2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

1. **臨床試験一覧表**
2. **海外薬物動態試験［45A07-39 試験：参考資料 5.3.3.3-1］**
3. **海外薬物動態試験［MICP98-1 試験：参考資料 5.3.3.3-2］**
4. **国内第Ⅱ相試験［FE 992026 CS36 試験：評価資料 5.3.5.1-1］**
5. **国内後期第Ⅱ相試験［000029 試験：参考資料 5.3.5.1-2］**
6. **国内後期第Ⅱ相試験［000030 試験：評価資料 5.3.5.1-3］**
7. **国内第Ⅲ相試験［000129 試験：参考資料 5.3.5.1-4］**
8. **国内第Ⅲ相試験［000130 試験：評価資料 5.3.5.1-5］**
9. **海外第Ⅲ相試験［FE 992026 CS40 試験：参考資料 5.3.5.1-6］**
10. **海外第Ⅲ相試験［FE 992026 CS41 試験：評価資料 5.3.5.1-7］**
11. **海外後期第Ⅱ／Ⅲ相試験［FE 992026 CS29 試験：参考資料 5.3.5.1-7］**
12. **国内第Ⅲ相試験［000131 試験：評価資料 5.3.5.2-1］**
13. **海外第Ⅲ相試験［FE 992026 CS31 試験：参考資料 5.3.5.2-2］**

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または定義	
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
BMI	Body Mass Index	肥満指数
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BOO	Bladder Outlet Obstruction	膀胱出口部閉塞
CDI	Central Diabetes Insipidus	中枢性尿崩症
CRF	Case Report Form	症例報告書
CV	Coefficient of Variance	変動係数
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	糸球体ろ過量換算値
EoS	End of Study	試験完了時
FAS	Full Analysis Dataset	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GEE	Generalized Estimating Equation	一般化推定方程式
HbA1c	Glycated Haemoglobin	糖化ヘモグロビン
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウィルス
IC	Interstitial Cystitis	間質性膀胱炎
ICIQ-N	The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire - Nocturia	夜間頻尿 QOL 質問票
ITT	Intention-to-Treat	全例解析対象
LOCF	Last Observation Carried Forward	最終観測値の代入
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activites	ICH 国際医薬用語集
NDI	Nephrogenic Diabetes Insipidus	腎性尿崩症
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	糖化ヘモグロビン国際標準プログラム（HbA1c の国際標準単位）
N-QoL	Nocturia Quality of Life Questionnaire	夜間頻尿特異的 QOL 質問票
NSAID	Non-steroidal Anti-inflammatory Drug	非ステロイド性抗炎症薬
OAB	Overactive Bladder	過活動膀胱
OC	Observed Case	観測値

略号・用語	省略していない表現または定義	
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
PT	Preferred term	基本語
SF-12v2	Short Form-12 version 2	健康関連包括的尺度質問票
SIADH	Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SNRI	Serotonin-noradrenaline Reuptake Inhibitors	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SOC	System Organ Class	器官別大分類

薬物動態パラメータ

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 the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時間（t）までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	Area under the curve over a dosing interval, from time 0 to time τ	投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積
CL	Clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent Clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration observed	最高血漿中濃度
F	Absolute Bioavailability	絶対的生物学的利用能
λ_z	Terminal elimination rate constant	終末消失速度定数
Lag-time	Timepoint before the first observed plasma concentration	最初に血漿中濃度が観察される前の時点
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
t_{max}	Time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	Terminal half-life	終末相の消失半減期
$t_{½\lambda1}$	Initial half-life	初期相の消失半減期
$t_{½\lambda2}$	Terminal half-life	終末相の消失半減期

略号・用語	省略していない表現または定義	
V_c	Volume of distribution in central compartment	セントラルコンパートメントの分布容積
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

スクリーニングされた被験者	スクリーニングに入った被験者
割付けられた被験者	基準に対する適格性を満たし、1 つの治療群に割付けられた被験者
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、本試験では 24 時間の尿排出量のうち夜間の割合が 33%以上とする
夜間頻尿指数	機能的膀胱容量（mL）に対する平均夜間尿量（mL）の割合
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	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
就眠後第一排尿までの時間	本人が睡眠をとるつもりで就寝し、就寝から最初の排尿又は起床までの時間
低ナトリウム血症	血清 Na 値が基準値（135 mEq/L）未満である電解質異常

1 臨床試験一覧表

資料区分	試験番号 開発相	試験の種類	実施地域	資料番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬、比較対照薬、投与量 [a]	被験者数	対象	平均年齢(範囲)	試験期間	試験の進行状況 報告書の種類
参考	45A07-39 第Ⅰ相	生物学的利用能 薬物動態	海外	5.3.3.3-1	高齢者健康男性を対象とした生物学的利用能及び薬物動態の検討	単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	200 µg (錠剤) 2 µg (注射剤)	16 例	高齢者健康男性	60.3 (55-70)	第 1～4 投与期：午前又は夜間の単回投与	完了 最終報告書
参考	MICP98-1 第Ⅰ相	薬物動態 薬力学	海外	5.3.3.3-2	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	400 µg (錠剤)	25 例	高齢者健康男性	71.7 (65-85)	Part A：単回投与 Part B：3 日間	完了 最終報告書
評価	FE 992026 CS36 第Ⅱ相	薬力学 有効性 安全性	国内	5.3.5.1-1	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	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、水負荷	10 µg 25 µg 50 µg 100 µg プラセボ （口腔内崩壊錠）	139 例	夜間頻尿患者	65.4(55-75)	第 1 投与期：単回 第 2 投与期： 4 週間	完了 最終報告書
参考	000029 後期第Ⅱ相	有効性 安全性	国内	5.3.5.1-2	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討	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 （口腔内崩壊錠）	178 例	夜間頻尿女性患者	57.1(22-83)	12 週間	完了 最終報告書
評価	000030 後期第Ⅱ相	有効性 安全性	国内	5.3.5.1-3	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討	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 （口腔内崩壊錠）	183 例	夜間頻尿男性患者	62.6(27-86)	12 週間	完了 最終報告書
参考	000129 第Ⅲ相	有効性 安全性	国内	5.3.5.1-4	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討	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 （口腔内崩壊錠）	190 例	夜間頻尿女性患者	59.7(21-84)	12 週間	完了 最終報告書

資料区分	試験番号 開発相	試験の種類	実施地域	資料番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬、比較対照薬、投与量 [a]	被験者数	対象	平均年齢(範囲)	試験期間	試験の進行状況 報告書の種類
評価	000130 第Ⅲ相	有効性 安全性	国内	5.3.5.1-5	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討	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 （口腔内崩壊錠）	342 例	夜間頻尿男性患者	63.1(24-87)	12 週間	完了 最終報告書
評価	000131 第Ⅲ相	長期有効性 安全性	国内	5.3.5.2-1	6 ヵ月間及び 1 年間長期投与時の安全性及び忍容性検討	非盲検*、多施設共同 *:000130 試験からの継続例は二重盲検	女性 25 µg 男性 25 µg 男性 50 µg 男性 25/50 µg 男性 50/25 µg （口腔内崩壊錠）	503 例	夜間頻尿患者	61.1(26-87)	40 週間及び 1 年間	完了 最終報告書
参考	FE 992026 CS40 第Ⅲ相	有効性 安全性	海外	5.3.5.1-6	12 週間投与時の有効性及び安全性の検討	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 （口腔内崩壊錠）	268 例	夜間頻尿女性患者	59.8 (19-87)	12 週間	完了 最終報告書
評価	FE 992026 CS41 第Ⅲ相	有効性 安全性	海外	5.3.5.1-7	第 1 投与期：12 週間投与時の有効性及び安全性の検討 第 2 投与期：4 週間継続投与時の安全性の検討	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 100 µg （口腔内崩壊錠）	395 例	夜間頻尿男性患者	60.6(20-87)	第 1 投与期：12 週間 第 2 投与期：4 週間	完了 最終報告書
参考	FE 992026 CS29 第Ⅱ/Ⅲ相	有効性 安全性	海外	5.3.5.1-8	第 1 投与期：4 週間投与時の有効性及び安全性の検討 第 2 投与期：1-6 ヵ月間継続投与時の有効性の持続及び安全性の検討	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 （口腔内崩壊錠）	799 例	夜間頻尿患者	62.0 (20-89)	第 1 投与期： 4 週間 第 2 投与期：6 ヵ月間	完了 最終報告書
	FE 992026 CS31 第Ⅲ相	長期有効性 安全性	海外	5.3.5.2-2	FE 992026 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月継続長期投与時の有効性及び安全性の検討	非盲検、多施設共同	10 µg 25 µg 50 µg 100 µg （口腔内崩壊錠）	1023 例	夜間頻尿患者	61.9 (22-89)	FE 992026 CS29 試験から最長 2 年 2.5 ヵ月間	完了 最終報告書

2　海外薬物動態試験［45A07-39 試験：参考資料 5.3.3.3-1］

標題：55～75 歳の高齢者男性を対象としたデスモプレシン 2 製剤の生物学的利用能及び薬物動態を検討する試験

2.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

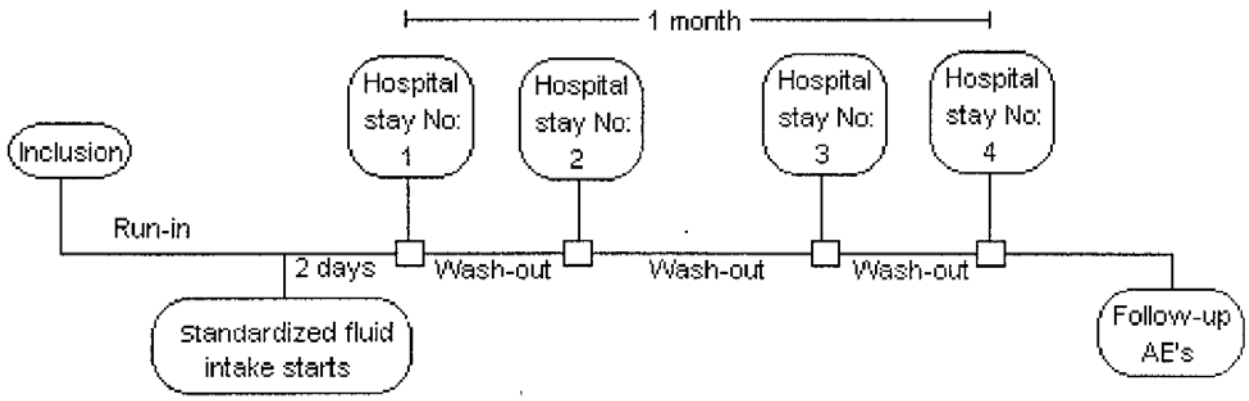
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 高齢者に対するデスモプレシンの生物学的利用能及び薬物動態プロファイルを検討する 副次目的 • デスモプレシンを午前投与又は夜間投与した際の血漿中濃度の日内変動を評価する • 高齢者に対する安全性を評価する
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	本試験は単施設、無作為化非盲検クロスオーバー試験とした。 試験デザインの概要を図 2.7.6.2-1 に示した。 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。 本試験参加への同意を文書により取得後、本試験に適格であった被験者を以下の 4 群に無作為に割付けた。用法・用量はデスモプレシン錠 200 µg を午前投与（Day PO）、デスモプレシン錠 200 µg を夜間投与（Night PO）、デスモプレシン注射剤 2 µg を午前投与（Day IV）、デスモプレシン注射剤 2 µg を夜間投与（Night IV）とし、投与期 4 期にそれぞれ投与した。被験者は各投与期で 12 時間入院し、次の投与期に移行するまでに少なくとも 2 日間の washout 期間を設けた。 <table><tr><th>投与群</th><th>第 1 投与期</th><th>第 2 投与期</th><th>第 3 投与期</th><th>第 4 投与期</th></tr><tr><td>1</td><td>Day PO</td><td>Night PO</td><td>Day IV</td><td>Night IV</td></tr><tr><td>2</td><td>Night PO</td><td>Night IV</td><td>Day PO</td><td>Day IV</td></tr><tr><td>3</td><td>Day IV</td><td>Day PO</td><td>Night IV</td><td>Night PO</td></tr><tr><td>4</td><td>Night IV</td><td>Day IV</td><td>Night PO</td><td>Day PO</td></tr></table> Day PO では、被験者に対し午前 11 時にデスモプレシン錠 200 µg を経口投与した。投与前、投与後 30 分、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間に採血した。採尿は、8～11、11～14、14～17、17～20 及び 20～23 時の 5 回分を採尿し、11、14、17、20 及び 23 時に超音波検査にて残尿量を確認した。

項目	内容
	Day IV では、被験者に対し午前 11 時にデスモプレシン注射剤 2 μg を静脈内投与した。投与前、投与後 5、15、30 及び 45 分、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間に採血した。採尿は Day PO と同様に実施した。 Night PO 及び Night IV では、22 時に治験薬（デスモプレシン錠又はデスモプレシン注射剤）を投与した。8～11、11～14、14～17 時の尿は自宅で採取し、入院後 17～20、20～22、22～8、8～10 時に採尿した。 被験者を最終投与後 3 日間追跡した。
対象	高齢者 (1) 選択基準 1) 55～75 歳 2) 体重が身長に比例した理想体重から 20%以内の者 3) 無菌尿で Uristix®検査陰性の者 4) 正常な尿流量で残尿がない者（超音波検査により評価） 5) 正常な水分バランス（臨床的に正常な水和状態）の者 6) 心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患の既往がない者 7) 血圧が正常な者 8) 心電図が正常な者（臨床的に重要な異常がない） 9) 本試験参加の文書同意が得られる者 (2) 除外基準 1) 試験開始前 14 日以内に全身性又は局所性の薬剤を投与された者 2) 試験開始前 30 日以内に、利尿薬、カルバマゼピン、インドメタシン、クロフィブラート、クロルプロパミド、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（抗うつ薬）、睡眠薬、α及びβ作用薬及び拮抗薬、シメチジンを投与された者 3) 試験開始前 4 ヵ月以内に、治験薬を投与された者 4) デスモプレシン又はバソプレシンに対する過敏症の既往がある者 5) 5 分安静後の臥位血圧が 160/100 mmHg 以上又は 100/50 mmHg 以下の者 6) 安静時脈拍数が 1 分間に 40～90 回の範囲外の者 7) アルコール摂取量が 21 units/週超又はアルコール依存症の者、若しくは、薬物依存の者（アルコール 1 unit はビール 1 杯、ワイン 1 杯又は酒 2 cL） 8) 治験責任（分担）医師により、重大な心疾患、肺疾患、肝疾患、胃腸疾患、腎疾患、神経疾患、筋骨格疾患、内分泌疾患又は代謝性疾患、又は他の重大な身体障害、下部尿路症状を有すると判断された者、又は重大な痙攣性疾患の既往がある者 9) 試験期間中、入院手術の予定のある者 10) 低ナトリウム血症（133 mmol/L 未満）の者 11) 試験開始前 4 週間以内に疾患を有する者 12) 試験参加の前月に献血をした者（試験終了後 3 ヵ月間は献血しないこと）
併用禁止薬	試験期間中、パラセタモール以外の薬剤は併用を禁止した。

項目	内容
被験者数	目標被験者数：16 例 被験者数の設定根拠： 本試験の評価に必要と考えられる被験者数を 16 例とした。 本試験では正式な被験者数の設定は行わなかった。
治験薬	デスモプレシン錠 200 µg デスモプレシン注射剤 2 µg
用法・用量	Day PO：午前 11 時にデスモプレシン錠 1 錠を水又はジュース 180 mL で単回経口投与した。 Day IV：午前 11 時にデスモプレシン注射剤 2 µg を単回静脈内投与した（静脈内投与量は 4 µg/mL を 0.5 mL）。 Night PO：午後 22 時にデスモプレシン錠 1 錠を水又はジュース 180 mL で単回経口投与した。 Night IV：午後 22 時にデスモプレシン注射剤 2 µg を単回静脈内投与した（静脈内投与量は 4 µg/mL を 0.5 mL）。 用法・用量の設定根拠： 本試験では、尿崩症及び夜尿症の治療に一般に使用されている Minirin®の静脈内投与（2 µg）及び経口投与（200 µg）の用量を使用した。
投与期間	第 1 投与期から第 4 投与期まで 1 ヵ月以内に実施した。 各投与期の間には 2 日間以上の washout 期間を設定した。
評価項目	(1) 薬物動態 • AUC、C_{max}、T_{max}、クリアランス、相対的生物学的利用能 (2) 薬力学 • 尿産生速度、尿浸透圧 (3) 安全性 • バイタルサイン、血清 Na 値、体重
評価スケジュール	図 2.7.6.2-1 参照
統計手法	薬物動態パラメータは、投与経路（経口投与及び静脈内投与）別に各投与時期（午前投与及び夜間投与）について、平均値及び 95%CI を求め、午前投与及び夜間投与の差は分散分析（ANOVA）を用いて検定した。全被験者のデータを一覧にし、要約統計量を用いて要約した。 群効果は ANOVA の群内二乗平均を用いて検定し、推定平均値及び 95%CI を示した。 t_{max} については、ノンパラメトリック法（Kruskal-Wallis 検定）を用いた。午前経口投与及び夜間経口投与、午前静脈内投与及び夜間静脈内投与を比較した。解析は PPS を用いた。 相対的生物学的利用能も平均値及び 95%CI を求め、午前投与及び夜間投与の差は ANOVA を用いて検定した。 有害事象の発現率も要約した。

項目	内容
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	デンマーク、1 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	試験開始日：19[redacted]年 [redacted]月 20 日 試験終了日：19[redacted]年 [redacted]月 13 日



［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 9.1:1 から引用

図 2.7.6.2-1　試験デザイン

2.2 結果の要約

2.2.1 被験者の内訳

本試験に適格であった男性 16 例を組入れ、そのうち 15 例が試験を完了した。1 例が初回投与後に同意撤回により本試験を中止した。

2.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れられた 16 例を ITT とし、初回投与後に同意撤回し本試験を中止した 1 例を除く 15 例を PPS とした。

2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 16 例の平均年齢は 60.3 歳、平均体重は 81.5 kg であった。PPS 15 例の平均年齢は 60.1 歳、平均体重は 81.6 kg であった。

2.2.4 薬物動態の結果

2.2.4.1 主要評価項目

1. 生物学的利用能

生物学的利用能を表 2.7.6.2-2 に示した。

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）〕であった。夜間投与及び午前投与に統計学的な有意差を認めなかった。また、他の年齢群で報告された生物学的利用能と比べて低かった。

表 2.7.6.2-2 生物学的利用能（PPS）

	投与群	Mean[a]	95%CI	p 値 [b]
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg·h/mL)	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)	

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：幾何平均で調整した最小二乗平均
b：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

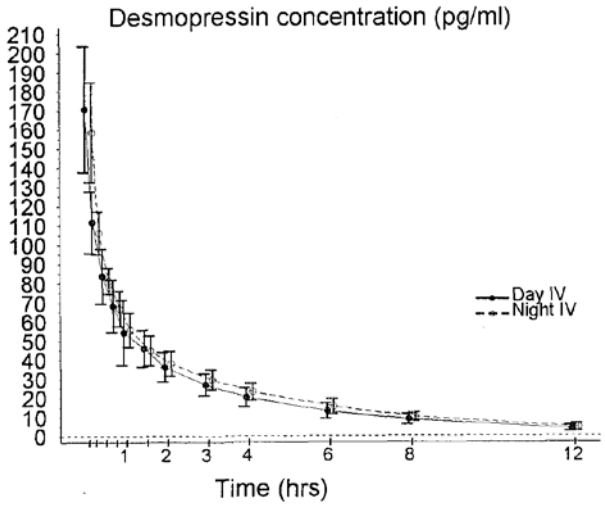
2. 血漿中デスモプレシン濃度及び薬物動態パラメータ

デスモプレシン注射剤静脈内投与後の血漿中デスモプレシン濃度の推移を図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3 に示した。薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3、$AUC_{0\text{-}t}$ を表 2.7.6.2-4 に示した。

デスモプレシン注射剤の夜間及び午前の静脈内投与後の血漿中デスモプレシン濃度は、全ての評価時点でほぼ同程度であり同様の推移を示した。ほとんどの被験者で投与後 12 時間を通して定量下限（2.5 pg/mL）を上回る濃度が維持された。

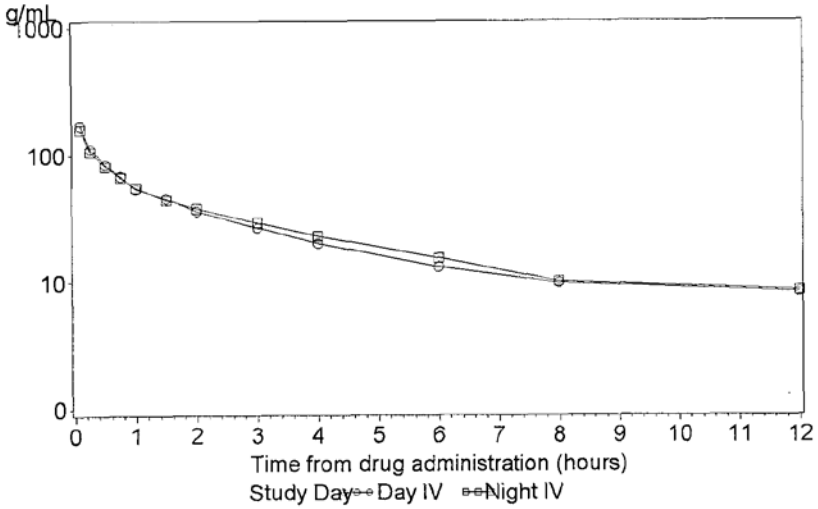
片対数スケールを用いた血漿中デスモプレシン濃度推移から、血漿中デスモプレシン濃度は双指数関数的に低下した。

デスモプレシン注射剤静脈内投与の $t_{1/2\lambda1}$ は夜間投与 0.25 時間、午前投与 0.22 時間であり、午前投与でわずかに短かったが統計学的な有意差は認めなかった。$t_{1/2\lambda2}$ はそれぞれ 3.09 時間及び 2.77 時間であり夜間投与と比べて午前投与で統計学的に有意に短かった（p=0.02）。総クリアランスは夜間投与で 6.6 L/h、午前投与で 7.1 L/h であった。分布容積は夜間投与で 25.7 L、午前投与で 24.1 L であった。



［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 11.4.1.1:1 から引用

図 2.7.6.2-2　静脈内投与後の平均血漿中デスモプレシン濃度の推移（平均値±SD）（PPS）

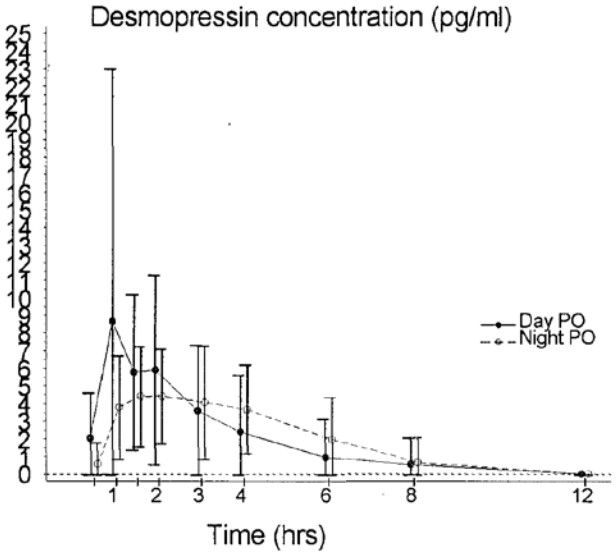


［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 11.4.1.1:2 から引用

図 2.7.6.2-3　静脈内投与後の平均血漿中デスモプレシン濃度の推移（片対数スケール）（PPS）

デスモプレシン錠経口投与時の血漿中デスモプレシン濃度の推移を図 2.7.6.2-4 に示した。

デスモプレシン錠を経口投与後、血漿中デスモプレシン濃度は、ほとんどの被験者で投与後 1 時間に定量限界を上回った。夜間経口投与と比べて午前経口投与後の血漿中デスモプレシン濃度は急速に増加し、最高濃度はわずかに高かった。



［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 11.4.1.1:3 から引用

図 2.7.6.2-4　経口投与後の平均血漿中デスモプレシン濃度の推移（平均値±SD）（PPS）

表 2.7.6.2-3　薬物動態パラメータ（2-コンパートメントモデル）（PPS）

	投与群	Mean [a]	95%CI	p 値
AUC_{inf} (pg·h/mL)	Night IV	302	272, 335	0.31
	Day IV	281	253, 312	
$t_{1/2\lambda1}$ (h)	Night IV	0.25	0.20, 0.31	0.55
	Day IV	0.22	0.18, 0.28	
$t_{1/2\lambda2}$ (h)	Night IV	3.09	2.90, 3.30	0.02
	Day IV	2.77	2.60, 2.96	
C_{max} (pg/mL)	Night IV	181	150, 218	0.35
	Day IV	204	169, 246	
	Night PO	6.21	5.12, 7.54	0.67
	Day PO	6.57	5.46, 7.92	
V_{ss} (L)	Night IV	25.7	23.5, 28.0	0.30
	Day IV	24.1	22.1, 26.3	
V_c (L)	Night IV	11.3	9.7, 13.0	0.27
	Day IV	10.1	8.7, 11.7	
クリアランス (L/h)	Night IV	6.6	6.0, 7.4	0.31
	Day IV	7.1	6.4, 7.9	
t_{max} (h)	Night PO	1.9	-	0.18
	Day PO	1.4	-	

a：幾何平均で調整した最小二乗平均、［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Table 11.4.1.1:2 から引用

表 2.7.6.2-4　デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の AUC_{0-t}（PPS）

	Day PO N=15	Night PO N=15	Day IV N=15	Night IV N=15
Mean (算術平均) (pg·h/mL)	21.27	22.92	268.63	283.72
SD	24.64	15.91	53.14	46.37
CV (%)	115.83	69.41	19.78	16.34
Mean (幾何平均) (pg·h/mL)	14.75	19.00	264.08	280.53
Median	13.79	19.41	261.36	271.97
Min	0.00	0.00	188.13	237.00
Max	92.54	51.34	406.79	372.91

［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］EOT Table 14.2.6 から引用

2.2.5　　薬力学の結果

デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の午前投与時の平均尿産生速度の推移を図 2.7.6.2-5、平均尿浸透圧の推移を図 2.7.6.2-6、夜間投与時の平均尿産生速度の推移を図 2.7.6.2-7、平均尿浸透圧の推移を図 2.7.6.2-8 に示した。

1. デスモプレシン注射剤

デスモプレシン注射剤を午前静脈内投与後の平均尿産生速度は、投与前 3 時間の約 140 mL/h から約 45～50 mL/h まで減少し、投与後 12 時間まで持続した。

デスモプレシン注射剤を夜間静脈内投与後の平均尿産生速度は、投与前の約 100 mL/h から約 30 mL/h まで減少した。その後、翌日の午前にわずかに増加し、約 40 mL/h となった。

午前静脈内投与後の平均尿浸透圧は投与前 3 時間の 573.9 mOsm/L から、投与後 0～3 時間で 679.2 mOsm/L、投与後 3～6 時間で 812.2 mOsm/L まで増加し、投与後 12 時間で 800 mOsm/L を上回っていた。同様の効果が夜間静脈内投与後の平均尿浸透圧でも認められ、翌日の午前まで持続した。

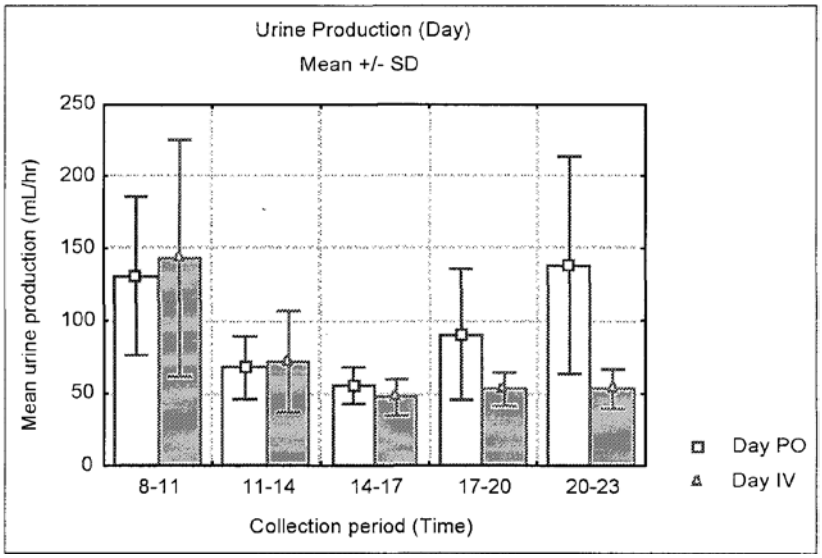
2. デスモプレシン錠

デスモプレシン錠を午前経口投与後の平均尿産生速度は、投与前 3 時間の約 130 mL/h から投与後 0～3 時間で約 70 mL/h まで減少し、投与後 3～6 時間で 50 mL/h となり最も低かった。投与後 6～9 時間から増加し、投与後 9～12 時間では投与前と同程度となった。

デスモプレシン錠を夜間経口投与後の平均尿産生速度は、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 まで減少した。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。

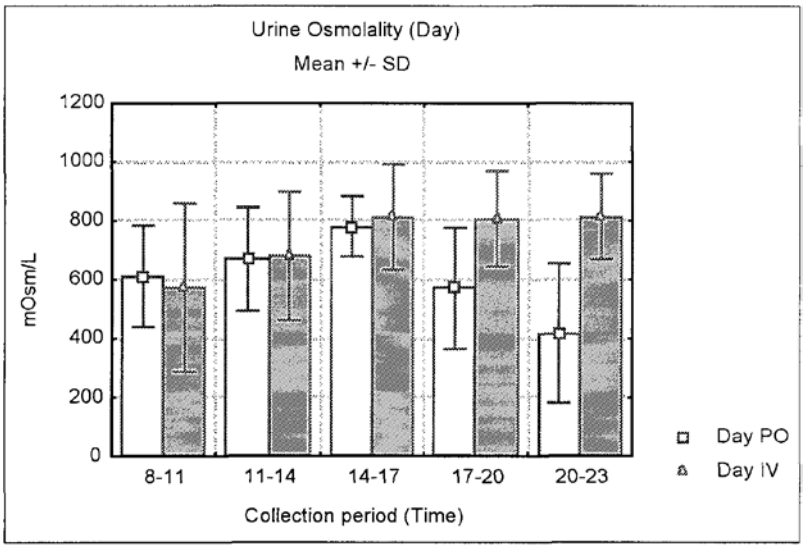
午前経口投与後の平均尿浸透圧は投与前 3 時間の 612.5 mOsm/L から増加し、投与後 3～6 時間で最も増加し 779.9 mOsm/L であった。その後、投与後 6～9 時間に投与前より減少し 569.7 mOsm/L となった。

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。



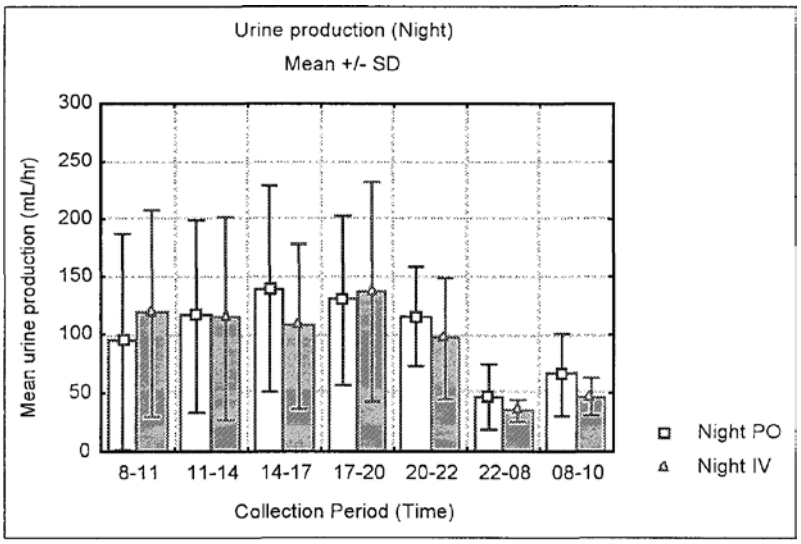
経口投与：▭、静脈内投与：▭、投与時刻：午前 11 時
［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 11.4.1.2:1 から引用

図 2.7.6.2-5　デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の午前投与前後の平均尿産生速度の推移（PPS）



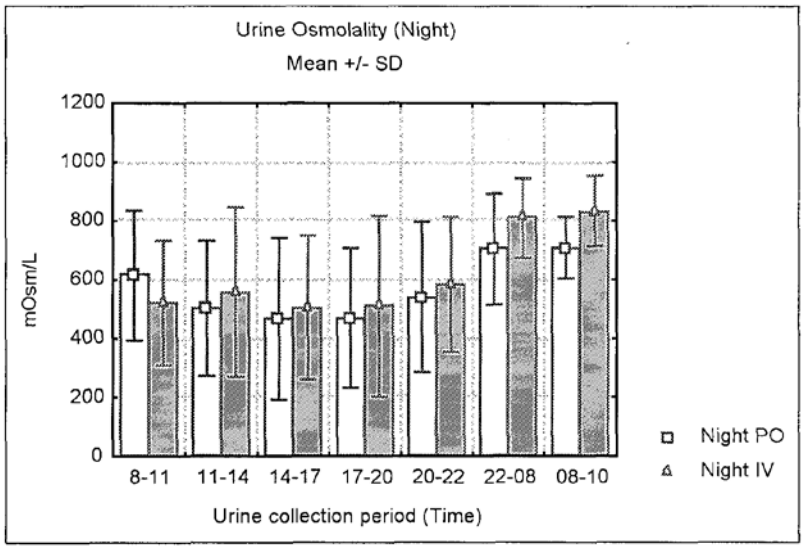
経口投与：▭、静脈内投与：▭、投与時刻：午前 11 時
［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 11.4.1.2:2 から引用

図 2.7.6.2-6　デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の午前投与前後の平均尿浸透圧の推移（PPS）



経口投与：□、静脈内投与：▭、投与時刻：22 時
［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 11.4.1.2:3 から引用

図 2.7.6.2-7　デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の夜間投与前後の平均尿産生速度の推移（PPS）



経口投与：□、静脈内投与：▭、投与時刻：22 時
［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Figure 11.4.1.2:4 から引用

図 2.7.6.2-8　デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の夜間投与前後の平均尿浸透圧の推移（PPS）

2.2.6 安全性の結果

2.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

16 例を組入れ、1 例が初回投与後に同意撤回により試験を中止したため、デスモプレシン錠 200 μg を 1 回 1 錠、午前に経口投与した被験者は 16 例（Day PO）、デスモプレシン錠 200 μg を 1 回 1 錠、夜間に経口投与した被験者は 15 例、デスモプレシン注射剤 2 μg を午前に静脈内投与した被験者は 15 例、デスモプレシン注射剤 2 μg を夜間に静脈内投与した被験者は 15 例であった。

したがって、試験期間中、デスモプレシン錠 200 μg を 2 回、デスモプレシン注射剤 2 μg を 2 回投与された被験者は 15 例、デスモプレシン錠 200 μg を 1 回投与された被験者が 1 例であった。

2.2.6.2 有害事象

1. 有害事象の概要

試験期間中、11 例に 31 件の有害事象が報告された。重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-5 に示した。

投与群別の有害事象の発現率は、Day PO 群 25%（4/16 例）、Night PO 群 20%（3/15 例）、Day IV 群 67%（10/15 例）、Night IV 群 27%（4/15 例）であった。

最も高頻度に発現した有害事象〔基本語（PT）〕は、全ての群で頭痛であり、Day PO 群 4 例、Night PO 群 3 例、Day IV 群 5 例、Night IV 群 3 例に発現した。疲労は静脈内投与の Day IV 群 4 例及び Night IV 群 1 例に発現したが、経口投与の Day PO 群及び Night PO 群には発現しなかった。その他の有害事象の発現率は低く、発現状況に傾向は認められなかった。高度の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2-5 有害事象

MedDRA PT	Run-in N=16	Day PO N=16	Night PO N=15	Day IV N=15	Night IV N=15
有害事象	2 (13%)	4 (25%)	3 (20%)	10 (67%)	4 (27%)
頭痛	0	4	3	5	3
浮動性めまい	0	0	0	1	1
疲労	0	0	0	4	1
浮腫	0	0	1	1	0
下痢	0	1	1	0	0
悪心	0	1	0	0	0
真菌性皮膚炎	1	0	0	0	0
感冒	1	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Table 12.2.2:2 から引用

2.2.6.3　副作用

試験期間中、副作用は 8 例に頭痛 13 件、疲労 4 件及び悪心 1 件の計 18 件報告された。投与群別では、Day PO 群では頭痛 3 件及び悪心 1 件、Night PO 群では頭痛 3 件及び疲労 1 件、Day IV 群では頭痛 6 件及び疲労 3 件、Night IV 群では頭痛 1 件であった。いずれも重症度は、軽度又は中等度の事象であり、回復した。

2.2.6.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。

3. 他の重要な有害事象

試験期間中に、中止に至った有害事象、デスモプレシン投与時に認められる低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少は発現しなかった。

2.2.6.5　臨床検査値

1. 血清 Na 値

投与群別の血清 Na 値を表 2.7.6.2-6 に示した。

試験期間中、血清 Na 値が 135 mmol/L 未満に減少した被験者が認められたが、一過性のものであり、130 mmol/L 未満となった被験者はなかった。

表 2.7.6.2-6　血清 Na 値

	スクリーニング	Day PO	Night PO	Day IV	Night IV
	N=16	N=16	N=15	N=15	N=15
Mean (mmol/L)	140.1	138.5	138.6	138.5	139.0
SD	1.8	1.9	1.6	1.6	2.1
Median	140	139	139	139	139
Min	137	134	135	133	133
Max	142	142	142	142	145

［45A07-39 試験：添付資料 5.3.3.3-1］Table 12.4.2:2 から引用

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

血液学的検査、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。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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。

2.2.7 結論

55～75 歳の高齢者男性を対象に、デスモプレシン錠 200 µg 及びデスモプレシン注射剤 2 µg の生物学的利用能、薬物動態及び薬力学的効果を検討した。

高齢者のデスモプレシン錠の生物学的利用能は若年者に比べて低かったが、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。また、デスモプレシン錠の投与後 6 時間までの薬力学的効果はデスモプレシン注射剤と同程度であった。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に投与時間帯（午前投与及び夜間投与）は影響しなかった。デスモプレシン錠及びデスモプレシン注射剤の忍容性はいずれも良好であった。

3　海外薬物動態試験［MICP98-1 試験：参考資料 5.3.3.3-2］

標題：高齢の夜間頻尿患者を対象としたデスモプレシン錠 400 μg 経口投与の薬物動態、及びデスモプレシンの吸収と臨床効果の相関

3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

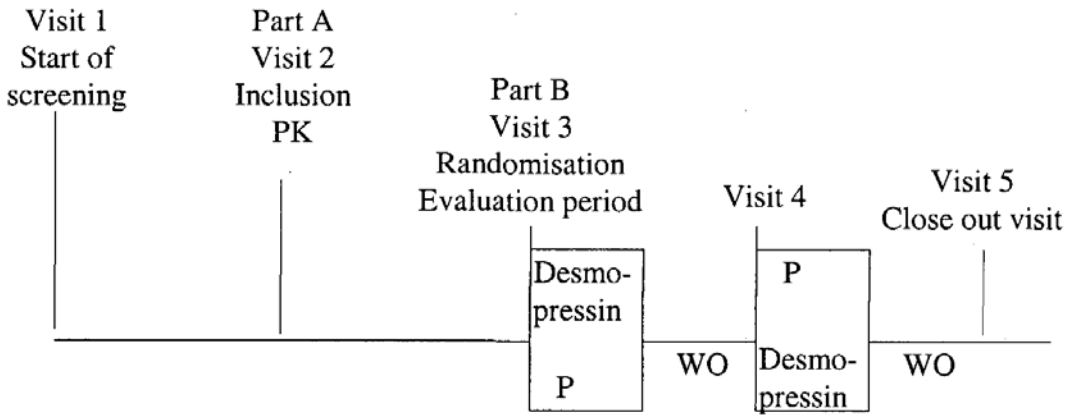
項目	内容
試験の目的	(1)　Part A：薬物動態 主目的 • 選択基準及び除外基準により特定した被験者集団にデスモプレシン錠を単回経口投与した際のデスモプレシン（デスモプレシン酢酸塩）の薬物動態を評価する 副次目的 • 単回経口投与後 2～3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び AUC_{inf} の相関関係を評価する (2)　Part B：薬力学 主目的 • デスモプレシンの吸収と夜間排尿回数の減少に関するデスモプレシン反応例の割合の相関関係を評価する（吸収はデスモプレシン投与後 2～3 時間の血漿中デスモプレシン濃度とし、反応例は、プラセボ投与時からデスモプレシン錠投与時の夜間排尿回数が 45%以上減少した被験者とした。） 副次目的 • デスモプレシンの吸収及びプラセボ投与時からデスモプレシン錠投与時の第一排尿までの時間の差との相関関係を評価する • デスモプレシンの吸収及びプラセボ投与時からデスモプレシン錠投与時の夜間尿量の減少の割合（%）との相関関係を評価する • スクリーニング期間及び Part B 評価期間の夜間頻尿指数を求める（評価期間の膀胱容量の閾値は測定しなかった。） (3)　安全性 • Part A 及び Part B の安全性を評価する
開発のフェーズ	第Ⅱ相

項目	内容
試験デザイン	本試験は単施設で実施し、以下の 3 期で構成した。 • スクリーニング期間（1 週間） • Part A：デスモプレシン錠を単回経口投与時の薬物動態評価期間 • Part B：連続した 3 日間の夜間評価期間（2 期）及び 7～14 日間の washout 期間からなる無作為化、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー試験 試験デザインの概要を図 2.7.6.3-1 に示した。 本試験への同意を文書により取得後、スクリーニング基準を満たした被験者をスクリーニング期間（1 週間）へ組入れた。スクリーニングにより本試験に適格な被験者を Part A 又は Part B へ組入れた。 Part A では、被験者にデスモプレシン錠 0.2 mg を 1 回 2 錠、単回経口投与し、投与前、投与後 30 及び 45 分、1、1.5、2、3、4、6 及び 8 時間に採血した。被験者は投与後 3 及び 7 時間に標準食を摂取した。 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 0.2 mg 又はプラセボ錠を 1 回 2 錠、3 日間夜間（23 時）に経口投与し、投与後 2～3 時間の同時刻に採血した。washout 期間を 7～14 日間設けた。
対象	高齢の夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 夜間頻尿の男性及び女性患者 2) 年齢 65 歳以上の患者 3) 指示を理解し従うことができる患者 4) 文書同意が得られる患者 5) 夜間頻尿指数が 1 を超える患者 6) スクリーニング期間の 7 日間に測定される夜間排尿回数の平均値が 1 晩に 2 回以上の患者 (2) 除外基準 安全性の理由により以下の者を除外することとした。 1) 尿流率<5 mL/秒、残尿量>150 mL の患者 2) ヘモグロビン、血清 Na 値、血清カリウム値、血清クレアチニン値異常の患者 3) 利尿薬、インドメタシン、及び三環系抗うつ薬、カルバマゼピン、クロルプロパミドなどの抗利尿ホルモン（ADH）を放出する薬剤を含むデスモプレシンとの相互作用が知られている又はその疑いのある薬剤を投与している患者 4) コントロール不良の高血圧を合併している患者（少なくとも 3 ヵ月間用量調節のない長期治療（利尿薬を除く）をしている患者はコントロール良好とした。） 5) 臨床的に関連のある心不全の疑いのある、又は合併している患者 6) 腎疾患又は肝疾患を合併している患者

項目	内容
	7) 尿崩症又は原発性多飲症（尿量>40 mL/kg/24h）と診断された患者、又は疑いのある患者 8) アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 臨床試験の基準に従い以下の者を除外することとした。 9) 過去にデスモプレシンによる夜間頻尿治療を受けた患者 10) 過去に本試験に参加した患者 11) 過去 30 日以内に他の治験薬を投与された患者 12) 試験期間中に入院手術の予定のある患者 13) 本試験登録前直近の 24 ヵ月以内に臨床的に関連のある精神疾患の既往がある患者 14) 本試験登録前直近の 24 ヵ月以内に薬剤服用に関する不遵守の経験があり、信頼できないと考えられる患者 本試験の対象として不適切と考えられるため以下の患者を除外した。 15) 交代勤務従業員である患者 16) 切迫性尿失禁を合併している患者 17) 血尿、細菌尿、膿尿症、タンパク尿、糖尿及び／又はケトン尿を認める患者 18) 新たに良性前立腺肥大症の薬物治療又は外科的治療を開始する患者 19) 多発性硬化症を合併している患者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • 利尿薬 • インドメタシン • 三環系抗うつ薬、カルバマゼピン、クロルプロパミドなどの ADH を放出する薬剤
被験者数	目標被験者数：30 例 被験者数の設定根拠： Part B で反応例の割合及び吸収（血漿中デスモプレシン濃度）の有意な相関を両側検定、α=0.05、検出力 80%で検出するために、少なくとも 90 件の独立した観測データが必要である。被験者内及び被験者間の差を同一として、本試験の評価に必要と考えられる被験者数を 30 例とした。
治験薬	デスモプレシン錠 0.2 mg
用法・用量	Part A：デスモプレシン錠 0.2 mg を 1 回 2 錠、単回経口投与した。 Part B：デスモプレシン錠 0.2 mg 又はプラセボ錠を 1 回 2 錠、3 日間夜間（23 時）に経口投与した。 用法・用量の設定根拠：

項目	内容
	本試験の用法・用量は、Minirin®の添付文書に示されている最新の推奨用量に基づき設定した。
投与期間	Part A：単回投与 Part B：連続する 3 日間の投与期を 2 期実施し、washout 期間を 7～14 日間とした。Part B の最終 Visit は、Part B 完了後、最長 10 日とした。
評価項目	(1) Part A：薬物動態 • AUC_t、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、ラグタイム (2) Part B：薬力学 1) 主要評価項目 • デスモプレシン錠投与時のプラセボ投与時からの夜間排尿回数の減少割合（%） 2) 副次評価項目 • デスモプレシン錠投与時のプラセボ投与時からの就眠後第一排尿までの時間の変化量 • デスモプレシン錠投与時のプラセボ投与時からの夜間尿量の減少割合（%） • 夜間頻尿指数 (3) 安全性 • 有害事象 • 臨床検査
評価スケジュール	表 2.7.6.3-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 1) 安全性解析対象集団 治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた（Part A 及び Part B）。 2) 治験実施計画書に適合した集団（PPS） 主要評価項目（薬物動態）の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない Part A の全ての被験者を PPS に含めた。 3) Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団 治験薬を投与され少なくとも 1 晩の有効性（薬力学）データを有する Part B の全ての被験者を ITT に含めた。 (2) Part A：薬物動態 デスモプレシンの薬物動態はノンコンパートメントモデル（WinNonLin）を用いて解析し、記述統計量を用いて要約した。投与後 2 及び 3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び AUC_{inf} の相関関係はスピアマン及びピアソンの相関係数を用いて解析し図示した。 (3) Part B：薬力学

項目	内容
	主要評価項目（投与後 2～3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び反応例の割合の相関関係）はロジスティック回帰分析、スピアマン及びピアソンの相関係数を用いた。 副次評価項目の血漿中デスモプレシン濃度及び、第一排尿までの時間又は夜間尿量（プラセボ投与時からデスモプレシン錠投与時の差）の相関関係は反復測定解析、スピアマン及びピアソンの相関係数を用いて解析した。夜間頻尿指数は要約統計量を用いて要約した。 (4)　安全性 要約統計量を用いて要約した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	デンマーク、1 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：19[redacted]年 [redacted]月 17 日 最終の被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 [redacted]月 10 日



［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Figure 5-1 から引用

図 2.7.6.3-1　試験デザイン

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール

	スクリーニング	スクリーニング評価	Part A 薬物動態評価	Part B 有効性評価		試験完了
Visit	1	1b	2	3	4	5
期間	7 日		1 日	3 日間	3 日間	1 日
ベースライン及びスクリーニング						
スクリーニング基準	X					
選択/除外基準		X				
既往歴	X					
身長	X					
薬物動態						
採血			X	X		
薬力学						
患者日誌/CRF[a]	X			X		
安全性						
有害事象[b]		X	X[c]	X[f]		X
血圧、脈拍	X		X[c]	X[c]		X
身体的所見			X	X[g]		X
体重	X		X[c]	X[c]		X
臨床検査[d]	X					X
血清 Na 値	X		X[c]	X[e]		X
併用薬	X		X	X		X

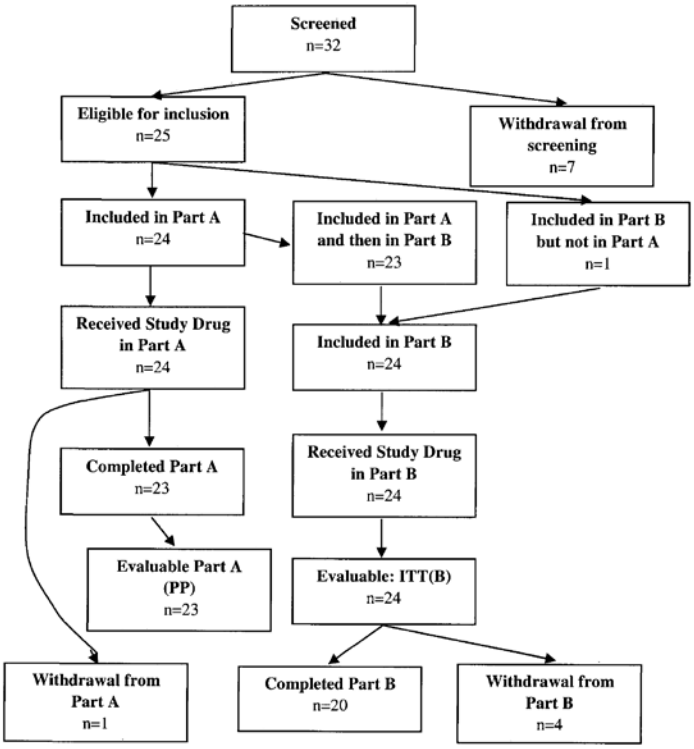
a：スクリーニング期間は毎晩 7 日間、Part B の各投与期の毎晩 3 日間の夜間排尿の時間及び量、就寝時間及び起床時間は患者日誌に記録した。被験者はスクリーニング期間の昼間排尿の時間及び量、24 時間サイクルの総水分摂取量も 3 日間記録した。評価期間中の投与時期は患者日誌の要約とともに症例報告書（CRF）に記載した。
b：有害事象は投与前後に記録した。
c：投与前及び投与後 8 時間
d：ヘモグロビン（血液学的検査）、血清カリウム値、クレアチニン、ALT（生化学的検査）、尿検査を実施した。AST は実施医療機関の標準検査でなかったため測定しなかった。
e：Part B の 1 日目（夜）の投与前及び投与後 8 時間、2 日目（夜）及び 3 日目（夜）の投与後 8 時間に測定した。2 日目（夜）及び 3 日目（夜）の投与前は、体重がベースライン（1 日目の投与前）から>2%増加している場合に測定した。
f：有害事象は、Part B の各投与期の最終投与後 24 時間に電話にて追跡調査した。
g：被験者が Part A に参加しない場合に実施した。
［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Table 5-1 から引用

3.2 結果の要約

3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-2 に示した。

32 例がスクリーニングを実施し、7 例がスクリーニングから脱落したため 25 例を本試験の Part A 又は Part B に組入れ、治験薬を投与した。25 例中 24 例が Part A 及び Part B に登録されたが、1 例が試験を中止したため 23 例が Part A を完了し Part B へ移行した。25 例中 1 例が Part B のみ登録された。Part B に組入れられた 24 例中 4 例が有害事象により試験を中止し、20 例が Part B を完了した。



［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Figure 7-1 から引用

図 2.7.6.3-2 被験者の内訳

3.2.2 解析したデータセット

本試験で治験薬を投与された 25 例を安全性解析対象集団とした。Part A では、治験薬を投与された 24 例中、多飲症を示す尿量により評価不能であった 1 例を除き 23 例を PPS とした。Part B では、24 例全例を ITT とした。

3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団 25 例は、男性 16 例及び女性 9 例、全例白人であった。年齢の中央値は 68.2 歳（65.0～85.6 歳）、平均 BMI は 24.7 kg/m^2 であった。

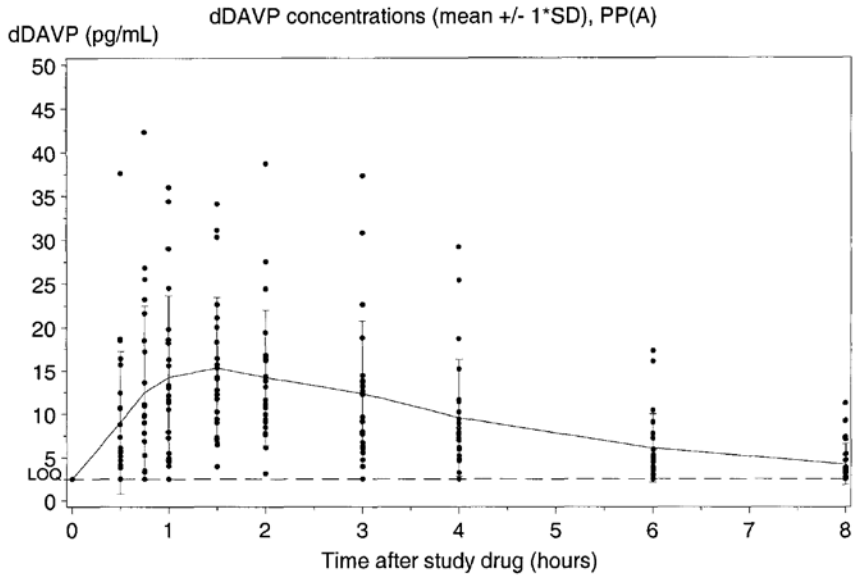
3.2.4　薬物動態の結果

3.2.4.1　主要評価項目（Part A）

1. 血漿中デスモプレシン濃度

血漿中デスモプレシン濃度推移を図 2.7.6.3-3 に示した。

投与前の血漿中デスモプレシン濃度は定量下限未満であった。血漿中デスモプレシン濃度は投与開始後から投与後 1.5 時間（t_{max}）まで上昇し、その後低下した。投与後 8 時間（最終採血時）でも 16 例で定量下限を上回る血漿中デスモプレシン濃度が観察された。最高血漿中デスモプレシン濃度は、投与後 45 分の 42.3 pg/mL であった。



［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］ Figure 9-1 から引用

図 2.7.6.3-3　血漿中デスモプレシン濃度（PPS）

2. 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

デスモプレシンの AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 63.07 pg/mL·h（60.24%）79.13 pg/mL·h（61.85%）であった。AUC 外挿部分が 20%以上であった 11 例を除く AUC_{inf*} は 71.35 pg/mL·h であり、AUC_{inf} の推定は頑健であると考えられた。

C_{max} の幾何平均値（CV%）は 16.01 pg/mL（58.22%）、$t_{1/2}$ の調和平均値は 3.08 時間であった。t_{max}（中央値）は 1.5 時間、ラグタイム（中央値）は 30 分であった。

また、C_{max} 及び AUC_{inf} は男性と比べて女性で高く、AUC_{inf} の最高値（114.28～185.91 pg/mL·h）は女性 5 例で認められ、男性の最高値は 106.54 pg/mL·h であり、性差が示唆された。

表 2.7.6.3-3　薬物動態パラメータ（PPS）

	AUC_t	AUC_{inf}	AUC_{inf*}	C_{max}	$t_{1/2}$	λ_z
	pg/mL·h	pg/mL·h	pg/mL·h	pg/mL	h	l/h
N	23	23	12	23	23	23
幾何平均	63.07	79.13	71.35	16.01	3.08[a]	0.22
95% CI	49.58,80.23	61.87, 101.22	48.57, 104.81	12.68, 20.23	2.78, 3.44	0.2, 0.24
SD	0.56	0.57	0.61	0.54		0.24
CV (%)	60.24	61.85	66.51	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

3.2.4.2　副次評価項目（Part A）

1. 血漿中デスモプレシン濃度及び AUC_{inf}

投与後 2 時間及び投与後 3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び AUC_{inf} の間に統計学的に有意な相関関係を認めた（各 p<0.0001）。投与後2時間の血漿中デスモプレシン濃度及びAUC_{inf}のスピアマンの相関係数は0.9209であり極めて高い相関性を示した。ピアソンの相関係数は0.9227であり高い線形性を示した。投与後3時間の血漿中デスモプレシン濃度及びAUC_{inf}も高い相関性を示したが（スピアマン相関係数0.8419、ピアソン相関係数0.9027）が投与後2時間と比べてやや低かった［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］。

3.2.5　薬力学の結果

3.2.5.1　主要評価項目（Part B）

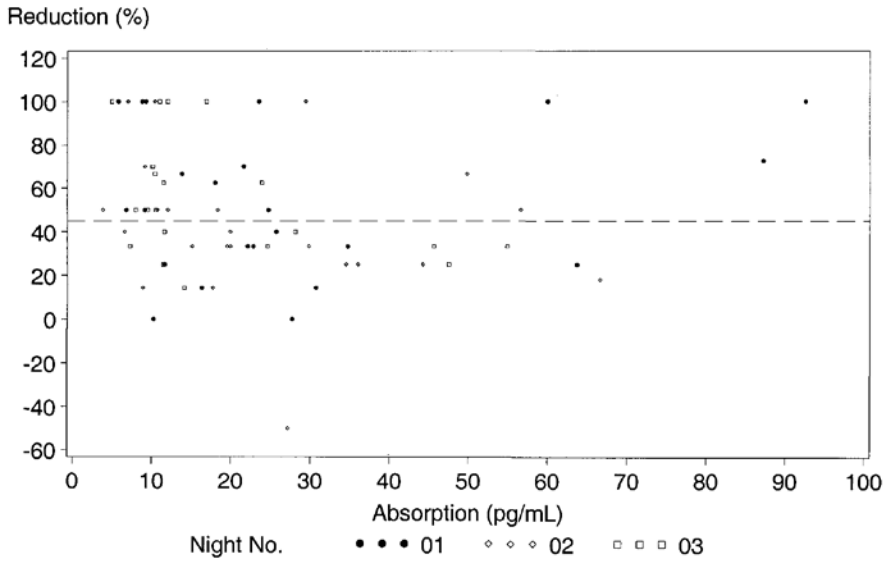
1. 血漿中デスモプレシン濃度及び反応例の割合

血漿中デスモプレシン濃度及び反応例の割合の相関関係を図 2.7.6.3-4 に示した。

投与後 2～3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び反応例の割合の間に統計学的に有意な負の相関関係を認めた（p=0.007）。スピアマンの相関係数は–0.331であり、低い負の相関性を示した。投与後 2～3 時間の血漿中デスモプレシン濃度は増加したが、反応例の割合は減少した。［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］。

吸収（血漿中デスモプレシン濃度）及び夜間機能的膀胱容量によるロジスティック回帰分析を用いた効果の推定はできなかった。血漿中デスモプレシン濃度は評価期間の各晩で減少したが、高い血漿中デスモプレシン濃度を認めた4例が脱落したことによるものであった。

デスモプレシン錠投与時の夜間排尿回数（平均値±SD）はプラセボ投与時と比べて–1.2±0.7回減少し、45%反応例の割合は57%であった［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］。



［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Figure 10-1 から引用

図 2.7.6.3-4　血漿中デスモプレシン濃度及び反応例の割合の相関関係（ITT）

3.2.5.2　副次評価項目（Part B）

1. 血漿中デスモプレシン濃度及び第一排尿までの平均時間

デスモプレシン錠投与時の第一排尿までの平均時間（平均値±SD）は 4.2±2.1 時間であり、プラセボ投与時の 2.3±1.3 時間から延長した。投与後 2～3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び第一排尿までの平均時間の変化量に相関関係を認めず、スピアマンの相関係数は–0.01（p=0.5313）であった［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］。

2. 血漿中デスモプレシン濃度及び夜間尿量の減少の割合

デスモプレシン錠投与時の夜間尿量（平均値±SD）は 0.8±0.28 mL/分であり、プラセボ投与時の 1.6±0.40 mL/分から減少した。投与後 2～3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び夜間尿量の減少量に相関関係を認めず、スピアマンの相関係数は 0.06（p=0.612）であった［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］。

3. 夜間頻尿指数

デスモプレシン錠投与時の夜間頻尿指数（平均値±SD）は 1.0±0.33であり、スクリーニング時の 2.0±0.38、プラセボ投与時の2.0±0.57と比べて半減した［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］。

3.2.6 安全性の結果

3.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

25 例が Part A 又は Part B で治験薬を投与された。Part A（1 日）及び Part B（3 日間）にデスモプレシン錠 0.2 mg を 1 回 2 錠投与された被験者は 19 例、Part A（1 日）及び Part B（2 日間）にデスモプレシン錠 0.2 mg を 1 回 2 錠投与された被験者は 4 例、Part B（3 日間）にデスモプレシン錠 0.2 mg を 1 回 2 錠投与された被験者は 1 例、Part A（1 日）にデスモプレシン錠 0.2 mg を 1 回 2 錠投与された被験者は 1 例であった。23 例にプラセボが投与された。

3.2.6.2 有害事象

全試験期間、Part A 及び Part B の有害事象の概要を表 2.7.6.3-4～表 2.7.6.3-6 に示し、有害事象の発現率を表 2.7.6.3-7 に示した。

全試験期間の有害事象の発現率及び発現件数は、デスモプレシン錠群 32%（8/25 例）20 件、プラセボ群 13%（3/23 例）3 件、性別では男性 13%（2/16 例）2 件、女性 78%（7/9 例）21 件であった。副作用の発現率及び発現件数は、デスモプレシン錠群 24%（6/25 例）12 件、プラセボ群 4%（1/23 例）1 件であり、性別では男性に副作用は認められず、女性で 67%（6/9 例）13 件であった。

Part A での有害事象の発現率及び発現件数は、デスモプレシン錠群 21%（5/24 例）8 件、性別では男性 7%（1/15 例）1 件、女性 44%（4/9 例）7 件であった。副作用の発現率及び発現件数は、デスモプレシン錠群 8%（2/24 例）3 件であり、全て女性に発現した。

Part B での有害事象の発現率及び発現件数は、デスモプレシン錠群 21%（5/24 例）12 件、プラセボ群 13%（3/23 例）3 件、性別では男性 7%（1/15 例）1 件、女性 67%（6/9 例）14 件であった。副作用の発現率及び発現件数は、デスモプレシン錠群 21%（5/24 例）9 件、プラセボ群 4%（1/23 例）1 件に発現し、性別では男性には認められず、女性で 56%（5/9 例）10 件であった。

表 2.7.6.3-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：全試験期間

	デスモプレシン			プラセボ			男性			女性			全体		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
	25	100		23	100		16	100		9	100		25	100	
有害事象	8	32	20	3	13	3	2	13	2	7	78	21	9	36	23
副作用	6	24	12	1	4	1	0	0	0	6	67	13	6	24	13
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Table 11-1 から引用

表 2.7.6.3-5　有害事象の概要（安全性解析対象集団）：Part A

	デスモプレシン			男性			女性			全体		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
	24	100		15	100		9	100		24	100	
有害事象	5	21	8	1	7	1	4	44	7	5	21	8
副作用	2	8	3	0	0	0	2	22	3	2	8	3
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	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「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Table 11-3 から引用

表 2.7.6.3-6　有害事象の概要（安全性解析対象集団）：Part B

	デスモプレシン			プラセボ			男性			女性			全体		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
	24	100		23	100		15	100		9	100		24	100	
有害事象	5	21	12	3	13	3	1	7	1	6	67	14	7	29	15
副作用	5	21	9	1	4	1	0	0	0	5	56	10	5	21	10
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判断された有害事象
［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Table 11-4 から引用

発現した有害事象を表 2.7.6.3-7 に示した。

最も高頻度に発現した有害事象は低ナトリウム血症であり、次いで、頭痛及び体重増加であり、いずれもデスモプレシン錠群に発現した。発現率は低ナトリウム血症 16%（4/25 例）、頭痛 12%（3/25 例）及び体重増加 8%（2/25 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。高度の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.3-7　有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類（SOC） 　基本語（PT）	デスモプレシン錠 N=25 N (%)	プラセボ N=23 N (%)
代謝および栄養障害	5 (20%)	0 (0%)
低ナトリウム血症	4 (16%)	0 (0%)
体重増加	2 (8%)	0 (0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16%)	1 (4%)
発熱	1 (4%)	0 (0%)
下肢痛	1 (4%)	0 (0%)
腰痛	1 (4%)	0 (0%)
非炎症性腫脹	1 (4%)	0 (0%)
疲労	1 (4%)	0 (0%)
極度の消耗	0 (0%)	1 (4%)
注射部位反応	0 (0%)	1 (4%)
神経系障害	3 (12%)	0 (0%)
頭痛	3 (12%)	0 (0%)
胃腸障害	2 (8%)	0 (0%)
悪心	1 (4%)	0 (0%)
嘔吐	1 (4%)	0 (0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8%)	0 (0%)
筋肉痛	1 (4%)	0 (0%)
頚／肩痛	1 (4%)	0 (0%)
腎および尿路障害	1 (4%)	0 (0%)
膿尿	1 (4%)	0 (0%)
心臓障害	0 (0%)	1 (4%)
不整脈	0 (0%)	1 (4%)

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
% ：有害事象を発現した被験者の割合
［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］Table 11-2 から引用

3.2.6.3　副作用

試験期間中、デスモプレシン錠群の副作用は、低ナトリウム血症 4 例、頭痛 3 例、体重増加 2 例、非炎症性腫脹 1 例、嘔吐 1 例に認められた。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。［MICP98-1 試験：添付資料 5.3.3.3-2］。

3.2.6.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、Part B で 4 例に発現し、そのうち低ナトリウム血症が 3 例であった。いずれの事象も中止後に回復した。

2. 低ナトリウム血症

低ナトリウム血症は、Part B のデスモプレシン錠群の 4 例に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。4 例のうち 3 例は低ナトリウム血症発現のため試験を中止した。

3.2.6.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

Part A では、デスモプレシン錠投与後 8 時間に異常と判断された血清 Na 値の減少が 3 例に認められたが、Part B の治験薬投与前に回復した。Part B ではデスモプレシン錠の 2 回目投与後 8 時間に血清 Na 値の減少が 8 例に認められ、そのうち、2 例の血清 Na 値は投与前から低値であった。Part B のデスモプレシン錠の 3 回目投与後に、血清 Na 値の減少が 2 例に認められた。

血清 Na 値の減少を認めた被験者のうち 4 例は 3 回目投与前に試験を中止し、そのうち 3 例は低ナトリウム血症と診断された。プラセボ群と比べてデスモプレシン錠群では、投与後 8 時間の平均血清 Na 値は、投与前からわずかに低下した。

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

血液学的検査、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。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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。

3.2.7 結論

高齢の夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン錠 0.4 mg 経口投与時の薬物動態、及び血漿中デスモプレシン濃度と臨床効果の相関関係を検討した。

デスモプレシン錠 0.4 mg 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/mL·h 及び 79.13 pg/mL·h であったが、変動係数（CV%）はいずれも約 60%と比較的高く個人間変動が大きいことが示された。

投与後 2 又は 3 時間の血漿中デスモプレシン濃度及び AUC_{inf} は統計学的に有意な線形性（各 $p<0.0001$）を示し、高齢の夜間頻尿患者において投与後2又は3時間の血漿中デスモプレシン濃度は、AUC_{inf} を正確に予測できると考えられた。

デスモプレシンの吸収及び反応例に負の相関は認められたが、デスモプレシンの吸収及び夜間排尿回数の減少に相関関係は認められなかった。デスモプレシン錠投与時には、プラセボ投与時と比べて夜間排尿回数、夜間尿量及び夜間多尿指数が半減し、就眠後第一排尿までの時間は約 2 時間延長した。

高齢の男性夜間頻尿患者に対するデスモプレシン錠の忍容性は良好であった。高齢の女性夜間頻尿患者に対しては低ナトリウム血症の危険性が増加する傾向が認められた。本試験ではデスモプレシン錠 0.4 mg を経口投与後 3 日間以内に、女性被験者 9 例中 6 例に臨床的に重要な低ナトリウム血症を示す血清 Na 値の減少が認められた。したがって、高齢女性に関しては、デスモプレシ感受性と年齢との関連について更に検討し、低用量から投与開始することが必要である。

発現した有害事象のプロファイルは、デスモプレシンの既知の事象と同じであった。

4　国内第Ⅱ相試験［FE 992026 CS36 試験：評価資料 5.3.5.1-1］

標題：夜間頻尿患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠の第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験－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－

4.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • ベースラインからの夜間排尿回数の減少におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量反応関係の検討 • 水負荷下での作用持続時間におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量反応関係の検討 • 薬力学的評価に基づく用量反応性と臨床評価項目との関係 副次目的 • 睡眠障害に対する効果及び生活の質（QOL）の評価 • 安全性及びそのプロファイルの評価
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	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 試験デザインの概要を図 2.7.6.4-1 に示した。 夜間頻尿患者を対象とし、4 用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量反応関係を探索し、有効性及び安全性を検証した。 適格であると判断された被験者を、デスモプレシン口腔内崩壊錠 100 μg 群、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 群、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群、デスモプレシン口腔内崩壊錠 10 μg 群及びプラセボ群に割付けた。 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** Visit 1 は Visit 2（Day 1）の 21 日前から 4 日前までに実施した。Visit 1 と Visit 2 の間は「前観察期」とし、治験薬は投与しなかった。前観察期間中の連続する 3 夜で、排尿－睡眠日誌を用い、夜間排尿状況及び睡眠状況を記録した。 **第 1 投与期**

項目	内容
	適格であると判断された被験者を、5 投与群のいずれかに割付けた。第 1 投与期において、治験薬単回投与後の用量反応関係を検討した。内因性の抗利尿ホルモンであるバソプレシンの分泌を抑え、治験薬の抗利尿効果を評価するため、被験者に水負荷を実施した。水負荷は Day 1 の治験薬投与前 2 時間から開始した。水負荷開始時点から 30 分ごとに採尿し、抗利尿作用が持続している間（尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す間）は尿量及び尿浸透圧を測定した。治験薬投与後 3 時間以内は、尿排泄速度>0.12 mL/kg/分を示しても継続し、治験薬投与後 3 時間を経過した後、尿排泄速度>0.12 mL/kg/分を示す時点で水負荷は中止した。 水負荷は、抗利尿効果消失時点（尿排泄速度＞0.12 mL/kg/分を示す時点）まで継続したが、最大 12 時間までとした。 **第 2 投与期** 2～4 日の washout 期間をおいて、臨床効果を評価する第 2 投与期に移行し、第 1 投与期と同一の用量を 28 日間投与した。 第 2 投与期では、夜間排尿状況及び睡眠状況を、1 週間あたり連続する 3 夜で排尿－睡眠日誌に記録した。また、QOL に対する影響を評価するため、被験者は 2 種の QOL 質問票〔夜間頻尿特異的 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。 試験期間中、血清 Na 値が 125 mEq/L 以下となった場合、治験薬の投与を中止し、速やかに治験を中止した。
対象	夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 55 歳以上、76 歳未満の患者（同意取得時点） 3) 前観察期間中（Visit 1～Visit 2）の連続する 3 夜で、一晩当たり平均 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者 4) 閉経後（無月経状態が 12 ヵ月を超えることが記録から確認できる）の患者（女性のみ） (2) 除外基準 1) 膀胱出口部閉塞（BOO）が認められる患者。又は、BOO が疑われる場合は、尿流測定（ウロフロメーター）を実施し、最大尿流率<5 mL/秒の患者（男性のみ） 2) 過去 6 ヵ月以内に、BOO 又は前立腺肥大症の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者（男性のみ） 3) 以下の疾患の症状があり、且つ、前観察期間中（Visit 1～Visit 2）の連続する 3 夜で、一晩当たり平均 4 回以上の夜間排尿回数が認められる患者 • 前立腺肥大症（BPH）（男性のみ） • 過活動膀胱（OAB） • 間質性膀胱炎（IC）

項目	内容
	• 重度の腹圧性尿失禁 4) 心因性又は習慣的多飲症（24 時間尿量>2800 mL）を合併している患者 5) 尿閉が認められる患者。又は、尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量>150 mL の患者 6) 既往歴又は合併症として泌尿器の悪性腫瘍（膀胱癌、前立腺癌等）を有する患者 7) 泌尿器－生殖器系の合併症（感染症、結石、新生物など）を有する患者 8) 神経因性排尿筋過活動の合併症を有する患者 9) 心不全を合併している患者。又は、その疑いのある患者（BNP>100 pg/mL） 10) コントロール不良の高血圧を合併している患者 11) コントロール不良の糖尿病を合併している患者 12) 肝胆道疾患を合併している患者 • AST>80 U/L（基準値上限の 2 倍）又は ALT>90 U/L（基準値上限の 2 倍）の患者 • 総ビリルビン値>1.5 mg/dL の患者 13) 血清クレアチニン値が基準値上限を超える患者 • 男性：>1.09 mg/dL • 女性：>0.82 mg/dL 14) 低ナトリウム血症を合併している患者。又は、血清 Na 値<135 mEq/L（基準値下限に満たない）の患者 15) 中枢性尿崩症（CDI）又は腎性尿崩症（NDI）を合併している患者 16) 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 17) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併している患者 18) アルコール依存症又は薬物中毒の患者 19) 規則正しい夜間の睡眠を妨げる恐れがある仕事又はライフスタイルの患者（例：交代勤務従業員） 20) 過去にデスモプレシン製剤の投与を受けた患者 21) 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 22) 合併症又は他の症状に対する治療のため、併用禁止薬の投与が必要な患者 23) 治験責任（分担）医師の判断により、試験への参加が困難と思われる精神状態、意思決定能力の欠如、認知症又は言語障害を有する患者 24) その他の理由により、治験責任（分担）医師に試験への参加が不適切と判断された患者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • ループ利尿薬〔フロセミド（ラシックス®、オイテンシン®）、トラセミド（ルプラック®）、エタクリン酸（エデクリル®）〕等

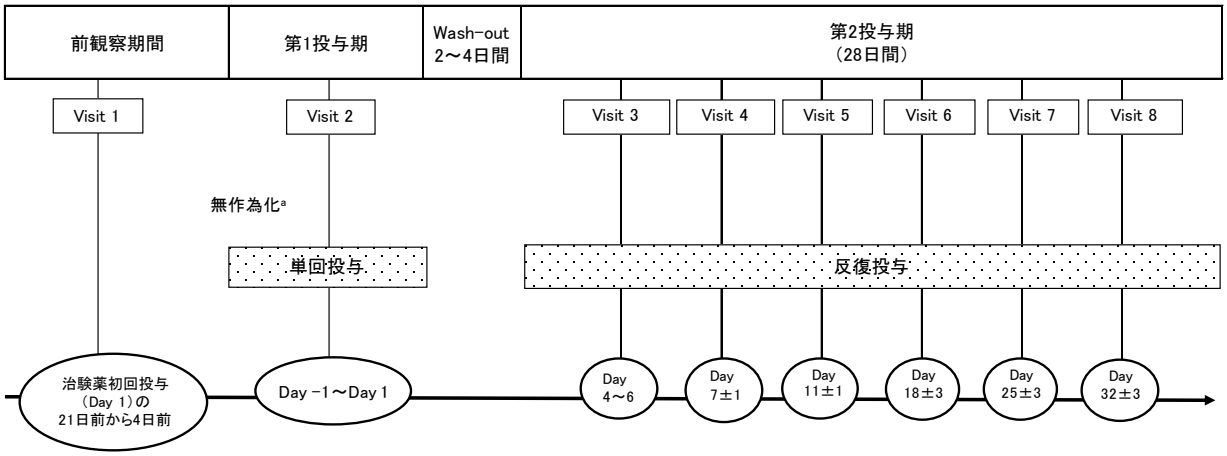
項目	内容
	他に分類される利尿薬〔チアジド系（フルイトラン®）、トリアムテレン（トリテレン®）、インダパミド（ナトリックス®）、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。 デスモプレシン口腔内崩壊錠とロペラミド（ロペミン®）の併用は、デスモプレシンの血漿中濃度が 3 倍に上昇する可能性があるため、併用を禁止した。
被験者数	目標被験者数：100 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 100 μg 群（以下 100 μg 群）20 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 群（以下、50 μg 群）20 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群（以下、25 μg 群）20 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 10 μg 群（以下、10 μg 群）20 例 プラセボ群 20 例 各群で性別の目標被験者数を男性及び女性各 10 例とした。 被験者数の設定根拠： 本試験の目的は、デスモプレシン口腔内崩壊錠と臨床評価項目（夜間排尿回数）の用量反応関係と作用持続時間を関連させ、確立することである。さらに、男女間の用量反応性の違いも検討する。 使用する用量は、反応の期待できないプラセボから最大の反応が期待できる 100 μg にわたる。用量反応関係は Hill 式で示される。層別で 1 用量あたり 10 名の被験者が適切なモデルに当てはめられ、性差の適切な定量化に供される。正式な検出力の算出は行わなかった。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25、10 μg プラセボ口腔内崩壊錠
用法・用量	**第 1 投与期** 実施医療機関内で水負荷下で治験薬 1 錠を服用する。 **第 2 投与期** 毎晩就寝の 1.5 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 海外における夜間頻尿治療薬であるデスモプレシン錠 100、200 及び 400 μg（デスモプレシン口腔内崩壊錠 60、120 及び 240 μg と等価）を用いた有効性及び安全性に関する検証がなされ、3 用量全てが薬力学的及び臨床的評価指標において、明らかな有効性を示した。用量反応関係の漸増法による評価には限界はあるが、デスモプレシン錠 100 μg 以上の用量（デスモプレシン口腔内崩壊錠 60 μg 以上の用量）において、有効性を認めた (1) (2) (3)。

項目	内容
	デスモプレシン錠とデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量反応関係は、28 例の健康成人に対し、それぞれ別の 7 日間にデスモプレシン口腔内崩壊錠 240 μg もしくはデスモプレシン錠剤 400 μg（200 μg 錠×2 錠）を非盲検の無作為化、クロスオーバー法で投与して検討された。AUC、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は類似しており、デスモプレシン錠 100 μg は、デスモプレシン口腔内崩壊錠 60 μg の暴露量に相当することが示された (4)。 健康成人及び 6 歳から 12 歳の夜尿症小児に対して水負荷を行い、薬物動態及び薬力学的評価が行われた。これら 2 試験のデータに基づいて、モデルシミュレーションにより評価した。抗利尿効果は、尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間として定義され、このモデルによるとデスモプレシン口腔内崩壊錠 10 μg は、治療に必要な用量以下である可能性があり、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25～100 μg は、2.75～8.5 時間の抗利尿効果を示した (5) (6)。 FE 992026 CS29 試験は、デスモプレシン口腔内崩壊錠の 10、25、50 及び 100 μg 又はプラセボを投与し、平均夜間排尿回数の減少を指標として北米で行われた。FE 992026 CS29 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、成人の夜間頻尿患者に対してデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与し、有効性と安全性が比較検討された。最初の 28 日間の投与期間において、高用量群は平均夜間排尿回数の変化量と平均夜間排尿回数の減少率が 33 %を超えた割合（33%反応率）が優れる結果で、用量反応関係は示された。年齢、夜間多尿、ベースラインの夜間排尿回数によって調整された有効性データの解析において、平均夜間排尿回数の変化量及び 33%反応率は直線的なモデルとなった［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。FE 992026 CS29 試験で治験薬投与後に発生した有害事象の発現率は、プラセボ群が 59%、デスモプレシン口腔内崩壊錠 100 μg 群が 69%で、全体で 63%であった。全体で 5%以上に認められた有害事象は、口内乾燥（32%）と頭痛（7%）の 2 症状のみであった。各投与群の中で治験薬投与後に 5%以上に認められた有害事象は、口内乾燥、頭痛、悪心、下痢、浮動性めまい、低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少であった。被験者は、特に口内乾燥の有無について質問され、口内乾燥の発現率は、デスモプレシン口腔内崩壊錠とプラセボで類似していた［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。 FE992026 CS29 試験では、デスモプレシン口腔内崩壊錠 10 μg の有効性評価においてプラセボとの統計学的な有意差は認められなかったが、女性被験者ではデスモプレシン口腔内崩壊錠 25、50 及び 100 μg、男性被験者では 100 μg の用量において、プラセボとの有意差が認められた。さらに、50 歳以上の女性被験者では、全ての用量（デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50 及び 100 μg）で有効性が認められた［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。 本試験では、水負荷手順を行った上でデスモプレシンの薬力学的効果を評価するため、第 1 投与期ではプラセボ効果はほとんど発現せず、最低用量である 10 μg においても有効性を十分に検出できると考えた。
投与期間	第 1 投与期と第 2 投与期の間に 2～4 日間の washout 期間を設けた。 **第 1 投与期**

項目	内容
	水負荷下で単回投与 **第 2 投与期** 28 日間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 **第 1 投与期** • 作用持続時間〔尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間（最大 12 時間）〕 **第 2 投与期** • ベースライン[注 1)]から投与後 28 日[注 2)]までの夜間排尿回数の減少 注 1）Visit 1～Visit 2 の連続する 3 夜の平均夜間排尿回数 注 2） Visit 7～Visit 8 の連続する 3 夜の平均夜間排尿回数 2) 副次評価項目 **第 1 投与期** • 投与から効果終了までの尿浸透圧－時間曲線下面積（AUC_{osm}） • 投与から効果終了までの尿量－時間曲線下面積（$AUC_{urine\ prod}$） • 尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間） **第 2 投与期** • 就眠後第一排尿までの時間 • 総睡眠時間 • 昼間排尿回数 • 24 時間排尿回数 • 夜間尿量 • 24 時間尿量 • 体重当たりの 24 時間尿量（mL/kg） • 夜間多尿指数 • N-QoL 質問票により評価される夜間頻尿に関連する QOL の推移 • PSQI により評価される睡眠に関連する QOL の推移 (2) 安全性 **第 2 投与期** • 第 2 投与期における血清 Na 値の推移 **全期間** • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常

項目	内容
評価スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 1) Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団 全ての治験薬が割付けられた被験者で構成される集団とした。被験者は、割付けられた（割付予定であった）治験薬に従って解析した。 2) 最大の解析対象集団（FAS） 治験薬が割付けられた被験者のうち、以下に該当する被験者を除く治験薬が投与された全ての被験者の集団とした。 • 治験薬投与後の有効性に関する主要評価項目のデータが得られていない被験者 • 重大な組入基準違反の被験者 被験者は、割付けられた（割付予定であった）治験薬に従って解析した。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） 最大の解析対象集団のうち、以下に該当する被験者を除く治験薬が投与された全ての被験者の集団とした。 • 重大な治験実施計画書からの逸脱が発生した場合 • 治験薬服薬率 80 %未満の場合 被験者は、割付けられた（割付予定であった）治験薬に従って解析した。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団は、治験薬が割付けられ、治験薬が投与された被験者で構成され、投与内容に従って解析した。 (2) 有効性 1) 主要評価項目 • 夜間排尿回数 治験薬投与後の欠測値は、欠測値観測前の Visit において少なくとも一つの治験薬投与後の測定値の使用が可能だと仮定して last observation carried forward（LOCF）法を利用した。 夜間排尿回数及び夜間排尿回数のベースラインからの変化量は Visit ごとに一覧表を作成し、グラフ化により視覚化した。 作用持続時間と夜間排尿回数におけるベースラインから治験薬投与 28 日後までの変化量の関係は、性別を因子とし、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て、共分散分析（ANCOVA）を用いてモデル化した。これにより、性別と疾患重症度（ベースラインの夜間排尿回数）を考慮した臨床評価項目における望ましい薬効を及ぼす作用持続時間を示す用量（範囲）を決定した。

項目	内容
	主要評価項目の解析は、観測値（OC）のみを使用して PPS を基にして行った。感度分析は、PPS（LOCF）、FAS（OC）及び FAS（LOCF）を用いて行った。 • 尿浸透圧>200 mOsm/kg にて定義される作用持続時間（最大 12 時間） 欠測は欠測値として扱った。要約統計量は一覧表を作成し、用量反応関係は全体及び男女別にそれぞれプロットすることで視覚化した。 本治験で用いられる用量範囲に基づき、Hill 式による用量反応関係のモデル化が適切であるか判断した。性差が認められる場合、評価のために全体及び性別によるモデル化を行った。Hill 式が適合しない場合は、用量と作用持続時間の関係を表す他のモデルを使用した。 2) 副次評価項目 有効性に関する全ての副次評価項目は、Visit ごとに全体及び層別（性別）に一覧表を作成し、被験者別に一覧化した。一方、副次評価項目は主要評価項目で得られた結果の確認に使用した。 (3) 安全性 安全性は、安全性解析対象集団に基づいて、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見を解析して評価した。全ての表は全体及び層別（性別）に示した。欠測値は、因果関係、重症度、重篤性、有害事象の転帰を除き欠測値として扱った。 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての試験期間で実施した。安全性解析対象集団のデータは投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mEq/L 未満、125～129 mEq/L、130～134 mEq/L、135 mEq/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	日本、[redacted] 他 計 36 名
実施医療機関	日本、[redacted] 他計 36 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2010 年 7 月 27 日 最終の被験者の検査・観察終了日：2011 年 4 月 27 日



a：適格と判断された被験者は、デスモプレシン口腔内崩壊錠投与群（10、25、50 及び 100 µg）あるいはプラセボ投与群に無作為に 割付けられた。各被験者は、試験期間を通して同一用量にて治験薬投与を継続した。
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 1 から引用

図 2.7.6.4-1　試験デザイン

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール

期間	前観察期間	第 1 投与期		washout 2～4 日間	第 2 投与期					
Visit No.	V1	V2			V3	V4[g]	V5	V6	V7	V8
手順／Day	a	-1	1		4-6	7±1	11 ±1	18±3	25 ±3	32 ±3
同意取得	X									
選択／除外基準	X	X								
適格性判断		X			X					
身体的所見	X		X[b]		X	X	X	X	X	X
体重		X	X		X	X	X	X	X	X
既往歴・合併症	X									
患者背景	X									
12 誘導心電図	X									
バイタルサイン（血圧、脈拍）	X		X[b]		X	X	X	X	X	X
有害事象	試験期間を通じて情報を収集									
併用薬	試験期間を通じて情報を収集									
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X	X			X					X
血清 Na 値[c]	X	X	X		X	X	X	X	X	X
尿検査（尿浸透圧、尿量）[d]			X							
実施医療機関への入院		X[e]								
実施医療機関からの退院			X[f]							
治験薬の処方／投与			X		X	X	X	X	X	
排尿－睡眠日誌の配布	X					X	X	X	X	
N-QoL 質問票					X					X
PSQI					X					X

a：治験薬初回投与日（Day 1）の 21 日前から 4 日前までに実施した。
b：バイタルサイン及び身体的所見は、治験薬投与前及び実施医療機関退院時に測定・観察した。
c：血清 Na 値は試験期間を通じて測定する。血清 Na 値が<130 mEq/L を示した場合、追加検査及び診察のため、被験者に来院を依頼した。第 1 投与期では、治験薬投与前及び実施医療機関退院時に測定した。
d：尿量及び尿浸透圧を測定するため、尿検体を治験薬投与後最大 12 時間まで、抗利尿作用が認められる限り 30 分ごとに採取した。
e：実施医療機関への入院及び Day -1 に規定される手順は、Day 1 の午前中の実施も許容した。
f：被験者は、尿排泄速度>0.12 mL/kg/分で定義する抗利尿作用の消失後に実施医療機関を退院した。安全性確保の観点から、退院後に頭痛が発現する又は気分が悪くなる等何らかの不調を感じる場合は、治験責任（分担）医師に連絡するよう被験者に指導した。
g：Visit 3 が Day 6 の場合、Visit 4 は Day 7 又は Day 8 のみとした。
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 2 から引用

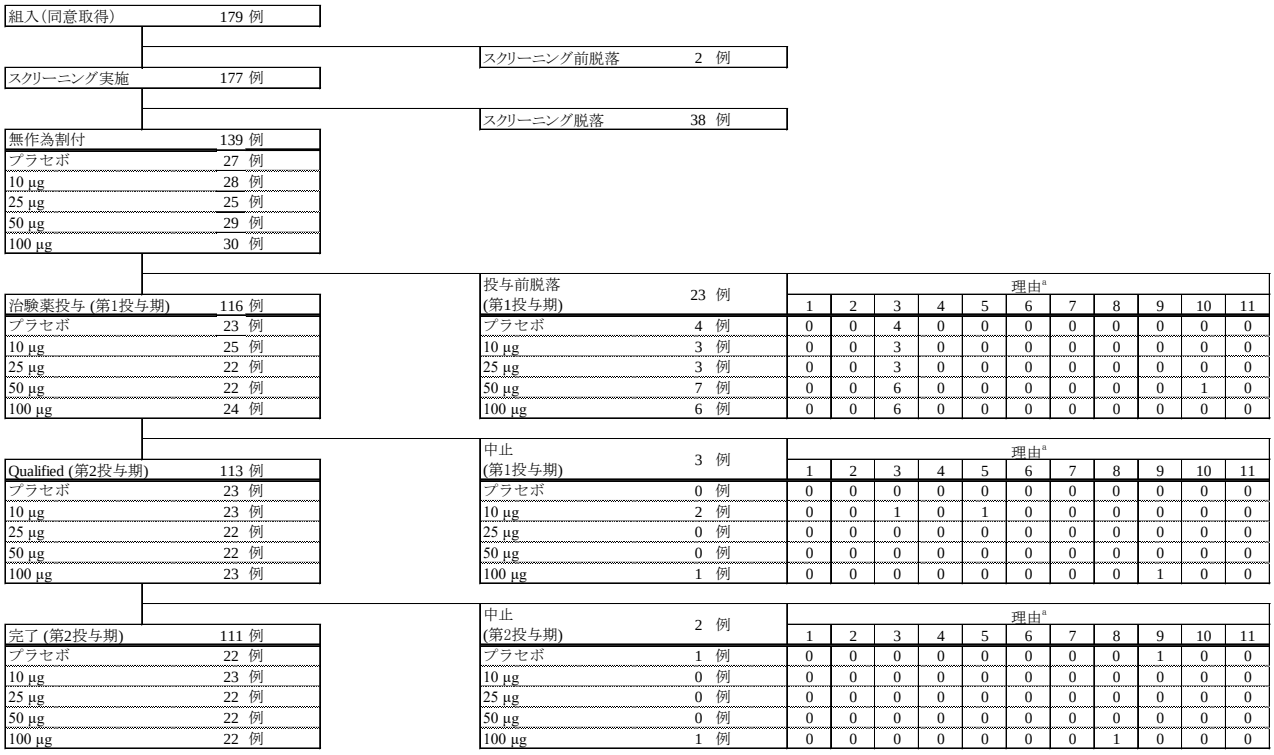
4.2 結果の要約

4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-2 に示した。

本試験に 179 例が登録し、177 例がスクリーニングを実施した。38 例がスクリーニングから脱落したため、139 例（男性 74 例、女性 65 例）を無作為に割付けた。その内訳は、100 µg 群 30 例（男性 16 例、女性 14 例）、50 µg 群 29 例（男性 15 例、女性 14 例）、25 µg 群 25 例（男性 14 例、女性 11 例）、10 µg 群 28 例（男性 15 例、女性 13 例）、プラセボ群 27 例（男性 14 例、女性 13 例）であった。そのうち、投与前 2 時間以内の尿排泄速度>0.12 mL/kg/分ではなかった 22 例及び選択／除外基準に抵触した 1 例の計 23 例が脱落した。第 1 投与期を実施した被験者は 116 例（男性 58 例、女性 58 例）で、その内訳は、100 µg 群 24 例（男性 12 例、女性 12 例）、50 µg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、25 µg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、10 µg 群 25 例（男性 13 例、女性 12 例）及びプラセボ群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）であった。第 1 投与期を実施した被験者のうち、10 µg 群で投与前 2 時間以内の尿排泄速度が>0.12 mL/kg/分でなかった 1 例、治験実施計画書からの重大な逸脱により中止した 1 例、100 µg 群で有害事象発現により中止した 1 例の計 3 例を除く 113 例（男性 55 例、女性 58 例）が第 2 投与期を実施した。その内訳は、100 µg 群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）、50 µg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、25 µg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、10 µg 群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）及びプラセボ群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）であった。第 2 投与期では、プラセボ群の 1 例が有害事象発現、100 µg 群の 1 例が被験者による中止の申し出のため計 2 例が中止した。

試験を完了した被験者は 111 例（男性 54 例、女性 57 例）であり、100 µg 群 22 例（男性 10 例、女性 12 例）、50 µg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、25 µg 群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）、10 µg 群 23 例（男性 11 例、女性 12 例）及びプラセボ群 22 例（男性 11 例、女性 11 例）であった。



a：中止理由
1：水負荷手順の実施中に悪心が発現した
2：血清 Na 値が 125 mEq/L 以下を示した又は水中毒と診断された
3：治験薬投与前 2 時間以内に尿排泄速度>0.12 mL/kg/分に達しなかった
4：水負荷手順中、治験薬投与後に排尿量と同量の水を飲水できなかった
5：重大な試験手順の不遵守により、治験責任（分担）医師又は治験依頼者が試験を中止すべきと判断した
6：他の医療上の問題又は安全性の理由により、治験責任（分担）医師又は治験依頼者が試験を中止すべきと判断した
7：同意撤回
8：被験者が何らかの理由により、試験の中止を希望した
9：有害事象発現
10：選択／除外基準違反
11：その他
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Figure 2 から引用

図 2.7.6.4-2　被験者の内訳

4.2.2　解析したデータセット

解析対象集団を図 2.7.6.4-3 に示した。

無作為割付けされた 139 例を ITT 解析対象集団とし、そのうち投与前に脱落した 23 例を除く 116 例を安全性解析対象集団とした。そのうち、FAS に不適合の被験者は、10 µg 群で 2 例（治験薬投与後の有効性主要評価項目のデータが得られていない又はその他の理由）及び 50 µg 群で 1 例（重大な組入れ基準違反）であったため、113 例を FAS に採用した。また FAS から 100 µg 群の 1 例をその他の理由により PPS 不適合としたため 112 例を PPS に採用した。

ITT	139 例
プラセボ	27 例
10 µg	28 例
25 µg	25 例
50 µg	29 例
100 µg	30 例

安全性解析対象集団	116 例
プラセボ	23 例
10 µg	25 例
25 µg	22 例
50 µg	22 例
100 µg	24 例

安全性解析対象集団に不適合	23 例	不適合の理由 [a] 1	2
プラセボ	4 例	4	0
10 µg	3 例	3	0
25 µg	3 例	3	0
50 µg	7 例	7	0
100 µg	6 例	6	0

FAS	113 例
プラセボ	23 例
10 µg	23 例
25 µg	22 例
50 µg	21 例
100 µg	24 例

FAS に不適合	3 例	不適合の理由 [a] 3	4	5
プラセボ	0 例	0	0	0
10 µg	2 例	1	0	2
25 µg	0 例	0	0	0
50 µg	1 例	0	1	0
100 µg	0 例	0	0	0

PPS	112 例
プラセボ	23 例
10 µg	23 例
25 µg	22 例
50 µg	21 例
100 µg	23 例

PPS に不適合	1 例	不適合の理由 [a] 6	7	8
プラセボ	0 例	0	0	0
10 µg	0 例	0	0	0
25 µg	0 例	0	0	0
50 µg	0 例	0	0	0
100 µg	1 例	0	0	1

a：不適合理由は重複して集計した。例えば、10 µg 群の FAS では、不適合は 2 例、そのうち不適合理由を 2 件有する 1 例があるため、不適合理由では理由 3 に 1 例、理由 5 に 2 例となった。
1：治験薬未投与
2：その他
3：治験薬投与後の有効性主要評価項目のデータが得られていない
4：重大な組入基準違反
5：その他,
6：重大な治験実施計画書からの逸脱
7 ：治験薬服薬率 80%未満
8：その他
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 3 から引用

図 2.7.6.4-3　解析対象集団

4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.4-3 に、ベースラインの排尿パラメータを表 2.7.6.4-4 に示した。

本試験の FAS113 例は男性 55 例（48.7%）、女性 58 例（51.3%）であった。平均年齢は 65.4 歳、55 歳以上 65 歳未満が 46.0%（52/113 例）、65 歳以上 76 歳未満が 54.0%（61/113 例）であった。平均体重は 60.1 kg であった。人口統計学的データの項目では 10 µg 群の年齢で 65 歳以上 76 歳未満が 65.2%（15/23 例）であり 55 歳以上 65 歳未満が 34.8%（8/23 例）の約 2 倍であったことを除き、投与群間で特記すべき差は認められなかった。

ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.32 回、平均昼間排尿回数は 8.26 回、平均 24 時間排尿回数は 10.58 回、平均夜間尿量は 616.64 mL、平均 24 時間尿量は 1775.93 mL、体重当たりの平均 24 時間尿量は 30.417 mL/kg であった。平均夜間多尿指数は 34.91%で、夜間多尿指数区分が 33%以上の夜間多尿に該当する被験者の割合は 54.9%であった。夜間多尿指数区分が 33%以上の夜間多尿に該当する被験者の割合を除き、排尿パラメータの平均値も全ての投与群で同程度であった。

ベースラインの平均血清 Na 値は 140.5 mEq/L であり、135 mEq/L 以上 140 mEq/L 未満の被験者の割合は 23.9%（27/113 例）であり、ベースラインの血清 Na 値の平均値及び分布ともに全ての投与群で同程度であった。

人口統計学的データ、ベーラインの排尿パラメータを性別で層別した分布及び平均値も男女間で特記すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.4-3 人口統計学的データ（FAS）

		プラセボ N=23	10 µg N=23	25 µg N=22	50 µg N=21	100 µg N=24	計 N=113
性別 N (%)	男性	11 (47.8)	11 (47.8)	11 (50.0)	10 (47.6)	12 (50.0)	55 (48.7)
	女性	12 (52.2)	12(52.2)	11 (50.0)	11 (53.4)	12 (50.0)	58 (51.3)
年齢 (歳) N (%)	55 ≤ x < 65	12 (52.2)	8 (34.8)	10 (45.5)	10 (47.6)	12 (50.0)	52 (46.0)
	65 ≤ x < 76	11 (47.8)	15 (65.2)	12 (54.5)	11 (53.4)	12 (50.0)	61 (54.0)
	Mean	64.3	67.0	65.5	64.9	65.3	65.4
	SD	6.4	5.6	6.0	7.1	5.6	55, 75
体重 (kg)	Mean	61.85	58.17	61.22	59.39	59.99	60.13
	SD	12.60	11.69	9.51	8.38	11.39	10.76
既往歴 N (%)	No	6 (26.1)	8 (34.8)	12 (54.5)	8 (38.1)	12 (50.0)	46 (40.7)
	Yes	17 (73.9)	15 (65.2)	10 (45.5)	13 (61.9)	12 (50.0)	67 (59.3)
合併症 N (%)	No	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (9.1)	3(14.3)	6 (25.0)	17 (15.0)
	Yes	20 (87.0)	20 (87.0)	20 (90.9)	18 (85.7)	18 (75.0)	96 (85.0)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 5 から引用

表 2.7.6.4-4　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）

		プラセボ N=23		10 µg N=23		25 µg N=22		50 µg N=21		100 µg N=24		計 N=113	
前治療薬	No	21	(91.3)	23	(100.0)	21	(95.5)	20	(95.2)	23	(95.8)	108	(95.6)
	Yes	2	(8.7)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	1	(4.2)	5	(4.4)
前療法	No	23	(100.0)	23	(100.0)	22	(100.0)	21	(100.0)	24	(100.0)	113	(100.0)
	Yes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血清 Na 値 (mEq/L)	135 ≤ x < 140	3	(13.0)	5	(21.7)	6	(27.3)	8	(38.1)	5	(20.8)	27	(23.9)
	140≤ x ≤ 145	20	(87.0)	18	(78.3)	16	(72.7)	13	(61.9)	19	(79.2)	86	(76.1)
	Mean ± SD	140.7	± 1.6	140.9	± 1.7	140.4	± 1.8	140.2	± 1.9	140.4	± 0.9	140.5	± 1.6
夜間排尿回数 (回)	Mean ± SD	2.16	± 0.26	2.43	± 0.51	2.45	± 0.45	2.29	± 0.44	2.26	± 0.38	2.32	± 0.42
昼間排尿回数 (回)	Mean ± SD	7.67	± 1.48	7.97	± 1.91	8.70	± 1.53	8.67	± 1.99	8.33	± 1.65	8.26	± 1.74
24 時間排尿回数 (回)	Mean ± SD	9.83	± 1.52	10.41	± 1.94	11.15	± 1.79	10.95	± 2.12	10.60	± 1.60	10.58	± 1.83
夜間尿量 (mL)	Mean ± SD	634.78	± 210.54	568.55	± 227.40	613.06	± 182.47	635.87	± 211.53	631.78	± 175.02	616.64	± 200.13
24 時間尿量 (mL)	Mean ± SD	1742.32	± 344.99	1632.17	± 454.75	1881.67	± 399.42	1848.32	± 497.96	1785.65	± 404.67	1775.93	± 423.67
体重当たりの 24 時間尿量 (mL/kg)	Mean ± SD	29.199	± 8.099	29.320	± 11.617	31.989	± 10.334	31.729	± 9.298	30.045	± 5.821	30.417	± 9.122
夜間多尿指数 (%)	33 ≤ x	14	(60.9)	10	(43.5)	8	(36.4)	13	(61.9)	17	(70.8)	62	(54.9)
	x < 33	9	(39.1)	13	(56.5)	14	(63.6)	8	(38.1)	7	(29.2)	51	(45.1)
	Mean ± SD	36.36	± 9.23	34.70	± 9.44	32.63	± 6.87	35.36	± 10.95	35.41	± 6.19	34.91	± 8.60

N：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 6 から引用

4.2.4　有効性の結果

4.2.4.1　主要評価項目

1. 第 1 投与期

1.1 作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）

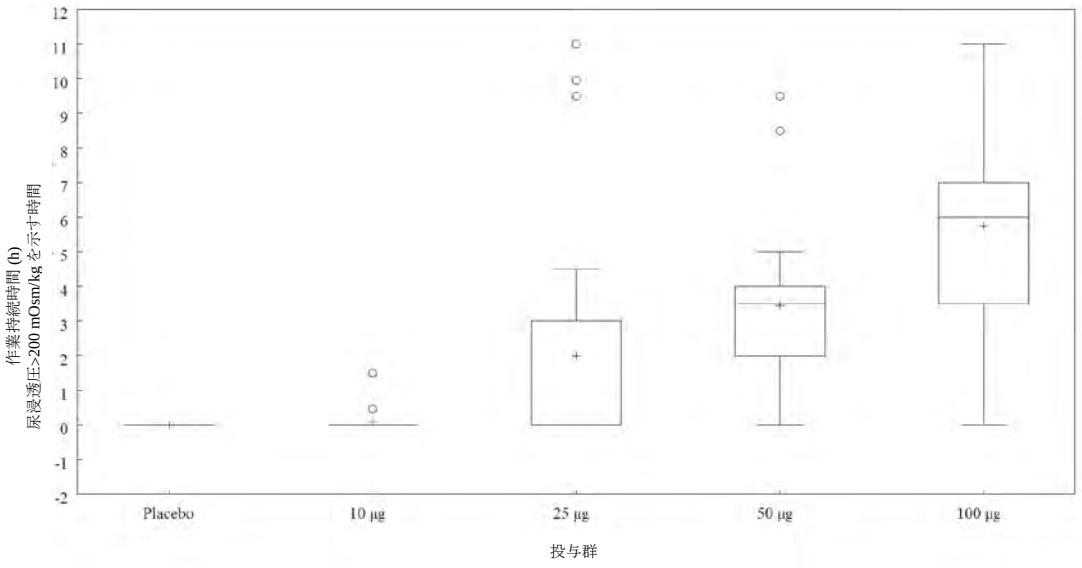
全被験者及び男女別の作用持続時間をそれぞれ表 2.7.6.4-5～表 2.7.6.4-7 及び図 2.7.6.4-4～図 2.7.6.4-6 に示した。

単回投与後の全被験者の平均作用持続時間（平均値±SD）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、全ての投与群でプラセボ群と比較して作用持続時間は長く、そのうち、100、50 及び 25 µg 群で統計学的に有意に長かった（t 検定、それぞれ p<0.001、p<0.001 及び p=0.010）。また、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。

表 2.7.6.4-5　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）（PPS）

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

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



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

図 2.7.6.4-4　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（全被験者）（PPS）

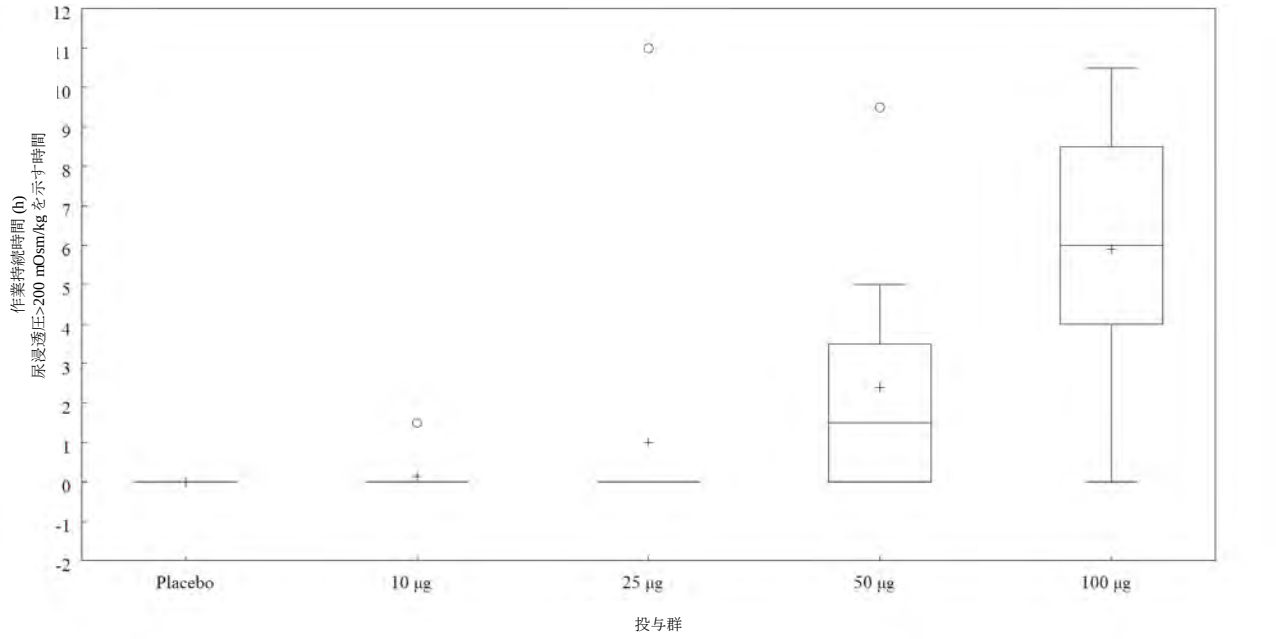
男性の平均作用持続時間（±SD）は 100 µg 群 5.90±3.30 時間、50 µg 群 2.40±3.08 時間、25 µg 群 1.00±3.32 時間、10 µg 群 0.14±0.45 時間、プラセボ群 0.0 時間であり、全ての投与群でプラセボ群と比

較して作用持続時間は長く、そのうち、100 及び 50 µg 群で統計学的に有意に長かった（t 検定、それぞれ p<0.001 及び p=0.018）。

表 2.7.6.4-6　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）

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

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



［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 5 から引用

図 2.7.6.4-5　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（男性）（PPS）

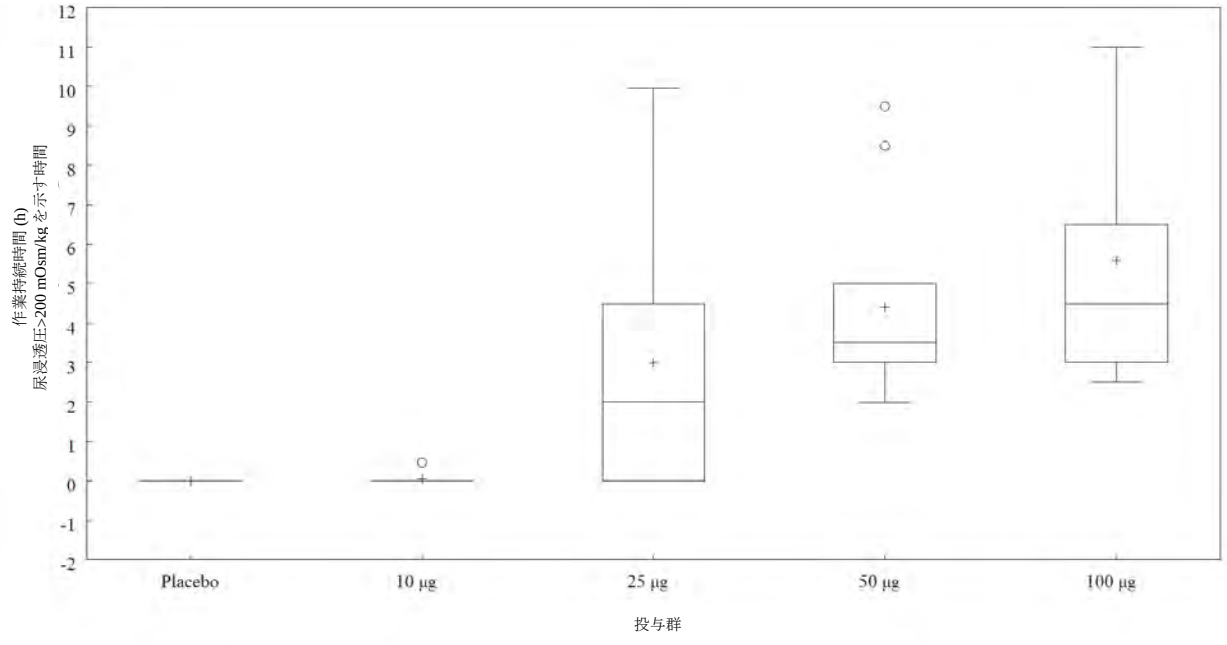
女性の平均作用持続時間（±SD）は 100 µg 群 5.59±2.84 時間、50 µg 群 4.41±2.44 時間、25 µg 群 3.00±3.66 時間、10 µg 群 0.04±0.13 時間、プラセボ群 0.0 時間であり、全ての投与群でプラセボ群と比較して作用持続時間は長く、そのうち、100、50 及び 25 µg 群で統計学的に有意に長かった（t 検定、それぞれ p<0.001、p<0.001 及び p=0.010）。

