(N=361)	
ベースライン												
≤ 125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0		0		0	
≥135	117	(100.0)	119	(100.0)	157	(100.0)	42.0	(100.0)	43.0	(100.0)	361	(100.0)
計	117	(100.0)	119	(100.0)	157	(100.0)	42.0	(100.0)	43.0	(100.0)	361	(100.0)
ベースライン後												
≤ 125	0		0		2	(1.3)	0		0		2	(0.6)
126 - 129	0		1	(0.8)	5	(3.2)	0		0		6	(1.7)
130 - 134	1	(0.9)	8	(6.7)	9	(5.7)	4.0	(9.5)	0		21	(5.8)
≥135	116	(99.1)	110	(92.4)	141	(89.8)	38.0	(90.5)	43.0	(100.0)	332	(92.0)
計	117	(100.0)	119	(100.0)	157	(100.0)	42.0	(100.0)	43.0	(100.0)	361	(100.0)
65 歳以上	(N=61)		(N=66)		(N=86)		(N=18)		(N=20)		(N=190)	
ベースライン												
≤ 125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0		0		0	
≥135	61	(100.0)	66	(100.0)	86	(100.0)	18.0	(100.0)	20.0	(100.0)	190	(100.0)
計	61	(100.0)	66	(100.0)	86	(100.0)	18.0	(100.0)	20.0	(100.0)	190	(100.0)
ベースライン後												
≤ 125	0		0		2	(2.3)	0		0		2	(1.1)
126 - 129	0		1	(1.5)	5	(5.8)	0		0		6	(3.2)
130 - 134	1	(1.6)	7	(10.6)	9	(10.5)	4.0	(22.2)	0		20	(10.5)
≥135	60	(98.4)	58	(87.9)	70	(81.4)	14.0	(77.8)	20.0	(100.0)	162	(85.3)
計	61	(100.0)	66	(100.0)	86	(100.0)	18.0	(100.0)	20.0	(100.0)	190	(100.0)
65 歳未満	(N=56)		(N=53)		(N=71)		(N=24)		(N=23)		(N=171)	
ベースライン												
≤ 125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0		0		0	
130 - 134	0		0		0		0		0		0	
≥135	56	(100.0)	53	(100.0)	71	(100.0)	24.0	(100.0)	23.0	(100.0)	171	(100.0)
計	56	(100.0)	53	(100.0)	71	(100.0)	24.0	(100.0)	23.0	(100.0)	171	(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		1	(1.9)	0		0		0		1	(0.6)
≥135	56	(100.0)	52	(98.1)	71	(100.0)	24.0	(100.0)	23.0	(100.0)	170	(99.4)
計	56	(100.0)	53	(100.0)	71	(100.0)	24.0	(100.0)	23.0	(100.0)	171	(100.0)

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 7.2.139, 7.2.140, 7.2.141］から引用



［メタ解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 7.2.3］から引用

図 2.7.4.12-1 投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（全試験）（併合安全性解析対象集団 C）

2.7.4.13　付録（中止例、死亡例）

表 2.7.4.13-1 試験別の中止例：比較対照試験

投与群	被験者番号	性別	年齢	有害事象名（PT）	重症度	発現日	処置		重篤度	転帰	因果関係
							本剤	その他			
国内後期第Ⅱ相試験（000029）											
10 μg	[redacted]	女	5[redacted]	血圧上昇	軽度	7	中止		非重篤	未回復	否定できない
10 μg	[redacted]	女	7[redacted]	膀胱炎	軽度	4	中止		非重篤	未回復	否定できる
25 μg	[redacted]	女	7[redacted]	腱炎	中等度	26	中止		非重篤	未回復	否定できる
P	[redacted]	女	7[redacted]	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	中等度	0	中止		非重篤	回復	否定できる
国内後期第Ⅱ相試験（000030）											
25 μg	[redacted]	男	5[redacted]	尿量減少	軽度	26	中止		非重篤	未回復	否定できない
50 μg	[redacted]	男	7[redacted]	血中ナトリウム減少	軽度	3	中止		重篤	回復	否定できない
50 μg	[redacted]	男	8[redacted]	血中ナトリウム減少	軽度	3	中止		重篤	回復	否定できない
P	[redacted]	男	7[redacted]	尿管結石	軽度	26	中止		非重篤	回復	否定できる
P	[redacted]	男	8[redacted]	肝膿瘍	高度	1	中止		重篤	未回復	否定できる
P	[redacted]	男	7[redacted]	悪心	軽度	2	中止		非重篤	回復	否定できない
国内第Ⅲ相試験（000129）											
25 μg	[redacted]	女	7[redacted]	乳癌	高度	70	中止		重篤	未回復	否定できる
25 μg	[redacted]	女	7[redacted]	疲労	中等度	5	中止		非重篤	回復中	否定できない
国内第Ⅲ相試験（000130）											
25 μg	[redacted]	男	7[redacted]	前立腺炎	中等度	25	中止		非重篤	未回復	否定できる
25 μg	[redacted]	男	6[redacted]	血中カルシウム減少	中等度	28	中止		非重篤	回復	否定できない
25 μg	[redacted]	男	4[redacted]	肝機能異常	軽度	4	中止		非重篤	未回復	否定できない
25 μg	[redacted]	男	7[redacted]	膵癌	高度	16	中止		重篤	未回復	否定できる
50 μg	[redacted]	男	8[redacted]	低ナトリウム血症	軽度	2	中止		非重篤	未回復	否定できない
50 μg	[redacted]	男	7[redacted]	麻痺性イレウス	高度	7	中止		重篤	回復	否定できる
P	[redacted]	男	6[redacted]	頻脈	軽度	29	中止		非重篤	回復	否定できない