また、FAS を対象とした感度分析の結果は、主解析の結果と著しい差はなかった。

表 2.7.6.4-7　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）

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

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



［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 6 から引用

図 2.7.6.4-6　作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）（女性）（PPS）

2. 第 2 投与期

2.1 夜間排尿回数

全被験者の投与後 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を表 2.7.6.4-8 に、平均夜間排尿回数の推移を表 2.7.6.4-9 に示した。全被験者及び男女別の夜間排尿回数の要約統計量を表 2.7.6.4-9～表 2.7.6.4-11 に示した。

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

FAS を対象とした感度分析の結果は、主解析の結果と著しい差はなかった。

表 2.7.6.4-8　平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量（全被験者）（PPS）

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

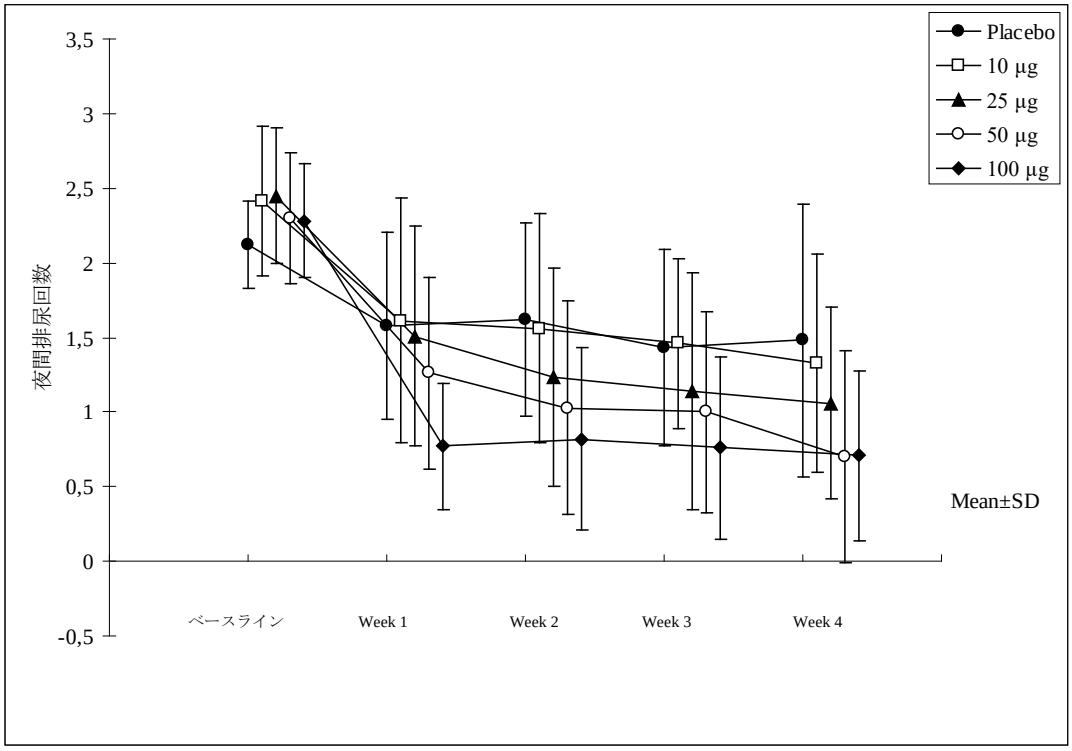
ANCOVA 一対比較
従属変数：投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量
独立変数：性別（男性、女性）、ベースラインの夜間排尿回数、投与群（プラセボ、10、25、50、100 µg）、作用持続時間
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 14 から引用

平均夜間排尿回数のベースラインからの経時的推移では、全ての評価時点でいずれの投与群もプラセボ群と比較して平均夜間排尿回数は減少した。投与後 1、3 及び 4 週時点の平均夜間排尿回数は投与量の増加に伴って減少した。また、投与後 1 週時点の平均夜間排尿回数の変化量は、全ての投与群で投与後 2、3 及び 4 週時点の変化量と同程度であった。

男性の平均夜間排尿回数は、全ての評価時点でいずれの投与群もプラセボ群と比較して減少し、投与後 4 週時点のベースラインからの変化量は 100 µg 群–1.70±0.76 回、50 µg 群–1.43±0.47 回、25 µg 群–0.95±0.59 回、10 µg 群–0.97±0.55 回及びプラセボ群–0.17±1.09 回であった。100、50 及び 25 µg 群の平均夜間排尿回数は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（t 検定、それぞれ p=0.002、p=0.003 及び p=0.047）。

女性の平均夜間排尿回数も、全ての評価時点でいずれの投与群もプラセボ群と比較して減少し、投与後 4 週時点のベースラインからの変化量は 100 µg 群–1.48±0.54 回、50 µg 群–1.70±0.59 回、25 µg 群–1.81±0.73 回、10 µg 群–1.31±0.99 回及びプラセボ群–1.12±0.50回であった。50 及び 25 µg 群の平均夜間排尿回数はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（t 検定、p=0.028 及び p=0.021）。女性の平均夜間排尿回数に明らかな用量反応関係は認められなかったが、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は大きく性差が認められた。Cook’s D を用いて ANCOVA モデルの適切性を評価した結果、≥1 の外れ値はほとんど認められず、ANCOVA モデルは適切であった。



［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 7 から引用

図 2.7.6.4-7　平均夜間排尿回数の経時的推移（全被験者）（PPS）

表 2.7.6.4-9　平均夜間排尿回数の変化量の経時的推移（全被験者）（PPS）

Week	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
Week 1	N	23	22	19	20	20
	Mean (回)	-0.54	-0.85	-0.91	-1.03	-1.55
	SD	0.71	0.93	0.86	0.53	0.52
Week 2	N	22	22	20	20	20
	Mean (回)	-0.51	-0.85	-1.18	-1.23	-1.48
	SD	0.64	0.88	0.84	0.53	0.73
Week 3	N	22	21	20	20	21
	Mean (回)	-0.70	-1.04	-1.26	-1.28	-1.54
	SD	0.71	0.64	0.92	0.60	0.72
Week 4	N	22	22	20	19	21
	Mean (回)	-0.64	-1.15	-1.34	-1.56	-1.59
	SD	0.96	0.82	0.77	0.53	0.65
	t 検定		p=0.066	p=0.014	p<0.001	p<0.001

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 16 から引用

表 2.7.6.4-10 平均夜間排尿回数の変化量の推移（男性）（PPS）

Week	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
Week 1	N	11	10	11	10	10
	Mean (回)	-0.11	-0.53	-0.52	-0.80	-1.60
	SD	0.55	0.72	0.77	0.42	0.52
Week 2	N	11	10	11	10	10
	Mean (回)	-0.26	-0.47	-0.70	-1.13	-1.57
	SD	0.72	0.55	0.69	0.45	0.89
Week 3	N	11	9	11	10	10
	Mean (回)	-0.35	-0.94	-0.80	-1.07	-1.73
	SD	0.78	0.50	0.92	0.60	0.72
Week 4	N	11	10	11	10	10
	Mean (回)	-0.17	-0.97	-0.95	-1.43	-1.70
	SD	1.09	0.55	0.59	0.47	0.76
	t 検定		p=0.050	p=0.047	p=0.003	p=0.002

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 17 から引用

表 2.7.6.4-11 平均夜間排尿回数の変化量の推移（女性）（PPS）

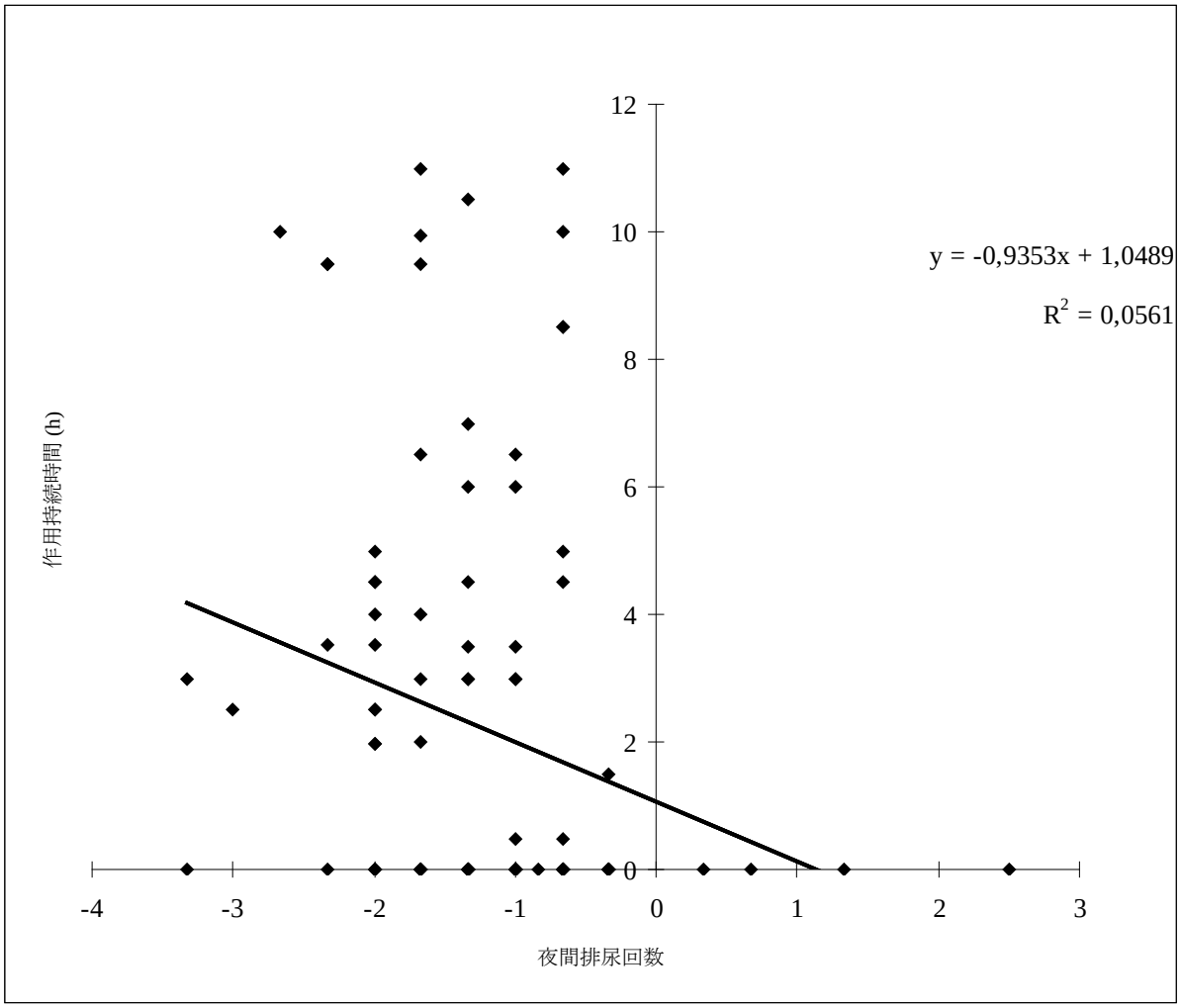
Week	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
Week 1	N	12	12	8	10	10
	Mean (回)	-0.94	-1.11	-1.46	-1.25	-1.50
	SD	0.62	1.03	0.69	0.55	0.55
Week 2	N	11	12	9	10	10
	Mean (回)	-0.76	-1.17	-1.76	-1.33	-1.40
	SD	0.45	1.00	0.61	0.61	0.56
Week 3	N	11	12	9	10	11
	Mean (回)	-1.05	-1.11	-1.81	-1.50	-1.36
	SD	0.45	0.74	0.56	0.53	0.72
Week 4	N	11	12	9	9	11
	Mean (回)	-1.12	-1.31	-1.81	-1.70	-1.48
	SD	0.50	0.99	0.73	0.59	0.54
	t 検定		p=0.584	p=0.021	p=0.028	p=0.119

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 18 から引用

3. 作用持続時間と夜間排尿回数の相関

作用持続時間と夜間排尿回数の相関を図 2.7.6.4-8 に示した。

夜間排尿回数と作用持続時間にわずかな相関（R^2=0.0561）が見られ、作用持続時間（水負荷の状態下で尿浸透圧が 200 mOsm·h/kg より高い時間）の延長に伴って、夜間排尿回数は有意に減少することが示された（他の共変量を補正せずに p=0.011）。



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

図 2.7.6.4-8　夜間排尿回数と作用持続時間の相関

4.2.4.2 副次評価項目

1. 第 1 投与期

1.1 投与から効果終了までの尿浸透圧－時間曲線下面積（AUC_{osm}）

投与から効果終了までの AUC_{osm} を表 2.7.6.4-12 に示した。

単回投与後の全被験者の投与から効果終了までの AUC_{osm}（平均値±SD）は、100 µg 群 3112.53±2131.69 mOsm·h/kg、50 µg 群 1551.01±1501.21 mOsm·h/kg、25 µg 群 852.00±1576.10 mOsm·h/kg 及び 10 µg 群 24.67±97.50 mOsm·h/kg であった。AUC_{osm} は投与量の増加に伴って増加し、用量反応関係が認められた。プラセボ群の作用持続時間は 0.00 時間であり、尿浸透圧は 200 mOsm を超えなかった。

また、男女ともに用量反応関係が認められた。100、50 及び 25 µg 群の女性の AUC_{osm} は男性と比べて高値であった。

表 2.7.6.4-12 尿浸透圧－時間曲線下面積（AUC_{osm}）（PPS）

	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	N	23	23	22	21	21
	Mean (mOsm·h/kg)	0.00	24.67	852.00	1551.01	3112.53
	SD	0.00	97.50	1576.10	1501.21	2131.69
男性	N	11	11	11	10	10
	Mean (mOsm·h/kg)	0.00	41.82	404.20	1015.26	2858.51
	SD	0.00	138.70	1340.59	1422.35	1863.00
女性	N	12	12	11	11	11
	Mean (mOsm·h/kg)	0.00	8.94	1299.80	2038.05	3343.46
	SD	0.00	30.98	1725.76	1462.38	2416.88

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 19 から引用

1.2 投与から効果終了までの尿量－時間曲線下面積（$AUC_{urine\ prod}$）

投与から効果終了までの $AUC_{urine\ prod}$ を表 2.7.6.4-13 に示した。

単回投与後の全被験者の投与から効果終了までの $AUC_{urine\ prod}$（平均値±SD）は、100 µg 群 537.08±330.67 h·mL、50 µg 群 522.99±283.90 h·mL、25 µg 群 297.17±322.51 h·mL、10 µg 群 214.24±266.86 h·mL、プラセボ群 59.34±153.78 h·mL であった。$AUC_{urine\ prod}$ は投与量の増加に伴って増加し、用量反応関係が認められた。

男性では 100、50、25 及び 10 µg 群で、女性では 50、25 及び 10 µg 群で用量反応関係が認められた。

表 2.7.6.4-13 尿量－時間曲線下面積（$AUC_{urine\ prod}$）（PPS）

	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	N	23	23	22	21	23
	Mean (h·mL)	59.34	214.24	297.17	522.99	537.08
	SD	153.78	266.86	322.51	283.90	330.67
男性	N	11	11	11	10	11
	Mean (h·mL)	16.82	176.82	246.93	527.62	723.24
	SD	55.78	262.23	278.47	333.92	370.39
女性	N	12	12	11	11	12
	Mean (h·mL)	98.31	248.55	347.41	518.78	366.43
	SD	202.49	277.91	367.87	246.59	165.95

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 20 から引用

1.3 尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）

尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）を表 2.7.6.4-14 に示した。

単回投与後の全被験者の尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）は、100 µg 群 8.20±2.59 時間、50 µg 群 6.05±3.56 時間、25 µg 群 3.50±4.17 時間、10 µg 群 1.67±2.16 時間、プラセボ群 0.41±1.15 時間であった。尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 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。

性別で層別した場合も、男女ともに用量反応関係が認められた。女性では 50、25 及び 10 µg 群で、男性と比べて尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）は延長したが、100 µg 群では差がなかった。プラセボ群の尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）は男性と比べて女性で長かった。

表 2.7.6.4-14 尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）（PPS）

	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	N	23	23	22	21	23
	Mean (h)	0.41	1.67	3.50	6.05	8.20
	SD	1.15	2.16	4.17	3.56	2.59
男性	N	11	11	11	10	11
	Mean (h)	0.09	1.14	2.14	4.85	8.32
	SD	0.30	1.73	3.43	3.42	2.90
女性	N	12	12	11	11	12
	Mean (h)	0.71	2.16	4.86	7.13	8.08
	SD	1.54	2.46	4.56	3.48	2.39

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 21 から引用

2. 第 2 投与期

2.1 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のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-15 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点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（平均値±SD）は、100 µg 群 194.25±99.17 分、50 µg 群 190.77±124.32 分、25 µg 群 113.45±120.22 分、10 µg 群 101.85±120.26 分、プラセボ群 68.39±93.32 分であった。就眠後第一排尿までの平均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。全ての投与群でプラセボ群と比べて大幅に延長した。

男性では 100、50、25 及び 10 µg 群で、女性では 50、25 及び 10 µg 群で用量反応関係が認められた。男性の 100 及び 50 µg 群、女性の 100、50 及び 25 µg 群で、就眠後第一排尿までの平均時間は約 3 時間延長した。

表 2.7.6.4-15 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（PPS）

	Week	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean (min)	68.39	101.85	113.45	190.77	194.25
		SD	93.32	120.26	120.22	124.32	99.17
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean (min)	26.21	48.40	52.03	175.10	206.92
		SD	78.91	92.08	108.76	117.83	69.23
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean (min)	110.58	146.39	188.52	208.19	182.73
		SD	90.26	126.14	89.53	136.05	122.68

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 22 から引用

2.2 総睡眠時間

平均総睡眠時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-16 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点の平均総睡眠時間におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 µg 群 14.07±54.06 分、50 µg 群 6.81±69.04 分、25 µg 群–33.04±116.09 分、10 µg 群–11.86±48.57 分、プラセボ群 2.47±49.94 分であった。投与群別の平均総睡眠時間のベースラインからの変化量に一定の傾向はなく、用量反応関係は認められなかった。

性別で層別した場合も、男女ともに用量反応関係は認められなかった。

表 2.7.6.4-16 総睡眠時間のベースラインからの変化量

	Week	要約統計量	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean (min)	2.47	-11.86	-33.04	6.81	14.07
		SD	49.94	48.57	116.09	69.04	54.06
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean (min)	7.97	-7.03	-69.95	-20.53	-5.42
		SD	60.28	60.89	143.19	34.96	46.81
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean (min)	-3.03	-15.89	12.07	37.19	31.79
		SD	39.22	37.84	47.04	85.89	56.11

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 23 から引用

2.3 昼間排尿回数

平均昼間排尿回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-17 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点の平均昼間排尿回数におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 μg 群 0.63±1.74 回、50 μg 群 0.23±1.51 回、25 μg 群 0.15±1.66 回、10 μg 群 0.68±1.53 回、プラセボ群 0.49±1.33 回であった。投与群別の昼間排尿回数のベースラインからの変化量に一定の傾向はなく、用量反応関係は認められなかった。

性別で層別した場合も、男女ともに用量反応関係は認められなかった。

表 2.7.6.4-17 昼間排尿回数のベースラインからの変化量（PPS）

	Week	要約統計量	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean (回)	0.49	0.68	0.15	0.23	0.63
		SD	1.33	1.53	1.66	1.51	1.74
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean (回)	0.53	1.07	0.42	0.70	1.38
		SD	1.19	1.48	1.84	1.55	1.58
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean (回)	0.45	0.36	-0.19	-0.30	-0.06
		SD	1.51	1.57	1.43	1.35	1.64

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 24 から引用

2.4 24 時間排尿回数

平均 24 時間排尿回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-18 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点の平均 24 時間排尿回数のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 μg 群–0.96±1.69 回、50 μg 群–1.33±1.81 回、25 μg 群–1.19±1.85 回、10 μg 群–0.47±1.93 回、プラセボ群–0.15±1.71 回であった。平均 24 時間排尿回数は 50、25 及び 10 μg 群で、用量反応関係が認められた。

性別で層別した場合も、男性では 50 及び 25 μg 群で用量反応関係が認められたが、女性では 50、25 及び 10 μg 群で用量反応関係が認められた。

表 2.7.6.4-18 24 時間排尿回数のベースラインからの変化量（PPS）

	Week	要約統計量	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean (回)	-0.15	-0.47	-1.19	-1.33	-0.96
		SD	1.71	1.93	1.85	1.81	1.69
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean (回)	0.36	0.10	-0.53	-0.73	-0.32
		SD	1.48	1.75	1.78	1.86	1.65
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean (回)	-0.67	-0.94	-2.00	-2.00	-1.55
		SD	1.83	2.02	1.67	1.57	1.58

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 25 から引用

2.5 夜間尿量

平均夜間尿量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-19 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点の平均夜間尿量のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 μg 群–333.22±154.05 mL、50 μg 群–295.02±196.71 mL、25 μg 群–209.87±262.89 mL、10 μg 群 –140.68±168.62 mL、プラセボ群–114.70±224.53 mL であった。平均夜間尿量は投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた。

性別で層別した場合、男性では 100 及び 50 μg 群で、女性では 100、50 及び 25 μg 群で平均夜間尿量の減少が顕著であった。また、プラセボ群の平均夜間尿量のベースラインからの変化量は男性と比べて女性で大きく減少した。

表 2.7.6.4-19 夜間尿量のベースラインからの変化量（PPS）

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

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

2.6 24 時間尿量

平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-20 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点の平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 µg 群–187.25±369.61 mL、50 µg 群–270.53±344.29 mL、25 µg 群–201.83±487.49 mL、10 µg 群–19.47±371.72 mL、プラセボ群–104.47±386.27 mL であった。平均 24 時間尿量は 100、50 及び 25 µg 群でプラセボ群よりも大きな減少を認めたが、用量反応関係は明確ではなかった。

性別で層別した場合、男女ともに 100、50 及び 25 µg 群でプラセボ群よりも大きな減少を認めたが、用量反応関係は明確ではなかった。また、プラセボ群の平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量は男性と比べて女性で大きく減少した。

表 2.7.6.4-20 平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量（PPS）

	Week	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean (mL)	-104.47	-19.47	-201.83	-270.53	-187.25
		SD	386.27	371.72	487.49	344.29	369.61
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean (mL)	38.70	80.50	-101.00	-210.77	-150.03
		SD	421.97	290.21	520.04	337.96	334.16
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean (mL)	-247.64	-102.78	-325.07	-336.93	-221.09
		SD	300.30	422.17	441.94	358.88	412.41

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 27 から引用

2.7 体重当たりの 24 時間尿量

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を表 2.7.6.4-21 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点の体重当たりの平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 µg 群–3.058±6.263 mL/kg、50 µg 群–4.573±6.183 mL/kg、25 µg 群–3.523±7.621 mL/kg、10 µg 群–0.096±6.814 mL/kg、プラセボ群–2.017±6.205 mL/kg であった。体重当たりの平均 24 時間尿量は 100、50 及び 25 µg 群でプラセボ群よりも減少していた。性別で層別した場合も男女ともに 100、50 及び 25 µg 群でプラセボ群よりも減少を認めたが、プラセボ群の体重当たり平均 24 時間尿量のベースラインからの変化量は男性と比べて女性で大きく減少した。

表 2.7.6.4-21 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（PPS）

	Week	要約統計量	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	Week 4	N	22	22	20	19	21
		Mean (mL/kg)	-2.017	-0.096	-3.523	-4.573	-3.058
		SD	6.205	6.814	7.621	6.183	6.263
男性	Week 4	N	11	10	11	10	10
		Mean (mL/kg)	0.678	1.353	-1.450	-2.744	-1.649
		SD	5.583	4.756	7.090	5.552	4.955
女性	Week 4	N	11	12	9	9	11
		Mean (mL/kg)	-4.713	-1.303	-6.057	-6.605	-4.339
		SD	5.806	8.163	7.871	6.519	7.250

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 28 から引用

2.8 夜間多尿指数

平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-22 に示した。

全被験者の投与後 4 週時点の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、100 µg 群–16.00±6.87、50 µg 群–13.56±9.72、25 µg 群–8.61±9.28、10 µg 群–7.82±6.65、プラセボ群–4.72±6.75 であった。平均夜間多尿指数は投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた。

男性では 50 µg 群以上で、女性では 25 µg 群以上で、平均夜間多尿指数のベースラインからの減少量は大きかった。また、プラセボ群の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は男性と比べて女性で大きく減少した。

表 2.7.6.4-22 平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量（PPS）

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

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

夜間多尿指数のシフトテーブルを表 2.7.6.4-23～表 2.7.6.4-25 に示した。

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

性別で層別した場合、男女ともに用量反応関係は認められなかった。

表 2.7.6.4-23 夜間多尿指数のシフトテーブル（全被験者）（PPS）

ベースライン / Week 4	プラセボ N=23				10 µg N=23				25 µg N=22				50 µg N=21				100 µg N=23			
	NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%	
NPI≥33%	8	(36.4)	0	(0.0)	4	(18.2)	0	(0.0)	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
NPI<33%	6	(27.3)	8	(36.4)	6	(27.3)	12	(54.5)	6	(30.0)	11	(55.0)	10	(52.6)	7	(36.8)	16	(76.2)	5	(23.8)

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 30 から引用

表 2.7.6.4-24 夜間多尿指数のシフトテーブル（男性）（PPS）

ベースライン / Week 4	プラセボ N=11				10 µg N=11				25 µg N=11				50 µg N=10				100 µg N=11			
	NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%	
NPI≥33%	5	(45.5)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(18.2)	1	(9.1)	1	(10.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
NPI<33%	1	(9.1)	5	(45.5)	5	(50.0)	3	(30.0)	1	(9.1)	7	(63.6)	5	(50.0)	3	(30.0)	8	(80.0)	2	(20.0)

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 31 から引用

表 2.7.6.4-25 夜間多尿指数のシフトテーブル（女性）（PPS）

ベースライン / Week 4	プラセボ N=12				10 µg N=12				25 µg N=11				50 µg N=11				100 µg N=12			
	NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%		NPI≥33%		NPI<33%	
NPI≥33%	3	(27.3)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
NPI<33%	5	(45.5)	3	(27.3)	1	(8.3)	9	(75.0)	5	(55.6)	4	(44.4)	5	(55.6)	4	(44.4)	8	(72.7)	3	(27.3)

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］ Table 32 から引用

2.9 N-QoL 質問票により評価される夜間頻尿に関連する QOL の推移

N-QoL 質問票により評価された夜間頻尿に関連する QOL の推移を表 2.7.6.4-26 に示した。

夜間頻尿に関連する N-QoL 質問票の尺度である睡眠／活力、悩み／心配、及び総スコアは、全ての投与群でプラセボ群と比べてベースラインから改善した。投与群別では、睡眠／活力、悩み／心配、及び総スコアのベースラインからの変化量は、25 µg 群で最も大きな改善を認めた。

表 2.7.6.4-26 N-QoL 質問票により評価された夜間頻尿に関連する QOL の推移（PPS）

尺度		要約統計量	投与群				
			プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
睡眠/活力	ベースラインからの変化量	N	22	23	22	21	22
		Mean	7.77	10.69	13.26	12.30	8.52
		SD	11.66	15.33	15.46	10.82	12.23
悩み/心配	ベースラインからの変化量	N	22	23	22	21	22
		Mean	6.36	8.99	16.33	10.67	10.15
		SD	19.02	16.91	18.35	19.37	14.00
総スコア	ベースラインからの変化量	N	22	23	22	21	22
		Mean	7.04	9.98	14.78	11.44	9.39
		SD	14.05	14.65	16.28	13.00	11.11

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 33 から引用

2.10 PSQI により評価される睡眠に関連する QOL の推移

PSQI により評価された睡眠に関する QOL の推移を表 2.7.6.4-27 に示した。

睡眠に関連する PSQI のグローバルスコアは、100、50 及び 25 µg 群でプラセボ群と比べてベースラインから改善した。投与群別では、グローバルスコアのベースラインからの変化量は、25 µg 群で最も大きな改善を認めた。

表 2.7.6.4-27 PSQI により評価される睡眠に関連する QOL の推移（PPS）

項目		要約統計量	投与群				
			プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
グローバルスコア	ベースラインからの変化量	N	22	23	21	21	21
		Mean	-1.2	-0.6	-1.5	-1.4	-1.3
		SD	2.0	2.3	2.2	2.5	1.8

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 34 から引用

4.2.5 安全性の結果

4.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

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 回行われた被験者を安全性解析対象集団とした。第 1 投与期では計 116 例、100 μg 群 24 例、50 μg 群 22 例、25 μg 群 22 例、10 μg 群 25 例及びプラセボ群 23 例、第 2 投与期では計 113 例、それぞれ 23、22、22、23 及び 23 例であった。そのうち、111 例が 4 週間の投与を完了した。

4.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.4-28 及び表 2.7.6.4-29 に示した。

第 1 投与期の有害事象の発現率及び発現件数は、100 μg 群 41.7%（10/24 例）12 件、50 μg 群 18.2%（4/22 例）5 件、25 μg 群 13.6%（3/22 例）3 件、10 μg 群 12.0%（3/25 例）5 件、プラセボ群 13.0%（3/23 例）3 件であった。副作用は、10 μg 群及びプラセボ群には認められず、100 μg 群 8.3%（2/24 例）2 件、50 μg 群 9.1%（2/22 例）2 件、25 μg 群 4.5%（1/22 例）1 件であった。

性別でみると、男性の有害事象の発現率及び発現件数は、100 μg 群 25.0%（3/12 例）3 件、50 μg 群 9.1%（1/11 例）2 件、25 μg 群 9.1%（1/11 例）1 件、10 μg 群 7.7%（1/13 例）1 件及びプラセボ群 9.1%（1/11 例）1 件、副作用は 100 μg 群 16.7%（2/12 例）2 件及び 50 μg 群 9.1%（1/11 例）1 件であった。女性の有害事象の発現率及び発現件数は 100 μg 群 58.3%（7/12 例）9 件、50 μg 群 27.3%（3/11 例）3 件、25 μg 群 18.2%（2/11 例）2 件、10 μg 群 16.7%（2/12 例）4 件及びプラセボ群 16.7%（2/12 例）2 件、副作用は 50 及び 25 μg 群で各 9.1%（1/11 例）1 件であった。

第 2 投与期の有害事象の発現率及び発現件数は、100 μg 群 39.1%（9/23 例）10 件、50 μg 群 27.3%（6/22 例）7 件、25 μg 群 27.3%（6/22 例）9 件、10 μg 群 39.1%（9/23 例）9 件及びプラセボ群 43.5%（10/23 例）13 件、副作用は 100 μg 群 4.3%（1/23 例）1 件、50 μg 群 9.1%（2/22 例）2 件、25 μg 群 4.5%（1/22 例）1 件、10 μg 群 13.0%（3/23 例）3 件及びプラセボ群 8.7%（2/23 例）3 件であった。

性別でみると、男性の有害事象の発現率及び発現件数は、100 μg 群 45.5%（5/11 例）6 件、50 μg 群 9.1%（1/11 例）2 件、25 μg 群 36.4%（4/11 例）7 件、10 μg 群 36.4%（4/11 例）4 件及びプラセボ群 27.3%（3/11 例）3 件、副作用は、50 μg 群 9.1%（1/11 例）1 件、25 μg 群 9.1%（1/11 例）1 件及びプラセボ群 18.2%（2/11 例）2 件であった。女性の有害事象の発現率及び発現件数は、100 μg 群 33.3%（4/12 例）4 件、50 μg 群 45.5%（5/11 例）5 件、25 μg 群 18.2%（2/11 例）2 件、10 μg 群 41.7%（5/12 例）5 件及びプラセボ群 58.3%（7/12 例）10 件、副作用は 100 μg 群 8.3%（1/12 例）1 件、50 μg 群 9.1%（1/11 例）1 件、10 μg 群 8.3%（1/12 例）1 件及びプラセボ群 16.7%（2/12 例）3 件であった。

第 1 投与期では、有害事象は男性と比べて女性で多く発現した。有害事象の発現率は男女ともに 100 μg 群で最も高く、その他の投与群では同程度であった。副作用の発現率は男女間で差はなく、また投与群間でも差は認められなかった。

第 2 投与期では、男女間の有害事象の発現率に特記すべき差はなく、デスモプレシン口腔内崩壊錠群間でも同程度であった。プラセボ群では男性と比べて女性で有害事象の発現率が高かった。副副作用の発現率は男女間で差はなく、また投与群間でも差は認められなかった。

死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、第 1 投与期で 100 μg 群 1 例、第 2 投与期でプラセボ群 1 例に認められた。

表 2.7.6.4-28 有害事象の概要（第 1 投与期）（安全性解析対象集団）

		有害事象			副作用		
	N	N	(%)	E	N	(%)	E
全被験者							
プラセボ群	23	3	(13.0)	3	0	(0.0)	0
10 µg	25	3	(12.0)	5	0	(0.0)	0
25 µg	22	3	(13.6)	3	1	(4.5)	1
50 µg	22	4	(18.2)	5	2	(9.1)	2
100 µg	24	10	(41.7)	12	2	(8.3)	2
デスモプレシン	93	20	(21.5)	25	5	(5.4)	5
男性							
プラセボ群	11	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
10 µg	13	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
25 µg	11	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0
50 µg	11	1	(9.1)	2	1	(9.1)	1
100 µg	12	3	(25.0)	3	2	(16.7)	2
デスモプレシン	47	6	(12.8)	7	3	(6.4)	3
女性							
プラセボ群	12	2	(16.7)	2	0	(0.0)	0
10 µg	12	2	(16.7)	4	0	(0.0)	0
25 µg	11	2	(18.2)	2	1	(9.1)	1
50 µg	11	3	(27.3)	3	1	(9.1)	1
100 µg	12	7	(58.3)	9	0	(0.0)	0
デスモプレシン	46	14	(30.4)	18	2	(4.3)	2

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「あり」又は「可能性あり」と判断された有害事象
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 35、44、45 から引用

表 2.7.6.4-29 有害事象の概要（第 2 投与期）（安全性解析対象集団）

		有害事象			副作用		
	N	N	(%)	E	N	(%)	E
全被験者							
プラセボ群	23	10	(43.5)	13	2	(8.7)	3
10 µg	23	9	(39.1)	9	3	(13.0)	3
25 µg	22	6	(27.3)	9	1	(4.5)	1
50 µg	22	6	(27.3)	7	2	(9.1)	2
100 µg	23	9	(39.1)	10	1	(4.3)	1
デスモプレシン	90	30	(33.3)	35	7	(7.8)	7
男性							
プラセボ群	11	3	(27.3)	3	0	(0.0)	0
10 µg	11	4	(36.4)	4	2	(18.2)	2
25 µg	11	4	(36.4)	7	1	(9.1)	1
50 µg	11	1	(9.1)	2	1	(9.1)	1
100 µg	11	5	(45.5)	6	0	(0.0)	0
デスモプレシン	44	14	(31.8)	19	4	(9.1)	4
女性							
プラセボ群	12	7	(58.3)	10	2	(16.7)	3
10 µg	12	5	(41.7)	5	1	(8.3)	1
25 µg	11	2	(18.2)	2	0	(0.0)	0
50 µg	11	5	(45.5)	5	1	(9.1)	1
100 µg	12	4	(33.3)	4	1	(8.3)	1
デスモプレシン	46	16	(34.8)	16	3	(6.5)	3

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「あり」又は「可能性あり」と判断された有害事象
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 36、46、47 から引用

2. 有害事象の発現率

有害事象の発現率を表 2.7.6.4-30～表 2.7.6.4-32 に示した。

第 1 投与期で発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では、「臨床検査」で 100 µg 群 29.2%（7/24 例）7 件、50 µg 群 18.2%（4/22 例）4 件、25 µg 群 4.5%（1/22 例）1 件、10 µg 群 4.0%（1/25 例）2 件及びプラセボ群 4.3%（1/23 例）1 件であった。最も発現率の高かった有害事象は、基本語（PT）別では、血中ナトリウム減少であり、100、50 及び 10 µg 群でそれぞれ 20.8%（5/24 例）5 件、13.6%（3/22 例）3 件及び 4.0%（1/25 例）1 件であった。その他に 2 例以上に発現した有害事象は 100 µg 群の頭痛で、その発現率及び発現件数は 8.3%（2/24 例）2 件であった。

第 2 投与期では発現率の高かった有害事象は、SOC 別では、100 µg 群で「胃腸障害」13.0%（3/23 例）4 件、50 µg 群で「胃腸障害」及び「臨床検査」各 9.1%（2/22 例）2 件、25 µg 群で「感染性および寄生虫症」13.6%（3/22 例）3 件、10 µg 群で「感染症および寄生虫症」17.4%（4/23 例）4 件、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」17.4%（4/23 例）5 件であった。最も発現率の高かった有害事象は鼻

咽頭炎であり、その発現率及び発現件数は 25 μg 群 9.1%（2/22 例）2 件、10 μg 群 4.3%（1/23 例）1 件、プラセボ群 13.0%（3/23 例）4 件であった。その他に 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）2 件のみであった。

背景因子で層別した有害事象の発現率は、性別では 25 μg 群を除き全ての投与群で男性と比べて女性で発現率が高かった。年齢別では、全ての投与群で 55 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上及び 76 歳未満の有害事象発現率に明らかな差は認められなかった。血清 Na 値が 135～140 mEq/L の被験者と比べて 140～145 mEq/L の被験者で高く、夜間多尿指数が 33%未満の被験者と比べて 33%以上の被験者で高かった。既往歴、合併症及び前治療のない被験者と比べて、既往歴、合併症及び前治療のある被験者で高かった。

背景因子で層別した有害事象の発現率について、デスモプレシン口腔内崩壊錠群 4 群とプラセボ群間で特記すべき差は認められなかった。

発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-30 有害事象の発現率（第 1 投与期）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=23 N (%) / E		10 µg N=25 N (%) / E		25 µg N=22 N (%) / E		50 µg N=22 N (%) / E		100 µg N=24 N (%) / E		デスモプレシン N=93 N (%) / E	
有害事象	3	(13.0) / 3	3	(12.0) / 5	3	(13.6) / 3	4	(18.2) / 5	10	(41.7) / 12	20	(21.5) / 25
神経系障害	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	1	(4.5) / 1	2	(8.3) / 2	4	(4.3) / 4
頭痛	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	1	(4.5) / 1	2	(8.3) / 2	4	(4.3) / 4
胃腸障害	1	(4.3) / 1	1	(4.0) / 2	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	2	(8.3) / 2	4	(4.3) / 5
便秘	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
下痢	1	(4.3) / 1	1	(4.0) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.2) / 1	2	(2.2) / 2
悪心	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.2) / 1	1	(1.1) / 1
肛門周囲炎	0	(0.0) / 0	1	(4.0) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 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	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
筋肉痛	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.2) / 1	1	(1.1) / 1
不快感	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.2) / 1	1	(1.1) / 1
臨床検査	1	(4.3) / 1	1	(4.0) / 2	1	(4.5) / 1	4	(18.2) / 4	7	(29.2) / 7	13	(14.0) / 14
血圧上昇	1	(4.3) / 1	1	(4.0) / 1	1	(4.5) / 1	1	(4.5) / 1	1	(4.2) / 1	4	(4.3) / 4
血中ナトリウム減少	0	(0.0) / 0	1	(4.0) / 1	0	(0.0) / 0	3	(13.6) / 3	5	(20.8) / 5	9	(9.7) / 9
残尿量増加	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.2) / 1	1	(1.1) / 1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0) / 0	1	(4.0) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
薬剤誤投与	0	(0.0) / 0	1	(4.0) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 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
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 37 から引用

表 2.7.6.4-31 有害事象の発現率（第 2 投与期）（安全性解析対象集団）（1/3）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=23 N (%) / E		10 µg N=23 N (%) / E		25 µg N=22 N (%) / E		50 µg N=22 N (%) / E		100 µg N=23 N (%) / E		デスモプレシン N=90 N (%) / E	
有害事象	10	(43.5) / 13	9	(39.1) / 9	6	(27.3) / 9	6	(27.3) / 7	9	(39.1) / 10	30	(33.3) / 35
感染症および寄生虫症	4	(17.4) / 5	4	(17.4) / 4	3	(13.6) / 3	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	7	(7.8) / 7
気管支炎	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
膀胱炎	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
鼻咽頭炎	3	(13.0) / 4	1	(4.3) / 1	2	(9.1) / 2	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	3	(3.3) / 3
咽頭炎	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
副鼻腔炎	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
膿創	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
代謝および栄養障害	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
食欲亢進	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
精神障害	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	1	(1.1) / 1
不眠症	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	1	(1.1) / 1
神経系障害	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	2	(9.1) / 2	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	2	(2.2) / 2
頭痛	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	2	(9.1) / 2	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	2	(2.2) / 2
眼障害	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
結膜炎	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
心臓障害	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
動悸	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
血管障害	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
高血圧	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(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	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
咳嗽	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0

表 2.7.6.4-31 有害事象の発現率（第 2 投与期）（安全性解析対象集団）（2/3）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=23 N (%) / E		10 µg N=23 N (%) / E		25 µg N=22 N (%) / E		50 µg N=22 N (%) / E		100 µg N=23 N (%) / E		デスモプレシン N=90 N (%) / E	
胃腸障害	3	(13.0) / 3	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	2	(9.1) / 2	3	(13.0) / 4	5	(5.6) / 6
腹部不快感	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	1	(4.3) / 1	2	(2.2) / 2
腹部膨満	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
下腹部痛	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
上腹部痛	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
便秘	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
下痢	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 2	1	(1.1) / 2
口内炎	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	1	(1.1) / 1
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	3	(13.0) / 3	4	(4.4) / 4
接触性皮膚炎	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	1	(1.1) / 1
そう痒症	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	1	(1.1) / 1
発疹	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	1	(1.1) / 1
全身性そう痒症	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 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	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
背部痛	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.3) / 1	2	(8.7) / 2	1	(4.5) / 1	1	(4.5) / 1	1	(4.3) / 1	5	(5.6) / 5
胸部不快感	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
末梢性浮腫	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	2	(2.2) / 2
口渇	1	(4.3) / 1	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
硬結	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	1	(1.1) / 1

表 2.7.6.4-31 有害事象の発現率（第 2 投与期）（安全性解析対象集団）（3/3）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=23 N (%) / E		10 µg N=23 N (%) / E		25 µg N=22 N (%) / E		50 µg N=22 N (%) / E		100 µg N=23 N (%) / E		デスモプレシン N=90 N (%) / E	
臨床検査	1	(4.3) / 1	1	(4.3) / 1	3	(13.6) / 3	2	(9.1) / 2	1	(4.3) / 1	7	(7.8) / 7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
血中ナトリウム減少	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
肝機能検査異常	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(4.3) / 1	1	(4.3) / 1	1	(4.5) / 1	1	(4.5) / 1	1	(4.3) / 1	4	(4.4) / 4

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
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 38 から引用

表 2.7.6.4-32 背景因子別有害事象の発現率（第 1 投与期及び第 2 投与期）（安全性解析対象集団）

背景因子		プラセボ			10 µg			25 µg			50 µg			100 µg			デスモプレシン		
		N	n (%)		N	n (%)		N	n (%)		N	n (%)		N	n (%)		N	n (%)	
性別	男性	11	3	(27.3)	13	5	(38.5)	11	4	(36.4)	11	1	(9.1)	12	7	(58.3)	47	17	(36.2)
	女性	12	8	(66.7)	12	6	(50.0)	11	3	(27.3)	11	6	(54.5)	12	8	(66.7)	46	23	(50.0)
年齢 (歳)	55 ≤ x ＜ 65	12	8	(66.7)	8	4	(50.0)	10	4	(40.0)	10	3	(30.0)	12	7	(58.3)	40	18	(45.0)
	65 ≤ x ＜ 76	11	3	(27.3)	17	7	(41.2)	12	3	(25.0)	12	4	(33.3)	12	8	(66.7)	53	22	(41.5)
既往歴	No	6	4	(66.7)	8	1	(12.5)	12	3	(25.0)	8	1	(12.5)	12	8	(66.7)	40	13	(32.5)
	Yes	17	7	(41.2)	17	10	(58.8)	10	4	(40.0)	14	6	(42.9)	12	7	(58.3)	53	27	(50.9)
合併症	No	3	3	(100.0)	3	0	(0.0)	2	1	(50.0)	3	0	(0.0)	6	4	(66.7)	14	5	(35.7)
	Yes	20	8	(40.0)	22	11	(50.0)	20	6	(30.0)	19	7	(36.8)	18	11	(61.1)	79	35	(44.3)
前治療薬	No	21	11	(52.4)	25	11	(44.0)	21	6	(28.6)	21	6	(28.6)	23	14	(60.9)	90	37	(41.1)
	Yes	2	0	(0.0)	0	0	(-)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	3	3	(100.0)
前療法	No	23	11	(47.8)	25	11	(44.0)	22	7	(31.8)	22	7	(31.8)	24	15	(62.5)	93	40	(43.0)
	Yes	0	0	(-)	0	0	(-)	0	0	(-)	0	0	(-)	0	0	(-)	0	0	(-)
血清 Na 値 (mEq/L)	135 ≤ x ＜ 140	3	0	(0.0)	5	0	(0.0)	6	2	(33.3)	8	0	(0.0)	5	3	(60.0)	24	5	(20.8)
	140 ≤ x ≤ 145	20	11	(55.0)	20	11	(55.0)	16	5	(31.3)	14	7	(50.0)	19	12	(63.2)	69	35	(50.7)
夜間多尿指数 (%)	33 ≤ x	14	6	(42.9)	12	4	(33.3)	8	4	(50.0)	14	6	(42.9)	17	10	(58.8)	51	24	(47.1)
	x ＜ 33	9	5	(55.6)	13	7	(53.8)	14	3	(21.4)	8	1	(12.5)	7	5	(71.4)	42	16	(38.1)

MedDRA/JVer.20.0
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 39 から引用

4.2.5.3 副作用

副作用の発現率を表 2.7.6.4-33 及び表 2.7.6.4-34 に示した。

第 1 投与期の副作用は、SOC 別では「臨床検査」のみに発現し、その発現率及び発現件数は 100 μg 群 8.3%（2/24 例）2 件、50 μg 群 9.1%（2/22 例）2 件、25 μg 群 4.5%（1/22 例）1 件であった。10 μg 群並びにプラセボ群に副作用は認められなかった。

発現した副作用の発現率及び発現件数は、血中ナトリウム減少が 100 μg 群で 8.3%（2/24 例）2 件及び 50 μg 群で 4.5%（1/22 例）1 件、血圧上昇が 50 及び 25 μg 群で各 4.5%（1/22 例）1 件であった。

第 2 投与期の副作用で発現率の高かった副作用は、SOC 別では、「臨床検査」で 50 μg 群 9.1%（2/22 例）2 件、25 μg 群 4.5%（1/22 例）1 件、100 及び 10 μg 群並びにプラセボ群各 4.3%（1/23 例）1 件であった。

発現した副作用の発現率は、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 50 μg 群で 4.5%（1/22 例）、100 及び 10 μg 群並びにプラセボ群で各 4.3%（1/23 例）、血中ナトリウム減少が 50 μg 群で 4.5%（1/22 例）であった。その他に、25 μg 群で肝機能検査異常が 4.5%（1/22 例）、10 μg 群で食欲亢進及び口渇が各 4.3%（1/23 例）、プラセボ群で動悸及び口渇が各 4.3%（1/23 例）であった。

試験期間中に発現した副作用の重症度は全て軽度であった。

表 2.7.6.4-33 副作用の発現率（第 1 投与期）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=23 N (%) / E		10 µg N=25 N (%) / E		25 µg N=22 N (%) / E		50 µg N=22 N (%) / E		100 µg N=24 N (%) / E		デスモプレシン N=93 N (%) / E	
副作用	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	2	(9.1) / 2	2	(8.3) / 2	5	(5.4) / 5
臨床検査	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	2	(9.1) / 2	2	(8.3) / 2	5	(5.4) / 5
血圧上昇	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	2	(2.2) / 2
血中ナトリウム減少	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	2	(8.3) / 2	3	(3.2) / 3

MedDRA/JVer.20.0
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「あり」又は「可能性あり」と判断された有害事象
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 40 から引用

表 2.7.6.4-34 副作用の発現率（第 2 投与期）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=23 N (%) / E		10 µg N=23 N (%) / E		25 µg N=22 N (%) / E		50 µg N=22 N (%) / E		100 µg N=23 N (%) / E		デスモプレシン N=90 N (%) / E	
副作用	2	(8.7) / 3	3	(13.0) / 3	1	(4.5) / 1	2	(9.1) / 2	1	(4.3) / 1	7	(7.8) / 7
代謝および栄養障害	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
食欲亢進	0	(0.0) / 0	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
心臓障害	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
動悸	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.3) / 1	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
口渇	1	(4.3) / 1	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
臨床検査	1	(4.3) / 1	1	(4.3) / 1	1	(4.5) / 1	2	(9.1) / 2	1	(4.3) / 1	5	(5.6) / 5
血中ナトリウム減少	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
肝機能検査異常	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	0	(0.0) / 0	0	(0.0) / 0	1	(1.1) / 1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(4.3) / 1	1	(4.3) / 1	0	(0.0) / 0	1	(4.5) / 1	1	(4.3) / 1	3	(3.3) / 3

MedDRA/JVer.20.0
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「あり」又は「可能性あり」と判断された有害事象
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 41 から引用

4.2.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。

3. 他の重要な有害事象

3.1 中止に至った有害事象

第 1 投与期で中止に至った有害事象は、100 μg 群の 1 例に発現した中等度の残尿量増加であった。本事象は、水負荷下による事象であり、治験薬との因果関係は否定され、中止により回復した。

第 2 投与期で中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例に発現した軽度の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であった。本事象については、治験薬との因果関係は否定されなかったが、中止により回復した。

3.2 低ナトリウム血症

試験期間中、有害事象として報告された低ナトリウム血症はなかった。血中ナトリウム減少が、第 1 投与期で 100 μg 群 5 例、50 μg 群 3 例、10 μg 群 1 例の計 9 例に、第 2 投与期で 50 μg 群 1 例に有害事象として報告された。

4.2.5.5　臨床検査値

1. 血清 Na 値

血清 Na 値の分布を表 2.7.6.4-35 及び表 2.7.6.4-36 に、血清 Na 値の推移を図 2.7.6.4-9～図 2.7.6.4-12、年齢別血清 Na 値の分布を図 2.7.6.4-13 及び図 2.7.6.4-14 に示した。

血清 Na 値の推移から、全ての投与群で Visit 2 の水負荷下で血清 Na 値は減少した。

第 1 投与期では、100 μg 群の 2 例で血清 Na 値が 130 mEq/L 未満となった。いずれも男性、64 歳であり、臨床的に重要であると判断され、有害事象の血中ナトリウム減少として報告された。1 例は Visit 2 の投与前の発現であり治験薬との因果関係は否定されたが、1 例は Visit 2 の投与後 1 日での発現であり因果関係は否定されなかった。第 2 投与期では、血清 Na 値が 130 mEq/L 未満となった被験者はなかったが、135 mEq/L 未満であった被験者は 2 例であり、その割合は、50 及び 25 μg 群に各 4.5%（1/22 例）であった。いずれも男性、65 歳以上の被験者で、血清 Na 値は 130～135 mEq/L の範囲内であった。

血清 Na 値に関連する有害事象として血中ナトリウム減少が第 1 投与期で 9 例に報告され、3 例を除く 6 例で治験薬との因果関係は否定され、重症度は全て軽度であった。第 2 投与期では 1 例に報告され、治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であった。発現した血中ナトリウム減少は投与終了後に回復した。

表 2.7.6.4-35 血清 Na 値の分布（第 2 投与期）（安全性解析対象集団）

			プラセボ		10 µg		25 µg		50 µg		100 µg		デスモプレシン	
			N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
全被験者			23		23		22		22		23		90	
	x ≥ 135 mEq/L		23	(100.0)	23	(100.0)	21	(95.5)	21	(95.5)	23	(100.0)	88	(97.8)
	x ＜ 135 mEq/L		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.2)
		130 mEq/L ≤ x ＜ 135 mEq/L	0	(-)	0	(-)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(-)	2	(100.0)
		125 mEq/L ≤ x ＜ 130 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
		x ＜ 125 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
男性			11		11		11		11		11		44	
	x ≥135 mEq/L		11	(100.0)	11	(100.0)	10	(90.9)	10	(90.9)	11	(100.0)	42	(95.5)
	x ＜ 135 mEq/L		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(9.1)	0	(0.0)	2	(4.5)
		130 mEq/L ≤ x ＜ 135 mEq/L	0	(-)	0	(-)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(-)	2	(100.0)
		125 mEq/L ≤ x ＜ 130 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
		x ＜ 125 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
女性			12		12		11		11		12		46	
	x ≥ 135 mEq/L		12	(100.0)	12	(100.0)	11	(100.0)	11	(100.0)	12	(100.0)	46	(100.0)
	x ＜ 135 mEq/L		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		130 mEq/L ≤ x ＜ 135 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
		125 mEq/L ≤ x ＜ 130 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
		x ＜ 125 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)

N：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 42 から引用

表 2.7.6.4-36 年齢別血清 Na 値の分布（第 2 投与期）（安全性解析対象集団）

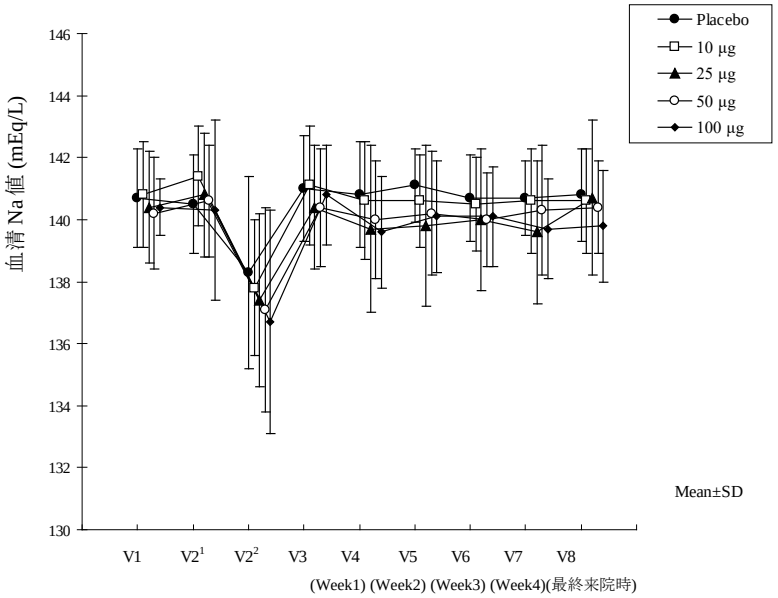
			プラセボ		10 µg		25 µg		50 µg		100 µg		デスモプレシン	
			N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
65 歳未満			12		8		10		10		11		39	
	x ≥ 135 mEq/L		12	(100.0)	8	(100.0)	10	(100.0)	10	(100.0)	11	(100.0)	39	(100.0)
	x ＜ 135 mEq/L		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		130 mEq/L ≥ x ＜ 135 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
		125 mEq/L ≥ x ＜ 130 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
		x ＜ 125 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
65 歳以上			11		15		12		12		12		51	
	x ≥ 135 mEq/L		11	(100.0)	15	(100.0)	11	(91.7)	11	(91.7)	12	(100.0)	49	(96.1)
	x ＜ 135 mEq/L		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(3.9)
		130 mEq/L ≥ x ＜ 135 mEq/L	0	(-)	0	(-)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(-)	2	(100.0)
		125 mEq/L ≥ x ＜ 130 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
		x ＜ 125 mEq/L	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)

N：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Table 43 から引用

表 2.7.6.4-37 血清 Na 値 130 mEq/L 未満の被験者の推移

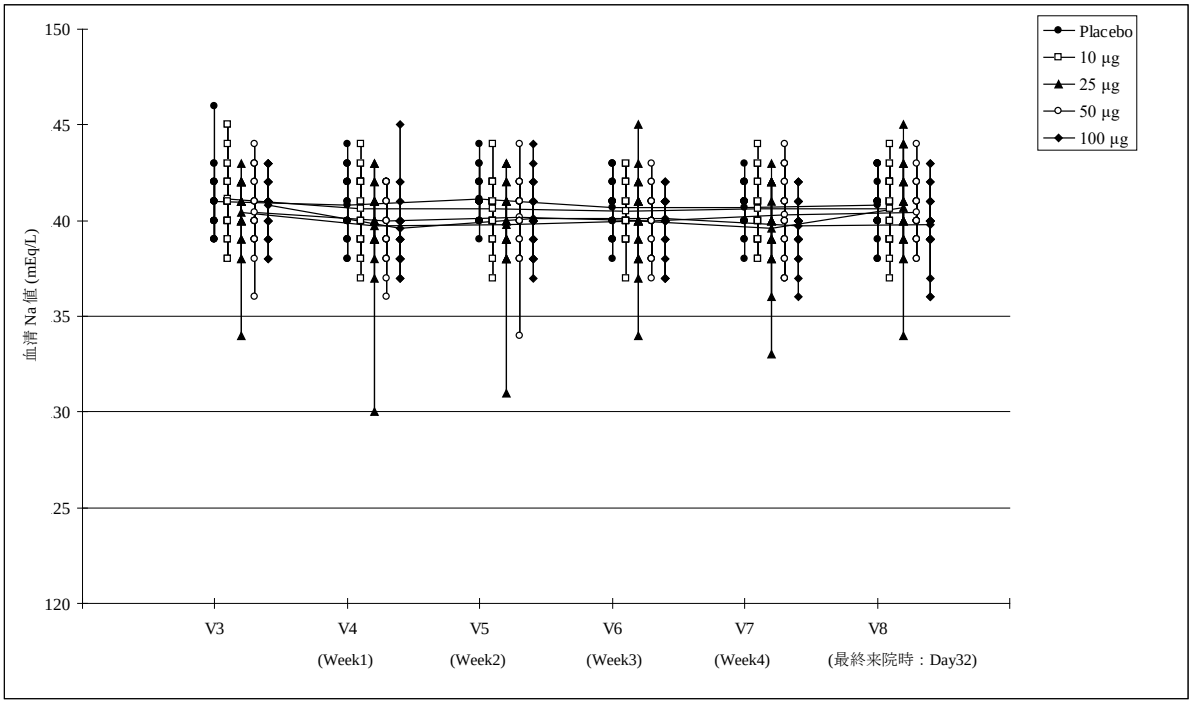
投与群	被験者番号	性別	年齢	Visit 1	Visit 2 (Day -1 又は Day 1 朝)	Visit 2 (退院時)	Visit 3 Day 4-6	Visit 4 Week 1	Visit 5 Week 2	Visit 6 Week 3	Visit 7 Week 4	Visit 8 Day 32	追加
100 µg	[redacted]	男性	6[redacted]	139	128	137	138	140	140	137	141	142	137
100 µg	[redacted]	男性	6[redacted]	139	140	129	139	137	138	137	138	140	

［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］EOT Table 10.2.16 から引用



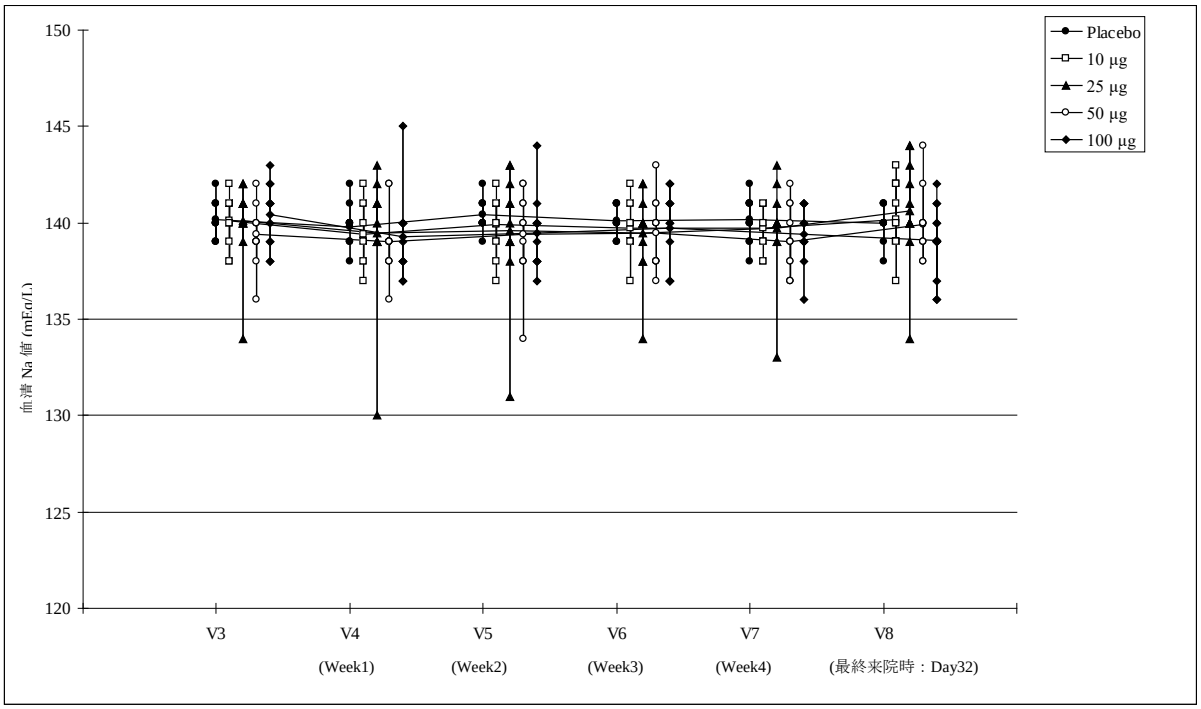
1 (Day -1 又は Day 1 の朝)
2 (退院前)
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 9 から引用

図 2.7.6.4-9　血清 Na 値の推移（全被験者）（安全性解析対象集団）



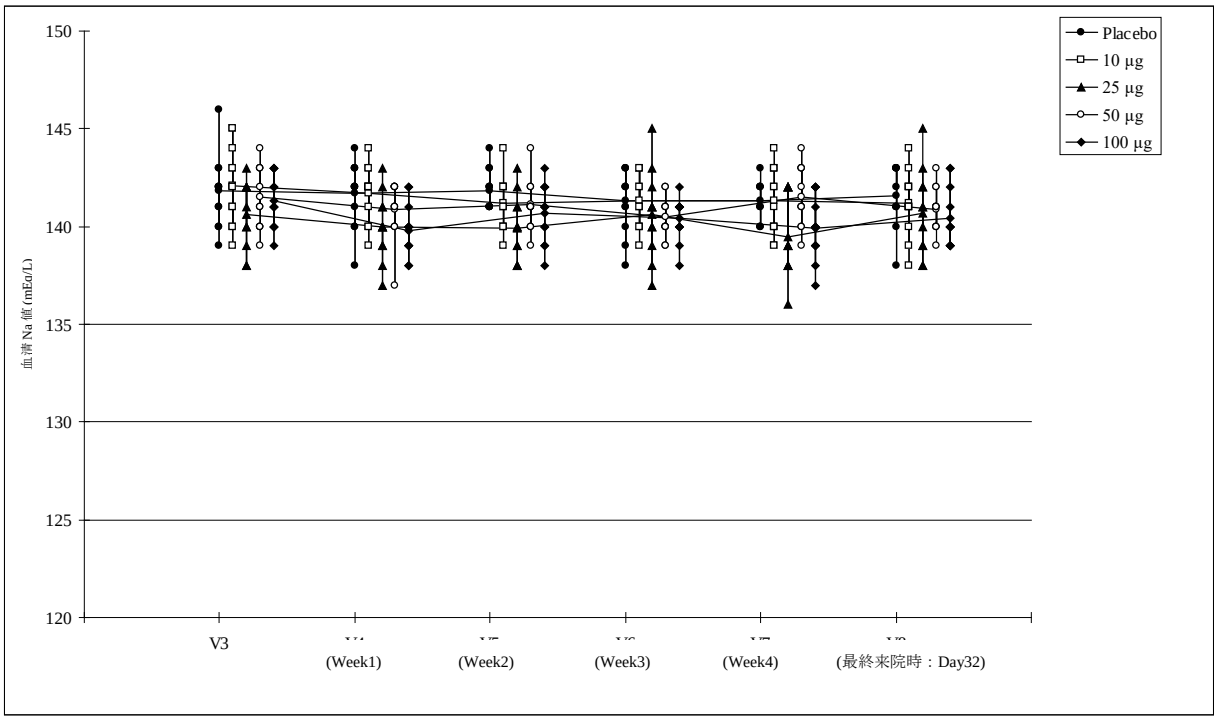
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 10 から引用

図 2.7.6.4-10　血清 Na 値の推移（全被験者）（安全性解析対象集団）



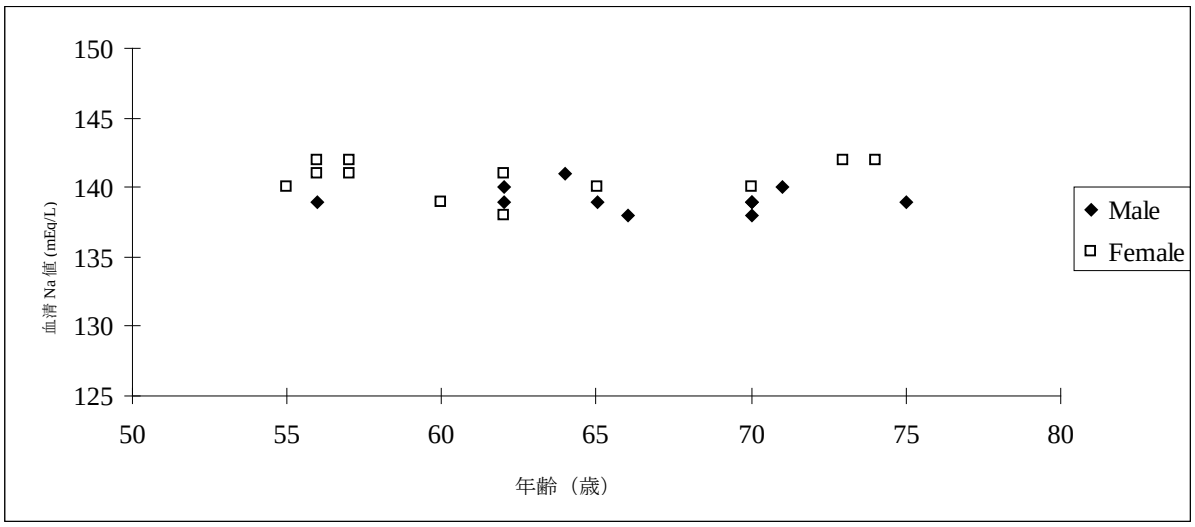
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 11 から引用

図 2.7.6.4-11 血清 Na 値の推移（男性）（安全性解析対象集団）



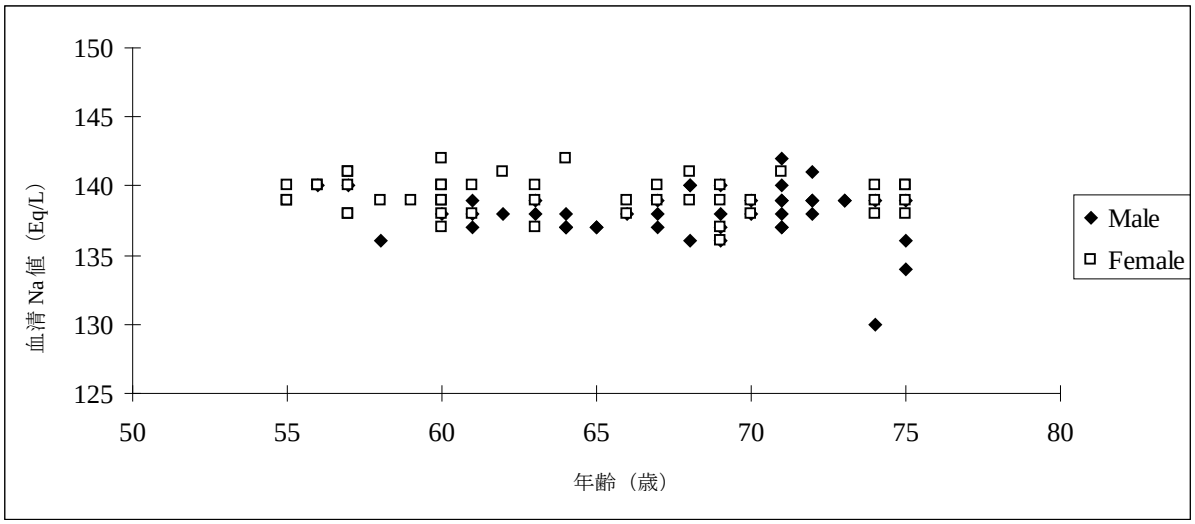
［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 12 から引用

図 2.7.6.4-12 血清 Na 値の推移（女性）（安全性解析対象集団）



［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 13 から引用

図 2.7.6.4-13 年齢別血清 Na 値の分布（全被験者：プラセボ群）（安全性解析対象集団）



［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］Figure 13 から引用

図 2.7.6.4-14 年齢別血清 Na 値の分布（全被験者：デスモプレシン口腔内崩壊錠群）（安全性解析対象集団）

3. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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、投与群間で臨床的に意味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として、第 1 投与期では、血中ナトリウム減少が 100 μg 群 5 例、50 μg 群 3 例及び 10 μg 群 1 例に、残尿量増加が 100 μg 群 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 100 μg 群 2 例及び 50 μg 群 1 例に報告された血中ナトリウム減少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、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が全ての投与群の各 1 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 25 μg 群の 1 例、血中ナトリウム減少が 50 μg 群の 1 例、肝機能検査異常が 25 μg 群の 1 例に報告されたが、いずれも重症度は軽度であった。そのうち、25 μg 群の脳性ナトリウム利尿ペプチド及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除く有害事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

4. バイタルサイン及び身体的所見

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。関連する有害事象として、第 1 投与期で、血圧上昇が全ての投与群の各 1 例に報告されたが、いずれも重症度は軽度であった。50 及び 25 μg 群の各 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

4.2.6 結論

55 歳以上 76 歳未満の高齢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、10 μg 又はプラセボを第 1 投与期では単回投与し、第 2 投与期では 4 週間投与し、4 用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠の用量反応関係を探索し、有効性及び安全性を検討した。

第 1 投与期では、単回投与後の全被検者の作用持続時間（尿浸透圧>200 mOsm/kg を示す時間）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。全ての投与群でプラセボ群と比べて作用持続時間は長く、100、50 及び 25 μg 群で有意に作用持続時間は延長した。性別で層別した作用持続時間も男女ともに用量反応関係が認められ、男性では 100 及び 50 μg 群、女性では 100、50 及び 25 μg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に延長した。また、投与から効果終了までの AUC_{osm}、$AUC_{urine\ prod}$ 及び尿排泄速度<0.12 mL/kg/分を示す時間（最大 12 時間）も用量反応関係が認められ、投与量の増加に伴って増加又は延長した。100、50 及び 25 μg 群の女性の AUC_{osm} は男性と比べて高値であり、薬力学的効果に対する性差が明らかとなった。

第 2 投与期では、投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数は、投与量の増加に伴ってベースラインから –1.007～–1.624 回減少し、用量反応関係が認められた。全ての投与群でプラセボ群と比べて平均夜間排尿回数は減少し、100、50 及び 25 μg 群では統計学的に有意に減少した。また、平均夜間排尿回数は投与後 1 週時点から投与量の増加に伴って減少し、投与後 2 週時点から投与後 4 週時点まで減少量は一定であり、夜間排尿回数の減少は維持された。性別で層別した夜間排尿回数は男女ともに全ての評価時点で減少し、男性では用量反応関係が認められた。また、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、夜間排尿回数の減少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方が減少量は大きく、性差が認められた。作用持続時間と夜間排尿回数との関係では、作用持続時間の延長に伴って夜間排尿回数は有意に減少し、相関が見られた。

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は投与量の増加に伴って減少した。また、性別で層別した場合も用量反応関係は認められた。夜間頻尿に関する 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。

100、50 及び 25 μg 群で、男性では有効性評価項目に対する明らかな用量反応関係が認められ、特に 50 μg 群以上で効果が高かった。女性では、10 μg 群及びプラセボ群と比べて、25 μg 群以上で優れた改善効果が認められ、男性より低用量で改善効果を示した。

安全性については、試験期間を通してデスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性及び忍容性は良好であった。第 1 投与期の有害事象の発現率及び発現件数は、100 μg 群 41.7%（10/24 例）12 件、50 μg 群 18.2%（4/22 例）5 件、25 μg 群 13.6%（3/22 例）3 件、10 μg 群 12.0%（3/25 例）5 件、プラセボ群 13.0%（3/23 例）3 件に発現した。副作用は、10 μg 群及びプラセボ群には認められず、100 μg 群 8.3%（2/24 例）2 件、50 μg 群 9.1%（2/22 例）2 件、25 μg 群 4.5%（1/22 例）1 件であった。

最も発現率の高かった有害事象は血中ナトリウム減少であり、その発現率及び発現件数は 100、50 及び 10 μg 群でそれぞれ 20.8%（5/24 例）5 件、13.6%（3/22 例）3 件及び 4.0%（1/25 例）1 件であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった血中ナトリウム減少は 100 μg 群で 8.3%（2/24 例）2 件及び 50 μg 群で 4.5%（1/22 例）1 件であった。

第 2 投与期の有害事象の発現率及び発現件数は、100 μg 群 39.1%（9/23 例）10 件、50 μg 群 27.3%（6/22 例）7 件、25 μg 群 27.3%（6/22 例）9 件、10 μg 群 39.1%（9/23 例）9 件及びプラセボ群 43.5%（10/23 例）13 件、副作用は 100 μg 群 4.3%（1/23 例）1 件、50 μg 群 9.1%（2/22 例）2 件、25 μg 群 4.5%（1/22 例）1 件、10 μg 群 13.0%（3/23 例）3 件及びプラセボ群 8.7%（2/23 例）3 件であった。最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎であった。治験薬との因果関係が否定されなかった副作用のうち、血中ナトリウム減少は、50 μg 群で 4.5%（1/22 例）1 件に発現した。

第 1 投与期の有害事象の発現率は、100 μg 群を除くデスモプレシン口腔内崩壊錠群でプラセボ群と同程度であった。第 2 投与期の有害事象の発現率は、全ての投与群で同程度であった。副作用の発現率は、第 1 投与期及び第 2 投与期ともに全ての投与群で同程度であった。死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、第 1 投与期で 100 μg 群 1 例、第 2 投与期でプラセボ群 1 例に認められたがいずれの有害事象も軽度であった。ほとんどの有害事象は治験薬との因果関係が否定された。

第 2 投与期では、男女間の有害事象の発現率に特記すべき差はなく、デスモプレシン口腔内崩壊錠群間でも同程度であった。プラセボ群では男性と比べて女性で有害事象の発現率が高かった。副作用の発現率は男女間で差はなく、また投与群間でも差は認められなかった。

背景因子で層別した有害事象の発現率について、デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 群とプラセボ群間で特記すべき差は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

本試験では、デスモプレシン口腔内崩壊錠は、高齢夜間頻尿患者に対し薬力学及び臨床評価項目に関して用量反応関係を示した。作用持続時間と夜間排尿回数の減少に有意な相関が認められ、デスモプレシン口腔内崩壊錠のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、デスモプレシンに対する腎感受性の性差が明らかとなり、男性では 50 μg 群以上で、女性では 25 μg 群以上で効果が高かった。試験期間を通して、デスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性及び忍容性は良好であった。

4.2.7 参考文献

(1) Ferring Pharmaceuticals A/S. ‘NOCTUPUS – MALE’ Desmopressin (Minirin® Oral Treatment of Nocturia in Men. A phase III study, starting with an open label dose-titration followed by a one-week washout period. Thereafter a three-week period with double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group treatment with the optimal dose. Clinical Study Report.

(2) Ferring Pharmaceuticals A/S. ‘NOCTUPUS – FEMALE’ Desmopressin (Minirin®) Oral Treatment of Nocturia in Women. A phase III study, starting with an open label dose-titration followed by a one week

washout period. Thereafter a three-week period with double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group treatment with the optimal dose. Clinical Study Report.

(3) Ferring Pharmaceuticals A/S. 'NOCTUPUS' Desmopressin (Minirin®) Oral Treatment of Nocturia in Adults. A Phase IIIB trial starting with screening week, an open label dose titration, one week of washout, and a three-week, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel study with optimal dose of treatment or placebo. Clinical Study Report.

(4) フェリング・ファーマ株式会社．2.7.6.4 デスモプレシン口腔内崩壊錠 240 μg とデスモプレシン錠 200 μg 2 錠の単回投与時の相対的生物学的利用率を検討する非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験．申請資料概要デスモプレシン酢酸塩水和物ミニリンメルト OD 錠 120 μg、同 240 μg. 2012 年 1 月（情報公開資料）

(5) フェリング・ファーマ株式会社．2.7.6.10 水負荷を行った非喫煙健康成人男性及び女性を対象に、3 用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠を単回投与による抗利尿効果及び薬物動態を検討する第 I 相、クロスオーバー試験．申請資料概要デスモプレシン酢酸塩水和物ミニリンメルト OD 錠 120 μg、同 240 μg．2012 年 1 月（情報公開資料）

(6) フェリング・ファーマ株式会社．2.7.6.16 夜尿症患者におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）的検討．申請資料概要デスモプレシン酢酸塩水和物ミニリンメルト OD 錠 120 μg、同 240 μg．2012 年 1 月（情報公開資料）

5　国内後期第Ⅱ相試験［000029 試験：参考資料 5.3.5.1-2］

標題：成人女性夜間頻尿患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠の異なる 2 用量を 12 週間投与した際における有効性及び安全性を検討するための無作為化多施設共同並行群間プラセボ対照二重盲検比較試験

5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項目	内容

試験の目的	主目的
	• 女性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際の平均夜間排尿回数における有効性をプラセボを対照として検討する
	副次目的
	• 女性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の、以下の効果発現時期及び有効性をプラセボを対照として検討する：
	  • 就眠後第一排尿までの平均時間
	  • 平均夜間排尿回数
	  • 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測定される睡眠障害に対する効果を評価する
	• 夜間頻尿特異的 QOL 質問票（N-QoL）により評価される生活の質（QOL）に対する影響を評価する
	• 女性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の安全性及び忍容性プロファイルを検討する

開発のフェーズ	後期第Ⅱ相
試験デザイン	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 試験デザインの概要を図 2.7.6.5-1 に示した。 試験実施前に試験参加への同意を文書により取得した。 全ての被験者に、試験期間中（前観察期間を含む）は、特に夜間（夕食後から翌朝まで）は水分摂取を制限し、就寝前に排尿し、膀胱を空にするよう指導した。 Visit 1 は Visit 2 の 21 日前から 4 日前までに実施した。Visit 1 と Visit 2 の間は「前観察期」とし、治験薬は投与しなかった。Visit 2 の直前の連続する 3 日間で、被験者は自宅で排尿－睡眠日誌を記録した。

項目	内容
	前観察期の結果より適格であった被験者を、Visit 2 でデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群（以下、25 μg 群）、デスモプレシン口腔内崩壊錠 10 μg 群（以下、10 μg 群）、プラセボ群のいずれかに割付けた。 治験薬は、年齢（65 歳未満・65 歳以上）を層別因子として、無作為に割付けた。各被験者は 12 週間の投与期間中、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を服薬した。 Visit 2（Day1）の夜から投与を開始し、以降は Visit 3（Day 4）、Visit 4（Week 1）、Visit 5（Week 2）、Visit 6（Week 4）、Visit 7（Week 8）及び Visit 8（Week 12）の 6 回の Visit を規定した。 被験者は自宅で、各規定 Visit（Visit 3 及び Visit 5 を除く）の直前の連続する 3 日間について排尿－睡眠日誌に排尿状況及び睡眠状況を記録した。さらに、Visit 2（Day1）及び Visit 8（Week 12）において QOL への影響を評価するため、N-QoL 質問票に記録した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 血清 Na 値が治験期間中、125 mEq/L 以下になった場合、治験薬の投与は中止し、速やかに治験を中止し、重篤な有害事象として報告した。
対象	成人女性夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の女性 3) 前観察期間中に実施する連続する 3 日間の排尿－睡眠日誌において、毎晩 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者 4) 試験期間中の避妊に対して同意を取得している患者 (2) 除外基準 1) 以下の疾患のいずれか症状が認められる患者 • 間質性膀胱炎（IC） • 過活動膀胱（OAB） 前観察期間中の 3 日間で実施する排尿－睡眠日誌において、1 日 6 回を超える昼間排尿、1 日 1 回以上の尿意切迫感、1 日 1 回以上の切迫性尿失禁に該当する患者 • 重度の腹圧性尿失禁 2) 心因性又は習慣的多飲症（24 時間尿量>2.8 L）を合併している患者 3) 尿閉が認められる患者、又は尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量>150 mL の患者 4) 悪性腫瘍を合併している患者

項目	内容
	5) 泌尿器系の悪性腫瘍（例：膀胱癌、尿路上皮癌、腎臓癌）の既往歴を有する患者又は悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌は除く）の寛解状態が 5 年以下の患者 6) 泌尿器－生殖器系病変の合併症（例：症状発現のある感染症あるいは膀胱・尿路結石、新生物）を有する患者 7) 神経因性排尿筋過活動の合併症を有する患者 8) 心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者（BNP>100 pg/mL） 9) コントロール不良の高血圧を合併している患者（収縮期血圧≥160 mmHg 又は拡張期血圧≥100 mmHg） 10) コントロール不良の糖尿病を合併している患者〔HbA1c≥6.9%（NGSP[注)]）〕注）NGSP: HbA1c の国際標準単位 11) 肝胆道疾患を合併している患者 • AST>80 U/L（基準値上限の 2 倍）又は ALT>90 U/L（基準値上限の 2 倍）の患者 • 総ビリルビン値>1.5 mg/dL の患者 12) 腎機能不全を合併している患者 • 血清クレアチニン値が基準値上限を超える患者（>0.82 mg/dL） • eGFR（糸球体ろ過量推算値）<50 mL/min の患者 13) 低ナトリウム血症を合併している患者 • 血清 Na 値<135 mEq/L の患者 14) 中枢性尿崩症（CDI）又は腎性尿崩症（NDI）を合併している患者 15) 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 16) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併している患者 17) 過去にデスモプレシンの投与を受けた患者 18) 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 19) 併用禁止薬の投与が必要な患者 20) 妊娠・授乳中又は臨床試験期間中に妊娠を計画する患者（妊娠検査は、閉経前及び閉経前後の全ての女性に実施した。報告された最終月経日から 12 ヵ月を超えて無月経が続いている場合は閉経後の状態にあるという十分な証拠になり、妊娠検査は不要とした。） 21) アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 22) 規則正しい夜間の睡眠を妨げる恐れがある仕事又はライフスタイルの患者（例：交代勤務従業員） 23) 試験への参加が困難と思われる精神状態、意思決定能力の欠如、認知症又は言語障害を有する患者。又は、その他の理由により、治験責任（分担）医師に試験への参加が不適切と判断された患者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。

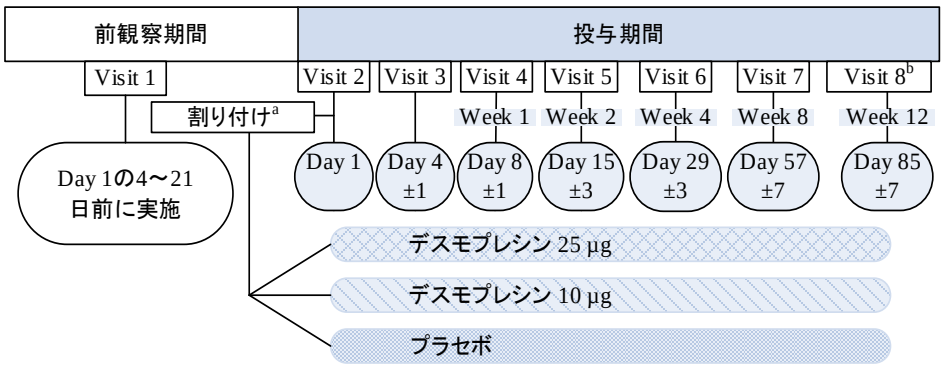
項目	内容
	• ループ利尿薬〔フロセミド（ラシックス®、オイテンシン®）、トラセミド（ルプラック®）、エタクリン酸（エデクリル®）〕 • ロペラミド（ロペミン®） • バソプレシン V2 受容体拮抗薬：モザバプタン（フィズリン®）、トルバプタン（サムスカ®） • 合成バソプレシン：Lypressin（日本未承認）、バソプレシン（ピトレシン®） • 他の治験薬 他に分類される利尿薬〔チアジド系（フルイトラン®）、トリアムテレン（トリテレン®）、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）、インダパミド（ナトリックス®）〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。 試験期間中は、夜間頻尿及び睡眠障害に対する新たな治療は開始しないこととした。
被験者数	目標被験者数：165 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 群（以下、25 µg 群）55 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 10 µg 群（以下、10 µg 群）55 例 プラセボ群 55 例 被験者数の設定根拠： 検出力の算定には、多変量正規分布を仮定して 1,000 回のシミュレーションを実施した。シミュレーションは、1 週後、4 週後、8 週後、12 週後におけるベースラインからの夜間排尿回数の減少量をデスモプレシン 25 µg とプラセボの 2 群比較、1 群あたり n 症例に対して、以下の想定で実施した。 治療効果（デスモプレシンとプラセボのベースラインからの平均夜間排尿回数の減少量の差）を全ての各 Visit（1 週後、4 週後、8 週後、12 週後）時点で 0.5 回とする。 それぞれの Visit におけるベースラインからの変化量における残差成分（誤差）の共分散行列を以下のとおりとする（［FE992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］より推定）。 $\begin{pmatrix} 0.72 & 0.56 & 0.52 & 0.51 \\ & 0.84 & 0.65 & 0.62 \\ & & 0.87 & 0.70 \\ & & & 0.89 \end{pmatrix}$ 3 ヵ月間の脱落率は 13%と推定（FE992026 CS40 試験［FE992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］より推定）。 検出力約 90%を得るために必要な症例数は、1 群 55 例である。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 10 µg、25 µg プラセボ口腔内崩壊錠

項目	内容
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 日本の女性夜間頻尿患者の治療において、低ナトリウム血症のリスクを最小化し、かつ臨床的に意義のある有効性を得る至適用量を見出すため、低用量のデスモプレシン（10 及び 25 μg）による検討を行うこととした。 国内で実施した FE 992026 CS36 試験の結果では、平均夜間排尿回数を指標に考えると、女性は 25 及び 50 μg において、プラセボに対して有意差を認め、25 μg で有効性はプラトーに達していることが示唆された［FE992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。海外の FE 992026 CS29 試験、FE 992026 CS40 試験の結果でも女性における平均夜間排尿回数の減少量は、25 μg でプラセボに対して有意差が得られており、女性では 25 μg で有効性は期待できると考えられた［FE992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］、［FE992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］。 安全性では、これら低用量のデスモプレシンでは、血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となる高度の低ナトリウム血症は認められなかった。FE 992026 CS36 試験の水負荷条件下における第 1 投与期では、有害事象として報告された血中ナトリウム減少の発現率は、25 μg で 0%、50 μg で 18.2%、100 μg で 25.0%であり、50 μg 以上で血清 Na 値が減少する傾向が認められた［FE992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。しかし、水負荷を実施せずに 4 週間投与した第 2 投与期では、特に注意すべき有害事象は認められず、いずれの用量も安全性に問題はなかった。海外の FE 992026 CS29 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した女性被験者の割合は、25 μg で 6%、50 μg で 13%、100 μg で 15%と、50 μg 以上で高かった［FE992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。FE 992026 CS40 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した被験者の割合は、プラセボで 0%、25 μg で 2%と、両群で大きな差は見られず、25 μg の忍容性は良好と考えられた［FE992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］。 以上より、後期第Ⅱ相試験の女性に対する上限用量は有効性、安全性の観点から 25 μg が適切と考えられ、10 μg を最低用量としてプラセボとの比較を行い、至適用量を検討することが妥当と考えられた。
投与期間	12 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 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（排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、各 Visit での平均夜間排尿回数は、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。） 2) 副次評価項目

項目	内容
	• 投与 12 週間の就眠後第一排尿までの時間におけるベースラインからの変化量（就眠後第一排尿までの時間とは、本人が睡眠をとるつもりで就寝し、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間と定義し、排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。） • 投与 12 週間の 33%反応例の割合（33%反応例の割合とは、ベースラインと比較して平均夜間排尿回数減少率が 33%以上となる被験者の割合と定義し、排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 12 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（排尿－睡眠日誌により評価した横断的解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の就眠後第一排尿までの時間におけるベースラインからの変化量（排尿－睡眠日誌により評価した横断的解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 33%反応例の割合（排尿－睡眠日誌により評価した横断的解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化（睡眠評価尺度により評価した。） • 投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化〔夜間頻尿特異的 QOL 質問票（N-QoL 質問票）により評価した。〕 (2) 安全性 • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常 • 試験期間中における血清 Na 値の推移で評価される低ナトリウム血症の発現
評価スケジュール	表 2.7.6.5-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 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この 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）投与に基づいて行った。 2) 最大の解析対象集団（FAS）

項目	内容
	無作為割付けされ、投与されて、投与開始後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた全ての被験者をこの FAS に含めた。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。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、無作為に割付けされ投与されたが、治験実施計画書からの重大な逸脱の結果除外された者を除く、全ての被験者からのデータと定義した。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、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含めた。特に、不適格であったが、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の場合、このデータは安全性解析対象集団に含めた。解析はいずれも実際の投与に基づいて行った。 (2) 有効性 1) 主要評価項目 主要評価項目は、投与 12 週間における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、反復測定の共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。ANCOVA の従属変数は平均夜間排尿回数の変化量であり、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群（25、10 μg、プラセボ）、Visit（1、4、8、12 週後）と無作為化の層別因子とした年齢（65 歳未満・65 歳以上）を分類変数による要因（説明変数）として解析した。 主要評価項目の解析は、FAS を基にして行い、下記 2 種類の感度分析を行った。 • PPS を使用した解析 • 上記に記述した ANCOVA モデルに、Visit と投与群の交互作用項も含めた解析 多重性については、階層法（Step-down 法）により調整を行った。すなわち、25 μg 群がプラセボに対して統計学的に有意に優れている場合にのみ、10 μg 群のプラセボに対する有意差検定を行った（有意水準 5%の両側検定）。 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。 2) 副次評価項目 全ての副次評価項目は、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。ANCOVA 解析では、ベースライン値を共変量とし、投与群（25、10 μg、プラセボ）、Visit（1、4、8、12 週後）と無作為化した層別因子である年齢（65 歳未満・65 歳以上）を分類変数による要因（説明変数）として、更に Visit と投与群の交互作用項も含めて解析した。 それぞれの Visit における横断的な ANCOVA 解析では、ベースラインからの変化量に関して、ベースライン値を共変量として調整し、投与群（25、10 μg、プラセボ）と無作為化した層別因子である年齢（65 歳未満・65 歳以上）を分類変数による要因（説明変数）として解析した。

項目	内容
	レスポンダー分類の縦断的な解析では一般化推定方程式（GEE）を用い、横断的な解析では上述の説明変数を用いたロジスティック回帰分析を行った。 全ての有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした。 (3) 安全性 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての試験期間で実施した。安全性解析対象集団のデータは投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mEq/L 以下、126～129 mEq/L、130～134 mEq/L、135 mEq/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	[redacted] 他 計 36 名
実施医療機関	日本、[redacted] 他 計 36 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2012 年 9 月 28 日 最終の被験者の検査・観察終了日：2013 年 6 月 20 日



a：適格性基準を満たす被験者を、Visit 2 において 3 群に割付けた。治験薬は、12 週間の投与期間中、毎晩睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に服薬した。
b：各被験者の最終 Visit は投与開始 12 週後とした。ただし、中止となる被験者は、中止の判断がされた後、可能な限り速やかに来院させ、最終評価を実施した。
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Figure 5.1-1 から引用

図 2.7.6.5-1　試験デザイン

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール

評価	前観察期	投与期						
Visit (V)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8[b]
Week (W)	-	W 1			W2	W4	W8	W12
Day	[a]	1	4±1	8±1	15±3	29±3	57±7	85±7
同意取得 [c]	X							
選択／除外基準	X	X						
無作為化割付		X						
治験薬の処方		X		X	X	X	X	
治験薬の服薬・残薬確認				X	X	X	X	X
患者背景	X							
病歴	X							
身体的所見	X							X
体重	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X							
血圧、脈拍 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X							
妊娠診断テスト（尿検査）[e]	X							X
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査 [f]	X	X				X	X	X
血清 Na 値 [g]	X	X	X	X	X	X	X	X
排尿－睡眠日誌の配布 [h]	X		X		X	X	X	
排尿－睡眠日誌の回収		X		X		X	X	X
N-QoL 質問票		X						X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X

a：治験薬割付の 21 日前から 4 日前までに実施した。
b：試験を中止した場合、可能な限り速やかに試験終了時の検査及び観察のため、被験者に来院を依頼することとした。
c：試験に関する全ての手順は、被験者が同意文書に署名を行った後に開始した。
d：血圧、脈拍は、5 分間の安静後、座位にて測定した。
e：全ての閉経前及び閉経前後の被験者に実施した。
f：空腹時採血にて測定した（スクリーニング検査の Visit 1 採血を除く）。
g：スクリーニング時点の血清 Na 値が≥135 mEq/L であること。また、試験期間中に血清 Na 値が≤125 mEq/L を示した場合、速やかに中止することとした。
h：被験者は規定 Visit の直前に自宅で連続 3 日間の排尿－睡眠日誌を記録した。
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 5.4-1 から引用

5.2 結果の要約

5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

235 例がスクリーニングを実施し、57 例（24%）がスクリーニングから脱落したため、178 例を無作為に割付けた。その内訳は、25 µg 群 53 例、10 µg 群 63 例、プラセボ群 62 例であった。162 例（91%）が試験を完了し、16 例（9%）が中止した。主な中止理由は、被験者による中止の申し出であった。

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳

	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

5.2.2 解析したデータセット

無作為割付けされた 178 例を ITT 解析対象集団とし、そのうち投与開始後の有効性評価のない 4 例を除く 174 例（98%）を FAS に採用した。治験実施計画書からの重大な逸脱は、25 µg 群 1 例（OAB に関する除外基準に抵触）、プラセボ群 1 例（Week 1 後の服薬率が 70.6%）に認められた。治験実施計画書からの除外基準に抵触し、重大な逸脱に該当する 25 µg 群 1 例を除く 173 例（97%）を PPS に採用した。また、177 例（99%）を安全性解析対象集団とした。

5.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.5-4 に、ベースラインの排尿パラメータを表 2.7.6.5-5 に示した。

本試験は女性で構成され、FAS 174 例の平均年齢（平均値±SD）は 57.1±12.7 歳、65 歳未満が全体の 70%（121/174 例）であった。平均身長は 1.56 m、平均体重は 53.8 kg、平均 BMI は 22.1 kg/m^2 であった。人口統計学的データ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。

ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.29 回で、夜間排尿回数区分は、2 回が最も多く 61%であった。就眠後第一排尿までの平均時間は 158 分、平均夜間尿量は 543 mL であった。平均夜間多尿指数は 35.3%で、夜間多尿指数区分が 33%以上の夜間多尿に該当する被験者の割合は 56%であった。ベースラインの排尿パラメータも、全ての投与群で同程度であった。

表 2.7.6.5-4 人口統計学的データ（FAS）

	プラセボ N=59	10 μg N=62	25 μg N=53	計 N=174
年齢 (歳)				
N	59	62	53	174
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)				
N	59	62	53	174
Mean	53	53.4	55.1	53.8
SD	8.96	8.82	11.7	9.81
BMI (kg/m^2)				
N	59	62	53	174
Mean	21.7	21.8	23	22.1
SD	3.43	3.63	4.94	4.03
身長 (m)				
N	59	62	53	174
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
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 7.4-1 から引用

表 2.7.6.5-5　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）

	プラセボ N=59	10µg N=62	25µg N=53	計 N=174
平均夜間排尿回数 (回)				
N	59	62	53	174
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)				
N	59	62	53	174
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)				
N	59	62	53	174
Mean	155	163	154	158
SD	43.8	46.3	39	43.3
平均夜間尿量 (mL)				
N	59	62	53	174
Mean	542	543	543	543
SD	175	216	224	204
平均 24 時間尿量 (mL)				
N	59	62	53	174
Mean	1566	1550	1529	1549
SD	416	431	420	420
平均夜間多尿指数 (%)				
N	59	62	53	174
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

5.2.4 有効性の結果

5.2.4.1 主要評価項目

1. 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

FAS を対象とした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 2.7.6.5-6 に示した。PPS を対象とした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感度分析の結果を図 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-7 に示した。平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量に投与群と Visit の交互作用を含めた解析の結果を表 2.7.6.5-8 に示した。

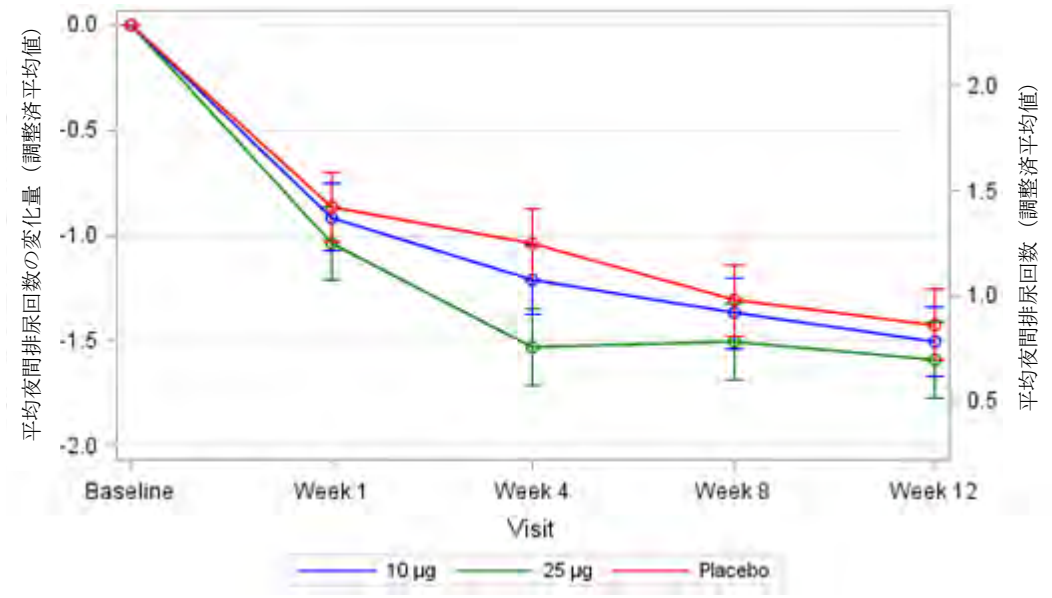
FAS を対象とした投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、25 μg 群–1.37 回、10 μg 群–1.25 回、プラセボ群–1.17 回であり、全ての投与群で平均夜間排尿回数はベースラインから減少し、25 μg 群で最も大きく減少した。プラセボ群との投与群間差は、25 μg 群–0.21 回〔95%CI（–0.42,0.01）〕、10 μg 群–0.09 回〔95%CI（–0.29,0.12）〕であり、25 μg 群では、プラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった（ANCOVA、p=0.0593）。

表 2.7.6.5-6 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）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
10 μg	-1.25	-0.09	(-0.29,0.12)	0.4057
25 μg	-1.37	-0.21	(-0.42,0.01)	0.0593
プラセボ	-1.17			

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共分散分析（ANCOVA）
投与 12 週間の調整済み絶対平均値：10 μg=1.036、25 μg=0.918、プラセボ=1.［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 9.1-1 から引用

感度分析として、PPS を対象に投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量について同様に解析した結果、プラセボ群との投与群間差は、25 μg 群–0.23 回〔95%CI（–0.44,–0.02）〕、10 μg 群–0.09 回〔95%CI（–0.30,0.11）〕であり、25 μg 群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0361）。一方、10 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（ANCOVA、p=0.3850）。



［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Figure 9.1-1 から引用

図 2.7.6.5-2　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感度分析（PPS）

表 2.7.6.5-7　投与 12 週間 [a] 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（PPS）

		プラセボ群との比較 [b]		
	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
10 µg	-1.25	-0.09	(-0.30,0.11)	0.3850
25 µg	-1.39	-0.23	(-0.44,-0.02)	0.0361
プラセボ	-1.16			

a：Week 1、4、8 及び 12 のベースラインからの変化量について反復測定の ANCOVA を用いた縦断的解析
b：ベースラインの平均排尿回数と年齢区分（<65、≥65 歳）で調整
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 9.1-2 から引用

ANCOVA モデルに投与群と Visit の交互作用を含めた解析を FAS で実施した結果、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（調整済み平均値）は、25 µg 群–1.50 回、プラセボ群–1.05 回、プラセボ群との投与群間差は、–0.45 回〔95%CI（–0.70,–0.21）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0004）。その他の時点では統計学的な有意差はなかったが、投与後 8 週時点で–1.47 回、12 週時点で–1.56 回の変化を認めた。

表 2.7.6.5-8　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week1					
10 μg	62	-0.91	-0.04	(-0.28,0.20)	0.7247
25 μg	53	-1.03	-0.16	(-0.41,0.09)	0.2047
プラセボ	59	-0.87			
Week4					
10 μg	60	-1.20	-0.15	(-0.39,0.08)	0.2005
25 μg	51	-1.50	-0.45	(-0.70,-0.21)	0.0004
プラセボ	57	-1.05			
Week8					
10 μg	58	-1.38	-0.09	(-0.32,0.15)	0.4733
25 μg	50	-1.47	-0.18	(-0.43,0.06)	0.1473
プラセボ	55	-1.29			
Week12					
10 μg	58	-1.52	-0.11	(-0.34,0.13)	0.3842
25 μg	49	-1.56	-0.15	(-0.39,0.10)	0.2470
プラセボ	55	-1.41			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 9.1-3 から引用

5.2.4.2 副次評価項目

1. 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

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、25 µg 群 143.73 分、プラセボ群との投与群間差は 30.38 分〔95%CI（–2.84,63.60）〕であり、プラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった（ANCOVA、p=0.0728）［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

PPS を対象とした投与 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を表 2.7.6.5-9 に示した。

PPS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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た。プラセボ群との投与群間差は、25 µg 群 33.33 分〔95%CI（0.09,66.57）〕、10 µg 群 16.98 分〔95%CI（–14.92,48.88）〕であり、25 µg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認めた（ANCOVA、p=0.0494）。

表 2.7.6.5-9　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（PPS）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
10 µg	130.42	16.98	(-14.92,48.88)	0.2949
25 µg	146.77	33.33	(0.09,66.57)	0.0494
プラセボ	113.44			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 9.2-1 から引用

2. 投与 12 週間の 33%反応例の割合

投与 12 週間の 33%反応例の割合を表 2.7.6.5-10、投与群と Visit の交互作用を含む 33%反応例の割合を表 2.7.6.5-11 に示した。

投与 12 週間のいずれかの Visit で、平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の割合は、25 μg 群 96%、10 μg 群 94%、プラセボ群 86%であった。ベースライン値を共変量としたロジスティックモデルにより推定したプラセボ群に対するオッズ比は、25 μg 群 2.48〔95%CI（1.04,5.89）〕、10 μg 群 1.35〔95%CI（0.64,2.83）〕であり、25 μg 群で統計学的に有意であった（p=0.04）。

表 2.7.6.5-10 33%反応例の割合（未調整）（FAS）

	プラセボ	10 μg	25 μg
	N=59	N=62	N=53
	N (%)	N (%)	N (%)
ベースライン後の全 Visit			
No	27 (46%)	31 (50%)	21 (40%)
Yes	32 (54%)	31 (50%)	32 (60%)
計	59 (100%)	62 (100%)	53 (100%)
ベースライン後のいずれかの Visit			
No	8 (14%)	4 (6%)	2 (4%)
Yes	51 (86%)	58 (94%)	51 (96%)
計	59 (100%)	62 (100%)	53 (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 9.2-2 から引用

表 2.7.6.5-11 33%反応例の割合（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）

		プラセボ群との比較			
	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果					
10 μg	0.82	4.46	1.35	(0.64,2.83)	0.4281
25 μg	0.89	8.19	2.48	(1.04,5.89)	0.0400
プラセボ	0.77	3.31			

ベースライン値を共変量、投与群、Visit 及び年齢区分（無作為化した層別因子）を要因とし、GEE を用いた従属変数 33%反応例の反復測定ロジスティック回帰分析及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 9.2-3 から引用

3. 投与後 1、4、8 及び 12 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（横断的解析）

平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量の横断的解析結果を表 2.7.6.5-12 に示した。

投与 1、4、8 及び 12 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の横断的解析の結果は、主要評価項目の ANCOVA モデルに投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の結果と同様であった。

FAS を対象とした 25 µg 群の投与後 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は–1.50 回で、プラセボ群–1.04 回との投与群間差は–0.46 回〔95%CI（–0.71,–0.22）〕であり、統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0003）。その他の時点では統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群は、投与後 8 週時点で–1.49 回、12 週時点で–1.57 回の変化を認めた。

表 2.7.6.5-12 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

				プラセボ群との比較		
		N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較						
Week 1						
	10 µg	62	-0.90	-0.02	(-0.26,0.22)	0.8549
	25 µg	53	-1.04	-0.15	(-0.40,0.09)	0.2186
	プラセボ	59	-0.88			
Week 4						
	10 µg	60	-1.21	-0.17	(-0.41,0.06)	0.1506
	25 µg	51	-1.50	-0.46	(-0.71,-0.22)	0.0003
	プラセボ	57	-1.04			
Week 8						
	10 µg	58	-1.37	-0.07	(-0.31,0.17)	0.5598
	25 µg	50	-1.49	-0.19	(-0.43,0.06)	0.1339
	プラセボ	55	-1.30			
Week 12						
	10 µg	58	-1.51	-0.09	(-0.33,0.15)	0.4592
	25 µg	49	-1.57	-0.14	(-0.39,0.11)	0.2583
	プラセボ	55	-1.42			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.7 から引用

4. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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（横断的解析）

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の横断的解析結果を表 2.7.6.5-13 に示した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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の横断的解析の結果、ANCOVA モデルに投与群と Visit の交互作用を含めた解析の結果と同様であった。

FAS を対象とした 25 μg 群の投与後 4 週時点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 154.32 分で、プラセボ群 98.69 分と比較して 55.63 分〔95%CI（18.47,92.79）〕延長し、統計学的に有意な延長を認めた（ANCOVA、p=0.0036）。その他の時点では統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群は、投与後 8 週時点で 164.22 分、12 週時点で 159.57 分の延長を認めた。

表 2.7.6.5-13 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（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
10 μg	62	90.03	5.03	(-30.90,40.96)	0.7826
25 μg	53	98.22	13.23	(-24.02,50.48)	0.4842
プラセボ	59	84.99			
Week 4					
10 μg	60	126.05	27.36	(-8.56,63.27)	0.1345
25 μg	51	154.32	55.63	(18.47,92.79)	0.0036
プラセボ	57	98.69			
Week 8					
10 μg	58	150.30	23.36	(-15.93,62.66)	0.2421
25 μg	50	164.22	37.28	(-3.27,77.83)	0.0713
プラセボ	55	126.94			
Week 12					
10 μg	58	156.28	9.64	(-31.21,50.48)	0.6418
25 μg	49	159.57	12.93	(-29.45,55.31)	0.5477
プラセボ	55	146.64			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.9 から引用

5. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 33%反応例の割合（横断的解析）

33%反応例の割合の横断的解析結果を表 2.7.6.5-14 に示した

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 33%反応例の割合の横断的解析の結果、FAS を対象とした 25 及び 10 μg 群の各時点の 33%反応例の割合は、プラセボ群と比べて高かった。プラセボ群に対する 25 μg 群のオッズ比に統計学的な有意差はなかったが、投与後 4 週時点で 2.55〔95%CI（0.89,7.27）〕、8 週時点で 2.30〔95%CI（0.66,7.97）〕、12 週時点で 3.87〔95%CI（0.92,16.32）〕であった。

PPS を対象とした投与後 4 週時点の 33%反応例の割合について、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 3.13 であり、統計学的に有意であった（F 検定、p=0.0433）。その他の時点では統計学的な有意差はなかった［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

表 2.7.6.5-14 33%反応例の割合（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較				
			Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較							
Week 1							
	10 μg	62	0.58	1.40	0.93	(0.44,1.97)	0.8486
	25 μg	53	0.72	2.53	1.68	(0.74,3.79)	0.2147
	プラセボ	59	0.60	1.51			
Week 4							
	10 μg	60	0.83	5.03	1.67	(0.66,4.23)	0.2811
	25 μg	51	0.88	7.68	2.55	(0.89,7.27)	0.0807
	プラセボ	57	0.75	3.02			
Week 8							
	10 μg	58	0.89	8.48	1.62	(0.53,4.94)	0.3962
	25 μg	50	0.92	12.02	2.30	(0.66,7.97)	0.1898
	プラセボ	55	0.84	5.23			
Week 12							
	10 μg	58	0.91	10.02	1.96	(0.62,6.17)	0.2526
	25 μg	49	0.95	19.84	3.87	(0.92,16.32)	0.0652
	プラセボ	55	0.84	5.12			

投与群及び年齢区分（無作為化の層別因子）を主効果、ベースラインの平均夜間排尿回数を共変量としたロジスティック回帰モデル、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.11 から引用

6. 投与後 1、4、8 及び 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

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 2.7.6.5-15 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、25 μg 群–197.2 mL、10 μg 群–191.2 mL、プラセボ群–136.8 mL であり、全ての投与群で平均夜間尿量は減少した。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、いずれの投与群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0041 及び p=0.0071）。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.5-15 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（FAS）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
10 μg	-191.2	-54.41	(-93.82,-15.00)	0.0071
25 μg	-197.2	-60.36	(-101.32,-19.41)	0.0041
プラセボ	-136.8			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 9.2-4 から引用

投与後 1、4、8 及び 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の横断的解析結果を表 2.7.6.5-16 に示した。

平均夜間尿量は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、25 及び 10 μg 群の平均夜間尿量はプラセボ群と比較して大きく減少した。

25 μg 群の投与後 1 及び 4 週時点の平均夜間尿量のベースラインからの変化量はそれぞれ–174.3 及び–203.3 mL であり、プラセボ群の–98.54 及び–127.0 mL と比較して、それぞれ–75.74 mL〔95%CI（–127.82,–23.66）〕及び–76.35 mL〔95%CI（–121.50,–31.21）〕減少し、統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0046、p=0.0010）。投与後 8 及び 12 週時点でプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群は、投与後 8 週時点で–199.8 mL、12 週時点で–210.9 mL の減少を認めた。

表 2.7.6.5-16 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

				プラセボ群との比較		
		N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較						
Week 1						
	10 μg	62	-155.1	-56.51	(-106.64,-6.39)	0.0274
	25 μg	53	-174.3	-75.74	(-127.82,-23.66)	0.0046
	プラセボ	59	-98.54			
Week 4						
	10 μg	60	-184.3	-57.37	(-100.75,-13.98)	0.0099
	25 μg	51	-203.3	-76.35	(-121.50,-31.21)	0.0010
	プラセボ	57	-127.0			
Week 8						
	10 μg	58	-204.2	-53.39	(-101.09,-5.68)	0.0285
	25 μg	50	-199.8	-48.93	(-98.36,0.50)	0.0523
	プラセボ	55	-150.8			
Week 12						
	10 μg	58	-213.1	-48.07	(-97.58,1.44)	0.0570
	25 μg	49	-210.9	-45.92	(-97.55,5.71)	0.0809
	プラセボ	55	-165.0			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.13 から引用

7. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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

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 2.7.6.5-17 に示した

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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、いずれの投与群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0034 及び p=0.0028）。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.5-17 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（FAS）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
10 μg	-10.02	-3.54	(-5.85,-1.24)	0.0028
25 μg	-10.08	-3.61	(-6.00,-1.21)	0.0034
プラセボ	-6.47			

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分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 9.2-5 から引用

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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の横断的解析結果を表 2.7.6.5-18 に示した。

平均夜間多尿指数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、全ての評価時点で 25 及び 10 µg 群の平均夜間多尿指数はプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。

25 µg 群の投与後 1、4、8 及び 12 週時点の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量はそれぞれ–8.35、–10.73、–10.44 及び–11.05、プラセボ群の–4.44、–6.58、–6.69 及び–7.87 と比較して、それぞれ–3.90〔95%CI（–6.81,–0.99）〕、–4.15〔95%CI（–6.90,–1.40）〕、–3.74〔95%CI（–6.67,–0.81）〕及び–3.17〔95%CI（–6.07,–0.28）〕減少し、統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0089、p=0.0034、p=0.0127 及び p=0.0316）。

表 2.7.6.5-18 平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

				プラセボ群との比較		
		N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較						
Week 1						
	10 µg	62	-7.90	-3.45	(-6.25,-0.65)	0.0160
	25 µg	53	-8.35	-3.90	(-6.81,-0.99)	0.0089
	プラセボ	59	-4.44			
Week 4						
	10 µg	60	-10.00	-3.42	(-6.07,-0.78)	0.0116
	25 µg	51	-10.73	-4.15	(-6.90,-1.40)	0.0034
	プラセボ	57	-6.58			
Week 8						
	10 µg	58	-11.08	-4.38	(-7.21,-1.56)	0.0026
	25 µg	50	-10.44	-3.74	(-6.67,-0.81)	0.0127
	プラセボ	55	-6.69			
Week 12						
	10 µg	58	-10.97	-3.09	(-5.87,-0.32)	0.0291
	25 µg	49	-11.05	-3.17	(-6.07,-0.28)	0.0316
	プラセボ	55	-7.87			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.17 から引用

8. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化量の横断的解析結果を表 2.7.6.5-19～表 2.7.6.5-21 に示した。

投与後 1、4、8 及び 12 週点の睡眠評価尺度 Q1：“あなたは今どのように感じていますか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、25 及び 10 µg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群は、プラセボ群と比べて投与後 4 週時点で 0.29、8 週時点で 0.40、12 週時点で 0.30 の改善を認めた。

また、投与 12 週間の睡眠評価尺度 Q1：“あなたは今どのように感じていますか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、25 及び 10 µg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］

表 2.7.6.5-19 睡眠評価尺度 Q1（あなたは今どのように感じていますか?）のベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
10 µg	62	0.43	0.15	(-0.24,0.55)	0.4433
25 µg	53	0.20	-0.07	(-0.48,0.34)	0.7374
プラセボ	59	0.27			
Week 4					
10 µg	60	0.74	0.41	(-0.08,0.90)	0.1012
25 µg	51	0.62	0.29	(-0.22,0.81)	0.2558
プラセボ	57	0.33			
Week 8					
10 µg	58	0.68	0.20	(-0.34,0.74)	0.4698
25 µg	50	0.88	0.40	(-0.16,0.97)	0.1559
プラセボ	55	0.48			
Week 12					
10 µg	58	0.96	0.34	(-0.23,0.92)	0.2413
25 µg	49	0.92	0.30	(-0.30,0.90)	0.3208
プラセボ	55	0.61			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.23 から引用

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠評価尺度 Q2：“目覚めの良さはいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、25 µg 群の投与後 4 及び 8 週時点で 0.58 及び 0.60 改善し、統計学的に有意な改善を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0232、p=0.0341）。投与後 12 週時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意差はなかったが、25 µg 群は、プラセボ群と比べて投与後 12 週時点で 0.50 の改善を認めた。

投与 12 週間の睡眠評価尺度 Q2：“目覚めの良さはいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、25 及び 10 µg 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

表 2.7.6.5-20 睡眠評価尺度 Q2（目覚めの良さはいかがでしたか?）のベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
10 µg	62	0.50	0.14	(-0.30,0.58)	0.5306
25 µg	53	0.16	-0.20	(-0.66,0.26)	0.3937
プラセボ	59	0.36			
Week 4					
10 µg	60	0.75	0.51	(0.02,0.99)	0.0396
25 µg	51	0.82	0.58	(0.08,1.09)	0.0232
プラセボ	57	0.24			
Week 8					
10 µg	58	0.74	0.27	(-0.26,0.80)	0.3107
25 µg	50	1.07	0.60	(0.05,1.15)	0.0341
プラセボ	55	0.47			
Week 12					
10 µg	58	0.89	0.37	(-0.21,0.95)	0.2117
25 µg	49	1.02	0.50	(-0.11,1.10)	0.1077
プラセボ	55	0.52			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.23 から引用

投与後 1、4、8 及び 12 週点の睡眠評価尺度 Q3：“昨夜の寝心地はいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、25 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群は、プラセボ群と比べて投与後 4 週時点で 0.39、8 週時点で 0.51、12 週時点で 0.35 の改善を認めた。

10 µg 群では、プラセボ群と比べて投与 4 週時点で Q2 で 0.51、Q3 で 0.58 改善し、統計学的に有意な差を認めた（ANCOVA、p=0.0396、p=0.0234）。

投与 12 週間の睡眠評価尺度 Q3：“昨夜の寝心地はいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、25 及び 10 µg 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

表 2.7.6.5-21 睡眠評価尺度 Q3（昨夜の寝心地はいかがでしたか?）のベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
10 µg	62	0.57	0.23	(-0.21,0.67)	0.3067
25 µg	53	0.47	0.13	(-0.33,0.59)	0.5712
プラセボ	59	0.34			
Week 4					
10 µg	60	1.09	0.58	(0.08,1.09)	0.0234
25 µg	51	0.90	0.39	(-0.14,0.91)	0.1453
プラセボ	57	0.51			
Week 8					
10 µg	58	1.02	0.24	(-0.29,0.78)	0.3690
25 µg	50	1.29	0.51	(-0.05,1.06)	0.0718
プラセボ	55	0.78			
Week 12					
10 µg	58	1.22	0.38	(-0.17,0.93)	0.1743
25 µg	49	1.20	0.35	(-0.22,0.92)	0.2228
プラセボ	55	0.84			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Table 6.2.23 から引用

9. 投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化

FAS を対象とした投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する N-QoL スコア（睡眠／活力、悩み／心配、全般的な日常生活の障害、総スコア）におけるベースラインからの変化について、25 及び 10 µg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。

PPS を対象とした投与後 12 週時点の N-QoL スコアのうち睡眠／活力におけるベースラインからの変化について、25 µg 群は 19.98 で、プラセボ群 13.44 との間に統計学的に有意な差を認めた（平均変化量の投与群間差は 6.54、ANCOVA、p=0.0272）［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］。

5.2.5 安全性の結果

5.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

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 回行われた被験者 177 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、25 µg 群 53 例、10 µg 群 63 例、プラセボ群 61 例であった。

治験薬を 1 日 1 回 12 週間投与した。25 µg 群で 12 週間投与された被験者は 92%（49/53 例）、10 µg 群 92%（58/63）、プラセボ群 89%（55/62 例）であった。

5.2.5.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.5-22、有害事象の発現率を表 2.7.6.5-23 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、25 µg 群で 42%（22/53 例）36 件、10 µg 群で 30%（19/63 例）26 件、プラセボ群で 34%（21/61 例）30 件であった。副作用は、それぞれ 6%（3/53 例）6 件、2%（1/63 例）1 件及び 10%（6/61 例）6 件、中止に至った有害事象は、それぞれ 2%（1/53 例）1 件、3%（2/63 例）2 件及び 2%（1/61 例）1 件であった。死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-22 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=61		10 µg N=63		25 µg N=53		デスモプレシン N=116	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
有害事象	21 (34%)	30	19 (30%)	26	22 (42%)	36	41 (35%)	62
死亡	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
重篤な有害事象	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
中止に至った有害事象	1 (2%)	1	2 (3%)	2	1 (2%)	1	3 (3%)	3
高度の有害事象	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
副作用	6 (10%)	6	1 (2%)	1	3 (6%)	6	4 (3%)	7

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
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 10.1-1 から引用

発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では「感染症および寄生虫症」で 25 µg 群 21%（11/53 例）13 件、10 µg 群 14%（9/63 例）9 件及びプラセボ群 16%（10/61 例）12 件、次いで「臨床検査」でそれぞれ 8%（4/53 例）8 件、8%（5/63 例）5 件及び 13%（8/61 例）8 件であった。

最も発現率の高かった有害事象は、基本語（PT）別では鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現率及び発現件数は、25 μg 群 13%（7/53 例）7 件、10 μg 群 6%（4/63 例）4 件、プラセボ群 11%（7/61 例）8 件であった。その他に発現率が 3%以上であった有害事象は、25 μg 群では膀胱炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、10 μg 群では口渇及び血圧上昇、プラセボ群では脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、回転性めまい及び膀胱炎であった。発現した有害事象の重症度は、全て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。

表 2.7.6.5-23 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（1/2）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=61 N (%)	E	10 µg N=63 N (%)	E	25 µg N=53 N (%)	E	デスモプレシン N=116 N (%)	E
有害事象	21 (34%)	30	19 (30%)	26	22 (42%)	36	41 (35%)	62
耳および迷路障害	3 (5%)	3	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
回転性めまい	2 (3%)	2	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
内耳の炎症	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
眼障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
角膜障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
胃腸障害	2 (3%)	2	4 (6%)	4	3 (6%)	4	7 (6%)	8
下痢	1 (2%)	1	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (2%)	2
腹部不快感	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
便秘	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
腸炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
心窩部不快感	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
歯周炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
口内炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
舌苔	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0%)	0	2 (3%)	2	1 (2%)	1	3 (3%)	3
口渇	0 (0%)	0	2 (3%)	2	0 (0%)	0	2 (2%)	2
末梢性浮腫	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
肝胆道系障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
脂肪肝	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
免疫系障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
季節性アレルギー	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
感染症および寄生虫症	10 (16%)	12	9 (14%)	9	11 (21%)	13	20 (17%)	22
鼻咽頭炎	7 (11%)	8	4 (6%)	4	7 (13%)	7	11 (9%)	11
膀胱炎	2 (3%)	2	1 (2%)	1	2 (4%)	3	3 (3%)	4
胃腸炎	1 (2%)	1	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (2%)	2
気管支炎	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
膿痂疹	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
インフルエンザ	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
口腔ヘルペス	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
中耳炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
鼻炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (2%)	1	1 (2%)	3	1 (2%)	1	2 (2%)	4
挫傷	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
過量投与	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
引っかき傷	0 (0%)	0	1 (2%)	2	0 (0%)	0	1 (<1%)	2

表 2.7.6.5-23 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（2/2）

MedDRA	プラセボ		10 µg		25 µg		デスモプレシン	
SOC	N=61		N=63		N=53		N=116	
PT	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
臨床検査	8 (13%)	8	5 (8%)	5	4 (8%)	8	9 (8%)	13
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	4 (7%)	4	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2%)	1	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (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%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
血圧上昇	0 (0%)	0	2 (3%)	2	0 (0%)	0	2 (2%)	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (2%)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
尿中血陽性	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
肝機能検査異常	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
尿中蛋白陽性	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
体重増加	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
代謝および栄養障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
低血糖症	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
四肢痛	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
腱炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
神経系障害	1 (2%)	1	2 (3%)	2	1 (2%)	2	3 (3%)	4
頭痛	1 (2%)	1	2 (3%)	2	1 (2%)	1	3 (3%)	3
傾眠	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
精神障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
不眠症	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
月経障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (2%)	2
皮脂欠乏性湿疹	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
日光皮膚炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
血管障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
高血圧	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1

MedDRA/J Ver.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
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 10.2-1 から引用

5.2.5.3 副作用

副作用の発現率を表 2.7.6.5-24 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、その発現率及び発現件数は 25 μg 群 6%（3/53 例）6 件、10 μg 群 2%（1/63 例）1 件及びプラセボ群 5%（3/61 例）3 件であった。

発現率が 3%以上であった副作用は、25 及び 10 μg 群では認められず、プラセボ群では脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であった。25 μg 群の 1 例に発現した中等度のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加を除き、全ての副作用の重症度は軽度であった。

表 2.7.6.5-24 副作用の発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA	プラセボ		10 μg		25 μg		デスモプレシン	
SOC	N=61		N=63		N=53		N=116	
PT	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
副作用	6 (10%)	6	1 (2%)	1	3 (6%)	6	4 (3%)	7
耳および迷路障害	2 (3%)	2	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
内耳の炎症	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
回転性めまい	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
胃腸障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
下痢	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
臨床検査	3 (5%)	3	1 (2%)	1	3 (6%)	6	4 (3%)	7
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (3%)	2	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
血圧上昇	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
尿中血陽性	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
肝機能検査異常	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1

MedDRA/J Ver.20.0
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「否定できない」と判断された有害事象
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 10.2-2 から引用

5.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

試験期間の重篤な有害事象はなかった。

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.5-25 に示した。

中止に至った有害事象は、25 μg 群で腱炎、10 μg 群で膀胱炎及び血圧上昇、プラセボ群で脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であった。このうち、10 μg 群に発現した血圧上昇は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.5-25 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=61 N (%)	E	10 μg N=63 N (%)	E	25 μg N=53 N (%)	E	デスモプレシン N=116 N (%)	E
中止に至った有害事象	1 (2%)	1	2 (3%)	2	1 (2%)	1	3 (3%)	3
感染症および寄生虫症	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
膀胱炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
臨床検査	1 (2%)	1	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
血圧上昇	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
腱炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1

MedDRA/J Ver.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
［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Table 10.4-1 から引用

2. 低ナトリウム血症

試験期間中、有害事象として報告された低ナトリウム血症は認められなかった。また、血中ナトリウム減少が、25 μg 群 1 例に有害事象として報告された。本事象を発現した被験者の年齢は 61 歳、治験薬との因果関係は否定されなかった。試験を継続し回復は見られなかったが重症度は軽度であった。

血中ナトリウム減少を発現した被験者の血清 Na 値の推移を表 2.7.6.5-27 に示した。

5.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

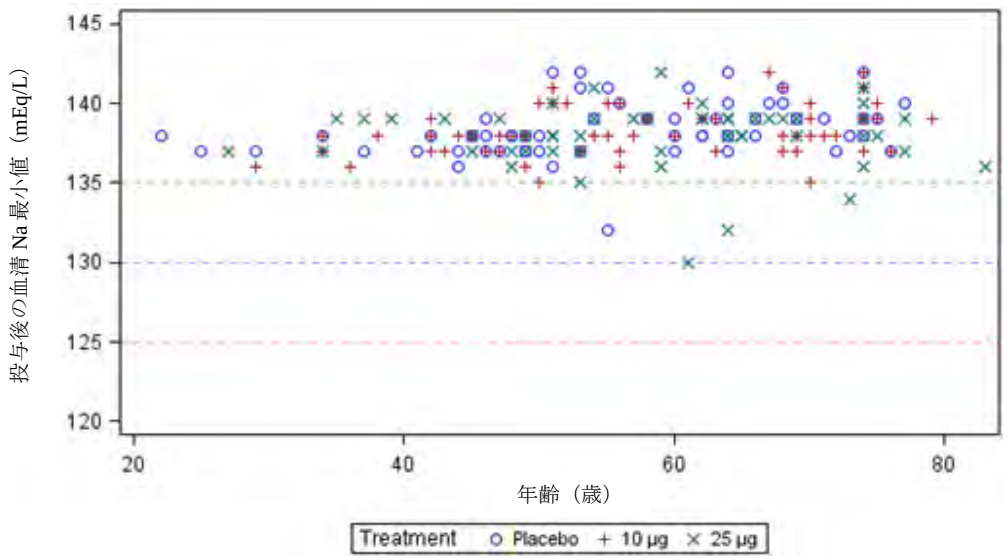
血清 Na 値の分布を表 2.7.6.5-26 に示した。

投与後の血清 Na 値が 130 mEq/L 未満であった被験者はいずれの投与群でも認められなかった。投与後の血清 Na 値が 131～134 mEq/L であった被験者の割合は、25 μg 群 6%（3/53 例）及びプラセボ群 2%（1/61 例）であった。血清 Na 値に関連する有害事象として、血中ナトリウム減少が 25 μg 群の 1 例に報告された（5.2.5.4 項）。中止に至る血中ナトリウム減少又は低ナトリウム血症は認められなかった。また、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。

表 2.7.6.5-26 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）

	プラセボ	10 µg	25 µg	デスモプレシン
	N=61	N=63	N=53	N=116
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ベースライン				
≤125	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
130-134	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
≥135	61 (100%)	63 (100%)	53 (100%)	116 (100%)
計	61 (100%)	63 (100%)	53 (100%)	116 (100%)
ベースライン後の Visit				
≤125	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
130-134	1 (2%)	0 (0%)	3 (6%)	3 (3%)
≥135	60 (98%)	63 (100%)	50 (94%)	113 (97%)
計	61 (100%)	63 (100%)	53 (100%)	116 (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 10.6-1 から引用



［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］Figure 10.6-1 から引用

図 2.7.6.5-3 投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.5-27 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少が報告された被験者、血清 Na 値 130 mEq/L 以下が認められた被験者の血清 Na 値の推移

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	スクリーニング	ベースライン	Day 4	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
25 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	6[redacted]	138	141	134	130	132			

［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］EOT Listing 8.2 から引用

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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。

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、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加がプラセボ群で 4 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 25 μg 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 25 μg 群で 2 例、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 25 及び 10 μg 群で各 1 例、肝機能検査異常が 25 μg 群及びプラセボ群で各 1 例、血中アルカリホスファターゼ増加が 25 μg 群で 1 例、尿中蛋白陽性及び体重増加が 10 μg 群で各 1 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中血陽性がプラセボ群で各 1 例に報告されたが、いずれも重症度は中等度又は軽度であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、プラセボ群では脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 2 例、尿中血陽性が 1 例、25 μg 群ではアラニン・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、血中ナトリウム減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常が各 1 例に発現した。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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、投与群間又は年齢で層別した群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。関連する有害事象として、血圧上昇が 10 μg 群で 2 例に報告され、そのうち 1 例に発現した血圧上昇は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

5.2.6 結論

女性夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、10 μg 又はプラセボを 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

25 μg 群では、夜間排尿回数及び夜間尿量の減少、就眠後第一排尿までの時間の延長が見られ、全ての排尿パラメータでプラセボ群と比べて優れた有効性を示した。また、25 μg 群は、10 μg 群と比べて.排尿パラメータに対する改善効果が高かった。

主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数は、25 μg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。また、25 μg 群の平均夜間排尿回数は、投与後 4 週時点から 12 週時点まで継続して減少し、ベースラインからの変化量は全ての評価時点で、プラセボ群と比べて大きかった。一方、10 μg 群では、平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて大きかったが、統計学的な有意差はなかった。

25 μg 群の投与 12 週間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有意に延長し、投与後 4 週時点から 12 週時点まで維持された。投与 12 週間の 33%反応例の割合も 25 μg 群で有意に高かった。

25 及び 10 μg 群の投与 12 週間の平均夜間尿量及び平均夜間多尿指数もプラセボ群と比べて有意に減少した。また、投与後 1 週時点から 12 週時点まで継続して減少した。睡眠の質及び夜間頻尿に関連する QOL についても 25 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善効果を示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、25 μg 群 42%（22/53 例）36 件、10 μg 群 30%（19/63 例）26 件、プラセボ群 34%（21/61 例）30 件であり、最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎であった。投与群間に発現率の差は認められなかった。副作用の発現率及び発現件数は、それぞれ 6%（3/53 例）6 件、2%（1/63 例）1 件及び 10%（6/61 例）6 件、中止に至った有害事象は、それぞれ 2%（1/53 例）1 件、3%（2/63 例）2 件及び 2%（1/61 例）1 件であった。死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。

投与後の血清 Na 値が 130 mEq/L 未満であった被験者はいずれの投与群でも認められず、131～134 mEq/L であった被験者の割合は、25 μg 群 6%（3/53 例）及びプラセボ群 2%（1/61 例）であった。血清 Na 値に関連する有害事象として、血中ナトリウム減少が 25 μg 群の 1 例に報告されたが、重症度は軽度であった。血中ナトリウム減少又は低ナトリウム血症により投与を中止した被験者はなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg は、女性の夜間頻尿に対して優れた改善効果を示し、安全性及び忍容性は良好であった。以上より、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg は女性の夜間頻尿患者に対する至適用量であると考えられた。

6　国内後期第Ⅱ相試験［000030 試験：評価資料 5.3.5.1-3］

標題：成人男性夜間頻尿患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠の異なる 2 用量を 12 週間投与した際における有効性及び安全性を検討するための無作為化多施設共同並行群間プラセボ対照二重盲検比較試験

6.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 男性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際の平均夜間排尿回数における有効性をプラセボを対照として検討する 副次目的 • 男性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の、以下の効果発現時期及び有効性をプラセボを対照として検討する 　• 就眠後第一排尿までの平均時間 　• 平均夜間排尿回数 　• 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測定される睡眠障害に対する効果を評価する • 夜間頻尿特異的 QOL（N-QoL）質問票により評価される生活の質（QOL）に対する影響を評価する • 男性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の安全性及び忍容性プロファイルを検討する
開発のフェーズ	後期第Ⅱ相
試験デザイン	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 試験デザインの概要を図 2.7.6.6-1 に示した。 試験実施前に試験参加への同意を文書により取得した。 全ての被験者に、試験期間中（前観察期間を含む）は、特に夜間（夕食後から翌朝まで）は水分摂取を制限し、就寝前に排尿し、膀胱を空にするよう指導した。 Visit 1 は Visit 2 の 21 日前から 4 日前までに実施した。Visit 1 と Visit 2 の間は「前観察期」とし、治験薬は投与しなかった。Visit 2 の直前の連続する 3 日間で、被験者は自宅で排尿－睡眠日誌を記録した。

項目	内容
	前観察期の結果より適格であった被験者を、Visit 2 でデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 群、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群、プラセボ群のいずれかに割付けた。 治験薬は、年齢（65 歳未満・65 歳以上）を層別因子として、無作為に割付けた。各被験者は 12 週間の投与期間中、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を服薬した。 Visit 2（Day1）の夜から投与を開始し、以降は Visit 3（Day 4）、Visit 4（Week 1）、Visit 5（Week 2）、Visit 6（Week 4）、Visit 7（Week 8）及び Visit 8（Week 12）の 6 回の Visit を規定した。 被験者は自宅で、各規定 Visit（Visit 3 及び Visit 5 を除く）の直前の連続する 3 日間について排尿－睡眠日誌に排尿状況及び睡眠状況を記録した。さらに、Visit 2（Day1）及び Visit 8（Week 12）において QOL への影響を評価するため、N-QoL 質問票に記録した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 血清 Na 値が治験期間中、125 mEq/L 以下になった場合、治験薬の投与は中止し、速やかに治験を中止し、重篤な有害事象として報告した。
対象	成人男性夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男性 3) 前観察期間中に実施する連続する 3 日間の排尿－睡眠日誌において、毎晩 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者 4) 試験期間中の避妊に対して同意を取得している患者 (2) 除外基準 1) 膀胱出口部閉塞（BOO）が認められる患者。又は、BOO が疑われる場合は、ウロフロメーターにより尿流測定を実施し、最大尿流率＜5 mL/秒の患者 2) 過去 6 ヵ月以内に、BOO 又は前立腺肥大症の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 3) 以下の疾患のいずれか症状が認められる患者 • 良性前立腺閉塞（BPO） • 間質性膀胱炎（IC） • 過活動膀胱（OAB） 前観察期間中の 3 日間で実施する排尿－睡眠日誌において、1 日 6 回を超える昼間排尿、1 日 1 回以上の尿意切迫感、1 日 1 回以上の切迫性尿失禁に該当する患者 • 重度の腹圧性尿失禁

項目	内容
	4) 慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群を合併している患者 5) 心因性又は習慣的多飲症（24 時間尿量>2.8 L）を合併している患者 6) 尿閉が認められる患者、又は尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量>150 mL の患者 7) 悪性腫瘍を合併している患者 8) 泌尿器系の悪性腫瘍（例：膀胱癌、尿路上皮癌、前立腺癌、腎臓癌）の既往歴を有する患者又は悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌は除く）の寛解状態が 5 年以下の患者 9) 泌尿器－生殖器系病変の合併症（例：症状発現のある感染症あるいは膀胱・尿路結石、新生物）を有する患者 10) 神経因性排尿筋過活動の合併症を有する患者 11) 心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者（BNP>100 pg/mL） 12) コントロール不良の高血圧を合併している患者（収縮期血圧≥160 mmHg 又は拡張期血圧≥100 mmHg） 13) コントロール不良の糖尿病を合併している患者〔HbA1c≥6.9%（NGSP[注)]）〕注）NGSP: HbA1c の国際標準単位 14) 肝胆道疾患を合併している患者 • AST>80 U/L（基準値上限の 2 倍）又は ALT>90 U/L（基準値上限の 2 倍）の患者 • 総ビリルビン値>1.5 mg/dL の患者 15) 腎機能不全を合併している患者 • 血清クレアチニン値が基準値上限を超える患者（>1.09 mg/dL） • eGFR（糸球体ろ過量推算値）<50 mL/min の患者 16) 低ナトリウム血症を合併している患者 • 血清 Na 値<135 mEq/L の患者 17) 中枢性尿崩症（CDI）又は腎性尿崩症（NDI）を合併している患者 18) 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 19) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併している患者 20) 過去にデスモプレシンの投与を受けた患者 21) 過去 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 22) 併用禁止薬の投与が必要な患者 23) アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 24) 規則正しい夜間の睡眠を妨げる恐れがある仕事又はライフスタイルの患者（例：交代勤務従業員） 25) 試験への参加が困難と思われる精神状態、意思決定能力の欠如、認知症又は言語障害を有する患者。又は、その他の理由により、治験責任（分担）医師に試験への参加が不適切と判断された患者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。

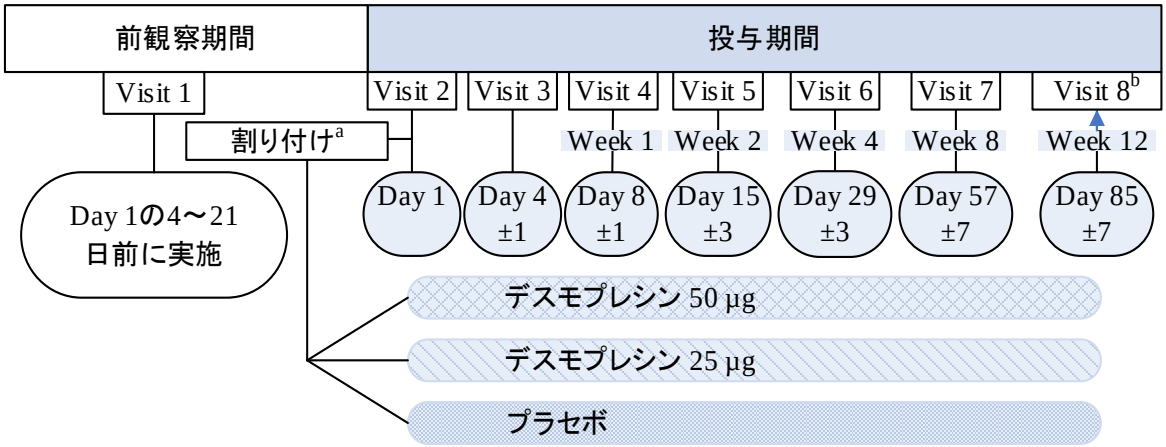
項目	内容
	• ループ利尿薬〔フロセミド（ラシックス®、オイテンシン®）、トラセミド（ルプラック®）、エタクリン酸（エデクリル®）〕 • ロペラミド（ロペミン®） • バソプレシン V2 受容体拮抗薬：モザバプタン（フィズリン®）、トルバプタン（サムスカ®） • 合成バソプレシン：Lypressin（日本未承認）、バソプレシン（ピトレシン®） • タダラフィル（シアリス®） • 他の治験薬 他に分類される利尿薬〔チアジド系（フルイトラン®）、トリアムテレン（トリテレン®）、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）、インダパミド（ナトリックス®）〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。 試験期間中は、夜間頻尿及び睡眠障害に対する新たな治療は開始しないこととした。
被験者数	目標被験者数：165 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg 群（以下、50 µg 群）55 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 群（以下、25 µg 群）55 例 プラセボ群 55 例 被験者数の設定根拠： 検出力の算定には、多変量正規分布を仮定して 1,000 回のシミュレーションを実施した。シミュレーションは、1、4、8、12 週後におけるベースラインからの夜間排尿回数の減少量をデスモプレシン 50 µg とプラセボの 2 群比較、1 群あたり n 例に対して、以下の想定で実施した。 • 治療効果（デスモプレシンとプラセボのベースラインからの平均夜間排尿回数の減少量の差）を全ての各 Visit（1、4、8、12 週後）時点で 0.5 回とする。 • それぞれの Visit におけるベースラインからの変化量における残差成分（誤差）の共分散行列を以下のとおりとする（［FE992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］より推定）。 $\begin{pmatrix} 0.82 & 0.53 & 0.52 & 0.48 \\ & 0.82 & 0.63 & 0.60 \\ & & 0.91 & 0.70 \\ & & & 0.90 \end{pmatrix}$ 3 ヵ月間の脱落率は 13%と推定（［FE992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］より推定）。 検出力約 90%を得るために必要な被験者数は、1 群 55 例である。

項目	内容
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、50 μg プラセボ口腔内崩壊錠
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 日本の男性夜間頻尿患者の治療において、低ナトリウム血症のリスクを最小化し、かつ臨床的に意義のある有効性を得る至適用量を見出すため、低用量のデスモプレシン（25 及び 50 μg）による検討を行う。 内で実施した FE992026 CS36 試験の結果では、平均夜間排尿回数を指標に考えると、男性は 25 μg 以上でプラセボに対して有意差を認め、より高い用量である 50 μg、100 μg の平均夜間排尿回数の減少量の方がより大きく、有効性の観点からは高用量が望ましいと考えられた［FE992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。海外の FE992026 CS29 試験においては、平均夜間排尿回数の減少量は 100 μg においてプラセボと有意差を認めたが、FE 992026 CS41 試験では、50 及び 75 μg においてもプラセボに対して有意差が認められ、男性では 50 μg から有効性が期待できると考えられた［FE992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］［FE992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］。 安全性では、これら低用量のデスモプレシンでは、血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となる高度の低ナトリウム血症は認められなかった。FE 992026 CS36 試験の水負荷条件下における第 1 投与期では、有害事象として 100 μg で血中ナトリウム減少が 2 例以上に認められた。一方、水負荷を行わず、夕食後の水分摂取を制限した 4 週間の第 2 投与期では、特に注意すべき有害事象は認められず、いずれの用量も安全性に問題はなかった。血清 Na 値の低下例は、25 μg で 1 例、50 μg で 1 例に認められたものの、いずれも投与継続され、投与中に回復傾向が認められ、継続投与が可能であった［FE992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。海外の FE 992026 CS29 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した男性被験者の割合は、25 μg で 1%、50 μg で 5%、100 μg で 11%と、100 μg で高かった［FE992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。FE 992026 CS41 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した被験者の割合は、プラセボで 0%、50 μg で 2%、75 μg で 7%と、プラセボと 50 μg では大きな差は見られなかったものの、75 μg で血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示す被験者の割合が高くなる傾向が認められた［FE992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］。 以上より、後期第Ⅱ相試験の男性に対する上限用量は有効性及び安全性の観点から 50 μg が適切と考えられ、25 μg を最低用量としてプラセボとの比較を行い、至適用量を検討することが妥当と考えられた。
投与期間	12 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目

項目	内容
	• 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（排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、各 Visit での平均夜間排尿回数は、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。） 2) 副次評価項目 • 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（就眠後第一排尿までの時間とは、本人が睡眠をとるつもりで就寝し、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間と定義し、排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。） • 投与 12 週間の 33%反応例の割合（33%反応例の割合とは、ベースラインと比較して平均夜間排尿回数減少率が 33%以上となる被験者の割合と定義し、排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 12 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（排尿－睡眠日誌により評価した横断的解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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（排尿－睡眠日誌により評価した横断的解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 33%反応例の割合（排尿－睡眠日誌により評価した横断的解析を用いた。） • 投与後 1、4、8 及び 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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化（睡眠評価尺度により評価した。） • 投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化〔夜間頻尿特異的 QOL 質問票（N-QoL 質問票）により評価した。〕 (2) 安全性 • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常 • 試験期間中における血清 Na 値の推移で評価される低ナトリウム血症の発現
評価スケジュール	表 2.7.6.6-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 1) Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団

項目	内容
	無作為割付けされた全ての被験者をこの 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）投与に基づいて行った。 2) 最大の解析対象集団（FAS） 無作為割付けされ、投与されて、投与開始後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた全ての被験者をこの FAS に含めた。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。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、無作為に割付けされ投与されたが、治験実施計画書からの重大な逸脱の結果、除外された者を除く、全ての被験者からのデータと定義した。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、治験薬（デスモプレシン又はプラセボ）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含めた。特に、不適格であったが、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の場合、このデータは安全性解析対象集団に含めた。解析はいずれも実際の投与に基づいて行った。 (2) 有効性 1) 主要評価項目 主要評価項目は、投与 12 週間における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、反復測定の共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。ANCOVA の従属変数は平均夜間排尿回数の変化量であり、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群（50、25 μg、プラセボ）、Visit（1、4、8、12 週後）と無作為化の層別因子とした年齢（65 歳未満・65 歳以上）を分類変数による要因（説明変数）として解析した。 主要評価項目の解析は、FAS を基にして行い、下記 2 種類の感度分析を行った。 • PPS を使用した解析 • 上記に記述した ANCOVA モデルに、Visit と投与群の交互作用項も含めた解析 多重性については、階層法（Step-down 法）により調整を行った。すなわち、50 μg 群がプラセボに対して統計学的に有意に優れている場合にのみ、25 μg 群のプラセボに対する有意差検定を行った（有意水準 5%の両側検定）。 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。 2) 副次評価項目

項目	内容
	全ての副次評価項目は、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。ANCOVA 解析では、ベースライン値を共変量とし、投与群（50、25 μg、プラセボ）、Visit（1、4、8、12 週後）と無作為化した層別因子である年齢（65 歳未満、65 歳以上）を分類変数による要因（説明変数）として、更に Visit と投与群の交互作用項も含めて解析した。 それぞれの Visit における横断的な ANCOVA 解析では、ベースラインからの変化量に関して、ベースライン値を共変量として調整し、投与群（50、25 μg、プラセボ）と無作為化した層別因子である年齢（65 歳未満・65 歳以上）を分類変数による要因（説明変数）として解析した。 レスポンダー分類の縦断的な解析では一般化推定方程式（GEE）を用い、横断的な解析では上述の説明変数を用いたロジスティック回帰分析を行った。 全ての有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした。 (3) 安全性 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての試験期間で実施した。安全性解析対象集団のデータは投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mEq/L 以下、126～129 mEq/L、130～134 mEq/L、135 mEq/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	[redacted] 他 計 35 名
実施医療機関	日本、[redacted]他 計 35 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2012 年 9 月 27 日 最終の被験者の検査・観察終了日：2013 年 6 月 20 日



a：適格性基準を満たす被験者を、Visit 2 において 3 群に割付けた。治験薬を、12 週間の投与期間中、毎晩睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に服薬した。
b：各被験者の最終 Visit は投与開始 12 週後とした。ただし、中止となる被験者を、中止の判断がされた後、可能な限り速やかに来院させ、最終評価を実施した。
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Figure 5.1-1 から引用

図 2.7.6.6-1　試験デザイン

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール

評価	前観察期	投与期						
Visit (V)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8[b]
Week (W)	-	W 1			W2	W4	W8	W12
Day	[a]	1	4±1	8±1	15±3	29±3	57±7	85±7
同意取得 [c]	X							
選択／除外基準	X	X						
無作為化割付		X						
治験薬の処方		X		X	X	X	X	
治験薬の服薬・残薬確認				X	X	X	X	X
患者背景	X							
病歴	X							
身体的所見	X							X
体重	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X							
血圧、脈拍 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X							
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査 [e]	X	X				X	X	X
血清 Na 値 [f]	X	X	X	X	X	X	X	X
排尿－睡眠日誌の配布 [g]	X		X		X	X	X	
排尿－睡眠日誌の回収		X		X		X	X	X
N-QoL 質問票		X						X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X

a：治験薬割付の 21 日前から 4 日前までに実施した。
b：試験を中止した場合、可能な限り速やかに試験終了時の検査及び観察のため、被験者に来院を依頼することとした。
c：試験に関する全ての手順は、被験者が同意文書に署名を行った後に開始した。
d：血圧、脈拍は、5 分間の安静後、座位にて測定した。
e：空腹時採血にて測定した（スクリーニング検査の Visit 1 採血を除く）。
f：スクリーニング時点の血清 Na 値が≧135 mEq/L であること。また、試験期間中に血清 Na 値が≤125 mEq/L を示した場合、速やかに中止することとした。
g：被験者は規定 Visit の直前に自宅で連続 3 日間の排尿－睡眠日誌を記録した。
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table 5.4-1 から引用

6.2 結果の要約

6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

253 例がスクリーニングを実施し、70 例がスクリーニングから脱落したため、183 例を無作為に割付けた。その内訳は、50 µg 群 54 例、25 µg 群 66 例、プラセボ群 63 例であった。167 例（91%）が試験を完了し、16 例（9%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現であった。

表 2.7.6.6-3 被験者の内訳

	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%)
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

6.2.2 解析したデータセット

無作為割付けされた 183 例を ITT 解析対象集団とし、そのうち投与開始後の有効性評価のない 5 例を除く 178 例（97%）を FAS に採用した。治験実施計画書からの重大な逸脱は、50 µg 群 1 例（服薬率が 50.0%）、プラセボ群 2 例（服薬コンプライアンスがそれぞれ 28.6、80.0%）に認められた。治験実施計画書からの重大な逸脱の認められた被験者を除く 176 例（96%）を PPS に採用した。また、182 例（99%）を安全性解析対象集団とした。

6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.6-4 に、ベースラインの排尿パラメータを表 2.7.6.6-5 に示した。

本試験は男性で構成され、FAS178 例の平均年齢（平均値±SD）は 62.6±13.2 歳、65 歳未満が全体の 50%（89/178 例）であった。平均身長は 1.67 m、平均体重は 66.6 kg、平均 BMI は 23.7 kg/m^2 であった。人口統計学的データのいずれの項目も投与群間で差は認められなかった。

ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.39 回で、夜間排尿回数区分では、2 回が 52%で最も多かった。就眠後第一排尿までの平均時間は 163 分、平均夜間尿量は 636 mL であった。平均夜間多尿指数は 37.7%で、夜間多尿指数区分が 33%以上の夜間多尿に該当する被験者の割合は 66%であった。ベースライン時の排尿パラメータの平均値も、全ての投与群で同程度であった。

表 2.7.6.6-4 人口統計学的データ（FAS）

	プラセボ N=62	25 μg N=66	50 μg N=50	計 N=178
年齢 (歳)				
N	62	66	50	178
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)				
N	62	66	50	178
Mean	67	66.9	65.6	66.6
SD	9.35	13.2	9.72	11
BMI (kg/m^2)				
N	62	66	50	178
Mean	23.9	23.8	23.4	23.7
SD	2.95	3.99	2.75	3.32
身長 (m)				
N	62	66	50	178
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 2.7.6.6-5　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）

	プラセボ N=62	25μg N=66	50μg N=50	計 N=178
平均夜間排尿回数 (回)				
N	62	66	50	178
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)				
N	62	66	50	178
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)				
N	62	66	50	178
Mean	169	153	169	163
SD	52.3	59.9	49.1	54.7
平均夜間尿量 (mL)				
N	62	66	50	178
Mean	632	622	659	636
SD	183	252	208	217
24 時間尿量 (mL)				
N	62	66	50	178
Mean	1721	1626	1740	1691
SD	387	392	359	383
平均夜間多尿指数 (%)				
N	62	66	50	178
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

6.2.4 有効性の結果

6.2.4.1 主要評価項目

1. 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

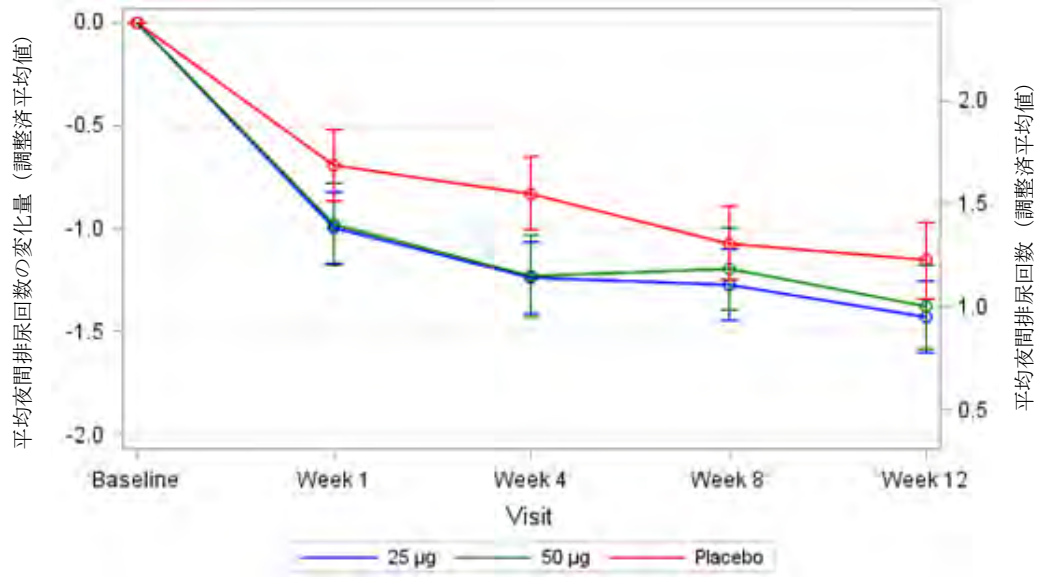
FAS を対象とした平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.6-6 及び図 2.7.6.6-2 に示した。PPS を対象とした平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量の感度分析の結果を表 2.7.6.6-7 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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、50 及び 25 μg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0209 及び p=0.0079）。

表 2.7.6.6-6 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）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
25 μg	-1.23	-0.29	(-0.50,-0.08)	0.0079
50 μg	-1.21	-0.27	(-0.50,-0.04)	0.0209
プラセボ	-0.94			

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共分散分析（ANCOVA）
投与 12 週間の調整済み絶対平均値：25 μg=1.164、50 μg=1.182、プラセボ=1.455
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table 9.1-1 から引用



［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Figure9.1-1 から引用

図 2.7.6.6-2 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）

感度分析として、PPS を対象に投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量について同様に解析した結果、プラセボ群との投与群間差は、50 µg 群–0.27 回〔95%CI（–0.48,–0.06）〕、25 µg 群–0.24 回〔95%CI（–0.47,–0.01）〕であり、50 及び 25 µg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0133 及び p=0.0427）。PPS を対象とした感度分析の結果から、主解析の頑健性が示された。

表 2.7.6.6-7　投与 12 週間 [a] 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（PPS）

		プラセボ群との比較 [b]		
	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
25 µg	-1.19	-0.24	(-0.47,-0.01)	0.0427
50 µg	-1.23	-0.27	(-0.48,-0.06)	0.0133
プラセボ	-0.96			

a：Week1、4、8 及び 12 のベースラインからの変化量について反復測定の ANCOVA を用いた縦断的解析
b：ベースラインの平均夜間排尿回数と年齢区分（<65、≥65 歳）で調整
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table9.1-2 から引用

ANCOVA モデルに投与群と Visit の交互作用を含めた解析を表 2.7.6.6-8 に示した。

ANCOVA モデルに投与群と Visit の交互作用を含めた解析を FAS で実施した結果、投与後 1 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（調整済み平均値）は、50 µg 群–1.00 回、25 µg 群–0.99 回、プラセボ群–0.69 回、プラセボ群との投与群間差は、50 µg 群–0.31 回〔95%CI（–0.59,–0.03）〕、25 µg 群–0.30 回〔95%CI（–0.56,–0.05）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0316、p=0.0213）。投与後 4 週時点では、ベースラインからの変化量は、それぞれ–1.23、–1.24 及び–0.82 回、投与群間差はそれぞれ–0.42 回〔95%CI（–0.69,–0.14）〕及び–0.42 回〔95%CI（–0.67,–0.17）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0030 及び p=0.0012）。その他の Visit では統計学的な有意差はなかったが、投与後 8 週時点でそれぞれ–1.21 及び–1.26 回、12 週時点で–1.40 及び–1.42 回の変化を認めた。

ANCOVA モデルに投与群と Visit の交互作用を含めた解析を FAS 及び PPS で実施した結果、統計学的に有意な交互作用は認められなかった（ANCOVA、FAS：p=0.1958、PPS：p=0.1733）［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。また、ANCOVA モデルに投与群と年齢の交互作用を含めた解析でも統計学的に有意な交互作用は認められなかった（ANCOVA、FAS：p=0.9745、PPS：p=0.9673）［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。

表 2.7.6.6-8　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week1					
25 µg	66	-0.99	-0.30	(-0.56,-0.05)	0.0213
50 µg	47	-1.00	-0.31	(-0.59,-0.03)	0.0316
プラセボ	62	-0.69			
Week4					
25 µg	65	-1.24	-0.42	(-0.67,-0.17)	0.0012
50 µg	48	-1.23	-0.42	(-0.69,-0.14)	0.0030
プラセボ	60	-0.82			
Week8					
25 µg	64	-1.26	-0.19	(-0.44,0.05)	0.1245
50 µg	47	-1.21	-0.14	(-0.41,0.13)	0.2990
プラセボ	59	-1.07			
Week12					
25 µg	64	-1.42	-0.27	(-0.51,-0.03)	0.0258
50 µg	46	-1.40	-0.24	(-0.50,0.01)	0.0620
プラセボ	56	-1.15			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.1.3 から引用

6.2.4.2 副次評価項目

1. 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

FAS を対象とした投与 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を表 2.7.6.6-9 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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、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（ANCOVA、それぞれ p=0.0005 及び p=0.0260）。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.6-9 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）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
25 μg	122.38	32.99	(3.98,61.99)	0.0260
50 μg	145.71	56.32	(25.18,87.45)	0.0005
プラセボ	89.39			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table9.2-1 から引用

2. 投与 12 週間の 33%反応例の割合

投与 12 週間の 33%反応例の割合を表 2.7.6.6-10、投与群と Visit の交互作用を含む 33%反応例の割合を表 2.7.6.6-11 に示した。

投与 12 週間のいずれかの Visit で、平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の割合は、50 μg 群 92%、25 μg 群 91%、プラセボ群 84%であった。ベースライン値を共変量としたロジスティックモデルにより推定したプラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 1.91〔95%CI（0.96,3.81）〕、25 μg 群 1.50〔95%CI（0.82,2.76）〕であり、いずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった（それぞれ p=0.0669 及び p=0.1880）。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.6-10 33%反応例の割合（未調整）（FAS）

	プラセボ N=62 N (%)	25 µg N=66 N (%)	50 µg N=50 N (%)
ベースライン後の全 Visit			
No	42 (68%)	31 (47%)	24 (49%)
Yes	20 (32%)	35 (53%)	25 (51%)
計	62 (100%)	66 (100%)	49 (100%)
ベースライン後のいずれかの Visit			
No	10 (16%)	6 (9%)	4 (8%)
Yes	52 (84%)	60 (91%)	45 (92%)
計	62 (100%)	66 (100%)	49 (100%)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table9.2-2 から引用

表 2.7.6.6-11 33%反応例の割合（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）

	プラセボ群との比較				
	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果					
25 µg	0.73	2.74	1.50	(0.82,2.76)	0.1880
50 µg	0.78	3.47	1.91	(0.96,3.81)	0.0669
プラセボ	0.65	1.82			

ベースライン値を共変量、投与群、Visit 及び年齢区分（無作為化した層別因子）を要因とし、GEE を用いた従属変数 33%反応例の反復測定ロジスティック回帰分析及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table9.2-3 から引用

3. 投与後 1、4、8 及び 12 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（横断的解析）

平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量の横断的解析結果を表 2.7.6.6-12 に示した。投与後 1、4、8 及び 12 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の横断的解析の結果は、主要評価項目の ANCOVA モデルに投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の結果と同様であった。

FAS を対象とした 50 μg 群の投与後 1 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は–0.97 回、プラセボ群–0.70 回、プラセボ群との投与群間差は–0.28 回〔95%CI（–0.55,–0.00）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0486）。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は–1.23 回、プラセボ群–0.82 回、プラセボ群との投与群間差は–0.41 回〔95%CI（–0.68,–0.14）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0034）。その他の Visit では統計学的な有意差はなかったが、50 μg 群は投与後 8 週時点で–1.18 回、12 週時点で–1.37 回の変化を認めた。

25 μg 群の投与後 1、4 及び 12 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は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0184、p=0.0023 及び p=0.0241）。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.6-12 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
25 μg	66	-1.00	-0.31	(-0.56,-0.05)	0.0184
50 μg	47	-0.97	-0.28	(-0.55,-0.00)	0.0486
プラセボ	62	-0.70			
Week 4					
25 μg	65	-1.22	-0.40	(-0.65,-0.14)	0.0023
50 μg	48	-1.23	-0.41	(-0.68,-0.14)	0.0034
プラセボ	60	-0.82			
Week 8					
25 μg	64	-1.27	-0.20	(-0.45,0.04)	0.1068
50 μg	47	-1.18	-0.12	(-0.39,0.15)	0.3811
プラセボ	59	-1.06			
Week 12					
25 μg	64	-1.43	-0.28	(-0.52,-0.04)	0.0241
50 μg	46	-1.37	-0.22	(-0.48,0.04)	0.1008
プラセボ	56	-1.15			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.7 から引用

4. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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（横断的解析）

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の横断的解析結果を表 2.7.6.6-13 に示した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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の横断的解析の結果は、縦断的解析の結果と同様であった。

FAS を対象とした 50 µg 群の投与後 1、4、8 及び 12 週時点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それぞれ 111.21、147.44、146.77 及び 165.95 分、プラセボ群 60.56、73.01、109.33 及び 112.84 分との投与群間差は、それぞれ 50.65 分〔95%CI（15.45,85.84）〕、74.43 分〔95%CI（37.53,111.33）〕、37.45 分〔95%CI（0.60,74.30）〕及び 53.12 分〔95%CI（14.54,91.69）〕であり、全ての評価時点でプラセボ群と比較して、統計学的に有意な延長を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0051、p=0.0001、p=0.0464 及び p=0.0073）。

25 µg 群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、投与後 1 及び 4 週時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0252 及び p=0.0139）。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.6-13 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（横断的解析）（FAS）

				プラセボ群との比較		
		N	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較						
Week 1						
	25 µg	66	97.68	37.12	(4.67,69.56)	0.0252
	50 µg	47	111.21	50.65	(15.45,85.84)	0.0051
	プラセボ	62	60.56			
Week 4						
	25 µg	65	116.42	43.41	(8.95,77.88)	0.0139
	50 µg	48	147.44	74.43	(37.53,111.33)	0.0001
	プラセボ	60	73.01			
Week 8						
	25 µg	64	129.97	20.64	(-13.68,54.96)	0.2367
	50 µg	47	146.77	37.45	(0.60,74.30)	0.0464
	プラセボ	59	109.33			
Week 12						
	25 µg	64	148.44	35.61	(-0.04,71.26)	0.0503
	50 µg	46	165.95	53.12	(14.54,91.69)	0.0073
	プラセボ	56	112.84			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.9 から引用

5. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 33%反応例の割合（横断的解析）

33%反応例の割合の横断的解析結果を表 2.7.6.6-14 に示した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 33%反応例の割合の横断的解析の結果、FAS を対象とした 50 及び 25 µg 群の各時点の 33%反応例の割合は、プラセボ群と比べて高かった。

投与後 4 週時点の 33%反応例の割合について、50 µg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 3.05 であり、統計学的に有意であった（F 検定、p=0.0221）。その他の時点では、統計学的な有意差はなかった。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.6-14 33%反応例の割合（横断的解析）（FAS）

				プラセボ群との比較			
			Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較							
Week 1							
	25 µg	66	0.65	1.82	1.95	(0.95,3.98)	0.0672
	50 µg	47	0.65	1.86	1.99	(0.91,4.37)	0.0864
	プラセボ	62	0.48	0.93			
Week 4							
	25 µg	65	0.74	2.82	1.58	(0.72,3.48)	0.2546
	50 µg	48	0.84	5.44	3.05	(1.17,7.91)	0.0221
	プラセボ	60	0.64	1.79			
Week 8							
	25 µg	64	0.78	3.48	1.46	(0.64,3.32)	0.3717
	50 µg	47	0.76	3.09	1.29	(0.54,3.12)	0.5678
	プラセボ	59	0.70	2.39			
Week 12							
	25 µg	64	0.80	4.01	1.20	(0.50,2.90)	0.6773
	50 µg	46	0.84	5.20	1.56	(0.57,4.27)	0.3827
	プラセボ	56	0.77	3.33			

投与群及び年齢区分（無作為化の層別因子）を主効果、ベースラインの平均夜間排尿回数を共変量としたロジスティック回帰モデル、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.11 から引用

6. 投与後 1、4、8 及び 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

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 2.7.6.6-15 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、50 μg 群–247.0 mL、25 μg 群–215.2 mL、プラセボ群–124.8 mL であり、全ての投与群で平均夜間尿量は減少した。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、いずれの投与群もプラセボ群との間に統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p<0.0001 及び p=0.0002）。

表 2.7.6.6-15 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（FAS）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
25 μg	-215.2	-90.37	(-136.96,-43.79)	0.0002
50 μg	-247.0	-122.2	(-172.70,-71.73)	<0.0001
プラセボ	-124.8			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table9.2-4 から引用

投与後 1、4、8 及び 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の横断的解析結果を表 2.7.6.6-16 に示した。

平均夜間尿量は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、50 及び 25 μg 群の平均夜間尿量はプラセボ群と比較して大きく減少した。

50 μg 群の投与後 1、4、8 及び 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それぞれ–210.8、–235.7、–236.6 及び–282.7 mL、プラセボ群の–98.7、–95.7、–154.2 及び–160.3 mL と比べて、それぞれ–112.1 mL〔95%CI（–167.32,–56.83）〕、–140.0 mL〔95%CI（–199.92,–80.12）〕、–82.4 mL〔95%CI（–143.69,–21.11）〕及び–122.4 mL〔95%CI（–184.57,–60.25）〕減少し、統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p<0.0001、p<0.001、p=0.0087、p=0.0001）。また、25 μg 群の平均夜間尿量のベースラインからの変化量もいずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.6-16 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
25 µg	66	-193.8	-95.07	(-145.55,-44.59)	0.0003
50 µg	47	-210.8	-112.1	(-167.32,-56.83)	<0.0001
プラセボ	62	-98.69			
Week 4					
25 µg	65	-208.0	-112.3	(-167.63,-57.06)	<0.0001
50 µg	48	-235.7	-140.0	(-199.92,-80.12)	<0.0001
プラセボ	60	-95.65			
Week 8					
25 µg	64	-215.9	-61.69	(-118.17,-5.21)	0.0325
50 µg	47	-236.6	-82.40	(-143.69,-21.11)	0.0087
プラセボ	59	-154.2			
Week 12					
25 µg	64	-242.3	-82.02	(-139.07,-24.97)	0.0051
50 µg	46	-282.7	-122.4	(-184.57,-60.25)	0.0001
プラセボ	56	-160.3			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.13 から引用

7. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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

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 2.7.6.6-17 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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、いずれの投与群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p<0.0001 及び p=0.0002）。

表 2.7.6.6-17 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（FAS）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
25 µg	-9.41	-4.58	(-6.96,-2.20)	0.0002
50 µg	-10.74	-5.91	(-8.49,-3.33)	<0.0001
プラセボ	-4.83			

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分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析

［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table9.2-5 から引用

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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の横断的解析結果を表 2.7.6.6-18 に示した。

平均夜間多尿指数は、全ての投与群で投与後 1 週時点から減少し、全ての評価時点で 50 及び 25 μg 群の平均夜間多尿指数はプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。

50 μg 群の投与後 1、4、8 及び 12 週時点の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量はそれぞれ–9.46、–9.96、–10.87 及び–11.80、プラセボ群の–2.99、–4.54、–6.53 及び–5.63 と比較して、それぞれ–6.46〔95%CI（–9.36,–3.57）〕、–5.43〔95%CI（–8.42,–2.43）〕、–4.34〔95%CI（–7.45,–1.22）〕及び–6.18〔95%CI（–9.43,–2.92）〕減少し、統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p<0.0001、p=0.0005、p=0.0066 及び p=0.0002）。また、25 μg 群の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量もいずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6.6-18 平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
25 μg	66	-8.10	-5.11	(-7.76,-2.46)	0.0002
50 μg	47	-9.46	-6.46	(-9.36,-3.57)	<0.0001
プラセボ	62	-2.99			
Week 4					
25 μg	65	-9.32	-4.78	(-7.55,-2.01)	0.0008
50 μg	48	-9.96	-5.43	(-8.42,-2.43)	0.0005
プラセボ	60	-4.54			
Week 8					
25 μg	64	-9.51	-2.97	(-5.84,-0.10)	0.0424
50 μg	47	-10.87	-4.34	(-7.45,-1.22)	0.0066
プラセボ	59	-6.53			
Week 12					
25 μg	64	-10.49	-4.86	(-7.85,-1.87)	0.0016
50 μg	46	-11.80	-6.18	(-9.43,-2.92)	0.0002
プラセボ	56	-5.63			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.17 から引用

8. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化の横断的解析結果を表 2.7.6.6-19～表 2.7.6.6-21 に示した。

睡眠評価尺度 Q1：“あなたは今どのように感じていますか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、50 μg 群では投与後 4 週時点で 0.68 改善し、プラセボ群と比較して統計学

的に有意な改善を認めた（ANCOVA、p=0.0052）。投与後 8 及び 12 週時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意差はなかったが、プラセボ群と比べて投与後 8 週時点に 0.35、12 週時点に 0.16 の改善を認めた。

また、投与 12 週間の睡眠評価尺度 Q1：“あなたは今どのように感じていますか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、50 µg 群でプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めた（ANCOVA、p=0.0245）。

25 µg 群では、全ての時点及び投与 12 週間のいずれでもプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。

表 2.7.6.6-19 睡眠評価尺度 Q1（あなたは今どのように感じていますか?）のベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
25 µg	66	0.17	0.33	(-0.12,0.77)	0.1459
50 µg	47	0.15	0.31	(-0.18,0.79)	0.2119
プラセボ	62	-0.15			
Week 4					
25 µg	65	0.28	0.20	(-0.19,0.59)	0.3128
50 µg	48	0.68	0.60	(0.18,1.02)	0.0052
プラセボ	60	0.08			
Week 8					
25 µg	64	0.24	0.08	(-0.37,0.52)	0.7351
50 µg	47	0.52	0.35	(-0.13,0.83)	0.1479
プラセボ	59	0.17			
Week 12					
25 µg	64	0.26	-0.11	(-0.55,0.34)	0.6364
50 µg	46	0.53	0.16	(-0.33,0.64)	0.5233
プラセボ	56	0.37			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.23 から引用

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠評価尺度 Q2：“目覚めの良さはいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、50 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群と比べて投与後 4 週時点で 0.25、8 週時点で 0.11、12 週時点で 0.13 の改善を認めた。

また、投与 12 週間の睡眠評価尺度 Q2：“目覚めの良さはいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、50 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。

25 µg 群では、全ての時点及び投与 12 週間のいずれでもプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。

表 2.7.6.6-20 睡眠評価尺度 Q2（目覚めの良さはいかがでしたか?）の ベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
25 µg	66	0.16	0.33	(-0.10,0.76)	0.1309
50 µg	47	-0.06	0.11	(-0.35,0.58)	0.6302
プラセボ	62	-0.17			
Week 4					
25 µg	65	0.18	0.07	(-0.37,0.51)	0.7477
50 µg	48	0.36	0.25	(-0.22,0.72)	0.2999
プラセボ	60	0.11			
Week 8					
25 µg	64	0.22	0.03	(-0.42,0.48)	0.8895
50 µg	47	0.30	0.11	(-0.37,0.60)	0.6469
プラセボ	59	0.19			
Week 12					
25 µg	64	0.30	0.04	(-0.43,0.51)	0.8720
50 µg	46	0.38	0.13	(-0.39,0.64)	0.6265
プラセボ	56	0.26			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.23 から引用

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠評価尺度 Q3：“昨夜の寝心地はいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、50 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群と比べて投与後 4 週時点で 0.27、8 週時点で 0.14、12 週時点で 0.43 の改善を認めた。

また、投与 12 週間の睡眠評価尺度 Q3：“昨夜の寝心地はいかがでしたか?”で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化について、50 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。

25 µg 群では、全ての時点及び投与 12 週間のいずれでもプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。

表 2.7.6.6-21 睡眠評価尺度 Q3（昨夜の寝心地はいかがでしたか?）のベースラインからの変化量（横断的解析）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
25 µg	66	0.28	0.15	(-0.27,0.56)	0.4853
50 µg	47	0.32	0.19	(-0.26,0.63)	0.4148
プラセボ	62	0.13			
Week 4					
25 µg	65	0.43	0.09	(-0.33,0.51)	0.6737
50 µg	48	0.62	0.27	(-0.17,0.72)	0.2286
プラセボ	60	0.34			
Week 8					
25 µg	64	0.44	-0.08	(-0.50,0.33)	0.6866
50 µg	47	0.66	0.14	(-0.30,0.58)	0.5377
プラセボ	59	0.52			
Week 12					
25 µg	64	0.53	0.09	(-0.38,0.55)	0.7070
50 µg	46	0.87	0.43	(-0.07,0.93)	0.0944
プラセボ	56	0.44			

投与群、年齢区分を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Table 6.2.23 から引用

9. 投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化

FAS を対象とした投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する N-QoL スコア（睡眠／活力、悩み／心配、全般的な日常生活の障害、総スコア）におけるベースラインからの変化について、50 及び 25 µg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。PPS も同様の結果であった［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。

6.2.5 安全性の結果

6.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

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 回行われた被験者 182 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、50 µg 群 53 例、25 µg 群 66 例、プラセボ群 63 例であった。

治験薬を 1 日 1 回 12 週間投与した。50 µg 群で 12 週間投与された被験者は 46 例、25 µg 群 64 例、プラセボ群 57 例であった。

6.2.5.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.6-22、有害事象の発現率を表 2.7.6.6-23 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、50 μg 群で 43%（23/53 例）28 件、25 μg 群で 38%（25/66 例）34 件、プラセボ群で 38%（24/63 例）29 件であった。副作用は、それぞれ 15%（8/53 例）9 件、3%（2/66 例）2 件及び 5%（3/63 例）4 件、中止に至った有害事象は、それぞれ 4%（2/53 例）2 件、2%（1/66 例）1 件及び 5%（3/63 例）3 件、重篤な有害事象は、50 μg 群 6%（3/53 例）3 件及びプラセボ群 3%（2/63 例）2 件、高度な有害事象は、プラセボ群 2%（1/63 例）1 件であった。死亡は認められなかった。

表 2.7.6.6-22 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=63		25 μg N=66		50 μg N=53		デスモプレシン N=119	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
有害事象	24 (38%)	29	25 (38%)	34	23 (43%)	28	48 (40%)	62
死亡	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
重篤な有害事象	2 (3%)	2	0 (0%)	0	3 (6%)	3	3 (3%)	3
中止に至った有害事象	3 (5%)	3	1 (2%)	1	2 (4%)	2	3 (3%)	3
高度の有害事象	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
副作用	3 (5%)	4	2 (3%)	2	8 (15%)	9	10 (8%)	11

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
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table10.1-1 から引用

発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では、「感染症および寄生虫症」で、その発現率及び発現件数 50 μg 群 15%（8/53 例）9 件、25 μg 群 20%（13/66 例）16 件及びプラセボ群 16%（10/63 例）11 件、次いで「臨床検査」でそれぞれ 19%（10/53 例）10 件、6%（4/66 例）5 件及び 5%（3/63 例）3 件であった。

最も発現率の高かった有害事象は、基本語（PT）別では鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現率及び発現件数は、50 μg 群 11%（6/53 例）7 件、25 μg 群 14%（9/66 例）10 件、プラセボ群 8%（5/63 例）5 件であった。血中ナトリウム減少の発現率及び発現件数は、50 μg 群 11%（6/53 例）6 件、25 μg 群 2%（1/66 例）1 件、低ナトリウム血症が 50 μg 群 4%（2/53 例）2 件であった。

その他に発現率が 3%以上であった有害事象は、50 μg 群では認められず、25 μg 群では下痢、胃腸炎及び咽頭炎、プラセボ群では口渇、インフルエンザ及び肝機能検査異常であった。

発現した有害事象の重症度は、プラセボ群 1 例に認められた高度の肝膿瘍を除き、全て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。

表 2.7.6.6-23 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（1/2）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=63 N (%)	E	25 µg N=66 N (%)	E	50 µg N=53 N (%)	E	デスモプレシン N=119 N (%)	E
有害事象	24 (38%)	29	25 (38%)	34	23 (43%)	28	48 (40%)	62
耳および迷路障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
頭位性回転性めまい	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
眼障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
眼瞼痙攣	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
結膜炎	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
胃腸障害	2 (3%)	2	4 (6%)	4	2 (4%)	2	6 (5%)	6
下痢	0 (0%)	0	2 (3%)	2	0 (0%)	0	2 (2%)	2
便秘	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
胃炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
歯肉炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
悪心	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
歯周炎	1 (2%)	1	1 (2%)	1	0 (0%)	0	(<1%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6%)	4	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
口渇	2 (3%)	2	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
顔面浮腫	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
倦怠感	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
血管穿刺部位血腫	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
感染症および寄生虫症	10 (16%)	11	13 (20%)	16	8 (15%)	9	21 (18%)	25
鼻咽頭炎	5 (8%)	5	9 (14%)	10	6 (11%)	7	15 (13%)	17
胃腸炎	0 (0%)	0	2 (3%)	2	0 (0%)	0	2 (2%)	2
インフルエンザ	2 (3%)	2	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
咽頭炎	0 (0%)	0	2 (3%)	2	0 (0%)	0	2 (2%)	2
細菌性前立腺炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
気管支炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
憩室炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
ヘリコバクター感染	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
感染性皮膚嚢腫	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
肝膿瘍	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
ムンプス	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
細菌性肺炎	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2%)	1	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
過量投与	1 (2%)	1	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1

表 2.7.6.6-23 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（2/2）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=63 N (%)	E	25 μg N=66 N (%)	E	50 μg N=53 N (%)	E	デスモプレシン N=119 N (%)	E
臨床検査	3 (5%)	3	4 (6%)	5	10 (19%)	10	14 (12%)	15
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0	1 (2%)	1	6 (11%)	6	7 (6%)	17
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (2%)	2
血圧上昇	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (2%)	1	2 (2%)	2
肝機能検査異常	2 (3%)	2	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
血中尿酸増加	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
尿中血陽性	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
ヘモグロビン減少	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
尿量減少	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
代謝および栄養障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
低ナトリウム血症	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
筋骨格系および結合組織障害	3 (5%)	3	5 (8%)	6	0 (0%)	0	5 (4%)	6
関節痛	1 (2%)	1	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
背部痛	1 (2%)	1	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
筋痙縮	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
四肢痛	1 (2%)	1	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
足底筋膜炎	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
手関節変形	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
神経系障害	0 (0%)	0	1 (2%)	1	2 (4%)	3	3 (3%)	4
頭痛	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
感覚鈍麻	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
後頭神経痛	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
傾眠	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
腎および尿路障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
尿管結石	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3%)	2	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
ざ瘡	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
湿疹	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
蕁麻疹	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0

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
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table10.2-1 から引用

6.2.5.3 副作用

副作用の発現率を表 2.7.6.6-24 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、その発現率及び発現件数は 50 μg 群 11%（6/53 例）6 件、25 μg 群 2%（1/66 例）1 件及びプラセボ群 2%（1/63 例）1 件であった。

発現率が 3%以上であった副作用は、50 μg 群の血中ナトリウム減少及び低ナトリウム血症であり、25 μg 群及びプラセボ群には認められなかった。プラセボ群の 1 例に発現した中等度の蕁麻疹を除き、全ての副作用の重症度は軽度であった。

表 2.7.6.6-24 副作用の発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=63 N (%)	E	25 μg N=66 N (%)	E	50 μg N=53 N (%)	E	デスモプレシン N=119 N (%)	E
副作用	3 (5%)	4	2 (3%)	2	8 (15%)	9	10 (8%)	11
胃腸障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
悪心	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
顔面浮腫	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
倦怠感	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
臨床検査	1 (2%)	1	1 (2%)	1	6 (11%)	6	7 (6%)	7
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0	0 (0%)	0	6 (11%)	6	6 (5%)	6
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
尿量減少	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
代謝および栄養障害	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
低ナトリウム血症	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
筋痙縮	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
蕁麻疹	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0

MedDRA/JVer.20.0
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「否定できない」と判断された有害事象
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table10.2-2 から引用

6.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.6-25 に示した。

重篤な有害事象が、50 μg 群 3 例及びプラセボ群 2 例に発現した。

50 μg 群では血中ナトリウム減少が 2 例に発現し、重症度は軽度、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの被験者も投与後 3 日に血清 Na 値が 125 mEq/L 以下（123 及び 124 mEq/L）となったため、本治験実施計画書に規定した医学的に重要な状態と判断され、重篤な有害事象とされたが、いずれも臨床症状は伴わず、投与中止後速やかに回復した。なお、この 2 例中、1 例は治験薬投与前に血清 Na 値が 135mEq/L 未満で、除外基準に抵触していたが、組入れられた被験者であった。また、1 例に憩室炎が発現し、重症度は中等度、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中断により回復した。

プラセボ群では、肝膿瘍が 1 例に発現し、重症度は高度、治験薬との因果関係は否定された。治験薬を投与中止したが回復は見られなかった。また、細菌性肺炎が 1 例に発現し、重症度は中等度、治験薬との因果関係は否定され、投与継続により回復した。

表 2.7.6.6-25 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA	プラセボ		25 μg		50 μg		デスモプレシン	
SOC	N=63		N=66		N=53		N=119	
PT	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
重篤な有害事象	2 (3%)	2	0 (0%)	0	3 (6%)	3	3 (3%)	3
感染症および寄生虫症	2 (3%)	2	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
憩室炎	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (<1%)	1
肝膿瘍	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
細菌性肺炎	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
臨床検査	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2

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
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table10.3-1 から引用

表 2.7.6.6-26 重篤な有害事象一覧

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		転帰	因果関係
							本剤	その他		
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
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.20.0
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］EOT Listing 7.2 から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.6-27 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、25 μg 群では尿量減少が 1 例、プラセボ群では悪心、肝膿瘍及び尿管結石が各 1 例に発現した。

中止に至った有害事象の重症度は、プラセボ群に発現した高度の肝膿瘍を除き全て軽度であった。50 μg 群に発現した血中ナトリウム減少、25 μg 群に発現した尿量減少及びプラセボ群に発現した悪心は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.6-27 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=63 N (%)	E	25 μg N=66 N (%)	E	50 μg N=53 N (%)	E	デスモプレシン N=119 N (%)	E
中止に至った有害事象	3 (5%)	3	1 (2%)	1	2 (4%)	2	3 (3%)	3
胃腸障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
悪心	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
感染症および寄生虫症	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
肝膿瘍	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
臨床検査	0 (0%)	0	1 (2%)	1	2 (4%)	2	3 (3%)	3
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0	0 (0%)	0	2 (4%)	2	2 (2%)	2
尿量減少	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0	1 (<1%)	1
腎および尿路障害	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
尿管結石	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0

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
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table10.4-1 から引用

2. 低ナトリウム血症

試験期間中、低ナトリウム血症は 50 μg 群の 2 例に有害事象として報告された。いずれの被験者も 65 歳未満であり、1 例は投与中断により回復し、1 例は投与継続し回復は見られなかった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、血中ナトリウム減少は、50 μg 群の 6 例、25 μg 群の 1 例に有害事象として報告された。いずれの被験者も 65 歳以上であった。25 μg 群の 1 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なかった。

有害事象として報告され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被験者の血清 Na 値の推移を表 2.7.6.6-29 に示した。

6.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

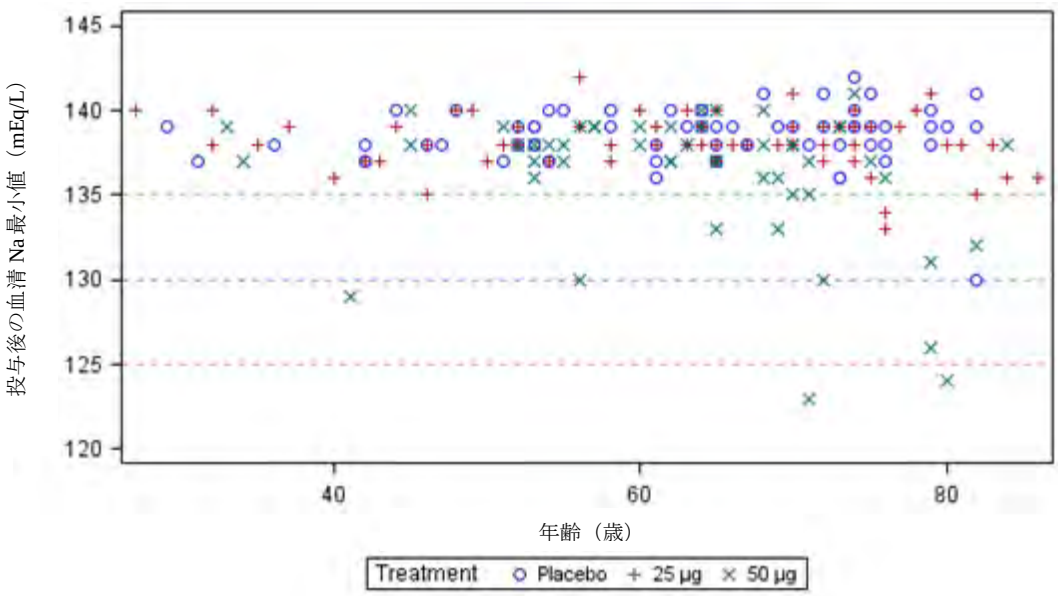
血清 Na 値の分布を表 2.7.6.6-28 に示した。

投与後の血清 Na 値が 125 mEq/L 以下であった被験者の割合は、50 μg 群の 65 歳以上で 8%（2/26 例）であった。これらの被験者は、血中ナトリウム減少と診断され、重篤な有害事象として治験薬の投与を中止された（6.2.5.4 項）。いずれの被験者も投与中止後、血清 Na 値は、ベースライン値まで回復した。投与後の血清 Na 値が 126～129 mEq/L であった被験者の割合は、50 μg 群の 65 歳未満で 4%（1/27 例）及び 65 歳以上で 4%（1/26 例）であった。投与後の血清 Na 値が 130～134 mEq/L であった被験者の割合は、50 μg 群の 65 歳未満で 4%（1/27 例）、65 歳以上で 19%（5/26 例）、25 μg 群の 65 歳以上で 6%（2/34 例）、プラセボ群の 65 歳以上で 3%（1/32 例）であった。投与後の血清 Na 値が 130 mEq/L 未満であった 4 例は全て 50 μg 群であった。いずれの被験者も投与後 1 週間以内に 130 mEq/L 未満となったが、臨床症状は認めなかった。血清 Na 値に関連する有害事象として、血中ナトリウム減少が 50 μg 群の 6 例及び 25 μg 群の 1 例に報告され、7 例ともに 65 歳以上であった。また、低ナトリウム血症が 50 μg 群の 2 例に報告され、いずれも 65 歳未満であった。重症度はいずれも軽度であり、25 μg 群の 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.6-28 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）

	プラセボ N (%)	25 μg N (%)	50 μg N (%)	デスモプレシン N (%)
65 歳未満	N=31	N=32	N=27	N=59
ベースライン				
≤125	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
130-134	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
≥135	31 (100%)	32 (100%)	27 (100%)	59 (100%)
計	31 (100%)	32 (100%)	27 (100%)	59 (100%)
ベースライン後の Visit				
≤125	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (2%)
130-134	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (2%)
≥135	31 (100%)	32 (100%)	25 (93%)	57 (97%)
計	31 (100%)	32 (100%)	27 (100%)	59 (100%)
65 歳以上	N=32	N=34	N=26	N=60
ベースライン				
≤125	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
130-134	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (3%)
≥135	32 (100%)	34 (100%)	24 (92%)	58 (97%)
計	32 (100%)	34 (100%)	26 (100%)	60 (100%)
ベースライン後の Visit				
≤125	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (3%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (2%)
130-134	1 (3%)	2 (6%)	5 (19%)	7 (12%)
≥135	31 (97%)	32 (94%)	18 (69%)	50 (83%)
計	32 (100%)	34 (100%)	26 (100%)	60 (100%)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Table10.6-1 から引用



［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］Figure10.6-1 から引用

図 2.7.6.6-3　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.6-29 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少が報告された被験者、130 mEq/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	スクリーニング	ベースライン	Day 4		Week 1		Week 2		Week 4		Week 8			Week 12
50 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	7[redacted]	133	130	123		(131)[a]									
50 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	8[redacted]	139	139	128	124	(137)[b]									
50 µg	[redacted]	低ナトリウム血症	男	4[redacted]	136	138	133		129	141	136	137	135	132	138	133		136
50 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	7[redacted]	140	139	126	(140)[c]										
50 µg	[redacted]	低ナトリウム血症	男	5[redacted]	136	138	132		136		136		133		133			130
50 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	7[redacted]	139	140	138		138		138		136		130	134	138	136
50 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	7[redacted]	139	140	139		139		135		136		136			131
50 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	8[redacted]	140	140	137		138		132		133		136			137
25 µg	[redacted]	血中ナトリウム減少[d]	男	7[redacted]	138	140	138		140		137		139		133			137

( ) : 投与中止後のデータ、
a : 中止理由は有害事象（血中ナトリウム減少）発現
b : 中止理由は有害事象（血中ナトリウム減少）発現
c : 中止理由は被験者による中止
d : 治験薬との因果関係は否定できると判断された
［000030 試験 : 添付資料 5.3.5.1-3］EOT Listing 8.1～8.3 から引用

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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、投与群間で臨床的に意味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として、血中ナトリウム減少が 50 μg 群で 6 例及び 25 μg 群で 1 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 50 及び 25 μg 群で各 1 例、肝機能検査異常がプラセボ群で 2 例、血中尿酸増加が 50 μg 群で 1 例、尿中血陽性が 25 μg 群で 1 例、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加がプラセボ群で 1 例、ヘモグロビン減少が 50 μg 群で 1 例、尿量減少が 25 μg 群で 1 例に報告されたが、いずれも重症度は中等度又は軽度であった。そのうち 50 μg 群の 6 例に発現した血中ナトリウム減少、25 μg 群の 1 例に発現した尿量減少、プラセボ群の 1 例に発現した脳性ナトリウム利尿ペプチド増加は治験薬との因果関係は否定されなかった。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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、投与群間又は年齢で層別した群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。関連する有害事象として、血圧上昇が 50 及び 25 μg 群で各 1 例に報告され、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

6.2.6 結論

男性夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg、25 μg 又はプラセボを 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

50 及び 25 μg 群は、夜間排尿回数及び夜間尿量の減少、就眠後第一排尿までの時間の延長が見られ、全ての排尿パラメータでプラセボ群と比べて優れた有効性を示した。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、50 及び 25 μg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。また、夜間排尿回数は、投与後 1 週時点から 12 週時点まで継続して減少し、夜間排尿回数の減少は 12 週間にわたって維持された。夜間排尿回数のベースラインからの変化量は全ての評価時点でプラセボ群と比べて大きかった。

50 及び 25 μg 群の投与 12 週間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有意に延長し、投与後 1 週時点から 12 週時点まで維持された。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かった。

50 及び 25 μg 群の投与 12 週間の平均夜間尿量及び平均夜間多尿指数もプラセボ群と比べて有意に減少した。また、投与後 1 週時点から 12 週時点まで継続して減少した。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 で評価した夜間頻尿に関連する 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に有意な改善は認められなかった。

有害事象の発現率及び発現件数は、50 μg 群で 43%（23/53 例）28 件、25 μg 群で 38%（25/66 例）34 件、プラセボ群で 38%（24/63 例）29 件であり、最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎であった。

副作用の発現率及び発現件数は、それぞれ 15%（8/53 例）9 件、3%（2/66 例）2 件及び 5%（3/63 例）4 件であった。副作用の重症度は、プラセボ群の 1 例に発現した中等度の蕁麻疹を除き全て軽度であった。血清 Na 値低下に伴う副作用として、50 μg 群の 6 例に血中ナトリウム減少、2 例に低ナトリウム血症が発現した。

重篤な有害事象の発現率及び発現件数は、50 μg 群 6%（3/53 例）3 件及びプラセボ群 3%（2/63 例）2 件であり、そのうち因果関係が否定できない事象として、血中ナトリウム減少が 50μg 群 2 例に認められた。しかし臨床症状はなく、程度は軽度と判定された。

投与後の血清 Na 値が 130 mEq/L 未満に低下した被験者は 4 例で、いずれも 50 μg 群に認められたが、臨床症状は伴わなかった。その他の臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg は、男性夜間頻尿患者に対して優れた改善効果を示し、安全性に関しては、適切にモニタリングすることにより臨床的に許容できると考えられた。以上より、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg は男性の夜間頻尿患者に対する至適用量であると考えられた。

6.3 付録（重篤な有害事象の叙述）

6.3.1 000030 試験

1. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：結腸憩室炎（憩室炎）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：5[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
-
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg、投与期間：82 日間、処置：中断
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症：なし
- 合併症：なし
- 発現時期（日）：1、持続期間（日）：12
- 併用薬：なし
- 経過：2012/10/29：本試験の同意説明を取得した。同日、Visit 1 を実施した。

  2012/11/09：本試験の Visit 2 のため当院を来院した。同日、治験薬投与開始した。

  2012/11/10：夜より腹痛出現。

  2012/11/12：本治験の Visit 3 のため当院を来院した。前日から腹部膨満感があると訴えがあったが、治験薬との関連性は低いと判断し、経過観察とした。被験者本人の判断により治験薬の服用を中止した。

2012/11/13：腹痛が軽快せず、救急車にて [redacted]病院に入院した（治験参加カード提示）。入院後、血圧・脈拍・血液検査・心電図・レントゲン・エコー・CT 検査実施。CT 検査にて結腸憩室炎と診断された。フルマリン静注用にて点滴治療を開始した。

2012/11/15：本人より電話にて入院の連絡を受けた。

2012/11/21：症状軽快し、退院となった。

2012/11/26：健康状態の確認及び本治験の Visit 5 のため当院を来院した。他院担当医より、診療情報提供書を郵送にて入手した。2012 年 11 月 10 日夜より下腹部痛出現、2012 年 11 月 13 日当院を受診した。結腸憩室炎の診断となり、抗菌薬投与にて軽快した。

使用薬剤：ビーフリード輸液、フルマリン静注用 1 g（用法：1 日 2 回静注、投与期間：2012 年 11 月 13 日～18 日）、ガスター―D 錠 10 mg（用法：1 錠 1 日 1 回、投与期間：2012 年 11 月 19 日～20 日）、マグラックス 500 mg（用法：3 錠 1 日 3 回、投与期間：2012 年 11 月 19 日～20 日）、ツムラ大健中湯エキス顆粒 100（用法：6 包 1 日 3 回、投与期間：2012 年 11 月 19 日～20 日）

本試験の Visit 5 を実施、2012 年 11 月 26 日より治験薬服用再開した。

- 重篤な有害事象発現に関連する必要と思われる臨床検査値

  白血球数（10^2/μL）：136（2012/11/13）、115（2012/11/13）、75（2012/11/14）、45（2012/11/16）、56（2012/11/19）

  CRP（mg/dL）：9.42（2012/11/13）、10.75（2012/11/13）、11.93（2012/11/14）、3.44（2012/11/16）、0.77（2012/11/19）

- コメント：当該事象の性質上、食生活による影響が考えられ、また、本薬剤の薬理作用からも、当該事象の発現と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はないため、因果関係なしと判断した。当該事象は既に寛解しており、再発の可能性が低いと判断できることから、本治験の継続は可能であると判断した。なお、臨床症状の消失を以って 2012 年 11 月 21 日に回復と考え、既に回復していることから更なる追跡は不要と判断した。

2. 被験者番号：[redacted]
   - 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：血清ナトリウム減少（血中ナトリウム減少）
   - 人種：Asian、性別：男、年齢：7[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
   - 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg、投与期間：4 日間、処置：中止
   - 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：回復
   - 原疾患：夜間頻尿
   - 既往症：なし
   - 合併症：なし
   - 発現時期（日）：3、持続期間（日）：6
   - 併用薬：なし
   - 経過：2013/2/5：本治験の同意を取得した。同日、Visit 1 を実施した。

2013/2/19：本治験の Visit 2 のため当院を来院した。適格性に問題ないと判断し、同日、治験薬投与を開始した。

2013/2/22：本治験の Visit 3 のため当院を来院した。来院時、体調に変化がないことを確認した。

2013/2/23：Visit 3 の血液生化学検査にて血清ナトリウム値が 123 mEq/L となったため、中止基準に抵触し、治験中止と判断した。同日、被験者に連絡をとり、治験薬服薬中止を指示した。体調に変化がないことを電話にて確認した。

2013/2/27：中止時検査のため来院した。むくみや頭痛等がなく体調変化、体調不良がないことを確認し、中止時検査を実施した。血圧 162/90 mmHg であったため、念のため ECG 検査を実施したが正常範囲内であった。

2013/2/28：2013/2/27 測定の血清ナトリウム値が Visit 2（ベースライン）まで回復した事を確認し、本事象の終了とした。

- 重篤な有害事象発現に関連する必要と思われる臨床検査値

  Na（mEq/L）：133（2013/2/5）、130（2013/2/19）、123（2013/2/22）、131（2013/2/27）

- コメント：

  被験者から聴取した事項：水分摂取状況については、1 日 1 L 強の飲水をしていた。2013 年 2 月中も水分摂取が特に増えたことはなく、夕食後からの水分摂取制限も規定通り遵守していた。過去の健康診断で低ナトリウムを指摘されたことはなかった。

  被験者の背景情報：重要な既往歴や併存疾患はなかった。直近の健康診断では電解質の検査は実施しておらず、過去の血清 Na 値のデータは確認できなかった。過去に高血圧の指摘はなく、健康管理のために自宅で測定しており、普段から 130 mmHg 台であること、2013/2/27 の朝の血圧も 130 mmHg 台で普段と変わりがなかった。

  治験中止後の経過：本事象による併発症状はなく、被験者の体調変化は認められていなかった。

  治験担当医によると、検査値から若干の貧血傾向は確認しているが、軽微なものであり、 Na 値と関連する所見ではないと考えた。また、腎機能・心機能は正常であり、多飲傾向でもなく、通常の食事を摂っていることを確認しており、血清 Na 値が低下したことに関連すると思われる他の要因は、見当たらなかった。

  上記より、本事象に関連すると思われる他の要因は特になく本剤との因果関係は否定できないと判断した。

3. 被験者番号：[redacted]
   - 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：血清ナトリウム減少（血中ナトリウム減少）
   - 人種：Asian、性別：男、年齢：8[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
   - 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg、投与期間：5 日間、処置：中止
   - 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：回復
   - 原疾患：夜間頻尿
   - 既往症：なし

- 合併症：なし
- 発現時期（日）：3、持続期間（日）：5
- 併用薬：ディオバン錠 80 mg、アムロジピン OD 錠 5 mg、フェロミア錠 50 mg、ビューシー配合顆粒、フォリアミン錠 5 mg、メチコバール錠 500 µg、ロキペイン錠 60 mg、ミオリラーク錠 50 mg、リマルモン錠 5 µg、アルジオキサ錠 100 mg
- 経過：2013/2/18：本治験の同意を取得。同日、Visit 1 を実施。

  2013/3/4：本治験の Visit 2 のため当院を受診。適格性に問題ないと判断し、同日、治験薬投与を開始した。

  2013/3/7：本治験の Visit 3 のため当院を受診。来院時、体調に変化がないことを確認した。

  2013/3/8：Visit 3 の血液生化学検査にて血清 Na 値が 128 mEq/L となったため、追加検査のための来院を依頼。同日、被験者が来院し血液生化学検査を実施。

  2013/3/9：2013/3/8 の検査結果より、血清 Na 値が 124 mEq/L となったため、中止基準に抵触し、治験中止及び重篤な有害事象と判断。

  同日、被験者に連絡をとり、治験薬服薬中止を指示。体調に変化がないことを架電にて確認した。また、治験依頼者に架電にて報告を行った。

  2013/3/11：中止時検査のため来院。浮腫や頭痛等なく体調変化、体調不良がないことを確認し、中止時検査を実施した。

  2013/3/15：中止時検査の血清 Na 値が 137 mEq/L となった旨、治験依頼者担当者より連絡を受け、同日、上記検査結果を臨床検査結果報告書においても確認した。

  2013/3/18：中止時検査の血清 Na 値が 135 mEq/L 以上となったことより、中止時検査を実施した 2013 年 3 月 11 日 11 時をもって転帰を回復と判断した。

  また、中止時の診察において浮腫や頭痛等の随伴症状、体調変化、体調不良がないことを確認しており、本事象に伴う症状の発現もなく安全性に問題は無いと判断し、追加検査のための来院は不要と判断した。
- 重篤な有害事象発現に関連する必要と思われる臨床検査値

  Na（mEq/L）：139（2013/2/18）、139（2013/3/4）、128（2013/3/7）、124（2013/3/8）
- コメント：

  被験者から聴取した事項：水分摂取状況は 1 日 1 リットル強。同意取得後より水分摂取が特に増えたことはなく、夕食後からの水分摂取制限も規定通り遵守(喉の渇きを潤す程度)していた。過去の健康診断で低ナトリウム血症を指摘されたことはない。

  被験者の背景情報：重要な既往歴や合併症はない。2009 年 6 月 16 日の院内検査において、血清 Na 値は 139 mEq/L であり、その他の検査値についても臨床上問題は見られなかった。2011 年 12 月より、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg を 1 日 2 錠（朝・晩）服薬しているが、水分貯留やそれに伴う体調変化等は認められていない。また、2013 年 3 月 9 日朝の自宅にて測定した収縮期血圧が 100 mmHg 以下であったと被験者より聴取したが、一過性の値と考え臨床的に問題ないと判断する。

  治験中止後の経過：本事象に伴うと考えられる浮腫や頭痛などの症状はなく、被験者の体調変化は認められていない。治験薬を中止した 2013 年 3 月 9 日の 1 日尿量が 2920 mL であり、

2013 年 3 月 10 日の 1 日尿量が 820 mL であった。被験者より特に水分摂取量は同程度であると聴取しており、2013 年 3 月 9 日の多尿に関しては、本剤服薬中に排泄されていなかった尿が翌日に排泄されたことによるものと考える。

治験薬服薬前の Na 値は下記の通りであり、治験薬服薬開始後より低下し、治験薬服薬終了後に回復していることから、時間的経過より本剤は Na 値の減少に関係していると考える。

・院内検査（2009 年 6 月 16 日）：139 mEq/L

・Visit1（2013 年 2 月 18 日）：139 mEq/L

・Visit2（2013 年 3 月 4 日）：139 mEq/L（治験薬服薬開始日）

・Visit3（2013 年 3 月 7 日）：128 mEq/L（治験薬服薬 4 日目）

・追加検査（2013 年 3 月 8 日）：124 mEq/L（治験薬服薬 5 日目）

・中止時検査（2013 年 3 月 11 日）：137 mEq/L（治験薬服薬終了後 3 日目）

また、Na 値以外の検査値の変動は全て軽微なものであり、臨床的に問題となる値は認められず、Na 値と関係する所見ではないと考える。また、腎機能・心機能は正常であり、多飲傾向もなく、通常の食事を摂っていることを確認しており、血清 Na 値が低下したことに関連すると思われるその他の要因は見当たらない。

上記より、本事象に関連すると思われるその他の要因は特になく、本剤との因果関係は否定できないと判断する。

4. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：肝膿瘍（肝膿瘍）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：8[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：プラセボ、投与期間：7 日間、処置：中止
- 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症：なし
- 合併症：なし
- 発現時期（日）：1、持続期間（日）：継続中（発現後 8 日時点）
- 併用薬：アジルバ錠 20 mg、フルイトラン錠 1 mg、クレストール錠 2.5 mg、ノルバスク錠 5 mg、マグミット錠 330 mg、ブラダロン錠 200 mg、ユリーフ錠 4 mg
- 経過：2013/3/19：本治験の同意取得及び Visit 1 施行した。

  2013/3/27：本治験の Visit 2 のため当院を受診した。適格性に問題ないと判断し、同日、治験薬投与を開始した。

  2013/3/29：発熱（39.1 度）があり当院を受診した。治験薬については症状が改善するまで服用を中断することとした。なお、感冒による発熱と判断の上、ロブ錠を処方した。

  2013/3/30：本治験の Visit 3 のため当院を受診した（熱は 37 度まで下降）。2013/3/29 にかかりつけ医受診にてインフルエンザの検査を実施し、結果は陰性であった。

2013/4/1：かかりつけ医を受診、クラビット錠とネキシウムカプセル及びロブ錠が処方された。

2013/4/3：発熱が継続していたため、被験者より大きめの病院に行きたいと相談があり、一連の事象の治療を優先するため治験中止と判断し、同日中止時検査を実施した（Na 値：130）。また、紹介先の病院を受診し、CT 検査が実施され肝膿瘍と診断された。

2013/4/4：被験者親族より 2013/4/3 に受診した病院にて、肝膿瘍と診断され入院となったとの報告を受けた。

本報告を受け、発熱は「肝膿瘍」によるものと判断し、重篤な有害事象として報告した。

- コメント：

上記経過より、2013 年 3 月 28 日からの発熱ならびに中止時検査での Na 値の低下に関して、本事象の一連の症状であると判断した。また、重要な既往歴および合併症もなく、治験薬は薬理作用からも急激に免疫機能を低下させるものではなく、偶発的な細菌感染に起因するものであり、治験薬との因果関係はないと判断した。なお、他の薬剤間の相互作用も肝膿瘍と係るものは無いと判断した。

5. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：二次性細菌性肺炎（細菌性肺炎）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：7[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：プラセボ、投与期間：55 日間、処置：中断（被験者の判断）
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症：肺がん、甲状腺腫瘍
- 合併症：なし
- 発現時期（日）：32、持続期間（日）：9
- 併用薬：なし
- 経過：入院病歴

主訴は倦怠感・発熱、現病歴は、[redacted]より紹介され、2 月 24 日発熱のため同院受診し、インフルエンザ A と診断された。タミフル内服にて経過を見ていたが、湿性咳嗽が続くため翌日再診し、血液検査施行。CRP27 と高値認め、精査加療目的にて当院紹介受診、同日入院となった。既往歴は肺がん及び甲状腺腫瘍でありこれらについては成人病センター通院中であった。

入院時所見：意識清明、BT：36.4 度、BP：128/95 mmHg、HR：76/min、$Sp0_2$：96%（RA）、呼吸苦なし、呼吸音：清、下肺野でわずかに crackles 聴取、心音：no murmur、腹部：平坦・軟、圧痛なし、下腿浮腫なし

検査所見：

H25/2/26：PT―INR 0.87、APTT 31.3 秒、フィブリノーゲン 561.8 mg/dL、D ダイマー 1.0 μg/mL

H25/2/26：IgM マイコプラズマ抗体（－）、レジオネラ菌（－）、肺炎球菌（－）

H25/2/26：eGFR 59.67 mL/min、アルブミン（ALB）4.1 g/dL、C 反応性蛋白（CRP）28.0 mg/dL、AST（GOT）19 U/L、ALT（GPO）12 U/L、LD （LDH）203 U/L、γ-GT 36 U/L、クレアチンキナーゼ（CK）102 U/L、クレアチニン 0.94 mg/dL、血中尿素窒素 21.4 mg/dL、血糖値（血漿）116 mg/dL、ナトリウム（Na）135 mEq/L、カリウム（K）4.2 mEq/L、HbAlc（NGSP）5.8%、白血球（WBC）71.7×10^2/μL、ヘモグロビン（Hb）13.9 g/dL、血小板（Plt）10.6×10^4/μL、好中球%74.3%、

胸部 CT では両肺わずかにスリガラス影、浸潤影を散見し、炎症の疑い。胸壁沿いに石灰化像を認め、陳旧性炎症性変化の疑い。リンパ節は size の小さいもののみ。冠動脈を含め血管周囲に石灰化像が見られた。

診断は肺炎疑いとした。

入院後の経過：インフルエンザはタミフル内服にて治癒、肺炎は CTRX 投与開始にて徐々に炎症改善認め、3/3 退院した。

コメント：なし

7　国内第Ⅲ相試験［000129 試験：参考資料 5.3.5.1-4］

標題：夜間多尿による夜間頻尿の日本人女性患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際における有効性及び安全性を検討する無作為化多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験

7.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 夜間多尿による夜間頻尿の女性患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際の有効性をプラセボを対照として検討する 副次目的 • 夜間多尿による夜間頻尿の女性患者に対し、就眠後第一排尿までの平均時間、平均夜間尿量及び夜間多尿指数におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性をプラセボを対照として検討する • 夜間多尿による夜間頻尿の女性患者に対し、12 週時点（Visit 8）及び 12 週間の治療期の夜間頻尿特異的 QOL（N-QoL）質問票により評価される夜間頻尿に関連した生活の質（QOL）についてプラセボを対照として検討する • 12 週時点（Visit 8）及び 12 週間の治療期の不眠重症度指数により評価される主観的な睡眠の質についてプラセボを対照として検討する • 12 週時点（Visit 8）及び 12 週間の治療期の Hsu5 段階リッカート困窮度尺度により評価される困窮度の変化についてプラセボを対照として検討する • 夜間多尿による夜間頻尿の女性患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性をプラセボを対照として検討する
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験 試験デザインの概要を図 2.7.6.7-1 に示した。 試験実施前に試験参加への同意を文書により取得した。 本試験は、1 週間の単盲検（被験者のみ盲検）のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期及び 12 週間の無作為化、二重盲検期間で構成した。よって各被験者の治験期間は 13 週間とした。治験薬は被験者が医療機関へ訪問した際に提供した。

項目	内容
	Visit 1 時に適格と判断された被験者は、1 週間のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期中、毎晩、睡眠をとるつもりで床につく約 1 時間前にプラセボ口腔内崩壊錠を 1 週間服用した。被験者は、試験期間中は、夜間（夕食後から翌朝まで）は水分摂取を制限し、就寝前に排尿し膀胱を空にするよう指導された（プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期を含む）。被験者は 3 日間の排尿日誌を提供され、Visit 2 の直前に自宅で記入した。排尿日誌には排尿に関する情報（排尿時間、尿量、尿意切迫感・失禁の有無）やその他関連する情報（治験薬服用時刻、就寝時刻、起床時刻）を記入した。さらに、Visit 2（Day 0）、Visit 7（Week 8）、Visit 8（Week 12）に N-QoL 質問票、不眠重症度指数、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度を用いて QOL への影響を評価した。 Visit 2 の時点で適格と判断された被験者を、1：1 の割合で、2 つの治療群のうち 1 つに割付けた（デスモプレシン 25 μg 口腔内崩壊錠、又はプラセボ口腔内崩壊錠）。割付けは、年齢（65 歳未満・65 歳以上）を割付因子として、割付けた。 各被験者は、12 週間の投与期間中、毎晩、睡眠をとるつもりで床につく約 1 時間前に治験薬 1 錠を服薬した。被験者は規定 Visit 直前の連続する 3 日間 24 時間、排尿日誌を自宅で記入した。被験者へは、治験期間中はライフスタイルを変更するよう（水分摂取制限や就寝前に排尿し膀胱を空にする等）指導を続けた。 割付けられた被験者は、二重盲検期間中、Day 0（Visit 2; 割付け）、Day 3±1（Visit 3）、Day 7±1（Visit 4）、Day 14±3（Visit 5）、Day 28±3（Visit 6）、Day 56±3（Visit 7）及び Day 84±3（Visit 8）の 7 回の Visit を規定した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 血清 Na 値が治験期間中、125 mmol/L 以下になった場合、治験薬の投与は中止し、速やかに治験を中止し、重篤な有害事象として報告した。
対象	成人女性夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての治験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 20 歳以上の女性患者（同意取得時点） 3) Visit 1 開始前の 6 ヵ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも 1 晩あたり夜間排尿回数が 2 回以上）を有する患者 4) Visit 2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、夜間排尿回数が 2 回以上（3 日間の平均）認められる患者 5) Visit 2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、夜間多尿指数（夜間尿量／24 時間尿量の比率）が 33%以上で定義される夜間多尿の患者 6) Visit 1 及び Visit 2 時点で、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度で 2 点以上（ある程度感じる～非常に感じる）で定義される、夜間頻尿によって困っている患者

項目	内容
	(2) 除外基準 1) Visit2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、異常な低膀胱容量（最大排尿量＜150 mL）で定義される重大な排尿機能障害が認められる患者 2) 重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する、若しくはその既往のある患者（睡眠時無呼吸の病歴がない者は、スクリーニング期間中に、一般的な診断に関する手順を用いて評価した） 3) Visit1 時点で、以下の泌尿器系疾患のいずれかを有する、若しくは既往のある患者： • 間質性膀胱炎又は膀胱痛疾患 • 腹圧性尿失禁、若しくは混合型失禁（前歴から腹圧性尿失禁が主要素となるもの） • 慢性骨盤痛症候群 4) Visit1 開始前の 6 ヵ月以内に、膀胱出口部閉塞治療の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 5) 重症の過活動膀胱の症状が認められる患者： • Visit1 時点において、過活動膀胱症状質問票（OABSS）で 12 点以上 • Visit2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、1 回以上の切迫性尿失禁の有無にかかわらず、24 時間の排尿回数が、平均 8 回を超え、かつ平均 1 回以上の尿意切迫感が認められる 6) Visit1 時点で、尿意切迫感又は尿失禁に関与する可能性のある泌尿器－生殖器系の合併症（症候性又は再発性尿路感染症、膀胱関連痛、症状発現のある膀胱結石など）を有する患者 7) Visit1 時点で、悪性腫瘍を合併している又は悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌は除く）の寛解状態が 5 年以下の患者 8) Visit1 時点で、泌尿器系の悪性腫瘍（例：膀胱癌）、下部尿路手術、骨盤放射線療法、又は新生物の合併又は既往歴を有する患者 9) Visit1 時点で、膀胱機能又は筋収縮に影響を及ぼす神経系疾患（例：多発性硬化症、パーキンソン病、脊椎損傷、二分脊椎）の既往を有する患者 10) 尿閉が認められる患者、又は尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量が 150 mL を超える患者 11) Visit1 時点において、既往歴より心因性又は習慣的多飲症を合併する又は Visit2 時点で、排尿日誌より 24 時間尿量が 2.8 L を超えた患者 12) Visit1 時点で、中枢性又は腎性尿崩症を合併している患者 13) Visit1 時点で、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を合併している患者 14) Visit1 時点で、心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者（BNP＞100 pg/mL） 15) Visit1 時点で、コントロール不良の高血圧を合併している患者（収縮期血圧≧160 mmHg 又は拡 張期血圧≧100 mmHg）

項目	内容
	16) Visit1 時点で、コントロール不良の糖尿病を合併している患者〔HbA1c＞7.0%（NGSP）〕 17) Visit1 時点で、低ナトリウム血症を合併している患者（血清 Na 値＜135 mmol/L） 18) Visit1 時点で、腎機能不全を合併している患者（血清クレアチニン値＞0.82 mg/dL 又は糸球体ろ過量推算値（eGFR）≦60 mL/min） 19) Vsit1 時点で、肝胆道疾患を合併している患者： • AST＞80 U/L（基準値上限の 2 倍）又は ALT＞90 U/L（基準値上限の 2 倍） 又は • 総ビリルビン値＞1.5 mg/dL 20) デスモプレシン口腔内崩壊錠に過敏症を有する、又はデスモプレシンによる夜間頻尿治療を受 けた、若しくはそれらの疑いがある患者 21) 妊娠・授乳中又は試験期間中に妊娠を計画する患者。閉経前及び閉経前後の全ての女性に対し、妊娠検査を実施した。被験者より報告された最終月経日から 12 ヵ月を超えて無月経が続いている場合は閉経後の状態にあるという十分な証拠になり、妊娠検査は不要とした。 22) Visit1 時点で、アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 23) Visit1 時点で、規則正しい夜間の睡眠を妨げるおそれがある仕事又はライフスタイルの患者 （例：交代勤務従業員） 24) Visit1 時点で、治験責任（分担）医師に治験への参加が適当でないと判断されたその他の疾患、検査所見の異常、精神状態、意思決定能力の欠如又は言語障害を有する患者 25) 以下の併用禁止治療が必要な患者： • 現在、若しくは過去（スクリーニング前 3 ヵ月以内）に投与された他の治験薬 • スクリーニング前少なくとも 2 ヵ月以内に実施した不規則な電気刺激療法又は行動療法・ 膀胱訓練 • 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（ロペミン®） • ボツリヌス毒素（非泌尿器系への使用は許容した）
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • 現在、若しくは過去（スクリーニング前 3 ヵ月以内）に投与された他の治験薬 • スクリーニング前少なくとも 2 ヵ月以内に実施した不規則な電気刺激療法又は行動療法・膀胱訓練 • チアジド系利尿薬

項目	内容
	• V_2受容体アンタゴニスト／アゴニスト薬 • ロペラミド（ロペミン®） • ボツリヌス毒素（非泌尿器系への使用は許容される） ループ利尿薬（例えば、フロセミド［ラシックス®、オイテンシン®］、トラセミド［ルプラック®］、エタクリン酸［*販売中止*］）及び他に分類される利尿薬（例えば、トリアムテレン［トリテレン®］、クロルタリドン［*販売中止*］、*amiloride*［*日本未承認*］、及びインダパミド［テナキシル®、ナトリックス®］）の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。 試験期間中は、夜間頻尿及び睡眠障害に対する新たな治療は開始しないこととした。
被験者数	目標被験者数：178 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 群（以下、25 µg 群）89 例 プラセボ群 89 例 被験者数の設定根拠： 本試験は、日本人女性患者を対象にプラセボと比較したときのデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg の優位性を検証するために計画した。検出力は 90%で有意水準 5%の両側検定を行った。プラセボとデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg を比較するために、PROC GLMPOWER（SAS® プロシジャ）を用い、以下の想定のもと、被験者数を設定した： • 評価項目は平均夜間排尿回数のベースラインからの変化 • 1、4、8 及び 12 週時点の 3 日間の排尿日誌データ • デスモプレシン 25 µg 口腔内崩壊錠及びプラセボを 12 週間投与したとき、夜間排尿回数のベースラインからの平均変化量において、治療効果の差 (Δ)は 0.30 回とした。 • 1、4、8 及び 12 週時点の残差成分の共分散行列を複合対称構造（compound symmetry structure）と仮定し、総標準偏差 0.66（σ）及び相関係数 0.70（ρ）とした。これらのパラメータ値は国内後期第 II 相試験［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］データに基づいて設定した。 • 90%の検出力 • 有意水準 5%（両側検定） • 割付け後から治験薬投与期間中の脱落率は 10% 上記の想定より、178 例が 1:1 の割合で、デスモプレシン 25 µg（89 例）又はプラセボ（89 例）のいずれかに割付ける必要があると考えた。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg プラセボ口腔内崩壊錠

項目	内容
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 本試験では、低用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠（25 µg）を用いて、プラセボと比較したときの有効性及び安全性を検討した。 夜間頻尿日本人患者において、全例及び性別ごとのいずれの集団でも用量-反応関係が認められたことから［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］、デスモプレシン口腔内崩壊錠の至適用量は日本人男性患者より女性患者の方が低く、夜間排尿回数減少の効果を損なわず、低ナトリウム血症のリスクを減少するような性別特異的な有効用量域がある可能性が示唆された。 国内第 II 相試験［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］の結果、女性患者では本剤 25 及び 50 µg の用量において、平均夜間排尿回数でプラセボに対して有意な差が認められ、有効性は本剤 25 µg でプラトーに達することが示唆された。さらに、海外で実施された試験［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8、FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］の結果から、女性における平均夜間排尿回数の減少量は、本剤 25 µg でプラセボに対して有意差が認められた。以上のことより、女性被験者では本剤 25 µg での有効性が期待できると考えられた。 FE 992026 CS36 試験の水負荷条件下における第 1 投与期にて、有害事象として報告された血中ナトリウム減少の発現率は、本剤 25 µg を投与された女性被験者で 0%、50 µg 投与で 18.2%、100 µg 投与で 25.0%であり、本剤 50 µg 以上の投与で血清 Na 値が減少する傾向が認められた。しかし、水負荷を実施せずに 4 週間投与した第 2 投与期では、特に注意すべき有害事象は認められず、いずれの用量も安全性に問題はなかった。海外の FE 992026 CS29 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した女性被験者の割合は、25 µg 投与で 6%、50 µg 投与で 13%、100 µg 投与で 15%と、本剤 50 µg 以上の投与で高い割合を示した。FE 992026 CS40 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した女性被験者の割合は、25 µg 投与で 2%であった。なお、血清 Na 値が 125 mmol/L を下回る重度の低ナトリウム血症は、本剤の低用量の投与では報告されなかった。 さらに、国内後期第 II 相試験［000029 試験：添付資料 5.3.5.1-2］にて、夜間頻尿女性患者において、本剤 25 µg は有効である可能性が示唆された。投与 12 週間で全投与群において平均夜間排尿回数が減少し、25 µg 群ではより顕著な減少が認められた。本剤 10 又は 25 µg を投与した被験者は血清 Na 値が 130 mmol/L を下回ることはなく、本剤は一般的に安全で、忍容性は良好であると考えられた。 以上の理由より、本試験での女性被験者においてプラセボと比較する上で、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg は、有効性及び安全性の観点から適切であると考えられた。