P：プラセボ
MedDRA/JVer.20.1
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2 EOT Listing 7.3］、［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3 EOT Listing 7.3］、［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4 EOT Listing 7.5］、［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5 EOT Listing 7.5］から引用

表 2.7.4.13-2 死亡例一覧

投与群	被験者番号	性別	年齢	有害事象名（PT）	重症度	発現日	処置		重篤度	転帰	因果関係
							本剤	その他			
国内第Ⅲ相試験（000131）											
25/50 μg	[redacted]	男	6[redacted]	自殺既遂	高度	98	−		重篤	致死	否定できる

MedDRA/JVer.20.1
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 EOT Listing 7.15］から引用

2.7.4.14 参考文献

(1) Achinger S, Arieff A, Kalantar-Zadeh K, Ayus J. Desmopressin acetate (DDAVP)-associated hyponatremia and brain damage: a case series. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(12):2310-5.

2.7.5 参考文献

1 「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の参考文献

該当なし

2 「2.7.2 臨床薬理の概要」の参考文献

(1) An open-label, replicated, randomised, crossover study with four periods and two sequences investigating the bioequivalence of a single dose of MINIRIN tablets (2x0.2 mg) and a single MINIRIN Melt (240 μg) dose of desmopressin administered sublingually. Clinical Study Report. FE 992026 CS019; 2007.

(2) An open-labelled, randomised, two period crossover study investigating the relative bioavailability of two single doses of the current marketed MINIRIN tablet (2x200 μg) and a single dose of desmopressin administered as a new orodispersible tablet (240 μg). Clinical Study Report. FE 992026 CS020; 2004 Jan 16.

(3) A three-period crossover study comparing the exposure of oral lyophilisates containing 60, 120 and 240 μg desmopressin in 24 healthy non-smoking subjects. Clinical Study Report. FE 992026 CS021; 2004 Dec 9.

(4) An open-label Pharmacokinetic comparison of desmopressin acetate administered by oral and intravenous routes. A formulation uniformity stury. Clinical Study Report. RG-84063-102; 1991 Dec 24.

3 「2.7.3 臨床的有効性の概要」の参考文献

(1) 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.

(2) 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.

(3) 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.

(4) 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.

(5) 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.

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

(7) Yoshida M, Ikeda S. Development of the Japanese Version of the Nocturia QOL Questionnaire (ICIQ-Nqol). Jpn J Urol Surg. 2010;23(6):833-8.

(8) Abraham L, Hareendran A, Mills IW, Martin ML, Abrams P, Drake MJ, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. Urol. 2004;63(3):481-6.

(9) Mock LL, Parmelee PA, Kutner N, Scott J, Johnson TM. Content validation of symptom-specific nocturis quality-of-life instrument developed in men: issues expressed by women, as well as men. Urol. 2008;72(4):736-42.

(10) Margel D, Lifshitz D, Brown N, Lask D, Livne PM, Tal R. Predictors of nocturia quality of life before and shortly after prostatectomy. Urol. 2007;70(3):493-7.

(11) Chen FY, Dai YT, Liu CK, Yu HJ, Liu CY, Chen TH. Perception of nocturia and medical consulting behavior among community-dwelling women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(4):431-6.

(12) Yu HJ, Chen FY, Huang PC, Chen TH, Chie WC, Liu CY. Impact of nocturia on symptom-specific quality of life among community-dwelling adults aged 40 years and older. Urol. 2006;67:713-8.

(13) American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd Ed Westshester, IL. Academy of Sleep Medicine, 2005.

(14) Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001;2(4):297-307.

(15) 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;57(3):488-96.

(16) Hsu A, Nakanawa S, Walter LC, Van Den Eeden SK, Brown JS, Thom DH, et al. The Burden of Nocturia Among Middle-aged and Older Women. Obstet Gynecol 2014;125(1):35-43.

(17) 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.

(18) 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.

(19) 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.

(20) 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.

(21) Daneshgari F, Klein B, Holm-Larsen T. Treatment of nocturia increases QoL. Tront Canada August 2010.

(22) Zhang X, Zhang J, Chen J, et al. Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the chinese population. Urol Int. 2011;86:173-8.

(23) Kobelt G1, Borgström F, Mattiasson A. Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia. BJU Int. 2003;Feb;91(3):190-5.

(24) Fitzgerald MP1, Litman HJ, Link CL, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. The association of nocturia with cardiac disease, diabetes, body mass index, age and diuretic use: results from the BACH survey. J Urol. 2007 Apr;177(4):1385-9.

(25) Asplund R1, Marnetoft SU, Selander J, Akerström B. Nocturia in relation to somatic health, mental health and pain in adult men and women. BJU Int. 2005 Apr;95(6):816-9.

(26) van Dijk L1, Kooij DG, Schellevis FG, Kaptein AA, Boon TA, Wooning M. Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. BJU Int. 2004 May;93(7):1001-4.

(27) Weiss JP. Noctuira: “Do the math.” J Urol 2006;175:S16-S18.

(28) Schatzl G, Temml C, Schmidbauer J, Dolezal B, Haidinger G, Madersbacher S. Cross sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. Urology. 2000;56:71-5.

4 「2.7.4 臨床的安全性の概要」の参考文献

(1) Achinger S, Arieff A, Kalantar-Zadeh K, Ayus J. Desmopressin acetate (DDAVP)-associated hyponatremia and brain damage: a case series. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(12):2310-5.