項目	内容
	デスモプレシン口腔内崩壊錠の食直後投与について、16 例の男性及び女性日本人健康被験者で検討した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。日本人健康被験者 16 例にデスモプレシン口腔内崩壊錠 120 µg を空腹時及び食後にクロスオーバーで経口投与したとき、平均濃度曲線下面積（AUC_t）はそれぞれ 44.94 及び 12.03 pg·h/mL、平均最高血中濃度（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の食直後投与では、今回目的としている有効性は得られない可能性があり、食事摂取直後の服用は避けることが望ましい。したがって、本試験に参加する被験者は、夕食後、治験薬服用前に 2 時間以上は空けるよう指導を受けた。
投与期間	12 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） 2) 副次評価項目 • 投与後 12 週時点（Visit 8）の平均夜間排尿回数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 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（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の N-QoL 質問票におけるベースライン（Visit 2）からの変化 • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の不眠重症度指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化 • Hsu5 段階リッカート困窮度尺度により評価される投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の困窮度におけるベースライン（Visit 2）からの変化 (2) 安全性 • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常 • 24 時間尿量
評価スケジュール	表 2.7.6.7-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 1) Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団

項目	内容
	無作為割付けされた全ての被験者をこの 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）投与に基づいて行った。 2) 最大の解析対象集団（FAS） FAS は 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（Visit 2）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。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、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定義した。全ての解析は実際に投与された治療に基づき行った。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、同意書に署名し、治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者を含めた。 (2) 有効性 1) 主要評価項目 主要評価項目である平均夜間排尿回数における変化量は、投与 12 週間の継時的な解析を行った。夜間排尿回数は就寝から少なくとも 5 分後から翌朝の起床前までの排尿と定義した。夜間排尿回数は平均値（3 日間の排尿日誌に記録された各 Visit 直前の 3 夜の排尿回数の算術平均）を使用した。 主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（投与後 1、4、8 及び 12 週時点に評価）は、反復測定の共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。夜間排尿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、被験者を変量効果とし、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。主要な解析は FAS を用いて行った。ベースラインにおける夜間排尿回数の平均値は Visit 2 直前の 3 日間の排尿日誌より算出した。ベースライン後の欠測値は補完しないこととした。 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg のプラセボに対する優位性は、有意水準 5%の両側検定にて検定した。 主要評価項目の解析は、FAS を基にして行い、下記 2 種類の感度分析を行った。 • PPS を使用した解析 • FAS のうち試験を完了した被験者集団を使用した解析 2) 副次評価項目 全ての有効性副次評価項目は連続変数であり、有効性主要評価項目の解析で述べられた ANCOVA モデルを用いて解析した。全ての副次評価項目は FAS を用いて解析した。

項目	内容
	• 投与後 12 週時点（Visit 8）の平均夜間排尿回数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（排尿回数の平均は各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均より計算した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 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（Visit 2）からの変化（就眠後第一排尿までの時間とは、本人が睡眠をとるつもりで床につき、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間と定義した。就眠後第一排尿までの平均時間は、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の各 Visit 直前の連続する 3 日間から計算した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（夜間尿量は最初の早朝排尿量も含めた。平均夜間尿量は、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の各 Visit 直前の連続する 3 日間から計算した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（平均夜間多尿指数は、3 日間の排尿日誌を用いて投与後 1、4、8 及び 12 週時点の各 Visit 直前の連続する 3 日間の 24 時間排尿量より評価した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の治療期の N-QoL 質問票におけるベースライン（Visit 2）からの変化 • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の治療期の不眠重症度指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化 • Hsu5 段階リッカート困窮度尺度により評価される投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の治療期の困窮度におけるベースライン（Visit 2）からの変化 (3) 安全性 全ての安全性及び忍容性評価は、プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期のデータを含む安全性解析対象集団、及び 12 週間の二重盲検期間にて治験薬を投与した被験者からなる安全性性解析対象集団を用いて行った。また、安全性評価の解析は年齢別（65 歳未満・65 歳以上）でも実施した。 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての試験期間で実施した。安全性解析対象集団のデータは投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mmol/L 以下、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	[redacted]他 計 50 名
実施医療機関	日本、[redacted]他 計 50 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2016 年 9 月 26 日

項目	内容
	最後の被験者の検査・観察終了日：2017 年 9 月 27 日

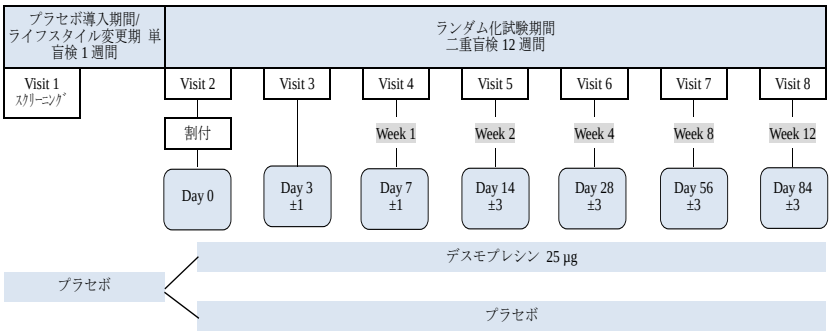


図 2.7.6.7-1　試験デザイン



V：Visit
Scr：スクリーニング
R：割付け
Void Diary：排尿日誌
N-QoL：N-QoL 質問票
ISI：不眠重症度指数
Bother：Hsu5 段階リッカート困窮度尺度
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Figure 5-2 から引用

図 2.7.6.7-2　被験者の記録による排尿日誌及び質問票

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール

評価	スクリーニング	ランダム化試験期間						
Visit （V）	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8 [b]
Week				1	2	4	8	12
Day		0 [a]	3±1	7±1	14±3	28±3	56±3	84±3
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X						
無作為割付け		X						
被験者背景	X							
体重	X							X
身長	X							
病歴	X							
身体的所見	X							X
睡眠時無呼吸の評価 [c]	X							
心電図（ECG）	X							
妊娠検査 [d]	X							X
血圧、脈拍 [e]	X							X
血液生化学的検査、血液学的検査、 尿検査	X					X	X	X
血清 Na 値	X		X	X	X	X	X	X
治験薬の処方	X [f]	X		X	X	X	X	
治験薬の服薬・残薬確認		X		X	X	X	X	X
3 日間の排尿日誌の配布 [g, h]	X	X		X		X	X	
3 日間の排尿日誌の回収 [g]		X		X		X	X	X
ライフスタイル変更 [i]	X	X	X	X	X	X	X	
N-QoL 質問票 [j]		X					X	X
不眠重症度指数 [j]		X					X	X
Hsu5 段階リッカート困窮度尺度 [j]	X	X					X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X

a：Visit 2 は Visit 1 の 7 日後に実施する。Visit の許容範囲は＋1 日とした。
b：治験終了。治験を中止した被験者について、治験を中止する決定がなされた後、可能な限り速やかに治験終了時検査を実施するために再来院の指示を行った。
c：睡眠時無呼吸の既往歴がない場合は実施した。
d：全ての閉経前及び閉経前後の被験者に実施した。
e：血圧、脈拍は、5 分間の安静後、座位にて測定した。
f：プラセボ
g：被験者は規定の Visit の直前に自宅で連続 3 日間の排尿日誌を記録した。
h：各 Visit 2、4、6、7、8 前に、3 日間の 24 時間排尿日誌の記載を促すため、被験者へ連絡した。 .
i：被験者にライフスタイルを変更するよう注意を促した。
j：治験実施医療機関で記入した。患者報告アウトカム質問票は以下の順番で記入した。1） N-QoL 質問票、 2） 不眠重症度指数、 3） 困窮度尺度
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 5-2 から引用

7.2 結果の要約

7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示した。

401 例がスクリーニングを実施し、211 例がスクリーニングから脱落したため、190 例を無作為に割付けた。その内訳は、25 µg 群 92 例、プラセボ群 98 例であった。185 例（97.4%）が試験を完了し、5 例（2.6%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現であった。

表 2.7.6.7-3 被験者の内訳

	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)
PP 解析対象集団	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

7.2.2 解析したデータセット

無作為割付けされた 190 例を ITT 解析対象集団とし、そのうち二重登録 3 例を除く 187 例（98.4%）を FAS に採用した。治験実施計画書からの重大な逸脱は、25 µg 群 1 例に認められた。治験実施計画書からの重大な逸脱の認められた被験者を除く 186 例（97.9%）を PPS に採用した。また、190 例（100.0%）を安全性解析対象集団とした。

7.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.7-4、ベースラインの排尿パラメータ、N-QoL スコア、不眠重症度指数及び Hsu5 段階リッカート困窮度尺度をそれぞれ表 2.7.6.7-5、表 2.7.6.7-6、表 2.7.6.7-7、表 2.7.6.7-8 に示した。

本試験は女性で構成され、FAS 187 例の平均年齢（平均値±SD）は 59.7±12.85 歳、65 歳以上は全体の 42.2%（79/187 例）であった。平均身長は 1.56 m、平均体重は 54.7 kg、平均 BMI は 22.5 kg/m^2 であった。人口統計学的データのいずれの項目も投与群間で差は認められなかった。

ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.43 回で、夜間排尿回数区分では、2 回が 46.5%で最も多かった。就眠後第一排尿までの平均時間は 147 分、平均夜間尿量は 680.1 mL であった。平均夜間多尿指数は 41.5%で、全例が夜間多尿指数区分 33%以上の夜間多尿に該当する被験者であった。平均 24 時間尿量は 1641.0 mL、尿失禁の平均回数は 0.023 回、尿意切迫感の平均回数は 0.073 回であった。ベースライン時の排尿パラメータの平均値、N-QoL スコア、不眠重症度指数、夜間頻尿に対する困窮度も、両群で同程度であった。既往歴及び併用薬の使用についても、投与群間で特筆すべき差はなく、デスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなかった。

表 2.7.6.7-4　人口統計学的データ（FAS）

	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 years	58 (59.8)	50 (55.6)	108 (57.8)
≥65 years	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
SD：標準偏差
CKD：慢性腎疾患
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 7-4 から引用

表 2.7.6.7-5　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（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 2.7.6.7-5　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（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
SD：標準偏差
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 7-6 から引用

表 2.7.6.7-6　ベースラインの N-QoL スコア（FAS）

	プラセボ N=97	25 µg N=90	計 N=187
睡眠／活力			
N	97	90	187
Mean	68.6	71.8	70.1
SD	22.29	19.57	21.03
悩み／心配			
N	97	90	187
Mean	56.6	62.7	59.6
SD	21.62	22.47	22.19
全般的な日常生活の障害 (Q13)			
N	97	90	187
Mean	43.1	49.0	45.9
SD	25.71	25.22	25.58
総スコア			
N	97	90	187
Mean	62.7	67.3	64.9
SD	20.28	19.45	19.97

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

表 2.7.6.7-7　ベースラインの不眠重症度指数（FAS）

	プラセボ N=97	25 µg N=90	計 N=187
睡眠に関する重症度指数			
N	97	90	187
Mean	7.4	7.1	7.3
SD	3.39	3.08	3.24
覚醒に関する重症度指数			
N	97	90	187
Mean	5.4	5.0	5.2
SD	2.93	2.78	2.86
総スコア			
N	97	90	187
Mean	12.8	12.1	12.5
SD	6.05	5.42	5.75
解釈 N (%)			
臨床的に重要でない不眠症 (0-7)	21 (21.6)	22 (24.4)	43 (23.0)
閾値以下の不眠症 (8-14)	33 (34.0)	35 (38.9)	68 (36.4)
不眠症 (中等度) (15-21)	39 (40.2)	28 (31.1)	67 (35.8)
不眠症 (高度) (22-28)	4 (4.1)	5 (5.6)	9 (4.8)

N：被験者数
%：被験者の割合
SD：標準偏差
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 7-8 から引用

表 2.7.6.7-8　ベースラインの Hsu5 段階リッカート困窮度尺度（FAS）

	プラセボ N=97	25 µg N=90	計 N=187
夜間頻尿の困窮度			
N	97	90	187
Mean	2.8	2.7	2.8
SD	0.74	0.73	0.74

N：被験者数
SD：標準偏差
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 7-9 から引用

7.2.4 有効性の結果

7.2.4.1 主要評価項目

1. 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

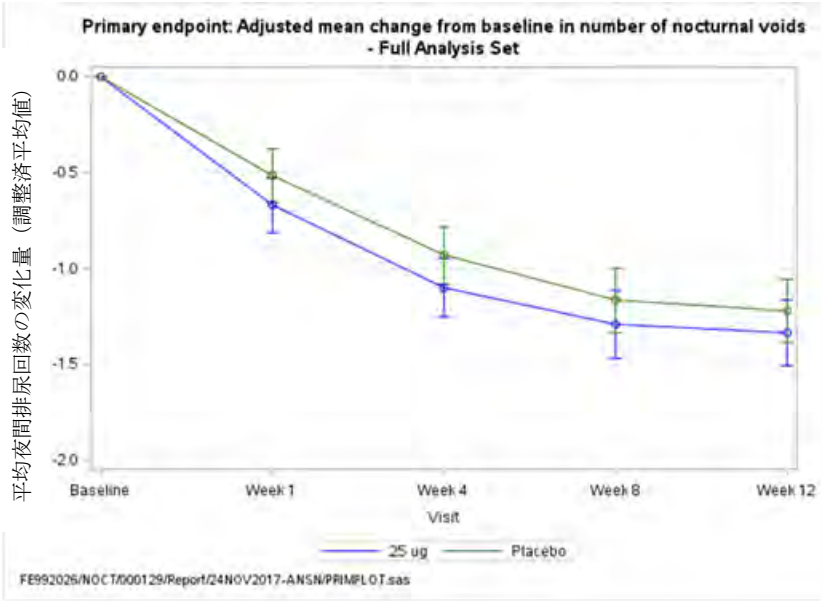
FAS を対象とした平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-9 及び図 2.7.6.7-3 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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、統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群の平均夜間排尿回数はプラセボ群と比べて減少した（p=0.0975）。

表 2.7.6.7-9 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (回)	群間差 (95%CI)	p 値
25 µg	90	-1.11 (-1.24 , -0.97)	-0.16 (-0.34 , 0.03)	0.0975
プラセボ	97	-0.95 (-1.08 , -0.82)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-1 から引用



［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Figure9-1 から引用

図 2.7.6.7-3 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）

感度分析として、PPS 及び FAS のうち試験を完了した被験者を対象に投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量について主解析と同様に解析した結果、25 µg 群とプラセボ群間に統計学的に有意な投与群間差を認めず、FAS と同様の結果であった。

2. 平均夜間排尿回数（レスポンダー解析）

1. 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

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 2.7.6.7-10 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 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 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（p=0.0190）。

表 2.7.6.7-10 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）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
25 μg	90	0.50 (0.41 , 0.58)	1.78 (1.10 , 2.87)	0.0190
プラセボ	97	0.36 (0.29 , 0.44)		

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

2. 投与 12 週間に（割付け後に排尿日誌を記録した夜のうち）、夜間排尿回数が 1 回以下となった夜の割合

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を表 2.7.6.7-11 に示した。

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%であった。25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は 9.31%〔95%CI（–0.32,18.94）〕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（p=0.0579）。

表 2.7.6.7-11 夜間排尿回数が 1 回以下に減少した夜の割合（FAS）

			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	59.12 (52.19 , 66.05)	9.31 (-0.32 , 18.94)	0.0579
プラセボ	97	49.81 (43.13 , 56.48)		

N：被験者数
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-18 から引用

7.2.4.2 副次評価項目

1. 平均夜間排尿回数

1. 投与後 1、4、8 及び 12 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

投与後 1、4、8 及び 12 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の推移を表 2.7.6.7-12 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 25 µg 群の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、–0.67～–1.34 回、プラセボ群では–0.52～–1.22 回であり、両群ともに平均夜間排尿回数は、投与後 1～12 週時点まで経時的に減少した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点のいずれの評価時点でも、統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群の平均夜間排尿回数はプラセボ群と比べて減少した。投与後 12 週時点では、平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量のプラセボ群との投与群間差は、–0.12 回〔95%CI（–0.35,0.12）〕であった（p=0.3370）。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-12 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）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (回)	群間差 (95%CI)	p 値
Week 1				
25 µg	90	-0.67 (-0.81 , -0.53)	-0.16 (-0.35 , 0.04)	0.1235
プラセボ	97	-0.52 (-0.65 , -0.38)		
Week 4				
25 µg	90	-1.10 (-1.25 , -0.95)	-0.17 (-0.38 , 0.05)	0.1214
プラセボ	96	-0.93 (-1.08 , -0.78)		
Week 8				
25 µg	89	-1.29 (-1.47 , -1.12)	-0.12 (-0.37 , 0.12)	0.3168
プラセボ	96	-1.17 (-1.34 , -1.00)		
Week 12				
25 µg	87	-1.34 (-1.51 , -1.17)	-0.12 (-0.35 , 0.12)	0.3370
プラセボ	96	-1.22 (-1.38 , -1.06)		

［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-2 から引用

2. 就眠後第一排尿までの平均時間

1. 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

FAS を対象とした投与 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を表 2.7.6.7-13 及び図 2.7.6.7-4 に示した。

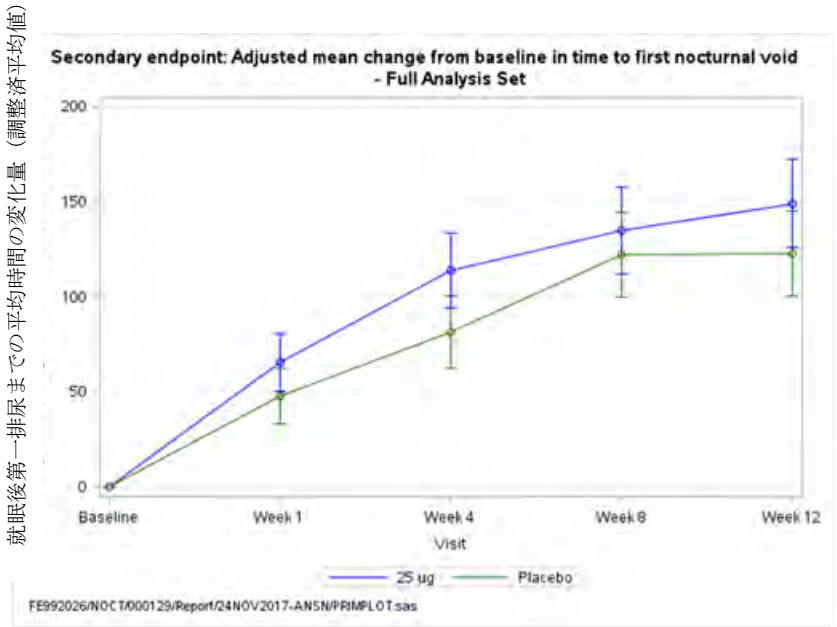
FAS を対象とした投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、25 µg 群 116.11 分、プラセボ群 93.53 分であり、両群ともに就眠後第一排尿までの平均時間は延長した。25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は、22.59 分〔95%CI（2.77,42.40）〕であり、25 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0257）。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-13 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (min)	群間差 (95%CI)	p 値
25 µg	90	116.11 (100.49 , 131.74)	22.59 (2.77 , 42.40)	0.0257
プラセボ	97	93.53 (78.36 , 108.70)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-3 から引用



［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Figure 9-2 から引用

図 2.7.6.7-4 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）

2. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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 2.7.6.7-14 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 25 μg 群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、65.57～149.20 分、プラセボ群では 47.76～122.88 分であり、就眠後第一排尿までの平均時間は、両群ともに投与後 1～12 週時点まで、経時的に延長した。

投与後 4 週時点で、25 μg 群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、プラセボ群と比べて統計学的に有意な延長を認めた（p=0.0198）。投与後 1、8 及び 12 週時点では、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。投与後 12 週時点では、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のプラセボ群との投与群間差は、26.31 分〔95%CI（–5.84,58.46）〕であった（p=0.1081）。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-14 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）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (min)	群間差 (95%CI)	p 値
Week 1				
25 μg	90	65.57 (50.18 , 80.96)	17.80 (-3.59 , 39.20)	0.1024
プラセボ	97	47.76 (32.94 , 62.59)		
Week 4				
25 μg	90	114.14 (94.48 , 133.81)	32.61 (5.24 , 59.99)	0.0198
プラセボ	96	81.53 (62.51 , 100.55)		
Week 8				
25 μg	89	135.24 (112.24 , 158.25)	13.10 (-18.88 , 45.09)	0.4199
プラセボ	96	122.14 (99.95 , 144.33)		
Week 12				
25 μg	87	149.20 (126.03 , 172.36)	26.31 (-5.84 , 58.46)	0.1081
プラセボ	96	122.88 (100.61 , 145.16)		

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

3. 投与 12 週間に、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（レスポンダー解析）

各評価時点で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をそれぞれ表 2.7.6.7-15、表 2.7.6.7-16 及び表 2.7.6.7-17 に示した。

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 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（p=0.0365）。

投与 12 週間に就眠後第一排尿までの時間が 240 分に至った被験者の割合は、25 μg 群 53%、プラセボ群 40%、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.67〔95%CI（1.04,2.68）〕であり、25 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（p=0.0334）。

投与 12 週間に就眠後第一排尿までの時間が 270 分に至った被験者の割合は、25 µg 群 41%、プラセボ群 31%、25 µg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.60〔95%CI（0.99,2.58）〕であり、統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群の割合はプラセボ群と比較して多かった（p=0.0561）。

表 2.7.6.7-15 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
25 µg	90	0.78 (0.71 , 0.84)	1.67 (1.03 , 2.69)	0.0365
プラセボ	97	0.68 (0.60 , 0.75)		

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

表 2.7.6.7-16 就眠後第一排尿までの時間が 240 分に至った被験者の割合（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
25 µg	90	0.53 (0.44 , 0.61)	1.67 (1.04 , 2.68)	0.0334
プラセボ	97	0.40 (0.32 , 0.48)		

N：被験者数
%：被験者の割合
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-20 から引用

表 2.7.6.7-17 就眠後第一排尿までの時間が 270 分に至った被験者の割合（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
25 µg	90	0.41 (0.33 , 0.49)	1.60 (0.99 , 2.58)	0.0561
プラセボ	97	0.31 (0.24 , 0.38)		

N：被験者数
%：被験者の割合
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-21 から引用

3. 平均夜間尿量

1. 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

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 2.7.6.7-18 及び図 2.7.6.7-5 に示した。

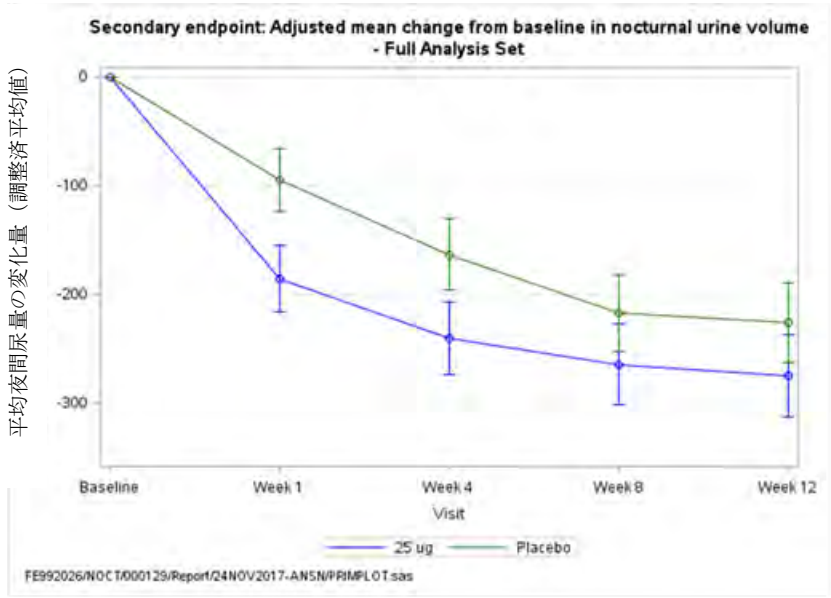
FAS を対象とした投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、25 µg 群–248.95 mL、プラセボ群–168.47 mL であり、両群ともに平均夜間尿量は減少した。25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は、–80.48 mL〔95%CI（–118.85,–42.12）〕であり、25 µg 群の平均夜間尿量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-18 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (mL)	群間差 (95%CI)	p 値
25 µg	90	-248.95 (-277.39 , -220.51)	-80.48 (-118.85 , -42.12)	<0.0001
プラセボ	97	-168.47 (-195.97 , -140.97)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-5 から引用



［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Figure 9-3 から引用

図 2.7.6.7-5　平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）

2. 投与後 1、4、8 及び 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

投与後 1、4、8 及び 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の推移を表 2.7.6.7-19 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 25 μg 群の平均夜間尿量のベースラインからの変化量は、–185.59～–274.81 mL、プラセボ群では–94.66～–226.13 mL であり、平均夜間尿量は、両群ともに投与後 1～12 週時点まで、経時的に減少した。

投与後 1 及び 4 週時点で、25 μg 群の平均夜間尿量のベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて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）。投与後 8 及び 12 週時点では、統計学的な有意差はなかったが、25 μg 群の平均夜間尿量はプラセボ群と比べて減少した。投与後 12 週時点では、平均夜間尿量のベースラインからの変化量のプラセボ群との投与群間差は、–48.68 mL〔95%CI（–101.54,4.18）〕であった（p=0.0709）。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-19 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (mL)	群間差 (95%CI)	p 値
Week 1				
25 μg	90	-185.59 (-215.80 , -155.38)	-90.93 (-133.07 , -48.78)	<0.0001
プラセボ	97	-94.66 (-123.76 , -65.56)		
Week 4				
25 μg	90	-241.07 (-274.53 , -207.62)	-77.80 (-124.53 , -31.07)	0.0012
プラセボ	96	-163.27 (-195.62 , -130.92)		
Week 8				
25 μg	89	-264.74 (-301.84 , -227.63)	-47.49 (-99.22 , 4.24)	0.0717
プラセボ	96	-217.25 (-253.04 , -181.45)		
Week 12				
25 μg	87	-274.81 (-312.80 , -236.81)	-48.68 (-101.54 , 4.18)	0.0709
プラセボ	96	-226.13 (-262.63 , -189.62)		

N：被験者数
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-6 から引用

4. 平均夜間多尿指数

1. 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

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 2.7.6.7-20 及び図 2.7.6.7-6 に示した。

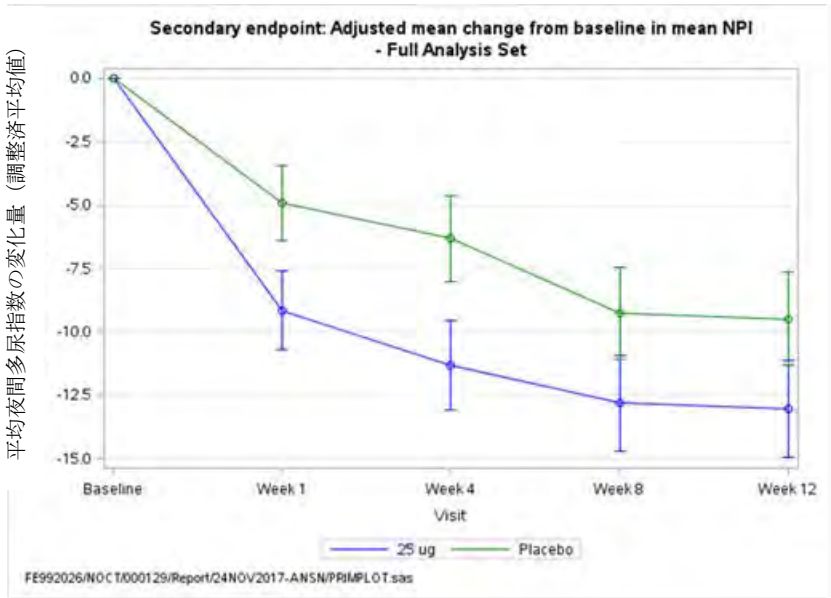
FAS を対象とした投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、25 µg 群–11.67、プラセボ群–7.43 であり、両群ともに平均夜間多尿指数は減少した。25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は、–4.25〔95%CI（–6.25,–2.24）〕であり、25 µg 群の平均夜間多尿指数は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（p<0.0001）。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-20 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（FAS）

			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	-11.67 (-13.15 , -10.20)	-4.25 (-6.25 , -2.24)	<0.0001
プラセボ	97	-7.43 (-8.85 , -6.00)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-7 から引用



［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Figure 9-4 から引用

図 2.7.6.7-6 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）

2. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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の推移を表 2.7.6.7-21 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 25 μg 群の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は、–9.15～–13.05、プラセボ群では–4.92～–9.49 であり、平均夜間多尿指数は、両群ともに投与後 1～12 週時点まで、経時的に減少した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点のいずれの評価時点においても 25 μg 群の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少を認めた。投与後 12 週時点では、25 μg 群とプラセボ群との投与群間差が–3.56〔95%CI（–6.22,–0.89）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（p=0.0092）。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-21 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）

			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
Week 1				
25 μg	90	-9.15 (-10.70 , -7.61)	-4.23 (-6.39 , -2.07)	0.0002
プラセボ	97	-4.92 (-6.41 , -3.43)		
Week 4				
25 μg	90	-11.32 (-13.07 , -9.57)	-4.99 (-7.43 , -2.55)	<0.0001
プラセボ	96	-6.33 (-8.02 , -4.63)		
Week 8				
25 μg	89	-12.81 (-14.70 , -10.93)	-3.55 (-6.17 , -0.92)	0.0084
プラセボ	96	-9.27 (-11.09 , -7.45)		
Week 12				
25 μg	87	-13.05 (-14.97 , -11.13)	-3.56 (-6.22 , -0.89)	0.0092
プラセボ	96	-9.49 (-11.33 , -7.66)		

N：被験者数
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-8 から引用

5. 夜間頻尿に関連する QOL

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 2.7.6.7-22 及び表 2.7.6.7-23 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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、プラセボ群よりわずかに改善した。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-22 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）

			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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-9 から引用

同様に、FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-23 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）

			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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-10 から引用

2. 投与後 8 及び 12 週時点の N-QoL スコアのベースラインからの変化

投与後 8 及び 12 週時点の 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の推移を表 2.7.6.7-24 及び表 2.7.6.7-25 に示した。

投与後 8 及び 12 週時点の 25 µg 群の N-QoL の総スコアのベースラインからの変化量は、11.33 及び 10.95、プラセボ群では 9.72 及び 9.45 であり、両群ともに改善した。投与後 8 週時点の 25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は、1.61〔95%CI（–2.91,6.12）〕、投与後 12 週時点では 1.50〔95%CI（–3.51,6.51）〕であり、いずれの評価時点でも統計学的な有意差は認めなかったが、プラセボ群よりわずかに改善した。

同様に、投与後 8 及び 12 週時点の 25 µg 群の N-QoL の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は、19.00 及び 22.30、プラセボ群では 16.02 及び 15.46 であり、両群ともに改善した。投与後 8 週時点の 25 µg 群とプラセボ群との投与群間差は、2.98〔95%CI（–4.31,10.28）〕、投与後 12 週時点では 6.85〔95%CI（–0.70,14.39）〕であり、いずれの評価時点でも統計学的な有意差は認めなかったが、プラセボ群より改善した。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-24 投与後 8 及び 12 週時点の N-QoL スコア（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）

			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
Week 8				
25 µg	90	11.33 (8.09 , 14.57)	1.61 (-2.91 , 6.12)	0.4828
プラセボ	97	9.72 (6.60 , 12.84)		
Week 12				
25 µg	89	10.95 (7.35 , 14.55)	1.50 (-3.51 , 6.51)	0.5565
プラセボ	96	9.45 (5.99 , 12.92)		

N：被験者数
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-11 から引用

表 2.7.6.7-25 投与後 8 及び 12 週時点の 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）

			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
Week 8				
25 µg	90	19.00 (13.76 , 24.24)	2.98 (-4.31 , 10.28)	0.4208
プラセボ	97	16.02 (10.97 , 21.06)		
Week 12				
25 µg	89	22.30 (16.88 , 27.72)	6.85 (-0.70 , 14.39)	0.0751
プラセボ	96	15.46 (10.24 , 20.68)		

N：被験者数
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-12 から引用

6. 不眠重症度指数

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 2.7.6.7-26 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、25 μg 群–3.15、プラセボ群–2.84 であり、両群ともに不眠重症度指数の総スコアは減少した。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、プラセボ群よりわずかに減少した。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-26 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）

			プラセボとの比較	
Treatment	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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-13 から引用

2. 投与後 8 及び 12 週時点の不眠重症度指数のベースラインからの変化

投与後 8 及び 12 週時点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の推移を表 2.7.6.7-27 に示した。

投与後 8 及び 12 週時点の 25 μg 群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、–2.91 及び–3.43、プラセボ群では–2.77 及び–2.87 であり、両群ともに改善した。

投与後 8 週時点の 25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–0.14〔95%CI（–1.50,1.22）〕、投与後 12 週時点では–0.56〔95%CI（–1.96,0.85）〕であり、いずれの評価時点でも統計学的な有意差は認めなかったが、プラセボ群よりわずかに改善した。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-27 投与後 8 及び 12 週時点の不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）

			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
Week 8				
25 μg	90	-2.91 (-3.88 , -1.93)	-0.14 (-1.50 , 1.22)	0.8385
プラセボ	97	-2.77 (-3.71 , -1.83)		
Week 12				
25 μg	89	-3.43 (-4.44 , -2.41)	-0.56 (-1.96 , 0.85)	0.4374
プラセボ	96	-2.87 (-3.85 , -1.89)		

N：被験者数
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-14 から引用

7. Hsu5 段階リッカート困窮度尺度

1. 投与 12 週間の Hsu5 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 Hsu5 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 2.7.6.7-28 に示した。

FAS を対象とした投与 12 週間の Hsu5 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（調整済み平均値）は、25 μg 群–1.24、プラセボ群–1.09 であり、両群ともに Hsu5 段階リッカート困窮度尺度は減少した。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、プラセボ群よりわずかに改善した。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-28 投与 12 週間の Hsu5 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）

			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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table 9-15 から引用

2. 投与後 8 及び 12 週時点の Hsu5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化

投与後 8 及び 12 週時点の Hsu5 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の推移を表 2.7.6.7-29 に示した。

投与後 8 及び 12 週時点の 25 μg 群の Hsu5 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、–1.15 及び–1.36、プラセボ群では–1.04 及び–1.12 であり、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度は、両群ともに改善した。

投与後 8 週時点の 25 μg 群とプラセボ群との投与群間差は–0.11〔95%CI（–0.38,0.17）〕、投与後 12 週時点では–0.24〔95%CI（–0.55,0.07）〕であり、いずれの評価時点でも統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群よりわずかに改善した。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.7-29 投与後 8 及び 12 週時点の Hsu5 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）

			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
Week 8				
25 μg	90	-1.15 (-1.35 , -0.96)	-0.11 (-0.38 , 0.17)	0.4334
プラセボ	97	-1.04 (-1.23 , -0.85)		
Week 12				
25 μg	89	-1.36 (-1.58 , -1.13)	-0.24 (-0.55 , 0.07)	0.1246
プラセボ	96	-1.12 (-1.33 , -0.90)		

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

7.2.5 安全性の結果

7.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者 190 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、25 μg 群 92 例、プラセボ群 98 例であった。

治験薬を 1 日 1 回 12 週間投与した。二重盲検期の累積投与期間（平均値）は 25 μg 群 83.1 日、プラセボ群 83.1 日であり、投与群間に差は見られなかった

7.2.5.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.7-30、有害事象の発現率を表 2.7.6.7-31 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、25 μg 群で 35.9%（33/92 例）52 件、プラセボ群で 21.4%（21/98 例）28 件であった。副作用は、それぞれ 3.3%（3/92 例）3 件及び 5.1%（5/98 例）5 件、中止に至った有害事象は、それぞれ 2.2%（2/92 例）2 件及び 0.0%、重篤な有害事象及び高度な有害事象はいずれも 25 μg 群の 1.1%（1/92 例）1 件のみであった。死亡は認められなかった。

表 2.7.6.7-30 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=98			25 μg N=92			計 N=190		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	21	(21.4)	28	33	(35.9)	52	54	(28.4)	80
軽度の有害事象	20	(20.4)	27	30	(32.6)	49	50	(26.3)	76
中等度の有害事象	1	(1.0)	1	2	(2.2)	2	3	(1.6)	3
高度の有害事象	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
副作用	5	(5.1)	5	3	(3.3)	3	8	(4.2)	8
中止に至った有害事象	0			2	(2.2)	2	2	(1.1)	2
重篤な有害事象	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
死亡	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
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table10-1 から引用

発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では、「感染症および寄生虫症」で、その発現率及び発現件数は、25 μg 群 22.8%（21/92 例）27 件、プラセボ群 8.2%（8/98 例）9 件、次いで「臨床検査」でそれぞれ 6.5%（6/92 例）9 件及び 6.1%（6/98 例）6 件であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった基本語（PT）別の有害事象は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、便秘、気管支炎、細菌性膀胱炎及び挫傷であった。

ウイルス性上気道感染の発現率及び発現件数は、25 μg 群 14.1%（13/92 例）17 件、プラセボ群 5.1%（5/98 例）5 件であり、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加の発現率及び発現件数は、25 μg 群 3.3%（3/92 例）3 件、プラセボ群 6.1%（6/98 例）6 件であった。便秘はプラセボ群に 2.0%（2/98 例）2 件、気管支炎、細菌性膀胱炎及び挫傷は 25 μg 群に各 2.2%（2/92 例）2 件発現した。

低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少は認められなかった。

発現した有害事象の重症度は、25 μg 群の 1 例に認められた乳癌を除き、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 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、25 μg 群 36.5%（19/52 例）、プラセボ群 15.3%（9/59 例）、65 歳以上では、それぞれ 35.0%（14/40 例）及び 30.8%（12/39 例）であり、プラセボ群では 65 歳未満と比べ 65 歳以上の有害事象の発現率が高かったが、25 μg 群では同程度であった。

表 2.7.6.7-31 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（1/2）

MedDRA SOC	プラセボ N=98			25 µg N=92			計 N=190		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	21	(21.4)	28	33	(35.9)	52	54	(28.4)	80
胃腸障害	5	(5.1)	5	2	(2.2)	2	7	(3.7)	7
便秘	2	(2.0)	2	0			2	(1.1)	2
腹部不快感	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
下腹部痛	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
下痢	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
胃食道逆流性疾患	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
歯痛	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.0)	1	2	(2.2)	2	3	(1.6)	3
疲労	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
倦怠感	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
末梢性浮腫	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
免疫系障害	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
季節性アレルギー	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
感染症および寄生虫症	8	(8.2)	9	21	(22.8)	27	29	(15.3)	36
ウイルス性上気道感染	5	(5.1)	5	13	(14.1)	17	18	(9.5)	22
気管支炎	0			2	(2.2)	2	2	(1.1)	2
膀胱炎	1	(1.0)	2	1	(1.1)	1	2	(1.1)	3
細菌性膀胱炎	0			2	(2.2)	2	2	(1.1)	2
胃腸炎	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
ウイルス性胃腸炎	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
陰部単純ヘルペス	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
歯肉炎	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
帯状疱疹	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
インフルエンザ	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
上気道感染	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.0)	1	3	(3.3)	4	4	(2.1)	5
挫傷	0			2	(2.2)	2	2	(1.1)	2
骨挫傷	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
擦過傷	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
熱中症	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
臨床検査	6	(6.1)	6	6	(6.5)	9	12	(6.3)	15
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	6	(6.1)	6	3	(3.3)	3	9	(4.7)	9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1

表 2.7.6.7-31 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（2/2）

MedDRA SOC	プラセボ N=98			25 μg N=92			計 N=190		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血中尿酸減少	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
低比重リポ蛋白増加	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
代謝および栄養障害	2	(2.0)	2	0			2	(1.1)	2
高尿酸血症	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
低血糖	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			2	(2.2)	2	2	(1.1)	2
背部痛	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
筋肉痛	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	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			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
乳癌	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
神経系障害	2	(2.0)	2	1	(1.1)	1	3	(1.6)	3
頭痛	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	2	(1.1)	2
浮動性めまい	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.0)	1	2	(2.2)	2	3	(1.6)	3
慢性気管支炎	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
鼻閉	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
口腔咽頭痛	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	2	(1.1)	2
湿疹	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
爪破損	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	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
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table10-2 から引用

7.2.5.3 副作用

副作用の発現率を表 2.7.6.7-32 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、その発現率及び発現件数は、25 μg 群 1.1%（1/92 例）1 件、プラセボ群 2.0%（2/98 例）2 件であった。

副作用として、プラセボ群に便秘、下痢、末梢性浮腫及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、25 μg 群に疲労、倦怠及び血中尿酸減少が発現した。副作用の発現率は、プラセボ群の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 2.0%（2/92 例）であり、その他の事象は 1.0%であった。副作用として報告された低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少はなかった。発現した副作用の重症度は、25 μg 群に認められた中等度の疲労を除き、全て軽度であった。25 μg 群及びプラセボ群の副作用の発現率は同程度であった。

年齢別の副作用の発現率は、65 歳未満では、25 μg 群 3.9%（2/52 例）、プラセボ群 3.4%（2/59 例）、65 歳以上では、それぞれ 2.5%（1/40 例）及び 7.7%（3/39 例）であり、いずれの投与群でも 65 歳未満と 65 歳以上の副作用の発現率は同程度であった。

表 2.7.6.7-32 副作用の発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	プラセボ N=98			25 µg N=92			計 N=190		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	5	(5.1)	5	3	(3.3)	3	8	(4.2)	8
胃腸障害	2	(2.0)	2	0			2	(1.1)	2
便秘	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
下痢	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.0)	1	2	(2.2)	2	3	(1.6)	3
疲労	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
倦怠感	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
末梢性浮腫	1	(1.0)	1	0			1	(0.5)	1
臨床検査	2	(2.0)	2	1	(1.1)	1	3	(1.6)	3
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	(2.0)	2	0			2	(1.1)	2
血中尿酸減少	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	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「否定できない」と判断された有害事象
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table10-6 から引用

7.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.7-33、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.7-34 に示した。

重篤な有害事象が、25 µg 群 1 例に発現した。25 µg 群の 1 例に認められた乳癌は、重症度は高度、治験薬との因果関係は否定された。治験薬を投与中止し、その後、事象の回復は見られなかった。

表 2.7.6.7-33 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	プラセボ N=98			25 µg N=92			計 N=190		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
重篤な有害事象	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	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			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
乳癌	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	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
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table10-9 から引用

表 2.7.6.7-34 重篤な有害事象一覧

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		転帰	因果関係
							本剤	その他		
25 μg	[redacted]	女	7[redacted]	乳癌	高度	70	中止		未回復	否定できる

MedDRA/JVer.20.1
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］EOT Listing 7.6 から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-35 に示した。

中止に至った有害事象として、25 μg 群に疲労及び乳癌が各 1 例に発現した。プラセボ群に中止に至った有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象の重症度は、疲労が中等度、乳癌が高度であった。疲労については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.7-35 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	プラセボ N=98			25 μg N=92			計 N=190		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
中止に至った有害事象	0			2	(2.2)	2	2	(1.1)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
疲労	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	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			1	(1.1)	1	1	(0.5)	1
乳癌	0			1	(1.1)	1	1	(0.5)	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
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table10-10 から引用

2. 低ナトリウム血症

試験期間中、有害事象として報告された低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少はなかった。

7.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

血清 Na 値の分布を表 2.7.6.7-36 に示した。投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布を図 2.7.6.7-7、血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移を図 2.7.6.7-8 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 25 μg 群の 2 例のみであり、いずれの被験者も 65 歳以上であった。

投与後の血清 Na 値が 125 mmol/L 以下又は 126～129 mmol/L であった被験者はなく、投与後に血清 Na 値 130～134 mmol/L 未満が認められた被験者の割合は、25 μg 群 2.2%（2/92 例）、プラセボ群では 0.0%（0/98 例）であった。

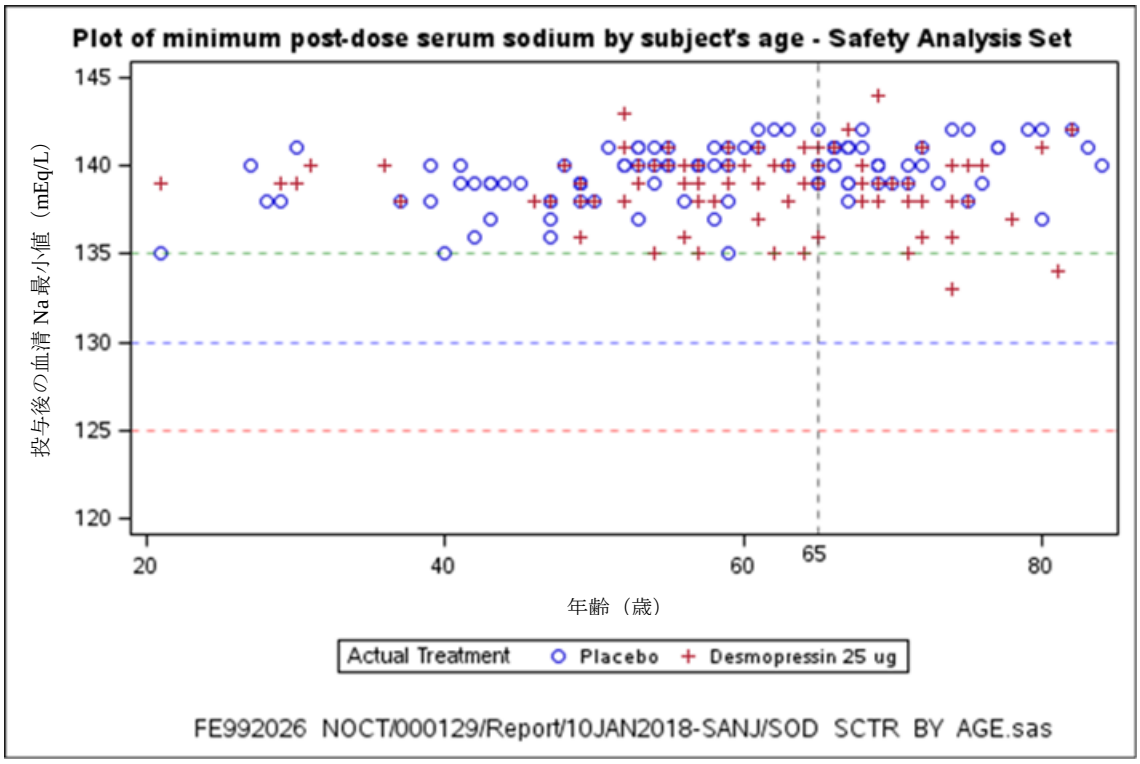
投与後に血清 Na 値 130～134 mmol/L 未満が認められた被験者のうち、1 例（被験者番号 [redacted]）の血清 Na 値は、ベースラインの 138 mmol/L から、投与後 3 日時点で 134 mmol/L、投与後 1 週時点及び投与後 2 週時点で 133 mmol/L に低下し、投与後 4 週時点で 136 mmol/L まで回復したが、中等度の疲労により治験薬の投与を中止した。投与中止後 2 日時点の血清 Na 値は 139 mmol/L であった。別の 1 例（被験者番号 [redacted]）の血清 Na 値は、ベースラインの 141 mmol/L から、投与後 2 週時点で 134 mmol/L となったが、その 2 日後に 137 mmol/L まで回復し、投与後 12 週時点まで 135 mmol/L 以上を維持し、治験薬の投与を完了した。

試験期間中、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はなかった。

表 2.7.6.7-36 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）

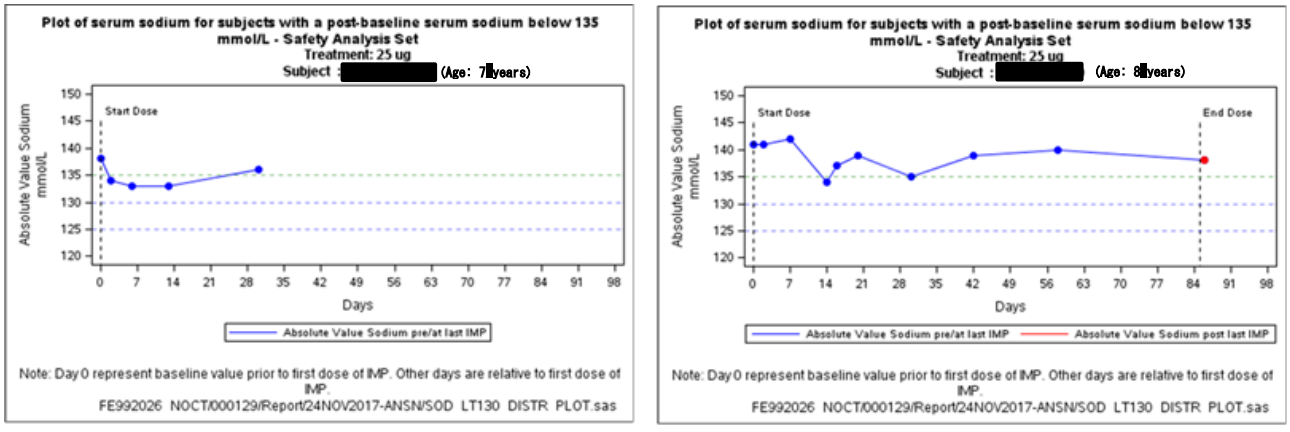
	プラセボ		25 µg		計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全被験者	(N=98)		(N=92)		(N=190)	
ベースライン						
≤125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	98	(100.0)	92	(100.0)	190	(100.0)
計	98	(100.0)	92	(100.0)	190	(100.0)
ベースライン後の Visit						
≤125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		2	(2.2)	2	(1.1)
≥135	98	(100.0)	90	(97.8)	188	(98.9)
計	98	(100.0)	92	(100.0)	190	(100.0)
65 歳未満	(N=59)		(N=52)		(N=111)	
ベースライン						
≤125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	59	(100.0)	52	(100.0)	111	(100.0)
計	59	(100.0)	52	(100.0)	111	(100.0)
ベースライン後の Visit						
≤125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	59	(100.0)	52	(100.0)	111	(100.0)
計	59	(100.0)	52	(100.0)	111	(100.0)
65 歳以上	(N=39)		(N=40)		(N=79)	
ベースライン						
≤125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		0		0	
≥135	39	(100.0)	40	(100.0)	79	(100.0)
計	39	(100.0)	40	(100.0)	79	(100.0)
ベースライン後の Visit						
≤125	0		0		0	
126 - 129	0		0		0	
130 - 134	0		2	(5.0)	2	(2.5)
≥135	39	(100.0)	38	(95.0)	77	(97.5)
計	39	(100.0)	40	(100.0)	79	(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
［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Table10-12、10-13、10-14 から引用



［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Figure10-2 から引用

図 2.7.6.7-7　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（安全性解析対象集団）



［000129 試験：添付資料 5.3.5.1-4］Figure10-1 から引用

図 2.7.6.7-8　血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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、投与群間で臨床的に意味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、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、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低比重リポタンパク増加が報告された。2%以上（2 例以上）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、25 μg 群 3.3%（3/92 例）、プラセボ群 6.1%（6/98 例）に認められた。

発現した事象の重症度は軽度であった。また、プラセボ群 2 例に発現した脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、25 μg 群 1 例に発現した血中尿酸減少については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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。また、関連する有害事象も認められなかった。

7.2.6 結論

女性夜間頻尿患者を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 又はプラセボを 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

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、統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群と比べて 25 μg 群の平均夜間排尿回数は減少した。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は、25 μg 群 50%、プラセボ群 36%であり、25 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった。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%、プラセボ群 50%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。

副次評価項目である投与 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、両群ともに就眠後第一排尿までの平均時間は延長し、25 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認めた。また、投与 12 週間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、25 μg 群はプラセボ群と比較して、180 分に至った被験者の割合は、統計学的に有意に多く、240 分、270 分に至った被験者の割合でも同様の結果であった。

他の副次評価項目である投与 12 週間の平均夜間尿量及び平均夜間多尿指数については、25 μg 群はプラセボ群と比較して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 Hsu5 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、プラセボ群よりわずかに大きかった。

有害事象の発現率及び発現件数は、25 μg 群で 35.9%（33/92 例）52 件、プラセボ群で 21.4%（21/98 例）28 件であった。いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象は、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、便秘、気管支炎、細菌性膀胱炎及び挫傷であった。発現した有害事象の重症度は、25 μg 群の 1 例に認められた乳癌を除き、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 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。年齢別でみると、プラセボ群では 65 歳未満と比べ 65 歳以上の有害事象の発現率が高かったが、25 μg 群では同程度であった。また、試験期間中、低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少は認められず、有害事象の発現について特筆すべき傾向は認められなかった。

副作用の発現率及び発現件数は、25 μg 群で 3.3%（3/92 例）3 件、プラセボ群で 5.1%（5/98 例）5 件であった。いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった副作用は、プラセボ群の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（2.0%）のみであった。発現した副作用の重症度は、25 μg 群に認められた中等度の疲労を除き、全て軽度であった。25 μg 群及びプラセボ群の副作用の発現率は同程度であった。年齢別でみるといずれの投与群でも 65 歳未満と 65 歳以上の副作用の発現率は同程度であった。

重篤な有害事象として、25 μg 群の 1 例に高度の乳癌が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

投与後の血清 Na 値が 125 mmol/L 以下又は 126～129 mmol/L であった被験者はなく、投与後に血清 Na 値 130～134 mmol/L 未満が認められた被験者の割合は、25 μg 群 2.2%（2/92 例）、プラセボ群では 0.0%（0/98 例）であり、2 例ともに 65 歳以上であった。1 例では、血清 Na 値の低下が投与後 3 日時点から投与後 2 週時点まで認められ、投与後 4 週時点で回復したが有害事象（疲労）発現のため治験薬の投与を中止した。別の 1 例では、投与後 2 週時点に血清 Na 値の低下が一時的に認められたがその後回復し、治験薬の投与を完了した。これらの 2 例に認められた血清 Na 値の低下は、臨床的に重要でないと判断され有害事象として報告されなかった。また、いずれの被験者も、血清 Na 値の低下に伴う臨床症状は認められなかった。その他の臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg は、女性夜間頻尿患者に対して複数の有効性評価項目において優れた改善効果を示した。また、安全性上の新たな懸念は見られず、本剤投与時に見られる血清 Na 値の低下は軽度であり、血清 Na 値を適切にモニタリングすることにより、臨床的に許容できると考えられた。以上より、女性の夜間頻尿患者におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg の有効性及び安全性が示された。

7.3 付録（重篤な有害事象の叙述）

7.3.1 000129 試験

1. 被験者番号：[redacted]
   - 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：左乳癌（乳癌）
   - 人種：Asian、性別：女性、年齢：7[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
   - 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：投与の中止
   - 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
   - 原疾患：夜間頻尿
   - 既往歴：乳癌、C型肝炎
   - 合併症：骨粗鬆症、過活動性膀胱、血中アルカリホスファターゼ増加
   - 発現時期（日）：70
   - 併用薬：カルフィーナ
   - 経過：

2016/9/30：	本試験の同意を取得した。プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期観察期のプラセボ投与を開始した。
2016/10/7：	Visit 2 を実施し、二重盲検期へ移行した。
2016/12/5：	2016 年 11 月上旬頃より咳嗽が続いていたが、軽度であったため様子を見ていた。しかし、1 ヵ月経過しても咳嗽は消失せず、以前乳癌を発症した時も同様の症状であったため、他院 A を受診した。他院 A では感冒の診断を受け内服薬が処方されたが、自己判断にて服用はしなかった。念のため CT 撮影した。
2016/12/9：	2016/12/5 に撮影した CT の結果、乳癌の疑いがあるため細胞診を実施した。
2016/12/16：	細胞診の結果、左乳癌（Stage Ⅰ）であることが判明し、他院 B を紹介された。
2016/12/19：	治験薬の投与を中止した。
2016/12/22：	2017/1/29 に他院 B へ入院し、2017/1/30 に手術予定の情報を得た。
2017/1/29：	他院 B へ入院した。
2017/1/30：	手術を実施した。
2017/2/2：	経過良好にて退院した。
2017/3/24：	再考の上、転帰を未回復とした。専門医療機関でフォローしているため、治験としての追跡は不要と判断した。

8　国内第Ⅲ相試験［000130 試験：評価資料 5.3.5.1-5］

標題：夜間多尿による夜間頻尿の日本人男性患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際における有効性及び安全性を検討する無作為化多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験

8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 夜間多尿による夜間頻尿の男性患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際の有効性をプラセボを対照として検討する 副次目的 • 夜間多尿による夜間頻尿の男性患者に対し、就眠後第一排尿までの平均時間、平均夜間尿量及び夜間多尿指数におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性をプラセボを対照として検討する • 夜間多尿による夜間頻尿の男性患者に対し、12 週時点（Visit 8）及び 12 週間の治療期の夜間頻尿特異的 QOL（N-QoL）質問票により評価される夜間頻尿に関連した生活の質（QOL）についてプラセボを対照として検討する • 12 週時点（Visit 8）及び 12 週間の治療期の不眠重症度指数により評価される主観的な睡眠の質についてプラセボを対照として検討する • 12 週時点（Visit 8）及び 12 週間の治療期の Hsu5 段階リッカート困窮度尺度により評価される困窮度の変化についてプラセボを対照として検討する • 夜間多尿による夜間頻尿の男性患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性をプラセボを対照として検討する
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験 試験デザインの概要を図 2.7.6.8-1 に示した。 試験実施前に試験参加への同意を文書により取得した。 本試験は、1 週間の単盲検（被験者のみ盲検）のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期及び 12 週間の無作為化、二重盲検期間で構成した。よって各被験者の治験期間は 13 週間とした。治験薬は被験者が医療機関へ訪問した際に提供した。

項目	内容
	Visit 1 時に適格と判断された被験者は、1 週間のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期中、毎晩、睡眠をとるつもりで床につく約 1 時間前にプラセボ口腔内崩壊錠を 1 週間服用した。被験者は、試験期間中は、夜間（夕食後から翌朝まで）は水分摂取を制限し、就寝前に排尿し膀胱を空にするよう指導された（プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期を含む）。被験者は 3 日間の排尿日誌を提供され、Visit 2 の直前に自宅で記入した。排尿日誌には排尿に関する情報（排尿時間、尿量、尿意切迫感・失禁の有無）やその他関連する情報（治験薬服用時刻、就寝時刻、起床時刻）を記入した。さらに、Visit 2（Day 0）、Visit 7（Week 8）、Visit 8（Week 12）に N-QoL 質問票、不眠重症度指数、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度を用いて QOL への影響を評価した。 Visit 2 の時点で適格と判断された被験者を、1：1：1 の割合で、3 つの治療群のうち 1 つに割付けた（デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg、又はプラセボ口腔内崩壊錠）。割付けは、年齢（65 歳未満・65 歳以上）を割付因子として、割付けた。 各被験者は、12 週間の投与期間中、毎晩、睡眠をとるつもりで床につく約 1 時間前に治験薬 1 錠を服薬した。被験者は規定 Visit 直前の連続する 3 日間 24 時間、排尿日誌を自宅で記入した。被験者へは、治験期間中はライフスタイルを変更するよう（水分摂取制限や就寝前に排尿し膀胱を空にする等）指導を続けた。 割付けられた被験者は、二重盲検期間中、Day 0（Visit 2; 割付け）、Day 3±1（Visit 3）、Day 7±1（Visit 4）、Day 14±3（Visit 5）、Day 28±3（Visit 6）、Day 56±3（Visit 7）及び Day 84±3（Visit 8）の 7 回の Visit を規定した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 血清 Na 値が治験期間中、125 mmol/L 以下になった場合、治験薬の投与は中止し、速やかに治験を中止し、重篤な有害事象として報告した。
対象	成人男性夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての治験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 20 歳以上の男性患者（同意取得時点） 3) Visit 1 開始前の 6 ヵ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも 1 晩あたり夜間排尿回数が 2 回以上）を有する患者 4) Visit 2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、夜間排尿回数が 2 回以上（3 日間の平均）認められる患者 5) Visit 2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、夜間多尿指数（夜間尿量／24 時間尿量の比率）が 33%以上で定義される夜間多尿の患者 6) Visit 1 及び Visit 2 時点で、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度で 2 点以上（ある程度感じる～非常に感じる）で定義される、夜間頻尿によって困っている患者

項目	内容
	(2) 除外基準 1) Visit 2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、異常な低膀胱容量（最大排尿量＜150 mL）で定義される重大な排尿機能障害が認められる患者 2) 重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する、若しくはその既往のある患者（睡眠時無呼吸の病歴がない者は、スクリーニング期間中に、一般的な診断に関する手順を用いて評価した） 3) Visit 1 時点で、以下の泌尿器系疾患のいずれかを有する、若しくは既往のある患者： • 間質性膀胱炎又は膀胱痛疾患 • 膀胱出口部閉塞の有無にかかわらず、国際前立腺症状スコア（IPSS）8 点以上で定義される、中等度又は重度の良性前立腺肥大症が疑われ、かつ： • 尿流測定（ウロフロメーター）を実施し、最大尿流率＜5 mL/秒であった患者 若しくは • 尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量＞150 mL であった患者 • 腹圧性尿失禁、若しくは混合型失禁（前歴から腹圧性尿失禁が主要素となるもの） • 慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群 4) Visit 1 開始前の 6 ヵ月以内に、膀胱出口部閉塞又は良性前立腺肥大症治療の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 5) 重症の過活動膀胱の症状が認められる患者： • Visit 1 時点において、過活動膀胱症状質問票（OABSS）で 12 点以上 • Visit 2 直前のプラセボ導入期間／ライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、1 回以上の切迫性尿失禁の有無にかかわらず、24 時間の排尿回数が、平均 8 回を超え、かつ平均 1 回以上の尿意切迫感が認められる 6) Visit 1 時点で、尿意切迫感又は尿失禁に関与する可能性のある泌尿器－生殖器系の合併症（症候性又は再発性尿路感染症、膀胱関連痛、症状発現のある膀胱・尿路結石など）を有する患者 7) Visit 1 時点で、悪性腫瘍を合併している又は悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌は除く）の寛解状態が 5 年以下の患者 8) Visit 1 時点で、泌尿器系の悪性腫瘍（例：膀胱癌）、下部尿路手術、骨盤放射線療法、又は新生物の合併又は既往歴を有する患者 9) Visit 1 時点で、膀胱機能又は筋収縮に影響を及ぼす神経系疾患（例：多発性硬化症、パーキンソン病、脊椎損傷、二分脊椎）の既往を有する患者

項目	内容
	10) Visit 1 時点において、既往歴より心因性又は習慣的多飲症を合併する又は Visit 2 時点で、排尿日誌より 24 時間尿量が 2.8 L を超えた患者 11) Visit 1 時点で、中枢性又は腎性尿崩症を合併している患者 12) Visit 1 時点で、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を合併している患者 13) Visit 1 時点で、心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者（BNP＞100 pg/mL） 14) Visit 1 時点で、コントロール不良の高血圧を合併している患者（収縮期血圧≧160 mmHg 又は拡張期血圧≧100 mmHg） 15) Visit 1 時点で、コントロール不良の糖尿病を合併している患者〔HbA1c＞7.0%（NGSP）〕 16) Visit 1 時点で、低ナトリウム血症を合併している患者（血清 Na 値＜135 mmol/L） 17) Visit 1 時点で、腎機能不全を合併している患者（血清クレアチニン値＞1.09 mg/dL 又は糸球体ろ過量推算値（eGFR）≦60 mL/min） 18) Vsit1 時点で、肝胆道疾患を合併している患者： • AST＞80 U/L（基準値上限の 2 倍）又は ALT＞90 U/L（基準値上限の 2 倍） 又は • 総ビリルビン値＞1.5 mg/dL 19) デスモプレシン口腔内崩壊錠に過敏症を有する、又はデスモプレシンによる夜間頻尿治療を受 けた、若しくはそれらの疑いがある患者 20) Visit 1 時点で、アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 21) Visit 1 時点で、規則正しい夜間の睡眠を妨げるおそれがある仕事又はライフスタイルの患者 （例：交代勤務従業員） 22) Visit 1 時点で、治験責任（分担）医師に治験への参加が適当でないと判断されたその他の疾患、検査所見の異常、精神状態、意思決定能力の欠如又は言語障害を有する患者 23) 以下の併用禁止治療が必要な患者： • 現在、若しくは過去（スクリーニング前 3 ヵ月以内）に投与された他の治験薬 • スクリーニング前少なくとも 2 ヵ月以内に実施した不規則な電気刺激療法又は行動療法・ 膀胱訓練 • 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（ロペミン®） • ボツリヌス毒素（非泌尿器系への使用は許容した）
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。

項目	内容
	• 現在、若しくは過去（スクリーニング前 3 ヵ月以内）に投与された他の治験薬 • スクリーニング前少なくとも 2 ヵ月以内に実施した不規則な電気刺激療法又は行動療法・膀胱訓練 • 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（ロペミン®） • ボツリヌス毒素（非泌尿器系への使用は許容される） ループ利尿薬（例えば、フロセミド［ラシックス®、オイテンシン®］、トラセミド［ルプラック®］、エタクリン酸［*販売中止*］）及び他に分類される利尿薬（例えば、トリアムテレン［トリテレン®］、クロルタリドン［*販売中止*］、*amiloride*［*日本未承認*］、及びインダパミド［テナキシル®、ナトリックス®］）の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。 試験期間中は、夜間頻尿及び睡眠障害に対する新たな治療は開始しないこととした。
被験者数	目標被験者数：300 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg 群（以下、50 µg 群）100 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 群（以下、25 µg 群）100 例 プラセボ群 100 例 被験者数の設定根拠： 本試験は、日本人男性患者を対象にプラセボと比較した際のデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 及び 25 µg の優位性を検証するために計画した。全体の検出力は 90%で全体の有意水準 5%の両側検定を行った。プラセボとデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg を比較するために、PROC GLMPOWER（SAS® プロシジャ）を用い、以下の仮定に基づき被験者数を設定した。 • 評価項目は平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量 • 1、4、8 及び 12 週時点の排尿日誌データ • デスモプレシン口腔内崩壊 50 µg 及びプラセボを 12 週間投与したとき、夜間排尿回数のベースラインからの平均変化量において、治療効果の差（Δ）は 0.30 回とした • 1、4、8 及び 12 週時点の残差成分の共分散行列を複合対称構造（compound symmetry structure）と仮定し、総標準偏差 0.66（σ）及び相関係数 0.50（ρ）とした。これらのパラメータ値は国内後期第 II 相試験データ［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］に基づいて設定した • 95%の検出力 • 有意水準 5%（両側検定）

項目	内容
	• 割付け後から治験薬投与期間中の脱落率は 10% 上記の被験者数設定の根拠により、計 200 例の被験者を 1：1 の割合で、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg（100 例）又はプラセボ（100 例）に割付けた。主要評価項目に関連する仮説の検定において、全体の有意水準が 5%でコントロールされていることを確認するため、主要評価項目は閉手順（固定順検定手順）を用いて検定した。 プラセボと比較して、高用量（デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg）の優位性が示された場合のみ、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg のプラセボに対する優位性について検定を行った。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、50 μg プラセボ口腔内崩壊錠
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 本試験では、低用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 又は 50 μg を用いて、プラセボと比較したときのデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性及び安全性を検討した。 夜間頻尿日本人患者において、全例及び性別のいずれの集団でも用量-反応関係が認められたことから［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］、デスモプレシン口腔内崩壊錠の至適用量は日本人男性患者より女性患者の方が低く、夜間排尿回数減少の効果を損なわず、低ナトリウム血症のリスクを減少するような性別特異的な有効用量域がある可能性が示唆された。 国内第 II 相試験［FE 992026 CS36 試験：添付資料 5.3.5.1-1］の結果、男性患者の平均夜間排尿回数において、本剤 25 μg 又はそれ以上の用量で、プラセボと比較して有意な差が認められた。特により高い用量である 50 及び 100 μg ではより顕著な減少を示した。したがって、有効性の観点からはより高い用量が望ましいと考えられた。海外で実施された試験［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］では、平均夜間排尿回数の減少において、本剤 100 μg でプラセボに対する有意差が認められたが、男性患者を対象として、海外で実施された FE 992026 CS41 試験では、本剤 50 及び 75μg の用量でもプラセボに対する有意差が認められた［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］。このことから、男性患者において、本剤 50 μg 以上の用量で、有効性が期待できると考えられた。 FE992026 CS36 試験にて、男性被験者にて血清 Na 値の低下が認められた。25 μg 群で 1 例、50 μg 群で 1 例認められたが、両被験者とも投与は継続され、投与期間中に回復傾向を示したことから、投与の継続に問題なかった。海外の FE992026 CS29 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した男性被験者の割合は、本剤 25 μg 投与で 1%、50 μg 投与で 5%、100 μg 投与で 11%であった。FE992026 CS41 試験では、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満を示した男性被験者の割合はプラセボで 0%、本剤 50 μg 投与で 2%、75 μg 投与で 7%であった。

項目	内容
	さらに、国内後期第 II 相試験である 000030 試験にて、夜間頻尿男性患者において、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 及び 50 μg の用量は有効であることが示された［000030 試験：添付資料 5.3.5.1-3］。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、25 及び 50 μg 群ともに、統計学的に有意な差を示した。血清 Na 値が 130 mmol/L 未満であった 4 例（8%）はいずれも 50 μg 群であった。4 例とも、血清 Na 値が 130 mmol/L を下回ったのは、治験薬での治療を開始してから 1 週間以内であり、慎重な安全性モニタリングをした上であれば、デスモプレシン口腔内崩壊錠は一般的に安全で、忍容性も良好と考えられた。 以上の理由より、本試験での男性被験者においてプラセボと比較する上で、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 及び 50 μg の用量は、有効性及び安全性の観点から適切であると考えられた。 デスモプレシン口腔内崩壊錠の食直後投与について、16 例の男性及び女性日本人健康被験者で検討した［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］。日本人健康被験者 16 例にデスモプレシン口腔内崩壊錠 120 μg を空腹時及び食後にクロスオーバーで経口投与したとき、平均濃度曲線下面積（AUC_t）はそれぞれ 44.94 及び 12.03 pg·h/mL、平均最高血中濃度（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の食直後投与では、今回目的としている有効性は得られない可能性があり、食事摂取直後の服用は避けることが望ましい。したがって、本試験に参加する被験者は、夕食後、治験薬服用前に 2 時間以上は空けるよう指導を受けた。
投与期間	12 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） 2) 副次評価項目 • 投与後 12 週時点（Visit 8）の平均夜間排尿回数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 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（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の N-QoL 質問票におけるベースライン（Visit 2）からの変化 • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の不眠重症度指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化

項目	内容
	• Hsu5 段階リッカート困窮度尺度により評価される投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の困窮度におけるベースライン（Visit 2）からの変化 (2) 安全性 • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常 • 24 時間尿量
評価スケジュール	表 2.7.6.8-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 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この 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）投与に基づいて行った。 2) 最大の解析対象集団（FAS） FAS は 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（Visit 2）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。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、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定義した。全ての解析は実際に投与された治療に基づき行った。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、同意書に署名し、治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者を含めた。 (2) 有効性 1) 主要評価項目 主要評価項目である平均夜間排尿回数における変化量は、投与 12 週間の継時的な解析を行った。夜間排尿回数は就寝から少なくとも 5 分後から翌朝の起床前までの排尿と定義した。夜間排尿回数は平均値（3 日間の排尿日誌に記録された各 Visit 直前の 3 夜の排尿回数の算術平均）を使用した。 主要評価項目である投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（投与後 1、4、8 及び 12 週時点に評価）は、反復測定の共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。夜間排尿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、被験者を変量効果とし、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。主要な解析は FAS を用いて行った。ベースラインにおける夜間排尿回数の平均値は Visit 2 直前の 3 日間の排尿日誌より算出した。ベースライン後の欠測値は補完しないこととした。

項目	内容
	閉手順（固定順検定手順）を用いて、有意水準 5%の両側検定によりデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg がプラセボに対し優位性が示される場合に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 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。主要評価項目の解析は、FAS を基にして行い、下記 2 種類の感度分析を行った。 • PPS を使用した解析 • FAS のうち試験を完了した被験者集団を使用した解析 2) 副次評価項目 全ての有効性副次評価項目は連続変数であり、有効性主要評価項目の解析で述べられた ANCOVA モデルを用いて解析した。全ての副次評価項目は FAS を用いて解析した。 • 投与後 12 週時点（Visit 8）の平均夜間排尿回数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（排尿回数の平均は各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均より計算した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 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（Visit 2）からの変化（就眠後第一排尿までの時間とは、本人が睡眠をとるつもりで床につき、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間と定義した。就眠後第一排尿までの平均時間は、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の各 Visit 直前の連続する 3 日間から計算した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（夜間尿量は最初の早朝排尿量も含めた。平均夜間尿量は、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の各 Visit 直前の連続する 3 日間から計算した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化量（平均夜間多尿指数は、3 日間の排尿日誌を用いて投与後 1、4、8 及び 12 週時点の各 Visit 直前の連続する 3 日間の 24 時間排尿量より評価した。） • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の治療期の N-QoL 質問票におけるベースライン（Visit 2）からの変化 • 投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の治療期の不眠重症度指数におけるベースライン（Visit 2）からの変化 • Hsu5 段階リッカート困窮度尺度により評価される投与後 12 週時点（Visit 8）及び投与 12 週間の治療期の困窮度におけるベースライン（Visit 2）からの変化 (3) 安全性

項目	内容
	全ての安全性及び忍容性評価は、プラセボ導入期間／ライフスタイル変更期のデータを含む安全性解析対象集団、及び 12 週間の二重盲検期間にて治験薬を投与した被験者からなる安全性性解析対象集団を用いて行った。また、安全性評価の解析は年齢別（65 歳未満・65 歳以上）でも実施した。 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての試験期間で実施した。安全性解析対象集団のデータは投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mmol/L 以下、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	[redacted]他 計 57 名
実施医療機関	日本、[redacted]他 計 57 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2016 年 9 月 26 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2017 年 9 月 29 日

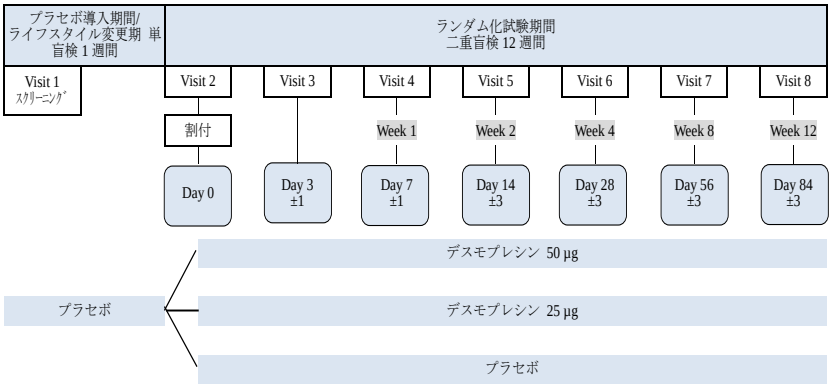


図 2.7.6.8-1　試験デザイン



V：Visit
Scr：スクリーニング
R：割付け
Void Diary：排尿日誌
N-QoL：N-QoL 質問票
ISI：不眠重症度指数
Bother：Hsu5 段階リッカート困窮度尺度
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Figure 5-2 から引用

図 2.7.6.8-2　被験者の記録による排尿日誌及び質問票

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール

評価	スクリーニング	ランダム化試験期間						
Visit （V）	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8 [b]
Week				1	2	4	8	12
Day		0 [a]	3±1	7±1	14±3	28±3	56±3	84±3
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X						
無作為割付け		X						
被験者背景	X							
体重	X							X
身長	X							
病歴	X							
身体的所見	X							X
睡眠時無呼吸の評価 [c]	X							
心電図（ECG）	X							
血圧、脈拍 [d]	X							X
血液生化学的検査、 血液学的検査、 尿検査	X					X	X	X
血清 Na 値	X		X	X	X	X	X	X
治験薬の処方	X [e]	X		X	X	X	X	
治験薬の服薬・残薬確認		X		X	X	X	X	X
3 日間の排尿日誌の配布 [f, g]	X	X		X		X	X	
3 日間の排尿日誌の回収 [f]		X		X		X	X	X
ライフスタイル変更 [h]	X	X	X	X	X	X	X	
N-QoL 質問票 [i]		X					X	X
不眠重症度指数 [i]		X					X	X
Hsu5 段階リッカート困窮度尺度 [i]	X	X					X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X

a：Visit 2 は Visit 1 の 7 日後に実施する。Visit の許容範囲は＋1 日とした。
b：治験終了。治験を中止した被験者について、治験を中止する決定がなされた後、可能な限り速やかに治験終了時検査を実施するために再来院の指示を行った。
c：睡眠時無呼吸の既往歴がない場合は実施した。
d：血圧、脈拍は、5 分間の安静後、座位にて測定した。
e：プラセボ
f：被験者は規定の Visit の直前に自宅で連続 3 日間の排尿日誌を記録した。
g：各 Visit 2、4、6、7、8 前に、3 日間の 24 時間排尿日誌の記載を促すため、被験者へ連絡した。 .
h：被験者にライフスタイルを変更するよう注意を促した。
i：治験実施医療機関で記入した。患者報告アウトカム質問票は以下の順番で記入した。1） N-QoL 質問票、 2） 不眠重症度指数、 3） 困窮度尺度
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 5-2 から引用

8.2 結果の要約

8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示した。

989 例がスクリーニングを実施し、647 例がスクリーニングから脱落したため、342 例を無作為に割付けた。その内訳は、50 µg 群 109 例、25 µg 群 115 例、プラセボ群 118 例であった。318 例（93.0%）が試験を完了し、24 例（7.0%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現及び同意撤回であった。

表 2.7.6.8-3 被験者の内訳

	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

8.2.2 解析したデータセット

無作為割付けされた 342 例を ITT 解析対象集団とし、そのうちベースライン（Visit 2）後に平均夜間排尿回数の測定がなかった 1 例及び二重登録例 3 例の計 4 例を除く 338 例（98.8%）を FAS に採用した。治験実施計画書からの重大な逸脱は、50 µg 群 5 例に認められた。治験実施計画書からの重大な逸脱の認められた被験者を除く 333 例（97.4%）を PPS に採用した。また、341 例（99.7%）を安全性解析対象集団とした。

8.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.8-4、ベースラインの排尿パラメータ、N-QoL スコア、不眠重症度指数及び Hsu5 段階リッカート困窮度尺度をそれぞれ表 2.7.6.8-5、表 2.7.6.8-6、表 2.7.6.8-7、表 2.7.6.8-8 に示した。

本試験は男性で構成され、FAS 338 例の平均年齢（平均値±SD）は 63.1±12.14 歳、65 歳以上が全体の 52.7%（178/338 例）であった。平均身長は 1.68 m、平均体重は 66.9 kg、平均 BMI は 23.6 kg/m^2 であった。人口統計学的データのいずれの項目も投与群間で差は認められなかった。ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.46 回で、夜間排尿回数区分では、2 回が 51.5%で最も多かった。就眠後第一排尿までの平均時間は 155 分、平均夜間尿量は 696.7 mL であった。平均夜間多尿指数は 42.5%で、全例が夜間多尿指数区分 33%以上の夜間多尿に該当する被験者であった。平均 24 時間尿量は 1651.4 mL、尿失禁の平均回数は 0.02 回、尿意切迫感の平均回数は 0.069 回であった。ベースライン時の排尿パラメータの平均値、N-QoL スコア、不眠重症度指数、夜間頻尿に対する困窮度も、全ての投与群で同程度であった。既往歴及び併用薬の使用についても、投与群間で特筆すべき差はなく、デスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなかった。

表 2.7.6.8-4 人口統計学的データ（FAS）

	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 years	56 (47.9)	55 (48.7)	49 (45.4)	160 (47.3)
≥65 years	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
SD：標準偏差
CKD：慢性腎疾患
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 7-4 から引用

表 2.7.6.8-5　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（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)
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)

表 2.7.6.8-5　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）（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)
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)
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)

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

表 2.7.6.8-6　ベースラインの N-QoL スコア（FAS）

	プラセボ N=117	25 µg N=113	50 µg N=108	計 N=338
睡眠／活力				
N	117	113	108	338
Mean	75.7	76.8	74.2	75.6
SD	19.84	20.59	20.37	20.23
悩み／心配				
N	117	113	108	338
Mean	63.6	65.4	63.0	64.0
SD	21.72	21.77	21.10	21.50
全般的な日常生活の障害 (Q13)				
N	117	113	108	338
Mean	50.0	52.9	50.9	51.3
SD	26.65	27.18	26.77	26.82
総スコア				
N	117	113	108	338
Mean	69.8	71.2	68.6	69.9
SD	19.16	19.44	19.27	19.26

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

表 2.7.6.8-7　ベースラインの不眠重症度指数（FAS）

	プラセボ N=117	25 µg N=113	50 µg N=108	計 N=338
睡眠に関する重症度指数				
N	117	113	108	338
Mean	6.3	6.6	6.5	6.5
SD	2.84	3.18	2.88	2.96
覚醒に関する重症度指数				
N	117	113	108	338
Mean	4.4	4.4	4.8	4.5
SD	2.54	2.94	2.77	2.75
総スコア				
N	117	113	108	338
Mean	10.8	11.0	11.2	11.0
SD	4.93	5.77	5.25	5.31
解釈 N (%)				
臨床的に重要でない不眠症 (0-7)	31 (26.5)	32 (28.3)	30 (27.8)	93 (27.5)
閾値以下の不眠症 (8-14)	53 (45.3)	48 (42.5)	49 (45.4)	150 (44.4)
不眠症 (中等度) (15-21)	33 (28.2)	30 (26.5)	25 (23.1)	88 (26.0)
不眠症 (高度) (22-28)		3 (2.7)	4 (3.7)	7 (2.1)

N：被験者数
%：被験者の割合
SD：標準偏差
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 7-8 から引用

表 2.7.6.8-8　ベースラインの Hsu5 段階リッカート困窮度尺度（FAS）

	プラセボ N=117	25 µg N=113	50 µg N=108	計 N=338
夜間頻尿の困窮度				
N	117	113	108	338
Mean	2.6	2.6	2.7	2.6
SD	0.72	0.66	0.69	0.69

N：被験者数
SD：標準偏差
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 7-9 から引用

8.2.4 有効性の結果

8.2.4.1 主要評価項目

1. 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

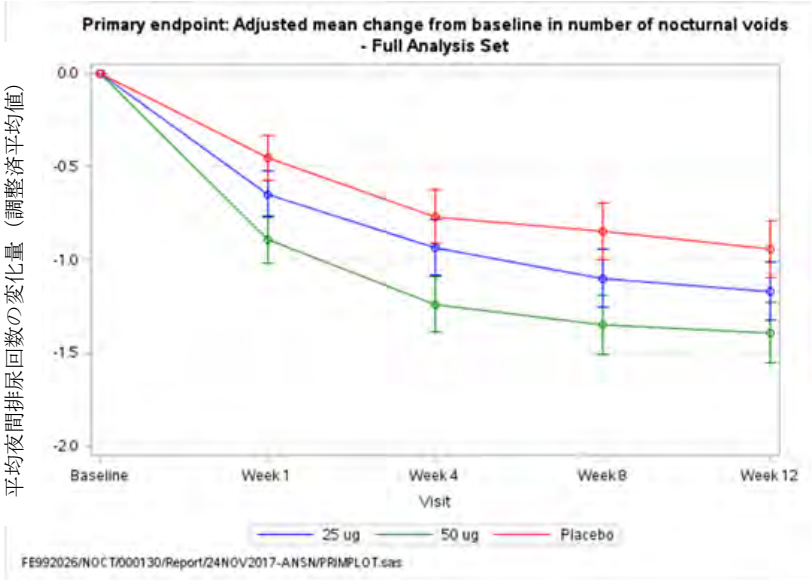
FAS を対象とした平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-9 及び図 2.7.6.8-3 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）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、50 及び 25 µg 群で、プラセボ群と比較して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 2.7.6.8-9 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (回)	群間差 (95%CI)	p 値
50 µg	108	-1.21 (-1.33 , -1.09)	-0.45 (-0.61 , -0.28)	<0.0001
25 µg	113	-0.96 (-1.08 , -0.84)	-0.20 (-0.36 , -0.04)	0.0143
プラセボ	117	-0.76 (-0.88 , -0.64)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-1 から引用



［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Figure9-1 から引用

図 2.7.6.8-3 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）

感度分析として、PPS 及び FAS のうち試験を完了した被験者を対象に投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量について主解析と同様に解析した結果、50 及び 25 µg 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認め、主解析の頑健性が示された。

2. 平均夜間排尿回数（レスポンダー解析）

1. 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

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 2.7.6.8-10 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 50%、25 μg 群 38%、プラセボ群 27%で、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、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（50 μg 群 p<0.0001、25 μg 群 p=0.0229）。

表 2.7.6.8-10 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）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
50 μg	108	0.50 (0.41 , 0.58)	2.72 (1.71 , 4.31)	<0.0001
25 μg	113	0.38 (0.31 , 0.45)	1.66 (1.07 , 2.56)	0.0229
プラセボ	117	0.27 (0.21 , 0.34)		

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

2. 投与 12 週間に（割付け後に排尿日誌を記録した夜のうち）、夜間排尿回数が 1 回以下となった夜の割合

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を表 2.7.6.8-11 に示した。

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、50 μg 群 63.41%、25 μg 群 53.31%、プラセボ群 44.26%で、プラセボ群との投与群間差は 50 μg 群 19.15%〔95%CI（10.57,27.73）〕、25 μg 群 9.05%〔95%CI（0.58,17.51）〕であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（50 μg 群 p<0.0001、25 μg 群 p=0.0363）。

表 2.7.6.8-11 夜間排尿回数が 1 回以下に減少した夜の割合（FAS）

			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	108	63.41 (57.23 , 69.60)	19.15 (10.57 , 27.73)	<0.0001
25 μg	113	53.31 (47.27 , 59.35)	9.05 (0.58 , 17.51)	0.0363
プラセボ	117	44.26 (38.32 , 50.20)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-18 から引用

8.2.4.2 副次評価項目

1. 平均夜間排尿回数

    1. 投与後 12 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

投与後 1、4、8 及び 12 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の推移を表 2.7.6.8-12 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 50 μg 群の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、–0.89～–1.39 回、25 μg 群では–0.65～–1.17 回、プラセボ群では–0.45～–0.94 回であり、平均夜間排尿回数は、全ての投与群で投与後 1～12 週時点まで、経時的に減少した。

25 μg 群の投与後 4 週時点を除き、投与後 1、4、8 及び 12 週時点のいずれの評価時点でも 50 及び 25 μg 群の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少を認めた。投与後 12 週時点では、プラセボ群との投与群間差が 50 μg 群–0.45 回〔95%CI（–0.67,–0.23）〕、25 μg 群–0.23 回〔95%CI（–0.44,–0.01）〕であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0420）。

また、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 50 μg 群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。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-12 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）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (回)	群間差 (95%CI)	p 値
Week 1				
50 μg	108	-0.89 (-1.02 , -0.76)	-0.44 (-0.62 , -0.27)	<0.0001
25 μg	113	-0.65 (-0.77 , -0.53)	-0.20 (-0.37 , -0.03)	0.0246
プラセボ	117	-0.45 (-0.57 , -0.33)		
Week 4				
50 μg	105	-1.24 (-1.39 , -1.09)	-0.47 (-0.68 , -0.26)	<0.0001
25 μg	111	-0.93 (-1.08 , -0.79)	-0.16 (-0.37 , 0.04)	0.1152
プラセボ	115	-0.77 (-0.91 , -0.62)		
Week 8				
50 μg	102	-1.35 (-1.51 , -1.19)	-0.50 (-0.72 , -0.28)	<0.0001
25 μg	106	-1.10 (-1.26 , -0.94)	-0.26 (-0.47 , -0.04)	0.0212
プラセボ	112	-0.84 (-1.00 , -0.69)		
Week 12				
50 μg	101	-1.39 (-1.55 , -1.23)	-0.45 (-0.67 , -0.23)	<0.0001
25 μg	105	-1.17 (-1.33 , -1.01)	-0.23 (-0.44 , -0.01)	0.0420
プラセボ	112	-0.94 (-1.10 , -0.79)		

［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-2 から引用

2. 就眠後第一排尿までの平均時間

1. 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

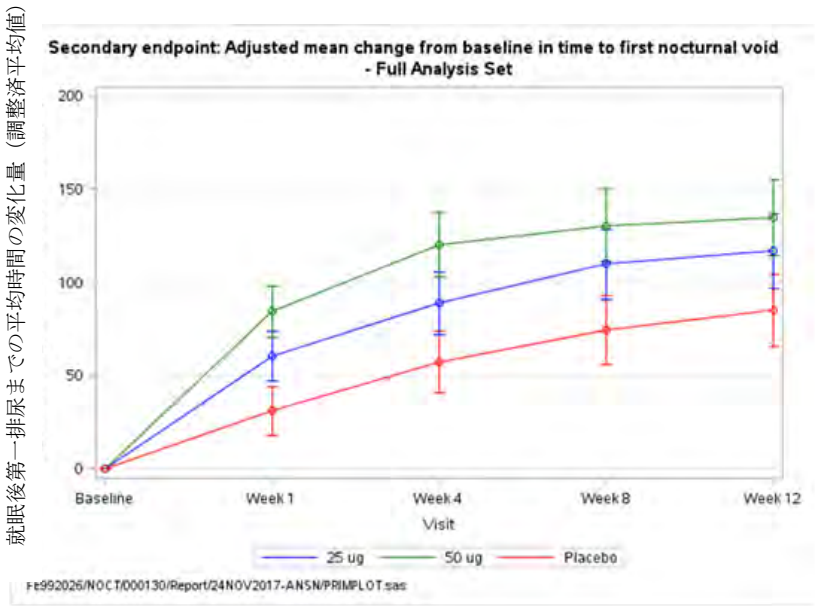
FAS を対象とした投与 12 週間の就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-13 及び図 2.7.6.8-4 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、50 µg 群 117.60 分、25 µg 群 93.37 分、プラセボ群 62.97 分であり、全ての投与群で就眠後第一排尿までの平均時間は延長した。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、50 及び 25 µg 群で、プラセボ群と比較して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。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-13 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (min)	群間差 (95%CI)	p 値
50 µg	108	117.60 (103.88 , 131.32)	54.63 (36.47 , 72.80)	<0.0001
25 µg	113	93.37 (79.95 , 106.79)	30.40 (12.47 , 48.34)	0.0009
プラセボ	117	62.97 (49.76 , 76.17)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-3 から引用



［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Figure 9-2 から引用

図 2.7.6.8-4 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）

2. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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 2.7.6.8-14 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 50 μg 群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、84.67～135.07 分、25 μg 群では 60.69～116.95 分、プラセボ群では 31.04～85.24 分であり、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 1～12 週時点まで、経時的に延長した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の全ての評価時点で 50 及び 25 μg 群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、プラセボ群と比べて統計学的に有意な延長を認めた。投与後 12 週時点では、プラセボ群との投与群間差が 50 μg 群 49.83 分〔95%CI（21.51,78.14）〕、25 μg 群 31.71 分〔95%CI（3.73,59.69）〕であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に延長した（それぞれ p=0.0006 及び p=0.0264）。

また、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 50 μg 群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。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-14 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）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (min)	群間差 (95%CI)	p 値
Week 1				
50 μg	108	84.67 (70.93 , 98.41)	53.62 (34.57 , 72.68)	<0.0001
25 μg	113	60.69 (47.27 , 74.11)	29.65 (10.83 , 48.46)	0.0021
プラセボ	117	31.04 (17.85 , 44.23)		
Week 4				
50 μg	105	120.39 (103.17 , 137.61)	62.88 (39.04 , 86.73)	<0.0001
25 μg	111	88.99 (72.22 , 105.76)	31.48 (7.97 , 54.99)	0.0088
プラセボ	115	57.51 (41.03 , 73.99)		
Week 8				
50 μg	102	130.79 (111.48 , 150.10)	56.12 (29.40 , 82.84)	<0.0001
25 μg	106	109.97 (91.10 , 128.84)	35.29 (8.90 , 61.69)	0.0089
プラセボ	112	74.67 (56.22 , 93.13)		
Week 12				
50 μg	101	135.07 (114.59 , 155.55)	49.83 (21.51 , 78.14)	0.0006
25 μg	105	116.95 (96.92 , 136.98)	31.71 (3.73 , 59.69)	0.0264
プラセボ	112	85.24 (65.71 , 104.78)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-4 から引用

3. 投与 12 週間に、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（レスポンダー解析）

各評価時点で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をそれぞれ表 2.7.6.8-15、表 2.7.6.8-16 及び表 2.7.6.8-17 に示した。

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 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、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（50 μg 群 p=0.0001、25 μg 群 p=0.0010）。

投与 12 週間に就眠後第一排尿までの時間が 240 分に至った被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 61%、25 μg 群 51%、プラセボ群 32%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 3.33〔95%CI（2.10,5.29）〕、25 μg 群 2.24〔95%CI（1.46,3.43）〕であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（50 μg 群 p<0.0001、25 μg 群 p=0.0002）。

投与 12 週間に就眠後第一排尿までの時間が 270 分に至った被験者の割合（調整値）は 50 μg 群 52%、25 μg 群 40%、プラセボ群 23%、プラセボ群に対するオッズ比は、50 μg 群 3.60〔95%CI（2.28,5.68）〕、25 μg 群 2.18〔95%CI（1.42,3.32）〕であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（50 μg 群 p<0.0001、25 μg 群 p=0.0003）。

表 2.7.6.8-15 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
50 μg	108	0.82 (0.75 , 0.87)	2.68 (1.63 , 4.41)	0.0001
25 μg	113	0.78 (0.72 , 0.83)	2.07 (1.34 , 3.20)	0.0010
プラセボ	117	0.63 (0.56 , 0.69)		

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

表 2.7.6.8-16 就眠後第一排尿までの時間が 240 分に至った被験者の割合（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
50 μg	108	0.61 (0.52 , 0.68)	3.33 (2.10 , 5.29)	<0.0001
25 μg	113	0.51 (0.44 , 0.58)	2.24 (1.46 , 3.43)	0.0002
プラセボ	117	0.32 (0.25 , 0.39)		

N：被験者数
%：被験者の割合
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-20 から引用

表 2.7.6.8-17 就眠後第一排尿までの時間が 270 分に至った被験者の割合（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み割合 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	p 値
50 μg	108	0.52 (0.44 , 0.60)	3.60 (2.28 , 5.68)	<0.0001
25 μg	113	0.40 (0.33 , 0.47)	2.18 (1.42 , 3.32)	0.0003
プラセボ	117	0.23 (0.18 , 0.29)		

N：被験者数
%：被験者の割合
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-21 から引用

3. 平均夜間尿量

1. 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

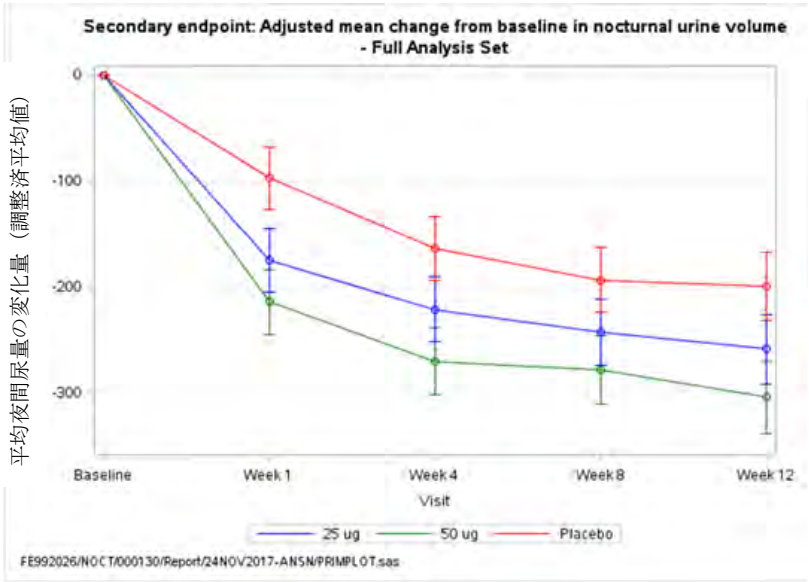
投与 12 週間の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-18 及び図 2.7.6.8-5 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、50 µg 群–267.87 mL、25 µg 群–225.79 mL、プラセボ群–161.18 mL であり、全ての投与群で平均夜間尿量は減少した。プラセボ群との投与群間差は、50 µg 群–106.68 mL〔95%CI（–142.36,–71.01）〕、–64.61 mL〔95%CI（–99.61,–29.60）〕であり、50 及び 25 µg 群で、プラセボ群と比較して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。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-18 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（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (mL)	群間差 (95%CI)	p 値
50 µg	108	-267.87 (-293.65 , -242.08)	-106.68 (-142.36 , -71.01)	<0.0001
25 µg	113	-225.79 (-250.87 , -200.71)	-64.61 (-99.61 , -29.60)	0.0003
プラセボ	117	-161.18 (-185.88 , -136.48)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-5 から引用



［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Figure 9-3 から引用

図 2.7.6.8-5 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）

2. 投与後 1、4、8 及び 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

投与後 1、4、8 及び 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の推移を表 2.7.6.8-19 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 50 μg 群の平均夜間尿量のベースラインからの変化量は、–214.17～–304.40 mL、25 μg 群では–175.04～–258.96 mL、プラセボ群では–97.43～–198.91 mL であり、平均夜間尿量は、全ての投与群で投与後 1～12 週時点まで、経時的に減少した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の全ての評価時点で 50 及び 25 μg 群の平均夜間尿量のベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少を認めた。投与後 12 週時点では、プラセボ群との投与群間差が 50 μg 群–105.50 mL〔95%CI（–152.43,–58.56）〕、25 μg 群–60.06 mL〔95%CI（–106.29,–13.82）〕であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0111）。

また、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 50 μg 群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。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-19 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（FAS）

			プラセボとの比較	
	N	調整済み平均値 (95%CI) (mL)	群間差 (95%CI)	p 値
Week 1				
50 μg	108	-214.17 (-244.78 , -183.55)	-116.74 (-159.29 , -74.19)	<0.0001
25 μg	113	-175.04 (-204.87 , -145.21)	-77.61 (-119.47 , -35.74)	0.0003
プラセボ	117	-97.43 (-126.81 , -68.05)		
Week 4				
50 μg	105	-270.16 (-301.63 , -238.70)	-106.51 (-150.18 , -62.84)	<0.0001
25 μg	111	-221.42 (-251.97 , -190.88)	-57.77 (-100.64 , -14.89)	0.0084
プラセボ	115	-163.65 (-193.74 , -133.56)		
Week 8				
50 μg	102	-278.26 (-310.43 , -246.10)	-84.94 (-129.56 , -40.32)	0.0002
25 μg	106	-242.99 (-274.38 , -211.61)	-49.67 (-93.60 , -5.74)	0.0268
プラセボ	112	-193.33 (-224.06 , -162.59)		
Week 12				
50 μg	101	-304.40 (-338.29 , -270.52)	-105.50 (-152.43 , -58.56)	<0.0001
25 μg	105	-258.96 (-292.05 , -225.88)	-60.06 (-106.29 , -13.82)	0.0111
プラセボ	112	-198.91 (-231.20 , -166.61)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-6 から引用

4. 平均夜間多尿指数

1. 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

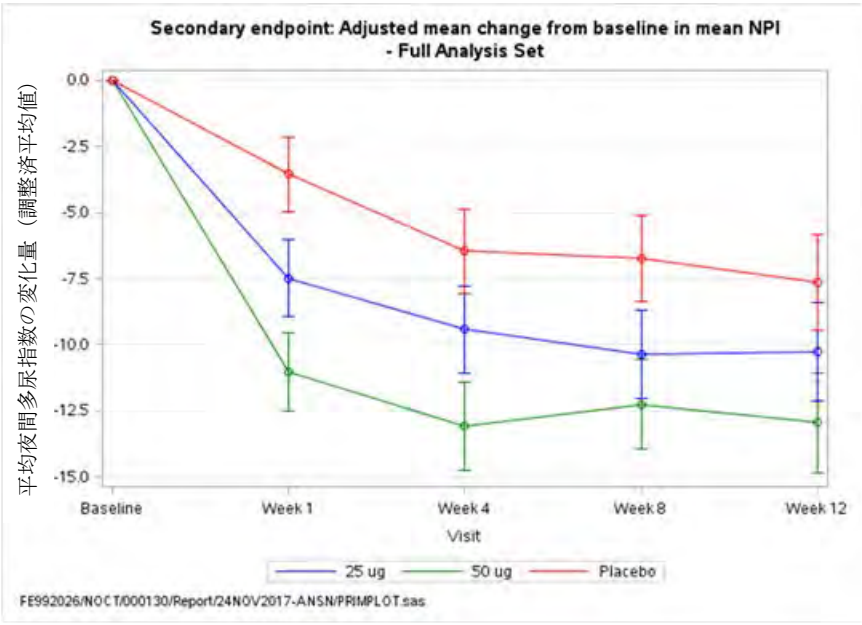
投与 12 週間の平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-20 及び図 2.7.6.8-6 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、50 µg 群–12.56、25 µg 群–9.46、プラセボ群–5.81 であり、全ての投与群で平均夜間多尿指数は減少した。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、50 及び 25 µg 群で、プラセボ群と比較して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。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-20 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（FAS）

			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	108	-12.56 (-13.94 , -11.18)	-6.75 (-8.63 , -4.87)	<0.0001
25 µg	113	-9.46 (-10.81 , -8.12)	-3.65 (-5.51 , -1.80)	0.0001
プラセボ	117	-5.81 (-7.13 , -4.49)		

N：被験者数
統計解析計画書に従い、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-7 から引用



［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Figure 9-4 から引用

図 2.7.6.8-6 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）

2. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点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

投与後 1、4、8 及び 12 週時点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の推移を表 2.7.6.8-21 に示した。

投与後 1～12 週時点までの 50 μg 群の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は、–11.01～–12.96（投与後 4 週時点は–13.08）、25 μg 群では–7.48～–10.27（投与後 8 週時点は–10.35）、プラセボ群では–3.55～–7.65 であり、平均夜間多尿指数は、全ての投与群で投与後 1～12 週時点まで、経時的に減少した。

投与後 1、4、8 及び 12 週時点の全ての評価時点で 50 及び 25 μg 群の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比べて統計学的に有意な減少を認めた。投与後 12 週時点では、プラセボ群との投与群間差が 50 μg 群–5.31〔95%CI（–7.93,–2.69）〕、25 μg 群–2.63〔95%CI（–5.22,–0.04）〕であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0469）。

また、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の 50 μg 群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。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-21 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）

			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
Week 1				
50 μg	108	-11.01 (-12.49 , -9.53)	-7.46 (-9.51 , -5.42)	<0.0001
25 μg	113	-7.48 (-8.92 , -6.04)	-3.93 (-5.95 , -1.91)	0.0002
プラセボ	117	-3.55 (-4.96 , -2.13)		
Week 4				
50 μg	105	-13.08 (-14.76 , -11.40)	-6.62 (-8.94 , -4.30)	<0.0001
25 μg	111	-9.42 (-11.05 , -7.79)	-2.96 (-5.25 , -0.67)	0.0114
プラセボ	115	-6.46 (-8.06 , -4.85)		
Week 8				
50 μg	102	-12.27 (-13.96 , -10.57)	-5.52 (-7.87 , -3.18)	<0.0001
25 μg	106	-10.35 (-12.01 , -8.69)	-3.61 (-5.93 , -1.29)	0.0024
プラセボ	112	-6.74 (-8.36 , -5.12)		
Week 12				
50 μg	101	-12.96 (-14.85 , -11.06)	-5.31 (-7.93 , -2.69)	<0.0001
25 μg	105	-10.27 (-12.13 , -8.42)	-2.63 (-5.22 , -0.04)	0.0469
プラセボ	112	-7.65 (-9.46 , -5.84)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-8 から引用

5. 夜間頻尿に関連する QOL

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 2.7.6.8-22 及び表 2.7.6.8-23 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、50 μg 群 10.07、25 μg 群 8.83、プラセボ群 6.78 であり、全ての投与群で N-QoL の総スコアは改善した。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、プラセボ群と比較して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 群より大きかった。

PPS を対象とした解析では、50 μg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（p=0.0462）［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］。

表 2.7.6.8-22 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）

			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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-9 から引用

同様に、FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、50 μg 群 19.13、25 μg 群 15.54、プラセボ群 15.60 であり、全ての投与群で N-QoL の全般的な日常生活の障害スコアは改善した。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。両群ともにプラセボ群と比較して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 群より大きかった。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-23 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）

			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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-10 から引用

2. 投与後 8 及び 12 週時点の N-QoL スコアのベースラインからの変化

投与後 8 及び 12 週時点の 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の推移を表 2.7.6.8-24 及び表 2.7.6.8-25 に示した。

投与後 8 及び 12 週時点の 50 μg 群の N-QoL の総スコアのベースラインからの変化量は、10.39 及び 9.80、25 μg 群では 9.51 及び 7.87、プラセボ群では 6.91 及び 6.87 であり、全ての投与群で改善した。投与後 8 週時点のプラセボ群との投与群間差は 50 μg 群 3.48〔95%CI（–0.25,7.21）〕、25 μg 群 2.60〔95%CI（–1.06,6.26）〕、投与後 12 週時点のプラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 2.93〔95%CI（–1.13,6.99）〕、25 μg 群 1.00〔95%CI（–3.00,5.01）〕であり、いずれの評価時点でもプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認めなかったが、両群ともにプラセボ群より改善が認められた。また、投与後 8 及び 12 週時点の 50 μg 群の 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 群より大きかった。

PPS を対象とした解析では、投与後 8 週時点に 50 μg 群でプラセボと比べて統計学的に有意に改善した（p=0.0482）［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］。

投与後 8 及び 12 週時点の 50 μg 群の N-QoL の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は、17.79 及び 20.49、25 μg 群では 13.41 及び 18.04、プラセボ群では 15.13 及び 15.71 であり、全ての投与群で改善した。投与後 8 週時点のプラセボ群との投与群間差は 50 μg 群 2.65〔95%CI（–3.30,8.61）〕、25 μg 群–1.73〔95%CI（–7.59,4.13）〕、投与後 12 週時点のプラセボ群との投与群間差は、50 μg 群 4.78〔95%CI（–1.50,11.06）〕、25 μg 群 2.33〔95%CI（–3.87,8.53）〕であり、いずれの評価時点でもプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認めなかった。25 μg 群の投与後 8 週時点を除き、両群ともにプラセボ群より改善が認められた。また、投与後 8 及び 12 週時点の 50 μg 群の 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 群より大きかった。

PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

また、投与後 8 及び 12 週時点の N-QoL の睡眠／活力スコア、悩み／心配スコアについても、FAS を対象とした各要約統計量の推移でみると、いずれの評価時点でも 50 及び 25 μg 群ではプラセボ群より改善が認められた。また、50 μg 群の投与後 8 及び 12 週時点の N-QoL の睡眠／活力スコア、悩み／心配スコアのベースラインからの変化量は、25 μg 群より大きかった［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］。

表 2.7.6.8-24 投与後 8 及び 12 週時点の N-QoL スコア（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）

			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
Week 8				
50 μg	105	10.39 (7.68 , 13.10)	3.48 (-0.25 , 7.21)	0.0670
25 μg	112	9.51 (6.89 , 12.13)	2.60 (-1.06 , 6.26)	0.1637
プラセボ	117	6.91 (4.35 , 9.47)		
Week 12				
50 μg	102	9.80 (6.86 , 12.75)	2.93 (-1.13 , 6.99)	0.1568
25 μg	106	7.87 (5.01 , 10.74)	1.00 (-3.00 , 5.01)	0.6224
プラセボ	112	6.87 (4.07 , 9.67)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-11 から引用

表 2.7.6.8-25 投与後 8 及び 12 週時点の 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）

			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
Week 8				
50 μg	105	17.79 (13.46 , 22.11)	2.65 (-3.30 , 8.61)	0.3815
25 μg	112	13.41 (9.22 , 17.60)	-1.73 (-7.59 , 4.13)	0.5622
プラセボ	117	15.13 (11.04 , 19.23)		
Week 12				
50 μg	102	20.49 (15.94 , 25.04)	4.78 (-1.50 , 11.06)	0.1354
25 μg	106	18.04 (13.60 , 22.48)	2.33 (-3.87 , 8.53)	0.4608
プラセボ	112	15.71 (11.38 , 20.04)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-12 から引用

6. 不眠重症度指数

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 2.7.6.8-26 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済み平均値）は、50 μg 群–3.15、25 μg 群–2.66、プラセボ群–2.47 であり、全ての投与群で不眠重症度指数の総スコアは減少した。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、プラセボ群と比較して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 群より大きかった。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-26 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）

			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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-13 から引用

2. 投与後 8 及び 12 週時点の不眠重症度指数のベースラインからの変化

投与後 8 及び 12 週時点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の推移を表 2.7.6.8-27 に示した。

投与後 8 及び 12 週時点の 50 μg 群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、–3.04 及び–3.19、25 μg 群では–2.37 及び–3.00、プラセボ群では–2.24 及び–2.71 であり、全ての投与群で改善した。

投与後 8 週時点のプラセボ群との投与群間差は 50 μg 群–0.80〔95%CI（–1.96,0.35）〕、25 μg 群–0.13〔95%CI（–1.26,1.00）〕、投与後 12 週時点のプラセボ群との投与群間差は、50 μg 群–0.48〔95%CI（–1.71,0.75）〕、25 μg 群–0.29〔95%CI（–1.50,0.92）〕であり、いずれの評価時点でもプラセボ群と比べて統計学的な有意差は認めなかったが、両群ともにプラセボ群より改善が認められた。また、50 μg 群の投与後 8 及び 12 週時点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 群より大きかった。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-27 投与後 8 及び 12 週時点の不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（FAS）

			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
Week 8				
50 μg	105	-3.04 (-3.88 , -2.21)	-0.80 (-1.96 , 0.35)	0.1710
25 μg	112	-2.37 (-3.18 , -1.56)	-0.13 (-1.26 , 1.00)	0.8173
プラセボ	117	-2.24 (-3.03 , -1.45)		
Week 12				
50 μg	102	-3.19 (-4.08 , -2.30)	-0.48 (-1.71 , 0.75)	0.4411
25 μg	106	-3.00 (-3.87 , -2.13)	-0.29 (-1.50 , 0.92)	0.6384
プラセボ	112	-2.71 (-3.56 , -1.86)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-14 から引用

7. Hsu5 段階リッカート困窮度尺度

1. 投与 12 週間の Hsu5 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 Hsu5 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 2.7.6.8-28 に示した。

FAS を対象とした投与 12 週間の Hsu5 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（調整済み平均値）は、50 μg 群–1.23、25 μg 群–1.08、プラセボ群–0.92 であり、全ての投与群で Hsu5 段階リッカート困窮度尺度は減少した。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、プラセボ群と比較して 50 μg 群で統計学的に有意な改善を認めた（p=0.0113）。25 μg 群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群より改善が認められた。また、50 μg 群の投与 12 週間の Hsu5 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 群より大きかった。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-28 投与 12 週間の Hsu5 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）

			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、有意水準 5%で有意差が認められず、オリジナルモデルに投与群と Visit の交互作用の項は含めなかった。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-15 から引用

2. 投与後 8 及び 12 週時点の Hsu5 段階リッカート困窮度尺度のベースラインからの変化

投与後 8 及び 12 週時点の Hsu5 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の推移を表 2.7.6.8-29 に示した。

投与後 8 及び 12 週時点の 50 µg 群の Hsu5 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、–1.22 及び–1.25、25 µg 群では–1.07 及び–1.09、プラセボ群では–0.90 及び–0.94 であり、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度は、全ての投与群で改善した。

投与後 8 週時点のプラセボ群との投与群間差は 50 µg 群–0.32〔95%CI（–0.57,–0.07）〕、25 µg 群–0.17〔95%CI（–0.42,0.08）〕、投与後 12 週時点のプラセボ群との投与群間差は、50 µg 群–0.31〔95%CI（–0.58,–0.04）〕、25 µg 群–0.15〔95%CI（–0.42,0.12）〕であり、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して 50 µg 群で統計学的に有意な改善を認めた（それぞれ p=0.0134及び p=0.0256）。25 µg 群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、いずれの評価時点でもプラセボ群より改善した。また、50 µg 群の投与 12 週間の Hsu5 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 群より大きかった。PPS を対象とした解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.8-29 投与後 8 及び 12 週時点の Hsu5 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）

			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
Week 8				
50 µg	105	-1.22 (-1.40 , -1.03)	-0.32 (-0.57 , -0.07)	0.0134
25 µg	112	-1.07 (-1.25 , -0.89)	-0.17 (-0.42 , 0.08)	0.1760
プラセボ	117	-0.90 (-1.07 , -0.73)		
Week 12				
50 µg	102	-1.25 (-1.45 , -1.05)	-0.31 (-0.58 , -0.04)	0.0256
25 µg	106	-1.09 (-1.28 , -0.90)	-0.15 (-0.42 , 0.12)	0.2822
プラセボ	112	-0.94 (-1.13 , -0.75)		

N：被験者数
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table 9-16 から引用

8.2.5 安全性の結果

8.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者 341 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、50 µg 群 109 例、25 µg 群 115 例、プラセボ群 117 例であった。

治験薬を 1 日 1 回 12 週間投与した。二重盲検期の累積投与期間（平均値）は 50 µg 群 80.1 日、25 µg 群 78.8 日、プラセボ群 81.5 日であり、投与群間に差は見られなかった。

8.2.5.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.8-30、有害事象の発現率を表 2.7.6.8-31 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、50 µg 群で 18.3%（20/109 例）33 件、25 µg 群で 40.0%（46/115 例）61 件、プラセボ群で 26.5%（31/117 例）46 件であった。副作用は、それぞれ 5.5%（6/109 例）6 件、7.0%（8/115 例）8 件及び 6.0%（7/117 例）8 件、中止に至った有害事象は、それぞれ 1.8%（2/109 例）2 件、3.5%（4/115 例）4 件及び 0.9%（1/117 例）1 件、重篤な有害事象は、50 µg 群 0.9%（1/109 例）1 件及び 25 µg 群 0.9%（1/115 例）1 件、高度な有害事象は、50 µg 群 0.9%（1/109 例）2 件及び 25 µg 群 0.9%（1/115 例）1 件であった。死亡は認められなかった。

表 2.7.6.8-30 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=117			25 µg N=115			50 µg N=109			計 N=341		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	31	(26.5)	46	46	(40.0)	61	20	(18.3)	33	97	(28.4)	140
軽度の有害事象	31	(26.5)	44	42	(36.5)	55	19	(17.4)	31	92	(27.0)	130
中等度の有害事象	2	(1.7)	2	4	(3.5)	5	0			6	(1.8)	7
高度の有害事象	0			1	(0.9)	1	1	(0.9)	2	2	(0.6)	3
副作用	7	(6.0)	8	8	(7.0)	8	6	(5.5)	6	21	(6.2)	22
中止に至った有害事象	1	(0.9)	1	4	(3.5)	4	2	(1.8)	2	7	(2.1)	7
重篤な有害事象	0			1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	2	(0.6)	2
死亡	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
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table10-1 から引用

発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では、「感染症および寄生虫症」で、その発現率及び発現件数は、50 µg 群 5.5%（6/109 例）10 件、25 µg 群 11.3%（13/115 例）14 件、プラセボ群 8.5%（10/117 例）12 件、及び「臨床検査」でそれぞれ 4.6%（5/109 例）6 件、9.6%（11/115 例）12 件、9.4%（11/117 例）14 件であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった基本語（PT）別の有害事象は、ウイルス性上気道感染及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であった。ウイルス性上気道感染の発現率及び発現件数は、50 µg 群 4.6%（5/109 例）7 件、25 µg 群 4.3%（5/115 例）5 件、プラセボ群 6.8%（8/117 例）8 件であり、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加の発現率及び発現件数は、50 µg 群 0.9%（1/109 例）1 件、25 µg

群 2.6%（3/115 例）3 件、プラセボ群 4.3%（5/117 例）5 件であった。低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の発現率及び発現件数は、50 μg 群の低ナトリウム血症 1.8%（2/109 例）2 件、血中ナトリウム減少 0.9%（1/109 例）1 件のみであった。

発現した有害事象の重症度は、50 μg 群の各 1 例に認められた便秘及び麻痺性イレウス、25 μg 群の 1 例に認められた膵癌を除き、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 25 μg 群で高かったが、25 μg で特徴的に頻度の高い事象はなく、また 50 μg 群の発現率はプラセボ群よりも低かった。

年齢別の有害事象の発現率は、65 歳未満では、50 μg 群 12.2%（6/49 例）、25 μg 群 30.4%（17/56 例）、プラセボ群 23.2%（13/56 例）、65 歳以上では、それぞれ 23.3%（14/60 例）、49.2%（29/59 例）、29.5%（18/61 例）であり、いずれの投与群でも 65 歳未満と比べ 65 歳以上の有害事象の発現率が高かった。

表 2.7.6.8-31 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（1/3）

MedDRA SOC	プラセボ N=117			25 µg N=115			50 µg N=109			計 N=341		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	31	(26.5)	46	46	(40.0)	61	20	(18.3)	33	97	(28.4)	140
血液およびリンパ系障害	0			3	(2.6)	3	0			3	(0.9)	3
好酸球増加	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2
赤血球増加症	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
心臓障害	2	(1.7)	2	0			0			2	(0.6)	2
動悸	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
頻脈	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
内分泌障害	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
甲状腺機能亢進症	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
胃腸障害	5	(4.3)	5	6	(5.2)	7	4	(3.7)	5	15	(4.4)	17
便秘	0			2	(1.7)	2	2	(1.8)	2	4	(1.2)	4
齲歯	1	(0.9)	1	2	(1.7)	2	0			3	(0.9)	3
消化不良	1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	2	(0.6)	2
下痢	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
小腸炎	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
歯肉出血	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
痔出血	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
食道狭窄	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
歯周病	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
口内炎	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.7)	3	1	(0.9)	1	2	(1.8)	2	5	(1.5)	6
末梢性浮腫	0			1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	2	(0.6)	2
倦怠感	1	(0.9)	2	0			0			1	(0.3)	2
浮腫				0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
発熱	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
肝胆道系障害	2	(1.7)	2	1	(0.9)	1	0			3	(0.9)	3
アルコール性肝疾患	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
肝機能異常	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
高ビリルビン血症	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
免疫系障害	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
季節性アレルギー	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
感染症および寄生虫症	10	(8.5)	12	13	(11.3)	14	6	(5.5)	10	29	(8.5)	36
ウイルス性上気道感染	8	(6.8)	8	5	(4.3)	5	5	(4.6)	7	18	(5.3)	20
気管支炎	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2
膀胱炎	1	(0.9)	2	1	(0.9)	1	0			2	(0.6)	3
インフルエンザ	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2

表 2.7.6.8-31 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（2/3）

MedDRA SOC	プラセボ N=117			25 µg N=115			50 µg N=109			計 N=341		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
歯周炎	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2
毛包炎	0			0			1	(0.9)	2	1	(0.3)	2
胃腸炎	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
歯肉炎	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
病原体耐性	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
咽頭炎	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
扁桃炎	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.7)	2	1	(0.9)	1	2	(1.8)	2	5	(1.5)	5
挫傷	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	3	(0.9)	3
裂傷	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
四肢損傷	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
臨床検査	11	(9.4)	14	11	(9.6)	12	5	(4.6)	6	27	(7.9)	32
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5	(4.3)	5	3	(2.6)	3	1	(0.9)	1	9	(2.6)	9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.9)	1	2	(1.7)	2	1	(0.9)	1	4	(1.2)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	0			2	(0.6)	2
血中クレアチニン増加	1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	2	(0.6)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	2	(0.6)	2
白血球数減少	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1				2	(0.6)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
血中ビリルビン増加	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
血圧上昇	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
血中尿酸増加	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
白血球数増加	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
尿中白血球陽性	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
代謝および栄養障害	1	(0.9)	1	3	(2.6)	3	2	(1.8)	2	6	(1.8)	6
高尿酸血症	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2
低ナトリウム血症	0			0			2	(1.8)	2	2	(0.6)	2
糖尿病	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1

表 2.7.6.8-31 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（3/3）

MedDRA SOC	プラセボ N=117			25 μg N=115			50 μg N=109			計 N=341		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
低血糖	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.6)	3	2	(1.7)	2	3	(2.8)	4	8	(2.3)	9
背部痛	2	(1.7)	2	0			1	(0.9)	1	3	(0.9)	3
関節痛	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
筋痙縮	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
筋骨格痛	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
筋肉痛	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
関節周囲炎	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	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			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
膵癌	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
神経系障害	2	(1.7)	2	2	(1.7)	2	0			4	(1.2)	4
浮動性めまい	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	0			2	(0.6)	2
神経痛	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
傾眠	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
腎および尿路障害	0			2	(1.7)	4	0			2	(0.6)	4
排尿異常	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
腎結石症	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
尿管結石症	0			1	(0.9)	2	0			1	(0.3)	2
生殖系および乳房障害	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
前立腺炎	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2
喀痰増加	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
上気道の炎症	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
皮膚および皮下組織障害	0			4	(3.5)	4	2	(1.8)	2	6	(1.8)	6
湿疹	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2
接触皮膚炎	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
薬疹	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
過角化	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
そう痒症	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
血管障害	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
高血圧	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	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
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table10-2 から引用

8.2.5.3 副作用

副作用の発現率を表 2.7.6.8-32 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、その発現率及び発現件数は、50 μg 群 1.8%（2/109 例）2 件、25 μg 群 2.6%（3/115 例）3 件、プラセボ群 1.7%（2/117 例）2 件であった。

いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用は、50 μg 群の低ナトリウム血症及び 25 μg 群の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加のみであった。副作用として報告された低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の発現率及び発現件数は、50 μg 群の低ナトリウム血症 1.8%（2/109 例）2 件、血中ナトリウム減少 0.9%（1/109 例）1 件のみであった。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 2.0%（1/49 例）、25 μg 群 3.6%（2/56 例）、プラセボ群 0%（0/56 例）、65 歳以上では、それぞれ 8.3%（5/60 例）、10.2%（6/59 例）、11.5%（7/61 例）であり、いずれの投与群でも 65 歳未満と比べ 65 歳以上の副作用の発現率が高かった。

表 2.7.6.8-32 副作用の発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	プラセボ N=117			25 µg N=115			50 µg N=109			計 N=341		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	7	(6.0)	8	8	(7.0)	8	6	(5.5)	6	21	(6.2)	22
血液およびリンパ系障害	0			2	(1.7)	2	0			2	(0.6)	2
好酸球増加症	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
赤血球増加症	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
心臓障害	2	(1.7)	2	0			0			2	(0.6)	2
動悸	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
頻脈	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
胃腸障害	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	0			2	(0.6)	2
便秘	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
消化不良	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.9)	2	0			2	(1.8)	2	3	(0.9)	4
倦怠感	1	(0.9)	2	0			0			1	(0.3)	2
浮腫	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
末梢性浮腫	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
肝胆道系障害	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	0			2	(0.6)	2
アルコール性肝疾患	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
肝機能異常	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
臨床検査	2	(1.7)	2	3	(2.6)	3	2	(1.8)	2	7	(2.1)	7
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.9)	1	2	(1.7)	2	1	(0.9)	1	4	(1.2)	4
血中カルシウム減少	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
血圧上昇	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
代謝および栄養障害	0			0			2	(1.8)	2	2	(0.6)	2
低ナトリウム血症	0			0			2	(1.8)	2	2	(0.6)	2
神経系障害	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
浮動性めまい	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	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「否定できない」と判断された有害事象
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table10-6 から引用

8.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.8-33、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.8-34 に示した。

重篤な有害事象が、50 μg 群 1 例及び 25 μg 群 1 例に発現した。

50 μg 群では麻痺性イレウスが 1 例に発現し、重症度は高度、治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与中止後、回復した。25 μg 群では膵癌が 1 例に発現し、重症度は高度、治験薬との因果関係は否定された。治験薬を投与中止し、事象の回復は見られなかった。

表 2.7.6.8-33 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	プラセボ N=117			25 μg N=115			50 μg N=109			計 N=341		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
重篤な有害事象	0			1	(0.9)	1	1	(0.9)	1	2	(0.6)	2
胃腸障害	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	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			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
膵癌	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	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
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table10-9 から引用

表 2.7.6.8-34 重篤な有害事象一覧

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		転帰	因果関係
							本剤	その他		
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]	男	7[redacted]	膵癌	高度	16	中止		未回復	否定できる

MedDRA/JVer.20.1
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］EOT Listing 7.6 から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.8-35 に示した。

中止に至った有害事象として、50 μg 群では麻痺性イレウス及び低ナトリウム血症が各 1 例、25 μg 群では、肝機能異常、血中カルシウム減少、膵癌及び前立腺炎が各 1 例、プラセボ群では、頻脈が 1 例に発現した。

中止に至った有害事象の重症度は、50 μg 群に発現した高度の麻痺性イレウス、25 μg 群に発現した高度の膵癌を除き、中等度又は軽度であった。

50 μg 群に発現した低ナトリウム血症、25 μg 群に発現した血中カルシウム減少、肝機能異常、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。

表 2.7.6.8-35 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=117			25 μg N=115			50 μg N=109			計 N=341		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
中止に至った有害事象	1	(0.9)	1	4	(3.5)	4	2	(1.8)	2	7	(2.1)	7
心臓障害	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
頻脈	1	(0.9)	1	0			0			1	(0.3)	1
胃腸障害	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
麻痺性イレウス	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
肝胆道系障害	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
肝機能異常	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
臨床検査	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
血中カルシウム減少	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
代謝および栄養障害	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
低ナトリウム血症	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	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			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
膵癌	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	1
前立腺炎	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.3)	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
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table10-10 から引用

2. 低ナトリウム血症

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 2.7.6. 8-36 に示した。

試験期間中、低ナトリウム血症は 50 μg 群の 65 歳以上の 2 例に軽度の有害事象として報告された。1 例については本事象のため投与中止したが、中止後 2 回の検査で 134、133 mmol/L を確認して追跡を終了した。投与継続した 1 例は投与完了後に回復した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。また、血中ナトリウム減少が、50 μg 群の 65 歳以上の 1 例に軽度の有害事象として報告された。当該被験者は投与継続し、投与完了後に回復した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

有害事象として報告された低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少を発現した被験者の血清 Na 値の推移を図 2.7.6.8-8 に示した。

表 2.7.6.8-36 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	プラセボ N=117			25 μg N=115			50 μg N=109			計 N=341		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少	0			0			3	(2.8)	3	3	(0.9)	3
臨床検査	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
血中ナトリウム減少 [a]	0			0			1	(0.9)	1	1	(0.3)	1
代謝および栄養障害	0			0			2	(1.8)	2	2	(0.6)	2
低ナトリウム血症 [b]	0			0			2	(1.8)	2	2	(0.6)	2

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
a：被験者番号 [redacted]：当該被験者の血清 Na 値の推移は［12.2.5.5 臨床検査値］に記載した。
b：被験者番号 [redacted]、[redacted]：当該被験者の血清 Na 値の推移は［12.2.5.5 臨床検査値］に記載した。
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table10-11 から引用

8.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

血清 Na 値の分布を表 2.7.6.8-37 に示した。投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布を図 2.7.6.8-7、血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移を図 2.7.6.8-8 に示した。投与後に血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた 11 例（50 μg 群 5 例、25 μg 群 5 例、プラセボ群 1 例）中、10 例（50 μg 群 5 例、25 μg 群 4 例、プラセボ群 1 例）は 65 歳以上であった。

投与後の血清 Na 値が 125 mmol/L 以下であった被験者はなかった。

投与後の血清 Na 値が 126～129 mmol/L であった被験者の割合は、50 μg 群 1.8%（2/109 例）、25 μg 群 0.9%（1/109 例）であった。3 例ともに 65 歳以上であり、投与後 3 日時点に血清 Na 値は 135 mmol/L 未満となった。50 μg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）の血清 Na 値は、ベースラインの 137 mmol/L から、投与後 1 週時点で 129 mmol/L、投与後 3 週時点で 131 mmol/L となり治験薬の投与を中止した。投与中止後（投与後 4 週時点）に測定した血清 Na 値は 134 mmol/L であった。50 μg 群の別の 1 例（被験者番号 [redacted]）の血清 Na 値は、ベースラインの 139 mmol/L から、投与後 3 日時点で 132 mmol/L に低下後 130～135 mmol/L の範囲で推移し、投与後 12 週時点で 126 mmol/L となったが、治験薬の投与を完了後、139 mmol/L まで回復した。これらの被験者に認められた血清 Na 値の低下は有害事象（低ナトリウム血症）として報告された。25 μg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）の血清 Na 値は、ベースラインの 139 mmol/L から投与後 3 日時点で 133 mmol/L に低下後 132～139 mmol/L の範囲で推移し、投与後 12 週時点に 128 mmol/L となったが、治験薬の投与を完了後、139 mmol/L まで回復した。

投与後の血清 Na 値が 130～134 mmol/L であった被験者の割合は、50 μg 群 2.8%（3/109 例）、25 μg 群 3.5%（4/115 例）、プラセボ群 0.9%（1/117 例）であった。25 μg 群の 1 例を除く 7 例が 65 歳以上であった。ほとんどの被験者の血清 Na 値は、投与後 3 日時点から投与後 1 週時点に 135 mmol/L 未満となり、投与後 12 週時点又は投与完了後に血清 Na 値は 135 mmol/L 以上まで回復した。そのうち、50 μg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）については、投与後 1～12 週時点まで 130～134 mmol/L であり、有害事象（血中ナトリウム減少）として報告されたが、治験薬の投与を完了後、139 mmol/L まで回復した。

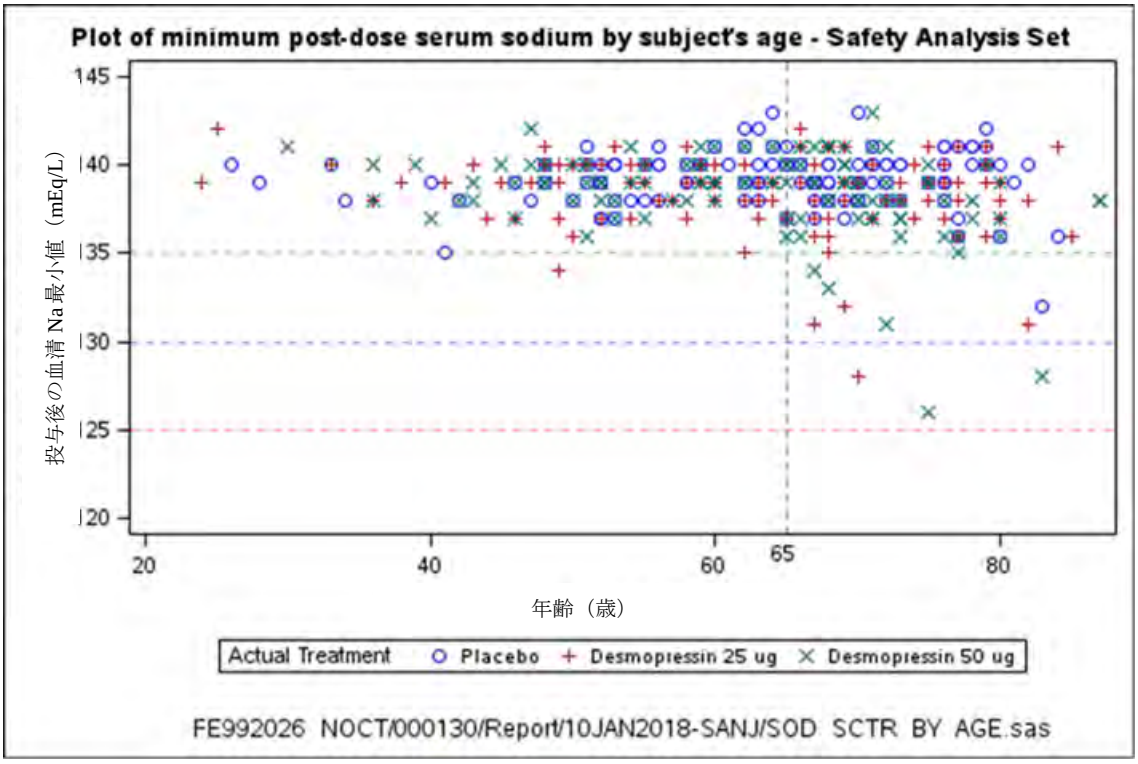
試験期間中、3 例に有害事象として報告された低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であり、一過性の事象であった。

表 2.7.6.8-37 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）

	プラセボ		25 µg		50 µg		計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全被験者	(N=117)		(N=115)		(N=109)		(N=341)	
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)	115	(100.0)	109	(100.0)	341	(100.0)
計	117	(100.0)	115	(100.0)	109	(100.0)	341	(100.0)
ベースライン後の Visit								
≤125	0		0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.9)	2	(1.8)	3	(0.9)
130 - 134	1	(0.9)	4	(3.5)	3	(2.8)	8	(2.3)
≥135	116	(99.1)	110	(95.7)	104	(95.4)	330	(96.8)
計	117	(100.0)	115	(100.0)	109	(100.0)	341	(100.0)
65 歳未満	(N=56)		(N=56)		(N=49)		(N=161)	
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)	56	(100.0)	49	(100.0)	161	(100.0)
計	56	(100.0)	56	(100.0)	49	(100.0)	161	(100.0)
ベースライン後の Visit								
≤125	0		0		0		0	
126 - 129	0		0		0		0	
130 - 134	0		1	(1.8)	0		1	(0.6)
≥135	56	(100.0)	55	(98.2)	49	(100.0)	160	(99.4)
計	56	(100.0)	56	(100.0)	49	(100.0)	161	(100.0)
65 歳以上	(N=61)		(N=59)		(N=60)		(N=180)	
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)	59	(100.0)	60	(100.0)	180	(100.0)
計	61	(100.0)	59	(100.0)	60	(100.0)	180	(100.0)
ベースライン後の Visit								
≤125	0		0		0		0	
126 - 129	0		1	(1.7)	2	(3.3)	3	(1.7)
130 - 134	1	(1.6)	3	(5.1)	3	(5.0)	7	(3.9)
≥135	60	(98.4)	55	(93.2)	55	(91.7)	170	(94.4)
計	61	(100.0)	59	(100.0)	60	(100.0)	180	(100.0)

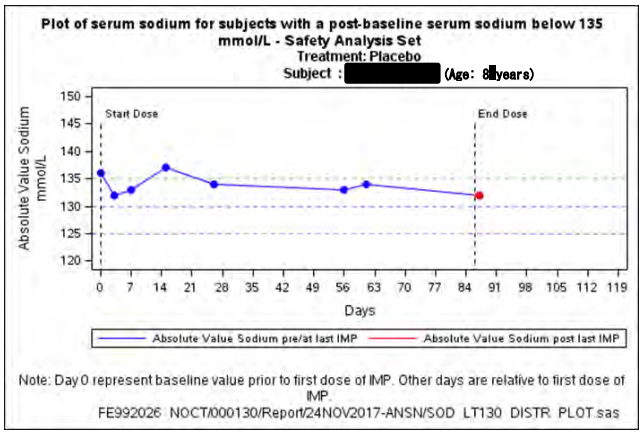
ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。

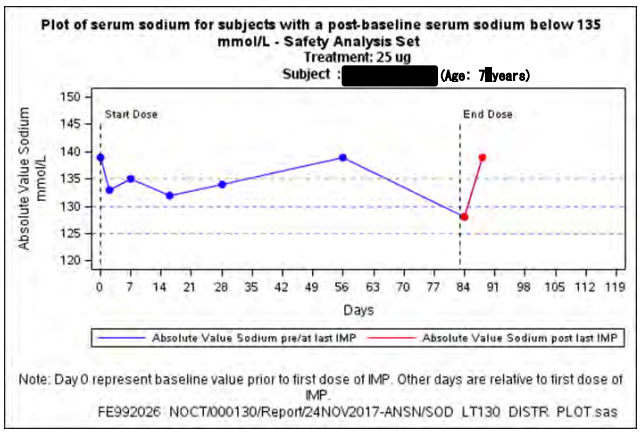
N：被験者数
%：被験者の割合
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Table10-14、10-15、10-16 から引用

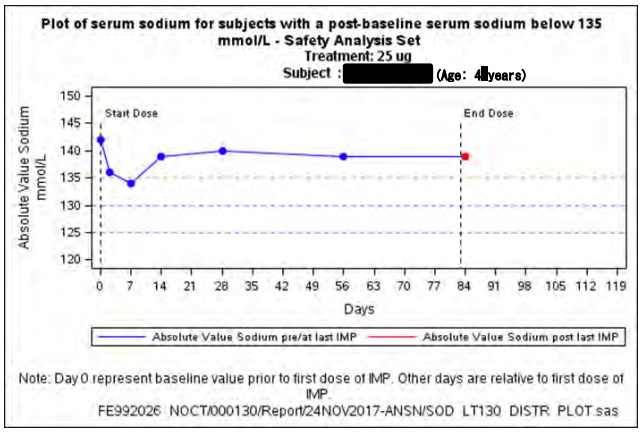


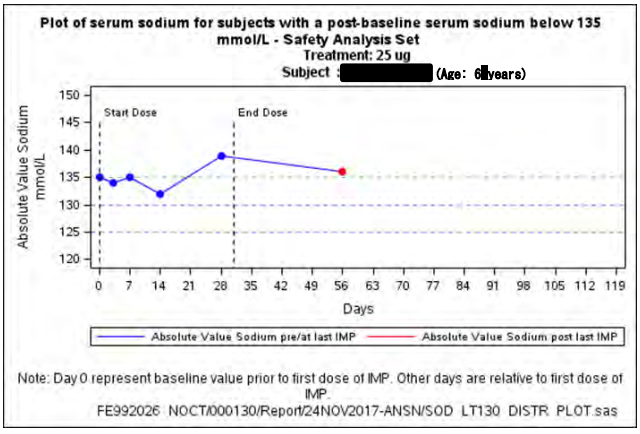
［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Figure 10-2 から引用

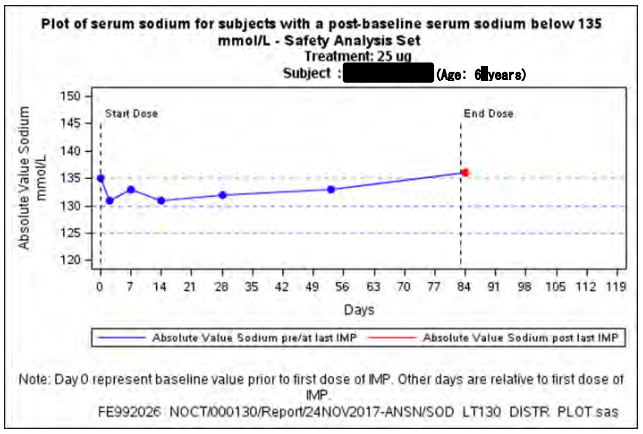
図 2.7.6.8-7　投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（安全性解析対象集団）











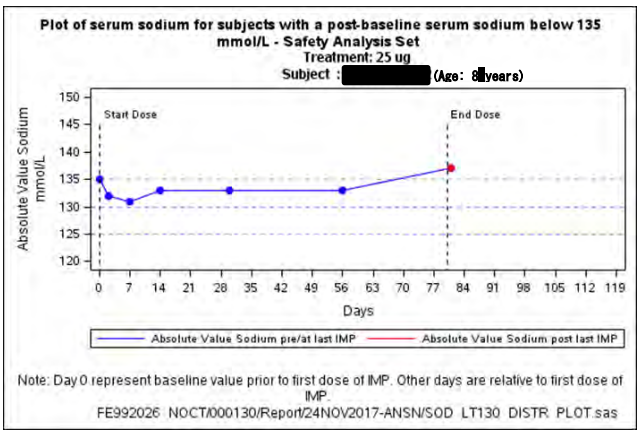
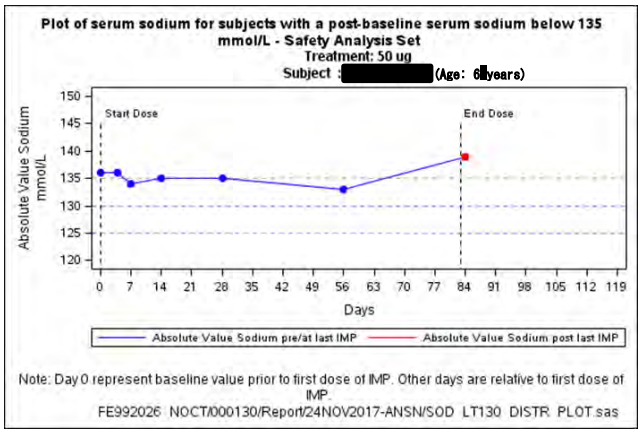
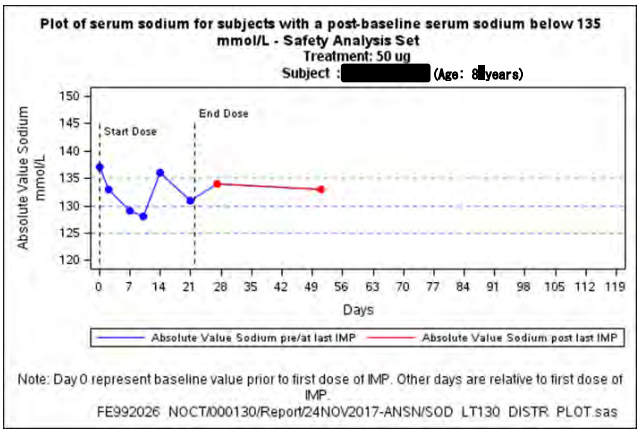
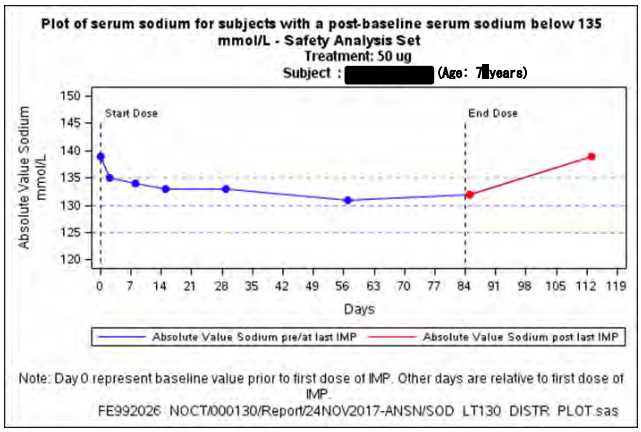
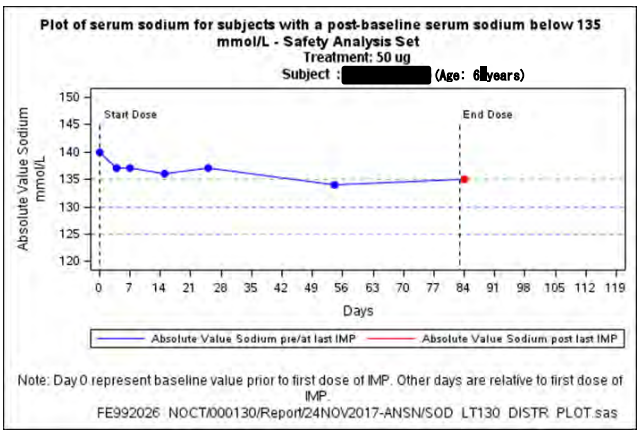


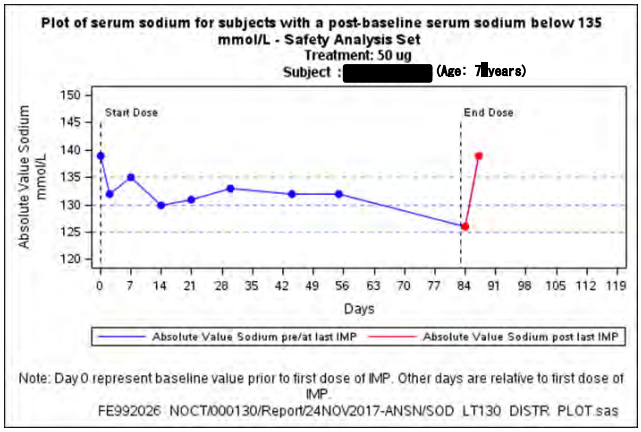
図 2.7.6.8-8　血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移（1/2）











［000130 試験：添付資料 5.3.5.1-5］Figure10-1 から引用

図 2.7.6.8-8　血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移（2/2）

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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、投与群間で臨床的に意味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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性、白血球数減少、アラニン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、血中ビリルビン増加、血中カルシウム減少、血中尿酸増加、尿中蛋白陽性、白血球数増加、尿中白血球陽性が報告された。1%以上（2 例以上）に報告された事象は、25 μg 群の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（2.6%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.7%）、プラセボ群の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（4.3%）であった。発現した事象の重症度は軽度又は中等度であった。また、50 μg 群 1 例、25 μg 群 2 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、25 μg 群 1 例に発現した血中カルシウム減少については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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、血圧上昇及び収縮期血圧上昇がプラセボ群で各 1 例に報告されたが、いずれも軽度であった。血圧上昇については治験薬との因果関係は否定されなかった。

8.2.6 結論

男性夜間頻尿患者を対象に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg、25 μg 又はプラセボを 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

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、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が減少した。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、50 及び 25 μg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認め、かつ 50 μg 群の平均夜間排尿回数の減少量は 25 μg 群と比べて大きかった。また、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、両群ともプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった。同様に、投与 12 週間に夜間排尿回数が 1 回以下であった夜の割合は、50 μg 群 63%、25 μg 群 53%、プラセボ群 44%であり、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった。

副次評価項目である投与 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、50 μg 群 117.60 分、25 μg 群 93.37 分、プラセボ群 62.97 分であり、全ての投与群で就眠後第一排尿までの平均時間が延長した。50 及び 25 μg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認め、かつ 50 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間の変化量は 25 μg 群と比べて大きかった。投与 12 週間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、50 及び 25μg 群はプラセボ群と比較して有意に多く、240 分、270 分に至った被験者の割合でも同様の結果であった。

他の副次評価項目である投与 12 週間の平均夜間尿量及び平均夜間多尿指数においても、50 及び 25 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。

投与 12 週間の N-QoL 総スコアについて、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かった。

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 Hsu5 段階リッカート困窮度尺度ではプラセボ群と比べて 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。

有害事象の発現率及び発現件数は、50 μg 群で 18.3%（20/109 例）33 件、25 μg 群で 40.0%（46/115 例）61 件、プラセボ群で 26.5%（31/117 例）46 件であった。いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象はウイルス性上気道感染及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であり、いずれの有害事象においてもその発現率に投与群間で大きな差はなかった。発現した有害事象の多くは、軽度又は中等度であったが、50 μg 群の各 1 例に認められた便秘及び麻痺性イレウス、25 μg 群の 1 例に認められた膵癌が高度と判断された。

副作用の発現率及び発現件数は、それぞれ 5.5%（6/109 例）6 件、7.0%（8/115 例）8 件及び 6.0%（7/117 例）8 件であった。いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった副作用はなく、発現した副作用の重症度は軽度又は中等度であった。年齢別の有害事象及び副作用の発現率は、各群ともに 65 歳未満と比べ 65 歳以上の有害事象の発現率が高かった。重篤な有害事象として 50 μg 群の 1 例に高度の麻痺性イレウス、25 μg 群の 1 例に高度の膵癌が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

投与後の血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった被験者はなかった。投与後の血清 Na 値が 126～129 mmol/L となった被験者の割合は、50 μg 群 1.8%（2/109 例）、25 μg 群 0.9%（1/109 例）、プラセボ群 0.0%（0/117 例）であった。投与後の血清 Na 値が 130～134 mmol/L であった被験者の割合は、50 μg 群 2.8%（3/109 例）、25 μg 群 3.5%（4/115 例）、プラセボ群 0.9%（1/117 例）であった。25 μg 群の 1 例を除く 10 例が 65 歳以上であったが、血清 Na 値の低下に伴う臨床症状は認められなかった。

血清 Na 値の低下はほとんどが投与後 3 日から 1 週間に認められ、また、本剤投与に伴う血清 Na 値の低下は、投与完了又は中止後にほとんどが回復した。試験期間中に認められた血清 Na 値の低下のうち、有害事象として 2 例に報告された低ナトリウム血症及び 1 例に報告された血中ナトリウム減少はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、3 件ともに重症度は軽度であった。

その他の臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg は、男性夜間頻尿患者に対して複数の有効性評価項目において優れた改善効果を示した。また、安全性上の新たな懸念は見られず、本剤投与時に見られる血清 Na 値の低下は軽度であり、血清 Na 値を適切にモニタリングすることにより、臨床的に許容できると考えられた。以上より、男性の夜間頻尿患者におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg の有効性及び安全性が示された。

8.3 付録（重篤な有害事象の叙述）

8.3.1 000130 試験

1. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：麻痺性イレウス（麻痺性イレウス）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：7[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg、処置：投与の中止
- 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 合併症：高血圧症、上腕痛（左）
- 発現時期（日）：7、持続期間（日）：49
- 併用薬：ロキソプロフェン Na100 mg テープ
- 経過：

2017/3/31： 急に腹部に激痛が発現した。近医を受診し、処方された下剤を使用したが効果がなかった。激痛のため、被験者判断で 3/31～治験薬中止した。

2017/4/3： 別の総合病院を受診し、即入院となった。

2017/4/4： 点滴にて経過観察し、手術の予定はなしであった。入院予定は 3 週間であった。

2017/4/13： 入院先の診療情報提供書（傷病名：帯状疱疹、麻痺性イレウス）を受領し、診断名を麻痺性イレウスに再考し、帯状疱疹を有害事象とした。

2017/4/17： 被験者の家族より 4/15 に退院したことを聴取した。

2017/4/20： 被験者の家族より以下の内容を聴取した。
・治験薬服薬開始直後（2017/3/18）から、便秘を訴えていた。
・2017/3/24 以降、放屁もなく、腹痛も訴えていた。
・2017/4/15 に退院したが、未だ痛みが継続している。
・便秘に関して、治験薬との因果関係を知りたい。
治験と便秘の関連については、入院先から追加情報を入手した後に判断したいと家族に説明し、今後も定期的に家族と連絡を取り、被験者の体調が回復してから中止時検査を実施することとした。
上記より、便秘を有害事象とした。なお、来院時には体調変化の有無を被験者に確認していたが、便秘の訴えはなかった。

2017/4/27： 入院先から診療情報提供書を受領した。
・2017/4/3：イレウス疑いにて入院。腹部造影 CT にて狭窄なし。
・2017/4/4：右側腹部に帯状に広がる紅斑出現、帯状疱疹の診断。
・2017/4/10：食事開始、帯状疱疹による麻痺性イレウスの診断。

・2017/4/15：経過良好にて退院。
・2017/5/19：当院皮膚科再診予定。

使用薬剤：
ネキシウムカプセル 20 mg（用法：20 mg/日経口、2017/4/5～）
ビクロックス点滴静注 250 mg（用法：250 mg/日静注、2017/4/4～2017/4/11）
センノシド錠 12 mg（用法：12 mg/日経口、2017/4/5～）
ロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg（用法：60 mg/日経口、2017/4/4～）
ポンフェナック坐剤 25（用法：25 mg/日直腸、2017/4/4～）
リリカカプセル 150 mg（用法：150～300 mg/日経口、2017/4/6～）
パントシン注 10%（用法：200 mg/日静注、2017/4/6～2017/4/10）

食事開始し、経過良好とあるため、麻痺性イレウスの転帰を軽快へ再考した。

2017/4/28： 被験者の家族より、以下を聴取した。
・まだ痛みが続いているため外出不可。

2017/5/12： 被験者へ電話連絡し、以下を聴取した。
・まだ痛みが続いている。
・2017/5/19 に皮膚科受診予定。

2017/5/23： 被験者へ電話連絡し、以下を聴取した。
・2017/5/19 に皮膚科受診し、鎮痛剤を 2 週間分処方される。
・まだ痛みが続いているため外出不可。

2017/6/15： 被験者へ電話連絡し、以下を聴取した。
・まだ痛みは続いているが、外出可能となる。
2017/6/19 に中止時検査を実施することについて被験者の了承を得た。

2017/6/19： 中止時検査を実施した。
被験者より以下を聴取した。
・1 週間前、便通が回復した。
・便秘は、発現日の 3/18～3/31 まで悪化はなく、同程度であった。
・ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg 以外の薬剤は 5/19 をもって服薬を終了し、5/19 皮膚科受診以降の受診はなかった。
上記より、2017/5/19 に麻痺性イレウスは回復したと判断した。

2. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：膵頭部癌（膵癌）
- 人種：Asian、性別：男、年齢：7[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：投与の中止
- 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 原疾患：夜間頻尿

- 既往症：脳腫瘍、経尿道的前立腺摘除
- 合併症：高血圧症、境界型糖尿病、良性前立腺肥大症
- 発現時期（日）：16
- 併用薬：アムロジピン OD 錠、バルプロ酸ナトリウム SR 錠、ユリーフ錠、ザルティア
- 経過：

2016/11/29： 本試験の同意を取得した。Visit 1 を実施した。

2016/12/6： Visit 2 を実施し、二重盲検期へ移行した。

2017/1/6： Visit 6 を実施した。

2017/1/10： 治験分担医師が Visit 6 の臨床検査の結果（速報 FAX）を入手し、AST、ALT、γ-GTP がグレード 3 に該当する値まで上昇しており、薬物性肝障害が疑われたため、被験者に電話連絡し、治験薬を即中止し、早急に来院するように指示した。

2017/1/12： 中止時検査を実施した。
治験薬は 2017/1/9 までの服薬を確認した。診察時に黄疸所見が認められ、被験者より 2016/12/22 頃からの食欲不振と 2017/1/1 からの褐色尿の訴えあり、被験者の安全性及び治療方針を決定するため、治験依頼者の合意の下、盲検解除した。精査と治療が必要なため、総合病院へ紹介した。

2017/1/13： 2017/1/12 実施の臨床検査の結果（速報 FAX）を入手した。総合病院を受診する旨、被験者より確認した。

2017/1/19： 総合病院より電話にて以下の情報を入手した。
・2017/1/13 より入院しており、検査にて膵頭部腫瘍であることが判明し、現在病理組織検査の結果を待っている。
・今後は化学療法を予定しており、腫瘍が縮小すれば外科手術を検討する。

2017/2/2： 総合病院より 2017/1/13 実施の検査結果を入手した。

2017/2/21： 被験者が来院し、以下の情報を入手した。
・病理組織検査結果より膵頭部癌と診断され、入院中は化学療法を施行し、2017/2/18 に退院した。
・通院による抗がん剤治療を 2017/2/28 より開始予定。
・併用薬剤のアムロジンとバルプロ酸ナトリウム SR 錠は入院中から現在まで継続して服用。

本事象は薬物性肝障害ではなく膵頭部癌と判明したが、癌進行状況を考慮すると、試験開始前から発生していると考えられ、治験薬との因果関係がないと判断した。12/22 頃からの食欲不振、1/1 からの褐色尿の訴えについて、時間的経過から膵頭部腫瘍の急速な進行によるものと考えられるため、関連性はあると判断した。

9　海外第Ⅲ相試験［FE 992026 CS40 試験：参考資料 5.3.5.1-6］

標題：成人女性夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間プラセボ対照二重盲検比較試験

9.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項目	内容

試験の目的	主目的
	• 女性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際の有効性及び安全性をプラセボを対照に検討する
	副次目的
	• 女性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の有効性をプラセボを対照に検討する：
	  • 平均夜間排尿回数の変化量（投与後 12 週時点）
	  • 33%反応例の割合（平均夜間排尿回数の減少率が 33%以上となる被検者の割合）（投与後 12 週時点）
	  • 就眠後第一排尿までの平均時間（投与後 12 週時点）
	  • 薬力学的反応（投与後 12 週時点）
	探索的目的
	• 平均夜間排尿回数の変化量、就眠後第一排尿までの平均時間の変化量、33%反応例の割合及び薬力学的反応に関するデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性の発現時期をプラセボを対照に評価する
	• 夜間頻尿特異的 QOL（N-QoL）質問票により評価される生活の質（QOL）に対する影響を評価する
	• 睡眠評価尺度により測定される睡眠障害に対する効果を評価する
	• 仕事の生産性における夜間頻尿の影響を評価する

開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	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 試験デザインの概要を図 2.7.6.9-1 に示した。 試験実施前に試験参加への同意を文書により取得した。 被験者をデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群又はプラセボ群に割付けた。治験薬割付は年齢（65 歳未満・65 歳以上）を層別因子として無作為に割付けた。各被験者は 12 週間の投与期間中、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を服薬した。

項目	内容
	各被験者の来院は Visit 1～7 まで 7 回規定した。被験者は Visit 前に夜間排尿及び睡眠について連続する 3 日間の排尿－睡眠日誌を記録した。試験期間中、QOL 及び仕事の生産性に与える夜間頻尿治療の影響を N-QoL 質問票及び仕事の生産性及び活動障害（WPAI）質問票の 2 種類の質問票を用いて評価した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 Visit 1 のスクリーニング検査で血清 Na 値が基準値内である被験者を適格な被験者とし、試験期間中に血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった時点で当該被験者は試験を速やかに中止し、重篤な有害事象として扱うこととした。
対象	成人女性夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の女性 3) スクリーニング期間中に実施する連続 3 日間の排尿－睡眠日誌において、毎晩 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者（排尿－睡眠日誌は Visit 1 に交付し、Visit 2 に確認） (2) 除外基準 1) 以下の高度の昼間排尿機能障害が認められる患者 • 切迫性尿失禁（排尿－睡眠日誌の 3 日間で 1 日 1 回を超える） • 尿意切迫感（排尿－睡眠日誌の 3 日間で 1 日 1 回を超える） • 昼間排尿回数が排尿－睡眠日誌の 3 日間で 1 日 8 回を超える 2) 間質性膀胱炎（IC）を合併している患者 3) 尿閉が認められる患者、又は尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量>150 mL の患者 4) 習慣的多飲症又は心因性多飲症（24 時間に 40 mL/kg を上回る尿産生となる水分摂取）を合併している患者 5) 中枢性尿崩症又は腎性尿崩症を合併している患者 6) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を合併している患者 7) 泌尿器系の悪性腫瘍（例：膀胱癌）の合併又は既往のある患者 8) 尿生殖路病変（例：症状を伴う膀胱又は尿道の感染症又は結石）を有する患者 9) 神経因性排尿筋過活動を合併している患者 10) 心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者 11) コントロール不良の高血圧を合併している患者 12) コントロール不良の糖尿病を合併している患者 13) 低ナトリウム血症を合併している患者（血清 Na 値は基準値内とした。） 14) 腎機能不全を合併している患者（血清クレアチニン値は基準値内、糸球体ろ過量換算値（eGFR）≥50 mL/min とした。）

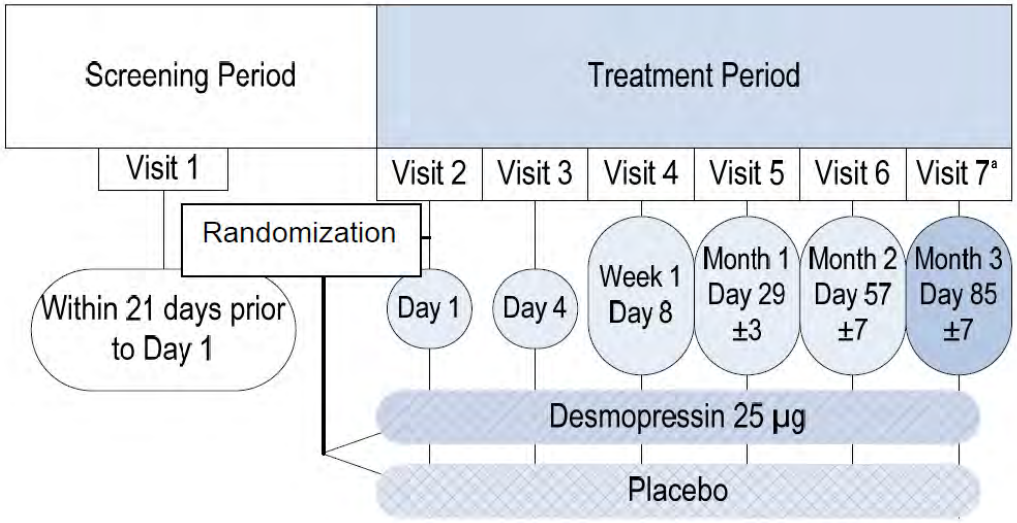
項目	内容
	15) 肝胆道系疾患を合併している患者 • 基準値上限の 2 倍を上回る AST 値又は ALT 値 • 総ビリルビン値が 1.5 mg/dL を超える 16) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の既往のある患者 17) 過去にデスモプレシンによる夜間頻尿治療を受けた患者 18) スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 19) 併用禁止治療が必要な患者 20) 妊娠・授乳中又は臨床試験期間中に妊娠を計画する患者。出産年齢の患者は確実な避妊方法の記録があること。妊娠検査は、閉経前及び閉経前後の全ての女性に実施した。報告された最終月経日から 12 ヵ月を超えて無月経が続いている場合は閉経後の状態の十分な証拠になり、妊娠検査は不要とした。 21) アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 22) 規則正しい夜間の睡眠を妨げる恐れがある仕事又はライフスタイルの患者（例：交代勤務従業員） 23) その他の疾患、臨床検査異常、精神状態、精神的能力の欠如、又は言語障害により、治験責任（分担）医師に試験への参加が不適切と判断された患者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • ループ利尿薬（フロセミド、トラセミド、エタクリン酸） • 他の治験薬 他に分類される利尿薬〔チアジド系、トリアムテレン、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）、インダパミド〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。
被験者数	目標被験者数：260 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群（以下、25 μg 群）130 例 プラセボ群 130 例 被験者数の設定根拠： 本試験の目的は、投与 12 週間の平均夜間排尿回数及び 33%反応例の割合を主要評価項目とし、デスモプレシン口腔内崩壊錠のプラセボに対する優越性を 2 項目同時に示すこととした。より正確には、平均夜間排尿回数の減少及び 33%反応例の割合についていずれも 25 μg 群がプラセボ群と比べて統計学的に有意（有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした）であった場合にプラセボに対する優越性が示される。

項目	内容
	被験者数の算出のため、FE 992026 CS29 試験の女性被験者から得られた予定用量の推定に基づき主要評価項目 2 項目についてシミュレーションが実施された［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。プラセボに対する投与効果は夜間排尿回数 0.5 回が臨床的に意味のある最小効果と考えられた。ベースラインからの変化量については反復測定共分散分析（ANCOVA）を用い、33%反応例の割合は一般化推定方程式（GEE）解析（ベースラインの平均夜間排尿回数で調整）を用いてシミュレーションを実施した。デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群及びプラセボ群各群 130 例でプラセボ群とデスモプレシン口腔内崩壊錠群の差を検出できる検出力は、平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量をプラセボ群–0.93 回、25 μg 群–1.43 回、33%反応例の割合をプラセボ群 39.3%、25 μg 群 70.3%と仮定すると 100%であった。 主要評価項目 2 項目のデスモプレシン口腔内崩壊錠のプラセボに対する優越性を検出力 95%以上で検証するために必要な被験者数は、有意水準 5%（両側）、試験期間を通した脱落率を 15%、初回ベースライン後の測定時の脱落率を 10%と仮定して、各群 130 例とした。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg プラセボ口腔内崩壊錠
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 北米で実施した大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較第Ⅱ／Ⅲ相試験の FE 992026 CS29 試験では、平均 2 回以上の夜間排尿がある成人夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量（10、20、50 及び 100 μg）の有効性と安全性を評価した。その結果、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 以上の投与により 1 週間以内に平均夜間排尿回数は減少した。全試験集団で用量反応関係の傾向が認められ、主要評価項目（Day 28）について 50 及び 100 μg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意（$p<0.05$）であったが、25 μg 群では臨床効果は認められたものの有意ではなかった。33%反応例の割合も同様の結果であった。性別による部分集団解析の結果、女性では 25 μg 群でプラセボ群より有意に改善したが（$p=0.02$）、男性では有意な効果を得るために 100 μg 投与が必要であった。 FE 992026 CS29 試験及びその非盲検継続試験である FE 992026 CS31 試験の安全性解析から、血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となった被験者の割合は 1%（12/1023 例、プラセボ群 1 例、10 μg 群 1 例、50 μg 群 6 例、100 μg 群 4 例）であり、12 例中 10 例が 65 歳以上の被験者であった。また、65 歳未満の 2 例（いずれも 50 μg 群）を含む 8 例が女性であった。25 μg 群では血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となった女性被験者はなかった。血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となった 65 歳未満の男性被験者はなく、65 歳以上の被験者で 4 例であった［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。 以上より、本試験では成人女性夜間頻尿患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の推奨用量を確立するために、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg の有効性及び安全性を確認することとした。

項目	内容
投与期間	12 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 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（排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、各 Visit での平均夜間排尿回数は、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。） • 投与 12 週間の 33%反応例の割合（33%反応例の割合とは、ベースラインと比較して平均夜間排尿回数減少率が 33%以上となる被験者の割合と定義し、排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用いた。） 2) 副次評価項目 • 投与後 12 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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 12 週時点の 33%反応例の割合（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 12 週時点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（就眠後第一排尿までの時間とは、本人が睡眠をとるつもりで就寝し、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間と定義し、排尿－睡眠日誌により、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。） • 投与後 12 週時点の平均夜間尿量及び平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（夜間尿量には起床時の最初の尿量を含み、排尿－睡眠日誌により、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した評価した。） 3) 探索的評価項目 • 投与後 1、4 及び 8 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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4 及び 8 週時点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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 4 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 • 投与後 4 及び 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化（N-QoL 質問票により評価した。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化（睡眠評価尺度により評価した。）

項目	内容
	• 投与後 12 週時点の仕事の生産性におけるベースラインからの変化量（WPAI 質問票により評価した。） (2) 安全性 • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常 • 試験期間中における血清 Na 値の推移で評価される低ナトリウム血症の発現 • 患者日誌により評価される投与前 3 日及び投与後 3 日の水分摂取量
評価スケジュール	表 2.7.6.9-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 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投与の有無に関わらず ITT 解析対象集団に含めた。 2) 最大の解析対象集団（FAS） 無作為割付けされ、投与されて、投与開始後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた全ての被験者をこの FAS に含めた。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。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、無作為に割付けされ投与されたが、治験実施計画書からの重大な逸脱により除外された者を除く、全ての被験者からのデータと定義した。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、治験薬（デスモプレシン又はプラセボ）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含めた。特に、不適格であったが、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の場合、このデータは安全性解析対象集団に含めた。解析はいずれも実際の投与に基づいて行った。 (2) 有効性 有効性評価項目全ての有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした。主要評価項目及び副次評価項目は FAS を用いて解析し、感度分析に PPS を用いた。探索的評価項目は FAS 及び PPS を用いて解析した。 1) 主要評価項目 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 33%反応例の割合とし、時系列データ解析を用いた。投与 12 週間における平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量については、反復測定の ANCOVA を用いて解析した。ANCOVA の従属変数は平均夜間排尿回数の変化量であり、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群、Visit と無作為化の層別因子とした年齢（65 歳未満・65 歳以上）を分類変数による要因（説明変数）として、更に Visit と投与群の交互作用項も含めて解析した。

項目	内容
	投与 12 週間の 33%反応例の割合については、33%反応例を従属変数としてベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群、Visit と無作為化の層別因子とした年齢（65 歳未満・65 歳以上）を要因（説明変数）として、更に Visit と投与群の交互作用項も含めて GEE を用いて解析した。 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg のプラセボに対する優越性は、主要評価項目 2 項目いずれについても統計学的に有意に優れている場合に優越性が示されることとした。 2) 副次評価項目 副次評価項目は、ANCOVA を用いて解析した。ANCOVA 解析では、ベースライン値を共変量とし、投与群と無作為化した層別因子である年齢（65 歳未満・65 歳以上）を主要効果として解析した。ベースライン後の欠損値は Last Observation Carried Forward（LOCF）により補完した。また、観察時点の変化量である観測値（OC）についても解析した。 副次評価項目は階層法（Step-down 法）を用いて解析した。最初の副次評価項目（投与後 12 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）について統計学的有意差を認めなかった場合、次の副次評価項目は p 値にかかわらず統計学的有意性を正式に示すことはできないものとした。 3) 探索的評価項目 平均夜間排尿回数、就眠後第一排尿までの平均時間及び 33%反応例の割合は、副次評価項目と同様の解析を実施した。平均夜間排尿回数及び就眠後第一排尿までの平均時間は主要評価項目と同様の時系列データ解析も実施した。 (3) 安全性 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての試験期間で実施した。安全性解析対象集団のデータは投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mmol/L 以下、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	[redacted] et al.
実施医療機関	米国 、カナダ、計 39 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2010 年 11 月 1 日 最終の被験者の検査・観察終了日：2011 年 11 月 22 日



a：試験完了時来院（Visit 7）は投与後 12 週（Day 85±7）とした。ただし、中止となる被験者は、中止の判断がされた後、可能な限り速やかに来院させ、最終評価を実施した。
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Figure 6-1 から引用

図 2.7.6.9-1　試験デザイン

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール

期間	スクリーニング	投与期間					
Visit	1	2	3	4	5	6	7/EoS[c]
評価	-	Week 1			Month 1	Month 2	Month 3
Day	[a]	1[b]	4	8	29±3	57±7	85±7
同意取得	X[d]						
選択/除外基準	X	X					
無作為割付		X					
治験薬処方		X		X	X	X	
治験薬回収			X	X	X	X	X
患者背景	X						
既往歴	X						
身体的所見	X						X
バイタルサイン (BMI, 血圧, 心拍数)	X						X
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X						X
血清 Na 値 [e]	X		X	X	X	X	X
尿妊娠検査 [f]	X						
排尿－睡眠日誌配布	X	X	X	X	X	X	
排尿－睡眠日誌確認		X	X	X	X	X	X
水分摂取日誌配布	X	X					
水分摂取日誌確認		X	X				
尿量日誌配布	X	X		X		X	
尿量日誌確認		X	X		X		X
N-QoL 質問票		X			X		X
WPAI 質問票		X					X
有害事象		X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X

a：Day 1 前 21 日以内
b：Day 1 の来院（Visit 2）は、来院予定が週末となることを避けるため、月、火又は金曜日に実施することとした。
c：試験完了時来院（EoS Visit）、ただし、中止となる被験者は、中止の判断がされた後、可能な限り速やかに来院させ、最終評価を実施した。
d：同意は試験関連の全ての手順前に取得した。
e：被験者はスクリーニング時に血清 Na 値が基準値内であることとした。試験期間中血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった被験者は試験を中止された。
f.：閉経前及び閉経前後の被験者に適用した。
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 6-2 から引用

9.2　結果の要約

9.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-3 に示した。

649 例がスクリーニングを実施し、381 例がスクリーニングから脱落したため、268 例を無作為に割付けた。その内訳は、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 群 137 例、プラセボ群 131 例であった。233 例（87%）が試験を完了し、35 例（13%）が中止した。主な中止理由は、治験実施計画書からの逸脱であった。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳

	プラセボ N (%)	25 µg N (%)	計 N (%)
スクリーニング			649
無作為割付	131	137	268
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%)

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

9.2.2　解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.9-4 に示した。

無作為割付けされた 268 例を ITT 解析対象集団とし、そのうち投与開始後の有効性評価がある 261 例を FAS に採用した。FAS から治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 24 例を除く 237 例を PPS に採用した。また、安全性解析対象集団を 261 例とした。

治験実施計画書からの重大な逸脱は 25 µg 群 11 例（8%）、プラセボ群 13 例（10%）に認められた。最も高頻度に認められた逸脱内容は、25 µg 群ではスクリーニング期間の夜間排尿回数が 2 回未満、プラセボ群では服薬不遵守（服薬率 80%未満）であった。また、プラセボ群に無作為割付けされた 2 例はデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg を投与された。プラセボ群の 1 例は Visit 6 で誤ってデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg を配布され、1 ヵ月間デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg を投与された。当該被験者については、有害事象及び血清 Na 値 135 mmol/L 未満は認められなかった。さらに、プラセボ群の 1 例は重篤な有害事象（肺塞栓症）発現のため、治験依頼者により盲検解除されたが治験責任（分担）医師は盲検下で試験継続した。その後当該被験者は有害事象により試験を中止された。プラセボ群に割付けされたがデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg を投与された 2 例については、ITT、FAS 及び PPS ではプラセボ群に含め、安全性解析対象集団では 25 µg 群に含めた。

表 2.7.6.9-4　解析対象集団

解析対象集団	プラセボ	25 µg	計
ITT	131	137	268
FAS	128	133	261
PPS	115	122	237
安全性	126	135	261

［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 8-4 から引用

9.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.9-5 に、ベースラインの排尿パラメータを表 2.7.6.9-6 に示した。

本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%（136/261 例）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［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］。人口統計学的データ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。

ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.86 回で、夜間排尿回数区分では、2 回以上 3 回未満が 57%で最も多かった。就眠後第一排尿までの平均時間は 145 分で、平均夜間尿量は 617 mL であった。平均夜間多尿指数は 46.2%で、夜間多尿指数区分が 33%以上の夜間多尿に該当する被験者の割合は 89%であった。ベースラインの排尿パラメータも、全ての投与群で同程度であった［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］。

表 2.7.6.9-5 人口統計学的データ（FAS）

	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 (歳) N (%)		
<65	65 (51%)	71 (53%)
≥65	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 2.7.6.9-6　ベースラインの排尿パラメータ（FAS）

	プラセボ N=128	25 µg N=133
平均夜間排尿回数		
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		
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

9.2.4 有効性の結果

9.2.4.1 主要評価項目

1. 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

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 2.7.6.9-7 及び図 2.7.6.9-2 に示した。

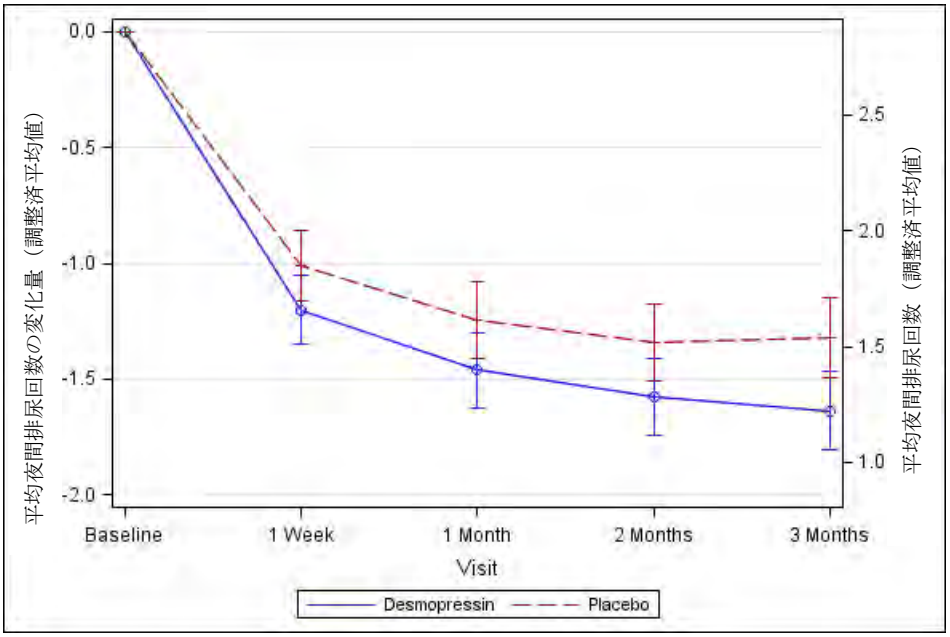
1. 主解析

FAS を対象とした投与 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（調整済平均値）は、25 µg 群–1.46 回、プラセボ群–1.24 回、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、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0280）。

表 2.7.6.9-7 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（OC）（FAS）

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
25 µg	-1.46	-0.22	(-0.42, -0.02)	0.0280
プラセボ	-1.24			

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共分散分析（ANCOVA）
投与 12 週間の調整済み絶対平均値：25 µg=1.399、プラセボ=1.622
［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



［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Figure 10-1 から引用

図 2.7.6.9-2 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）

2. 感度分析

投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の結果を表 2.7.6.9-8、平均夜間排尿回数の経時的推移を表 2.7.6.9-9 に示した。

投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析からも投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は同様の結果が得られた。

投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の各評価時点の結果から、25 μg 群及びプラセボ群ともに平均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 12 週時点で最も減少量は大きかった。また、25 μg 群の投与後 1、4 及び 8 週時点の平均夜間排尿回数の変化量はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかったが、投与後 1 週時点で–1.20 回、投与後 4 週時点で–1.46 回、投与後 8 週時点で–1.58 回の変化を認めた。投与後 12 週時点では–1.64 回、プラセボ群との投与群間差は–0.32 回〔95%CI（–0.56,–0.08）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0096）。

PPS を対象とした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及び感度分析の結果では、プラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.9-8　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（投与群及び Visit の交互作用含む反復測定 ANCOVA）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
25 μg	128	-1.20	-0.19	(-0.40,0.02)	0.0728
プラセボ	124	-1.01			
Week 4					
25 μg	126	-1.46	-0.22	(-0.45,0.01)	0.0647
プラセボ	121	-1.25			
Week 8					
25 μg	121	-1.58	-0.23	(-0.47,0.00)	0.0509
プラセボ	116	-1.34			
Week 12					
25 μg	113	-1.64	-0.32	(-0.56,-0.08)	0.0096
プラセボ	107	-1.32			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-3、EOT Table 6.1.2.1 から引用

表 2.7.6.9-9　平均夜間排尿回数及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）

	プラセボ N=128		25 μg N=133	
	夜間排尿回数	変化量	夜間排尿回数	変化量
ベースライン				
N	128		133	
Mean (回)	2.88		2.84	
SD	0.798		0.887	
Day4				
N	128		131	
Mean (回)	2.1	-0.784	1.99	-0.852
SD	1.02	0.911	0.91	0.859
Week 1				
N	124		128	
Mean (回)	1.87	-1	1.63	-1.21
SD	0.999	0.94	0.899	0.957
Week 4				
N	121		126	
Mean (回)	1.62	-1.25	1.37	-1.47
SD	1.03	1.12	0.915	1
Week 8				
N	116		121	
Mean (回)	1.54	-1.36	1.26	-1.57
SD	1.04	1.12	0.97	1.03
Week 12				
N	107		113	
Mean (回)	1.52	-1.38	1.15	-1.69
SD	1.11	1.13	0.912	0.978

［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-4、EOT Table 6.1.3.1 から引用

2. 投与 12 週間の 33%反応例の割合

投与 12 週間の 33%反応例の割合を表 2.7.6.9-10 に示した。

1. 主解析

投与 12 週間のいずれかの Visit で、平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の確率は、25 μg 群 0.76、プラセボ群 0.64 であった。ベースライン値を共変量としたロジスティックモデルにより推定した 25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、1.85〔95%CI（1.19,2.86）〕であり統計学的に有意であった（p=0.0061）。

表 2.7.6.9-10　33%反応例の割合（LOCF）（FAS）

	プラセボ群との比較

	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果					
25 µg	0.76	3.23	1.85	(1.19,2.86)	0.0061
プラセボ	0.64	1.75			

ベースライン値を共変量、投与群、Visit 及び年齢区分（無作為化した層別因子）を要因とし、一般化推定方程式（GEE）を用いた従属変数 33%反応例の反復測定ロジスティック回帰分析
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-2、EOT Table 6.1.1.2 から引用

2. 感度分析

投与群と Visit の交互作用を含む感度分析の結果を表 2.7.6.9-11 及び図 2.7.6.9-3 に示した。OC を用いた 33%反応例の割合を表 2.7.6.9-12 に示した。

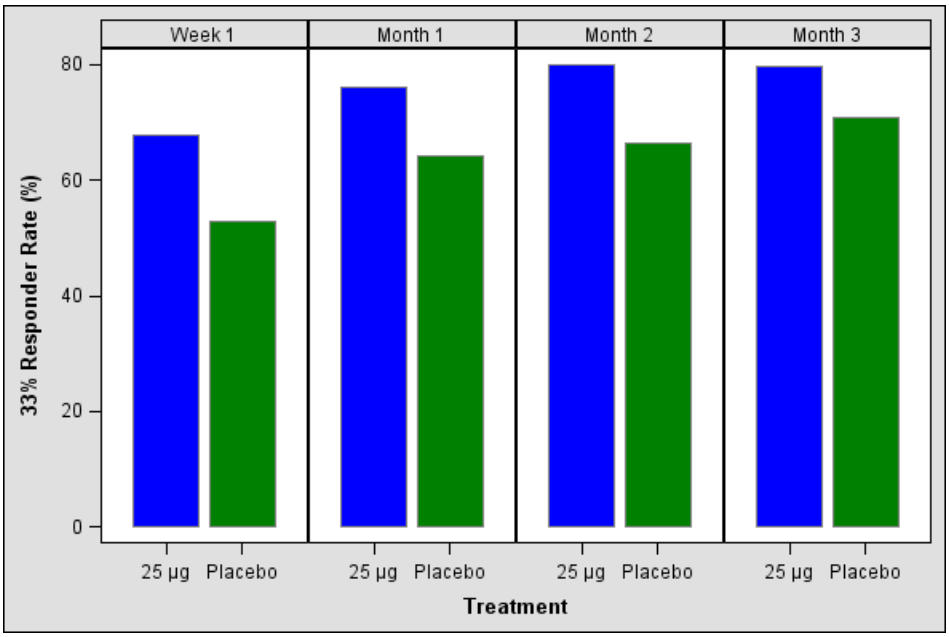
投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析からも同様の結果が得られた。

投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の各評価時点の結果から、全ての評価時点で 25 µg 群のプラセボ群に対するオッズ比は大きく、投与後 1 週時点で 1.86〔95%CI（1.11,3.14）〕、投与後 4 週時点で 1.78〔95%CI（1.02,3.09）〕、投与後 8 週時点で 2.00〔95%CI（1.12,3.60）〕及び投与後 12 週時点で 1.60〔95%CI（0.88,2.93）〕であり、投与後 1、4 及び 8 週時点で統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0190、p=0.0424及び p=0.0198）。

表 2.7.6.9-11 33%反応例の割合（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）

				プラセボ群との比較			
			Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較							
Week 1							
	25 µg	128	0.68	2.09	1.86	(1.11,3.14)	0.0190
	プラセボ	124	0.53	1.12			
Week 4							
	25 µg	126	0.76	3.17	1.78	(1.02,3.09)	0.0424
	プラセボ	121	0.64	1.79			
Week 8							
	25 µg	121	0.80	3.98	2.00	(1.12,3.60)	0.0198
	プラセボ	116	0.66	1.98			
Week 12							
	25 µg	113	0.80	3.92	1.60	(0.88,2.93)	0.1247
	プラセボ	107	0.71	2.44			

ベースライン値を共変量、投与群、Visit 及び年齢区分（無作為化した層別因子）を要因とし、一般化推定方程式（GEE）を用いた従属変数 33%反応例の反復測定ロジスティック回帰分析及び Visit と投与群の交互作用を含めた解析
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-5、EOT Table 6.1.2.4 から引用



［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Figure 10-2 から引用

図 2.7.6.9-3　33%反応例の割合（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）

表 2.7.6.9-12　33%反応例の割合（未調整）（OC）（FAS）

	プラセボ N=128 N (%)	25 µg N=133 N (%)
ベースライン後の全 Visit		
No	79 (63%)	65 (50%)
Yes	46 (37%)	65 (50%)
計	125 (100%)	130 (100%)
ベースライン後のいずれかの Visit		
No	26 (21%)	13 (10%)
Yes	99 (79%)	117 (90%)
計	125 (100%)	130 (100%)

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 10-6、EOT Table 6.1.3.3 から引用

9.2.4.2 副次評価項目

1. 投与後 12 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

投与後 12 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を表 2.7.6.9-13 に示した。

FAS を対象とした投与後 12 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（LOCF）は、25 μg 群–1.59 回、プラセボ群–1.29 回、プラセボ群との投与群間差は、–0.30 回〔95%CI（–0.54, –0.07）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0104）。

FAS を対象とした投与後 12 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（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF）では同様の結果であったが、PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（OC）は、統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.9-13 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
25 μg	132[a]	-1.59	-0.30	(-0.54,-0.07)	0.0104
プラセボ	128	-1.29			

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 10-8、EOT Table 6.2.1.1 から引用

2. 投与後 12 週時点の 33%反応例の割合

投与後 12 週時点の 33%反応例の割合を表 2.7.6.9-14 に示した。

FAS を対象とした 25 μg 群の投与後 12 週時点の 33%反応例の割合（LOCF）は、プラセボ群と比べて高かったが、プラセボ群に対する 25 μg 群のオッズ比は、1.73〔95%CI（0.98,3.05）〕であり統計学的な有意差はなかった（p=0.0586）。25 μg 群の投与後 12 週時点の 33%反応例の割合が、プラセボ群と比較して統計学的な有意差を認めなかったことから、階層法に基づき次の副次評価項目（投与後 12 週時点の就眠後第一排尿までの平均時間、平均夜間尿量及び平均 24 時間尿量）の統計学的有意性は示されなかった。

FAS を対象とした 33%反応例の割合のオッズ比（OC）、PPS を対象としたオッズ比（LOCF 及び OC）もプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.9-14 33%反応例の割合（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較			
	N	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Week 12						
25 μg	132[a]	0.79	3.84	1.73	(0.98,3.05)	0.0586
プラセボ	128	0.69	2.22			

投与群及び年齢区分（無作為化の層別因子）を主効果、ベースラインの平均夜間排尿回数を共変量としたロジスティック回帰モデル、p 値はフルモデル
Hosmer-Lemeshow Goodness-Of-Fit 検定(χ^2, df=8): p = 0.9214
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 10-9、EOT Table 6.2.2.1 から引用

3. 投与後 12 週時点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

投与後 12 週時点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 2.7.6.9-15 に示した。就眠後第一排尿までの平均時間及び変化量の経時的推移を表 2.7.6.9-16 に示した。

FAS を対象とした投与後 12 週時点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（LOCF）は、25 μg 群 154.73 分、プラセボ群 105.70 分、プラセボ群との投与群間差は 49.03 分〔95%CI（16.35,81.70）〕であり、プラセボ群と比較して延長を認めた（ANCOVA、p=0.0034）が、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった。

FAS を対象とした投与後 12 週時点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（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF）では同様の結果であったが、PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（OC）は、統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.9-15 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（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
25 μg	132[a]	154.73	49.03	(16.35,81.70)	0.0034
プラセボ	128	105.70			

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 10-10、EOT Table 6.2.3.1 から引用

表 2.7.6.9-16 就眠後第一排尿までの平均時間及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）

	プラセボ N=128		25 μg N=133	
	第一排尿までの時間	変化量	第一排尿までの時間	変化量
ベースライン				
N	128		133	
Mean (min)	143		147	
SD	57.6		56.9	
Day4				
N	128		131	
Mean (min)	204	61.4	210	64.4
SD	104	109	99.1	102
Week 1				
N	124		128	
Mean (min)	224	81.2	254	106
SD	117	120	116	118
Week 4				
N	121		126	
Mean (min)	242	100	280	132
SD	124	136	123	124
Week 8				
N	116		121	
Mean (min)	259	117	299	152
SD	131	138	140	142
Week 12				
N	107		113	
Mean (min)	256	115	314	168
SD	134	139	136	138

［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-13、EOT Table 6.4.7 から引用

4. 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

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 2.7.6.9-17、平均夜間尿量及び変化量の経時的推移を表 2.7.6.9-18 に示した。

FAS を対象とした投与後 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（LOCF）は、25 μg 群–234.6 mL、プラセボ群–151.0 mL、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、プラセボ群と比較して減少を認めた（ANCOVA、p=0.0031）が、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった。

FAS を対象とした投与後 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（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF 及び OC）も同様の結果であった。

表 2.7.6.9-17 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
25 µg	132[a]	-234.6	-83.56	(-138.74,-28.38)	0.0031
プラセボ	128	-151.0			

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、EOT Table 6.2.4.1 から引用

表 2.7.6.9-18 平均夜間尿量及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）

	プラセボ N=128		25 µg N=133	
	夜間尿量	変化量	夜間尿量	変化量
ベースライン				
N	128		133	
Mean (mL)	607		627	
SD	338		328	
Day4				
N	128		131	
Mean (mL)	535	-71.9	496	-132
SD	324	227	289	237
Week 4				
N	117		125	
Mean (mL)	487	-122	429	-184
SD	320	240	269	284
Week 12				
N	107		112	
Mean (mL)	459	-151	367	-242
SD	323	262	238	283

［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-14、EOT Table 6.4.9 から引用

5. 投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量

投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-19、平均 24 時間尿量及び変化量の経時的推移を表 2.7.6.9-20 に示した。

FAS を対象とした投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）は、25 µg 群–254.4 mL、プラセボ群–181.5 mL、プラセボ群との投与群間差は、–72.91 mL〔95%CI（–180.42,34.60）〕であり、プラセボ群と比べて減少量は大きかったが統計学的に有意差はなかった。

FAS を対象とした投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF 及び OC）も同様の結果であった。

表 2.7.6.9-19 平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
25 µg	132[a]	-254.4	-72.91	(-180.42,34.60)	0.1829
プラセボ	128	-181.5			

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 例はベースラインの 24 時間尿量を未測定
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-12、EOT Table 6.2.4.1 から引用

表 2.7.6.9-20 平均 24 時間尿量及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）

	プラセボ N=128		25 µg N=133	
	24 時間尿量	変化量	24 時間尿量	変化量
ベースライン				
N	128		132	
Mean (mL)	1343		1409	
SD	688		687	
Day4				
N	126		130	
Mean (mL)	1240	-107	1234	-173
SD	654	383	640	337
Week 12				
N	101		111	
Mean (mL)	1208	-152	1106	-255
SD	686	497	560	522

［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-15、EOT Table 6.4.9 から引用

9.2.4.3 探索的評価項目

1. 投与後 1、4 及び 8 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

各評価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を表 2.7.6.9-21 に示した。

25 µg 群及びプラセボ群ともに平均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 12 週時点で最も減少量は大きかった。

FAS を対象とした 25 µg 群の平均夜間排尿回数の変化量（LOCF）は、投与後 4 週時点で–1.46 回、投与後 8 週時点で–1.56 回及び投与後 12 週時点で–1.59 回、プラセボ群との投与群間差は、それぞれ–0.23 回〔95%CI（–0.45,–0.01）、–0.24 回〔95%CI（–0.47,–0.01）〕及び–0.30 回〔95%CI（–0.54,–0.07）であり、投与後 4、8 及び 12 週時点で統計学的に有意に減少した（それぞれ p=0.0436、p=0.0396 及び p=0.0104）。投与後 1 週時点では統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群では–1.21 回の変化を認めた。

FAS を対象とした投与後 1 及び 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（OC）では有意に減少した（それぞれ p=0.0483、p=0.0492）［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］が、PPS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点の変化量（LOCF 及び OC）に、統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.9-21 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Week 1					
25 µg	132[a]	-1.21	-0.20	(-0.41,0.01)	0.0577
プラセボ	128	-1.01			
Week 4					
25 µg	132[a]	-1.46	-0.23	(-0.45,-0.01)	0.0436
プラセボ	128	-1.23			
Week 8					
25 µg	132[a]	-1.56	-0.24	(-0.47,-0.01)	0.0396
プラセボ	128	-1.32			
Week 12[b]					
25 µg	132[a]	-1.59	-0.30	(-0.54,-0.07)	0.0104
プラセボ	128	-1.29			

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
b：Week 12 は副次評価項目
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-17、EOT Table 6.3.1、6.2.1.1 から引用

2. 投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合

各評価時点の 33%反応例の割合を表 2.7.6.9-22 に示した。

FAS を対象とした 25 µg 群の各評価時点の 33%反応例の割合（LOCF）は、プラセボ群と比べて高かった。プラセボ群に対する 25 µg 群のオッズ比は、投与後 1 週時点で 1.83〔95%CI（1.10,3.04）〕、投与後 4 週時点で 1.83〔95%CI（1.06,3.15）〕及び投与後 8 週時点で 2.11〔95%CI（1.19,3.73）〕で統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0192、p=0.0297及び p=0.0102）。一方、投与後12週時点ではオッズ比 1.73〔95%CI（0.98,3.05）〕であり統計学的な有意差はなかった（p=0.0586）。

FAS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合のオッズ比（OC）は同様の結果であったが、PPS を対象としたオッズ比（LOCF 及び OC）では投与後 1 週時点のみ統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0353、p=0.0247）［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］。

表 2.7.6.9-22 33%反応例の割合（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較			
	N	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Week 1						
25 µg	132[a]	0.68	2.08	1.83	(1.10,3.04)	0.0192
プラセボ	128	0.53	1.14			
Week 4						
25 µg	132[a]	0.76	3.22	1.83	(1.06,3.15)	0.0297
プラセボ	128	0.64	1.76			
Week 8						
25 µg	132[a]	0.80	4.09	2.11	(1.19,3.73)	0.0102
プラセボ	128	0.66	1.94			
Week 12[b]						
25 µg	132[a]	0.79	3.84	1.73	(0.98,3.05)	0.0586
プラセボ	128	0.69	2.22			

投与群及び年齢区分（無作為化の層別因子）を主効果、ベースラインの平均夜間排尿回数を共変量としたロジスティック回帰モデル
p 値はフルモデル
a：1 例は 24 時間尿量及び水分摂取量のみ測定
b：Week 12 は副次評価項目
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-18、EOT Table 6.3.11、6.2.2.1 から引用

3. 投与後 1、4 及び 8 週時点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

各評価時点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 2.7.6.9-23 に示した。

25 µg 群及びプラセボ群ともに就眠後第一排尿までの平均時間は投与後 1 週時点から経時的に延長し、投与後 12 週時点で最も長く延長した。

FAS を対象とした 25 µg 群の就眠後第一排尿までの平均時間の変化量（LOCF）は、投与後 4 週時点で 130.82 分、投与後 8 週時点で 148.73 分及び投与後 12 週時点で 154.73 分、プラセボ群との投与群間差は、それぞれ 36.15 分〔95%CI（6.18,66.12）〕、37.85 分〔95%CI（4.85,70.86）〕及び 49.03 分〔95%CI（16.35,81.70）〕であり、投与後 4、8 及び 12 週時点で統計学的に有意に延長した（それぞれ p=0.0183、p=0.0248 及び p=0.0034）。投与後 1 週時点では統計学的な有意差はなかったが、25 µg 群では 105.41 分の延長を認めた。

FAS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点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（OC）は同様の結果であったが、PPS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点の変化量（LOCF 及び OC）は投与後 1 週時点（OC）を除き、統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.9-23 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（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
Week 1					
25 µg	132[a]	105.41	24.39	(-3.73,52.51)	0.0889
プラセボ	128	81.03			
Week 4					
25 µg	132[a]	130.82	36.15	(6.18,66.12)	0.0183
プラセボ	128	94.67			
Week 8					
25 µg	132[a]	148.73	37.85	(4.85,70.86)	0.0248
プラセボ	128	110.88			
Week 12[b]					
25 µg	132[a]	154.73	49.03	(16.35,81.70)	0.0034
プラセボ	128	105.70			

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した
b：Week 12 は副次評価項目、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］ Table 10-19、EOT Table 6.3.5、6.2.3.1 から引用

4. 投与後 4 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

各評価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 2.7.6.9-24 に示した。

25 µg 群及びプラセボ群ともに平均夜間尿量は投与後 4 週時点から減少し、投与後 12 週時点で更にに減少した。

FAS を対象とした 25 µg 群の投与後 4 週時点の平均夜間尿量のベースラインからの変化量（LOCF）は–187.7 mL、プラセボ群との投与群間差は–70.14 mL〔95%CI（–126.95,–13.34）〕であり、統計学的に有意に減少した（ANCOVA、p=0.0157）。なお、投与後 12 週時点では、平均夜間尿量は 25 µg 群で–234.6 mL、プラセボ群で–151.0 mL 減少し、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、プラセボ群と比較して減少を認めた（ANCOVA、p=0.0031）が、階層法に基づき統計学的な有意性は示されなかった。

FAS を対象とした投与後 4 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（OC）及び PPS を対象とした投与後 4 週時点の変化量（LOCF 及び OC）も同様の結果であった。

表 2.7.6.9-24 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Week 4					
25 µg	132[a]	-187.7	-70.14	(-126.95,-13.34)	0.0157
プラセボ	128	-117.5			
Week 12[b]					
25 µg	132[a]	-234.6	-83.56	(-138.74,-28.38)	0.0031
プラセボ	128	-151.0			

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
b：Week 12 は副次評価項目、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-20、EOT Table 6.3.15、6.2.4.1 から引用

5. 投与後 4 及び 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化

1. 反応例及び非反応例の比較

投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL における反応例と非反応例の比較結果を表 2.7.6.9-25 に示した。

投与後 12 週時点で平均夜間排尿回数がベースラインから 2 回以上減少した被験者又は就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者を反応例と定義した。

投与後 12 週時点で平均夜間排尿回数が 2 回以上減少した被験者の N-QoL スコア（調整済み平均値）は、全般的な日常生活の障害で 14.76、悩み／心配で 31.08、及び睡眠／活力で 31.29 改善し、2 回未満の被験者との差はそれぞれ 5.44〔95%CI（2.11,8.77）〕、14.50〔95%CI（10.37,18.62）〕及び 13.83〔95%CI（9.72,17.95）〕であり、2 回未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0015、p<0.0001 及び p<0.0001）。

投与後 12 週時点で就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者の N-QoL スコア（調整済み平均値）は、全般的な日常生活の障害で 14.83、悩み／心配で 28.81、及び睡眠／活力で 28.73 改善し、2 時間未満の被験者との差はそれぞれ 6.63〔95%CI（3.40,9.86）〕、12.89〔95%CI（8.77,17.01）〕及び 11.53〔95%CI（7.35,15.70）〕であり、2 時間未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、各 p<0.0001）。

表 2.7.6.9-25 投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL における反応例と非反応例との比較（FAS）

		非反応例との比較		
	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
全般的な日常生活の障害				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	14.76	5.44	(2.11,8.77)	0.0015
夜間排尿回数の変化量 <2 回	9.32			
悩み/心配				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	31.08	14.50	(10.37,18.62)	<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	16.58			
睡眠/活力				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	31.29	13.83	(9.72,17.95)	<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	17.46			
全般的な日常生活の障害				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	14.83	6.63	(3.40,9.86)	<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	8.20			
悩み/心配				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	28.81	12.89	(8.77,17.01)	<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	15.92			
睡眠/活力				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	28.73	11.53	(7.35,15.70)	<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	17.20			

反応群、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縦断的共分散分析（ANCOVA）
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-21、EOT Table 6.3.19、6.3.23 から引用

2. 投与後 4 及び 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL のベースラインからの変化量

夜間頻尿に関連する QOL のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-26 に示した。

25 μg 群の投与後 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL を評価した N-QoL の悩み／心配、睡眠／活力、及び総スコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0250、p=0.0471 及び p=0.0226）。

表 2.7.6.9-26 夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化量（投与群及び Visit の交互作用含む反復測定 ANCOVA）（FAS）

				プラセボとの比較		
		N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
全般的な日常生活の障害						
12 週間の平均投与効果	25 µg		11.47	0.07	(-3.25,3.39)	0.9661
	プラセボ		11.40			
Week 4	25 µg	126	9.48	-1.12	(-4.68,2.45)	0.5384
	プラセボ	122	10.59			
Week 12	25 µg	113	13.47	1.26	(-2.97,5.49)	0.5579
	プラセボ	108	12.21			
悩み/心配						
12 週間の平均投与効果	25 µg		23.92	3.54	(-0.76,7.83)	0.1060
	プラセボ		20.38			
Week 4	25 µg	126	20.88	1.39	(-3.37,6.15)	0.5659
	プラセボ	122	19.49			
Week 12	25 µg	113	26.96	5.69	(0.72,10.65)	0.0250
	プラセボ	108	21.27			
睡眠/活力						
12 週間の平均投与効果	25 µg		24.15	2.74	(-1.57,7.04)	0.2114
	プラセボ		21.41			
Week 4	25 µg	126	20.76	0.57	(-4.32,5.46)	0.8179
	プラセボ	122	20.18			
Week 12	25 µg	113	27.53	4.90	(0.06,9.75)	0.0471
	プラセボ	108	22.63			
総スコア（悩み/心配+睡眠/活力）						
12 週間の平均投与効果	25 µg		24.03	3.17	(-0.87,7.21)	0.1233
	プラセボ		20.86			
Week 4	25 µg	126	20.83	1.01	(-3.48,5.49)	0.6591
	プラセボ	122	19.83			
Week 12	25 µg	113	27.24	5.34	(0.76,9.92)	0.0226
	プラセボ	108	21.90			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-24、EOT Table 6.4.1 から引用

6. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化

1. 反応例及び非反応例の比較

投与後 12 週時点の睡眠の質における反応例及び非反応例の比較結果を表 2.7.6.9-27 に示した。

投与後 12 週時点で平均夜間排尿回数が 2 回以上減少した被験者の睡眠の質は、Q1 で 1.91、Q2 で 2.03、Q3 で 2.35 改善し、2 回未満の被験者との差はそれぞれ 0.85〔95%CI（0.54,1.16）〕、0.90〔95%CI（0.61,1.20）〕及び 1.17〔95%CI（0.86,1.48）〕であり、2 回未満の被験者と比べていずれも統計学的に有意に改善した（ANCOVA、各 p<0.0001）。

投与後 12 週時点で就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者の睡眠の質は、Q1 で 1.78、Q2 で 1.85、Q3 で 2.14 改善し、2 時間未満の被験者との差はそれぞれ 0.75〔95%CI（0.45,1.06）〕、0.73〔95%CI（0.44,1.03）〕及び 1.00〔95%CI（0.68,1.31）〕であり、2 時間未満の被験者と比べていずれも統計学的に有意に改善した（ANCOVA、各 p<0.0001）。

表 2.7.6.9-27 投与後 12 週時点の睡眠の質における反応例と非反応例の比較（FAS）

		非反応例との比較		
	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Q1: 今どのように感じていますか?				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	1.91	0.85	(0.54,1.16)	p<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	1.06			
Q2: 目覚めの良さはいかがでしたか?				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	2.03	0.90	(0.61,1.20)	p<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	1.13			
Q3: 昨夜の寝心地はいかがでしたか?				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	2.35	1.17	(0.86,1.48)	p<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	1.17			
Q1: 今どのように感じていますか?				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	1.78	0.75	(0.45,1.06)	p<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	1.02			
Q2: 目覚めの良さはいかがでしたか?				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	1.85	0.73	(0.44,1.03)	p<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	1.12			
Q3: 昨夜の寝心地はいかがでしたか?				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	2.14	1.00	(0.68,1.31)	p<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	1.14			

反応群、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縦断的共分散分析（ANCOVA）
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-22、EOT Table 6.3.27、6.3.31 から引用

2. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化

睡眠の質のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-28 に示した。

25 μg 群の投与後 12 週時点の睡眠の質を評価した睡眠評価尺度の全ての質問でプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0548、p=0.0410 及び p=0.0276）。

表 2.7.6.9-28 睡眠の質におけるベースラインからの変化量（投与群及び Visit の交互作用含む反復測定 ANCOVA）（FAS）

			プラセボとの比較			
		N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Q1: 今どのように感じていますか?						
12 週間の平均投与効果	25 µg		1.56	0.37	(0.05,0.69)	0.0255
	プラセボ		1.19			
Day 4	25 µg	131	0.85	0.15	(-0.21,0.50)	0.4141
	プラセボ	128	0.70			
Week 1	25 µg	128	1.38	0.35	(-0.02,0.73)	0.0639
	プラセボ	124	1.02			
Week 4	25 µg	126	1.59	0.46	(0.08,0.84)	0.0193
	プラセボ	121	1.13			
Week 8	25 µg	121	1.98	0.45	(0.02,0.88)	0.0396
	プラセボ	116	1.52			
Week 12	25 µg	113	2.02	0.43	(-0.01,0.87)	0.0548
	プラセボ	107	1.59			
Q2: 目覚めの良さはいかがでしたか?						
12 週間の平均投与効果	25 µg		1.67	0.41	(0.10,0.73)	0.0109
	プラセボ		1.26			
Day 4	25 µg	131	0.91	0.21	(-0.12,0.54)	0.2125
	プラセボ	128	0.70			
Week 1	25 µg	128	1.47	0.37	(-0.00,0.74)	0.0521
	プラセボ	124	1.11			
Week 4	25 µg	126	1.69	0.50	(0.11,0.88)	0.0111
	プラセボ	121	1.19			
Week 8	25 µg	121	2.09	0.52	(0.09,0.95)	0.0170
	プラセボ	116	1.57			
Week 12	25 µg	113	2.18	0.46	(0.02,0.90)	0.0410
	プラセボ	107	1.72			
Q3: 昨夜の寝心地はいかがでしたか?						
12 週間の平均投与効果	25 µg		1.88	0.53	(0.20,0.86)	0.0019
	プラセボ		1.35			
Day 4	25 µg	131	1.16	0.40	(0.04,0.77)	0.0302
	プラセボ	128	0.76			
Week 1	25 µg	128	1.63	0.44	(0.05,0.83)	0.0264
	プラセボ	124	1.19			
Week 4	25 µg	126	1.98	0.65	(0.27,1.03)	0.0010
	プラセボ	121	1.33			
Week 8	25 µg	121	2.29	0.64	(0.20,1.08)	0.0047
	プラセボ	116	1.65			
Week 12	25 µg	113	2.33	0.53	(0.06,1.00)	0.0276
	プラセボ	107	1.80			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-25、EOT Table 6.4.3 から引用

7. 投与後 12 週時点の仕事の生産性及び活動障害におけるベースラインからの変化量

1. 反応例及び非反応例の比較

投与後 12 週時点の仕事の生産性及び活動障害における反応例及び非反応例の比較結果を表 2.7.6.9-29 に示した。

投与後 12 週時点で平均夜間排尿回数が 2 回以上減少した被験者の仕事の生産性は、2 回未満の被験者と比べて統計学的な有意差はなかったが、欠勤率–1.91、出勤時の障害率–19.03、仕事の生産性の損失率–19.84、活動性障害率–16.44 であり、仕事の生産性の改善を認めた。投与後 12 週時点で就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者の仕事の生産性は、出勤時の障害率–21.77 及び仕事の生産性の損失率–22.53 の改善を認め、2 時間未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0127 及び p=0.0103）。欠勤率及び活動性障害率は、2時間未満の被験者と比べて統計学的な有意差はなかったが、それぞれ–2.07及び–14.39の改善を認めた。

表 2.7.6.9-29 投与後 12 週時点の仕事の生産性における反応例及び非反応例の比較（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
欠勤率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	22	-1.91	-5.06	(-14.30,4.17)	0.2762
夜間排尿回数の変化量 <2 回	35	3.15			
出勤時の障害率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	22	-19.03	-8.51	(-19.47,2.44)	0.1250
夜間排尿回数の変化量 <2 回	35	-10.52			
仕事の生産性の損失率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	22	-19.84	-10.01	(-21.83,1.82)	0.0954
夜間排尿回数の変化量 <2 回	35	-9.83			
活動性障害率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	90	-16.44	-6.29	(-13.04,0.45)	0.0673
夜間排尿回数の変化量 <2 回	130	-10.15			
欠勤率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	24	-2.07	-5.52	(-14.67,3.62)	0.2312
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	33	3.46			
出勤時の障害率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	24	-21.77	-13.36	(-23.76,-2.97)	0.0127
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	33	-8.41			
仕事の生産性の損失率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	24	-22.53	-14.84	(-26.04,-3.65)	0.0103
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	33	-7.69			
活動性障害率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	110	-14.39	-3.33	(-10.02,3.36)	0.3274
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	110	-11.06			

反応群、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 ANCOVA、p 値は F 検定フルモデル
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］ Table 10-23、EOT Table 6.3.35、6.3.37 から引用

2. 投与後 12 週時点の仕事の生産性におけるベースラインからの変化

試験完了時の仕事の生産性のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-26 に示した。

25 µg 群の試験完了時の活動性障害率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、p=0.0287）。また、25 µg 群の投与後 12 週時点の活動性障害率もプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。

表 2.7.6.9-30 仕事の生産性におけるベースラインからの変化量（FAS）

			プラセボとの比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
欠勤率					
25 µg	32	0.15	-0.12	(-8.46,8.23)	0.9780
プラセボ	30	0.27			
出勤時の障害率					
25 µg	32	-14.16	-2.93	(-13.10,7.24)	0.5667
プラセボ	31	-11.23			
仕事の生産性の損失率					
25 µg	32	-15.36	-3.37	(-14.75,8.01)	0.5554
プラセボ	30	-11.99			
活動性障害率					
25 µg	124	-15.29	-6.68	(-12.66,-0.70)	0.0287
プラセボ	126	-8.61			

投与群、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 ANCOVA
p 値は F 検定フルモデル
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Table 10-26、EOT Table 6.4.5 から引用

9.2.5 安全性の結果

9.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

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 回行われた被験者 261 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、25 µg 群 135 例、プラセボ群 126 例であった。

治験薬を 1 日 1 回 12 週間投与した。25 µg 群で 12 週間投与された被験者は 88%（119/135 例）、プラセボ群 90%（114/126 例）であった。

9.2.5.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.9-31、有害事象の発現率を表 2.7.6.9-32 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、25 µg 群で 44%（60/135 例）120 件、プラセボ群で 45%（57/126 例）135 件、副作用は、それぞれ 19%（26/135 例）41 件及び 12%（15/126 例）27 件であった。重篤な有害事象はプラセボ群で 2%（2/126 例）に 2 件発現し、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率及び発現件数は 25 µg 群で 3%（4/135 例）4 件、プラセボ群で 1%未満（1/126 例）1 件であり、そのうち中止に至った副作用は 25 µg 群の 2%（3/135 例）3 件であった。高度の有害事象は 25 µg 群で 1%未満（1/135 例）に 1 件、プラセボ群で 2%（3/126 例）に 3 件発現した。死亡は認められなかった。

表 2.7.6.9-31 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=126		25 µg N=135	
	N (%)	E	N (%)	E
安全性解析対象集団	126		135	
全有害事象	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
%：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

発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（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、基本語（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。

表 2.7.6.9-32 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（1/5）

MedDRA	プラセボ	25 µg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	126 (100%)	135 (100%)
有害事象	57 (45%)	60 (44%)
血液及びリンパ系障害	3 (2%)	0 (0%)
白血球減少症	1 (<1%)	0 (0%)
リンパ節症	1 (<1%)	0 (0%)
縦隔リンパ節腫脹	1 (<1%)	0 (0%)
心臓障害	1 (<1%)	0 (0%)
僧帽弁石灰化	1 (<1%)	0 (0%)
耳および迷路障害	0 (0%)	1 (<1%)
回転性めまい	0 (0%)	1 (<1%)
眼障害	1 (<1%)	3 (2%)
眼乾燥	0 (0%)	2 (1%)
眼出血	1 (<1%)	0 (0%)
眼の炎症	0 (0%)	1 (<1%)
眼部腫脹	0 (0%)	1 (<1%)
胃腸障害	19 (15%)	19 (14%)
口内乾燥	4 (3%)	6 (4%)
下痢	4 (3%)	5 (4%)
便秘	1 (<1%)	4 (3%)
悪心	2 (2%)	3 (2%)
腹部不快感	2 (2%)	2 (1%)
腹痛	0 (0%)	2 (1%)
食中毒	2 (2%)	0 (0%)
裂孔ヘルニア	2 (2%)	0 (0%)
歯痛	2 (2%)	0 (0%)
下腹部痛	1 (<1%)	0 (0%)
後天性食道ウエッブ	1 (<1%)	0 (0%)
消化不良	1 (<1%)	0 (0%)
鼓腸	1 (<1%)	0 (0%)
胃食道逆流性疾患	0 (0%)	1 (<1%)
食道狭窄	1 (<1%)	0 (0%)
口腔内痛	0 (0%)	1 (<1%)
嘔吐	1 (<1%)	0 (0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6%)	6 (4%)
末梢性浮腫	1 (<1%)	2 (1%)

表 2.7.6.9-32 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（2/5）

MedDRA	プラセボ	25 µg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
無力症	0 (0%)	1 (<1%)
胸部不快感	0 (0%)	1 (<1%)
医療機器破損	1 (<1%)	0 (0%)
疲労	0 (0%)	1 (<1%)
注射部位結節	1 (<1%)	0 (0%)
注射部位疼痛	1 (<1%)	0 (0%)
浮腫	1 (<1%)	0 (0%)
疼痛	1 (<1%)	0 (0%)
口渇	1 (<1%)	1 (<1%)
免疫系障害	2 (2%)	0 (0%)
薬物過敏症	1 (<1%)	0 (0%)
季節性アレルギー	1 (<1%)	0 (0%)
感染症および寄生虫症	24 (19%)	18 (13%)
尿路感染	10 (8%)	5 (4%)
上気道感染	6 (5%)	4 (3%)
鼻咽頭炎	5 (4%)	5 (4%)
咽頭炎	2 (2%)	0 (0%)
副鼻腔炎	2 (2%)	1 (<1%)
気管支炎	1 (<1%)	1 (<1%)
蜂巣炎	1 (<1%)	0 (0%)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0%)	1 (<1%)
胃腸炎	1 (<1%)	0 (0%)
消化管感染	1 (<1%)	0 (0%)
インフルエンザ	1 (<1%)	1 (<1%)
爪真菌症	0 (0%)	1 (<1%)
外陰腟真菌感染	1 (<1%)	0 (0%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (6%)	9 (7%)
誤用量投与	3 (2%)	3 (2%)
投薬過誤	1 (<1%)	3 (2%)
足関節部骨折	0 (0%)	1 (<1%)
挫傷	1 (<1%)	0 (0%)
転倒	1 (<1%)	0 (0%)
関節脱臼	0 (0%)	1 (<1%)
関節損傷	0 (0%)	1 (<1%)
関節捻挫	1 (<1%)	0 (0%)
開放創	1 (<1%)	0 (0%)

表 2.7.6.9-32 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（3/5）

MedDRA	プラセボ	25 µg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
処置による疼痛	1 (<1%)	0 (0%)
術後皮膚裂傷	1 (<1%)	0 (0%)
歯牙破折	1 (<1%)	0 (0%)
手首関節骨折	1 (<1%)	0 (0%)
臨床検査	3 (2%)	9 (7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	2 (1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (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 (<1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0%)	1 (<1%)
血液浸透圧低下	1 (<1%)	0 (0%)
血圧上昇	0 (0%)	1 (<1%)
尿中血陽性	0 (0%)	1 (<1%)
心雑音	1 (<1%)	0 (0%)
尿中結晶陽性	0 (0%)	1 (<1%)
肝酵素上昇	1 (<1%)	0 (0%)
QRS 軸異常	1 (<1%)	0 (0%)
尿量減少	0 (0%)	1 (<1%)
体重減少	0 (0%)	1 (<1%)
体重増加	0 (0%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害	5 (4%)	6 (4%)
低ナトリウム血症	1 (<1%)	2 (1%)
食欲亢進	2 (2%)	0 (0%)
食欲減退	1 (<1%)	1 (<1%)
糖尿病	0 (0%)	1 (<1%)
脂質異常症	1 (<1%)	0 (0%)
耐糖能障害	0 (0%)	1 (<1%)
高コレステロール血症	0 (0%)	1 (<1%)
低カリウム血症	1 (<1%)	0 (0%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (9%)	9 (7%)
関節痛	3 (2%)	4 (3%)
背部痛	2 (2%)	4 (3%)
筋痙縮	2 (2%)	2 (1%)
筋肉痛	2 (2%)	1 (<1%)
関節腫脹	1 (<1%)	0 (0%)
筋障害	1 (<1%)	0 (0%)
筋骨格硬直	1 (<1%)	0 (0%)

表 2.7.6.9-32 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（4/5）

MedDRA	プラセボ	25 µg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
頚部痛	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢痛	1 (<1%)	0 (0%)
リウマチ性多発筋痛	1 (<1%)	0 (0%)
神経系障害	9 (7%)	10 (7%)
頭痛	4 (3%)	7 (5%)
傾眠	2 (2%)	1 (<1%)
健忘	1 (<1%)	0 (0%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (<1%)
錯感覚	1 (<1%)	0 (0%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1%)	0 (0%)
失神	0 (0%)	1 (<1%)
緊張性頭痛	0 (0%)	1 (<1%)
精神障害	1 (<1%)	0 (0%)
不眠症	1 (<1%)	0 (0%)
中期不眠症	1 (<1%)	0 (0%)
腎および尿路障害	1 (<1%)	1 (<1%)
排尿困難	1 (<1%)	0 (0%)
血尿	0 (0%)	1 (<1%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	1 (<1%)
外陰腟乾燥	0 (0%)	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害,	2 (2%)	3 (2%)
口腔咽頭痛	1 (<1%)	2 (1%)
咳嗽	0 (0%)	1 (<1%)
鼻閉	0 (0%)	1 (<1%)
胸水	1 (<1%)	0 (0%)
湿性咳嗽	1 (<1%)	0 (0%)
肺塞栓症	1 (<1%)	0 (0%)
皮膚および皮下組織障害	5 (4%)	2 (1%)
発疹	2 (2%)	1 (<1%)
皮膚乾燥	1 (<1%)	0 (0%)
皮膚反応	1 (<1%)	0 (0%)
蕁麻疹	1 (<1%)	1 (<1%)
外科および内科処置	0 (0%)	2 (1%)
膝関節形成	0 (0%)	1 (<1%)
副鼻腔手術	0 (0%)	1 (<1%)

表 2.7.6.9-32 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（5/5）

MedDRA	プラセボ	25 µg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
血管障害	1 (<1%)	2 (1%)
高血圧	0 (0%)	2 (1%)
大動脈狭窄	1 (<1%)	0 (0%)

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
%：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 7.1.2 から引用

9.2.5.3 副作用

副作用の発現率を表 2.7.6.9-33 に示した。

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。

表 2.7.6.9-33 副作用の発現率（安全性解析対象集団）（1/2）

MedDRA	プラセボ	25 µg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	126 (100%)	135 (100%)
副作用	15 (12%)	26 (19%)
耳および迷路障害	0 (0%)	1 (<1%)
回転性めまい	0 (0%)	1 (<1%)
眼障害	0 (0%)	1 (<1%)
眼乾燥	0 (0%)	1 (<1%)
胃腸障害	7 (6%)	9 (7%)
口内乾燥	3 (2%)	6 (4%)
腹痛	0 (0%)	2 (1%)
腹部不快感	0 (0%)	1 (<1%)
下腹部痛	1 (<1%)	0 (0%)
便秘	0 (0%)	1 (<1%)
下痢	1 (<1%)	1 (<1%)
消化不良	1 (<1%)	0 (0%)
鼓腸	1 (<1%)	0 (0%)
悪心	1 (<1%)	1 (<1%)

表 2.7.6.9-33 副作用の発現率（安全性解析対象集団）（2/2）

MedDRA	プラセボ	25 μg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2%)	3 (2%)
疲労	0 (0%)	1 (<1%)
浮腫	1 (<1%)	0 (0%)
末梢性浮腫	0 (0%)	1 (<1%)
口渇	1 (<1%)	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2%)	4 (3%)
投薬過誤	1 (<1%)	3 (2%)
誤用量投与	1 (<1%)	1 (<1%)
臨床検査	1 (<1%)	3 (2%)
血液浸透圧低下	1 (<1%)	0 (0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	1 (<1%)
尿量減少	0 (0%)	1 (<1%)
体重増加	0 (0%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害	2 (2%)	2 (1%)
低ナトリウム血症	1 (<1%)	2 (1%)
食欲減退	1 (<1%)	0 (0%)
低カリウム血症	1 (<1%)	0 (0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	3 (2%)
背部痛	0 (0%)	2 (1%)
筋痙縮	0 (0%)	2 (1%)
関節痛	0 (0%)	1 (<1%)
神経系障害	6 (5%)	5 (4%)
頭痛	3 (2%)	4 (3%)
傾眠	2 (2%)	1 (<1%)
健忘	1 (<1%)	0 (0%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (<1%)
精神障害	1 (<1%)	0 (0%)
不眠症	1 (<1%)	0 (0%)
中期不眠症	1 (<1%)	0 (0%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	1 (<1%)
外陰腟乾燥	0 (0%)	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	3 (2%)	0 (0%)
発疹	2 (2%)	0 (0%)
皮膚乾燥	1 (<1%)	0 (0%)
血管障害	0 (0%)	1 (<1%)
高血圧	0 (0%)	1 (<1%)

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数

%：副作用を発現した被験者の割合
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 7.1.8 から引用

9.2.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.9-34、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.9-35 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 2.7.6.9-34　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA	プラセボ	25 μg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	126 (100%)	135 (100%)
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
%：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 2.7.6.9-35　重篤な有害事象一覧（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		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

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.9-36 に示した。

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。

表 2.7.6.9-36 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA	プラセボ	25μg
SOC	N=126	N=135
PT	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	126 (100%)	135 (100%)
中止に至った有害事象	1 (<1%)	4 (3%)
神経系障害	0 (0%)	3 (2%)
頭痛	0 (0%)	1 (<1%)
傾眠	0 (0%)	1 (<1%)
失神	0 (0%)	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)	0 (0%)
肺塞栓症	1 (<1%)	0 (0%)
血管障害	0 (0%)	1 (<1%)
高血圧	0 (0%)	1 (<1%)

MedDRA/J Ver.20.0
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
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］EOT Table 7.1.10 から引用

2. 低ナトリウム血症

試験期間中、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、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。

低ナトリウム血症を発現した被験者の血清 Na 値の推移を表 2.7.6.9-38 に示した。

9.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

血清 Na 値の分布を表 2.7.6.9-37 及び図 2.7.6.9-4 に示した。

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%

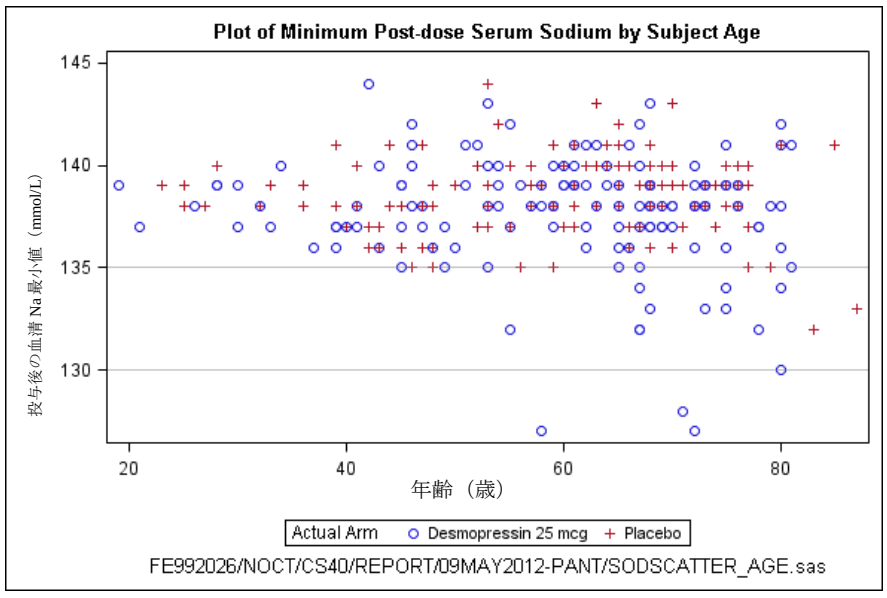
（2/126 例）であった。血清 Na 値に関連する有害事象として、低ナトリウム血症が 25 µg 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に報告された。25 µg 群で血清 Na 値が 135 mmol/L 未満となった 14 例の血清 Na 値の減少は一過性のものであり、投与後 12 週時点又は試験終了時点で 135 mmol/L 以上であった被験者が 8 例、130 mmol/L を上回っていた被験者が 6 例であった。中止に至る血中ナトリウム減少又は低ナトリウム血症は認められなかった。

血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者の血清 Na 値の推移を表 2.7.6.9-38 に示した。

表 2.7.6.9-37 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）

	プラセボ N (%)	25µg N (%)
ベースライン		
≤125	0 (0%)	0 (0%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)
130-134	0 (0%)	2 (1%)
≥135	126 (100%)	133 (99%)
計	126 (100%)	135 (100%)
ベースライン後		
≤125	0 (0%)	0 (0%)
126-129	0 (0%)	3 (2%)
130-134	2 (2%)	11 (8%)
≥135	124 (98%)	121 (90%)
計	126 (100%)	135 (100%)

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］EOT Table 7.1.1.1 から引用



［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］Figure 11-1 から引用

図 2.7.6.9-4 投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.9-38 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少が報告された被験者、血清 Na 値 130 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	スクリーニング	ベースライン		Day 4	Week 1		Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
25 µg	[redacted]	低ナトリウム血症	女	5[redacted]		133		136	127			134	133	
25 µg	[redacted]	報告なし [a]	女	7[redacted]		134		128	130	(131)				
25 µg	[redacted]	報告なし [b]	女	7[redacted]		144		135	140			127	140	139
25 µg	[redacted]	低ナトリウム血症 [c]	女	7[redacted]	142	141	137[c]	137	135		132	133	132	
プラセボ	[redacted]	低ナトリウム血症 [d]	女	7[redacted]										

（）：中止時のデータ
a：低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の報告はなし。有害事象発現（中等度の傾眠）により試験は中止された。
b：低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の報告はなし。
c：血清 Na 値が 7 mmol/L 以上低下した。Visit 2 で血清 Na 値を予定外に測定した。
d：重篤な有害事象発現（高度の肺塞栓症）により投与は中止された。本被験者は、投与終了目前（77 日目）に肺塞栓症を発症し、翌日（78 日目）に低ナトリウム血症やその他多くの事象が発現した。院内検査に基づく診断であると推察され血清 Na 値の詳細不明であった。［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］EOT Listing 8.2 では正常に推移している検査値のデータは含まれていないのため、ベースラインから Week 8 までの血清 Na 値のデータも不明である。
［FE 992026 CS40 試験：添付資料 5.3.5.1-6］EOT Listing 8.2 から引用

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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が 25 μg 群の各 2 例、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が 25 μg 群の各 1 例、血液浸透圧低下、心雑音、肝酵素上昇及び QRS 軸異常がプラセボ群の各 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、。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。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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 25 μg 群の各 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、体重増加は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

9.2.6 結論

女性夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 又はプラセボを 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目の投与 12 週間の平均夜間排尿回数は、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。また、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群の平均夜間排尿回数は、投与後 4 週時点から 12 週時点まで継続して減少した。同様に、主要評価項目の投与 12 週間の 33%反応例の割合についても、25 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は有意に高かった。主要評価項目 2 項目について、25 μg 群はプラセボと比べて統計学的に有意であったことから、プラセボに対する優越性を示し、夜間頻尿に対する改善効果を示した。

また、平均夜間排尿回数は投与後 1 週時点から経時的に減少し、夜間排尿回数に対する改善効果は投与後 12 週時点まで持続した。同様に投与後 1 週時点から投与後 12 週時点まで 25 μg 群の 33%反応例の割合はプラセボ群と比べて大きかった。

各評価時点の 25 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間もプラセボ群と比べて延長し、平均夜間尿量の減少量もプラセボ群より大きく、副次評価項目においても 25 μg 群はプラセボ群より大きな改善効果を示し、主解析による結果を裏付けた。

有害事象の発現率及び発現件数は、25 μg 群で 44%（60/135 例）120 件、プラセボ群で 45%（57/126 例）135 件であり、最も発現率の高かった有害事象は 25 μg 群で頭痛、プラセボ群で尿路感染であった。投与群間の有害事象の発現率は同程度であった。副作用の発現率及び発現件数は、25 μg 群で 19%（26/135 例）41 件、プラセボ群で 12%（15/126 例）27 件であった。中止に至った有害事象は 25 μg 群で 4 例、プラセボ群で 1 例に発現し、そのうち中止に至った副作用は 25 μg 群の 3 例であった。高度の有害事象は 25 μg 群で 1 例、プラセボ群で 3 例に発現した。重篤な有害事象として、プラセボ群に蜂巣炎及び肺塞栓症が各 1 例に発現したが、25 μg 群では認められなかった。また、死亡も認められなかった。

試験期間中、低ナトリウム血症は 25 μg 群 2 例及びプラセボ群 1 例に報告された。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、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速やかに回復した。プラセボ群の 1 例は 65 歳以上で、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、その後低ナトリウム血症は回復した。

投与後の血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった被験者はなく、130 mmol/L 未満となった被験者は 25 μg 群で 3 例であり、年齢別の内訳は、65 歳未満 1 例及び 65 歳以上 2 例であった。いずれの被験者も投与終了後に血清 Na 値は回復した。臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg は、女性の夜間頻尿に対して 12 週間を通して優れた改善効果を示し、安全性及び忍容性は良好であった。

10 海外第Ⅲ相試験［FE 992026 CS41 試験：評価資料 5.3.5.1-7］

標題：成人男性夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検継続投与試験

10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 第 1 投与期：二重盲検期（12 週間） • 男性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を 12 週間投与した際の有効性及び安全性をプラセボを対照に検討する 第 2 投与期：継続投与期（4 週間） • 男性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠 100 µg を投与した際の安全性を検討する 副次目的 第 1 投与期：二重盲検期（12 週間） • 男性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の有効性をプラセボを対照に検討する： • 平均夜間排尿回数の変化量（投与後 12 週時点） • 33%反応例の割合（平均夜間排尿回数の減少率が 33%以上となる被検者の割合）（投与後 12 週時点） • 就眠後第一排尿までの平均時間（投与後 12 週時点） • 薬力学的反応（投与後 12 週時点） 探索的目的 第 1 投与期：二重盲検期 • 平均夜間排尿回数の変化量、就眠後第一排尿までの平均時間の変化量、33%反応例の割合及び薬力学的反応に関するデスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性の発現時期をプラセボを対照に評価する • 夜間頻尿特異的 QOL（N-QoL）質問票により評価される生活の質（QOL）に対する影響を評価する • 睡眠評価尺度により測定される睡眠障害に対する効果を評価する • 仕事の生産性における夜間頻尿の影響を評価する 第 2 投与期：継続投与期 • 男性夜間頻尿患者に対しデスモプレシン口腔内崩壊錠 100 µg を 4 週間投与した際の有効性を検討する
開発のフェーズ	第Ⅲ相

項目	内容
試験デザイン	本試験は第 1 投与期（二重盲検期）及び第 2 投与期（継続投与期）で構成し、第 1 投与期は多施設共同、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、非盲検試験とした。 試験デザインの概要を図 2.7.6.10-1 に示した。 試験実施前に試験参加への同意を文書により取得した。 被験者をデスモプレシン口腔内崩壊錠 75、50 μg 群又はプラセボ群に割付けた。治験薬割付は年齢（65 歳未満・65 歳以上）を層別因子として無作為に割付けた。 第 1 投与期では、各被験者は、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 75、50 μg 又はプラセボ 1 錠を 12 週間服薬した。 各被験者の来院は Visit 1～9 まで 9 回規定した。被験者は Visit 前に夜間排尿及び睡眠について連続する 3 日間の排尿－睡眠日誌を記録した。試験期間中、QOL 及び仕事の生産性に与える夜間頻尿治療の影響を N-QoL 質問票及び仕事の生産性及び活動障害（WPAI）質問票の 2 種類の質問票を用いて評価した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 スクリーニング検査で血清 Na 値が基準値内である被験者を適格な被験者とし、試験期間中に血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった時点で当該被験者は試験を速やかに中止し、重篤な有害事象として扱うこととした。 第 2 投与期では、各被験者は、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 100 μg を 1 錠 4 週間服薬した。 各被験者の来院は、第 1 投与期の最終 Visit の Visit 9 を第 2 投与期の初回 Visit（Day 1）とし、その後 Day 4、8、15、22 及び 29 の来院を規定した。
対象	成人男性夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男性 3) スクリーニング期間中に実施する連続 3 日間の排尿－睡眠日誌において、毎晩 2 回以上の夜間排尿回数が認められる患者（排尿－睡眠日誌は Visit 1 に交付し、Visit 2 に確認） (2) 除外基準 1) 以下の高度の昼間排尿機能障害が認められる患者 • 切迫性尿失禁（排尿－睡眠日誌の 3 日間で 1 日 1 回を超える） • 尿意切迫感（排尿－睡眠日誌の 3 日間で 1 日 1 回を超える） • 昼間排尿回数が排尿－睡眠日誌の 3 日間で 1 日 8 回を超える 2) 間質性膀胱炎（IC）を合併している患者 3) 慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群を合併している患者

項目	内容
	4) 膀胱出口閉塞（BOO）の疑い、又は BOO の疑いがありウロフロメーターによる尿流測定を実施し尿流率<5 mL/秒の患者 5) 過去 6 ヵ月以内に、BOO 又は前立腺肥大症（BPH）の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 6) 尿閉が認められる患者、又は尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量>250 mL の患者 7) 習慣的多飲症又は心因性多飲症（24 時間に 40 mL/kg を上回る尿産生となる水分摂取）を合併している患者 8) 中枢性尿崩症又は腎性尿崩症を合併している患者 9) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を合併している患者 10) 泌尿器系の悪性腫瘍（例：尿路上皮癌、前立腺癌、腎臓癌）の合併又は既往のある患者 11) 尿生殖路病変（例：症状を伴う膀胱又は尿道の感染症又は結石）を有する患者 12) 神経因性排尿筋過活動を合併している患者 13) 心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者 14) コントロール不良の高血圧を合併している患者 15) コントロール不良の糖尿病を合併している患者 16) 低ナトリウム血症を合併している患者（血清 Na 値は基準値内とした。） 17) 腎機能不全を合併している患者（血清クレアチニン値は基準値内、糸球体ろ過量換算値（eGFR）≥50 mL/min とした。） 18) 肝胆道系疾患を合併している患者 • 基準値上限の 2 倍を上回る AST 値又は ALT 値 • 総ビリルビン値が 1.5 mg/dL を超える 19) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の既往のある患者 20) 過去にデスモプレシンによる夜間頻尿治療を受けた患者 21) スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 22) 併用禁止治療が必要な患者 23) アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 24) 規則正しい夜間の睡眠を妨げる恐れがある仕事又はライフスタイルの患者（例：交代勤務従業員） 25) その他の疾患、臨床検査異常、精神状態、精神的能力の欠如、又は言語障害により、治験責任（分担）医師に試験への参加が不適切と判断された患者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • ループ利尿薬（フロセミド、トラセミド、エタクリン酸） • 他の治験薬

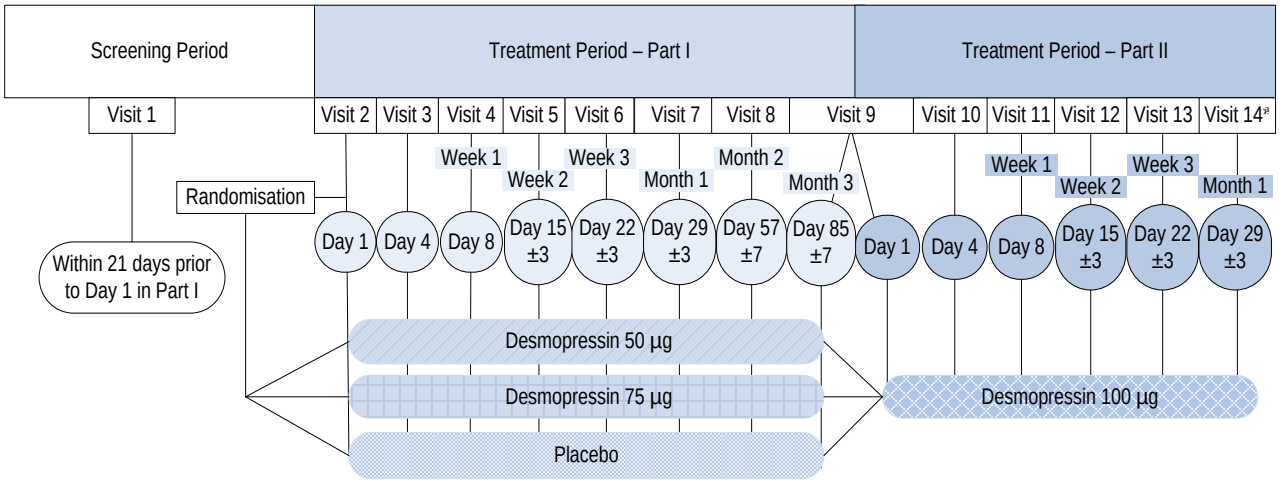
項目	内容
	他に分類される利尿薬〔チアジド系、トリアムテレン、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）、インダパミド〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。
被験者数	目標被験者数：390 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 75 μg 群（以下、75 μg 群）130 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 群（以下、50 μg 群）130 例 プラセボ群 130 例 被験者数の設定根拠： 本試験の目的は、投与 12 週間の平均夜間排尿回数及び 33%反応例の割合を主要評価項目とし、デスモプレシン口腔内崩壊錠のプラセボに対する優越性を 2 項目同時に示すこととした。より正確には、平均夜間排尿回数の減少及び 33%反応例の割合について、いずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意（有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした）であった場合にプラセボに対する優越性が示される。被験者数の算出のため、FE 992026 CS29 試験の男性被験者から得られた用量の推定に基づき主要評価項目 2 項目についてベースラインの夜間排尿回数 2 回以上の被験者を対象にシミュレーションを実施した［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。プラセボに対する投与効果は、夜間排尿回数が 75 μg 群 0.3 回、50 μg 群 0.2 回が臨床的に意味のある最小効果と考えられた。ベースラインからの変化量については反復測定共分散分析（ANCOVA）を用い、33%反応例の割合は一般化推定方程式（GEE）解析（ベースラインの平均夜間排尿回数で調整）を用いてシミュレーションを実施した。デスモプレシン口腔内崩壊錠 75、50 μg 群及びプラセボ群各群 130 例でプラセボ群とデスモプレシン口腔内崩壊錠群の差を検出できる検出力は、平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量をプラセボ群–0.99 回、75 μg 群–1.29 回、50 μg 群–1.19 回、33%反応例の割合をプラセボ群 43.8%、75 μg 群 60.4%、50 μg 群 54.9%と仮定すると 75 μg 群 95%、50 μg 群 66.7%であった。 主要評価項目 2 項目のデスモプレシン口腔内崩壊錠高用量群のプラセボに対する優越性を検出力 95%以上で検証するために必要な被験者数は、有意水準 5%（両側）で、試験期間を通した脱落率を 15%、初回ベースライン後測定時の脱落率を 10%と仮定して、各群 130 例とした。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 75 μg デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg プラセボ口腔内崩壊錠
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 北米で実施した大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較第Ⅱ／Ⅲ相試験の FE 992026 CS29 試験では、平均 2 回以上の夜間排尿がある成人夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量（10、20、50 及び 100 μg）の有効性と安全性を評価した。

項目	内容
	その結果、デスモプレシン口腔内崩壊錠全用量群で投与後 4 週時点（Day 28）の平均夜間排尿回数はベースラインから減少し、用量反応関係が認められた。100 及び 50 μg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。同様に、投与後 4 週時点の 33%反応例の割合も投与量の増加に伴って増加し、100 及び 50 μg 群間で増加量は最大であった。100 μg 群の 33%反応例の割合はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。 FE 992026 CS29 試験及びその非盲検継続試験である FE 992026 CS31 試験の安全性解析から、血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となった被験者の割合は 1%（12/1023 例、プラセボ群 1 例、10 μg 群 1 例、50 μg 群 6 例、100 μg 群 4 例）であり、12 例中 10 例が 65 歳以上の被験者であった。また、65 歳未満の 2 例（いずれも 50 μg 群）を含む 8 例が女性であった。25 μg 群では血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となった女性被験者はなかった。血清 Na 値が 125 mmol/L 未満となった 65 歳未満の男性被験者はなく、65 歳以上の被験者で 4 例であった［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。 以上より、本試験では成人男性夜間頻尿患者に対するデスモプレシン口腔内 75 及び 50 μg の長期安全性及び有効性を確認し、更に高用量の 100 μg の安全性及び有効性を評価することとした。
投与期間	12 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 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（排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用い、各 Visit での平均夜間排尿回数は、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。） • 投与 12 週間の 33%反応例の割合（33%反応例の割合とは、ベースラインと比較して平均夜間排尿回数減少率が 33%以上となる被験者の割合と定義し、排尿－睡眠日誌により評価した時系列データ解析を用いた。） 2) 副次評価項目 • 投与後 12 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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 12 週時点の 33%反応例の割合（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 12 週時点の就眠後第一排尿までの時間におけるベースラインからの変化量（就眠後第一排尿までの時間とは、本人が睡眠をとるつもりで就寝し、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間と定義し、排尿－睡眠日誌により、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した。）

項目	内容
	• 投与後 12 週時点の平均夜間尿量及び平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（夜間尿量には起床時の最初の尿量を含み、排尿－睡眠日誌により、各 Visit 直前の連続する 3 日間の平均値として計算した評価した。） 3) 探索的評価項目 第 1 投与期：二重盲検期 • 投与後 1、4 及び 8 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（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4 及び 8 週時点の就眠後第一排尿までの時間におけるベースラインからの変化量（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合（排尿－睡眠日誌により評価した。） • 投与後 4 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 • 投与後 4 及び 12 週時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化（N-QoL 質問票により評価した。） • 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化（睡眠評価尺度により評価した。） • 投与後 12 週時点の仕事の生産性におけるベースラインからの変化量（WPAI 質問票により評価した。） 第 2 投与期：継続投与期 • 第 2 投与期の投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数における第 1 投与期及び第 2 投与期のベースラインからの変化量（排尿－睡眠日誌により評価した。） (2) 安全性 第 1 投与期及び第 2 投与期 • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常 • 試験期間中における血清 Na 値の推移で評価される低ナトリウム血症の発現 • 患者日誌により評価される投与前 3 日及び投与後 3 日の水分摂取量
評価スケジュール	表 2.7.6.10-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 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投与の有無に関わらず ITT 解析対象集団に含めた。 2) 最大の解析対象集団（FAS）

項目	内容
	無作為割付けされ、投与されて、投与開始後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた全ての被験者をこの FAS に含めた。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。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、無作為に割付けされ投与されたが、治験実施計画書からの重大な逸脱の結果除外された者を除く、全ての被験者からのデータと定義した。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、治験薬（デスモプレシン又はプラセボ）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含めた。特に、不適格であったが、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の場合、このデータは安全性解析対象集団に含めた。解析はいずれも実際の投与に基づいて行った。 (2) 有効性 有効性評価項目全ての有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした。主要評価項目は FAS を用いて解析し、副次評価項目は ITT（LOCF 及び OC）及び PPS（LOCF 及び OC）を用いて解析した。感度分析に PPS を用いた。 1) 主要評価項目 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 33%反応例の割合とし、時系列データ解析を用いた。投与 12 週間における平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量については、反復測定の ANCOVA を用いて解析した。ANCOVA の従属変数は平均夜間排尿回数の変化量であり、ベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群、Visit と投与群の交互作用項も含めた Visit と、無作為化の層別因子とした年齢（65 歳未満・65 歳以上）を要因（説明変数）として解析した。 投与 12 週間の 33%反応例の割合については、33%反応例を従属変数としてベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群、Visit と投与群の交互作用項も含めた Visit と、無作為化の層別因子とした年齢（65 歳未満・65 歳以上）を要因（説明変数）として、GEE を用いて解析した。 デスモプレシン口腔内崩壊錠のプラセボに対する優越性は、高用量群（75 μg）から低用量群（50 μg）の階層法（Step-down 法）を用いて、名義的有意水準 5%で family-wise error rate（第 1 種過誤）をコントロールし解析した。75 μg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意に優れている場合に 50 μg 群のプラセボに対する有意差検定を実施した。2 つの主要評価項目いずれについても統計学的に有意に優れている場合に優越性が示されることとした。 2) 副次評価項目

項目	内容
	副次評価項目は、ANCOVA を用いて解析した。ANCOVA 解析では、ベースライン値を共変量とし、投与群と無作為化した層別因子である年齢（65 歳未満・65 歳以上）を主要効果として解析した。副次評価項目の有意差検定は主要評価項目におけるプラセボに対する優越性を証明するために実施した。高用量群（75 μg）から低用量群（50 μg）の階層法（Step-down 法）を用いた。 また、最初の副次評価項目（投与後 12 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）について統計学的有意差を認めなかった場合、次の副次評価項目は p 値にかかわらず統計学的有意性を正式に示すことはできないものとした。 3) 探索的評価項目 探索的評価項目は、FAS 及び PPS を対象に、平均夜間排尿回数、就眠後第一排尿までの平均時間、33%反応例の割合及び平均夜間尿量は LOCF 及び OC を用い、副次評価項目と同様の解析手法で解析した。 夜間頻尿に関連する QOL、睡眠の質、仕事の生産性及び水分摂取は OC を用いて解析した。夜間頻尿に関連する QOL、睡眠の質及び仕事の生産性は、平均夜間排尿回数及び就眠後第一排尿までの平均時間の変化量と比較した。 (3) 安全性 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての評価期間で実施した。第 1 投与期は投与群ごとに集計し、第 2 投与期は全被験者及び第 1 投与期の投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mmol/L 以下、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	[redacted] et.al
実施医療機関	米国、カナダ、計 50 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2011 年 2 月 15 日 最終の被験者の検査・観察終了日：2012 年 1 月 20 日



a：試験完了時来院（Visit 14）は投与後 16 週とした。ただし、中止となる被験者は、中止の判断がされた後、可能な限り速やかに来院させ、最終評価を実施した。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Figure 6-1 から引用

図 2.7.6.10-1 試験デザイン

表 2.7.6.10-2 試験スケジュール

	スクリーニング	第 1 投与期								第 2 投与期					
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9	10	11	12	13	14/EoS[c]
評価時期	-	Week 1			Week 2	Week 3	Month 1	Month 2	Month 3	Week 1			Week 2	Week 3	Month 1
Day	[a]	1[b]	4	8	15±3	22±3	29±3	57±7	85±7	1	4	8	15±3	22±3	29±3
同意取得	X[d]														
選択/除外基準	X	X													
無作為割付		X													
治験薬処方		X		X			X	X	X[f]			X[f]			
治験薬回収			X	X			X	X	X		X	X			X
患者背景	X														
既往歴	X														
身体的所見	X								X						X
バイタルサイン(血圧、心拍数)、BMI	X								X						X
血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査	X								X						X
血清 Na 値 [e]	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
排尿－睡眠日誌配布	X	X	X			X	X	X						X	
排尿－睡眠日誌確認（回収）		X	X	X			X	X	X						X
水分摂取日誌配布	X	X													
水分摂取日誌確認		X	X												
尿量日誌配布	X	X				X		X							
尿量日誌確認		X	X				X		X						
N-QoL 質問票		X					X		X						
WPAI 質問票		X							X						
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X

a：Day 1 前 21 日以内
b：Day 1 の来院（Visit 2）は、来院予定が週末となることを避けるため、月、火又は金曜日に実施することとした。
c：試験完了時来院（EoS Visit）、ただし、中止となる被験者は、中止の判断がされた後、可能な限り速やかに来院させ、最終評価を実施した。
d：同意は試験関連の全ての手順前に取得した。
e：被験者はスクリーニング時に血清 Na 値が基準値内であることとした。試験期間中血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった被験者について試験を中止した。
f：全被験者に Visit 9 から Visit 14 までデスモプレシン口腔内崩壊錠 100 µg を投与した。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 6-2 から引用

10.2 結果の要約

10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に示した。

1013 例がスクリーニングを実施し、618 例がスクリーニングから脱落したため、395 例を無作為に割付けた。その内訳は、デスモプレシン口腔内崩壊錠 75 µg 群 129 例、50 µg 群 123 例、プラセボ群 143 例であった。327 例（83%）が第 1 投与期を完了し、68 例（13%）が第 1 投与期で本試験を中止した。主な中止理由は、被験者による中止の申し出であった。第 2 投与期に移行し、デスモプレシン口腔内崩壊 100 µg を投与された被験者で第 2 投与期を完了した被験者は、75 µg 群（75/100 µg 群）では 98 例（76%）、50 µg 群（50/100 µg 群）では 97 例（79%）、プラセボ群（プラセボ/100 µg 群）では 120 例（84%）であった。12 例（3%）が第 2 投与期で本試験を中止した。主な中止理由は有害事象発現であった。

表 2.7.6.10-3 被験者の内訳（ITT）

	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%)
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 から引用

10.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.10-4 に示した。

無作為割付けされた 395 例を ITT 解析対象集団とし、そのうち投与開始後の有効性評価がある 385 例を FAS に採用した。FAS から治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 22 例を除く 363 例を PPS に採用した。また、安全性解析対象集団を 384 例とした。

また、FAS における治験実施計画書からの重大な逸脱は、75 µg 群 9 例（7%）、50 µg 群 7 例（6%）及びプラセボ群 6 例（4%）に認められた。最も高頻度に認められた逸脱内容は、75 µg 群では夜間排尿回数が 2 回未満、50 µg 群及びプラセボ群では服薬不遵守（服薬率 80%未満）であった。FAS で 75 µg 群に無作為割付けされた 2 例は、それぞれデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg 又はプラセボを投与され、これらの 2 例は、ITT、FAS 及び PPS では 75 µg 群に含め、安全性解析対象集団では、それぞれ 50 µg 群又はプラセボ群に含めた。

表 2.7.6.10-4 解析対象集団

解析対象集団	プラセボ	50 µg	75 µg	計
ITT	143	123	129	395
FAS	142	119	124	385
PP	136	112	115	363
安全性解析対象集団	143	119	122	384

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 8-4 から引用

10.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 1 投与期の人口統計学的データを表 2.7.6.10-5、第 2 投与期の人口統計学的データを表 2.7.6.10-6、ベースラインの排尿パラメータを表 2.7.6.10-7 に示した。

本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%（200/385 例）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%（172/327 例）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データに差はなく、また、第 1 投与期及び第 2 投与期の人口統計学的データ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。

ベースラインの平均夜間排尿回数は 2.93 回で、夜間排尿回数区分では、2 回以上 3 回未満が 53%で最も多かった。就眠後第一排尿までの平均時間は 146 分で、平均夜間尿量は 625 mL であった。平均夜間多尿指数は 45%で、夜間多尿指数区分が 33%以上の夜間多尿に該当する被験者の割合は 87%であった。ベースラインの排尿パラメータも、全ての投与群で同程度であった。

表 2.7.6.10-5 人口統計学的データ（FAS）：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 (歳) N (%)				
<65	74 (52%)	62 (52%)	64 (52%)	200 (52%)
≥65	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

表 2.7.6.10-6 人口統計学的データ（安全性解析対象集団）：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 (歳) N (%)				
<65	63 (51%)	52 (51%)	57 (56%)	172 (53%)
≥65	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 2.7.6.10-7 ベースラインの排尿パラメータ（FAS）：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

10.2.4 有効性の結果

10.2.4.1 主要評価項目

1. 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

1. 主解析

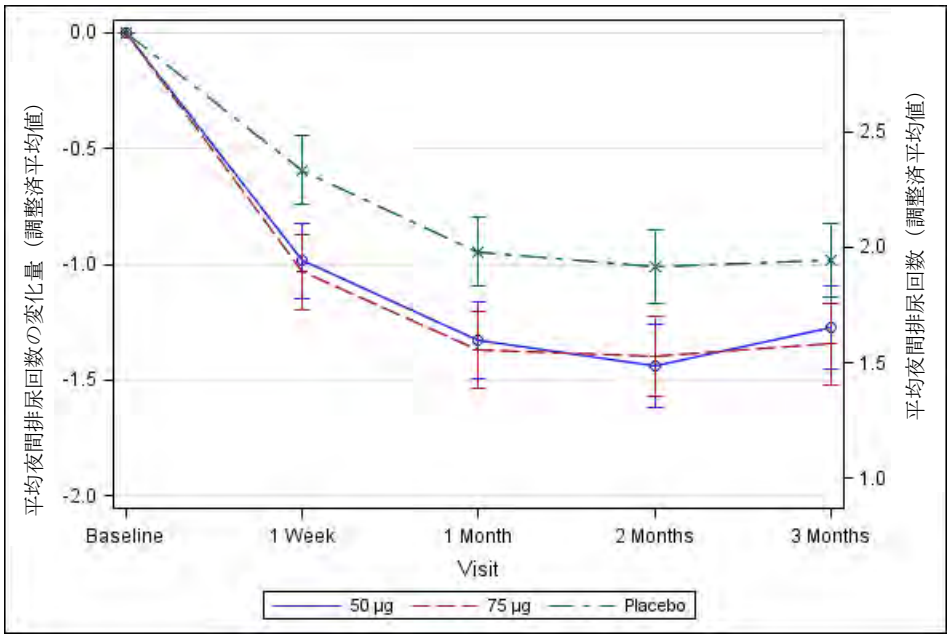
投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-8 及び図 2.7.6.10-2 に示した。

FAS を対象とした投与 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（調整済平均値）は、75 µg 群–1.29 回、50 µg 群–1.25回、プラセボ群–0.88 回、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、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p<0.0001、p=0.0003）。

表 2.7.6.10-8 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（OC）（FAS）：第 1 投与期

		プラセボ群との比較		
	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果				
75 µg	-1.29	-0.41	(-0.61,-0.22)	<0.0001
50 µg	-1.25	-0.37	(-0.57,-0.17)	0.0003
プラセボ	-0.88			

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共分散分析（ANCOVA）
投与 12 週間の調整済み絶対平均値：75 µg=1.633、50 µg=1.673、プラセボ=2.046
［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



［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Figure 10-1 から引用

図 2.7.6.10-2 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）：第 1 投与期

2. 感度分析

投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の結果を表 2.7.6.10-9 に示した。

投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析からも投与 12 週間の平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量は同様の結果が得られた。投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の各評価時点の結果から、75、50 μg 群及びプラセボ群の平均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 8 週時点で最も減少量は大きかった。75 μg 群の平均夜間排尿回数の変化量のプラセボ群との投与群間差は、投与後 1 週時点で–0.44 回〔95%CI（–0.66,–0.22）〕、投与後 4 週時点で–0.42 回〔95%CI（–0.64,–0.20）〕、投与後 8 週時点で–0.38 回〔95%CI（–0.62,–0.15）〕、投与後 12 週時点で–0.36 回〔95%CI（–0.60,–0.12）〕であり、全ての評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0001、p=0.0002、p=0.0015、p=0.0031）。

50 μg 群の平均夜間排尿回数の変化量のプラセボ群との投与群間差は、投与後 1 週時点で–0.39 回〔95%CI（–0.62,–0.17）〕、投与後 4 週時点で–0.38 回〔95%CI（–0.61,–0.16）〕、投与後 8 週時点で–0.43 回〔95%CI（–0.67,–0.19）〕、投与後 12 週時点で–0.29 回〔95%CI（–0.53,–0.05）〕であり、全ての評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0006、p=0.0009、p=0.0005、p=0.0182）。また、投与後 1、4 及び 12 週時点で、50 μg 群と比べて 75 μg 群の平均夜間排尿回数の減少量は大きかった。

PPS を対象とした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感度分析及び投与群及び Visit の交互作用を含めた解析の結果でも、両群ともにプラセボ群と比較して統計学的な有意な減少を認めた。

表 2.7.6.10-9 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（投与群及び Visit の交互作用含む反復測定 ANCOVA）（FAS）：第 1 投与期

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較					
Week 1					
75 μg	120	-1.03	-0.44	(-0.66,-0.22)	0.0001
50 μg	116	-0.99	-0.39	(-0.62,-0.17)	0.0006
プラセボ	141	-0.59			
Week 4					
75 μg	117	-1.37	-0.42	(-0.64,-0.20)	0.0002
50 μg	112	-1.33	-0.38	(-0.61,-0.16)	0.0009
プラセボ	139	-0.95			
Week 8					
75 μg	113	-1.40	-0.38	(-0.62,-0.15)	0.0015
50 μg	107	-1.44	-0.43	(-0.67,-0.19)	0.0005
プラセボ	132	-1.01			
Week 12					
75 μg	106	-1.34	-0.36	(-0.60,-0.12)	0.0031
50 μg	103	-1.27	-0.29	(-0.53,-0.05)	0.0182
プラセボ	125	-0.98			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-3、EOT Table 6.1.2.1 から引用

FAS を対象に OC を用いた平均夜間排尿回数の経時的推移を表 2.7.6.10-10 に示した。

75、50 μg 群及びプラセボ群の OC を用いた平均夜間排尿回数は、投与後 4 日時点から経時的に減少した。全ての評価時点で、プラセボ群と比べて 75 及び 50 μg 群の夜間排尿回数の減少量は大きかっ

た。また、投与後 1、4、8 及び 12 週時点で、50 µg 群と比べて 75 µg 群の平均夜間排尿回数の減少量は大きかった。

表 2.7.6.10-10 平均夜間排尿回数及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）：第 1 投与期

FAS	プラセボ N=142		50 µg N=119		75 µg N=124	
	夜間排尿回数	変化量	夜間排尿回数	変化量	夜間排尿回数	変化量
ベースライン						
N	142		119		124	
Mean (回)	2.9		2.88		2.99	
SD	0.807		0.864		0.897	
Day4						
N	140		119		122	
Mean (回)	2.34	-0.554	2	-0.881	2.12	-0.869
SD	0.879	0.891	0.984	0.861	1.01	0.941
Week 1						
N	141		116		120	
Mean (回)	2.31	-0.591	1.91	-0.973	1.9	-1.06
SD	1.04	1.05	1.04	0.898	1.01	0.994
Week 4						
N	139		112		117	
Mean (回)	1.96	-0.928	1.56	-1.31	1.58	-1.4
SD	1.01	1.04	0.95	1.01	1.08	1.01
Week 8						
N	132		107		113	
Mean (回)	1.88	-1.01	1.47	-1.4	1.52	-1.43
SD	1.08	1.14	0.995	1.04	1.1	1.04
Week 12						
N	125		103		106	
Mean (回)	1.94	-0.984	1.58	-1.25	1.56	-1.37
SD	1.11	1.04	0.999	1.01	1.12	1.13

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-4、EOT Table 6.1.3.1 から引用

3. 第 2 投与期終了時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

第 2 投与期終了時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 2.7.6.10-11 に示した。

第 1 投与期終了時の平均夜間排尿回数（平均値±SD、OC）は、75/100 µg 群 1.56±1.12 回、50/100 µg 群 1.58±0.999 回、プラセボ/100 µg 群 1.94±1.11 回であった。第 2 投与期の投与後 4 週時点（第 2 投与期終了時）の平均夜間排尿回数の変化量は、75/100 µg 群–0.306±0.645 回、50/100 µg 群–0.393±0.71 回、プラセボ/100 µg 群–0.541±0.899 回であり、第 1 投与期のプラセボから第 2 投与期で 100 µg を投与されたプラセボ/100 µg 群の減少量が最も大きかった。

表 2.7.6.10-11 平均夜間排尿回数及び変化量の経時的推移（OC）（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

安全性解析対象集団	プラセボ/100 μg N=142		50/100 μg N=118		75/100 μg N=124		計 N=384	
	夜間排尿回数	変化量	夜間排尿回数	変化量	夜間排尿回数	変化量	夜間排尿回数	変化量
第 1 投与期終了時								
N	125		103		106		334	
Mean (回)	1.94		1.58		1.56		1.71	
SD	1.11		0.999		1.12		1.09	
第 2 投与期 Week 4								
N	113		95		96		304	
Mean (回)	1.48	-0.541	1.17	-0.393	1.26	-0.306	1.31	-0.421
SD	1.01	0.899	0.907	0.71	1.01	0.645	0.986	0.771

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-7、EOT Table 6.3.39 から引用

2. 投与 12 週間の 33%反応例の割合

1. 主解析

投与 12 週間の 33%反応例の割合を表 2.7.6.10-12 に示した。

投与 12 週間の平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の確率は、75 μg 群 0.67、50 μg 群 0.67、プラセボ群 0.50 であった。ベースライン値を共変量としたロジスティックモデルにより推定したプラセボ群に対するオッズ比は、75 μg 群 2.04〔95%CI（1.38,3.03）〕、50 μg 群 1.98〔95%CI（1.32,2.96）〕であり、いずれの投与群も統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0004及び p=0.0009）。

表 2.7.6.10-12 33%反応例の割合（LOCF）（FAS）：第 1 投与期

		プラセボ群との比較			
	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
12 週間の平均投与効果					
75 μg	0.67	2.08	2.04	(1.38,3.03)	0.0004
50 μg	0.67	2.01	1.98	(1.32,2.96)	0.0009
プラセボ	0.50	1.02			

ベースライン値を共変量、投与群、Visit 及び年齢区分（無作為化した層別因子）を要因とし、GEE を用いた従属変数 33%反応例の反復測定ロジスティック回帰分析
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-2、EOT Table 6.1.1.2 から引用

2. 感度分析

投与群と Visit の交互作用を含む感度分析の結果を表 2.7.6.10-13 及び図 2.7.6.10-3 に示した。

FAS を対象とした投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析からも同様の結果が得られた。投与群と Visit の交互作用を含めた感度分析の各評価時点の結果から、全ての評価時点で 75 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比は大きく、投与後 1 週時点 2.24〔95%CI（1.36,3.69）〕、投与後 4 週時点で 2.56〔95%CI（1.49,4.38）〕、投与後 8 週時点で 1.69〔95%CI（0.99,2.89）〕、投与後 12 週時点で 1.71〔95%CI（1.01,2.91）〕であり、投与後 1、4 及び 12 週時点で統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0016、p=0.0006及び p=0.0470）。50 μg 群のプラセボ群に対するオッズ比も大きく、投与後 1 週時点で 1.90〔95%CI（1.14,3.17）〕、投与後 4 週時点で 2.48〔95%CI（1.46,4.20）〕、投与後 8 週時点で

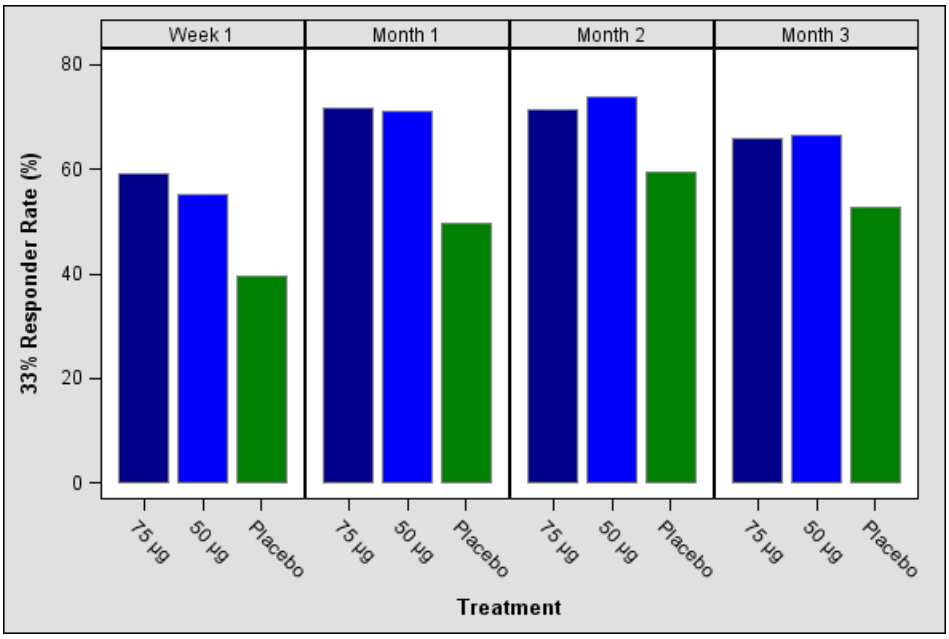
1.94〔95%CI（1.12,3.36）〕、投与後 12 週時点で 1.76〔95%CI（1.04,2.98）〕であり、全ての評価時点で統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0134、p=0.0007、p=0.0179及び p=0.0345）。

PPS を対象とした 33%反応例の割合、投与群及び Visit の交互作用を含めた解析の結果も主解析と同様の結果であった。

表 2.7.6.10-13 33%反応例の割合（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）：第 1 投与期

			プラセボ群との比較			
		Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Visit 別の投与群の比較						
Week 1						
75 µg	120	0.59	1.45	2.24	(1.36,3.69)	0.0016
50 µg	116	0.55	1.24	1.90	(1.14,3.17)	0.0134
プラセボ	141	0.39	0.65			
Week 4						
75 µg	117	0.72	2.53	2.56	(1.49,4.38)	0.0006
50 µg	112	0.71	2.45	2.48	(1.46,4.20)	0.0007
プラセボ	139	0.50	0.99			
Week 8						
75 µg	113	0.71	2.48	1.69	(0.99,2.89)	0.0551
50 µg	107	0.74	2.85	1.94	(1.12,3.36)	0.0179
プラセボ	132	0.59	1.47			
Week 12						
75 µg	106	0.66	1.92	1.71	(1.01,2.91)	0.0470
50 µg	103	0.66	1.98	1.76	(1.04,2.98)	0.0345
プラセボ	125	0.53	1.12			

ベースライン値を共変量、投与群、Visit 及び年齢区分（無作為化した層別因子）を要因とし、GEE を用いた従属変数 33%反応例の反復測定ロジスティック回帰分析及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-5、EOT Table 6.1.2.4 から引用



［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Figure 10-2 から引用

図 2.7.6.10-3 33%反応例の割合（投与群及び Visit の交互作用含む）（FAS）：第 1 投与期

第 1 投与期及び第 2 投与期の OC を用いた 33%反応例の割合を表 2.7.6.10-14 に示した。

第 1 投与期及び第 2 投与期のベースライン後のいずれかの Visit で平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の割合は、75 µg 群 89%、50 µg 群 82%、プラセボ群 72%であった。

表 2.7.6.10-14 33%反応例の割合（未調整）（OC）（FAS）：第 1 投与期及び第 2 投与期

	プラセボ N=142 N (%)	50 µg N=119 N (%)	75 µg N=124 N (%)
ベースライン後の全 Visit			
No	112 (79%)	74 (64%)	77 (63%)
Yes	30 (21%)	42 (36%)	45 (37%)
計	142 (100%)	116 (100%)	122 (100%)
ベースライン後のいずれかの Visit			
No	40 (28%)	21 (18%)	14 (11%)
Yes	102 (72%)	95 (82%)	108 (89%)
計	142 (100%)	116 (100%)	122 (100%)

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 10-6、EOT Table 6.1.3.3 から引用

10.2.4.2 副次評価項目

1. 投与後 12 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

投与後 12 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を表 2.7.6.10-15 に示した。

FAS を対象とした 75 µg 群の投与後 12 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（LOCF）は–1.34 回、プラセボ群との投与群間差は–0.35 回〔95%CI（–0.57, –0.12）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0029）。50 µg 群の投与後 12 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は–1.29 回、プラセボ群との投与群間差は–0.29 回〔95%CI（–0.52,–0.06）〕であり、プラセボ群と比べて減少を認めた（ANCOVA、p=0.0128）が、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった。

FAS を対象とした投与後 12 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（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-15 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
75 µg	122[a]	-1.34	-0.35	(-0.57,-0.12)	0.0029
50 µg	119	-1.29	-0.29	(-0.52,-0.06)	0.0128
プラセボ	142	-1.00			

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。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-9、EOT Table 6.2.1.1 から引用

2. 投与後 12 週時点の 33%反応例の割合

投与後 12 週時点の 33%反応例の割合を表 2.7.6.10-16 に示した。

FAS を対象とした 75 µg 群の投与後 12 週時点の 33%反応例の割合（LOCF）は、プラセボ群より高く、プラセボ群に対する 75 µg 群のオッズ比は、1.81〔95%CI（1.08,3.02）〕であり統計学的に有意であった（p=0.0233）。50 µg 群の投与後 12 週時点の 33%反応例の割合も、プラセボ群より高く、プラセボ群に対する 50 µg 群のオッズ比は、1.72〔95%CI（1.03,2.87）〕であった（p=0.0386）が、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった。

FAS を対象とした 33%反応例の割合のオッズ比（OC）、PPS を対象としたオッズ比（LOCF 及び OC）も同様の結果であった。

表 2.7.6.10-16 33%反応例の割合（LOCF）（FAS）

				プラセボ群との比較		
	N	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Week 12						
75 µg	122[a]	0.68	2.09	1.81	(1.08,3.02)	0.0233
50 µg	119	0.66	1.98	1.72	(1.03,2.87)	0.0386
プラセボ	142	0.54	1.15			

投与群及び年齢区分（無作為化の層別因子）を主効果、ベースラインの平均夜間排尿回数を共変量としたロジスティック回帰モデル
Hosmer-Lemeshow Goodness-Of-Fit 検定(χ^2 検定, df=8): p = 0.2001
a：2 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 10-10、EOT Table 6.2.2.1 から引用

3. 投与後 12 週時点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

投与後 12 週時点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 2.7.6.10-17 に示した。

FAS を対象とした 75 µg 群の投与後 12 週時点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（LOCF）は 115.63 分、プラセボ群との投与群間差は 42.76 分〔95%CI（15.02,70.51）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認めた（ANCOVA、p=0.0026）。50 µg 群の投与後 12 週時点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 111.82 分、プラセボ群との投与群間差は 38.95 分〔95%CI（11.03,66.88）〕であり、プラセボ群と比べて延長を認めた（ANCOVA、p=0.0064）が、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった。

FAS を対象とした投与後 12 週時点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（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-17 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（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
75 µg	122[a]	115.63	42.76	(15.02,70.51)	0.0026
50 µg	119	111.82	38.95	(11.03,66.88)	0.0064
プラセボ	142	72.86			

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。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-11、EOT Table 6.2.3.1 から引用

FAS を対象に OC を用い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の経時的推移を表 2.7.6.10-18 に示した。

75、50 µg 群及びプラセボ群の OC を用いた就眠後第一排尿までの平均時間は、投与後 4 日時点から経時的に延長した。全ての評価時点で、プラセボ群と比べて 75 及び 50 µg 群の就眠後第一排尿までの平均時間は長かった。また、投与後 1、4 及び 12 週時点で、50 µg 群と比べて 75 µg 群の就眠後第一排尿までの平均時間は長かった。

表 2.7.6.10-18就眠後第一排尿までの平均時間及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）

	プラセボ N=142		50 μg N=119		75 μg N=124	
	第一排尿までの時間	変化量	第一排尿までの時間	変化量	第一排尿までの時間	変化量
ベースライン						
N	142		119		124	
Mean (min)	147		146		143	
SD	57.5		53		56	
Day 4						
N	140		119		122	
Mean (min)	176	28.1	196	49.8	197	53.3
SD	71.8	77.7	88.3	82.4	87.2	98.6
Week 1						
N	141		116		120	
Mean (min)	176	28.3	216	70	221	77.6
SD	80.5	80.2	99.4	97.2	105	106
Week 4						
N	139		112		117	
Mean (min)	202	54.4	247	101	256	111
SD	97	102	119	114	120	125
Week 8						
N	132		107		113	
Mean (min)	221	73.2	275	129	264	117
SD	108	109	131	124	118	118
Week 12						
N	125		103		106	
Mean (min)	218	71.5	260	113	267	117
SD	108	108	126	119	127	130

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-14、EOT Table 6.4.7 から引用

4. 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

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 2.7.6.10-19 に示した。

FAS を対象とした 75 μg 群の投与後 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（LOCF）は–217.1 mL、プラセボ群との投与群間差は–86.17 mL〔95%CI（–143.69,–28.64）〕であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、p=0.0034）。50 μg 群の投与後 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は–208.7 mL、プラセボ群との投与群間差は–77.80 mL〔95%CI（–135.70,–19.89）〕であり、プラセボ群と比べて減少を認めた（ANCOVA、p=0.0086）が、階層法に基づき統計学的有意性は示されなかった。

FAS を対象とした投与後 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（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-19 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
75 µg	122[a]	-217.1	-86.17	(-143.69,-28.64)	0.0034
50 µg	119	-208.7	-77.80	(-135.70,-19.89)	0.0086
プラセボ	141[b]	-130.9			

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、EOT Table 6.2.4.1 から引用

FAS を対象に OC を用いた平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量の経時的推移を表 2.7.6.10-20 に示した。

75、50 µg 群及びプラセボ群の OC を用いた平均夜間尿量は、投与後 4 日時点から経時的に減少した。全ての評価時点で、プラセボ群と比べて 75 及び 50 µg 群の平均夜間尿量の減少量は大きかった。また、投与後 4 及び 12 週時点で、50 µg 群と比べて 75 µg 群の平均夜間尿量の減少量は大きかった。

表 2.7.6.10-20 平均夜間尿量及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）

	プラセボ		50 µg		75 µg	
	N=142		N=119		N=124	
	夜間尿量	変化量	夜間尿量	変化量	夜間尿量	変化量
ベースライン						
N	142		119		124	
Mean (mL)	620		607		647	
SD	313		325		345	
Day 4						
N	140		119		122	
Mean (mL)	556	-64.6	446	-160	492	-152
SD	308	212	232	258	272	269
Week 4						
N	134		110		114	
Mean (mL)	516	-111	419	-176	410	-215
SD	284	240	249	258	251	309
Week 12						
N	124		102		103	
Mean (mL)	489	-144	387	-186	406	-199
SD	335	260	237	263	270	274

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-15、EOT Table 6.4.9 から引用

5. 投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量

投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-21 に示した。

FAS を対象とした 75 及び 50 µg 群の投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はなく、変化量もプラセボ群と同程度であった。

FAS を対象とした投与後 12 週時点の平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（OC）及び PPS を対象とした投与後 12 週時点の変化量（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-21 平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Week 12					
75 µg	122[a]	-241.3	-45.31	(-153.94,63.32)	0.4126
50 µg	119	-214.7	-18.79	(-127.99,90.41)	0.7353
プラセボ	140[b]	-196.0			

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：2 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 10-13、EOT Table 6.2.4.1 から引用

FAS を対象に OC を用いた平均 24 時間尿量におけるベースラインからの変化量の経時的推移を表 2.7.6.10-22 に示した。

75、50 µg 群及びプラセボ群の OC を用いた平均 24 時間尿量は、投与後 4 日時点から減少した。投与後 12 週時点の 75 及び 50 µg 群の平均 24 時間尿量の減少量はプラセボ群と比べて同程度であった。

表 2.7.6.10-22 平均 24 時間尿量及び変化量の経時的推移（OC）（FAS）

	プラセボ		50 µg		75 µg	
	N=142		N=119		N=124	
	24 時間尿量	変化量	24 時間尿量	変化量	24 時間尿量	変化量
ベースライン						
N	142		119		124	
Mean (mL)	1360		1373		1447	
SD	621		636		624	
Day 4						
N	138		117		122	
Mean (mL)	1265	-98.2	1186	-195	1279	-161
SD	608	340	517	368	546	418
Week 12						
N	119		102		101	
Mean (mL)	1187	-197	1131	-194	1173	-224
SD	615	442	603	491	577	549

［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-16、EOT Table 6.4.9 から引用

10.2.4.3 探索的評価項目

1. 投与後 1、4 及び 8 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

各評価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を表 2.7.6.10-23 に示した。

FAS を対象とした 75、50 µg 群及びプラセボ群の投与後 1、4 及び 8 週時点の平均夜間排尿回数は、投与後 1 週時点から経時的に減少し、投与後 8 週時点で最も減少量は大きかった。75 µg 群の平均夜間排尿回数の変化量は、全ての評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。50 µg 群の平均夜間排尿回数の変化量も全ての評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。

FAS を対象とした投与後 1、4 及び 8 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（OC）及び PPS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点の変化量（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-23 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (回)	群間差	95%CI	p 値
Week 1					
75 µg	122[a]	-1.04	-0.43	(-0.65,-0.21)	0.0001
50 µg	119	-1.00	-0.40	(-0.62,-0.17)	0.0005
プラセボ	142	-0.60			
Week 4					
75 µg	122[a]	-1.37	-0.41	(-0.63,-0.19)	0.0003
50 µg	119	-1.32	-0.37	(-0.59,-0.15)	0.0010
プラセボ	142	-0.96			
Week 8					
75 µg	122[a]	-1.39	-0.38	(-0.60,-0.15)	0.0013
50 µg	119	-1.43	-0.42	(-0.65,-0.19)	0.0004
プラセボ	142	-1.01			
Week 12[b]					
75 µg	122[a]	-1.34	-0.35	(-0.57,-0.12)	0.0029
50 µg	119	-1.29	-0.29	(-0.52,-0.06)	0.0128
プラセボ	142	-1.00			

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：Week 12 は副次評価項目、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。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-18、EOT Table 6.3.1、6.2.1.1 から引用

2. 投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合

各評価時点の 33%反応例の割合を表 2.7.6.10-24 に示した。

FAS を対象とした 75 及び 50 µg 群の投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合は、プラセボ群より高く、全ての評価時点で 75 及び 50 µg 群ともにプラセボ群に対するオッズ比は統計学的に有意であった。

FAS を対象とした 75 μg 群の投与後 8 週時点の 33%反応例の割合（OC）を除き、75 及び 50 μg 群の FAS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合（OC）、PPS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点の 33%反応例の割合（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-24 33%反応例の割合（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較			
	N	Probability	オッズ	オッズ比	95%CI	p 値
Week 1						
75 μg	122[a]	0.59	1.44	2.17	(1.32,3.58)	0.0023
50 μg	119	0.56	1.27	1.91	(1.16,3.15)	0.0112
プラセボ	142	0.40	0.66			
Week 4						
75 μg	122[a]	0.71	2.50	2.50	(1.49,4.19)	0.0005
50 μg	119	0.71	2.40	2.40	(1.43,4.03)	0.0010
プラセボ	142	0.50	1.00			
Week 8						
75 μg	122[a]	0.72	2.54	1.78	(1.05,3.02)	0.0311
50 μg	119	0.74	2.78	1.95	(1.14,3.32)	0.0146
プラセボ	142	0.59	1.43			
Week 12[b]						
75 μg	122[a]	0.68	2.09	1.81	(1.08,3.02)	0.0233
50 μg	119	0.66	1.98	1.72	(1.03,2.87)	0.0386
プラセボ	142	0.54	1.15			

投与群及び年齢区分（無作為化の層別因子）を主効果、ベースラインの平均夜間排尿回数を共変量としたロジスティック回帰モデル
p 値はフルモデル
a：2 例の投与後 12 週時点のデータは得られなかった。
b：Week 12 は副次評価項目、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。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-19、EOT Table 6.3.11、6.2.2.1 から引用

3. 投与後 1、4 及び 8 週時点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

各評価時点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 2.7.6.10-25 に示した。

FAS を対象とした 75、50 μg 群及びプラセボ群の投与後 1、4 及び 8 週時点の就眠後第一排尿までの平均時間は、投与後 1 週時点から経時的に延長し、投与後 8 週時点で最も延長した。75 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間の変化量は、全ての評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認めた。50 μg 群の就眠後第一排尿までの平均時間の変化量も全ての評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を認めた。

FAS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点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（OC）及び PPS を対象とした投与後 1、4 及び 8 週時点の変化量（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-25 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（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (min)	群間差	95%CI	p 値
Week 1					
75 µg	122 [a]	75.91	45.73	(23.55,67.91)	<0.0001
50 µg	119	70.82	40.64	(18.32,62.96)	0.0004
プラセボ	142	30.18			
Week 4					
75 µg	122 [a]	109.10	53.28	(26.97,79.58)	<0.0001
50 µg	119	98.50	42.68	(16.20,69.16)	0.0017
プラセボ	142	55.82			
Week 8					
75 µg	122 [a]	114.27	43.61	(16.19,71.02)	0.0019
50 µg	119	127.06	56.40	(28.81,84.00)	<0.0001
プラセボ	142	70.66			
Week 12[b]					
75 µg	122[a]	115.63	42.76	(15.02,70.51)	0.0026
50 µg	119	111.82	38.95	(11.03,66.88)	0.0064
プラセボ	142	72.86			

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：Week 12 は副次評価項目、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。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-20、EOT Table 6.3.5、6.2.3.1 から引用

4. 投与後 4 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

各評価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 2.7.6.10-26 に示した。

FAS を対象とした 75、50 µg 群及びプラセボ群の投与後 4 週時点の平均夜間尿量はベースラインから減少した。75 µg 群の投与後 4 週時点の平均夜間尿量の変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。50 µg 群の平均夜間尿量の変化量もプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を認めた。

FAS を対象とした投与後 4 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（OC）及び PPS を対象とした投与後 4 週時点の変化量（LOCF 及び OC）でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-26 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値 (mL)	群間差	95%CI	p 値
Week 4					
75 µg	122	-214.4	-110.0	(-164.30,-55.66)	<0.0001
50 µg	119	-192.4	-87.99	(-142.67,-33.31)	0.0017
プラセボ	141	-104.4			
Week 12[c]					
75 µg	122[a]	-217.1	-86.17	(-143.69,-28.64)	0.0034
50 µg	119	-208.7	-77.80	(-135.70,-19.89)	0.0086
プラセボ	141[b]	-130.9			

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。
c：Week 12 は副次評価項目、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。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-21、EOT Table 6.3.15、6.2.4.1 から引用

5. 投与 12 週間の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化

1. 反応例及び非反応例の比較

投与 12 週間の夜間頻尿に関連する QOL における反応例と非反応例の比較結果を表 2.7.6.10-27 に示した。

投与 12 週間で平均夜間排尿回数がベースラインから 2 回以上減少した被験者、又は就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者を反応例と定義した。

投与 12 週間で平均夜間排尿回数が 2 回以上減少した被験者の N-QoL スコア（調整済み平均値）は、全般的な日常生活の障害で 11.01、悩み／心配で 22.57、及び睡眠／活力で 21.90 改善し、2 回未満の被験者との差はそれぞれ 5.73〔95%CI（2.58,8.87）〕、9.60〔95%CI（6.04,13.15）〕及び 9.26〔95%CI（5.64,12.88）〕であり、2 回未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0004、p<0.0001 及び p<0.0001）。

投与 12 週間で就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者の N-QoL スコア（調整済み平均値）は、全般的な日常生活の障害で 9.76、悩み／心配で 21.47、及び睡眠／活力で 20.76 改善し、2 時間未満の被験者との差はそれぞれ 4.51〔95%CI（1.60,7.43）〕、9.06〔95%CI（5.80,12.33）〕及び 8.63〔95%CI（5.31,11.95）〕であり、2 時間未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、各 p=0.0025、p<0.0001 及び p<0.0001）。

表 2.7.6.10-27投与 12 週間の夜間頻尿に関連する QOL における反応例と非反応例との比較（FAS）

		非反応例との比較		
	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
全般的な日常生活の障害				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	11.01	5.73	(2.58,8.87)	0.0004
夜間排尿回数の変化量 <2 回	5.28			
悩み/心配				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	22.57	9.60	(6.04,13.15)	<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	12.97			
睡眠/活力				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	21.90	9.26	(5.64,12.88)	<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	12.65			
全般的な日常生活の障害				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	9.76	4.51	(1.60,7.43)	0.0025
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	5.25			
悩み/心配				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	21.47	9.06	(5.80,12.33)	<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	12.40			
睡眠/活力				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	20.76	8.63	(5.31,11.95)	<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	12.14			

反応群、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縦断的共分散分析（ANCOVA）
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-22、EOT Table 6.3.19、6.3.23 から引用

2. 投与 12 週間の夜間頻尿に関連する QOL のベースラインからの変化量

各評価時点の夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-28 に示した。

FAS を対象とした 75 µg 群の投与後 12 週時点の全般的な日常生活の障害及び睡眠／活力は、プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0052 及び p=0.0399）。また投与12 週間の全般的な日常生活の障害、睡眠／活力及び総スコアは、プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0201、p=0.0091 及び p=0.0399）。50 µg 群では、投与後 12 週時点の全般的な日常生活の障害、睡眠／活力及び総スコアが、プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、p=0.0002、p=0.0108 及び p=0.0385）。投与 12 週間の全般的な日常生活の障害、睡眠／活力及び総スコアも同様に、プラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0004、p=0.0021及び p=0.0111）。睡眠／活力は 75 及び 50 µg 群ともに投与後 4 週時点からプラセボ群と比べて有意に改善した。

表 2.7.6.10-28夜間頻尿に関連する QOL におけるベースラインからの変化量（投与群及び Visit の交互作用含む反復測定 ANCOVA）（FAS）

				プラセボとの比較		
		N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
全般的な日常生活の障害						
12 週間の平均投与効果	75 µg		7.59	3.88	(0.61,7.14)	0.0201
	50 µg		9.76	6.04	(2.73,9.36)	0.0004
	プラセボ		3.72			
Week 4	75 µg	117	6.34	2.40	(-1.47,6.27)	0.2235
	50 µg	112	8.82	4.88	(0.95,8.80)	0.0152
	プラセボ	137	3.94			
Week 12	75 µg	107	8.84	5.35	(1.61,9.10)	0.0052
	50 µg	103	10.70	7.21	(3.42,11.00)	0.0002
	プラセボ	127	3.49			
悩み/心配						
12 週間の平均投与効果	75 µg		16.12	2.30	(-1.51,6.12)	0.2361
	50 µg		16.95	3.14	(-0.72,7.00)	0.1109
	プラセボ		13.81			
Week 4	75 µg	117	15.21	2.78	(-1.49,7.06)	0.2013
	50 µg	112	15.78	3.36	(-0.97,7.68)	0.1281
	プラセボ	137	12.42			
Week 12	75 µg	107	17.03	1.82	(-2.62,6.27)	0.4203
	50 µg	103	18.13	2.92	(-1.58,7.42)	0.2022
	プラセボ	127	15.20			
睡眠/活力						
12 週間の平均投与効果	75 µg		16.71	5.13	(1.28,8.99)	0.0091
	50 µg		17.72	6.14	(2.25,10.04)	0.0021
	プラセボ		11.58			
Week 4	75 µg	117	16.00	5.40	(1.25,9.55)	0.0110
	50 µg	112	16.78	6.18	(1.98,10.38)	0.0041
	プラセボ	137	10.60			
Week 12	75 µg	107	17.43	4.87	(0.23,9.51)	0.0399
	50 µg	103	18.67	6.11	(1.42,10.80)	0.0108
	プラセボ	127	12.56			
総スコア（悩み/心配+睡眠/活力）						
12 週間の平均投与効果	75 µg		16.39	3.69	(0.17,7.21)	0.0399
	50 µg		17.32	4.62	(1.06,8.18)	0.0111
	プラセボ		12.70			
Week 4	75 µg	117	15.58	4.05	(0.29,7.82)	0.0350
	50 µg	112	16.28	4.75	(0.94,8.56)	0.0147
	プラセボ	137	11.53			
Week 12	75 µg	107	17.20	3.33	(-0.88,7.54)	0.1209
	50 µg	103	18.37	4.49	(0.24,8.74)	0.0385
	プラセボ	127	13.88			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-25、EOT Table 6.4.1 から引用

6. 投与 12 週間の睡眠の質におけるベースラインからの変化

1. 反応例及び非反応例の比較

投与 12 週間の睡眠の質における反応例及び非反応例の比較結果を表 2.7.6.10-29 に示した。

投与 12 週間で平均夜間排尿回数が 2 回以上減少した被験者の睡眠評価尺度で評価された睡眠の質は、Q1 で 1.15、Q2 で 1.23、Q3 で 1.74 改善し、2 回未満の被験者との差はそれぞれ 0.48〔95%CI（0.22,0.74）〕、0.46〔95%CI（0.20,0.71）〕及び 0.69〔95%CI（0.41,0.97）〕であり、2 回未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0003、p=0.0006 及び p<0.0001）。

就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者の睡眠の質は、Q1 で 1.06、Q2 で 1.11、Q3 で 1.59 改善し、2 時間未満の被験者との差はそれぞれ 0.40〔95%CI（0.16,0.64）〕、0.31〔95%CI（0.07,0.56）〕及び 0.54〔95%CI（0.28,0.80）〕であり、2 時間未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0013、p=0.0109 及び p<0.0001）。

表 2.7.6.10-29 投与 12 週間の睡眠の質における反応例と非反応例の比較（FAS）

		非反応例との比較		
	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Q1: 今どのように感じていますか?				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	1.15	0.48	(0.22,0.74)	0.0003
夜間排尿回数の変化量 <2 回	0.67			
Q2: 目覚めの良さはいかがでしたか?				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	1.23	0.46	(0.20,0.71)	0.0006
夜間排尿回数の変化量 <2 回	0.78			
Q3: 昨夜の寝心地はいかがでしたか?				
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	1.74	0.69	(0.41,0.97)	<0.0001
夜間排尿回数の変化量 <2 回	1.05			
Q1: 今どのように感じていますか?				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	1.06	0.40	(0.16,0.64)	0.0013
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	0.66			
Q2: 目覚めの良さはいかがでしたか?				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	1.11	0.31	(0.07,0.56)	0.0109
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	0.79			
Q3: 昨夜の寝心地はいかがでしたか?				
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	1.59	0.54	(0.28,0.80)	<0.0001
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	1.05			

反応群、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縦断的共分散分析（ANCOVA）
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-23、EOT Table 6.3.27、6.3.31 から引用

2. 投与後 1、4、8 及び 12 週時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化

各評価時点の睡眠の質におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-30 に示した。

FAS を対象とした 75 μg 群の投与後 12 週時点の睡眠評価尺度 Q1～Q3 で評価された睡眠の質におけるベースラインからの変化についていずれもプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、Q1 で 1.04、Q2 で 1.15、Q3 で 1.42 の改善を認めた。投与 12 週間も同様にプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、Q1 で 0.72、Q2 で 0.82、Q3 で 1.13 の改善を認めた。50 μg 群では、Q1 及び Q2

でプラセボと比較して統計学的に有意な改善を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0265 及び p=0.0113）。50 µg 群の投与 12 週間のベースラインからの変化量は、Q1～Q3 までプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を認めた（ANCOVA、それぞれ p=0.0323、p=0.0219 及び p=0.0353）。

表 2.7.6.10-30睡眠の質におけるベースラインからの変化量
（投与群及び Visit の交互作用含む反復測定 ANCOVA）（FAS）（1/2）

			プラセボとの比較			
		N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Q1: 今どのように感じていますか?						
12 週間の平均投与効果	75 µg		0.72	0.18	(-0.10,0.45)	0.2035
	50 µg		0.84	0.30	(0.03,0.57)	0.0323
	プラセボ		0.54			
Day 4	75 µg	122	0.17	-0.07	(-0.34,0.21)	0.6403
	50 µg	118	0.29	0.05	(-0.22,0.33)	0.7013
	プラセボ	140	0.23			
Week 1	75 µg	119	0.64	0.23	(-0.06,0.52)	0.1215
	50 µg	116	0.69	0.27	(-0.02,0.57)	0.0666
	プラセボ	141	0.41			
Week 4	75 µg	117	0.74	0.16	(-0.17,0.49)	0.3388
	50 µg	111	0.87	0.29	(-0.05,0.62)	0.0915
	プラセボ	139	0.58			
Week 8	75 µg	113	1.00	0.29	(-0.07,0.64)	0.1096
	50 µg	108	1.15	0.44	(0.09,0.80)	0.0151
	プラセボ	131	0.71			
Week 12	75 µg	107	1.04	0.26	(-0.12,0.64)	0.1732
	50 µg	102	1.21	0.43	(0.05,0.82)	0.0265
	プラセボ	125	0.78			
Q2: 目覚めの良さはいかがでしたか?						
12 週間の平均投与効果	75 µg		0.82	0.20	(-0.07,0.47)	0.1537
	50 µg		0.95	0.32	(0.05,0.60)	0.0219
	プラセボ		0.62			
Day 4	75 µg	122	0.22	-0.02	(-0.31,0.27)	0.8891
	50 µg	118	0.43	0.18	(-0.11,0.48)	0.2247
	プラセボ	140	0.24			
Week 1	75 µg	119	0.74	0.25	(-0.04,0.54)	0.0868
	50 µg	116	0.73	0.25	(-0.04,0.54)	0.0930
	プラセボ	141	0.49			
Week 4	75 µg	117	0.91	0.22	(-0.13,0.56)	0.2193
	50 µg	111	0.94	0.25	(-0.10,0.60)	0.1628
	プラセボ	139	0.70			
Week 8	75 µg	113	1.08	0.24	(-0.11,0.59)	0.1765
	50 µg	108	1.29	0.44	(0.09,0.80)	0.0144
	プラセボ	131	0.84			
Week 12	75 µg	107	1.15	0.30	(-0.07,0.68)	0.1110
	50 µg	102	1.34	0.49	(0.11,0.87)	0.0113
	プラセボ	125	0.85			

**表 2.7.6.10-30 睡眠の質におけるベースラインからの変化量
（投与群及び Visit の交互作用含む反復測定 ANCOVA）（FAS）（2/2）**

			プラセボとの比較			
		N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
Q3: 昨夜の寝心地はいかがでしたか?						
12 週間の平均投与効果	75 µg		1.13	0.16	(-0.12,0.45)	0.2618
	50 µg		1.27	0.31	(0.02,0.60)	0.0353
	プラセボ		0.96			
Day 4	75 µg	122	0.49	-0.02	(-0.34,0.30)	0.9128
	50 µg	118	0.72	0.22	(-0.10,0.54)	0.1828
	プラセボ	140	0.51			
Week 1	75 µg	119	1.09	0.35	(0.03,0.67)	0.0344
	50 µg	116	1.00	0.26	(-0.07,0.59)	0.1181
	プラセボ	141	0.74			
Week 4	75 µg	117	1.21	0.11	(-0.26,0.47)	0.5699
	50 µg	111	1.32	0.22	(-0.15,0.59)	0.2436
	プラセボ	139	1.10			
Week 8	75 µg	113	1.43	0.29	(-0.07,0.65)	0.1145
	50 µg	108	1.64	0.50	(0.13,0.86)	0.0075
	プラセボ	131	1.14			
Week 12	75 µg	107	1.42	0.09	(-0.29,0.48)	0.6329
	50 µg	102	1.69	0.36	(-0.03,0.75)	0.0684
	プラセボ	125	1.33			

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共分散分析（ANCOVA）及び Visit と投与群の交互作用項も含めた解析
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-26、EOT Table 6.4.3 から引用

7. 投与後 12 週時点の仕事の生産性におけるベースラインからの変化量

1. 反応例及び非反応例の比較

投与後 12 週時点の仕事の生産性における反応例及び非反応例の比較結果を表 2.7.6.10-31 に示した。

投与後 12 週時点で平均夜間排尿回数が 2 回以上減少した被験者の仕事の生産性は、出勤時の障害率–14.76 及び活動性障害率–18.67 の改善を認め、2 時間未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、それぞれ p=0.0327 及び p=0.0025）。仕事の生産性の損失率は 2 回未満の被験者と比べて統計学的な有意差はなかったが、–13.93 の改善を認めた。

就眠後第一排尿までの平均時間が 2 時間以上延長した被験者の仕事の生産性は、活動性障害率–17.17 の改善を認め、2 時間未満の被験者と比べて統計学的に有意に改善した（ANCOVA、p=0.0057）。欠勤率、出勤時の障害率及び仕事の生産性の損失率は、2時間未満の被験者と比べて統計学的な有意差はなかったが、それぞれ–0.19、–9.87及び–9.65の改善を認めた。

表 2.7.6.10-31投与後 12 週時点の仕事の生産性における反応例及び非反応例の比較（FAS）

			プラセボ群との比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
欠勤率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	32	0.48	1.86	(-0.58,4.30)	0.1331
夜間排尿回数の変化量 <2 回	69	-1.39			
出勤時の障害率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	32	-14.76	-8.22	(-15.75,-0.69)	0.0327
夜間排尿回数の変化量 <2 回	73	-6.54			
仕事の生産性の損失率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	32	-13.93	-6.81	(-14.84,1.22)	0.0954
夜間排尿回数の変化量 <2 回	69	-7.12			
活動性障害率					
夜間排尿回数の変化量 ≥2 回	89	-18.67	-8.28	(-13.64,-2.93)	0.0025
夜間排尿回数の変化量 <2 回	248	-10.38			
欠勤率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	46	-0.19	1.24	(-0.98,3.45)	0.2698
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	55	-1.43			
出勤時の障害率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	46	-9.87	-2.25	(-9.15,4.65)	0.5195
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	59	-7.63			
仕事の生産性の損失率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	46	-9.65	-1.45	(-8.80,5.90)	0.6962
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	55	-8.20			
活動性障害率					
第一排尿までの時間の変化量 ≥2 時間	115	-17.17	-6.98	(-11.91,-2.05)	0.0057
第一排尿までの時間の変化量 <2 時間	222	-10.19			

反応群、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 ANCOVA
p 値は F 検定フルモデル
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-24、EOT Table 6.3.35、6.3.37 から引用

2. 投与後 12 週時点の仕事の生産性におけるベースラインからの変化

試験完了時の仕事の生産性におけるベースラインからの変化を表 2.7.6.10-32 に示した。

FAS を対象とした 75 µg 群の試験完了時の仕事の生産性におけるベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、欠勤率–1.39、出勤時の障害率–9.16、仕事の生産性の損失率–9.32 及び活動性障害率–13.24 の改善を認めた。50 µg 群も同様に、プラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、欠勤率–1.68、出勤時の障害率–7.39、仕事の生産性の損失率–7.94 及び活動性障害率–13.78 の改善を認めた。また、75 及び 50 µg 群の投与後 12 週時点の仕事の生産性におけるベースラインからの変化量も、いずれの項目についても改善を認めたが、プラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかった。

表 2.7.6.10-32仕事の生産性におけるベースラインからの変化量（FAS）

			プラセボとの比較		
	N	調整済み平均値	群間差	95%CI	p 値
欠勤率					
75 µg	36	-1.39	-0.62	(-3.11,1.87)	0.6226
50 µg	33	-1.68	-0.92	(-3.45,1.62)	0.4749
プラセボ	37	-0.77			
出勤時の障害率					
75 µg	38	-9.16	0.56	(-7.35,8.47)	0.8886
50 µg	34	-7.39	2.33	(-5.75,10.40)	0.5685
プラセボ	38	-9.72			
仕事の生産性の損失率					
75 µg	36	-9.32	0.87	(-7.63,9.36)	0.8400
50 µg	33	-7.94	2.25	(-6.40,10.89)	0.6076
プラセボ	37	-10.18			
活動性障害率					
75 µg	114	-13.24	-3.18	(-8.74,2.37)	0.2602
50 µg	106	-13.78	3.73	(-9.39,1.93)	0.1962
プラセボ	131	-10.05			

投与群、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 ANCOVA
p 値は F 検定フルモデル
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Table 10-27、EOT Table 6.4.5 から引用

10.2.5 安全性の結果

10.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

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 回行われた被験者である第 1 投与期の 384 例、第 2 投与期の 327 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、第 1 投与期では 75 µg 群 122 例、50 µg 群 119 例及びプラセボ群 143 例、第 2 投与期では 75/100 µg 群 102 例、50/100 µg 群 101 例及びプラセボ/100 µg 群 124 例であった。

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 84%（103/122 例）、50 µg 群 84%（100/119 例）及びプラセボ群 87%（124/143 例）、第 2 投与期で 4 週間投与された被験者は、75/100 µg 群 96%（98/102 例）、50/100 µg 群 96%（97/101 例）及びプラセボ/100 µg 群 97%（120/124 例）であった。

10.2.5.2 有害事象

第 1 投与期の有害事象の概要を表 2.7.6.10-33、第 2 投与期の有害事象の概要を表 2.7.6.10-34、第 1 投与期の有害事象の発現率を表 2.7.6.10-35、第 2 投与期の有害事象の発現率を表 2.7.6.10-36 に示した。

第 1 投与期で、有害事象の発現率及び発現件数は 75 µg 群で 40%（49/122 例）97 件、50 µg 群で 39%（46/119 例）81 件、プラセボ群で 41%（58/143 例）108 件、副作用は 75 µg 群で 16%（20/122 例）31 件、50 µg 群で 19%（23/119 例）33 件、プラセボ群で 15%（22/143 例）29 件であった。

重篤な有害事象の発現率及び発現件数は、75 µg 群で 4%（5/122 例）5 件、50 µg 群で 3%（4/119 例）4 件、プラセボ群で 1%未満（1/143 例）1 件、中止に至った有害事象は、75 µg 群で 6%（7/122

例）7 件、50 µg 群で 3%（4/119 例）4 件、プラセボ群で 5%（7/143 例）7 件であり、そのうち中止に至った副作用は、75 µg 群で 4%（5/122 例）5 件、50 µg 群 3%（4/119 例）4 件、プラセボ群 3%（4/143 例）4 件であった。高度の有害事象の発現率及び発現件数は、75 µg 群で 2%（2/122 例）4 件、50 µg 群で 2%（2/119 例）2 件、プラセボ群で 1%（2/143 例）2 件であった。死亡は認められなかった。

表 2.7.6.10-33 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

	プラセボ N=143		50 µg N=119		75 µg N=122	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
安全性解析対象集団	143		119		122	
全有害事象	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
%：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

第 2 投与期で、有害事象の発現率及び発現件数は 75/100 µg 群で 23%（23/102 例）32 件、50/100 µg 群で 23%（23/101 例）35 件、プラセボ/100 µg 群で 21%（26/124 例）45 件、副作用は 75/100 µg 群で 9%（9/102 例）10 件、50/100 µg 群で 6%（6/101 例）6 件、プラセボ/100 µg 群で 7%（9/124 例）11 件であった。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。

重篤な有害事象の発現率及び発現件数は、75/100 µg 群で 1%未満（1/102 例）1 件、プラセボ/100 µg 群で 2%（2/124 例）2 件であった。中止に至った有害事象の発現率及び発現件数は、75/100 µg 群で 2%（2/102 例）2 件、プラセボ/100 µg 群で 2%（2/124 例）2 件に発現し、全ての事象で治験薬との因果関係は否定されなかった。高度の有害事象の発現率及び発現件数は、75/100 µg 群で 1%未満（1/102 例）1 件であった。

表 2.7.6.10-34 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

	プラセボ/100 µg N=124		50/100 µg N=101		75/100µg N=102	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
安全性解析対象集団	124		101		102	
全有害事象	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
%：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

第 1 投与期で発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（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、基本語（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。

表 2.7.6.10-35 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 1 投与期（1/5）

MedDRA	プラセボ	50 µg	75 µg
SOC	N=143	N=119	N=122
PT	N (%)	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	143 (100%)	119 (100%)	122 (100%)
有害事象	58 (41%)	46 (39%)	49 (40%)
血液およびリンパ系障害	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
貧血	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
リンパ節症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
心臓障害	1 (<1%)	2 (2%)	0 (0%)
急性心筋梗塞	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
狭心症	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
冠動脈疾患	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
冠動脈狭窄	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧性心疾患	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
頻脈	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
耳および迷路障害	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)
片耳難聴	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
中耳滲出液	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
回転性めまい	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
眼障害	1 (<1%)	0 (0%)	2 (2%)
霰粒腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
結膜出血	1 (<1%)	0 (0%)	
眼充血	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
胃腸障害	20 (14%)	8 (7%)	11 (9%)
口内乾燥	7 (5%)	4 (3%)	1 (<1%)
下痢	4 (3%)	0 (0%)	4 (3%)
便秘	3 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
悪心	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)
上腹部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
大腸炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
消化不良	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
変色便	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
硬便	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
胃ポリープ	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
胃食道逆流性疾患	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
口唇変色	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
弛緩歯	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
口腔内痛	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

表 2.7.6.10-35 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 1 投与期（2/5）

MedDRA	プラセボ	50 µg	75 µg
SOC	N=143	N=119	N=122
PT	N (%)	N (%)	N (%)
逆流性食道炎	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
歯の障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
歯痛	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6%)	4 (3%)	10 (8%)
末梢性浮腫	3 (2%)	0 (0%)	5 (4%)
疲労	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)
無力症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
胸部不快感	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
胸痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
運動耐性低下	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
浮腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
製品品質の問題	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
発熱	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
口渇	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
免疫系障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
過敏症	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
感染症および寄生虫症	12 (8%)	10 (8%)	7 (6%)
尿路感染	0 (0%)	5 (4%)	0 (0%)
鼻咽頭炎	4 (3%)	1 (<1%)	4 (3%)
上気道感染	3 (2%)	1 (<1%)	2 (2%)
細菌尿	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
気管支炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
蜂巣炎	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
歯肉感染	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
口腔ヘルペス	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
副鼻腔炎	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
ブドウ球菌感染	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
創傷感染	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (6%)	5 (4%)	6 (5%)
誤用量投与	3 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)
投薬過誤	1 (<1%)	2 (2%)	0 (0%)
動物咬傷	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
節足動物刺傷	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
背部損傷	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
挫傷	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)

表 2.7.6.10-35 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 1 投与期（3/5）

MedDRA	プラセボ	50 µg	75 µg
SOC	N=143	N=119	N=122
PT	N (%)	N (%)	N (%)
擦過傷	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
転倒	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
熱射病	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
関節損傷	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
関節捻挫	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
肉離れ	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
処置による疼痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
熱傷	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
臨床検査	2 (1%)	3 (3%)	7 (6%)
血中ブドウ糖増加	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
血中ナトリウム減少	0 (0%)	1 (<1%)	2 (2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
血中クレアチニン増加	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
呼吸音異常	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
糸球体濾過率減少	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
心拍数増加	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
レンサ球菌検査陽性	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
体重減少	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
代謝および栄養障害	3 (2%)	4 (3%)	6 (5%)
低ナトリウム血症	0 (0%)	3 (3%)	5 (4%)
食欲障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
糖尿病	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
脂質異常症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
高血糖	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
高脂血症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3%)	5 (4%)	6 (5%)
背部痛	0 (0%)	1 (<1%)	2 (2%)
筋痙縮	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)
関節痛	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
側腹部痛	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
筋固縮	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
筋緊張	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
筋肉痛	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)

表 2.7.6.10-35 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 1 投与期（4/5）

MedDRA	プラセボ	50 µg	75 µg
SOC	N=143	N=119	N=122
PT	N (%)	N (%)	N (%)
頚部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
変形性関節症	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
四肢痛	1 (<1%)	0 (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）	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
脂漏性角化症	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
舌の良性新生物	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
神経系障害	6 (4%)	10 (8%)	9 (7%)
頭痛	5 (3%)	6 (5%)	7 (6%)
浮動性めまい	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)
健忘	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
概日リズム睡眠障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
感覚	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
精神運動亢進	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
傾眠	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
一過性全健忘	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
精神障害	3 (2%)	6 (5%)	2 (2%)
異常な夢	0 (0%)	3 (3%)	1 (<1%)
不眠症	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)
うつ病	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
リビドー消失	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
気分変化	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
腎および尿路障害	1 (<1%)	5 (4%)	1 (<1%)
腎結石症	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)
頻尿	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)
血尿	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
尿意切迫	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
腎仙痛	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
排尿躊躇	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
生殖系および乳房障害	5 (3%)	0 (0%)	1 (<1%)
勃起不全	3 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)
良性前立腺肥大症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
精液瘤	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

表 2.7.6.10-35 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 1 投与期（5/5）

MedDRA	プラセボ	50 µg	75 µg
SOC	N=143	N=119	N=122
PT	N (%)	N (%)	N (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (8%)	4 (3%)	3 (2%)
喘息	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
咳嗽	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)
労作性呼吸困難	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
鼻出血	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
口腔咽頭痛	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
発声障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
呼吸困難	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
上気道分泌増加	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
鼻閉	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
アレルギー性鼻炎	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
季節性鼻炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
鼻漏	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
副鼻腔うっ血	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
皮膚および皮下組織障害	3 (2%)	2 (2%)	3 (2%)
ざ瘡	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
脱毛症	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
皮膚嚢腫	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
皮膚炎	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
多汗症	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
発疹	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
皮膚病変	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
外科および内科処置	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
歯科インプラント埋込み	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
血管障害	3 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)
高血圧	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
ほてり	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
血栓性静脈炎	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
% ：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 7.1.4 から引用

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。

表 2.7.6.10-36 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 2 投与期（1/3）

MedDRA	プラセボ/100 µg	50/100 µg	75/100 µg	計
SOC	N=124	N=101	N=102	N=327
PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	124 (100%)	101 (100%)	102 (100%)	327 (100%)
有害事象	26 (21%)	23 (23%)	23 (23%)	72 (22%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
頻脈	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
眼障害	2 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)	3 (<1%)
眼そう痒症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
霧視	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
視力低下	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
胃腸障害	6 (5%)	5 (5%)	1 (<1%)	12 (4%)
下痢	4 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1%)
悪心	2 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)	3 (<1%)
腹痛	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (<1%)
口内乾燥	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (<1%)
腹部不快感	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
腹部膨満	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
消化不良	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
埋伏歯	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
嘔吐	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	3 (3%)	3 (3%)	7 (2%)
末梢性浮腫	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
疲労	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (<1%)
無力症	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
状態悪化	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
異常感	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
肝胆道系障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
脂肪肝	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
感染症および寄生虫症	2 (2%)	3 (3%)	4 (4%)	9 (3%)
細菌感染	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
気管支炎	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
胃腸炎	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
インフルエンザ	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻咽頭炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
口腔ヘルペス	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
副鼻腔炎	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)

表 2.7.6.10-36 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 2 投与期（2/3）

MedDRA	プラセボ/100 µg	50/100 µg	75/100 µg	計
SOC	N=124	N=101	N=102	N=327
PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
尿路感染	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2%)	2 (2%)	1 (<1%)	6 (2%)
転倒	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (<1%)
誤用量投与	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (<1%)
挫傷	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
角膜擦過傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
肋骨骨折	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
交通事故	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
臨床検査	1 (<1%)	2 (2%)	2 (2%)	5 (2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<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%)	0 (0%)	1 (<1%)
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
心拍数増加	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
肝機能検査異常	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
代謝栄養障害	5 (4%)	1 (<1%)	2 (2%)	8 (2%)
低ナトリウム血症	3 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)	4 (1%)
糖尿病	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (<1%)
高血糖	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)
痛風	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (5%)	8 (8%)	3 (3%)	17 (5%)
筋痙縮	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
筋肉痛	0 (0%)	2 (2%)	1 (<1%)	3 (<1%)
関節痛	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (<1%)
側腹部痛	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	2 (<1%)
背部痛	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
関節ロック	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
関節硬直	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
関節腫脹	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
筋障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
筋骨格系胸痛	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
筋骨格痛	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
頚部痛	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)

表 2.7.6.10-36 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）：第 2 投与期（3/3）

MedDRA	プラセボ/100 μg	50/100 μg	75/100 μg	計
SOC	N=124	N=101	N=102	N=327
PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
四肢痛	1 (<1%)	0 (0%)	0 (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%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
腎細胞癌	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
神経系障害	4 (3%)	1 (<1%)	0 (0%)	5 (2%)
浮動性めまい	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (<1%)
頭痛	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
精神障害	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	2 (<1%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
パニック発作	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
腎および尿路障害	2 (2%)	3 (3%)	1 (<1%)	6 (2%)
尿意切迫	2 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)	3 (<1%)
排尿困難	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
腎結石症	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
頻尿	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
排尿躊躇	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
尿流量減少	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (<1%)
勃起不全	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
勃起増強	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	2 (2%)	3 (3%)	5 (2%)
咽喉乾燥	0 (0%)	1 (<1%)		1 (<1%)
呼吸困難	0 (0%)		1 (<1%)	1 (<1%)
鼻閉	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
湿性咳嗽	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (2%)	0 (0%)	4 (4%)	6 (2%)
接触性皮膚炎	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (<1%)
斑状出血	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
発疹	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
斑状皮疹	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
皮膚病変	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血管障害	2 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)	3 (<1%)
高血圧	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)
ほてり	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数
%：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 7.1.22 から引用

10.2.5.3 副作用

第 1 投与期の副作用の発現率を表 2.7.6.10-37、第 2 投与期の副作用の発現率を表 2.7.6.10-38 に示した。

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。

表 2.7.6.10-37副作用の発現率（安全性解析対象集団）：第 1 投与期（1/2）

MedDRA	プラセボ	50 µg	75 µg
SOC	N=143	N=119	N=122
PT	N (%)	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	143 (100%)	119 (100%)	122 (100%)
副作用	22 (15%)	23 (19%)	20 (16%)
心臓障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
頻脈	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
眼障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
眼充血	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
胃腸障害	11 (8%)	6 (5%)	4 (3%)
口内乾燥	7 (5%)	4 (3%)	1 (<1%)
便秘	3 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)
下痢	2 (1%)	0 (0%)	2 (2%)
悪心	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (3%)
胸痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
疲労	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
末梢性浮腫	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
製品品質の問題	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
口渇	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
感染症および寄生虫症	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
鼻咽頭炎	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
尿路感染	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1%)	2 (2%)	1 (<1%)
投薬過誤	1 (<1%)	2 (2%)	0 (0%)
誤用量投与	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
臨床検査	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (2%)
血中ナトリウム減少	0 (0%)	1 (<1%)	2 (2%)
血中クレアチニン増加	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
代謝および栄養障害	0 (0%)	3 (3%)	6 (5%)
低ナトリウム血症	0 (0%)	3 (3%)	5 (4%)
食欲障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
筋痙縮	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
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）	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
舌の良性新生物	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

表 2.7.6.10-37副作用の発現率（安全性解析対象集団）：第 1 投与期（2/2）

MedDRA	プラセボ	50 µg	75 µg
SOC	N=143	N=119	N=122
PT	N (%)	N (%)	N (%)
神経系障害	3 (2%)	6 (5%)	5 (4%)
頭痛	2 (1%)	4 (3%)	5 (4%)
浮動性めまい	1 (<1%)	2 (2%)	1 (<1%)
概日リズム睡眠障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
錯感覚	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
精神運動亢進	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
精神障害	1 (<1%)	3 (3%)	2 (2%)
異常な夢	0 (0%)	2 (2%)	1 (<1%)
不眠症	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
リビドー消失	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
気分変化	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
腎および尿路障害	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
尿意切迫	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
頻尿	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
生殖系および乳房障害	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
勃起不全	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
良性前立腺肥大症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
咳嗽	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
労作性呼吸困難	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
発疹	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
血管障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数
%：副作用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 7.1.10 から引用

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。

表 2.7.6.10-38副作用の発現率（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

MedDRA	プラセボ/100 μg	50/100 μg	75/100 μg	計
SOC	N=124	N=101	N=102	N=327
PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	124 (100%)	101 (100%)	102 (100%)	327 (100%)
副作用	9 (7%)	6 (6%)	9 (9%)	24 (7%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
頻脈	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
眼障害	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	2 (<1%)
霧視	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
視力低下	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
胃腸障害	2 (2%)	3 (3%)	1 (<1%)	6 (2%)
口内乾燥	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (<1%)
腹部膨満	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
下痢	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
消化不良	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
悪心	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (2%)	4 (1%)
末梢性浮腫	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	2 (<1%)
無力症	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
異常感	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
臨床検査	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (<1%)
血中ナトリウム減少	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
肝機能検査異常	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害	3 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)	4 (1%)
低ナトリウム血症	3 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)	4 (1%)
神経系障害	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
頭痛	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
腎および尿路障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (<1%)
尿意切迫	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
頻尿	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
尿流量減少	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
生殖系及び乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
勃起増強	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血管障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
ほてり	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
%：副作用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 7.1.28 から引用

10.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

第 1 投与期の重篤な有害事象を表 2.7.6.10-39、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.10-40、第 2 投与期の重篤な有害事象を表 2.7.6.10-41、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.10-42 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 2.7.6.10-39 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

MedDRA SOC PT	プラセボ N=143 N (%)	50 µg N=119 N (%)	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
%：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 2.7.6.10-40 重篤な有害事象一覧：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		転帰	因果関係
							本剤	その他		
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 2.7.6.10-41 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

MedDRA	プラセボ/100 μg	50/100 μg	75/100 μg	計
SOC	N=124	N=101	N=102	N=327
PT	N (%)	N (%)	N (%)	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
%：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 2.7.6.10-42 重篤な有害事象一覧：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		転帰	因果関係
							本剤	その他		
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
a：有害事象の持続期間は投与終了日から算出した。
［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

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

第 1 投与期の中止に至った有害事象を表 2.7.6.10-43、第 2 投与期の中止に至った有害事象を表 2.7.6.10-44 に示した。

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。

表 2.7.6.10-43 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

MedDRA SOC PT	プラセボ N=143 N (%)	50 µg N=119 N (%)	75 µg N=122 N (%)
安全性解析対象集団	143 (100%)	119 (100%)	122 (100%)
中止に至った有害事象	7 (5%)	4 (3%)	7 (6%)
心臓障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧性心疾患	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
末梢性浮腫	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
感染症および寄生虫症	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
ブドウ球菌感染	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
臨床検査	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
血中ナトリウム減少	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害	0 (0%)	1 (<1%)	4 (3%)
低ナトリウム血症	0 (0%)	1 (<1%)	4 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
変形性関節症	0 (0%)	0 (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）	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
舌の良性新生物	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
神経系障害	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
一過性全健忘	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
精神障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
うつ病	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
生殖系および乳房障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
勃起障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
発疹	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
血管障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

MedDRA/J Ver.20.0
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
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］ EOT Table 7.1.12 から引用

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。

表 2.7.6.10-44 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

MedDRA	プラセボ/100 μg	50/100 μg	75/100 μg	計
SOC	N=124	N=101	N=102	N=327
PT	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
安全性解析対象集団	124 (100%)	101 (100%)	102 (100%)	327 (100%)
中止に至った有害事象	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)	4 (1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
末梢性浮腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	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%)
神経系障害	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)

MedDRA/J Ver.20.0
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
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］EOT Table 7.1.30 から引用

2. 低ナトリウム血症

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、治験薬の投与を中止された。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。

低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少を発現した被験者の血清 Na 値の推移を表 2.7.6.10-47 及び表 2.7.6.10-48 に示した。

10.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

第 1 投与期の血清 Na 値の分布を表 2.7.6.10-45、投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布を図 2.7.6.10-4、第 2 投与期の血清 Na 値の分布を表 2.7.6.10-46、投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布を図 2.7.6.10-5 に示した。

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り、5 例は投与中止後 7～14 日以内に 135 mmol/L 以上まで回復し、1 例は投与中止後の最終測定で 130 mmol/L まで回復した。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。血清 Na 値に関連する有害事象として、低ナトリウム血症が 75 μg 群の 5 例及び 50 μg 群の 3 例、血中ナトリウム減少が 75 μg 群の 2 例及び 50 μg 群の 1 例に報告された。

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り、投与中止後に 1 例は 135 mmol/L 以上、1 例は 134 mmol/L まで回復した。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。

血清 Na 値に関連する有害事象として、低ナトリウム血症が 75/100 μg 群の 1 例及びプラセボ/100 μg 群の 3 例、血中ナトリウム減少が 75/100 μg 群の 1 例に報告された。

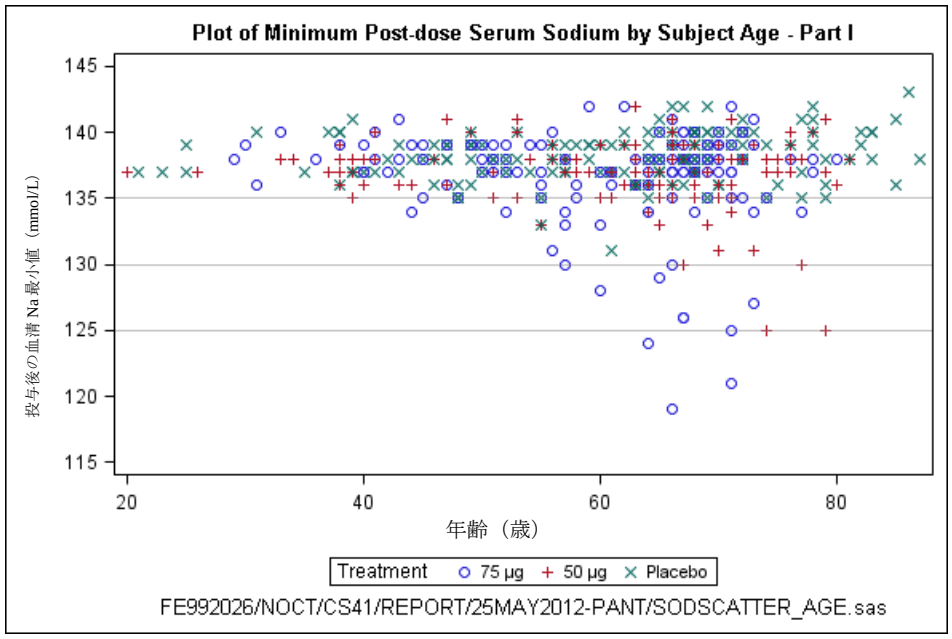
第 2 投与期の年齢別にみた血清 Na 値の分布について、投与群間に大きな違いはなく、特記すべき傾向は認められなかった。

血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者の血清 Na 値の推移を表 2.7.6.10-47 及び表 2.7.6.10-48 に示した。

表 2.7.6.10-45 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

	プラセボ N (%)	50µg N (%)	75µg N (%)
65 歳未満	N=75	N=62	N=63
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%)	1 (2%)
≥135	75 (100%)	62 (100%)	62 (98%)
計	75 (100%)	62 (100%)	63 (100%)
ベースライン後			
≤125	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
130-134	2 (3%)	2 (3%)	8 (13%)
≥135	73 (97%)	60 (97%)	53 (84%)
計	75 (100%)	62 (100%)	63 (100%)
65 歳以上	N=68	N=57	N=59
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	68 (100%)	57 (100%)	59 (100%)
計	68 (100%)	57 (100%)	59 (100%)
ベースライン後			
≤125	0 (0%)	2 (4%)	3 (5%)
126-129	0 (0%)	0 (0%)	4 (7%)
130-134	0 (0%)	7 (12%)	4 (7%)
≥135	68 (100%)	48 (84%)	48 (81%)
計	68 (100%)	57 (100%)	59 (100%)

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］EOT Table 7.1.1.5、7.1.1.6 から引用



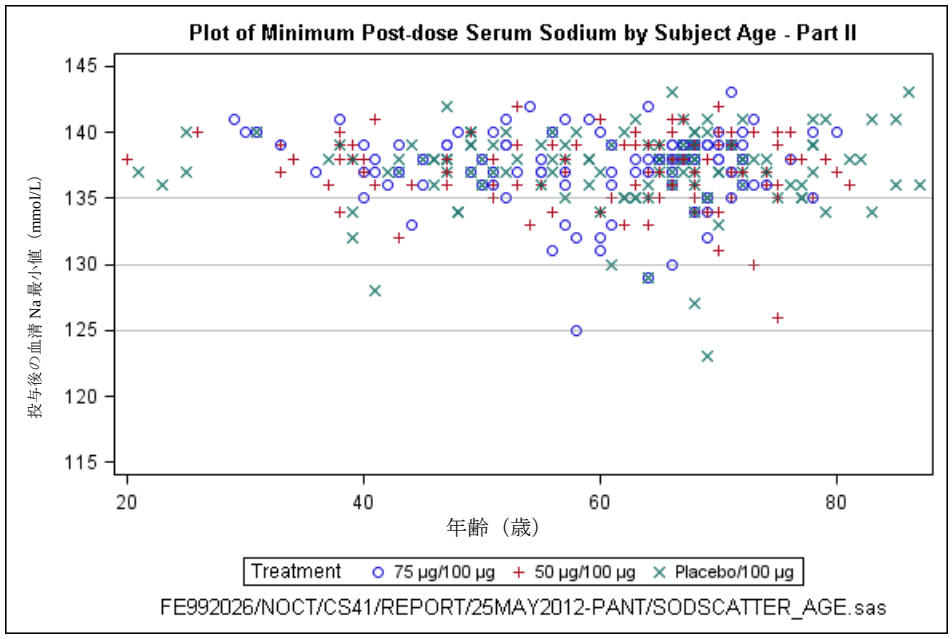
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Figure 11-1 から引用

図 2.7.6.10-4 投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（安全性解析対象集団）:第 1 投与期

表 2.7.6.10-46 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

	プラセボ/100 µg	50/100 µg	75/100 µg
	N (%)	N (%)	N (%)
65 歳未満	N=63	N=52	N=57
ベースライン後	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
≤125	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
126-129	2 (3%)	0 (0%)	1 (2%)
130-134	6 (10%)	7 (13%)	7 (12%)
≥135	55 (87%)	45 (87%)	48 (84%)
計	63 (100%)	52 (100%)	57 (100%)
65 歳以上	61	49	45
ベースライン後			
≤125	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
126-129	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
130-134	4 (7%)	5 (10%)	4 (9%)
≥135	55 (90%)	43 (88%)	41 (91%)
計	61 (100%)	49 (100%)	45 (100%)

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］EOT Table 7.1.1.8、7.1.1.9 から引用



［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］Figure 11-4 から引用

図 2.7.6.10-5 投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（安全性解析対象集団）:第 2 投与期

表 2.7.6.10-47低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少が報告された被験者、血清 Na 値 130 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移：第 1 投与期

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	第 1 投与期													第 2 投与期					
					スクリーニング	ベースライン	D 4		W 1		W 2	W 3		W 4			W 8		W12	D 4	W 1	W 2	W 3	W 4	
75/100	[redacted]	低ナトリウム血症[b]	男	6[redacted]		134	131		124		135	141[a]												
75/100	[redacted]	低ナトリウム血症	男	6[redacted]		139	138		140		133	128	135[a]	135			136		138	135	136	136	132	135	
75/100	[redacted]	低ナトリウム血症[c]、血中ナトリウム減少	男	6[redacted]		139	119	130			137														
75/100	[redacted]	低ナトリウム血症[d]	男	7[redacted]		141	134		136		125	(134)	139[a]												
75/100	[redacted]	低ナトリウム血症[e]	男	7[redacted]		139	139		136		137	134		121	(140)										
75/100	[redacted]	報告なし[f]	男	7[redacted]		141	127	132[a]	135		136	132		137			136		136						
75/100	[redacted]	血中ナトリウム減少[g]	男	6[redacted]		139	130		133		132	137		126	138[a]	128[a]	(138)								
75/100	[redacted]	報告なし[f]	男	6[redacted]		139	132		137		126	140		133			141		139						
75/100	[redacted]	報告なし[f]	男	6[redacted]		141	141		129		141	140					141		142	140	140	138	141	140	
50/100	[redacted]	低ナトリウム血症[h]	男	7[redacted]		137	135		133		131	129	133	127	131		125	(137)							
50/100	[redacted]	低ナトリウム血症[i]	男	7[redacted]		136	128	(125)	127[i]	130[j]	130[ji]	130[j]													
50/100	[redacted]	低ナトリウム血症[k]	男	7[redacted]		139	142		140		137	135		136			134		131	130	131	132	131	132	139[a]
50/100	[redacted]	血中ナトリウム減少[l]	男	7[redacted]	138	140	130		136			138													

D：Day、W：Week、（）：中止時又は EoS のデータ
a：予定外の測定
b：重篤な有害事象と判断され、投与を中止された。
c：重篤な有害事象と判断され、投与を中止された。
d：重篤な有害事象と判断され、投与を中止された。
e：重篤な有害事象と判断され、投与を中止された。
f：低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の報告はなし。
g：投与を中止された。
h：重篤な有害事象と判断され、投与を中止された。

i：浮動性めまい発現により投与中止後に血清 Na 値を測定した結果、125 mmol/L であり、重篤な有害事象（高度）と判断された。
j：中止時以降の予定外の測定
k：血清 Na 値が 7 mmol/L 以上低下した。
l：血清 Na 値が 7 mmol/L 以上低下し、投与を中止された。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］EOT Listing 8.1.1、8.1.2、8.1.4 から引用

表 2.7.6.10-48 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少が報告された被験者、血清 Na 値 130 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移：第 2 投与期

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	第 1 投与期								第 2 投与期							
					スクリーニング	ベースライン	D 4	W 1	W 2	W 3	W 4	W 8	W12	D 4	W 1		W 2		W 3		W 4	
75/100	[redacted]	低ナトリウム血症 [b]	男	5[redacted]		138	137	138	139	136	137	135	137	130	126	132[a]	125		134			
75/100	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	6[redacted]		139	137	138	136	140	134	136	139	132	137		129	136[a]	138		136	
50/100	[redacted]	報告なし [c]	男	7[redacted]		143	140	139	138	137	138	139	138		137		134		128	140[a]	126	138[a]
P/100	[redacted]	低ナトリウム血症	男	4[redacted]		141	139	140	139	137	139	140	141	143	133		132		132		128	130[a]
P/100	[redacted]	報告なし [c]	男	6[redacted]		136	135	142	135	137	139	143	140	136	129	130[a]	137		136		139	
P/100	[redacted]	低ナトリウム血症 [d]	男	6[redacted]	145	144	143	143	145	141	140	144	142	123	(135)							
P/100	[redacted]	報告なし [c]	男	6[redacted]		140	140	140	137	138	138	140	139	136	127		132		134		134	
P/100	[redacted]	低ナトリウム血症 [e]	男	6[redacted]		137	133	138	139	136	134	134	131	132	135		141		135		130	137[a]

P：プラセボ、D：Day、W：Week、（）：中止時又は EoS のデータ
a：予定外の測定
b：重篤な有害事象と判断され、投与を中止された。
c：低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の報告はなし。
d：重篤な有害事象と判断され、投与を中止された。
e：血清 Na 値が 7 mmol/L 以上低下した。
［FE 992026 CS41 試験：添付資料 5.3.5.1-7］EOT Listing 8.1.1、8.1.2、8.1.4 から引用

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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、血中ブドウ糖増加が 75 μg 群の 2 例、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及び糸球体濾過率減少が 75 μg 群の各 1 例、血中クレアチニン増加が 75 μg 群及びプラセボ群の各 1 例、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、肝機能検査異常が 75/100 μg 群の 1 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 50/100 μg 群の各 1 例、尿中亜硝酸塩陽性がプラセボ/100 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、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。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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、呼吸音異常が 75 μg 群の 1 例、心拍数増加が 50 μg 群の 1 例、体重減少がプラセボ群の 1 例に報告されたが、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 50/100 μg 群の 1 例に報告されたが、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。

10.2.6 結論

成人男性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 μg、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、有効性及び安全性を検討した。

第 1 投与期では、主要評価項目の投与 12 週間の平均夜間排尿回数は、75 及び 50 μg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。各評価時点の 75 及び 50 μg 群の平均夜間排尿回数（OC）は、投与後 4 日時点から投与後 4 週時点まで経時的にベースラインから減少し、投与後 4 週時点から投与後 12 週時点までの減少量はほぼ一定であった。75 及び 50 μg 群ともに、投与後 1、4、8 及び 12 週時点の全ての評価時点でプラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。また、75 μg 群の投与 12 週間の平均夜間排尿回数、投与後 1、4 及び 12 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 50 μg 群と比べて大きかった。同様に、投与 12 週間の平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の割合のプラセボ群に対するオッズ比は統計学的に有意に高かった。各評価時点の 33%反応例の割合についても、75 μg 群では投与後 1、4 及び 8 週時点で、50 μg 群では全ての評価時点で、プラセボ群に対するオッズ比は高かった。

主要評価項目 2 項目のいずれについても、統計学的に有意な結果が得られたことから、プラセボ群に対する 75 及び 50 μg 群の優越性が示され、夜間頻尿の男性患者に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠 75 及び 50 μg の改善効果が認められた。

就眠後第一排尿までの平均時間（OC）は、75 μg 群では投与後 4 日時点から投与後 4 週時点まで経時的にベースラインから延長し、75 及び 50 μg 群の平均夜間尿量の減少量もプラセボ群と比べて大きかった。夜間頻尿に関連する QOL の評価及び睡眠の質の評価についても、75 及び 50 μg 群ともに改善

が認められた。主な副次評価項目についても、75 及び 50 μg 群はプラセボ群より高い有効性を示し、主解析の結果を裏付けた。

第 2 投与期の投与後 4 週時点（第 2 投与期終了時）の平均夜間排尿回数は、第 1 投与期のプラセボ投与から、第 2 投与期の 100 μg 投与に移行したプラセボ/100 μg 群の減少量が最も大きかった。

安全性については、試験期間を通してデスモプレシン口腔内崩壊錠の安全性及び忍容性は良好であった。

第 1 投与期の有害事象の発現率及び発現件数は、75 μg 群で 40%（49/122 例）97 件、50 μg 群で 39%（46/119 例）81 件、プラセボ群で 41%（58/143 例）108 件、副作用は 75 μg 群で 16%（20/122 例）31 件、50 μg 群で 19%（23/119 例）33 件、プラセボ群で 15%（22/143 例）29 件であった。重篤な有害事象は、75 μg 群では低ナトリウム血症が 4 例、一過性全健忘が 1 例、50 μg 群では低ナトリウム血症が 2 例、急性心筋梗塞及び変形性関節症が各 1 例、プラセボ群で発熱が各 1 例に報告され、死亡は認められなかった。最も発現率が高かった有害事象は、75 μg 群では頭痛 6%（7/122 例）、50 μg 群では頭痛 5%（6/119 例）、プラセボ群では口内乾燥 5%（7/143 例）であった。第 1 投与期の有害事象の発現率に投与群間の大きな差は認められなかった。

第 2 投与期の有害事象の発現率及び発現件数は、75/100 μg 群で 23%（23/102 例）32 件、50/100 μg 群で 23%（23/101 例）35 件、プラセボ/100 μg 群で 21%（26/124 例）45 件、副作用は 75/100 μg 群で 9%（9/102 例）10 件、50/100 μg 群で 6%（6/101 例）6 件、プラセボ/100 μg 群で 7%（9/124 例）11 件であった。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 群で低ナトリウム血症が 1 例、プラセボ/100 μg 群で低ナトリウム血症及び肋骨骨折が各 1 例に報告された。第 2 投与期の 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 1 投与期又は第 2 投与期で血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となり重篤な有害事象として報告された低ナトリウム血症については、全て投与中止後速やかに回復した。

第 2 投与期の有害事象の発現率は第 1 投与期と比べて低く、継続投与に対する忍容性は良好であった。

第 1 投与期で投与後の血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者は、75 μg 群の 65 歳未満で 2 例、65 歳以上で 7 例、50 μg 群の 65 歳以上で 2 例であり、血清 Na 値の減少は 65 歳以上で多く認められた。血清 Na 値に関連する有害事象として、低ナトリウム血症が 75 μg 群の 5 例及び 50 μg 群の 3 例、血中ナトリウム減少が 75 μg 群の 2 例及び 50 μg 群の 1 例に報告された。

第 2 投与期で投与後の血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者は、75/100 μg 群の 65 歳未満で 2 例、50/100 μg 群の 65 歳以上で 1 例、プラセボ/100 μg 群の 65 歳未満で 2 例、65 歳以上で 2 例であった。血清 Na 値に関連する有害事象として、低ナトリウム血症が 75/100 μg 群の 1 例及びプラセボ/100 μg 群の 3 例、血中ナトリウム減少が 75/100 μg 群の 1 例に報告された。

第 1 投与期及び第 2 投与期を通して血清 Na 値の減少は一過性のものであり、投与中止後又は投与終了後に回復し、管理可能であった。

以上より、成人男性夜間頻尿患者に対してデスモプレシン口腔内崩壊錠 75 及び 50 μg の 12 週間投与は優れた改善効果を示し、デスモプレシン口腔内崩壊錠 100 μg の 4 週間投与に移行後も改善効果は持続した。デスモプレシン口腔内崩壊錠投与に伴う血清 Na 値の減少も管理可能であり、デスモプレシン口腔内崩壊錠 75 及び 50 μg を 12 週間投与した際の安全性及び忍容性は良好であった。また、デスモプレシン口腔内崩壊錠 100 μg の 4 週間の継続投与に対する忍容性も良好であった。

11　海外後期第Ⅱ／Ⅲ相試験［FE 992026 CS29 試験：参考資料 5.3.5.1-7］

標題：成人夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間プラセボ対照二重盲検比較試験及び継続投与試験

11.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 第 1 投与期：二重盲検期（4 週間） • 成人夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠を 4 週間投与した際の平均夜間排尿回数の減少についてデスモプレシン口腔内崩壊錠 1 用量以上のプラセボに対する優越性を検討する • デスモプレシン口腔内崩壊錠を 4 週間投与した際の 33%反応例（平均夜間排尿回数のベースラインからの減少率が 33%を超える被験者）の割合についてデスモプレシン口腔内崩壊錠 1 用量以上のプラセボに対する優越性を検討する • 安全性を検討する 第 2 投与期：継続投与期 • 第 1 投与期で得られたデスモプレシン口腔内崩壊錠 1 用量以上の有効性の持続について検討する • 安全性を検討する 副次目的 第 1 投与期及び第 2 投与期： • デスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性を用量間で比較する 　• 睡眠障害 　• 生活の質（QOL）
開発のフェーズ	後期第Ⅱ／Ⅲ相
試験デザイン	本試験は第 1 投与期（二重盲検期）及び第 2 投与期（継続投与期）で構成し、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。 試験デザインの概要を図 2.7.6.11-1 に示した。 試験実施前に試験参加への同意を文書により取得した。 第 1 投与期では、デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50、100 μg 又はプラセボの 5 用量群のいずれかに被験者を無作為に割付けた。各被験者は、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠（デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50、100 μg 又はプラセボ）を 4 週間服薬した。

項目	内容
	第 1 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠（実薬）を投与した被験者については、引き続き同じ投与群で第 2 投与期に組入れ、更に 4 週間～6 ヵ月間投与することとした。第 1 投与期でプラセボを投与した被験者については、第 2 投与期で実薬 4 用量群のいずれかに無作為に割付けた。第 2 投与期では、各被験者は、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠（デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50 又は 100 µg）を 4 週間から 6 ヵ月間服薬した。 試験期間中、被験者は夜間排尿及び睡眠について連続する 3 日間の排尿－睡眠日誌を記録した。また、生活の質（QOL）に与える夜間頻尿治療の影響を夜間頻尿 QOL 質問票（ICIQ-N）、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）、夜間頻尿特異的 QOL（N-QoL）質問票、健康関連包括的尺度（SF-12v2）質問票を用いて評価した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 スクリーニング検査で血清 Na 値が基準値内である被験者を適格な被験者とし、試験期間中に血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった時点で当該被験者は試験を中止することとした。 本試験の終了後、被験者は FE 992026 CS31 試験に参加することができることとした［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。
対象	成人夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 18 歳以上でスクリーニング期間中に実施する連続 3 日間の排尿－睡眠日誌において、平均 2 回以上の夜間排尿が認められる患者 (2) 除外基準 **男性** 1) 膀胱出口閉塞（BOO）の疑い、又は尿流率<5 mL/秒である患者。BOO の既往、又は BOO を示唆する身体的所見がある患者はウロフロメーターによる尿流測定を実施した。 2) 過去 6 ヵ月以内に、BOO 又は前立腺肥大症（BPH）の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 **女性** 1) 妊娠している患者。妊娠可能年齢の女性は信頼できる避妊法を使用し記録することとした。 2) 骨盤臓器脱のためペッサリーを使用している患者 3) 原因不明の骨盤内腫瘤がある患者 **男性及び女性** 1) 尿閉の疑い、又は排尿後残尿量>150 mL の患者。尿閉の既往、又は尿閉を示唆する身体的所見がある患者は膀胱の超音波検査又はカテーテル法を実施した。

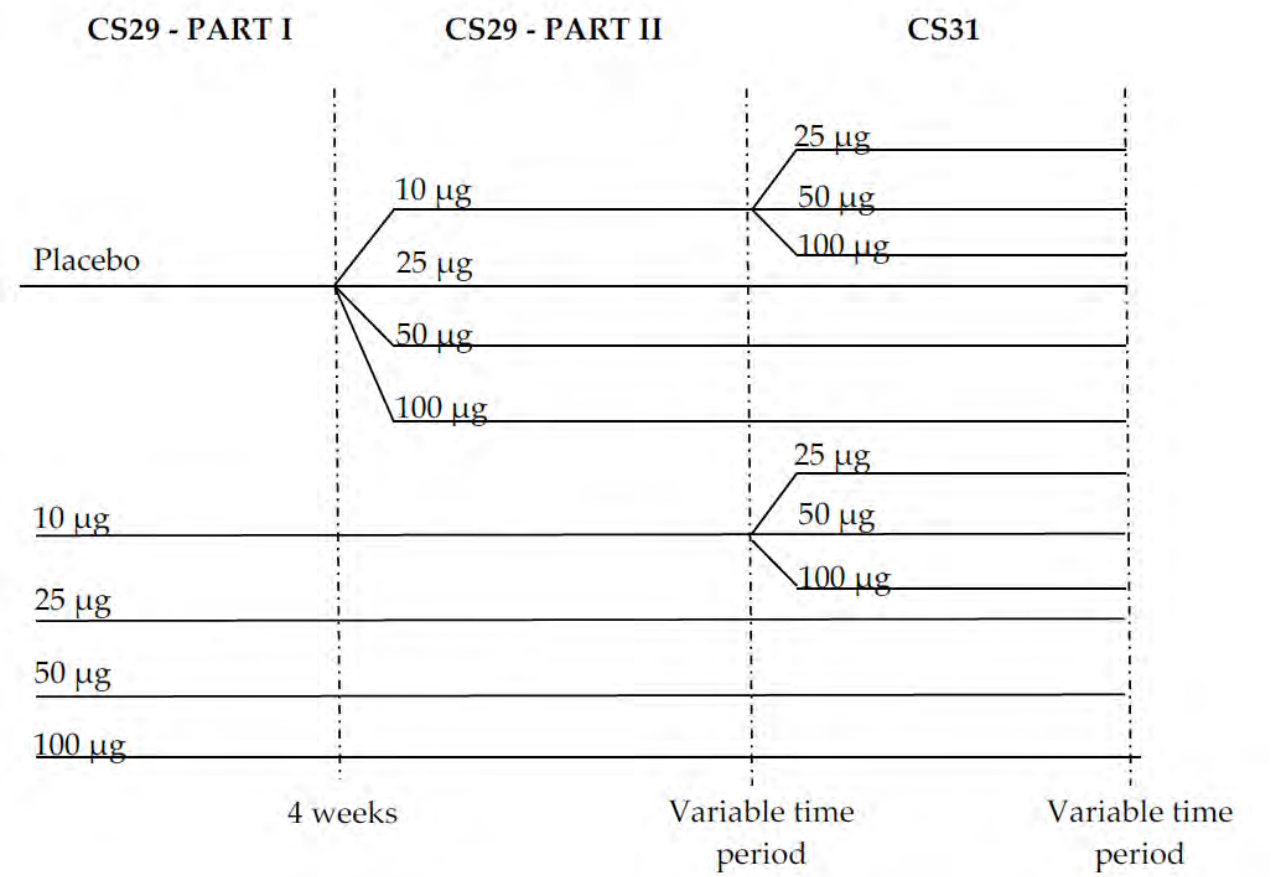
項目	内容
	2) 泌尿器系の悪性腫瘍（例：膀胱癌、前立腺癌）の合併又は既往のある患者 3) 排尿を妨げる可能性のある尿生殖路病変を有する患者 4) 神経因性排尿筋過活動（排尿筋過反射）の既往のある患者 **全身性疾患** 1) 心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者 2) コントロール不良の高血圧を合併している患者 3) コントロール不良の糖尿病を合併している患者 4) 腎機能不全を合併している患者（血清クレアチニン値は基準値内、糸球体ろ過量換算値（eGFR）≥60 mL/min とした。） 5) 肝胆道系疾患を合併している患者（基準値上限の 2 倍を上回る AST 値及び ALT 値及び総ビリルビンは 1.5 mg/dL を上回らないこととした。） 6) 低ナトリウム血症を合併している患者（血清 Na 値は治験依頼者又は中央測定機関の基準値内とした。） 7) 尿崩症を合併している患者 8) 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 9) 心因性多飲症又は習慣性多飲症を合併している患者 10) 治療を要する閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者 **その他** 1) アルコール乱用又は薬物乱用のある患者 2) 規則正しい夜間の睡眠を妨げる恐れがある仕事又はライフスタイルの患者（例：交代勤務従業員） 3) 過去にデスモプレシンによる夜間頻尿治療を受けた患者 4) その他の疾患、臨床検査異常、精神状態、精神的能力の欠如、又は言語障害により、治験責任（分担）医師に試験への参加が不適切と判断された患者 5) ループ利尿薬（フロセミド、トラセミド、エタクリン酸）を使用している患者。他に分類される利尿薬〔チアジド系、トリアムテレン、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）、インダパミド〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。 6) スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • ループ利尿薬（フロセミド、トラセミド、エタクリン酸） • 他の治験薬 他に分類される利尿薬〔チアジド系、トリアムテレン、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）、インダパミド〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。

項目	内容
被験者数	目標被験者数：750 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50、100 μg 群（以下、10 μg 群、25 μg 群、50 μg 群、100 μg 群）又はプラセボ群：各 150 例 被験者数の設定根拠： 本試験の目的は、投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数及び 33%反応例の割合を主要評価項目とし、デスモプレシン口腔内崩壊錠のプラセボに対する優越性を 2 項目同時に示すこととした。正確には、平均夜間排尿回数の減少及び 33%反応例の割合についていずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意（有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした）であった場合にプラセボに対する優越性が示されることとした。 デスモプレシン錠の臨床試験（NOCT 2A、3A 及び 4 試験）から、非盲検での 100～400 μg の漸増期（3 週間）における平均夜間排尿回数の変化量（平均±SD）は Week 1 で–0.8±0.8 回、Week 3 で–1.3±0.9 回、33%反応例の割合は Week 1 で 42%、Week 2 で 57%、Week 3 で 68%であった (1) (2) (3)。エンリッチされた（漸増期で実薬により効果を示し、washout により 20%以上効果の減少した被験者を対象とした）盲検期におけるプラセボの反応率は 22%であり、夜間排尿回数の変化量はプラセボ群が約–0.5 回、デスモプレシン群は約–1.3 回、治療効果は約 0.8 回（2 標本 t 検定、p<0.0001）であった。エンリッチしていない被験者を対象とした場合の治療効果を夜間排尿回数0.5回減少と考え、その場合の33%反応例の割合は、プラセボ群と約20%の差が得られるとした。 100 μg 群及びプラセボ群各群142例で、プラセボ群とデスモプレシン口腔内崩壊錠群の差を検出できる検出力は、平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量をプラセボ群–0.61回、100 μg 群–1.11 回、33%反応例の割合をプラセボ群 31%、100 μg 群 55%と仮定すると 97.9%であった。平均夜間排尿回数の変化量をプラセボ群–1.17 回、100 μg 群–1.62 回、33%反応例の割合をそれぞれ 56%及び 73%と仮定すると、差を検出できる検出力は 82.8%となる。 以上より、本試験の被験者数は各群150例、計750例とした。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50 及び 100 μg プラセボ口腔内崩壊錠
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 過去に実施したデスモプレシン錠の有効性及び安全性を検討した臨床プログラムで、デスモプレシン錠 100、200 及び 400 μg は、高い薬力学的効果及び有効性を示し、100 μg より高い用量で改善効果が認められた。

項目	内容
	デスモプレシン錠 400 μg（200 μg 錠 2 錠）とデスモプレシン口腔内崩壊錠 240 μg の用量相関について、健康被験者 28 例を無作為化クロスオーバー非盲試験で検討した結果、AUC、C_{max}、T_{max}及び$t_{½}$からデスモプレシン錠 100 μg とデスモプレシン口腔内崩壊錠 60 μg の暴露量が同程度であることが示された (4)。当該試験の対象集団においてデスモプレシン錠 100 μg／デスモプレシン口腔内崩壊錠 60 μg 以下の用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠に関するデータはないが、水負荷下の健康被験者及び水負荷化の 6～12 歳の夜尿症小児患者を対象に薬物動態（PK）試験及び薬力学（PD）試験が実施され、これらの 2 試験に基づき PK 及び PD のシミュレーションモデルが示された (5) (6)。 抗利尿効果を尿浸透圧が 200 mOsm/kg を超える時間とした場合、デスモプレシン口腔内崩壊錠 10 μg は薬効用量以下であり 25～100 μg で 2.75～8.5 時間の抗利尿効果が得られる。本試験はデスモプレシン錠の臨床試験で使用された用量より低用量から検討することとし、デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50 及び 100 μg を設定した。
投与期間	第 1 投与期：4 週間、第 2 投与期：6 ヵ月間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 第 1 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 • 投与後 4 週時点の 33%反応例の割合 第 2 投与期： • 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量〔観測値（OC）〕 • 33%反応例の割合（OC） 2) 副次評価項目 第 1 投与期 • 投与後 4 週時点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 • 投与後 4 週時点の総睡眠時間におけるベースラインからの変化量 • 投与後 4 週時点の QOL におけるベースラインからの変化量 • 投与後 4 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 • 投与後 4 週時点の平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量 第 1 投与期及び第 2 投与期 • 平均夜間排尿回数の変化量の推移 (2) 安全性 第 1 投与期及び第 2 投与期 • 有害事象及び重篤な有害事象

項目	内容
	• 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） • 血清 Na 値 • バイタルサイン（血圧、心拍数、体温） • 身体的所見
評価スケジュール	表 2.7.6.11-2、表 2.7.6.11-3 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 1) Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団（最大の解析対象集団：FAS） 無作為割付けされ、投与されて、投与開始後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた全ての被験者をこの FAS に含めた。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。 2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、無作為に割付けされ投与されたが、治験実施計画書からの重大な逸脱の結果除外された者を除く、全ての被験者からのデータと定義した。 3) OC を用いた解析対象集団 PPS のうち、平均夜間排尿回数のスクリーニング Visit と第 1 投与期の最終 Visit（Day 28）の平均夜間排尿回数の値がある被験者を含めた。主要評価項目の感度分析に用いた。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、治験薬（デスモプレシン又はプラセボ）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含めた。特に、不適格であったが、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の場合、このデータは安全性解析対象集団に含めた。解析はいずれも実際の投与に基づいて行った。 (2) 有効性 第 1 投与期の有効性評価項目全ての有意差検定は有意水準 5%の両側検定とした。主要評価項目及び副次評価項目は ITT、PPS 及び OC 解析対象集団を用いて解析した。感度分析に PPS を用いた。 1) 主要評価項目 主要評価項目は、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及び投与後 4 週時点の 33%反応例の割合とし、平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量については、共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。ANCOVA の従属変数は平均夜間排尿回数の変化量であり、ベースラインの夜間排尿回数（独立変数）を共変量とし、無作為化の層別因子〔年齢区分（65 歳未満・65 歳以上）及び夜間多尿の有無〕及び投与群を主効果として解析した。 投与後 4 週時点の 33%反応例の割合については、33%反応例を従属変数としてベースラインの夜間排尿回数を共変量とし、投与群、無作為化の層別因子〔年齢（65 歳未満・65 歳以上）及び夜間多尿の有無〕を主効果としてロジスティック回帰分析により解析した

項目	内容
	デスモプレシン口腔内崩壊錠のプラセボに対する優越性は、高用量群（100 μg）から低用量群への階層法（Step-down 法）を用いて、名義的有意水準 5%で family-wise error rate（第 1 種過誤）をコントロールし解析した。主要評価項目 2 項目がプラセボ群と比べて統計学的に有意であった場合にプラセボに対する優越性が示されることとした。 主要評価項目は LOCF を用いて ITT を対象に解析し、感度分析として OC 解析対象集団及び PPS を対象に解析した。 2) 副次評価項目 副次評価項目は、主要評価項目の平均夜間排尿回数の変化量と同様に ANCOVA を用いて解析した。 (3) 安全性 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての評価期間で実施した。第 1 投与期は投与群ごとに集計し、第 2 投与期は全被験者及び第 1 投与期の投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mmol/L 未満、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計した。
治験責任医師名	[redacted] et.al
実施医療機関	米国、計 78 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2007 年 6 月 4 日 最終の被験者の検査・観察終了日：2008 年 2 月 22 日



［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］から引用

図 2.7.6.11-1 試験デザイン

表 2.7.6.11-2 試験スケジュール：第 1 投与期

Visit	スクリーニング 1	無作為割付 2	3	4	5	6	7 (EoS)[a]
Week	Visit 2 の ≤21 日前			1	2	3	4
Day		1	4	8	15±3	22±3	28±3
同意取得	X[b]						
選択／除外基準	X						
WebEZ 登録	X						
患者背景／病歴	X						
体重	X						X
身長	X						
身体的所見	X						X
バイタルサイン（血圧、脈拍）	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X						X
尿浸透圧[c]（探索的評価）	X						
尿妊娠検査	X						X
尿流測定（男性のみ）[d]	X						
排尿後の残尿量[d]	X						
排尿－睡眠日誌配布（3 日間）[e]	X					X	
アクティグラフ[f]	X					X	
有害事象		X	X	X	X	X	X
排尿－睡眠日誌確認		X		X	X	X	X
夜間頻尿 QOL 質問票: ICIQ-N, PSQI, N-QoL,SF-12v2		X					X
WebEZ による無作為割付		X					
排尿日誌配布（3 日間）[e]			X	X	X		
血清 Na 値			X	X	X	X	
治験薬確認			X	X	X	X	X
第 2 投与期の治験薬処方（WebEZ によるキット番号）							X

EoS：試験完了時、WebEZ：web-中央登録システム（被験者の無作為化）
a：試験を中止した被験者は、中止後直ちに試験完了時の Visit を実施することとした。
b：試験に関する全ての手順の前に文書同意を取得することとした。
c：無作為割付の Visit 前に最初の夜間尿を採取した。
d：男性で膀胱出口閉塞の疑いがある場合、尿流測定を実施した。尿閉の臨床的疑いがある場合は超音波検査を用いて、排尿後の残尿量を測定した。
e：排尿日誌は、Week 1、Week 2 及び Week 3 の 24 時間サイクルで連続する 3 日間で記録した。.
f：アクティグラフは部分集団で用いた（6 医療機関）
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 3 から引用

表 2.7.6.11-3 試験スケジュール：第 2 投与期

Visit	1E	2E	3E	4E	5E	6E	7E	8E	9E
第 2 投与期 Day	4	8	15±3	29±3	57±3	85±3	113±3	141±3	169±3
バイタルサイン（血圧、脈拍）	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清 Na 値	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X
排尿－睡眠日誌配布（3 日間）			X	X		X		X	
排尿－睡眠日誌確認				X	X		X		X
夜間頻尿 QOL 質問票: ICIQ-N, PSQI, N-QoL, SF-12v2							X		
治験薬処方				X	X	X	X		
EoS 検査：血液生化学検査、血液学的検査、尿検査				X[a]					

a：被験者の試験完了時の Visit（4E～9E、第 1 投与期の盲検解除に基づく）に、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 4 から引用

11.2 結果の要約

11.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-4 及び表 2.7.6.11-5 に示した。

1412 例がスクリーニングを実施し、613 例がスクリーニングから脱落したため、799 例を無作為に割付けた。そのうち、デスモプレシン口腔内崩壊錠 100 µg 群 160 例、50 µg 群 158 例、25 µg 群 158 例、10 µg 群 163 例、プラセボ群 160 例であった。710 例（89%）が第 1 投与期を完了し、89 例（11%）が第 1 投与期で本試験を中止した。主な中止理由は、同意撤回であった。

第 2 投与期に移行した被験者は、100 µg 群 127 例、50 µg 群 132 例、25 µg 群 135 例、10 µg 群 135 例であった。第 1 投与期でプラセボを投与され、第 2 投与期に移行し、デスモプレシン口腔内崩壊錠群に無作為割付けされた 136 例は、それぞれプラセボ/100 µg 群 34 例、プラセボ/50 µg 群 34 例、プラセボ/25 µg 群 37 例、プラセボ/10 µg 群 31 例であった。第 2 投与期を完了した被験者は 566 例（85%）、第 2 投与期で本試験を中止した被験者は 99 例（15%）であった。主な中止理由は、同意撤回であった。

表 2.7.6.11-4 被験者の内訳：第 1 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg	計
無作為割付	160	163	158	158	160	799
第 1 投与期完了	145 (91%)	144 (88%)	148 (94%)	138 (87%)	135 (84%)	710 (89%)
中止	15 (9%)	19 (12%)	10 (6%)	20 (13%)	25 (16%)	89 (11%)
有害事象	1 (1%)	4 (2%)	0	5 (3%)	6 (4%)	16 (2%)
血清 Na 値 ≤125 mmol/L	1 (1%)	0	0	5 (3%)	4 (3%)	10 (1%)
治験実施計画書逸脱	2 (1%)	0	0	0	1 (1%)	3 (<1%)
同意撤回	6 (4%)	5 (3%)	6 (4%)	4 (3%)	9 (6%)	30 (4%)
追跡不能	2 (1%)	4 (2%)	1 (1%)	5 (3%)	3 (2%)	15 (2%)
その他	2 (1%)	4 (2%)	0	1 (1%)	1 (1%)	8 (1%)
報告なし	1 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	0	1 (1%)	7 (1%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 8 から引用

表 2.7.6.11-5 被験者の内訳：第 2 投与期

	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg	P/10 µg	P/25 µg	P/50 µg	P/100 µg	計
無作為割付	135	135	132	127	31	37	34	34	665
第 2 投与期完了	107 (79%)	120 (89%)	120 (91%)	107 (84%)	25(81%)	32 (86%)	29(85%)	26(76%)	566 (85%)
中止	28 (21%)	15 (11%)	12 (9%)	20 (16%)	6 (19%)	5 (14%)	5 (15%)	8 (24%)	99 (15%)
同意撤回	15 (11%)	7 (5%)	7 (5%)	10 (8%)	4 (13%)	2 (5%)	3 (9%)	2 (6%)	50 (8%)
有害事象	2 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	4 (12%)	14 (2%)
追跡不能	3 (2%)	2 (1%)	0	5 (4%)	0	1 (3%)	0	0	11 (2%)
血清 Na 値 減少	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (3%)	1 (3%)	3 (1%)
未投薬	1 (1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
その他	4 (3%)	2 (1%)	4 (3%)	2 (2%)	1 (3%)	1 (3%)	0	1 (3%)	15 (2%)
報告なし	3 (2%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	0	0	5 (1%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 9 から引用

11.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.11-6 及び表 2.7.6.11-7 に示した。

第 1 投与期では、無作為割付けされた 799 例のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与され、そのうち投与開始後の有効性評価がある 757 例を ITT に採用した。ITT から治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 75 例を除く 682 例を PPS に採用した。PPS からスクリーニング及び夜間排尿回数の最終 Visit の両データのない 68 例を除く 614 例を OC 解析対象集団とした。また、治験薬を 1 回以上投与され、1 回以上の安全性評価のある 799 例を安全性解析対象集団とした。

また、治験実施計画書からの重大な逸脱の主な理由は、選択基準又は除外基準違反、無作為割付けされた投与群以外の治験薬の投与、服薬率 80%未満、日誌の記載不十分及び予定来院日から 6 日以上の逸脱であった。

第 2 投与期では 665 例を ITT に採用し、OC 解析対象集団は 504 例、安全性解析対象集団は 665 例であった。治験実施計画書からの重大な逸脱の主な理由は、投与群以外の治験薬の投与、予定外来院、日誌の記載不十分及び予約失敗であった。

表 2.7.6.11-6 解析対象集団：第 1 投与期

	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg	計
ITT	156	155	152	148	146	757
PPS	137	139	141	135	130	682
OC	122	122	131	123	116	614
安全性	160	163	158	158	160	799

［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 10 から引用

表 2.7.6.11-7 解析対象集団：第 2 投与期

	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg	P/10 μg	P/25 μg	P/50 μg	P/100 μg	計
ITT	135	135	132	127	31	37	34	34	665
OC	106	100	94	104	22	29	27	22	504
安全性	135	135	132	127	31	37	34	34	665

［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 11 から引用

11.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 1 投与期の人口統計学的データを表 2.7.6.11-8、ベースラインの夜間排尿回数を表 2.7.6.11-9 に示した。

第 1 投与期の ITT 757 例のうち男性 55%（416/757 例）、女性 45%（341/757 例）、平均年齢は 62.0 歳、平均体重が 85.8 kg、平均 BMI は 29.6 kg/m^2 であり、人口統計学的データ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。

ベースラインの平均夜間排尿回数は、100 μg 群 3.2 回、50 μg 群 3.4 回、25 μg 群 3.3 回、10 μg 群 3.2 回及びプラセボ群 3.2 回であり、全ての投与群で同程度であった。

表 2.7.6.11-8 人口統計学的データ（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ N=156	10 µg N=155	25 µg N=152	50 µg N=148	100 µg N=146	計 N=757
ITT	156 (100.0%)	155 (100.0%)	152 (100.0%)	148 (100.0%)	146 (100.0%)	757 (100.0%)
年齢						
Mean (SD)	62.1 (13.39)	61.7 (14.41)	62.4 (13.22)	61.6 (11.80)	62.1 (12.34)	62.0 (13.05)
性別 N (%)						
女性	66 (42.3%)	73 (47.1%)	65 (42.8%)	71 (48.0%)	66 (45.2%)	341 (45.0%)
男性	90 (57.7%)	82 (52.9%)	87 (57.2%)	77 (52.0%)	80 (54.8%)	416 (55.0%)
人種 N (%)						
Caucasian	136 (87.2%)	123 (79.4%)	120 (78.9%)	119 (80.4%)	111 (76.0%)	609 (80.4%)
Black/African American	16 (10.3%)	21 (13.5%)	28 (18.4%)	24 (16.2%)	27 (18.5%)	116 (15.3%)
Asian	3 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	6 (4.1%)	16 (2.1%)
American Indian/ Alaskan Native	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.3%)
Native Hawaiian/ other Pacific Islander	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	2 (0.3%)
その他	1 (0.6%)	6 (3.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	12 (1.6%)
民族 N (%)						
Hispanic	13 (8.3%)	10 (6.5%)	10 (6.6%)	13 (8.8%)	6 (4.1%)	52 (6.9%)
Not Hispanic	143 (91.7%)	145 (93.5%)	142 (93.4%)	135 (91.2%)	140 (95.9%)	705 (93.1%)
身長 (m)						
Mean (SD)	1.71 (0.111)	1.70 (0.110)	1.71 (0.106)	1.70 (0.096)	1.71 (0.111)	1.71 (0.107)
体重 (kg)						
Mean (SD)	86.23 (19.423)	85.05 (18.103)	85.40 (19.460)	86.15 (20.064)	85.99 (19.682)	85.76 (19.301)
BMI (kg/m²)						
Mean (SD)	29.72 (6.719)	29.47 (6.259)	29.26 (6.452)	29.96 (7.487)	29.34 (6.439)	29.55 (6.668)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 13 から引用

表 2.7.6.11-9 ベースラインの夜間排尿回数（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ N=156	10 µg N=155	25 µg N=152	50 µg N=148	100 µg N=146
Mean (SD) (回)	3.274 (1.1637)	3.211 (1.0250)	3.346 (1.3183)	3.385 (1.0660)	3.224 (1.1025)
≤3	85 (54%)	80 (52%)	86 (57%)	71 (48%)	86 (59%)
>3 – 4	42 (27%)	50 (32%)	36 (24%)	48 (32%)	37 (25%)
>4 – 5	16 (10%)	20 (13%)	14 (9%)	20 (14%)	15 (10%)
>5 – 6	8 (5%)	3 (2%)	8 (5%)	5 (3%)	5 (3%)
>6 – 7	4 (3%)	1 (1%)	5 (3%)	3 (2%)	2 (1%)
>7	1 (1%)	1 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 15 から引用

11.2.4 有効性の結果

11.2.4.1 主要評価項目

1. 第 1 投与期

    1. 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

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を表 2.7.6.11-10 及び図 2.7.6.11-2 に示した。

ITT を対象とした投与後 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 –1.43 回、50 µg 群–1.18 回、25 µg 群–1.00 回、10 µg 群–0.83 回及びプラセボ群–0.86 回であり、全ての投与群で平均夜間排尿回数は減少した。プラセボ群との投与群間差は、100 µg 群–0.613 回〔95%CI（–0.848,–0.378）〕、50 µg 群–0.277 回〔95%CI（–0.511,–0.042）〕、25 µg 群–0.120 回〔95%CI（–0.353, 0.112）〕、10 µg 群 0.010 回〔95%CI（–0.221, 0.242）〕であり、100 及び 50 µg 群で統計学的に有意な減少を認めた（ANCOVA、それぞれ p<0.0001、p=0.0207）。

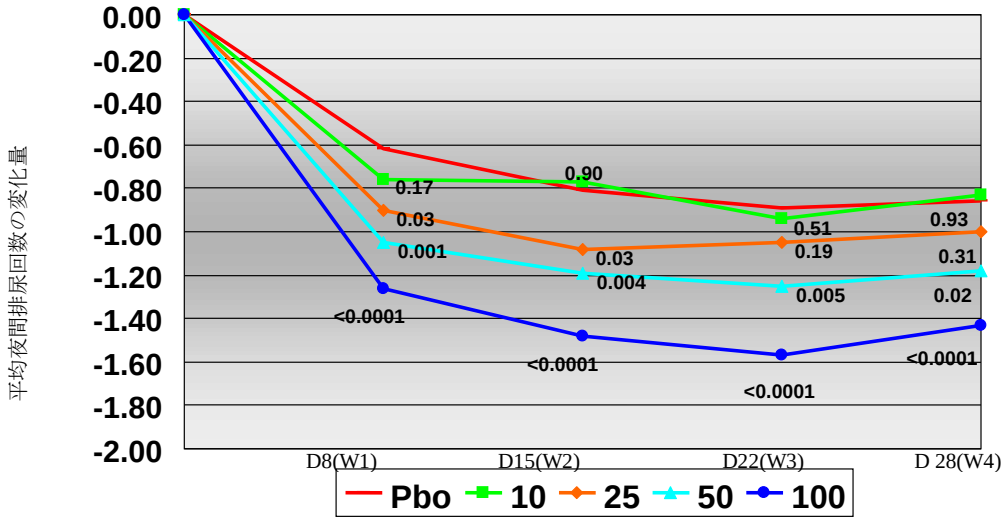
平均夜間排尿回数は投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた。100 µg 群では年齢別（65 歳以上及び 65 歳未満）又は夜間多尿の有無別の層別群でもプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少を認めた。また、100及び 50 µg 群では投与後 1～4 週時点の各評価時点でプラセボ群と比べて統計学的に有意に減少し、25 µg 群では投与後 1 及び 2 週時点でプラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した。全ての投与群で投与後 1 週時点から平均夜間排尿回数は減少し、投与後 4 週時点まで維持された。

PPS 及び OC 解析対象集団を対象とした投与後 4 週時点のベースラインからの変化量も同様の結果であった。

表 2.7.6.11-10 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（LOCF）（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
ベースライン					
Mean (SD) (回)	3.274 (1.1637)	3.211 (1.0250)	3.346 (1.3183)	3.385 (1.0660)	3.224 (1.1025)
変化量					
Mean (SD) (回)	-0.86 (1.054)	-0.83 (1.069)	-1.00 (1.125)	-1.18 (1.187)	-1.43 (1.219)
プラセボとの群間差(調整)		0.010	-0.120	-0.277	-0.613
(95% CI, 未補正)		(-0.221, 0.242)	(-0.353, 0.112)	(-0.511, -0.042)	(-0.848, -0.378)
p 値		p=0.9303	p=0.3104	p=0.0207	p<0.0001
年齢					
<65 歳	N=81	N=80	N=76	N=77	N=68
Mean (SD) (回)	-0.94 (1.067)	-1.05 (1.049)	-1.09 (1.162)	-1.29 (1.038)	-1.69 (1.115)
p 値		p=0.3703	p=0.4254	p=0.1230	p<0.0001
≥65 歳	N=75	N=75	N=76	N=71	N=78
Mean (SD) (回)	-0.77 (1.040)	-0.58 (1.043)	-0.91 (1.088)	-1.06 (1.328)	-1.22 (1.269)
p 値		p=0.3362	p=0.5163	p=0.0880	p=0.0085
夜間多尿の有無					
なし	N=14	N=18	N=13	N=13	N=16
Mean (SD) (回)	-0.79 (1.122)	-0.78 (1.126)	-0.92 (1.341)	-0.74 (1.055)	-1.83 (0.834)
p 値		p=0.8822	p=0.6896	p=0.9134	p=0.0201
あり	N=142	N=137	N=139	N=135	N=130
Mean (SD) (回)	-0.87 (1.051)	-0.83 (1.066)	-1.01 (1.108)	-1.22 (1.194)	-1.39 (1.252)
p 値		p=0.9527	p=0.3536	p=0.0166	p<0.0001

投与群間差及び 95%CI は年齢、夜間多尿の有無及びベースラインの夜間排尿回数で調整された線形モデルで算出した。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 21 から引用



［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Figure 3 から引用

図 2.7.6.11-2 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）：第 1 投与期

2. 投与後 4 週時点の 33%反応例の割合

投与後 4 週時点の 33%反応例の割合を表 2.7.6.11-11 及び図 2.7.6.11-3 に示した。各評価時点の 33%反応例の割合を表 2.7.6.11-12 に示した。

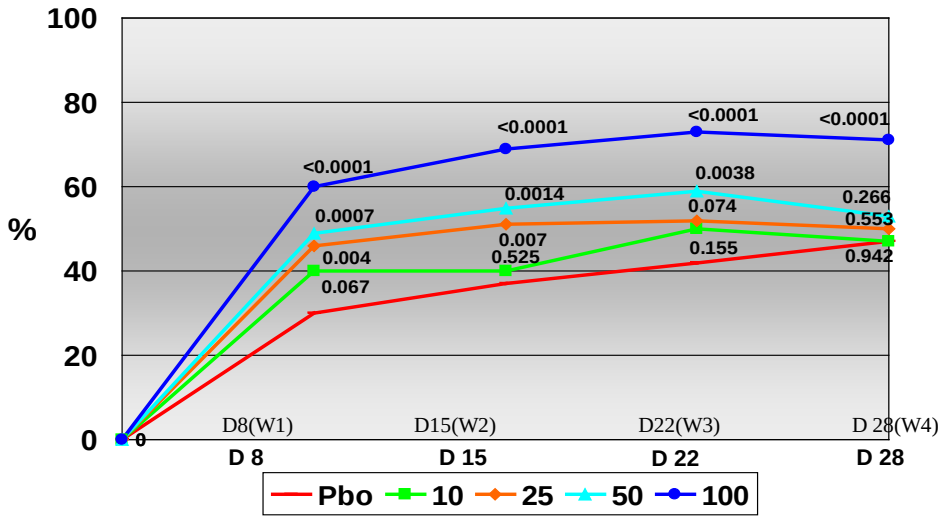
投与後 4 週時点で、平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の割合は、100 μg 群 71%、50 μg 群 53%、25 μg 群 50%、10 μg 群 47%、プラセボ群 47%であった。ベースライン値を共変量としたロジスティックモデルにより推定したプラセボ群に対するオッズ比は、100 μg 群 2.893〔95%CI（1.795, 4.715）〕、50 μg 群 1.296〔95%CI（0.821, 2.050）〕、25 μg 群 1.147〔95%CI（0.729, 1.807）〕、10 μg 群 1.017〔95%CI（0.647, 1.598）〕であり、100 μg 群で統計学的に有意であった（p<0.0001）。33%反応例の割合は投与量の増加に伴って増加し、用量反応関係が認められた。100 μg 群では年齢別（65 歳以上及び 65 歳未満）又は夜間多尿の有無別の層別群でもプラセボ群と比べて統計学的に有意であった。また、100 μg 群では投与後 1～4 週時点、50 μg 群では投与後 1～3 週時点の各評価時点でプラセボ群と比べて統計学的に有意であり、25 μg 群では投与後 1 及び 2 週時点でプラセボ群と比べて統計学的に有意であった。

PPS 及び OC 解析対象集団を対象とした投与後 4 週時点の 33%反応例の割合も同様の結果であった。

表 2.7.6.11-11 33%反応例の割合（LOCF）（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
33%反応例	73 (47%)	73 (47%)	77 (50%)	79 (53%)	103 (71%)
オッズ比		1.017	1.147	1.296	2.893
(95% CI, 未補正)		(0.647, 1.598)	(0.729, 1.807)	(0.821, 2.050)	(1.795, 4.715)
p 値		p=0.9420	p=0.5527	p=0.2662	p<0.0001
年齢<65 歳	N=81	N=80	N=76	N=77	N=68
33%反応例	43 (53%)	46 (58%)	40 (53%)	45 (58%)	56 (82%)
p 値		p=0.5748	p=0.9762	p=0.5330	p=0.0003
年齢≥65 歳	N=75	N=75	N=76	N=71	N=78
33%反応例	30 (40%)	27 (36%)	36 (47%)	34 (48%)	47 (60%)
p 値		p=0.6455	p=0.3428	p=0.3043	p=0.0124
夜間多尿なし	N=14	N=18	N=13	N=13	N=16
33%反応例	7 (50%)	11 (61%)	5 (38%)	6 (46%)	14 (88%)
p 値		p=0.5004	p=0.6995	p=0.8465	p=0.0418
夜間多尿あり	N=142	N=137	N=139	N=135	N=130
33%反応例	66 (46%)	62 (45%)	71 (51%)	73 (54%)	89 (68%)
p 値		p=0.8586	p=0.4524	p=0.2374	p=0.0001

オッズ比及び 95%CI は年齢、夜間多尿の有無及びベースラインの夜間排尿回数で調整したロジスティック回帰分析で算出した。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 22 から引用



［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Figure 6 から引用

図 2.7.6.11-3 33%反応例の割合（ITT）：第 1 投与期

表 2.7.6.11-12 33%反応例の割合の経時的推移（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ N=156	10 µg N=155	25 µg N=152	50 µg N=148	100 µg N=146
Week 1 (Day 8)	47 (30%)	62 (40%)	70 (46%)	73 (49%)	88 (60%)
p 値		p=0.0668	p=0.0036	p=0.0007	p<0.0001
Week 2 (Day 15)	57 (37%)	62 (40%)	78 (51%)	81 (55%)	100 (68%)
p 値		p=0.5248	p=0.0072	p=0.0014	p<0.0001
Week 3 (Day 22)	66 (42%)	78 (50%)	79 (52%)	87 (59%)	106 (73%)
p 値		p=0.1549	p=0.0743	p=0.0038	p<0.0001
Week 4 (Day 28)	73 (47%)	73 (47%)	76 (50%)	79 (53%)	103 (71%)
p 値		p=0.9420	p=0.5527	p=0.2662	p<0.0001

プラセボに対する p 値は年齢（65 歳以上・65 歳未満）及び夜間多尿の有無で調整したロジスティック回帰モデルのワルド検定
N：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 23 から引用

3. 性別で層別した主要評価項目の解析結果

性別で層別した主要評価項目の解析結果を表 2.7.6.11-13 に示した。

女性の投与後 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、いずれの投与群もプラセボ群と比べて減少し、100、50 及び 25 µg 群で統計学的に有意に減少した（ANCOVA、それぞれ p<0.0001、p=0.0091及び p=0.0200）。33%反応例も同様に、いずれの投与群もプラセボ群と比べて 33%反応例の割合は大きく、100、50 及び 25 µg 群で統計学的に有意であった（ワルド検定、それぞれ p<0.0001、p=0.0405、p=0.0197）。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投与量の増加に伴って減少し、33%反応例の割合は投与量の増加に伴って増大し、いずれの評価項目ともに用量反応関係が認められた。

男性の投与後 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 群のみプラセボ群と比べて統計学的に有意に減少した（ANCOVA、p=0.0049）。同様に33%反応例の割合も 100 µg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった（ワルド検定、p=0.0477）。性別で層別した主要評価項目の結果から、最小有効用量は男性で 100 µg、女性で 25 µg と考えられた。

表 2.7.6.11-13投与後 4 週時点の性別主要評価項目の解析結果（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
女性	N=66	N=73	N=65	N=71	N=66
夜間排尿回数の変化量					
Mean (SD) (回)	-0.88 (1.01)	-1.15 (1.07)	-1.22 (1.06)	-1.23 (1.06)	-1.51 (1.14)
p 値 [a]		p=0.0721	p=0.0200	p=0.0091	p<0.0001
33%反応例	28 (42%)	41 (56%)	40 (62%)	42 (59%)	51 (77%)
p 値 [b]		p=0.0880	p=0.0197	p=0.0405	p<0.0001
男性	N=90	N=82	N=87	N=77	N=80
夜間排尿回数の変化量					
Mean (SD) (回)	-0.84 (1.09)	-0.54 (0.987)	-0.83 (1.15)	-1.13 (1.30)	-1.38 (1.28)
p 値 [a]		p=0.0944	p=0.5894	p=0.3778	p=0.0049
33%反応例	45 (50%)	32 (39%)	36 (41%)	37 (48%)	52 (65%)
p 値 [b]		p=0.1502	p=0.2225	p=0.7375	p=0.0477

a：プラセボに対する p 値は夜間多尿の有無、年齢（65 歳以上・65 歳未満）及びベースラインの夜間排尿回数で調整した ANCOVA モデルに基づき、多重性の調整は適用しなかった。
b：プラセボに対する年齢（65 歳以上・65 歳未満）及び夜間多尿の有無で調整したロジスティック回帰モデルのワルド検定に基づき、多重性の調整は適用しなかった。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 25 から引用

2. 第 2 投与期

1. 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量

第 2 投与期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経時的推移を表 2.7.6.11-14 及び図 2.7.6.11-4 に示した。

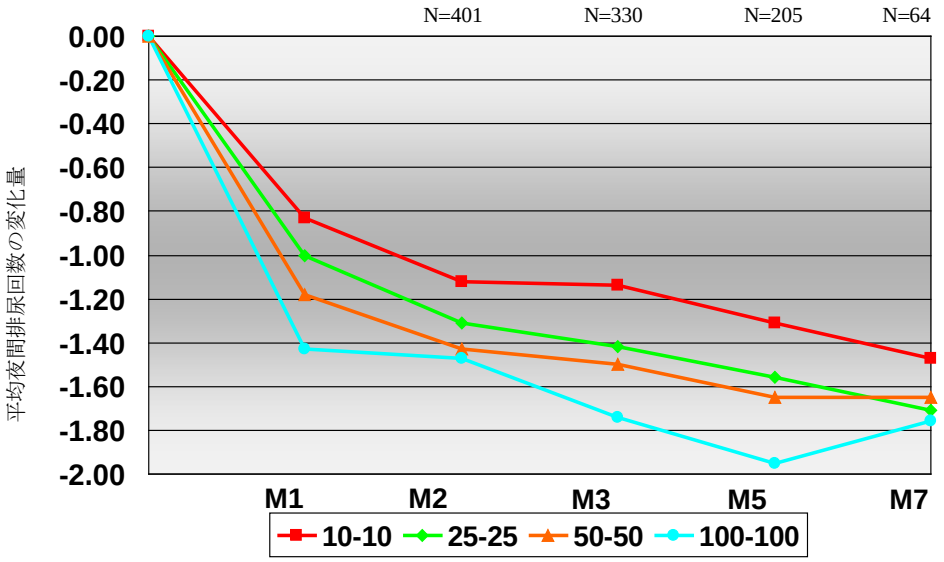
第 1 投与期から同用量を投与された 100、50、25 及び 10 µg 群の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、投与後 2 ヵ月時点（第 2 投与期の Day 29）から投与後 7 ヵ月時点（第 2 投与期の Day 169）まで経時的に減少した。また、投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた。投与後 7 ヵ月時点で 100、50 及び 25 µg 群の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は同程度であった。第 2 投与期のデスモプレシン口腔内崩壊錠群の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量に対する投与効果は、第 1 投与期の完了時（投与後 4 週時点：Day 28）を上回っており、投与 7 ヵ月間を通して持続した。

第 1 投与期にプラセボを投与され、第 2 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与されたプラセボ/100 µg、プラセボ/50 µg、プラセボ/25 µg 及びプラセボ/10 µg 群のいずれの群も第 1 投与期完了時より改善し、改善効果は持続した。

表 2.7.6.11-14 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの経時的推移（OC 解析対象集団）：第 2 投与期

	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg	P/10 µg	P/25 µg	P/50 µg	P/100 µg
ベースライン [a]	N=134[b]	N=135	N=132	N=127	N=31	N=37	N=34	N=34
	3.214	3.454	3.402	3.184	3.204	3.459	3.049	3.578
Month 2	N=104	N=100	N=93	N=104	N=22	N=28	N=27	N=22
Mean (回)	-1.12	-1.31	-1.43	-1.47	-1.20	-1.19	-1.00	-1.5
Month 3	N=86	N=85	N=78	N=81	N=17	N=24	N=21	N=16
Mean (回)	-1.14	-1.42	-1.50	-1.74	-1.08	-1.53	-1.03	-1.35
Month 5	N=53	N=56	N=49	N=47	N=11	N=15	N=13	N=11
Mean (回)	-1.31	-1.56	-1.65	-1.95	-0.76	-1.67	-1.21	-1.76
Month 7	N=17	N=15	N=17	N=15	N=3	N=3	N=4	N=2
Mean (回)	-1.47	-1.71	-1.65	-1.76	-1.78	-2.00	-2.33	-2.50

M2：投与後 2 ヵ月時点（Month 2、Day 29：第 2 投与期）、M3：投与後 3 ヵ月時点（Month 3、Day 57）、M5：投与後 5 ヵ月時点（Month 5、Day 113）、M7：投与後 7 ヵ月時点（Month 7、Day 169）
a：ベースラインのデータは第 2 投与期の ITT データセットを用いた。
b：ベースラインのデータ欠測が 1 例に認められた。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 26 から引用



M1：投与後 1 ヵ月時点（Month 1、Day 28：第 1 投与期）、M2：投与後 2 ヵ月時点（Month 2、Day 29：第 2 投与期）、M3：投与後 3 ヵ月時点（Month 3、Day 57）、M5：投与後 5 ヵ月時点（Month 5、Day 113）、M7：投与後 7 ヵ月時点（Month 7、Day 169）
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Figure 8 から引用

図 2.7.6.11-4 平均夜間排尿回数におけるベースラインから変化量の経時的推移（OC 解析対象集団）：第 2 投与期

2. 33%反応例の割合

第 2 投与期の 33%反応例の割合の経時的推移を表 2.7.6.11-15 及び図 2.7.6.11-5 に示した。

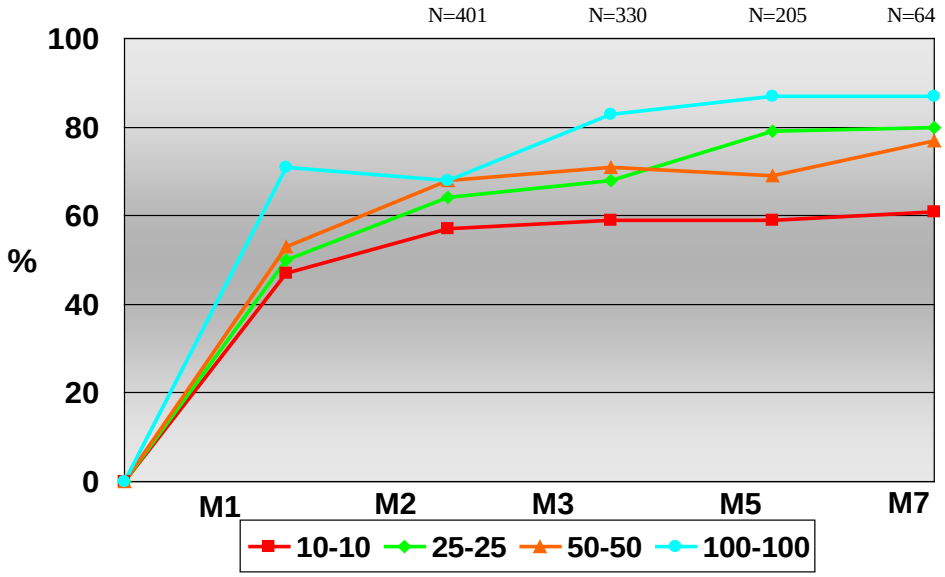
第 1 投与期から同用量を投与された 100、50、25 及び 10 µg 群の 33%反応例の割合は、投与後 2 ヵ月時点（第 2 投与期の Day 29）から投与後 7 ヵ月時点（第 2 投与期の Day 169）まで経時的な増加傾向が認められた。また、投与量の増加に伴った増加傾向が認められた。

プラセボ/100 µg、プラセボ/50 µg、プラセボ/25 µg 及びプラセボ/10 µg 群では、投与量及び投与期間に関連する傾向は認められなかったが、投与後 7 ヵ月時点まで投与された 12 例中 11 例の平均夜間排尿回数は、ベースラインから 33%以上の減少を示した。

表 2.7.6.11-15 33%反応例の割合の経時的推移（OC 解析対象集団）：第 2 投与期

	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg	P/10 µg	P/25 µg	P/50 µg	P/100 µg
Month 2	N=104	N=100	N=93	N=104	N=22	N=28	N=27	N=22
N (%)	59 (57%)	64 (64%)	63 (68%)	71 (68%)	16 (73%)	12 (43%)	13 (48%)	16 (73%)
Month 3	N=86	N=85	N=78	N=81	N=17	N=24	N=21	N=16
N (%)	51 (59%)	58 (68%)	55 (71%)	67 (83%)	7 (41%)	17 (71%)	9 (43%)	11 (69%)
Month 5	N=53	N=56	N=49	N=47	N=11	N=15	N=13	N=11
N (%)	31 (58%)	44 (79%)	34 (69%)	41 (87%)	6 (55%)	11 (73%)	7 (54%)	8 (73%)
Month 7	N=17	N=15	N=17	N=15	N=3	N=3	N=4	N=2
N (%)	11 (61%)	12 (80%)	13 (76%)	13 (87%)	3 (100%)	2 (67%)	4 (100%)	2 (100%)

M2：投与後 2 ヵ月時点（Month 2、Day 29：第 2 投与期）、M3：投与後 3 ヵ月時点（Month 3、Day 57）、M5：投与後 5 ヵ月時点（Month 5、Day 113）、M7：投与後 7 ヵ月時点（Month 7、Day 169）
N：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 27 から引用



M1：投与後 1 ヵ月時点（Month 1、Day 28：第 1 投与期）、M2：投与後 2 ヵ月時点（Month 2、Day 29：第 2 投与期）、M3：投与後 3 ヵ月時点（Month 3、Day 57）、M5：投与後 5 ヵ月時点（Month 5、Day 113）、M7：投与後 7 ヵ月時点（Month 7、Day 169）
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Figure 9 から引用

図 2.7.6.11-5 33%反応例の経時的推移（OC 解析対象集団）：第 2 投与期

11.2.4.2 副次評価項目

1. 第 1 投与期

1. 投与後 4 週時点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

投与後 4 週時点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 2.7.6.11-16 に示した。

投与後 4 週時点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（平均値±SD）は 100 µg 群 106.7±116.18 分、50 µg 群 85.1±109.33 分、25 µg 群 82.7±105.57 分、10 µg 群 50.9±111.47 分、プラセボ群 38.7±88.79 分であり、100、50 及び 25 µg 群でプラセボ群との投与群間差の推定値の 95%CI は 0 を含まず、プラセボ群と比べて統計学的に有意に延長した。また、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。

表 2.7.6.11-16 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（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
ベースライン	N=148	N=149	N=142	N=140	N=136
Mean (SD) (min)	117 (58.7)	117 (71.4)	114 (64.5)	111 (68.6)	114 (55.8)
変化量	N=126	N=126	N=121	N=123	N=121
Mean (SD) (min)	38.7 (88.79)	50.9 (111.47)	82.7 (105.57)	85.1 (109.33)	106.7 (116.18)
推定値		11.668	41.458	42.579	63.975
(95% CI)		(-13.118, 36.454)	(16.415, 66.501)*	(17.611, 67.498)*	(38.950, 88.999)*

*：プラセボに対する有意差は 95%CI に基づいた。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 28 から引用

2. 投与後 4 週時点の総睡眠時間におけるベースラインからの変化量

投与後 4 週時点の平均総睡眠時間におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-17 に示した。

投与後 4 週時点の平均総睡眠時間は、全ての投与群で延長したが、用量反応関係は認められなかった。

表 2.7.6.11-17 総睡眠時間におけるベースラインからの変化量（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
算出睡眠時間 (min)					
ベースライン	N=156	N=155	N=152	N=148)	N=146)
Mean (SD)	399 (97.0)	397 (92.2)	397 (90.3)	404 (95.8)	414 (85.0)
変化量	N=138	N=137	N=142	N=138	N=133
Mean (SD)	31.4 (89.22)	9.7 (91.40)	19.7 (71.67)	24.2 (79.60)	9.7 (77.33)
報告睡眠時間 (min)					
ベースライン	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
Mean (SD)	403 (83.7)	411 (72.8)	401 (77.8)	403 (83.7)	413 (81.3)
変化量	N=139	N=137	N=141	N=138	N=133
Mean (SD)	24.6 (80.66)	7.8 (58.55)	15.9 (53.92)	24.9 (72.21)	19.0 (68.94)

［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 29 から引用

3. 投与後 4 週時点の QOL のベースラインからの変化量

投与後 4 週時点の N-QoL スコアの変化量を表 2.7.6.11-18 に示した。

投与後 4 週時点の N-QoL の評価尺度である睡眠／活力、悩み／心配は、全ての投与群でベースラインから改善した。100 µg 群ではプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、プラセボ群との投与群間差は睡眠／活力で 1.106、悩み／心配で 3.852 であり、プラセボ群より改善した。

表 2.7.6.11-18 N-QoL スコアのベースラインからの変化量（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
睡眠/活力					
ベースライン	N=155	N=154	N=152	N=148	N=145
Mean (SD)	53.2 (22.19)	51.4 (20.82)	48.9 (22.84)	51.0 (23.94)	52.6 (22.79)
変化量	N=147	N=148	N=145	N=135	N=138
Mean (SD)	15.2 (19.30)	12.3 (23.54)	14.6 (18.71)	14.7 (20.92)	16.3 (21.09)
推定値		-3.293	-2.027	-1.037	1.106
(95% CI)		(-7.420, 0.833)	(-6.179, 2.124)	(-5.260, 3.186)	(-3.094, 5.307)
悩み/心配					
ベースライン	N=155	N=153	N=152	N=148	N=144
Mean (SD)	50.5 (23.58)	47.7 (21.47)	45.0 (21.26)	47.5 (24.46)	48.1 (22.85)
変化量	N=147	N=147	N=145	N=137	N=137
Mean (SD)	12.7 (19.73)	14.7 (23.42)	15.7 (21.29)	15.2 (25.46)	18.2 (23.29)
推定値		0.447	0.160	0.994	3.852
(95% CI)		(-4.012, 4.906)	(-4.326, 4.646)	(-3.545, 5.534)	(-0.691, 8.394)

［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］ Table 30 から引用

投与後 4 週時点の PSQI のグローバルスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-19 に示した。

投与後 4 週時点の PSQI のグローバルスコアは、全ての投与群でベースラインから改善し、100 及び 50 µg 群で大きく改善した。

表 2.7.6.11-19 PSQI スコアのベースラインからの変化量（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
ベースライン	N=151	N=149	N=144	N=141	N=141
Mean (SD)	8.0 (3.87)	8.5 (3.78)	8.8 (3.96)	8.9 (3.95)	8.2 (3.68)
変化量	N=143	N=138	N=136	N=129	N=132
Mean (SD)	-1.6 (2.8)	-1.6 (2.8)	-1.8 (3.0)	-2.0 (3.2)	-1.9 (3.0)
推定値		0.123	0.020	-0.169	-0.261
(95% CI)		(-0.477, 0.723)	(-0.583, 0.623)	(-0.781, 0.442)	(-0.868, 0.345)

［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 31 から引用

投与後 4 週時点の SF-12v2 スコアのベースラインからの変化量は全ての投与群で改善したが、投与量に関連した傾向は認められなかった。

投与後 4 週時点の ICIQ スコアのベースラインからの変化量は、100 µg 群でプラセボ群と比べて統計学的な有意差はなかったが、改善を認めた。

4. 投与後 4 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

投与後 4 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 2.7.6.11-20 に示した。

投与後 4 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（平均値±SD）は 100 μg 群 –312.5±274.80 mL、50 μg 群–272.2±295.60 mL、25 μg 群–223.8±263.66 mL、10 μg 群–164.4±276.62 mL、プラセボ群–108.6±245.94 mL であり、100、50 及び 25 μg 群でプラセボ群との投与群間差の 95%CI は 0 を含まずプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少を認めた。また、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。24 時間尿量も同様に投与量の増加に伴って減少した。

表 2.7.6.11-20 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（ITT）：第 1 投与期

	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
夜間尿量 (mL)	N=140	N=137	N=144	N=138	N=135
Mean (SD)	-108.6 (245.94)	-164.4 (276.62)	-223.8 (263.66)	-272.2 (295.60)	-312.5 (274.80)
推定値		-49.932	-108.272	-137.907	-193.974
(95% CI)		(-105.338, 5.475)	(-162.938,-53.606)*	(-193.253,-82.560)*	(-249.583,-138.365)*
24 時間尿量 [a] (mL)	N=139	N=137	N=142	N=137	N=132
Mean (SD)	-155.2 (427.07)	-219.9 (474.46)	-249.0 (429.28)	-264.2 (515.28)	-345.7 (543.31)

*：プラセボに対する有意差は 95%CI に基づいた。
a：24 時間尿量は夜間尿量と昼間尿量で算出した。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 33 から引用

5. 投与後 4 週時点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

投与後 4 週時点の夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-21 に示した。

投与後 4 週時点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（平均値±SD）は 100 μg 群 –8.5±12.25、50 μg 群–7.8±11.78、25 μg 群–6.8±10.93、10 μg 群–4.9±10.00、プラセボ群–1.8±9.49 であり、100、50、25 及び 10 μg 群でプラセボ群との投与群間差の 95%CI は 0 を含まずプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少を認めた。また、投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた。

表 2.7.6.11-21 平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（ITT）：第 1 投与期

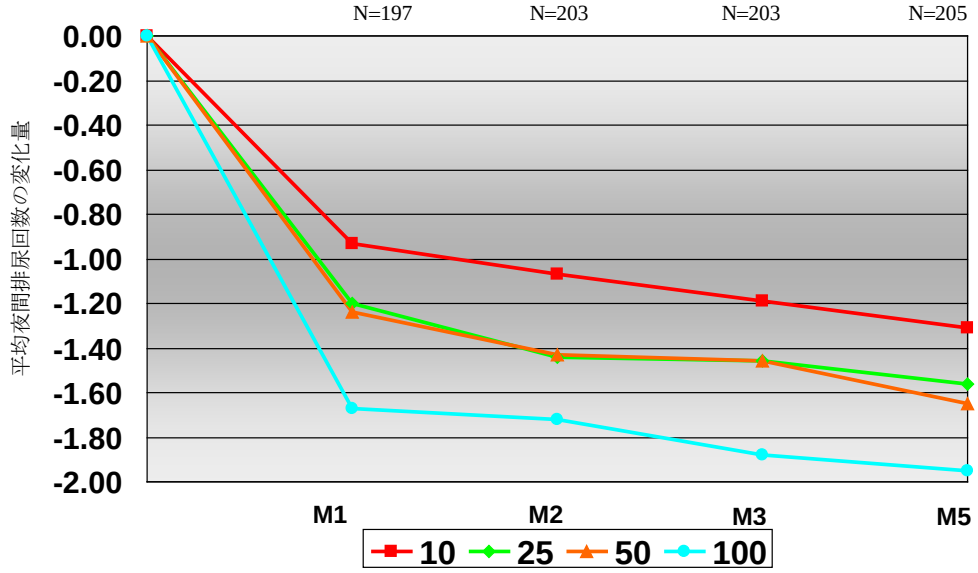
	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
	N=156	N=155	N=152	N=148	N=146
変化量	N=137	N=135	N=138	N=132	N=125
Mean (SD)	-1.8 (9.49)	-4.9 (10.00)	-6.8 (10.93)	-7.8 (11.78)	-8.5 (12.25)
推定値		-3.528	-5.170	-5.557	-6.840
(95% CI)		(-5.935, -1.121)*	(-7.561, -2.778)*	(-7.977, -3.137)*	(-9.293, -4.387)*

*：プラセボに対する有意差は 95%CI に基づいた。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 34 から引用

2. 第 1 投与期及び第 2 投与期

第 1 投与期及び第 2 投与期の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量を図 2.7.6.11-6、33%反応例の割合を図 2.7.6.11-7 に示した。

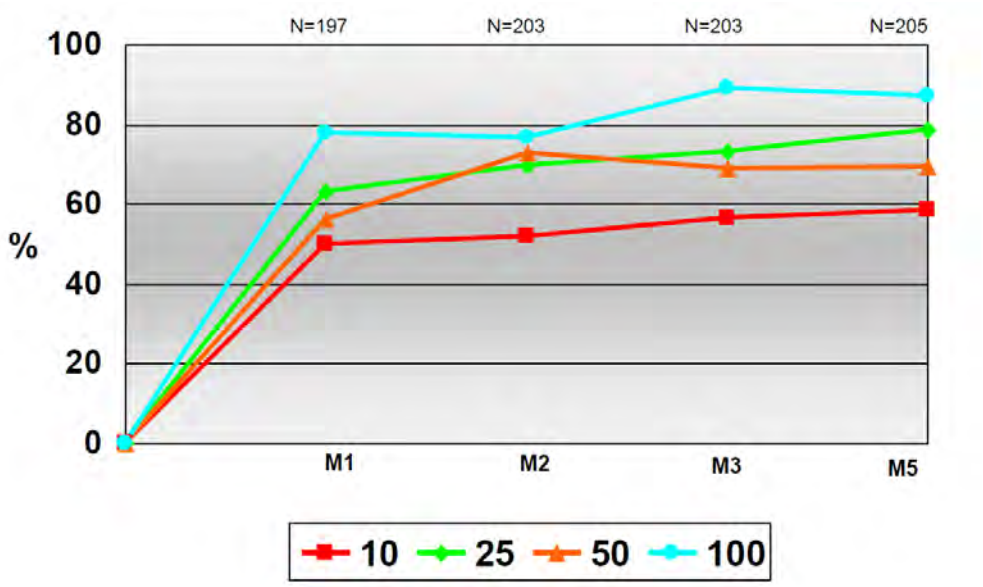
第 2 投与期に移行し、投与後 5 ヵ月時点（第 2 投与期 Day 113）のデータのある 205 例の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、全ての投与群で投与後 1 ヵ月時点（第 1 投与期 Day 28）から投与後 5 ヵ月時点まで減少し、改善効果は持続した。100 µg 群で最も減少量が大きく改善効果が認められ、50 及び 25 µg 群の減少量は同程度であった。10 µg 群もほとんどの被験者で平均夜間排尿回数は投与後 1 ヵ月時点より減少し、投与後 5 ヵ月時点まで減少は持続した。



M1：投与後 1 ヵ月時点（Month 1、Day 28：第 1 投与期）、M2：投与後 2 ヵ月時点（Month 2、Day 29：第 2 投与期）、M3：投与後 3 ヵ月時点（Month 3、Day 57）、M5：投与後 5 ヵ月時点（Month 5、Day 113）
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Figure 14 から引用

図 2.7.6.11-6 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（OC 解析対象集団）：第 1 投与期及び第 2 投与期

33%反応例の割合も、全ての投与群で投与後 1 ヵ月時点（第 1 投与期 Day 28）から増加し、投与後 5 ヵ月時点まで増加し、改善効果は持続した。投与後 2 ヵ月時点の 33%反応例の割合は、100、50 及び 25 µg 群で同程度であった。



M1：投与後 1 ヵ月時点（Month 1、Day 28：第 1 投与期）、M2：投与後 2 ヵ月時点（Month 2、Day 29：第 2 投与期）、M3：投与後 3 ヵ月時点（Month 3、Day 57）、M5：投与後 5 ヵ月時点（Month 5、Day 113）
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Figure 15 から引用

図 2.7.6.11-7 33%反応例の割合（OC 解析対象集団）：第 1 投与期及び第 2 投与期

OC 解析対象集団を用いて、10 µg 群と他の投与群を比較した結果、100 µg 群の投与後 1、2、3 及び 5 ヵ月時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量及び 33%反応例の割合は、10 µg 群と比べて統計学的に有意に改善した。

11.2.5　安全性の結果

11.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が 1 回以上投与され、かつ安全性評価が 1 回以上行われた被験者である第 1 投与期の 799 例、第 2 投与期の 665 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、第 1 投与期では 100 µg 群 160 例、50 µg 群 158 例、25 µg 群 158 例、10 µg 群 163 例及びプラセボ群 160 例、第 2 投与期では 100 µg 群 127 例、50 µg 群 132 例、25 µg 群 135 例、10 µg 群 135 例、プラセボ/100 µg 群 34 例、プラセボ/50 µg 群 34 例、プラセボ/25 µg 群 37 例、プラセボ/10 µg 群 31 例であった。

第 1 投与期では治験薬を 1 日 1 回 4 週間、第 2 投与期では 1 日 1 回 1～6 ヵ月間、計 7 ヵ月間投与した。第 1 投与期で 4 週間投与された被験者は、100 µg 群 84%（135/160 例）、50 µg 群 87%（138/158 例）、25 µg 群 94%（148/158 例）、10 µg 群 88%（144/163 例）、プラセボ群 91%（145/160 例）であった。

第 2 投与期では、投与期間 1～3 ヵ月（平均 1.7 ヵ月、範囲 0.1～3.0 ヵ月）が 46%（303/665 例）、投与期間 3～6 ヵ月（平均 4.7 ヵ月、範囲 3.0～6.0 ヵ月）が 46%（308/665 例）、投与期間 6～9 ヵ月（平均 6.3 ヵ月、範囲 6.0～6.9 ヵ月）が 8%（51/665 例）であった。

11.2.5.2　有害事象

第 1 投与期の有害事象の概要を表 2.7.6.11-22、第 2 投与期の有害事象の概要を表 2.7.6.11-23、第 1 投与期に発現率 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.11-24、第 2 投与期に発現率 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.11-25 に示した。

第 1 投与期で、有害事象の発現率は 100 µg 群 69%（110/160 例）、50 µg 群 65%（103/158 例）、25 µg 群 62%（98/158 例）、10 µg 群 61%（100/163 例）、プラセボ群 59%（94/160 例）に発現した。副作用の発現率は、100 µg 群 50%（80/160 例）、50 µg 群 46%（73/158 例）、25 µg 群 39%（61/158 例）、10 µg 群 38%（62/163 例）、プラセボ群 39%（62/160 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、50 µg 群 1%（2/158 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。

表 2.7.6.11-22 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

	プラセボ N=160	10 µg N=163	25 µg N=158	50 µg N=158	100 µg N=160
有害事象	94 (59%)	100 (61%)	98 (62%)	103 (65%)	110 (69%)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	0
中止に至った有害事象	8 (5%)[a]	6 (4%)	2 (1%)[b]	13 (8%)[b]	13 (8%)[b]
高度の有害事象	4 (3%)	8 (5%)	5 (3%)	13 (8%)	7 (4%)
副作用	62 (39%)	62 (38%)	61 (39%)	73 (46%)	80 (50%)

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
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
a：プラセボ群の 3 例は第 2 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠投与開始後直ちに中止した（プラセボ/50 µg 群 2 例：便秘、低ナトリウム血症、プラセボ/100 µg 群 1 例：疲労及び頭痛）。これらの 3 例は第 1 投与期の中止例として本表に含まれていない。
b：1 例が第 1 投与期及び第 2 投与期の中止例として含まれたため、第 1 投与期の中止例から除外した。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 36 から引用

第 2 投与期で、有害事象の発現率は、100 μg 群 79%（100/127 例）、50 μg 群 70%（92/132 例）、25 μg 群 70%（95/135 例）、10 μg 群 70%（95/135 例）、プラセボ/100 μg 群 82%（28/34 例）、プラセボ/50 μg 群 74%（25/34 例）、プラセボ/25 μg 群 73%（27/37 例）、プラセボ/10 μg 群 65%（20/31 例）であった。副作用の発現率は、100 μg 群 54%（68/127 例）、50 μg 群 44%（58/132 例）、25 μg 群 44%（59/135 例）、10 μg 群 47%（64/135 例）、プラセボ/100 μg 群 53%（18/34 例）、プラセボ/50 μg 群 44%（15/34 例）、プラセボ/25 μg 群 43%（16/37 例）、プラセボ/10 μg 群 32%（10/31 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、100 μg 群 2%（2/127 例）、25 μg 群 1%（1/135 例）、10 μg 群 2%（3/135 例）、プラセボ/100 μg 群 6%（2/34 例）、プラセボ/50 μg 群 6%（2/34 例）であった。中止に至った有害事象の発現率はプラセボ/100 μg 群が最も高く 15%（5/34 例）であった。

表 2.7.6.11-23 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

	10 μg N=135	25 μg N=135	50 μg N=132	100 μg N=127	P/10 μg N=31	P/25 μg N=37	P/50 μg N=34	P/100 μg N=34
有害事象	95 (70%)	95 (70%)	92 (70%)	100 (79%)	20 (65%)	27 (73%)	25 (74%)	28 (82%)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (2%)	1 (1%)	0	2 (2%)	0	0	2 (6%)	2 (6%)
中止に至った有害事象	3 (2%)	3 (2%)	2 (2%)	4 (3%)	1 (3%)	2 (5%)	2 (6%)	5 (15%)
高度の有害事象	7 (5%)	4 (3%)	9 (7%)	5 (4%)	1 (3%)	3 (8%)	2 (6%)	1 (3%)
副作用	64 (47%)	59 (44%)	58 (44%)	68 (54%)	10 (32%)	16 (43%)	15 (44%)	18 (53%)

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
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 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 39 から引用

第 1 投与期で発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では「胃腸障害」であった。最も発現率が高かった基本語（PT）別の有害事象は、全ての投与群で口内乾燥であり、その発現率は 31～34%と投与群間で同程度だった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 群に発現したほとんどの有害事象は、プラセボ群と同程度の発現率であった。デスモプレシン口腔内崩壊錠群のいずれかで 5%以上に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上の被験者に認められた有害事象は、悪心、下痢、浮動性めまい、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少であった。

表 2.7.6.11-24発現率 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

MedDRA PT	プラセボ N=160	10 µg N=163	25 µg N=158	50 µg N=158	100 µg N=160
有害事象	94 (59%)	100 (61%)	98 (62%)	103 (65%)	110 (69%)
口内乾燥	53 (33%)	53 (33%)	50 (32%)	54 (34%)	49 (31%)
頭痛	11 (7%)	13 (8%)	6 (4%)	15 (9%)	14 (9%)
悪心	1 (1%)	4 (2%)	4 (3%)	9 (6%)	10 (6%)
下痢	3 (2%)	5 (3%)	6 (4%)	9 (6%)	3 (2%)
浮動性めまい	1 (1%)	7 (4%)	3 (2%)	8 (5%)	6 (4%)
低ナトリウム血症	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	8 (5%)	11 (7%)
疲労	4 (3%)	6 (4%)	1 (1%)	4 (3%)	3 (2%)
血中ナトリウム減少	1 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	9 (6%)
便秘	4 (3%)	2 (1%)	5 (3%)	2 (1%)	2 (1%)
鼻咽頭炎	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	4 (3%)
筋痙縮	2 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	3 (2%)	4 (3%)
不眠症	1 (1%)	4 (2%)	1 (1%)	4 (3%)	4 (3%)
咳嗽	1 (1%)	1 (1%)	3 (2%)	0	5 (3%)
副鼻腔炎	1 (1%)	5 (3%)	0	1 (1%)	2 (1%)
胃不快感	0	5 (3%)	1 (1%)	0	2 (1%)
血圧上昇	3 (2%)	4 (2%)	0	0	1 (1%)
咽喉頭疼痛	2 (1%)	4 (2%)	0	2 (1%)	0

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 37 から引用

第 2 投与期で発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「胃腸障害」であった。最も発現率が高かった PT 別の有害事象は、全ての投与群で口内乾燥であった。その発現率は 35～42%であり投与群間で同程度だった。次いで、頭痛、下痢の発現率が高かった。

第 1 投与期及び第 2 投与期ともにデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与された被験者に発現したほとんどの有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。第 1 投与期にプラセボ、第 2 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与された被験者に発現した有害事象のうち、発現率の高い有害事象もあったが、主に各群の被験者数が少なかったことによるものであった。

表 2.7.6.11-25 発現率 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

MedDRA PT	10 μg N=135	25 μg N=135	50 μg N=132	100 μg N=127	P/10 μg N=31	P/25 μg N=37	P/50 μg N=34	P/100 μg N=34
有害事象	95 (70%)	95 (70%)	92 (70%)	100 (79%)	20 (65%)	27 (73%)	25 (74%)	28 (82%)
口内乾燥	56 (41%)	47 (35%)	46 (35%)	47 (37%)	13 (42%)	14 (38%)	13 (38%)	13 (38%)
頭痛	10 (7%)	11 (8%)	13 (10%)	12 (9%)	1 (3%)	3 (8%)	2 (6%)	2 (6%)
下痢	6 (4%)	7 (5%)	10 (8%)	4 (3%)	0	2 (5%)	3 (9%)	1 (3%)
鼻咽頭炎	7 (5%)	4 (3%)	5 (4%)	7 (6%)	1 (3%)	2 (5%)	0	2 (6%)
上気道感染	5 (4%)	4 (3%)	3 (2%)	5 (4%)	1 (3%)	2 (5%)	1 (3%)	3 (9%)
悪心	3 (2%)	6 (4%)	5 (4%)	5 (4%)	0	0	2 (6%)	0
便秘	2 (1%)	5 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
低ナトリウム血症	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	7 (6%)	0	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)
上腹部痛	2 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	3 (2%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	0
高血圧	2 (1%)	2 (1%)	2 (2%)	3 (2%)	0	2 (5%)	0	0
疼痛	1 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	2 (2%)	0	1 (3%)	2 (6%)	0
消化不良	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	0	1 (3%)	3 (9%)	0
尿路感染	1 (1%)	0	3 (2%)	3 (2%)	2 (6%)	1 (3%)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (3%)	0	2 (6%)
頻尿	2 (1%)	0	1 (1%)	2 (2%)	0	0	2 (6%)	0
うつ病	0	1 (1%)	0	0	2 (6%)	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 40 から引用

第 2 投与期の有害事象の発現率 62%、発現件数 982 件であり、第 1 投与期の発現率 72%及び発現件数 1347 件から減少した。

第 1 投与期では、重症度が高度の有害事象は 37 例 45 件認められ、そのうち 2 例以上に発現した高度の有害事象は、口内乾燥が 50 μg 群 5 例、100 μg 群、25 及びプラセボ群各 2 例、10 μg 群 1 例の計 12 例、高度の血中ナトリウム減少が 100 μg 群 3 例、50 μg 群 1 例の計 4 例、高度の血中クロール減少が 100 μg 群の 2 例、高度の低ナトリウム血症が 100 及び 50 μg 群各 1 例の計 2 例に認められた。その他の高度の有害事象は全ての投与群を通して 1 例のみに発現した［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］。

第 2 投与期では、重症度が高度の有害事象は 32 例 38 件認められ、そのうち 2 例以上に発現した高度の有害事象は、口内乾燥が 50 μg 群 5 例、100、25 及び 10 μg 群各 2 例、プラセボ/25 μg 群 1 例の計 12 例に認められた。その他の高度の有害事象は全ての投与群を通して 1 例のみに発現した。

11.2.5.3 副作用

第 1 投与期に発現率 1%以上であった副作用を表 2.7.6.11-26、第 2 投与期に 2 例以上に発現した副作用を表 2.7.6.11-27 に示した。

第 1 投与期で発現率の高かった副作用は SOC 別では「胃腸障害」であった。最も発現率が高かった PT 別の副作用は、全ての投与群で口内乾燥であり、発現率は 28～32%で投与群間で同程度であった。その他に、いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用は、頭痛、低ナトリウム血症、浮動性めまい、悪心、血中ナトリウム減少、下痢及び血圧上昇であった。

表 2.7.6.11-26 発現率 1%以上の副作用（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

MedDRA	プラセボ	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
PT	N=160	N=163	N=158	N=158	N=160
副作用	62 (39%)	62 (38%)	61 (39%)	73 (46%)	80 (50%)
口内乾燥	49 (31%)	46 (28%)	45 (28%)	50 (32%)	47 (29%)
頭痛	7 (4%)	5 (3%)	3 (2%)	9 (6%)	9 (6%)
低ナトリウム血症	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	8 (5%)	11 (7%)
浮動性めまい	1 (1%)	3 (2%)	3 (2%)	8 (5%)	4 (3%)
悪心	0	2 (1%)	3 (2%)	6 (4%)	7 (4%)
血中ナトリウム減少	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	9 (6%)
下痢	1 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	1 (1%)
疲労	2 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)	2 (1%)
便秘	2 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0
末梢性浮腫	0	1 (1%)	0	2 (1%)	2 (1%)
血圧上昇	2 (1%)	3 (2%)	0	0	0
頻尿	1 (1%)	2 (1%)	0	0	2 (1%)
腹部不快感	0	0	0	1 (1%)	2 (1%)
潮紅	0	0	0	2 (1%)	1 (1%)
鼓腸	0	0	0	0	2 (1%)
口唇乾燥	0	2 (1%)	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0	2 (1%)
多汗症	0	2 (1%)	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
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 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 38 から引用

第 2 投与期で発現率の高かった副作用は SOC 別では「胃腸障害」であった。最も発現率が高かった PT 別の副作用は、全ての投与群で口内乾燥であり、その発現率は 29～38%であった。

表 2.7.6.11-272 例以上に発現した副作用（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

MedDRA PT	10 μg N=135	25 μg N=135	50 μg N=132	100 μg N=127	P/10 μg N=31	P/25 μg N=37	P/50 μg N=34	P/100 μg N=34
副作用	64 (47%)	59 (44%)	58 (44%)	68 (54%)	10 (32%)	16 (43%)	15 (44%)	18 (53%)
口内乾燥	49 (36%)	42 (31%)	44 (33%)	45 (35%)	9 (29%)	13 (35%)	11 (32%)	13 (38%)
頭痛	4 (3%)	5 (4%)	7 (5%)	5 (4%)	1 (3%)	2 (5%)	2 (6%)	2 (6%)
低ナトリウム血症	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	7 (6%)	0	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)
浮動性めまい	2 (1%)	4 (3%)	5 (4%)	2 (2%)	0	1 (3%)	1 (3%)	0
下痢	2 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	1 (1%)	0	0	2 (6%)	1 (3%)
悪心	2 (1%)	2 (1%)	2 (2%)	3 (2%)	0	0	1 (3%)	0
血中ナトリウム減少	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	5 (4%)	0	0	0	0
便秘	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0	1 (3%)	0	0	1 (3%)
疲労	3 (2%)	0	2 (2%)	0	1 (3%)	0	0	0
頻尿	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	0	2 (6%)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (2%)	2 (2%)	0	0	0	0
不眠症	1 (1%)	0	1 (1%)	2 (2%)	0	0	0	0
尿意切迫	0	1 (%)	0	2 (2%)	0	0	1 (3%)	0
潮紅	0	0	2 (2%)	1 (1%)	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	2 (2%)	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	2 (2%)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
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 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 41 から引用

11.2.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

第 1 投与期の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.11-28、第 2 投与期の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.11-29 に示した。

第 1 投与期では、重篤な有害事象が計 6 例に発現し、50 μg 群では転移及び喘息が各 1 例、25 μg 群では筋肉痛が 1 例、10 μg 群では憩室炎及び心房細動が各 1 例、プラセボ群では前立腺癌が各 1 例に認められ、100 μg 群では重篤な有害事象は認められなかった。重症度は前立腺癌及び筋肉痛を除き高度であった。治験薬との因果関係は全て否定された。

表 2.7.6.11-28 重篤な有害事象一覧：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
プラセボ	[redacted]	男	7[redacted]	前立腺癌	中等度	9	中止		未回復	なし
10 µg	[redacted]	男	5[redacted]	憩室炎	高度	11	継続		未回復	なし
	[redacted]	男	7[redacted]	心房細動	高度	29	継続		回復	なし
25 µg	[redacted]	男	4[redacted]	筋肉痛	中等度	18	継続		回復	なし
50 µg	[redacted]	女	6[redacted]	転移	高度	9	中止		未回復	なし
	[redacted]	女	5[redacted]	喘息	高度	32	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 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］EOT Part I Appendix16.1.7.12、16.1.7.4 から引用

第 2 投与期では、重篤な有害事象が計 10 例に発現し、100 µg 群に膀胱癌、蜂巣炎及び上気道感染、50 µg 群に喘息、25 µg 群に筋肉痛及び虫垂炎、10 µg 群に心筋梗塞、肺腺扁平上皮癌、肺炎及び心房細動、プラセボ/100 µg 群に前立腺癌及びうっ血性心不全、プラセボ/50 µg 群に出血性十二指腸潰瘍及び膝関節形成が各 1 例に認められた。重症度は 100 µg 群に認められた軽度の上気道感染を除き、中等度又は高度であった。プラセボ/100 µg 群に認められたうっ血性心不全については、治験薬との因果関係は否定されなかったが、投与中止後に回復した。

表 2.7.6.11-29 重篤な有害事象一覧：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
10 µg	[redacted]	男	6[redacted]	心筋梗塞	高度	50	中止		回復後遺症	なし
	[redacted]	男	7[redacted]	肺腺扁平上皮癌	高度	66	中止		未回復	なし
	[redacted]	女	6[redacted]	肺炎	中等度	104	変更		回復	なし
	[redacted]	男	7[redacted]	心房細動	高度	29	継続		回復	なし
25 µg	[redacted]	男	4[redacted]	筋肉痛	中等度	18	継続		回復	なし
	[redacted]	女	2[redacted]	虫垂炎	高度	49	変更		回復	なし
50 µg	[redacted]	女	5[redacted]	喘息	高度	32	継続		回復	なし
100 µg	[redacted]	男	7[redacted]	膀胱癌	中等度	68	中止		未回復	なし
	[redacted]	女	7[redacted]	蜂巣炎	高度	60	変更		回復	なし
	[redacted]	女	5[redacted]	上気道感染	軽度	113	継続		回復	なし
P/50 µg	[redacted]	男	5[redacted]	出血性十二指腸潰瘍	高度	76	変更		回復	なし
	[redacted]	男	6[redacted]	膝関節形成	中等度	137	継続		回復	なし
P/100 µg	[redacted]	男	5[redacted]	前立腺癌	中等度	31	中止		未回復	なし
	[redacted]	男	8[redacted]	うっ血性心不全	高度	12	中止		回復	あり

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 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］EOT Part II Appendix 16.1.7.4 から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

第 1 投与期に 2 例以上に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.6.11-30、第 2 投与期に 2 例以上に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.6.11-31 に示した。

第 1 投与期では、中止に至った有害事象として、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少が最も多く、低ナトリウム血症は 100 µg 群 3 例、50 µg 群 6 例及びプラセボ群 1 例の計 10 例、血中ナトリウム減少は 100 µg 群 5 例、50 µg 群 3 例及びプラセボ群 1 例の計 9 例に認められた。次いで、悪心及び頭痛が各 6 例、口内乾燥及び浮動性めまいが各 4 例、疲労が 3 例、嘔吐及び不眠症が各 2 例に認められた。100 及び 50 µg 群の中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.6.11-30 2 例以上に発現した中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

MedDRA	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
PT	N=160	N=163	N=158	N=158	N=160
中止に至った有害事象	8 (5%)[a]	6 (4%)	2 (1%)[b]	13 (8%)[b]	13 (8%)[b]
血中ナトリウム減少	1 (1%)	0	0	3 (2%)	5 (3%)[b]
低ナトリウム血症	1 (1%)	0	0	6 (4%)	3 (2%)
悪心	0	0	1 (1%)	2 (1%)	3 (2%)
頭痛	2 (1%)	0	0	1 (1%)	3 (2%)
口内乾燥	1 (1%)	0	0	3 (2%)	0
浮動性めまい	0	1 (1%)	0	2 (1%)	1 (1%)
疲労	0	0	0	1 (1%)	2 (1%)
嘔吐	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)
不眠症	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0

MedDRA/J Ver.20.0
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
a：プラセボ群の 3 例は第 2 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠投与開始後直ちに中止した（プラセボ/50 µg 群 2 例：便秘、低ナトリウム血症、プラセボ/100 µg 群 1 例：疲労及び頭痛）。これらの 3 例は第 1 投与期の中止例として本表に含まれていない。
b：1 例が第 1 投与期及び第 2 投与期の中止例として含まれたため、第 1 投与期の中止例から除外した。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 45 から引用

第 2 投与期では、中止に至った有害事象として、低ナトリウム血症が最も多く、100、25 µg 群、プラセボ/50 µg 群及びプラセボ/25 µg 群各 1 例の計 4 例に認められた。次いで、口内乾燥が 50、10 µg 群及びプラセボ/100 µg 群各 1 例の計 3 例、便秘がプラセボ/100 µg 群及びプラセボ/50 µg 群各 1 例の計 2 例、頭痛がプラセボ/100 µg 群及びプラセボ/25 µg 群各 1 例の計 2 例に認められた。

表 2.7.6.11-31 2 例以上に発現した中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

MedDRA PT	10 μg N=135	25 μg N=135	50 μg N=132	100 μg N=127	P/10 μg N=31	P/25 μg N=37	P/50 μg N=34	P/100 μg N=34
中止に至った有害事象	3 (2%)	3 (2%)	2 (2%)	4 (3%)	1 (3%)	2 (5%)	2 (6%)	5 (15%)
低ナトリウム血症	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0	1 (3%)	1 (3%)	0
口内乾燥	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	0	0	1 (3%)
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	1 (3%)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (3%)	0	1 (3%)

MedDRA/J Ver.20.0
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
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 47 から引用

2. 低ナトリウム血症

第 1 投与期では、低ナトリウム血症は、100 μg 群 11 例、50 μg 群 8 例、25 μg 群 1 例、10 μg 群 1 例及びプラセボ群 3 例に有害事象として報告された。重症度は 100 及び 50 μg 群の各 1 例を除き中等度又は軽度であった。そのうち 100 μg 群 3 例、50 μg 群 6 例及びプラセボ群 1 例については、治験薬の投与を中止した。

血中ナトリウム減少は、100 μg 群 9 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。重症度は 100 μg 群 3 例及び 50 μg 群の 1 例を除き中等度又は軽度であった。そのうち 100 μg 群 5 例、50 μg 群 3 例及びプラセボ群 1 例については、治験薬の投与を中止した。

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 例に有害事象として報告された。重症度はプラセボ/25 μg 群の高度の 1 例及びプラセボ/50 μg 群の中等度の 1 例を除き、軽度であった。そのうち 100 μg 群、25 μg 群、プラセボ/50 μg 群及びプラセボ/25 μg 群の各 1 例については、治験薬の投与を中止した。

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、第 1 投与期にプラセボ、第 2 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与された被験者に血中ナトリウム減少は報告されなかった。発現した血中ナトリウム減少の重症度は軽度又は中等度であった。そのうち 100 μg 群の 1 例は治験薬の投与を中止した。

試験期間を通して、第 1 投与期の 10 μg 群の 1 例に発現した血中ナトリウム減少を除き、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、いずれも投与中止後又は投与終了後に回復した。低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率は、100 及び 50 μg 群の高用量群で高かった。また、長期投与による低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率の増加は認められなかった。

11.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

第 1 投与期及び第 2 投与期の血清 Na 値 125 mmol/L 未満の被験者一覧を表 2.7.6.11-32、第 1 投与期の血清 Na 値の分布を表 2.7.6.11-33、第 2 投与期の血清 Na 値の分布を表 2.7.6.11-34、年齢別血清 Na 値の分布を表 2.7.6.11-35、血清 Na 値の分布の経時的推移を表 2.7.6.11-36、性別血清 Na 値の分布を表 2.7.6.11-37 に示した。

第 1 投与期で、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となり、低ナトリウム血症と診断された被験者は 34 例（4%）であった。低ナトリウム血症の発現率は 25 µg 群、10 µg 群及びプラセボ群で同程度であった。血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者の割合は、100 µg 群で 11%（18/160 例）、50 µg 群で 7%（11/158 例）、25 µg 群 1%（2/158 例）、10 µg 群 1%（1/163 例）及びプラセボ群 1%（2/160 例）であった。年齢別にみると 65 歳未満では 1%（6/406 例）、65 歳以上で 7%（28/393 例）であった。そのうち、125 mmol/L 未満となった被験者は、100 及び 50 µg 群各 4 例、プラセボ群 1 例の計 9 例であり、当該 9 例の年齢は 50 µg 群の 2 例が 65 歳未満、その他の 7 例は 65 歳以上であった。

表 2.7.6.11-32 血清 Na 値 125 mmol/L 未満の被験者一覧（安全性解析対象集団）：（第 1 投与期及び第 2 投与期）

被験者番号	投与群	年齢/性別	ベースライン 血清 Na 値	血清 Na 値 最小値	Day[a]
[redacted]	プラセボ	7[redacted]歳/女性	137 mmol/L	121 mmol/L	4
[redacted]	50 µg	5[redacted]歳/女性	137 mmol/L	120 mmol/L	4
[redacted]	50 µg	5[redacted]歳/女性	133 mmol/L	124 mmol/L	5 (Day 4：125)[b]
[redacted]	50 µg	7[redacted]歳/女性	137 mmol/L	120 mmol/L	4
[redacted]	50 µg	7[redacted]歳/女性	139 mmol/L	123 mmol/L	4 及び 8
[redacted]	100 µg	8[redacted]歳/男性	137 mmol/L	122 mmol/L	8 (Day 4：126)[b]
[redacted]	100 µg	7[redacted]歳/女性	138 mmol/L	120 mmol/L	4
[redacted]	100 µg	7[redacted]歳/女性	135 mmol/L	121 mmol/L	4
[redacted]	100 µg	6[redacted]歳/男性	134 mmol/L	120 mmol/L	4
[redacted]	プラセボ/50 µg	8[redacted]歳/男性	139 mmol/L	124 mmol/L	8 (第 2 投与期)(Day 4：130)[b]

a：治験薬は一覧に記載した day の前夜に投与した。
b：. Day 4 の血清 Na 値（投与後 3 日）
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 52 から引用

第 2 投与期で、血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となり、低ナトリウム血症と診断された被験者は 17 例（3%）であった。低ナトリウム血症の発現率は低用量群と比べて 100 µg 群で高かった。血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者を年齢別にみると、65 歳未満では 1%（3/333 例）、65 歳以上で 4%（14/332 例）であった。第 2 投与期では、投与期間が長期であるにも関わらず、低ナトリウム血症の発現率は第 1 投与期と比べて低く、血清 Na 値の低下は投与初期に認められることが示唆された。

血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者の割合は、65 歳以上で年齢の増加に伴って増加し、最高年齢は 75 歳を上回っていた。第 1 投与期及び第 2 投与期を通して、低ナトリウム血症の発現率は、75 歳以下で 4%（26/690 例）、75 歳超で 17%であった。第 2 投与期の投与後 7 ヵ月時点で血清 Na 値を測定した 60 例全例ともに血清 Na 値は 135 mmol/L 以上であった。低ナトリウム血症発現の危険性は投与量及び年齢の増加に伴って増加することが明らかとなった。

血清 Na 値を性別でみると、女性では、130 mmol/L 未満となった被験者の割合は、投与量の増加に伴って増加し、低ナトリウム血症の危険性は投与量の増加に伴って増加したが、25 µg 以下の用量で 125 mmol/L 未満となった被験者はなかった。男性でも 130 mmol/L 未満となった被験者の割合は 100 µg 群で 9%、50 µg 群で 4%であった。125 mmol/L 未満となった被験者は、100 µg 群 2 例及び 50 µg 群 1 例は 65 歳以上であった。血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者の割合は男性と比べて女性が多く、女性は男性より感受性が高いことが示された。

表 2.7.6.11-33 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）：第 1 投与期

	プラセボ N=160	10 µg N=163	25 µg N=158	50 µg N=158	100 µg N=160
<130 mmol/L	2 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	11 (7.0%)	18 (11%)
<130～≥125 mmol/L	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	7 (4%)	14 (9%)
<125 mmol/L	1 (1%)	0	0	4 (3%)	4 (3%)

N ：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 49 から引用

表 2.7.6.11-34 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

	10 µg N=135	25 µg N=135	50 µg N=132	100 µg N=127	P/10 µg N=31	P/25 µg N=37	P/50 µg N=34	P/100 µg N=34
<130 mmol/L	1 (1%)	3 (2%)	2 (2%)	7 (6%)	0	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)
<130～≥125 mmol/L	1 (1%)	3 (2%)	2 (2%)	7 (6%)	0	1 (3%)	0	2 (6%)
<125 mmol/L	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0

N ：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 50 から引用

表 2.7.6.11-35 年齢別血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）：第 1 投与期及び第 2 投与期

	≤50 歳 N=151	51-55 歳 N=73	56-60 歳 N=106	61-65 歳 N=105	66-70 歳 N=140	71-75 歳 N=115	>75 歳 N=109
<130 mmol/L	0	4 (5%)	1 (1%)	2 (2%)	8 (6%)	11 (10%)	18 (17%)
<130～≥125 mmol/L	0	3 (4%)	0	2 (2%)	6 (4%)	9 (8%)	14 (13%)
<125 mmol/L	0	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (1%)	2 (2%)	4 (4%)

N ：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 51 から引用

表 2.7.6.11-36 血清 Na 値の分布の経時的推移（安全性解析対象集団）：第 2 投与期

	Day 4 (Day 32) N=558	Day 8 (Day 36) N=606	Day 15 (Day 43) N=634	Day 29 (Day 57) N=506	Day 57 (Day 85) N=447	Day 85 (Day 113) N=358	Day 113 (Day 141) N=275	Day 141 (Day 169) N=187	Day 169 (Day 197) N=60
≥135 mmol/L	523	558	592	476	426	343	266	181	60
130-134 mmol/L	29	41	38	27	19	11	9	6	0
125-129 mmol/L	6	6	4	3	2	4	0	0	0
<125 mmol/L	0	1	0	0	0	0	0	0	0

N ：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 53 から引用

表 2.7.6.11-37性別血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団）：第 1 投与期及び第 2 投与期

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
女性	N=67	N=76	N=67	N=80	N=73
<130 mmol/L (≥125 mmol/L)	1 (1%)	1 (1%)	4 (6%)	6 (8%)	9 (12%)
<125 mmol/L	1 (1%)	0	0	4 (5%)	2 (3%)
男性	N=93	N=87	N=91	N=78	N=87
<130 mmol/L (≥125 mmol/L)	0	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	8 (9%)
<125 mmol/L	0	0	0	1 (1%)	2 (2%)

各群の男女数は第 1 投与期の安全性解析対象集団（799 例）について示した。そのうち第 2 投与期の安全性解析対象集団は 665 例であった。
%：被験者の割合
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］Table 54 から引用

表 2.7.6.11-38 血清 Na 値 130 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移：第 1 投与期（1/2）

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	ベースライン		D 4		W 1		W 2		W 3		W 4					D 4	W 1	W 2	W 3	W 4
プラセボ	[redacted]	報告なし[a]	女	7[redacted]	137		121								(138)	D7								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	7[redacted]	133		132		133		130		133		131	128	D31							
10	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	8[redacted]	129	135	127		126		130				(129)	D22								
25	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	8[redacted]	140		135		129	132	130		132		132									
	[redacted]	報告なし[a]	男	7[redacted]	135		126		127		126		129		128									
50	[redacted]	低ナトリウム血症	女	5[redacted]	137		120								(135)	D8								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	7[redacted]	136		128								(136)	D8								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	5[redacted]	131	133	125	124	D5						(132)	D8								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	6[redacted]	137		127								(136)	D8								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	7[redacted]	137		120								(134)	D8								
	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	7[redacted]	140		132		126		125				(136)	D22								
	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	7[redacted]	139		123		123	D8					(133)	D12								
	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	6[redacted]	137		133		128		131		131		134					135				
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	6[redacted]	134		126		125						(136)	D15								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	5[redacted]	136		136		133		129	139	133		134									
	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	7[redacted]	138		(128)																	
100	[redacted]	報告なし[a]	男	7[redacted]	137		130		128	128	128		130		128									
	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	8[redacted]	141		132		128	128					(139)	D15								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	8[redacted]	138		140		129		130				(138)	D12								
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	5[redacted]	140		130	137	135		132		131		129					131	D31			
	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	7[redacted]	142		136		136		140		127		131									
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	5[redacted]	139		133		132		131		139		126									
	[redacted]	低ナトリウム血症	男	8[redacted]	138		135		138		128	128	130		130									
	[redacted]	低ナトリウム血症	男	8[redacted]	137		134		135		127	131	132		127									
	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	7[redacted]	136		137		134		136		129	138	136									
	[redacted]	報告なし[a]	女	6[redacted]	140		128		128		128		127		134									
	[redacted]	低ナトリウム血症	男	8[redacted]	137		126		122	D8					(119)	D10	134	D12						
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	7[redacted]	140		128	133							(139)	D8								
	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	7[redacted]	138		120								(118)	D5								
	[redacted]	報告なし[a]	男	6[redacted]	138		137		130		132		128		129									
	[redacted]	血中ナトリウム減少	女	7[redacted]	135										(121)	D4	132	D5	135	D17				
	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	6[redacted]	138				127	127	135		126		137									

表 2.7.6.11-38 血清 Na 値 130 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移：第 1 投与期（2/2）

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	ベースライン	D 4	W 1	W 2	W 3	W 4		D 4	W 1	W 2	W 3	W 4
	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	6[redacted]	134		120			(130)	8					
	[redacted]	低ナトリウム血症	男	7[redacted]	138	131	128	134	126							

D：Day、W：Week、（）：中止時、EoS のデータ
a：有害事象として低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の報告はなし。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］EOT Appendix 16.1.7.16 から引用

表 2.7.6.11-39 血清 Na 値 130 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移：第 2 投与期

投与群	被験者番号	有害事象名	性別	年齢	ベースライン	D 4		W 1		W 2		W 3	W 4		1 E D 4	2 E W 1		3 E W 2		4 E W 4		5 E		6 E	7 E	8 E	
10	[redacted]	低ナトリウム血症	男	7[redacted]	136			137		136		135	133		134	137		129		129		133		129			
25	[redacted]	低ナトリウム血症	女	8[redacted]	139	137		136		135		132	138		134	136		137		132		129		139	138		
	[redacted]	報告なし[a]	男	7[redacted]	135	126		127		126		129	128		127	129		129									
	[redacted]	報告なし[a]	女	6[redacted]	141	135		133		135		131	133		129	132		130		134		137		135	135		
50	[redacted]	報告なし[a]	女	7[redacted]	138	134		130		131		136	141		132	136		133		133		128	148	138	136	139	
	[redacted]	報告なし[a]	男	7[redacted]	136	134		131		131		134	136		132	130		128	130	135		132	129				
100	[redacted]	血中ナトリウム減少	男	7[redacted]	137	130		128	128	128		130	128		130	128		127		133							
	[redacted]	血中ナトリウム減少 低ナトリウム血症	女	5[redacted]	140	130	137	135		132		131	129		131	130		128		134							
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	5[redacted]	139	133		132		131		139	126		132	131		130	135	133		136		129	131	132	
	[redacted]	低ナトリウム血症	女	7[redacted]	140	130		135		138		141	132		129	139		144		142		139					
	[redacted]	低ナトリウム血症	男	8[redacted]	138	135		138		128	128	130	130		129	131		133		132		132					
	[redacted]	低ナトリウム血症	男	8[redacted]	137	134		135		127	131	132	127		129	135		131		130		127		135	132	127	134
	[redacted]	報告なし[a]	女	6[redacted]	140	128		128		128		127	134		129	128		135									
P/10	[redacted]	報告なし[a]	女	7[redacted]	133	132		133		130		133	131	128	134												
P/25	[redacted]	報告なし[a]	女	8[redacted]	137	139		139		138		138	138		138	138		139		126	131						
P/50	[redacted]	報告なし[a]	男	8[redacted]	139	135		140		141		136	138		130	124	135										
P/100	[redacted]	報告なし[a]	女	7[redacted]	140	139	139	139	137	139		138	137		128	135											
	[redacted]	報告なし[a]	女	7[redacted]	136	136		137		134		136	136		129	130											

P：プラセボ、D：Day、W：Week、（）：中止時、EoS のデータ
a：有害事象として低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少の報告はなし。
［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］EOT Appendix 16.1.7.22 から引用

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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。

11.2.6 結論

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、有効性及び安全性を検討した。第 2 投与期では、第 1 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した被験者に対しては同じ用量を継続投与し、プラセボを投与した被験者に対してはデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量のいずれかに無作為割付後にデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した。

第 1 投与期では、投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数は投与量の増加に伴って減少し、用量反応関係が認められた。デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群の投与後 4 週時点の平均夜間排尿回数はいずれもプラセボ群と比べて減少し、100 及び 50 μg 群で統計学的に有意であった。また、平均夜間排尿回数は投与後 1 週時点から減少し、投与後 4 週時点まで減少は持続した。投与後 4 週時点の 33%反応例の割合も投与量の増加に伴って増加し、100 μg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意であった。100 μg 群は主要評価項目 2 項目のいずれについても統計学的有意差を認めたことから、プラセボ群に対する優越性を示し、夜間頻尿に対する改善効果が示された。また、年齢を 65 歳以上及び 65 歳未満で層別解析した結果、いずれも 100 μg 群でプラセボ群に対して優越性を示した。

主要評価項目 2 項目を性別で検討した結果、女性では、100、50 及び 25 μg 群で統計学的有意差を認め、プラセボに対する優越性を示したことから、女性の夜間頻尿に対するデスモプレシン口腔内崩壊錠の最小有効用量は 25 μg と示唆された。一方、男性では、100 μg 群のみプラセボに対する優越性を示したことから、男性の最小有効用量は 100 μg と示唆された。副次評価項目の投与後 4 週時点の就眠後第一排尿までの平均時間及び平均夜間尿量は、100、50 及び 25 μg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に改善した。

第 2 投与期移行後も全ての投与群で第 1 投与期終了時から平均夜間排尿回数は更に減少し、第 2 投与期の投与開始から、投与後 6 ヵ月時点まで有効性は持続した。

本試験中、死亡例は認められなかった。他の重要な有害事象として、低ナトリウム血症は、第 1 投与期では 100 μg 群 11 例、50 μg 群 8 例、25 μg 群 1 例、10 μg 群 1 例及びプラセボ群 3 例に、血中ナトリウム減少は、100 μg 群 9 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。

試験期間を通して、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率は 100 及び 50 μg 群で高く、また、年齢別にみると 65 歳以上の発現率が高かったことから、投与量の増加及び加齢に伴って低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少発現の危険性が増加することが示された。また、デスモプレシン口腔内崩壊錠投与後の血清 Na 値の減少は、ほとんどが Day 4（投与後 3 日）までに認められたが、投与中止後又は投与終了後に速やかに回復した。また、長期投与による低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率の増加は認められなかった。性別でみると血清 Na 値が 130 mmol/L 未満となった被験者の割合は男性と比べて女性が多く、女性は男性より感受性が高いことが示された。

以上より、デスモプレシン口腔内崩壊錠は夜間頻尿患者に対して優れた改善効果を示し、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。

デスモプレシン口腔内崩壊錠の男性夜間頻尿患者に対する最小有効用量は 100 μg、女性夜間頻尿患者に対する最小有効用量は 25 μg であると考えられた。

11.2.7 参考文献

(1) Ferring Pharmaceuticals A/S. ‘NOCTUPUS – MALE’ Desmopressin (Minirin® Oral Treatment of Nocturia in Men. A phase III study, starting with an open label dose-titration followed by a one-week washout period. Thereafter a three-week period with double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group treatment with the optimal dose. Clinical Study Report.

(2) Ferring Pharmaceuticals A/S. ‘NOCTUPUS – FEMALE’ Desmopressin (Minirin®) Oral Treatment of Nocturia in Women. A phase III study, starting with an open label dose-titration followed by a one week washout period. Thereafter a three-week period with double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group treatment with the optimal dose. Clinical Study Report.

(3) Ferring Pharmaceuticals A/S. ‘NOCTUPUS’ Desmopressin (Minirin®) Oral Treatment of Nocturia in Adults. A Phase IIIB trial starting with screening week, an open label dose titration, one week of washout, and a three-week, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel study with optimal dose of treatment or placebo. Clinical Study Report.

(4) フェリング・ファーマ株式会社．2.7.6.4 デスモプレシン口腔内崩壊錠 240 μg とデスモプレシン錠 200 μg 2 錠の単回投与時の相対的生物学的利用率を検討する非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験．申請資料概要デスモプレシン酢酸塩水和物ミニリンメルト OD 錠 120 μg、同 240 μg. 2012 年 1 月（情報公開資料）

(5) フェリング・ファーマ株式会社．2.7.6.10 水負荷を行った非喫煙健康成人男性及び女性を対象に、3 用量のデスモプレシン口腔内崩壊錠を単回投与による抗利尿効果及び薬物動態を検討する第 I 相、クロスオーバー試験．申請資料概要デスモプレシン酢酸塩水和物ミニリンメルト OD 錠 120 μg、同 240 μg．2012 年 1 月（情報公開資料）

(6) フェリング・ファーマ株式会社．2.7.6.16 夜尿症患者におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）的検討．申請資料概要デスモプレシン酢酸塩水和物ミニリンメルト OD 錠 120 μg、同 240 μg．2012 年 1 月（情報公開資料）

12 国内第Ⅲ相試験［000131 試験：評価資料 5.3.5.2-1］

標題：夜間多尿による夜間頻尿の日本人患者を対象としたデスモプレシン口腔内崩壊錠（FE 992026）を長期投与した際における安全性及び忍容性を検討する多施設共同試験

12.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 夜間多尿による夜間頻尿の患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠を最長 1 年間長期投与した際の安全性及び忍容性を検討する 副次目的 • 夜間多尿による夜間頻尿の患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠を最長 1 年間長期投与した際の夜間排尿回数、就眠後第一排尿までの平均時間、平均夜間尿量及び夜間多尿指数を検討する • 夜間多尿による夜間頻尿の患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠を最長 1 年間長期投与した際の夜間頻尿特異的生活の質（N-QoL）質問票により評価される夜間頻尿に関連した生活の質（QOL）について検討する • デスモプレシン口腔内崩壊錠を最長 1 年間長期投与した際の不眠重症度指数により評価される主観的な睡眠の質について検討する • デスモプレシン口腔内崩壊錠を最長 1 年間長期投与した際の Hsu5 段階リッカート困窮度尺度により評価される困窮度の変化を検討する
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、比較試験 試験デザインの概要を図 2.7.6.12-1 に示した。 本試験は、000129 試験（女性被験者）又は 000130 試験（男性被験者）を完了した被験者を対象とした継続投与試験及び新たに本試験へ組み入れられる女性及び男性被験者を対象とした試験とした。新たな被験者の本試験への組み入れの必要性については継続的に確認した。本試験は、最低要件である 6 ヵ月間投与 300 例及び 1 年間投与 100 例を満たす被験者に本剤が投与された時点で終了することとした。

項目	内容
	全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による試験参加への同意を取得した。000129 試験又は 000130 試験から継続参加する被験者は、Visit 1b より開始し、最長 40 週間の治療期を含む試験とした。また、Visit 1b は 000129 試験及び 000130 試験の試験終了時（Visit 8）でもある。000130 試験から継続参加する男性被験者のうち、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 又はデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg が投与されていた被験者は、その無作為割付けを継続することとした。000130 試験でプラセボが投与された男性被験者は、二重盲検法に従って 1：1 の割合で再無作為割付けを行い、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 又はデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg のいずれかを投与することとした。000129 試験から継続参加する女性被験者はその無作為割付けを継続し、プラセボが投与された女性被験者はデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg に切替えて投与した。 新たに本試験に組み入れられた被験者（000129 試験又は 000130 試験に組み入れられていない被験者）は、Visit 1a より開始し、1 週間のライフスタイル変更期を経て、Visit 1b から始まる最長 52 週間治療期を含む試験とした。Visit 1a は、新たに本試験に組み入れられた被験者のスクリーニング期であり、適格と判断された被験者はライフスタイル変更（水分摂取制限、特に夕食後から翌朝までの夜間、及び就寝前に排尿し膀胱を空にする等）の指導が行われた。ライフスタイル変更は治験期間中、一貫して行った。被験者は 3 日間の排尿日誌を提供され、Visit 1b の直前に自宅で記入し、排尿（排尿時刻、排尿量、尿意切迫感・失禁の有無）及びその他の関連情報（就寝時刻及び起床時刻）を記録した。1 週間のライフスタイル変更期間中に治験薬は投与しなかった。Visit 1b で適格と判断された女性被験者に、デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg を、男性被験者にデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg を投与した。 Visit 1b 後、000129 試験又は 000130 試験から継続して参加する被験者は最長 40 週間、新たに本治験に組み入れられる被験者は最長 52 週間、毎晩、口腔内崩壊錠 1 錠を、睡眠をとるつもりで床につく約 1 時間前に服用するよう指導を行った。また、全ての被験者が規定 Visit 直前の連続する 3 日間 24 時間、排尿日誌を自宅で記入するよう指導を行った。被験者が試験期間中、一貫してライフスタイル変更（水分摂取制限や就寝前に排尿し膀胱を空にする等）を指導した。 デスモプレシン口腔内崩壊錠の治療が初めてとなる被験者（新たに本治験に組み入れられる被験者及び 000129 試験又は 000130 試験でプラセボ投与群であった被験者）は、3 日目、7 日目及び 14 日目に血清 Na 値を観察することとしたが、000130 試験全体が終了していない可能性があり、000130 試験から継続参加する男性被験者の盲検性を維持するため、全ての被験者において、これらの Visit で血清 Na 値を確認した。安全性上の理由から、血清 Na 値は 4 週目から治験終了時まで 4 週間ごとに検査した。 治療による QOL 及び日中の活動の変化を検討するため、被験者は試験期間中、規定 Visit で、N-QoL 質問票、不眠重症度指数、及び Hsu5 段階リッカート困窮度尺度に回答した。
対象	成人夜間頻尿患者 (1) 選択基準

項目	内容
	000129 試験又は 000130 試験に参加した被験者は以下の選択基準を満たすこととした： 1) 全ての 000131 試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 000129 試験又は 000130 試験を完了している患者 新たに本治験に組み入れられる被験者は以下の選択基準を満たすこととした： 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している患者 2) 20 歳以上の成人患者（同意取得時点） 3) Visit 1a 開始前の 6 ヵ月以上にわたり、夜間頻尿症状（少なくとも 1 晩あたり夜間排尿回数が 2 回以上）を有する患者 4) Visit 1b 直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、夜間排尿回数が 2 回以上（3 日間の平均）認められる患者 5) Visit 1b 直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、夜間多尿指数（夜間尿量／24 時間尿量の比率）が 33%以上で定義される夜間多尿の患者 6) Visit 1a 及び Visit 1b 時点で、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度で 2 点以上（ある程度感じる～非常に感じる）で定義される、夜間頻尿によって困っている患者 7) 試験期間中の避妊に対して同意を取得している患者 (2) 除外基準 000129 試験又は 000130 試験に参加した被験者は以下の除外基準に抵触しないこと： 1) 000129 試験又は 000130 試験の Visit 7 時点で、低ナトリウム血症を合併している患者（血清 Na 値＜135 mmol/L） 2) 000129 試験又は 000130 試験を中止／脱落した患者 新たに本治験に組み入れられる被験者で以下の除外基準に 1 つ以上抵触する被験者は、本治験に組み入れないこと： 1) 000129 試験又は 000130 試験で中止／脱落した患者 2) Visit 1b 直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、異常な低膀胱容量（最大排尿量＜150 mL）で定義される重大な排尿機能障害が認められる患者 3) 重大な閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有する、若しくはその既往を有する患者（睡眠時無呼吸の病歴がない者は、スクリーニング期間中に、一般的な診断に関する手順を用いて評価する） 4) 以下の泌尿器系疾患のいずれかを有する、若しくは既往を有する患者： • 間質性膀胱炎又は膀胱痛疾患

項目	内容
	• 膀胱出口部閉塞の有無にかかわらず、国際前立腺症状スコア（IPSS）8 点以上で定義される、中等度又は重度の良性前立腺肥大症が疑われ、かつ： • 尿流測定（ウロフロメーター）を実施し、最大尿流率＜5 mL/秒であった患者 若しくは • 尿閉が疑われる場合は、膀胱の超音波検査を実施し、残尿量＞150 mL であった患者 • 腹圧性尿失禁、若しくは混合型失禁（前病歴から腹圧性尿失禁が主要素となるもの） • 慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群 5) Visit 1a 開始前の 6 ヵ月以内に、膀胱出口部閉塞又は良性前立腺肥大症の外科的治療（経尿道切除術を含む）を受けた患者 6) 重症の過活動膀胱の症状が認められる患者： • Visit 1a 時点において、過活動膀胱症状質問票（OABSS）で 12 点以上 • Visit 1b 直前のライフスタイル変更期の終了時に記録する 3 日間の排尿日誌から、1 回以上の切迫性尿失禁の有無にかかわらず、24 時間の排尿回数が、平均 8 回を超え、かつ平均 1 回以上の尿意切迫感が認められる 7) Visit 1a 時点で、尿意切迫感又は尿失禁に関与する可能性のある泌尿器－生殖器系の合併症（症候性又は再発性尿路感染症、膀胱関連痛、症状発現のある膀胱・尿路結石など）を有する患者 8) Visit 1a 時点で、悪性腫瘍を合併している又は悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌は除く）の寛解状態が 5 年以下の患者 9) Visit 1a 時点で、泌尿器系の悪性腫瘍（例：膀胱癌）、下部尿路手術、骨盤放射線療法、又は新生物の合併又は既往を有する患者 10) Visit 1a 時点で、膀胱機能又は筋収縮に影響を及ぼす神経系疾患（例：多発性硬化症、パーキンソン病、脊椎損傷、二分脊椎）の既往を有する患者 11) Visit 1b 時点において、3 日間の排尿日誌より心因性又は習慣的多飲症（24 時間尿量が 2.8 L を超える）を合併する患者 12) Visit 1a 時点で、中枢性又は腎性尿崩症を合併している患者 13) Visit 1a 時点で、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を合併している患者 14) Visit 1a 又は Visit 1b 時点で、心不全を合併している患者、又はその疑いのある患者（BNP＞100 pg/mL） 15) Visit 1a 又は Visit 1b 時点で、コントロール不良の高血圧を合併している患者（収縮期血圧≧160 mmHg 又は拡 張期血圧≧100 mmHg） 16) Visit 1a 又は Visit 1b 時点で、コントロール不良の糖尿病を合併している患者〔HbA1c＞7.0%（NGSP）〕

項目	内容
	17) Visit 1a 時点で、低ナトリウム血症を合併している患者（血清 Na 値＜135 mmol/L）
	18) Visit 1a 又は Visit 1b 時点で、腎機能不全を合併している患者（血清クレアチニン値＞1.09mg/dL（男性）、＞0.82mg/dL（女性）、又は eGFR［糸球体ろ過量推算値］≦60 mL/min）
	19) Vsit 1a 又は Visit 1b 時点で、肝胆道疾患を合併している患者： • AST＞80 U/L（基準値上限の 2 倍）又は ALT＞90 U/L（基準値上限の 2 倍） 又は • 総ビリルビン値＞1.5 mg/dL
	20) Visit 1a 時点で、デスモプレシン口腔内崩壊錠に過敏症を有する、又はデスモプレシンによる夜間頻尿治療を受 けた、若しくはそれらの疑いがある患者
	21) （女性のみ）妊娠・授乳中又は試験期間中に妊娠を計画する患者。閉経前及び閉経前後の全ての女性に対し、妊娠検査を実施する。被験者より報告された最終月経日から 12 ヵ月を超えて無月経が続いている場合は閉経後の状態にあるという十分な証拠になり、妊娠検査は不要である。
	22) Visit 1a 時点で、アルコール乱用又は薬物乱用のある患者
	23) Visit 1a 時点で、規則正しい夜間の睡眠を妨げるおそれがある仕事又はライフスタイルの患者 （例：交代勤務従業員）
	24) Visit 1a 時点で、治験責任（分担）医師に治験への参加が適当でないと判断されたその他の疾患、検査所見の異常、精神状態、意思決定能力の欠如又は言語障害を有する患者
	25) 以下の併用禁止治療が必要な患者： • 現在、若しくは過去（スクリーニング前 3 ヵ月以内）に投与された他の治験薬 • スクリーニング前少なくとも 2 ヵ月以内に実施した不規則な電気刺激療法又は行動療法・ 膀胱訓練 • チアジド系利尿薬 • V2 受容体アンタゴニスト／アゴニスト薬 • ロペラミド（ロペミン®） • ボツリヌス毒素（非泌尿器系への使用は許容される）
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • 現在、若しくは過去（スクリーニング前 3 ヵ月以内）に投与された他の治験薬 • スクリーニング前少なくとも 2 ヵ月以内に実施した不規則な電気刺激療法又は行動療法・膀胱訓練 • チアジド系利尿薬

項目	内容
	• V_2受容体アンタゴニスト／アゴニスト薬 • ロペラミド（ロペミン®） • ボツリヌス毒素（非泌尿器系への使用は許容される） ループ利尿薬（例えば、フロセミド［ラシックス®、オイテンシン®］、トラセミド［ルプラック®］、エタクリン酸［*販売中止*］）及び他に分類される利尿薬（例えば、トリアムテレン［トリテレン®］、クロルタリドン［販売中止］、amiloride［日本未承認］、及びインダパミド［テナキシル®、ナトリックス®］）の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。 試験期間中は、夜間頻尿及び睡眠障害に対する新たな治療は開始しないこととした。
被験者数	目標被験者数：400 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 群（以下、50 μg 群）100 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 群（以下、25 μg 群）100 例 被験者数の設定根拠： 本治験は安全性及び忍容性を確認するための継続投与試験であり、デスモプレシン口腔内崩壊錠の製造販売承認を得る上で、日本の成人患者での長期投与における十分な臨床経験が得られるよう、少なくとも 6 ヵ月間、及び 1 年間、デスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した日本人患者で、適切な例数が得られるよう症例数の設定を行った。 第Ⅲ相試験（000129 試験及び 000130 試験）でデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与された例数を含む、全体で少なくとも 300 例は 6 ヵ月間、100 例は少なくとも 1 年間デスモプレシン口腔内崩壊錠を投与することとした。 6 ヵ月間デスモプレシン口腔内崩壊錠投与例数が少なくとも 300 例、及び 1 年間デスモプレシン口腔内崩壊錠投与例数として 100 例を確保するため、約 400 例の組み入れが必要と算出した。同等の男女比を求める PMDA からの要件を満たすため、3 ヵ月間の脱落率を 10%とし、少なくとも 190 例の女性被験者及び 190 例の男性被験者を本試験（000131 試験）へ組み入れることとした。 これらの被験者は、000129 試験（女性被験者）及び 000130 試験（男性被験者）から移行させることが望ましいが、脱落率や移行率によっては、新たな被験者の組入れも行うこととした。脱落率及び移行率は厳密にモニターし、必要に応じて新たな被験者（男性及び女性）の組入れも行った。
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg、25 μg
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 本試験では、低用量のデスモプレシン（25 及び 50 μg）を用いて、日本人男性及び女性被験者を対象として、最長 1 年間デスモプレシン口腔内崩壊錠を投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

項目	内容
	前相試験において、デスモプレシンは男性で 50 μg 用量まで、女性で 25 μg 用量が有効性及び安全性の観点から適切であると考えられた。本試験は国内第 III 相試験の 000129 試験及び 000130 試験（女性被験者はデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、男性被験者はデスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg 又は 50 μg が投与された）の継続投与試験とした。本試験で得られたデータは、日本人患者での夜間多尿による夜間頻尿の長期治療のための適切な推奨用量を決定する上で利用することとした。
投与期間	最長 52 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 該当せず 2) 副次評価項目 • 投与後 12、24、40 及び 52 週時点（Visit 7、10、14 及び 17）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（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12、24、40 及び 52 週時点（Visit 7、10、14 及び 17）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（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12、24、40 及び 52 週時点（Visit 7、10、14 及び 17）の平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12、24、40 及び 52 週時点（Visit 7、10、14 及び 17）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（3 日間の排尿日誌により評価） • 投与後 12、24、40 及び 52 週時点（Visit 7、10、14 及び 17）の N-QoL 質問票のベースラインからの変化 • 投与後 12、24、40 及び 52 週時点（Visit 7、10、14 及び 17）の不眠重症度指数のベースラインからの変化 • 投与後 12、24、40 及び 52 週時点（Visit 7、10、14 及び 17）の 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おけるベースラインからの変化 (2) 安全性（主要評価項目） • 有害事象の発現頻度及び重症度 • 臨床的に問題であると判断される臨床検査値及びバイタルサインの異常 • 血清 Na 値の測定による低ナトリウム血症の発現率及び重症度
評価スケジュール	表 2.7.6.12-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 1) Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団

項目	内容
	Visit 1b 時に本試験への組入れが適格と判断された全ての被験者は 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。 2) 最大の解析対象集団（FAS） FAS は 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（Visit 1b）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。本解析対象集団は有効性評価に用いた。 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） 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 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。 4) 安全性解析対象集団 安全性解析対象集団には、同意書に署名し、ベースライン後（Visit 1b ）に治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者を含めた。本解析対象集団は全ての安全性データの報告に用いた。 (2) 併合解析対象集団 1) 併合解析の ITT 解析対象集団 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）投与に基づき行った。 2) 併合解析の 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）に平均夜間排尿回数を少なくとも 1 回測定されている被験者、(2) 000131 試験に新たに組み入れられ、ベースライン後（Visit 1b）に平均夜間排尿回数を少なくとも 1 回測定さ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。本解析対象集団は併合有効性評価に用いた。 3) 併合解析の 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。 4) 併合解析の安全性解析対象集団 併合安全性解析対象集団は、000129 及び 000130 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者、同様に、000131 試験の安全性解析対象集団の全ての被験者を含めた。本解析対象集団は、000129、000130 及び 000131 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者の全ての併合安全性データの報告に用いた。

項目	内容
	なお、本試験では、000130 試験から 000131 試験へ継続する 25 μg 群及び 50 μg 群の一部の男性被験者に割付エラーが発生したため、各解析対象集団における有効性評価及び安全性評価で対象となる被験者の詳細については 2.2.2 項に詳述した。 (3) 有効性 1) 主要評価項目 該当せず 2) 副次評価項目 全ての有効性評価項目は記述統計量を用いて解析し、治療群、性別及び期間別に一覧表にした。有効性の解析は併合 FAS 及び PPS を用いた。 • Visit 7、Visit 10、Visit 14、及び Visit 17 時点の 3 日間の排尿日誌から評価される平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量 （排尿回数の平均は各 Visit 直前の連続する 3 日間 24 時間の平均より計算する）。 • Visit 7、Visit 10、Visit 14、及び Visit 17 時点の 3 日間の排尿日誌から評価される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 （就眠後第一排尿までの時間とは、本人が睡眠をとるつもりで床につき、就寝から最初の排尿又は夜間排尿がない場合は起床までの時間と定義される。就眠後第一排尿までの平均時間は各 Visit 直前の連続する 3 日間 24 時間から計算する）。 • Visit 7、Visit 10、Visit 14、及び Visit 17 時点の 3 日間の排尿日誌から評価される平均夜間尿量のベースラインからの変化量 （夜間尿量は最初の早朝排尿量も含まれる。平均夜間尿量は各 Visit 直前の連続する 3 日間 24 時間から計算する）。 • Visit 7、Visit 10、Visit 14、及び Visit 17 時点の 3 日間の排尿日誌から評価される平均夜間多尿指数のベースラインからの変化量 （平均夜間多尿指数は、3 日間の排尿日誌を用いて各 Visit 直前の連続する 3 日間 24 時間の排尿ごとの排尿量より評価する）。 • Visit 7、Visit 10、Visit 14、及び Visit 17 時点の N-QoL 質問票のベースラインからの変化 • Visit 7、Visit 10、Visit 14、及び Visit 17 時点の不眠重症度指数のベースラインからの変化 • Visit 7、Visit 10、Visit 14、及び Visit 17 時点の Hsu 5 段階リッカート困窮度尺度（Hsu, 2014）により評価される困窮度におけるベースラインからの変化 (4) 安全性（主要評価項目）

項目	内容
	安全性を有害事象、バイタルサイン、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び身体所見検査により評価した。全ての安全性及び忍容性評価は、治験中に治験薬を投与した被験者からなる安全性解析対象集団を用いて行った。また、安全性評価の解析は性別及び年齢層別（65 歳未満・65 歳以上）でも実施した。 欠測値は、有害事象の因果関係、重症度、重篤／非重篤、及び転帰は除き、欠測として処理した。ワーストケースのアプローチを用いた。例えば、因果関係が欠測である場合、その有害事象は治験薬と「因果関係あり（related）」とみなした。有害事象の重症度が欠測である場合、その有害事象は「重度」とみなした。発症日が欠測であった場合、投与初日であったとした。転帰が欠測であり、かつ転帰の判定日が記載されていない場合、この転帰は「持続中」とみなした。 データは、集計表及び一覧表の形式で提示した。カテゴリカル変数は、各カテゴリ内の被験者数と割合（%）を用いて治療別に集計した。割合（%）を算出する際の分母は、安全性解析対象集団の各治療群に含まれる総被験者数とした。連続変数は、被験者の数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を用いて治療別に集計した。 各被験者の個別データは全て、被験者ごと及び治療群に基づき、観察値（算出値があればそれも含め）として一覧表にした。 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての試験期間で実施した。安全性解析対象集団のデータは投与群ごとに集計した。標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mmol/L 以下、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を集計した。有害事象は、試験治療下の有害事象について集計した。
治験責任医師名	[redacted]他 計 56 名
実施医療機関	日本、[redacted]他 計 56 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2017 年 1 月 11 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2018 年 9 月 11 日

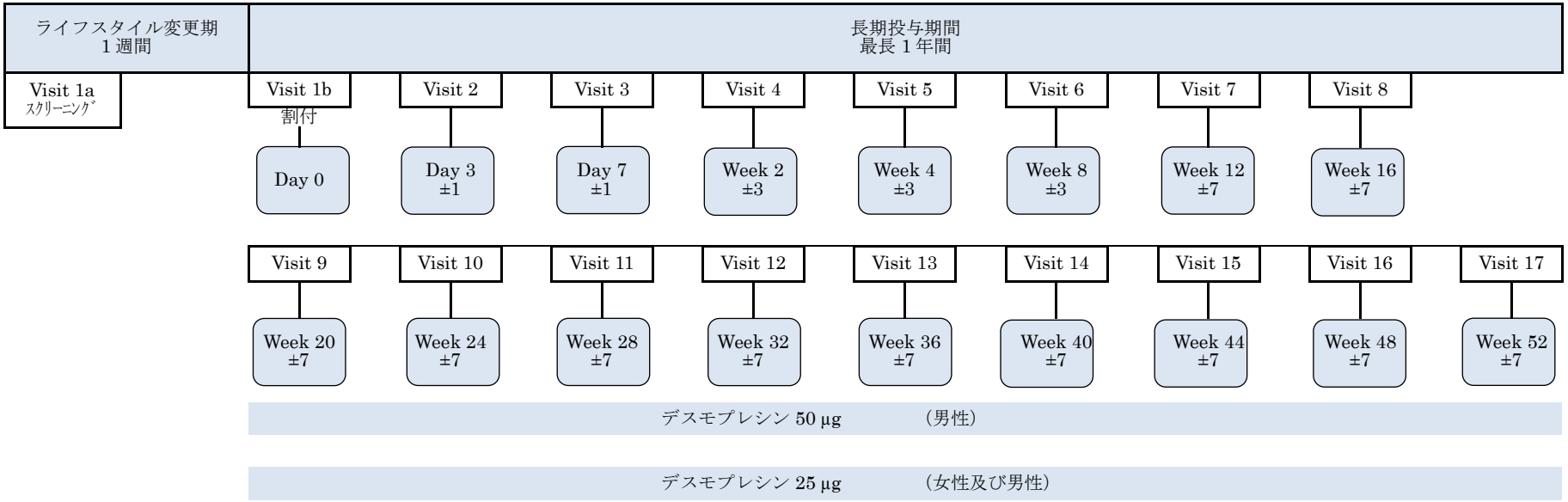
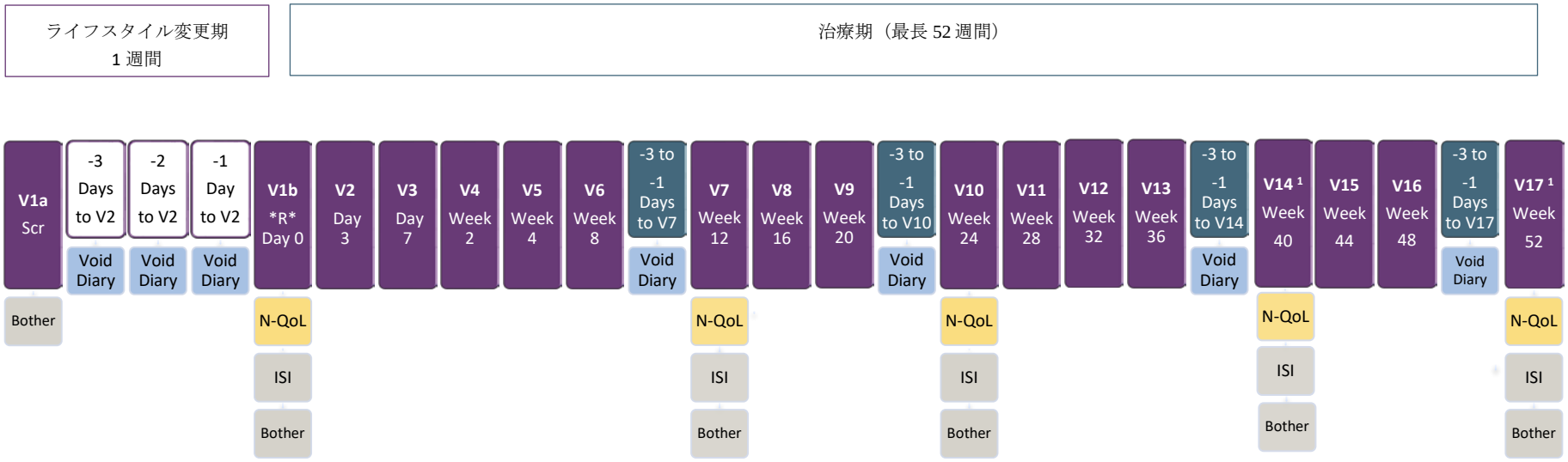


図 2.7.6.12-1 試験デザイン



1：Visit 14 は、000129 試験又は 000130 試験から継続参加する被験者の、Visit 17 は新たに本試験へ組み入れられた被験者の治験終了時である。

V：Visit
Scr：スクリーニング
R：割付け
Void Diary：排尿日誌
N-QoL：N-QoL 質問票
ISI：不眠重症度指数
Bother：Hsu5 段階リッカート困窮度尺度
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 5-2］から引用

図 2.7.6.12-2 被験者の記録による排尿日誌及び質問票

表 2.7.6.12-2 試験スケジュール

評価	スクリーニング		試験期間															
Visit (V)	V1a [I]	V1b [J]	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14 [L]	V15	V16	V17 [N]
Day (D)/Week (W) [A]	D−7±1	D0	D3±1	D7±1	W2±3	W4±3	W8±3	W12±7	W16±7	W20±7	W24±7	W28±7	W32±7	W36±7	W40±7	W44±7	W48±7	W52±7
同意取得	X	X [K]																
選択／除外基準	X	X																
ライフスタイル変更 [B]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
割付け		X																
治験薬の処方		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の服薬・残薬確認		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
被験者背景	X																	
病歴	X																	
身体的所見	X	X [K]													X [M]			X
体重	X	X [K]													X [M]			X
身長	X																	
血圧、脈拍 [C]	X	X [K]						X			X				X			X
心電図（ECG）	X																	
血液生化学的検査、 血液学的検査、 尿検査	X	X [K]						X			X				X			X
妊娠検査 [D]	X	X [K]													X [M]			X
睡眠時無呼吸の評価 [E]	X																	
血清 Na 値	X	X [K]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3 日間の排尿日誌の配布 [F]	X						X			X				X			X	
3 日間の排尿日誌の回収 [F, G]		X						X			X				X			X
N-QoL 質問票 [H]		X						X			X				X			X
不眠重症度指数 [H]		X						X			X				X			X
Hsu リッカート困窮度尺度 [H]	X	X						X			X				X			X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

A. 各 Visit の許容範囲（± 日）も示す。
B. 被験者にライフスタイルを変更するよう注意を促す。
C. 血圧、脈拍は、5 分間の安静後、座位にて測定する。
D. 全ての閉経前及び閉経前後の女性被験者に実施する。
E. 睡眠時無呼吸の既往歴がない場合は実施する
F. 被験者は規定の Visit の直前に自宅で連続 3 日間の排尿日誌を記録する。
G. 各 Visit 前に、3 日間の排尿日誌の使用を促すため、被験者へ連絡する。
H. 治験実施医療機関で記入する。患者報告アウトカム質問票は以下の順番で記入する：
1） N-QoL 質問票、 2） 不眠重症度指数、 3） 困窮度尺度
I. 新たに本試験に組み入れる被験者のみ（000129 試験又は 000130 試験に組み入れられていない被験者）
J. Visit 1b は 000129 試験及び 000130 試験の治験終了時（Visit 8）でもある。
K. Visit 1a で実施した被験者へは実施不要
L. 000129 試験又は 000130 試験から継続参加する被験者の治験終了時、又は中止／脱落時
M. 000129 試験又は 000130 試験から継続参加する被験者のみ実施
N. 新たに本試験に組み入れる被験者、及び新たに本試験に組み入れる被験者で本試験を中止／脱落する場合の治験終了時

［000131 試験：添付資料 5.3.5.2.-1 Table 5-2］から引用

12.2 結果の要約

12.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 に示した。

588 例がスクリーニングを実施し、85 例がスクリーニングから脱落したため、503 例が本長期投与試験に組み入れられた。そのうち、000129 試験から女性被験者 150 例、000130 試験から男性被験者 263 例が本試験に移行した。女性被験者 45 例、男性被験者 45 例が新たに本試験に組み入れられた。

その内訳は、50 μg 群 135 例、25 μg 群 283 例、25/50 μg 群 42 例、50/25 μg 群 43 例であった。445 例（88.5%）が試験を完了し、58 例（11.5%）が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象発現であった。

表 2.7.6.12-3 被験者の内訳

	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

12.2.2 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.12-4 に示した。

本試験は、000129 試験及び 000130 試験から継続した長期投与試験であることから、本試験に組み入れられた 503 例、000129 試験及び 000130 試験の被験者で長期投与に移行しなかった被験者からなる集団を対象とした併合解析を実施した。

また、000130 試験から長期投与へ移行時に割付けエラーが生じた男性被験者 85 例については、有効性の評価では、25/50 μg 群（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。

併合 FAS は、000129 試験、000130 試験でデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与された被験者、もしくは 000131 試験の新規被験者で、ベースライン後（Visit 1b）に少なくとも 1 回の平均夜間排尿回数の測定が行われている被験者で構成した。

- 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。

併合安全性解析対象集団は、ベースライン後（Visit 1b ）に治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者を含めた。

なお、安全性評価に際し、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、併合安全性解析対象集団から除外して評価した。加えて、割付エラーが生じた 85 例を含めた安全性も検討するため、さらに 2 種類の併合安全性解析対象集団についても評価した。

したがって、本剤の安全性を評価するため 3 種類の併合安全性解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 併合安全性解析対象集団 A：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）を除外した。
- 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 群として解析した。

併合安全性解析対象集団 A は以下のとおり構成した。

- プラセボ群 215 例：000129 試験及び 000130 試験でプラセボ群であった被験者

- 女性 25 μg 群 218 例：000129 試験、000131 試験で 25 μg を投与された女性被験者
- 男性 25 μg 群 119 例：000130 試験、000131 試験で 25 μg を投与された男性被験者。ただし、割付エラーの被験者は含まない。
- 25 μg 群 337 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 157 例：000130 試験、000131 試験で 50 μg を投与された男性被験者。ただし、割付エラーの被験者は含まない。
- 合計 494 例：併合安全性解析対象集団 A の対象被験者で、000129 試験、000130 試験、000131 試験で本剤を投与された被験者数。割付エラーの被験者は含まない。

併合安全性解析対象集団 B は以下のとおり構成した。

- プラセボ群 215 例：000129 試験及び 000130 試験でプラセボ群であった被験者
- 女性 25 μg 群 218 例：000129 試験、000131 試験で 25 μg を投与された女性被験者
- 男性 25 μg 群 161 例：000130 試験、000131 試験で 25 μg を投与された男性被験者。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を含む。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は含まない。
- 25 μg 群 379 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 200 例：000130 試験、000131 試験で 50 μg を投与された男性被験者。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を含む。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は含まない。
- 合計 579 例：併合安全性解析対象集団 B の対象被験者で、000129 試験、000130 試験、000131 試験で本剤を投与された被験者数

併合安全性解析対象集団 C は以下のとおり構成した。

- プラセボ群 215 例：000129 試験及び 000130 試験でプラセボ群であった被験者
- 女性 25 μg 群 218 例：000129 試験、000131 試験で 25 μg を投与された女性被験者
- 男性 25 μg 群 119 例：000130 試験、000131 試験で 25 μg を投与された男性被験者。ただし割付エラーの男性被験者は含まない。
- 25 μg 群 337 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 157 例：000130 試験、000131 試験で 50 μg を投与された男性被験者。ただし割付エラーの男性被験者は含まない。
- 25/50 μg 群 42 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 579 例：併合安全性解析対象集団 C の対象被験者で、000129 試験、000130 試験、000131 試験で本剤を投与された被験者数

表 2.7.6.12-4 解析対象集団

	プラセボ	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
ITT 解析対象集団		195	88	283	135	42	43	503
FAS		188	84	272	127	40	43	482
PP 解析対象集団		188	84	272	126	40	43	481
安全性解析対象集団		195	87	282	135	42	43	502
併合 ITT 解析対象集団	216	218	120	338	157	42	43	580
併合 FAS		130	71	201	104	40	43	388
併合 PP 解析対象集団		129	71	200	99	40	42	381
併合安全性解析対象集団 A	215	218	119	337	157	0	0	494
併合安全性解析対象集団 B	215	218	161	379	200	0	0	579
併合安全性解析対象集団 C	215	218	119	337	157	42	43	579

N：被験者数
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-3］から引用

12.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.12-5、ベースラインの排尿パラメータ、N-QoL スコア、不眠重症度指数及び Hsu5 段階リッカート困窮度尺度をそれぞれ表 2.7.6.12-6、表 2.7.6.12-7、表 2.7.6.12-8、表 2.7.6.12-9 に示した。

併合安全性解析対象集団は 579 例で構成され、性別の割合は、男性 62.3%及び女性 37.7%であった。平均年齢（平均値±SD）は 61.7±12.00 歳、65 歳以上が全体の 47.3%（274/579 例）であった。平均身長は 1.64 m、平均体重は 62.5 kg、平均 BMI は 23.2 kg/m^2 であった。人口統計学的データのいずれの項目も投与群間で差は認められなかった。併合 FAS におけるベースラインの平均夜間排尿回数は 2.46 回で、夜間排尿回数区分では、2 回が 52.1%で最も多かった。就眠後第一排尿までの平均時間は 154 分、平均夜間尿量は 689.5 mL であった。平均夜間多尿指数は 41.9%で、全例が夜間多尿指数区分 33%以上の夜間多尿に該当する被験者であった。平均 24 時間尿量は 1649.8 mL、尿失禁の平均回数は 0.017 回、尿意切迫感の平均回数は 0.052 回であった。ベースライン時の排尿パラメータの平均値、N-QoL スコア、不眠重症度指数、夜間頻尿に対する困窮度も、全ての投与群で同程度であった。合併症及び併用薬の使用についても、投与群間で特筆すべき差はなく、デスモプレシン口腔内崩壊錠の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなかった。

表 2.7.6.12-5 人口統計学的データ（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=215)	女性 25 µg (N=218)	男性 25 µg (N=119)	25 µg (N=337)	男性 50 µg (N=157)	25/50 µg (N=42)	50/25 µg (N=43)	合計 (N=579)
年齢 (歳)								
N	215	218	119	337	157	42	43	579
Mean	60.8	59.7	63.2	60.9	63.4	61.6	61.9	61.7
SD	12.98	11.75	13.15	12.36	11.59	12.06	10.13	12.00
年齢区分, N (%)								
<65 歳	115 (53.5)	134 (61.5)	53 (44.5)	187 (55.5)	71 (45.2)	24 (57.1)	23 (53.5)	305 (52.7)
≥65 歳	100 (46.5)	84 (38.5)	66 (55.5)	150 (44.5)	86 (54.8)	18 (42.9)	20 (46.5)	274 (47.3)
性別, N (%)								
女性	98 (45.6)	218 (100.0)		218 (64.7)				218 (37.7)
男性	117 (54.4)		119 (100.0)	119 (35.3)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	361 (62.3)
身長 (m)								
N	215	218	119	337	157	42	43	579
Mean	1.63	1.56	1.68	1.60	1.69	1.69	1.68	1.64
SD	0.085	0.056	0.055	0.079	0.059	0.074	0.058	0.084
体重 (kg)								
N	215	218	119	337	157	42	43	579
Mean	61.4	55.0	66.6	59.1	66.8	70.2	66.2	62.5
SD	11.38	10.38	10.82	11.89	10.37	10.48	9.60	11.95
BMI (kg/m^2)								
N	215	218	119	337	157	42	43	579
Mean	23.2	22.6	23.6	23.0	23.4	24.5	23.4	23.2
SD	3.54	4.18	3.30	3.92	3.14	2.88	2.87	3.60
民族, N (%)								
Not Hispanic or Latino	215 (100.0)	218 (100.0)	119 (100.0)	337 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	579 (100.0)
人種, N (%)								
Asian	215 (100.0)	218 (100.0)	119 (100.0)	337 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	579 (100.0)

N：被験者数
% ：被験者の割合
SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-4］から引用

表 2.7.6.12-6 ベースラインの排尿パラメータ（併合 FAS）（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)
計	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 2.7.6.12-6 ベースラインの排尿パラメータ（併合 FAS）（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)
計	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、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-5］から引用

表 2.7.6.12-7 ベースラインの N-QoL スコア（併合 FAS）

	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)
睡眠／活力							
Mean	68.8	78.5	72.2	73.0	75.5	73.9	72.9
SD	21.05	19.38	20.95	19.07	21.81	22.11	20.63
悩み／心配							
Mean	60.8	67.0	63.0	61.8	63.6	62.8	62.7
SD	23.71	21.63	23.13	20.42	22.20	21.71	22.10
全般的な日常生活の障害 (Q13)							
Mean	46.0	55.2	49.3	48.4	51.0	52.6	49.6
SD	25.63	25.12	25.77	25.58	29.60	26.38	26.13
総スコア							
Mean	64.9	72.9	67.7	67.4	69.6	68.5	67.9
SD	20.95	18.57	20.45	18.11	20.55	20.89	19.84

N：被験者数、%：被験者の割合、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-6］から引用

表 2.7.6.12-8 ベースラインの不眠重症度指数（併合 FAS）

	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)
睡眠に関する重症度指数							
Mean	7.4	6.4	7.1	6.8	7.0	6.8	7.0
SD	3.07	3.16	3.12	3.10	3.30	2.65	3.08
覚醒に関する重症度指数							
Mean	5.3	4.0	4.8	4.8	4.8	5.3	4.9
SD	2.85	2.85	2.91	2.54	2.82	2.60	2.77
総スコア							
Mean	12.7	10.4	11.9	11.6	11.8	12.1	11.8
SD	5.55	5.73	5.70	5.23	5.75	4.83	5.47
解釈 N (%)							
臨床的に重要でない不眠症 (0-7)	32 (24.6)	21 (29.6)	53 (26.4)	29 (27.9)	11 (27.5)	6 (14.0)	99 (25.5)
閾値以下の不眠症(8-14)	47 (36.2)	34 (47.9)	81 (40.3)	38 (36.5)	13 (32.5)	26 (60.5)	158 (40.7)
不眠症 (中等度) (15-21)	43 (33.1)	14 (19.7)	57 (28.4)	34 (32.7)	15 (37.5)	9 (20.9)	115 (29.6)
不眠症 (高度) (22-28)	8 (6.2)	2 (2.8)	10 (5.0)	3 (2.9)	1 (2.5)	2 (4.7)	16 (4.1)

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

表 2.7.6.12-9 ベースラインの Hsu5 段階リッカート困窮度尺度（併合 FAS）

	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)
夜間頻尿の困窮度							
Mean	2.7	2.6	2.7	2.7	2.6	2.7	2.7
SD	0.73	0.65	0.70	0.65	0.68	0.72	0.69

N：被験者数
SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-8］から引用

12.2.4 有効性の結果

12.2.4.1 主要評価項目

本試験の主要評価は、安全性評価であるため本項は該当なし。

12.2.4.2 副次評価項目

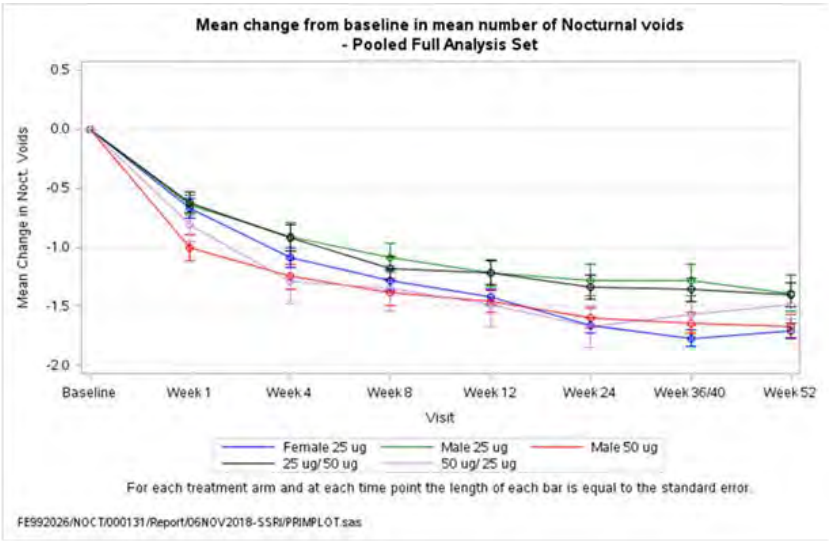
1. 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量

併合 FAS を対象とした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 2.7.6.12-10 及び図 2.7.6.12-3 に示した。

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）であり、デスモプレシン群では–0.75～–1.59 回であった。

性別にみると、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、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、50 µg 群–1.00～–1.67 回、25/50 µg 群–0.62～–1.40 回、50/25 µg 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。性別にみた場合も、同様に全ての投与群で、平均夜間排尿回数は投与後 1 週時点に減少し、投与後 52 週時点まで概ね経時的に減少し、投与後 52 週時点の平均夜間排尿回数の減少量は女性 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。



［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-1］から引用

図 2.7.6.12-3 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（併合 FAS）

表 2.7.6.12-10 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（併合 FAS）

	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)	
	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL
ベースライン														
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	
Week 1														
N	86	86	71	71	157	157	65	65	40	40	43	43	305	305
Mean	1.78	-0.67	1.85	-0.64	1.81	-0.66	1.53	-1.00	1.71	-0.62	1.72	-0.81	1.72	-0.75
SD	0.972	0.760	0.841	0.692	0.913	0.728	0.812	0.896	0.590	0.547	0.923	0.929	0.860	0.787
Week 4														
N	86	86	69	69	155	155	62	62	40	40	43	43	300	300
Mean	1.36	-1.09	1.59	-0.91	1.46	-1.01	1.28	-1.25	1.41	-0.92	1.24	-1.29	1.39	-1.09
SD	0.916	0.761	1.068	1.014	0.989	0.884	0.673	0.870	0.901	0.707	0.767	1.231	0.891	0.924
Week 8														
N	85	85	64	64	149	149	59	59	40	40	43	43	291	291
Mean	1.14	-1.28	1.38	-1.09	1.24	-1.20	1.14	-1.38	1.14	-1.18	1.18	-1.35	1.20	-1.26
SD	0.900	0.821	1.014	0.949	0.955	0.880	0.851	0.901	0.739	0.666	0.808	1.270	0.883	0.926
Week 12														
N	127	127	63	63	190	190	97	97	40	40	43	43	370	370
Mean	0.99	-1.42	1.25	-1.22	1.08	-1.36	1.02	-1.46	1.11	-1.22	1.04	-1.49	1.06	-1.38
SD	0.972	0.754	0.963	0.926	0.974	0.818	0.866	0.935	0.771	0.656	0.706	1.205	0.895	0.887
Week 24														
N	108	108	41	41	149	149	81	81	40	40	43	43	313	313
Mean	0.75	-1.66	1.21	-1.28	0.88	-1.56	0.79	-1.60	0.98	-1.34	0.86	-1.67	0.87	-1.56
SD	0.848	0.664	1.095	0.861	0.941	0.740	0.670	0.761	0.844	0.651	0.717	1.157	0.835	0.806
Week 36/40														
N	105	105	40	40	145	145	79	79	40	40	41	41	305	305
Mean	0.65	-1.77	1.23	-1.28	0.81	-1.63	0.76	-1.64	0.97	-1.36	0.89	-1.57	0.83	-1.59
SD	0.798	0.699	0.964	0.847	0.883	0.772	0.688	0.815	0.805	0.615	1.031	0.625	0.847	0.749
Week 52														
N	99	99	39	39	138	138	76	76	40	40	39	39	293	293
Mean	0.71	-1.71	1.13	-1.39	0.83	-1.62	0.73	-1.67	0.93	-1.40	0.96	-1.49	0.84	-1.59
SD	0.882	0.629	1.002	0.958	0.933	0.747	0.697	0.844	0.790	0.641	1.390	0.704	0.935	0.757

N：被験者数、BL：ベースライン、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-1］から引用

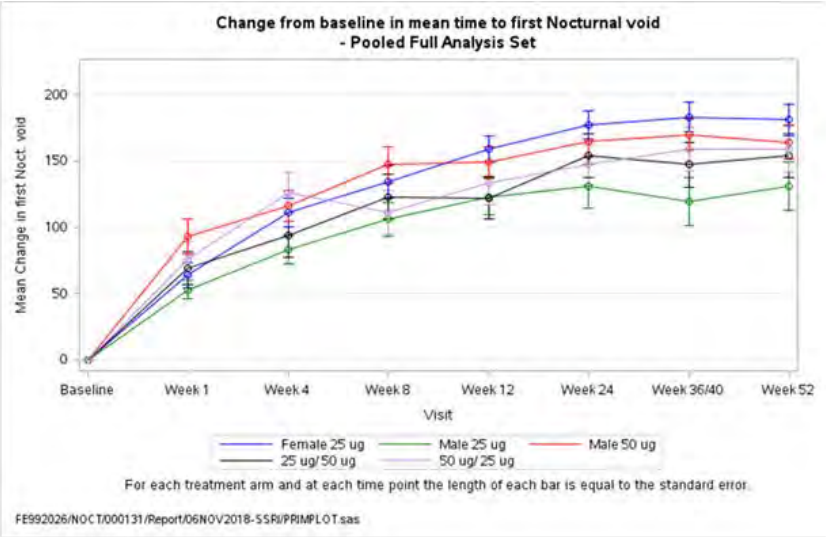
2. 就眠後第一排尿までの平均時間

併合 FAS を対象と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を表 2.7.6.12-11 及び図 2.7.6.12-4 に示した。

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、デスモプレシン群では 70～163 分であった。

性別にみると、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、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、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）、25/50 µg 群 69～154 分、50/25 µg 群 76～159 分であった。性別にみた場合も、同様に全ての投与群で、就眠後第一排尿までの平均時間は投与後 1 週時点に延長し、投与後 52 週時点まで概ね経時的に延長し、投与後 52 週時点の就眠後第一排尿までの平均時間の延長は女性 25 µg 群が最も長かった。

全ての投与群で、投与後 12 週時点に認められた就眠後第一排尿までの平均時間の延長は、最長 1 年の長期投与により維持され、継続した臨床効果が得られた。



［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-2］から引用

図 2.7.6.12-4 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（併合 FAS）

表 2.7.6.12-11 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（併合 FAS）

(min)	女性 25 μg (N=130) Value	Change from BL	男性 25 μg (N=71) Value	Change from BL	25 μg (N=201) Value	Change from BL	男性 50 μg (N=104) Value	Change from BL	25/50 μg (N=40) Value	Change from BL	50/25 μg (N=43) Value	Change from BL	合計 (N=388) Value	Change from BL
ベースライン														
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	
Week 1														
N	86	86	71	71	157	157	65	65	40	40	43	43	305	305
Mean	212	64	209	53	211	59	243	93	227	69	230	76	223	70
SD	86.0	86.5	67.5	59.5	77.9	75.5	109.6	103.4	73.2	77.1	84.4	82.5	86.6	84.0
Week 4														
N	86	86	69	69	155	155	62	62	40	40	43	43	300	300
Mean	260	111	238	83	250	99	268	116	252	94	280	126	258	106
SD	103.5	97.9	83.5	87.5	95.4	94.3	90.0	90.7	104.7	107.0	103.9	100.1	97.0	96.3
Week 8														
N	85	85	64	64	149	149	59	59	40	40	43	43	291	291
Mean	284	134	264	106	275	122	298	147	281	123	265	111	279	126
SD	111.9	112.9	99.7	101.5	106.9	108.7	104.4	102.2	102.9	105.5	113.2	108.3	106.8	107.0
Week 12														
N	127	127	63	63	190	190	97	97	40	40	43	43	370	370
Mean	310	159	280	123	300	147	303	149	280	122	287	133	297	143
SD	116.4	112.2	109.2	107.8	114.6	111.9	112.5	115.1	102.7	102.2	108.3	106.0	112.0	111.0
Week 24														
N	108	108	41	41	149	149	81	81	40	40	43	43	313	313
Mean	331	177	291	131	320	164	321	165	312	154	301	147	317	161
SD	110.2	109.1	103.6	107.5	109.6	110.2	106.6	105.4	112.1	103.1	107.7	98.2	108.6	106.2
Week 36/40														
N	105	105	40	40	145	145	79	79	40	40	41	41	305	305
Mean	337	183	279	119	321	165	327	170	305	147	316	159	320	163
SD	111.5	112.7	106.8	114.6	112.9	116.4	104.9	108.5	107.2	106.1	112.3	104.7	109.7	111.2
Week 52														
N	99	99	39	39	138	138	76	76	40	40	39	39	293	293
Mean	334	181	291	131	322	167	320	164	312	154	316	159	319	163
SD	116.0	118.2	107.9	115.3	115.0	119.1	102.1	110.5	99.8	105.3	114.4	108.4	109.2	113.3

N：被験者数、BL：ベースライン、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-2］から引用

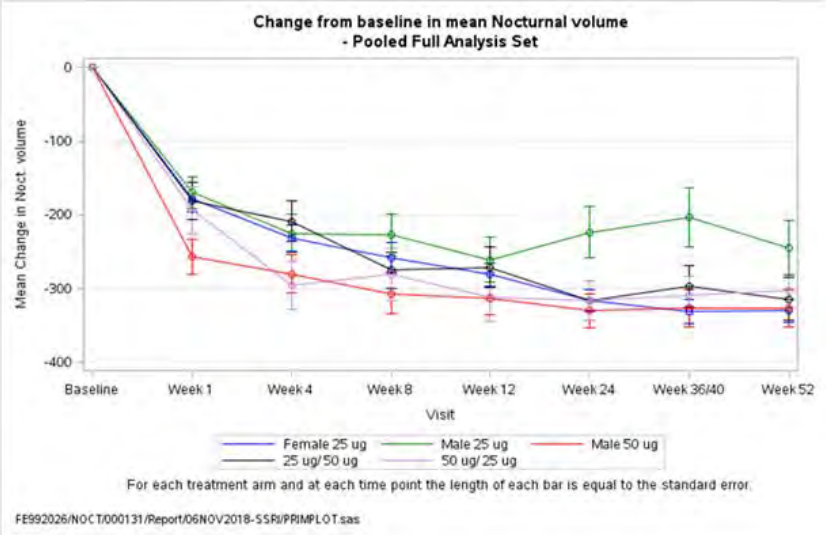
3. 平均夜間尿量

併合 FAS を対象とした平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-12 及び図 2.7.6.12-5 に示した。

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 であり、デスモプレシン群では–195.6～–312.3 mL であった。

性別にみると、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、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）、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）、25/50 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。性別にみた場合も、同様に全ての投与群で、平均夜間尿量は投与後 1 週時点に減少し、投与後 52 週時点まで概ね経時的に減少した。

全ての投与群で、最長 1 年の長期投与により夜間尿量の減少効果は持続した。



［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-3］から引用

図 2.7.6.12-5 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（併合 FAS）

表 2.7.6.12-12 平均夜間尿量におけるベースラインからの変化量（併合 FAS）

(mL)	女性 25 µg (N=130) Value	Change from BL	男性 25 µg (N=71) Value	Change from BL	25 µg (N=201) Value	Change from BL	男性 50 µg (N=104) Value	Change from BL	25/50 µg (N=40) Value	Change from BL	50/25 µg (N=43) Value	Change from BL	合計 (N=388) Value	Change from BL
ベースライン														
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	
Week 1														
N	86	86	71	71	157	157	65	65	40	40	43	43	305	305
Mean	480.4	-178.6	507.8	-169.6	492.8	-174.5	485.9	-256.8	530.7	-181.3	517.8	-193.3	499.8	-195.6
SD	187.36	162.11	176.61	180.08	182.51	169.97	191.49	191.23	201.00	162.00	179.23	209.25	186.20	181.66
Week 4														
N	86	86	69	69	155	155	62	62	40	40	43	43	300	300
Mean	427.0	-232.0	457.8	-225.2	440.7	-229.0	466.8	-280.4	503.3	-208.7	415.8	-295.3	450.9	-246.4
SD	162.77	167.60	184.71	217.91	172.99	191.01	167.84	204.61	228.75	172.76	153.40	215.39	178.72	196.65
Week 8														
N	85	85.0	64	64.0	149	149.0	59	59.0	40	40	43	43	291	291
Mean	397.3	-258.1	453.4	-227.1	421.4	-244.8	441.0	-306.8	437.0	-275.0	430.2	-280.9	428.8	-266.8
SD	165.75	185.94	197.65	227.06	181.65	204.47	159.85	212.65	160.80	154.92	183.39	232.75	174.26	205.10
Week 12														
N	127	127.0	63	63.0	190	190.0	97	97.0	40	40	43	43	370	370
Mean	374.3	-281.2	419.5	-260.9	389.3	-274.5	402.7	-312.9	440.8	-271.2	399.9	-311.2	399.6	-288.5
SD	151.90	178.98	196.07	238.93	168.67	200.44	172.27	218.34	177.20	175.21	158.00	218.35	169.39	204.94
Week 24														
N	108	108.0	41	41.0	149	149.0	81	81.0	40	40	43	43	313	313
Mean	348.0	-316.1	446.5	-223.7	375.1	-290.7	367.2	-329.9	396.0	-315.9	394.7	-316.5	378.4	-307.6
SD	143.68	159.86	182.21	226.07	160.76	184.41	150.27	208.55	191.02	170.92	145.61	176.42	159.93	188.17
Week 36/40														
N	105	105.0	40	40.0	145	145.0	79	79.0	40	40	41	41	305	305
Mean	333.6	-330.8	466.4	-203.7	370.2	-295.7	366.0	-327.2	415.2	-296.8	399.5	-309.2	379.0	-305.8
SD	160.43	171.29	194.51	254.03	179.96	204.74	151.48	225.11	181.10	176.84	136.53	167.54	167.92	201.85
Week 52														
N	99	99.0	39	39.0	138	138.0	76	76.0	40	40	39	39	293	293
Mean	338.6	-330.4	427.8	-244.8	363.8	-306.2	359.7	-326.7	397.8	-314.1	394.2	-303.5	371.4	-312.3
SD	142.85	160.10	167.94	235.56	155.06	187.68	155.75	219.18	189.33	183.99	161.60	142.16	161.01	190.00

N：被験者数、BL：ベースライン、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用

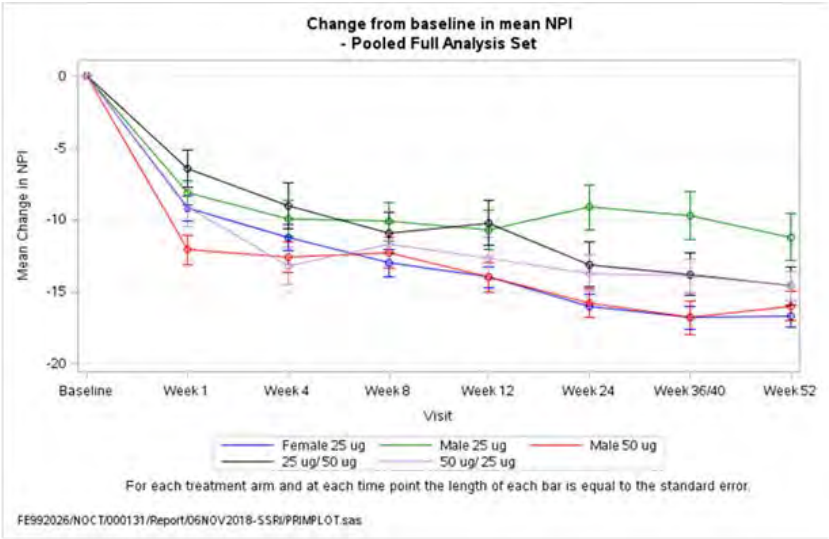
4. 平均夜間多尿指数

併合 FAS を対象とした投与 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を表 2.7.6.12-13 及び図 2.7.6.12-6 に示した。

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 であり、デスモプレシン群では–9.2～–15.2 であった。

性別にみると、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、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、50 µg 群–12.1～–16.0（投与後 36/40 週時点：–16.8）、25/50 µg 群–6.4～–14.6、50/25 µg 群–9.1～–14.6 であった。性別にみた場合も、同様に全ての投与群で、平均夜間多尿指数は投与後 1 週時点までに減少し、投与後 52 週時点まで概ね経時的に減少し、投与後 52 週時点の平均夜間多尿指数の減少量は女性 25 µg 群が最も大きかった。

全ての投与群で、最長 1 年の長期投与により夜間多尿指数の減少効果は持続した。



［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-4］から引用

図 2.7.6.12-6 平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（併合 FAS）

表 2.7.6.12-13 平均夜間多尿指数におけるベースラインからの変化量（併合 FAS）

(%)	女性 25 μg (N=130) Value	Change from BL	男性 25 μg (N=71) Value	Change from BL	25 μg (N=201) Value	Change from BL	男性 50 μg (N=104) Value	Change from BL	25/50 μg (N=40) Value	Change from BL	50/25 μg (N=43) Value	Change from BL	合計 (N=388) Value	Change from BL
ベースライン														
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	
Week 1														
N	86	86	71	71	157	157	65	65	40	40	43	43	305	305
Mean	31.5	-9.2	34.3	-8.1	32.7	-8.7	30.9	-12.1	36.1	-6.4	31.6	-9.1	32.6	-9.2
SD	9.86	8.22	9.65	7.26	9.84	7.80	9.60	8.07	11.65	8.21	7.88	9.12	9.87	8.25
Week 4														
N	86	86	69	69	155	155	62	62	40	40	43	43	300	300
Mean	29.4	-11.2	32.7	-9.9	30.9	-10.6	30.4	-12.6	33.5	-9.0	27.5	-13.2	30.6	-11.2
SD	9.90	8.49	11.90	10.33	10.92	9.34	10.20	8.33	13.56	10.08	7.70	8.65	10.84	9.20
Week 8														
N	85	85.0	64	64.0	149	149.0	59	59.0	40	40	43	43	291	291
Mean	27.5	-13.0	31.9	-10.1	29.4	-11.7	30.8	-12.3	31.6	-10.9	29.0	-11.7	29.9	-11.7
SD	8.81	8.78	11.70	10.63	10.35	9.69	10.02	8.19	10.21	8.97	9.11	9.81	10.08	9.29
Week 12														
N	127	127.0	63	63.0	190	190.0	97	97.0	40	40	43	43	370	370
Mean	27.1	-14.0	31.3	-10.7	28.5	-12.9	29.0	-14.0	32.3	-10.2	28.0	-12.7	29.0	-12.9
SD	9.46	8.44	12.12	11.10	10.57	9.49	11.32	10.10	11.26	9.85	8.68	9.49	10.67	9.71
Week 24														
N	108	108.0	41	41.0	149	149.0	81	81.0	40	40	43	43	313	313
Mean	25.5	-16.0	32.4	-9.1	27.4	-14.1	26.5	-15.8	29.3	-13.1	27.0	-13.7	27.3	-14.4
SD	9.27	8.18	11.16	10.01	10.27	9.21	9.09	9.13	11.89	9.89	7.85	8.21	9.90	9.15
Week 36/40														
N	105	105.0	40	40.0	145	145.0	79	79.0	40	40	41	41	305	305
Mean	24.7	-16.8	31.8	-9.7	26.6	-14.8	25.6	-16.8	28.7	-13.8	26.7	-13.9	26.7	-15.1
SD	8.94	8.17	11.76	10.58	10.28	9.41	8.61	10.54	11.86	9.39	9.45	7.53	9.98	9.51
Week 52														
N	99	99.0	39	39.0	138	138.0	76	76.0	40	40	39	39	293	293
Mean	24.7	-16.7	30.5	-11.2	26.3	-15.1	25.8	-16.0	27.9	-14.6	25.5	-14.6	26.3	-15.2
SD	8.79	7.60	11.19	10.23	9.84	8.75	9.45	8.85	11.52	8.59	9.09	6.54	9.87	8.47

N：被験者数、BL：ベースライン、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-4］から引用

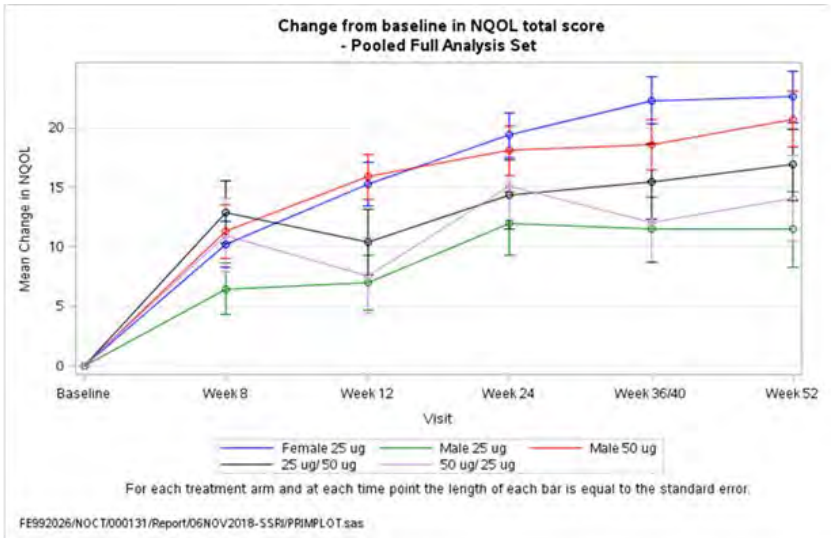
5. 夜間頻尿に関連する QOL

併合 FAS を対象とした N-QoL の総スコアにおけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-14 及び図 2.7.6.12-7 に示した。

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概ね経時的に改善した。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、デスモプレシン群では 10.1～18.7 であった。

性別にみると、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、女性 25 µg 群 10.2～22.6、男性 25 µg 群 6.5～11.5（投与後 24 週時点：12.0）、50 µg 群 11.3～20.7、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。性別にみた場合も、同様に全ての投与群で、N-QoL の総スコアは投与後 8 週時点に改善が見られ、投与後 52 週時点まで概ね経時的に改善した。

全ての投与群で、最長 1 年の長期投与により N-QoL の総スコアにおける改善は維持された。



［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-5］から引用

図 2.7.6.12-7 N-QoL スコア（総スコア）におけるベースラインからの変化量（併合 FAS）

表 2.7.6.12-14N-QoL スコア（総スコア）のベースラインからの変化量（併合 FAS）

	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)	
	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL
ベースライン														
N	130		71		201		104		40		43		388	
Mean	64.9		72.9		67.7		67.4		69.6		68.5		67.9	
SD	20.95		18.57		20.45		18.11		20.55		20.89		19.84	
Week 8														
N	86	86	70	70	156	156	62	62	40	40	43	43	301	301
Mean	77.0	10.2	79.1	6.5	77.9	8.5	79.3	11.3	82.5	12.9	79.5	11.0	79.0	10.1
SD	18.61	17.98	15.58	18.08	17.29	18.06	17.82	17.87	15.90	16.55	14.15	19.98	16.80	18.10
Week 12														
N	129	129	64	64	193	193	98	98	40	40	43	43	374	374
Mean	80.3	15.3	79.2	7.0	80.0	12.6	82.8	15.9	80.0	10.4	76.0	7.6	80.2	12.6
SD	19.25	20.59	16.28	18.26	18.28	20.18	15.41	18.82	18.18	17.56	17.07	20.96	17.46	19.74
Week 24														
N	108	108.0	41	41.0	149	149.0	81	81.0	40	40	43	43	313	313
Mean	84.2	19.4	82.0	12.0	83.6	17.4	84.3	18.1	84.0	14.4	83.5	15.1	83.8	16.9
SD	16.02	19.48	13.00	17.15	15.24	19.11	15.02	18.48	15.99	18.07	13.97	18.95	15.05	18.75
Week 36/40														
N	105	105.0	40	40.0	145	145.0	80	80.0	40	40	43	43	308	308
Mean	86.4	22.3	81.5	11.5	85.0	19.3	84.4	18.6	85.1	15.5	80.5	12.1	84.2	17.6
SD	14.87	20.41	15.44	17.17	15.13	20.11	15.84	19.09	18.53	19.90	15.45	22.55	15.83	20.25
Week 52														
N	102	102.0	40	40.0	142	142.0	76	76.0	40.0	40.0	40.0	40.0	298.0	298.0
Mean	86.9	22.6	81.5	11.5	85.4	19.5	85.9	20.7	86.5	16.9	82.7	14.1	85.3	18.7
SD	15.89	21.71	15.44	20.03	15.90	21.76	14.39	20.43	17.25	18.72	17.14	22.75	15.85	21.18

N：被験者数、BL：ベースライン、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-5］から引用

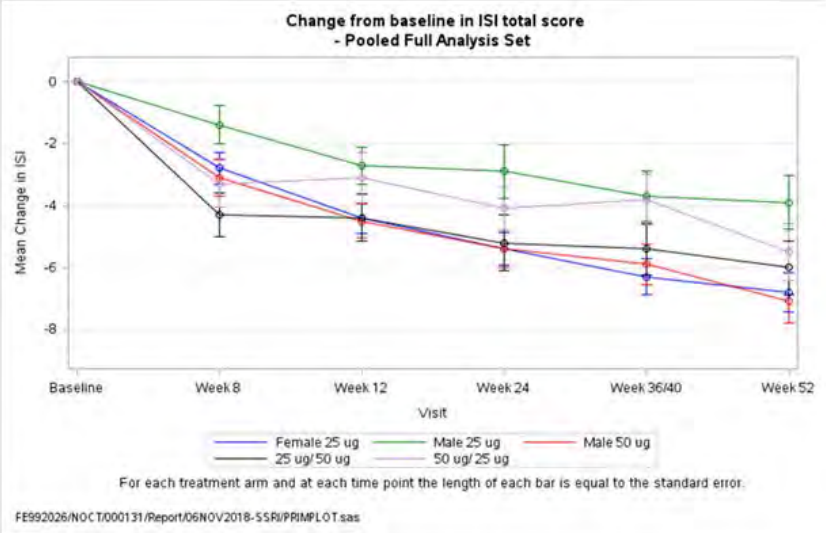
6. 不眠重症度指数

併合 FAS を対象とした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 2.7.6.12-15 及び図 2.7.6.12-8 に示した。

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概ね経時的に改善した。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 であり、デスモプレシン群では–2.8～–6.2 であった。

性別にみると、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、女性 25 µg 群–2.8～–6.8、男性 25 µg 群–1.4～–3.9、50 µg 群–3.1～–7.1、25/50 µg 群–4.3～–6.0、50/25 µg 群–3.3～–5.5 であった。性別にみた場合も、同様に全ての投与群で、不眠重症度指数の総スコアは投与後 8 週時点に改善が見られ、投与後 52 週時点まで概ね経時的に改善した。

全ての投与群で、最長 1 年の長期投与により不眠重症度指数の総スコアにおける改善は維持された。



［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-6］から引用

図 2.7.6.12-8 不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（併合 FAS）

表 2.7.6.12-15 不眠重症度指数（総スコア）のベースラインからの変化量（併合 FAS）

	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)	
	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL
ベースライン														
N	130		71		201		104		40		43		388	
Mean	12.7		10.4		11.9		11.6		11.8		12.1		11.8	
SD	5.55		5.73		5.70		5.23		5.75		4.83		5.47	
Week 8														
N	86	86	70	70	156	156	62	62	40	40	43	43	301	301
Mean	9.5	-2.8	9.1	-1.4	9.3	-2.2	7.7	-3.1	7.5	-4.3	8.8	-3.3	8.7	-2.8
SD	5.87	4.86	5.82	5.15	5.84	5.03	5.75	4.64	5.28	4.56	5.14	4.96	5.68	4.91
Week 12														
N	129	129	64	64	193	193	98	98	40	40	43	43	374	374
Mean	8.2	-4.4	7.8	-2.7	8.1	-3.8	7.2	-4.5	7.4	-4.4	9.0	-3.1	7.9	-4.0
SD	5.50	5.53	5.40	4.82	5.46	5.36	5.36	5.46	5.58	4.80	5.32	5.37	5.44	5.33
Week 24														
N	108	108.0	41	41.0	149	149.0	81	81.0	40	40	43	43	313	313
Mean	7.5	-5.4	8.3	-2.9	7.7	-4.7	6.9	-5.4	6.6	-5.2	7.9	-4.1	7.4	-4.9
SD	5.40	5.42	4.90	5.52	5.26	5.54	5.01	5.35	5.47	5.67	4.80	4.44	5.16	5.36
Week 36/40														
N	105	105.0	40	40.0	145	145.0	80	80.0	40	40	43	43	308	308
Mean	6.8	-6.3	7.4	-3.7	6.9	-5.6	6.5	-5.9	6.3	-5.4	8.3	-3.8	6.9	-5.4
SD	5.46	6.00	4.68	5.06	5.25	5.86	5.46	5.75	5.40	5.27	4.91	5.37	5.29	5.70
Week 52														
N	102	102.0	40	40.0	142	142.0	76	76.0	40	40	40	40	298	298
Mean	6.3	-6.8	7.3	-3.9	6.6	-6.0	5.4	-7.1	5.7	-6.0	6.2	-5.5	6.1	-6.2
SD	5.55	6.31	4.91	5.50	5.38	6.22	4.87	5.88	5.43	5.52	4.93	5.85	5.20	5.99

N：被験者数、BL：ベースライン、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-6］から引用

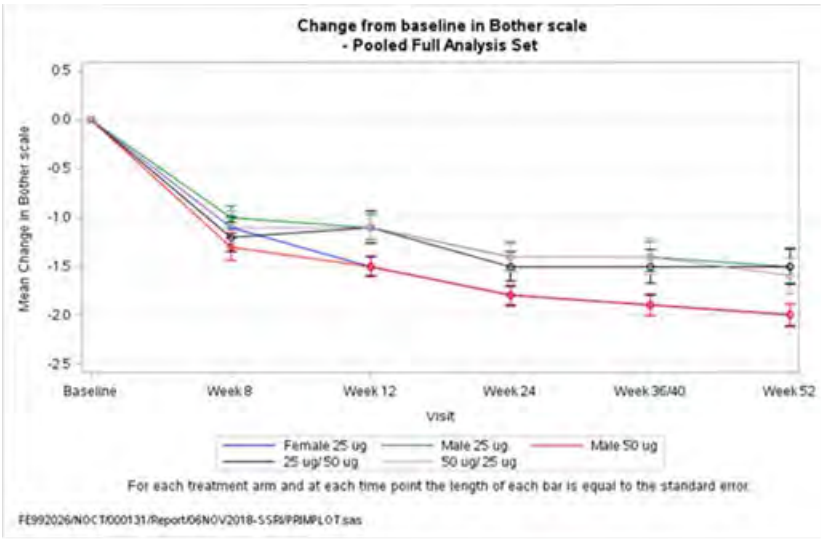
7. Hsu5 段階リッカート困窮度尺度

併合 FAS を対象とした Hsu5 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 2.7.6.12-16 及び図 2.7.6.12-9 に示した。

Hsu5 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概ね経時的に改善した。投与後 8 週時点から投与後 52 週時点までの Hsu5 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 であり、デスモプレシン群では–1.1～–1.8 であった。

性別にみると、投与後 8 週時点から投与後 52 週時点までの Hsu5 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、女性 25 µg 群–1.1～–2.0、男性 25 µg 群–1.0～–1.5、50 µg 群–1.3～–2.0、25/50 µg 群–1.2～–1.5、50/25 µg 群–1.1～–1.6 であった。性別にみた場合も、同様に全ての投与群で、Hsu5 段階リッカート困窮度尺度は投与後 8 週時点に改善が見られ、投与後 52 週時点まで概ね経時的に改善した。

全ての投与群で、最長 1 年の長期投与により Hsu5 段階リッカート困窮度尺度における改善は維持された。



［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-7］から引用

図 2.7.6.12-9 Hsu5 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（併合 FAS）

表 2.7.6.12-16Hsu5 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（併合 FAS）

	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)	
	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL	Value	Change from BL
ベースライン														
N	130		71		201		104		40		43		388	
Mean	2.7		2.6		2.7		2.7		2.6		2.7		2.7	
SD	0.73		0.65		0.70		0.65		0.68		0.72		0.69	
Week 8														
N	86	86	70	70	156	156	62	62	40	40	43	43	301	301
Mean	1.6	-1.1	1.6	-1.0	1.6	-1.1	1.4	-1.3	1.4	-1.2	1.5	-1.1	1.5	-1.1
SD	1.11	0.94	1.07	0.96	1.09	0.95	1.02	1.06	0.93	0.93	1.01	1.06	1.04	0.99
Week 12														
N	129	129	64	64	193	193	98	98	40	40	43	43	374	374
Mean	1.3	-1.5	1.5	-1.1	1.3	-1.4	1.2	-1.5	1.5	-1.1	1.5	-1.1	1.3	-1.3
SD	1.14	1.13	1.18	1.05	1.15	1.11	1.00	1.09	1.01	1.02	1.01	1.10	1.09	1.10
Week 24														
N	108	108.0	41	41.0	149	149.0	81	81.0	40	40	43	43	313	313
Mean	0.9	-1.8	1.2	-1.4	1.0	-1.7	1.0	-1.8	1.1	-1.5	1.3	-1.4	1.0	-1.7
SD	0.99	0.98	0.90	0.92	0.97	0.98	0.91	0.95	0.96	0.96	1.00	1.07	0.96	0.99
Week 36/40														
N	105	105.0	40	40.0	145	145.0	80	80.0	40	40	43	43	308	308
Mean	0.8	-1.9	1.2	-1.4	0.9	-1.8	0.9	-1.9	1.1	-1.5	1.2	-1.4	1.0	-1.7
SD	0.94	1.07	0.89	0.96	0.94	1.06	0.87	0.99	0.99	1.06	1.11	1.22	0.96	1.07
Week 52														
N	102	102.0	40	40.0	142	142.0	76	76.0	40	40	40	40	298	298
Mean	0.8	-2.0	1.2	-1.5	0.9	-1.8	0.8	-2.0	1.1	-1.5	1.0	-1.6	0.9	-1.8
SD	0.96	1.12	1.02	1.11	0.99	1.14	0.95	1.06	1.13	1.18	1.04	1.13	1.01	1.13

N：被験者数、BL：ベースライン、SD：標準偏差
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-7］から引用

12.2.5 安全性の結果

12.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

併合安全性解析対象集団における投与期間を表 2.7.6.12-17 に示した。

併合安全性解析対象集団において治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者は 579 例であった。その内訳は、プラセボ群 215 例、女性 25 µg 群 218 例、男性 25 µg 群 119 例、男性 50 µg 群 157 例、25/50 µg 群 42 例及び 50/25 µg 群 43 例であった。

治験薬を 6 ヵ月以上投与された被験者は 475 例、12 ヵ月以上投与された被験者は 288 例であった。

表 2.7.6.12-17投与期間（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=215)	女性 25 µg (N=218)	男性 25 µg (N=119)	25 µg (N=337)	男性 50 µg (N=157)	25/50 µg (N=42)	50/25 µg (N=43)	合計 (N=579)
	N	N	N	N	N	N	N	N
≥ 1 日	215	218	119	337	157	42	43	579
≥ 4 週	212	217	114	331	148	42	43	564
≥ 8 週	209	214	107	321	144	42	43	550
≥ 12 週	162	209	98	307	137	42	43	529
≥ 6 ヵ月	0	185	83	268	124	40	43	475
≥ 40 週	0	149	63	212	100	40	39	391
≥ 12 ヵ月	0	98	37	135	76	39	38	288

［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 8-1］から引用

12.2.5.2 有害事象

併合安全性解析対象集団 A における有害事象の概要を表 2.7.6.12-18、有害事象の発現率を表 2.7.6.12-19 に示した。

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、プラセボ群 24.2%（52/215 例）74 件、副作用はそれぞれ 12.1%（19/157）21 件、8.9%（30/337 例）42 件、5.1%（11/215 例）12 件、中止に至った有害事象は、それぞれ 5.7%（9/157 例）9 件、6.2%（21/337 例）21 件、0.9%（2/215 例）2 件であった。重篤な有害事象は、50 μg 群 1.9%（3/157 例）3 件、25 μg 群 3.6%（12/337 例）12 件であった。なお、併合安全性解析対象集団 A には含まれないが、25/50 μg 群の 1 例で治験薬最終服薬確認 4 日後に自殺既遂による死亡が確認された。治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.12-18 有害事象の概要（併合安全性解析対象集団 A）

	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=119)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	124	(56.9)	298	66	(55.5)	123	190	(56.4)	421	81	(51.6)	169	271	(54.9)	590
軽度の有害事象	51	(23.7)	71	118	(54.1)	275	63	(52.9)	111	181	(53.7)	386	79	(50.3)	163	260	(52.6)	549
中等度の有害事象	3	(1.4)	3	20	(9.2)	22	7	(5.9)	8	27	(8.0)	30	4	(2.5)	4	31	(6.3)	34
高度の有害事象	0			1	(0.5)	1	4	(3.4)	4	5	(1.5)	5	1	(0.6)	2	6	(1.2)	7
副作用	11	(5.1)	12	19	(8.7)	28	11	(9.2)	14	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	116	(53.2)	270	59	(49.6)	109	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	10	(4.6)	10	11	(9.2)	11	21	(6.2)	21	9	(5.7)	9	30	(6.1)	30
重篤な有害事象	0			6	(2.8)	6	6	(5.0)	6	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			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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table10-1］から引用

発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では、「感染症および寄生虫症」で、その発現率及び発現件数は、50 μg 群 19.1%（30/157 例）49 件、25 μg 群 29.7%（100/337 例）150 件、プラセボ群 8.4%（18/215 例）21 件であった。いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった基本語（PT）別の有害事象は、便秘、下痢、腹部不快感、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、挫傷、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、血中ビリルビン増加、低ナトリウム血症、高尿酸血症、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及び発現件数は、50 μg 群 15.3%（24/157 例）30 件、25 μg 群 21.1%（71/337 例）94 件、プラセボ群 6.0%（13/215 例）13 件であった。低ナトリウム血症の発現率及び発現件数は、50 μg 群 3.8%（6/157 例）6 件、25 μg 群 1.2%（4/337 例）4 件、血中ナトリウム減少は 50 μg 群 1.9%（3/157 例）3 件、25 μg 群 0.3%（1/337 例）1 件であった。

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。性別でみた場合も、女性 25 μg 群は男性 25 μg 群及び 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。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 2.7.6.12-19 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	124	(56.9)	298	66	(55.5)	123	190	(56.4)	421	81	(51.6)	169	271	(54.9)	590
血液およびリンパ系障害	0			1	(0.5)	1	3	(2.5)	3	4	(1.2)	4	2	(1.3)	2	6	(1.2)	6
貧血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
好酸球増加症	0			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
赤血球増加症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	1	(0.5)	1	2	(1.7)	2	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.8)	4
上室性期外収縮	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	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			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	2	3	(0.6)	4
耳鳴	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
頭位性回転性めまい	0			0			0			0			1	(0.6)	2	1	(0.2)	2
内分泌障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
甲状腺機能亢進症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼障害	0			7	(3.2)	7	0			7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	8	(1.6)	8
眼精疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白内障	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜沈着物	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜出血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アレルギー性結膜炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後天性涙道狭窄	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後嚢部混濁	0			0			0						1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
胃腸障害	10	(4.7)	10	23	(10.6)	30	13	(10.9)	17	36	(10.7)	47	15	(9.6)	20	51	(10.3)	67
便秘	2	(0.9)	2	5	(2.3)	5	2	(1.7)	2	7	(2.1)	7	2	(1.3)	2	9	(1.8)	9
下痢	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	4	(3.4)	6	5	(1.5)	7	2	(1.3)	2	7	(1.4)	9
腹部不快感	1	(0.5)	1	6	(2.8)	8	0			6	(1.8)	8	0			6	(1.2)	8
歯周病	0			1	(0.5)	1	2	(1.7)	2	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.8)	4
口内炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	2	(1.3)	3	4	(0.8)	5
胃食道逆流性疾患	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3

表 2.7.6.12-19 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
痔核	0			1	(0.5)	1	2	(1.7)	2	3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
大腸ポリープ	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
上腹部痛	0			2	(0.9)	3	0			2	(0.6)	3	0			2	(0.4)	3
齲歯	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
消化不良	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(0.4)	3
小腸炎	0			0			0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
胃炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
腹部膨満	0			0			0			0			1	(0.6)	2	1	(0.2)	2
腹痛	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
下腹部痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アフタ性潰瘍	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
慢性胃炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口内乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
胃潰瘍	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
歯肉出血	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
血便排泄	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	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			0			0			1	(0.6)	1	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			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.4)	4	8	(3.7)	10	1	(0.8)	1	9	(2.7)	11	3	(1.9)	3	12	(2.4)	14
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
発熱	1	(0.5)	1	2	(0.9)	3	0			2	(0.6)	3	1	(0.6)	1	3	(0.6)	4
疲労	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
浮腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾燥症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
肝胆道系障害	2	(0.9)	2	2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	5	(1.0)	5
肝機能異常	0			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	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			0			0		
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		

表 2.7.6.12-19 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=119)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
免疫系障害	0			3	(1.4)	3	3	(2.5)	3	6	(1.8)	6	4	(2.5)	4	10	(2.0)	10
季節性アレルギー	0			3	(1.4)	3	3	(2.5)	3	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	75	(34.4)	117	25	(21.0)	33	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	54	(24.8)	71	17	(14.3)	23	71	(21.1)	94	24	(15.3)	30	95	(19.2)	124
膀胱炎	2	(0.9)	4	7	(3.2)	9	1	(0.8)	1	8	(2.4)	10	1	(0.6)	4	9	(1.8)	14
インフルエンザ	1	(0.5)	1	5	(2.3)	5	2	(1.7)	2	7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	8	(1.6)	8
気管支炎	0			3	(1.4)	3	2	(1.7)	2	5	(1.5)	5	2	(1.3)	2	7	(1.4)	7
結膜炎	0			2	(0.9)	3	0			2	(0.6)	3	1	(0.6)	3	3	(0.6)	6
胃腸炎	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
歯肉炎	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
咽頭炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
副鼻腔炎	0			3	(1.4)	4	0			3	(0.9)	4	0			3	(0.6)	4
足部白癬	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
細菌性膀胱炎	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
帯状疱疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
ネコ引っかき病	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蓄膿	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
ウイルス性胃腸炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.5)	1	1	(0.5)	4	0			1	(0.3)	4	0			1	(0.2)	4
耳帯状疱疹	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
中耳炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
爪囲炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
病原体耐性	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
歯髄炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
鼻炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚細菌感染	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
皮膚感染	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
股部白癬	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
手白癬	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
扁桃炎	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
上気道感染	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿路感染	0			0			1	(0.8)	1	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	11	(5.0)	15	4	(3.4)	6	15	(4.5)	21	9	(5.7)	11	24	(4.9)	32
挫傷	1	(0.5)	1	3	(1.4)	4	1	(0.8)	1	4	(1.2)	5	4	(2.5)	4	8	(1.6)	9

表 2.7.6.12-19 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
過量投与	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
橈骨骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
手首関節骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
節足動物咬傷	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
骨挫傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
凍瘡	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
擦過傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
転倒	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱中症	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
角膜損傷	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
裂傷	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
靱帯捻挫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
投薬過誤	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
処置後出血	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
処置による頭痛	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
処置による疼痛	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
脊椎圧迫骨折	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
硬膜下血腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胸椎骨折	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	17	(7.9)	20	27	(12.4)	34	19	(16.0)	23	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	9	(4.1)	10	7	(5.9)	7	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	3	(1.4)	3	1	(0.8)	1	4	(1.2)	4	3	(1.9)	3	7	(1.4)	7
血圧上昇	1	(0.5)	1	4	(1.8)	5	2	(1.7)	2	6	(1.8)	7	1	(0.6)	1	7	(1.4)	8
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0			3	(1.4)	3	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	(0.5)	1	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	1	(0.5)	1	1	(0.8)	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	0			3	(2.5)	4	3	(0.9)	4	0			3	(0.6)	4
血中尿素増加	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
血中尿酸増加	0			0			1	(0.8)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
体重増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2

表 2.7.6.12-19 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中クレアチニン増加	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
拡張期血圧上昇	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
グリコヘモグロビン増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低比重リポ蛋白増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血小板数増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白血球数減少	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	3	(1.4)	3	4	(1.8)	5	5	(4.2)	5	9	(2.7)	10	9	(5.7)	10	18	(3.6)	20
低ナトリウム血症	0			4	(1.8)	4	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	10	(2.0)	10
高尿酸血症	1	(0.5)	1	0			4	(3.4)	4	4	(1.2)	4	0			4	(0.8)	4
食欲減退	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
糖尿病	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
脂質異常症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
耐糖能障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
低血糖	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
低蛋白血症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
２型糖尿病	0			0			1	(0.8)	1	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	17	(7.8)	18	3	(2.5)	3	20	(5.9)	21	7	(4.5)	9	27	(5.5)	30
背部痛	2	(0.9)	2	6	(2.8)	7	1	(0.8)	1	7	(2.1)	8	1	(0.6)	1	8	(1.6)	9
関節周囲炎	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	5	(1.0)	5
関節痛	0			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	4	(0.8)	4
筋肉痛	0			3	(1.4)	3	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			0			0		
筋痙縮	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
筋骨格痛	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
筋骨格硬直	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
変形性関節症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-19 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
骨粗鬆症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
四肢痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
滑液嚢腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腱鞘炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
弾発指	0			0			0			0			1	(0.6)	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			3	(1.4)	3	3	(2.5)	3	6	(1.8)	6	0			6	(1.2)	6
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
口腔の良性新生物	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膵癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乳頭腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	4	(1.9)	4	7	(3.2)	9	2	(1.7)	2	9	(2.7)	11	4	(2.5)	4	13	(2.6)	15
頭痛	1	(0.5)	1	4	(1.8)	5	0			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			0			0		
傾眠	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
体位性めまい	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肋間神経痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	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			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
精神障害	0			0			0			0			4	(2.5)	4	4	(0.8)	4
睡眠障害	0			0			0			0			3	(1.9)	3	3	(0.6)	3
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			0			4	(3.4)	6	4	(1.2)	6	5	(3.2)	6	9	(1.8)	12
血尿	0			0			0			0			2	(1.3)	3	2	(0.4)	3
膀胱結石	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
排尿困難	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排尿異常	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腎結石症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻尿	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腎出血	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
尿管結石症	0			0			1	(0.8)	2	1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2

表 2.7.6.12-19有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
生殖系および乳房障害	0			6	(2.8)	10	2	(1.7)	3	8	(2.4)	13	2	(1.3)	2	10	(2.0)	15
良性前立腺肥大症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
前立腺炎	0			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
萎縮性外陰腟炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
月経困難症	0			1	(0.5)	3	0			1	(0.3)	3	0			1	(0.2)	3
女性化乳房	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
閉経期症状	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
不正子宮出血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排卵痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
子宮ポリープ	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外陰部出血	0			1	(0.5)	1	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	10	(4.6)	13	1	(0.8)	1	11	(3.3)	14	5	(3.2)	6	16	(3.2)	20
咳嗽	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
口腔咽頭痛	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
鼻出血	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
アレルギー性鼻炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
上気道の炎症	0			2	(0.9)	4	0			2	(0.6)	4	0			2	(0.4)	4
慢性気管支炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
鼻閉	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
鼻茸	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
鼻漏	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
喀痰増加	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	1	13	(6.0)	15	5	(4.2)	8	18	(5.3)	23	6	(3.8)	8	24	(4.9)	31
湿疹	0			4	(1.8)	5	3	(2.5)	5	7	(2.1)	10	0			7	(1.4)	10
接触皮膚炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(0.4)	3
脂漏性皮膚炎	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	2	(0.4)	3
蕁麻疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
水疱	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚嚢腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
皮膚乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-19 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=119)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
皮脂欠乏性湿疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
紅斑	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
過角化	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
汗疹	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
爪乾癬	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
爪破損	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
そう痒症	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
発疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脂腺過形成	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾皮症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外科および内科処置	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
智歯抜歯	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血管障害	0			2	(0.9)	2	2	(1.7)	2	4	(1.2)	4	5	(3.2)	5	9	(1.8)	9
高血圧	0			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	5	(3.2)	5	8	(1.6)	8
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table10-2］から引用

12.2.5.3 副作用

併合安全性解析対象集団 A における副作用の発現率を表 2.7.6.12-20 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、その発現率及び発現件数は、50 μg 群 3.8%（6/157 例）7 件、25 μg 群 5.0%（17/337 例）20 件、プラセボ群 1.4%（3/215 例）3 件であった。

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、血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、頭痛、血中尿素増加であった。副作用として報告された低ナトリウム血症の発現率及び発現件数は、50 μg 群 3.2%（5/157 例）5 件、25 μg 群 0.6%（2/337 例）2 件、血中ナトリウム減少は、50 μg 群 1.9%（3/157 例）3 件、25 μg 群 0.3%（1/337 例）1 件であった。性別では、25 μg 群の女性被験者 2 例に発現した低ナトリウム血症を除き、その他は男性被験者に発現した。

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 2.7.6.12-20副作用の発現率（併合安全性解析対象集団 A）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	11	(5.1)	12	19	(8.7)	28	11	(9.2)	14	30	(8.9)	42	19	(12.1)	21	49	(9.9)	63
血液およびリンパ系障害	0			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
貧血	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
好酸球増加症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
赤血球増加症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	0			0			0			0			0		
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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	3	(1.4)	3	4	(1.8)	4	0			4	(1.2)	4	1	(0.6)	1	5	(1.0)	5
便秘	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
下痢	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
口内乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
胃炎	0			1	(0.5)	1	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	(2.3)	5	0			5	(1.5)	5	1	(0.6)	1	6	(1.2)	6
浮腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.8)	1	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			0			0		
臨床検査	3	(1.4)	3	9	(4.1)	10	8	(6.7)	10	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	3	(1.4)	3	5	(4.2)	5	8	(2.4)	8	1	(0.6)	1	9	(1.8)	9
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4

表 2.7.6.12-20副作用の発現率（併合安全性解析対象集団 A）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血中尿素増加	0			3	(1.4)	3	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	(0.5)	1	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			0			0			1	(0.6)	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			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	6	(3.8)	6	8	(1.6)	8
低ナトリウム血症	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	5	(3.2)	5	7	(1.4)	7
低蛋白血症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
神経系障害	0			3	(1.4)	4	0			3	(0.9)	4	2	(1.3)	2	5	(1.0)	6
頭痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
片頭痛	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
傾眠	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
精神障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
睡眠障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	3	(0.6)	3
湿疹	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
皮膚炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	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「否定できない」と判断された有害事象
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table10-5］から引用

12.2.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

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、1 例の死亡が報告された。000130 試験からの継続例であり、000130 試験で 25 µg、000131 試験で 50 µg を投与された被験者であった。最終服薬確認 4 日後に発現した事象であり投与開始後 98 日時点で自殺既遂（MedDRA PT）により死亡し、治験薬との因果関係は否定された。

2. その他の重篤な有害事象

併合安全性解析対象集団 A における重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.12-21 に示した。また、全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.12-22 に示した。

重篤な有害事象が、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。

表 2.7.6.12-21 重篤な有害事象（併合安全性解析対象集団 A）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			合計 (N=494)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
重篤な有害事象	0			6	(2.8)	6	6	(5.0)	6	12	(3.6)	12	3	(1.9)	3	15	(3.0)	15
心臓障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0			3	(1.4)	3	1	(0.8)	1	4	(1.2)	4	0			4	(0.8)	4
橈骨骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
硬膜下血腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
低ナトリウム血症	0			0			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			2	(0.9)	2	2	(1.7)	2	4	(1.2)	4	0			4	(0.8)	4
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膵癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
前立腺炎	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血管障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.8)	1	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table10-8］から引用

表 2.7.6.12-22 重篤な有害事象一覧（併合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		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]	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]	末梢性動脈閉塞性疾患	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	中止		回復	否定できる
25 µg	[redacted] (000131)	男	8[redacted]	前立腺炎	中等度	150	中止		回復	否定できる
25 µg	[redacted] (000131)	女	6[redacted]	膀胱瘤	中等度	259	中止		回復	否定できる
25/50 µg	[redacted] (000131)	男	6[redacted]	心房粗動	中等度	289	継続		回復中	否定できない
25/50 µg	[redacted]	男	6[redacted]	細菌性胃腸炎	中等度	343	中断		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
25/50 µg	[redacted] (000131)	男	6[redacted]	自殺既遂 [a]	高度	98	―		致死	否定できる

a：自殺既遂は最終服薬確認 4 日後に発現した。
MedDRA/JVer.20.1
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 EOT Listing 7.18］から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.12-23 に示した。

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 2.7.6.12-23 中止に至った有害事象（併合安全性解析対象集団 A）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=119)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
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	10	(4.6)	10	11	(9.2)	11	21	(6.2)	21	9	(5.7)	9	30	(6.1)	30
心臓障害	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			0			0			2	(1.3)	2	2	(0.4)	2
下痢	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(0.4)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.8)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
橈骨骨折	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	6	(5.0)	6	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	1	(0.5)	1	4	(3.4)	4	5	(1.5)	5	1	(0.6)	1	6	(1.2)	6
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	3	(0.6)	3
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
低ナトリウム血症	0			1	(0.5)	1	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			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膵癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
傾眠	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(0.5)	1	2	(1.7)	2	3	(0.9)	3	0			3	(0.6)	3
前立腺炎	0			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	0			2	(0.4)	2
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table10-10］から引用

2. 低ナトリウム血症

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 2.7.6.12-24 に示した。

併合安全性解析対象集団 A において、本剤を投与された 494 例中 14 例（2.8%）に低ナトリウム血症（2.0%）及び血中ナトリウム減少（0.8%）が有害事象として報告された。

低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の発現率は 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。

有害事象として報告され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被験者の血清 Na 値の推移を図 2.7.6.12-11 に示した。

表 2.7.6.12-24 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少（併合安全性解析対象集団 A）

	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=119)			25 μg (N=337)			男性 50 μg (N=157)			合計 (N=494)		
	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			4	(1.8)	4	1	(0.8)	1	5	(1.5)	5	9	(5.7)	9	14	(2.8)	14
臨床検査	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	4	(0.8)	4
代謝および栄養障害	0			4	(1.8)	4	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	10	(2.0)	10
低ナトリウム血症	0			4	(1.8)	4	0			4	(1.2)	4	6	(3.8)	6	10	(2.0)	10

MedDRA/JVer.20.1
N：被験者数
%：低ナトリウム血症及び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血中ナトリウム減少の件数
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table10-10］から引用

12.2.5.5 臨床検査値

1. 血清 Na 値

併合安全性解析対象集団 A における血清 Na 値の分布を表 2.7.6.12-25 に示した。併合安全性解析対象集団 A における投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布を図 2.7.6.12-10、血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移を図 2.7.6.12-11 に示した。

投与後に血清 Na 値 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）であった。10 例中 9 例が 65 歳以上であった。また、そのうち 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。

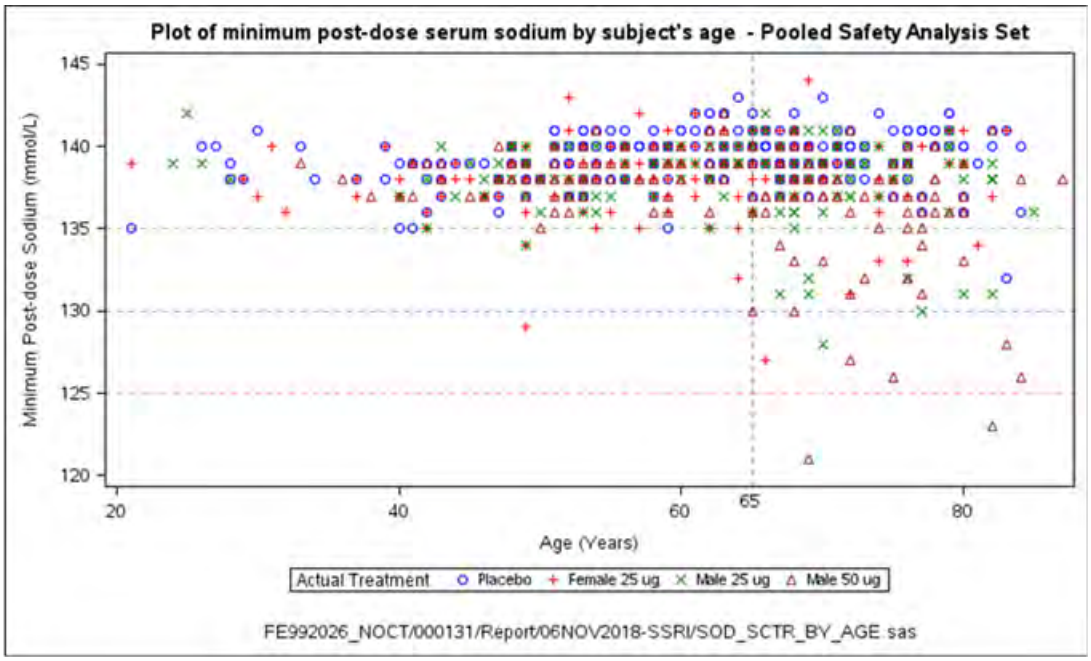
したがって、高用量を投与された高齢者の投与初期に血清 Na 値が 135 mmol/L 未満となる傾向が認められた。

併合安全性解析対象集団 A の 14 例に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は 11 例で治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であり、一過性の事象が多かった。

表 2.7.6.12-25 血清 Na 値の分布（併合安全性解析対象集団 A）

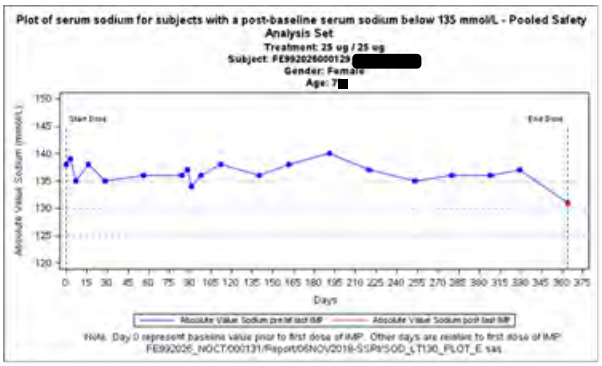
	プラセボ		女性 25 µg		男性 25 µg		25 µg		男性 50 µg		合計	
全被験者	(N=215)		(N=218)		(N=119)		(N=337)		(N=157)		(N=494)	
ベースライン												
≥135	215	(100.0)	218	(100.0)	119	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	494	(100.0)
計	215	(100.0)	218	(100.0)	119	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	494	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(0.4)
126 - 129	0		2	(0.9)	1	(0.8)	3	(0.9)	5	(3.2)	8	(1.6)
130 - 134	1	(0.5)	11	(5.0)	8	(6.7)	19	(5.6)	9	(5.7)	28	(5.7)
≥135	214	(99.5)	205	(94.0)	110	(92.4)	315	(93.5)	141	(89.8)	456	(92.3)
計	215	(100.0)	218	(100.0)	119	(100.0)	337	(100.0)	157	(100.0)	494	(100.0)
65 歳未満	(N=115)		(N=134)		(N=53)		(N=187)		(N=71)		(N=258)	
ベースライン												
≥135	115	(100.0)	134	(100.0)	53	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	258	(100.0)
計	115	(100.0)	134	(100.0)	53	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	258	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.7)	0		1	(0.5)	0		1	(0.4)
130 - 134	0		3	(2.2)	1	(1.9)	4	(2.1)	0		4	(1.6)
≥135	115	(100.0)	130	(97.0)	52	(98.1)	182	(97.3)	71	(100.0)	253	(98.1)
計	115	(100.0)	134	(100.0)	53	(100.0)	187	(100.0)	71	(100.0)	258	(100.0)
65 歳以上	(N=100)		(N=84)		(N=66)		(N=150)		(N=86)		(N=236)	
ベースライン												
≥135	100	(100.0)	84	(100.0)	66	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	236	(100.0)
計	100	(100.0)	84	(100.0)	66	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	236	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		0		2	(2.3)	2	(0.8)
126 - 129	0		1	(1.2)	1	(1.5)	2	(1.3)	5	(5.8)	7	(3.0)
130 - 134	1	(1.0)	8	(9.5)	7	(10.6)	15	(10.0)	9	(10.5)	24	(10.2)
≥135	99	(99.0)	75	(89.3)	58	(87.9)	133	(88.7)	70	(81.4)	203	(86.0)
計	100	(100.0)	84	(100.0)	66	(100.0)	150	(100.0)	86	(100.0)	236	(100.0)

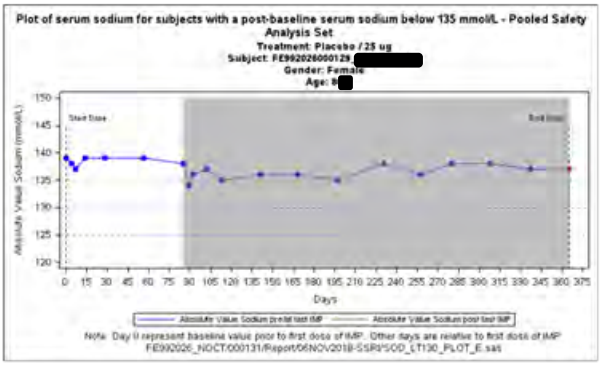
ベースライン後の Visit の血清 Na 値は、ベースライン後の全ての Visit で得られた血清 Na 値のうちで最も低い値を用いて分類した。
N：被験者数
%：被験者の割合
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-15、10-16、10-17］から引用

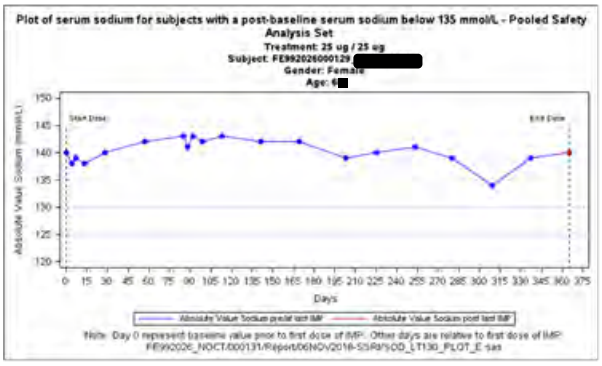


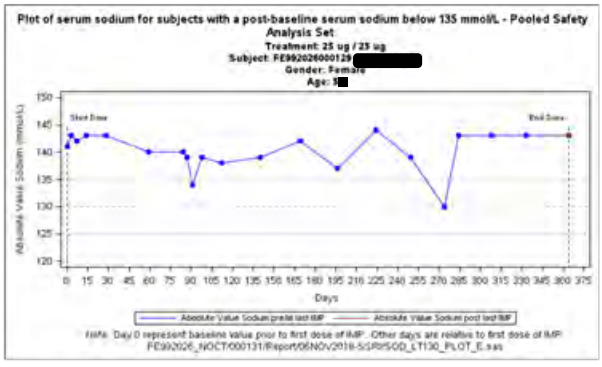
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure10-2］から引用

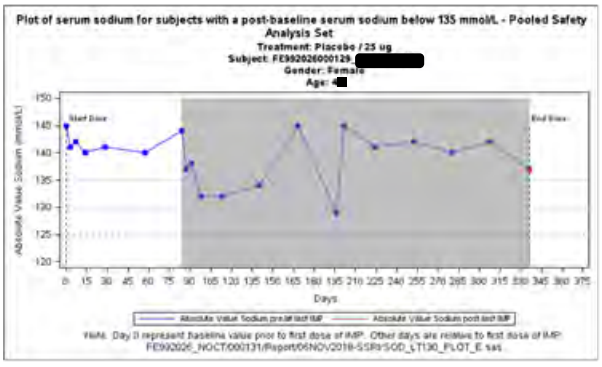
図 2.7.6.12-10投与後の最低血清 Na 値の年齢別分布（併合安全性解析対象集団）

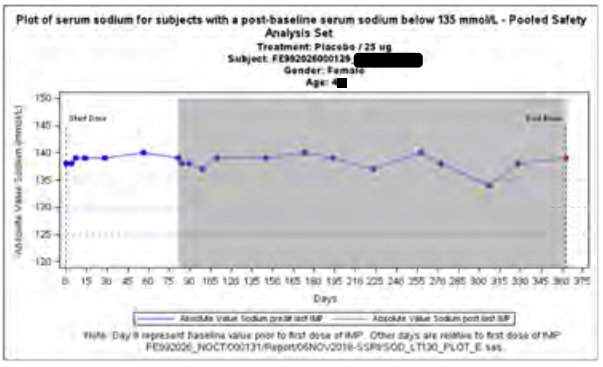


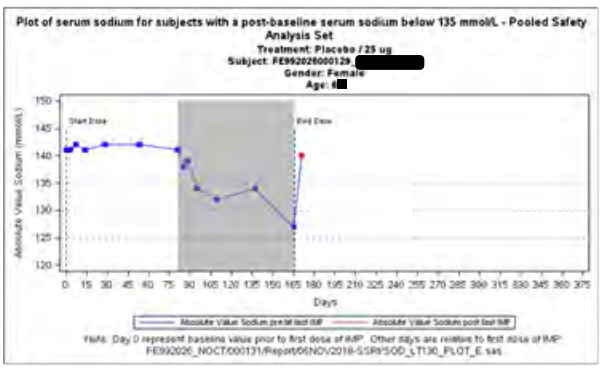


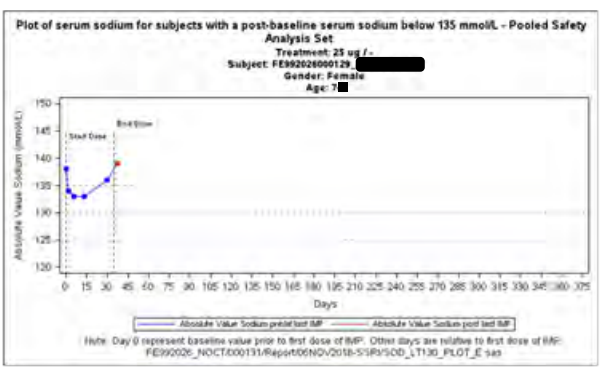


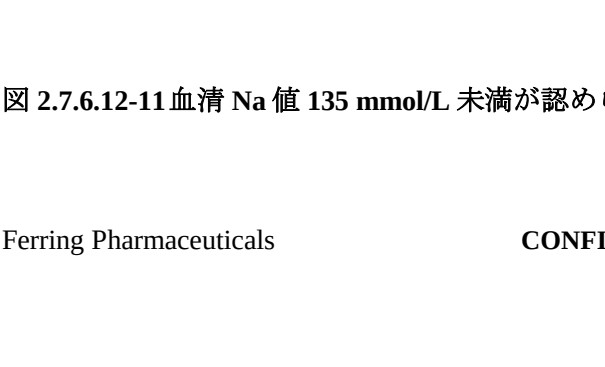












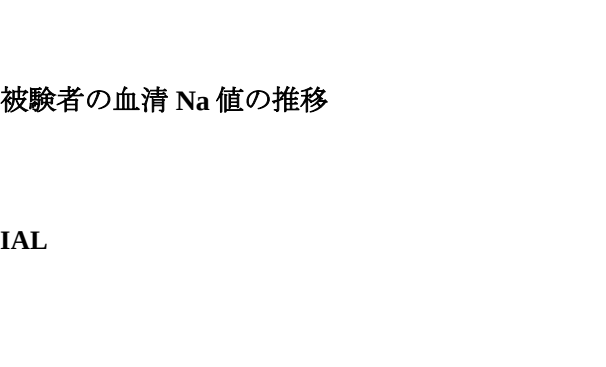


図 2.7.6.12-11 血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移

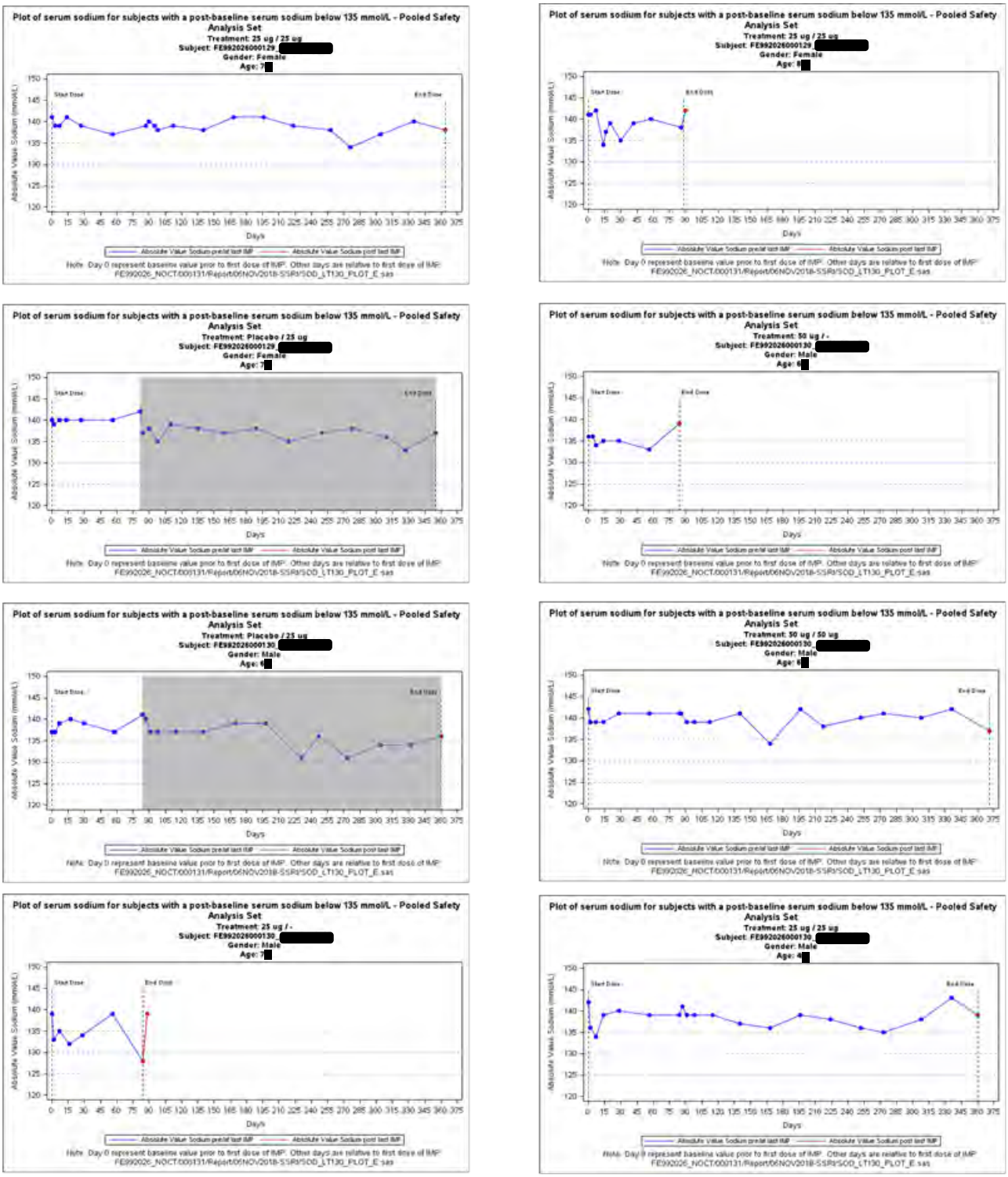


図 2.7.6.12-11 血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移

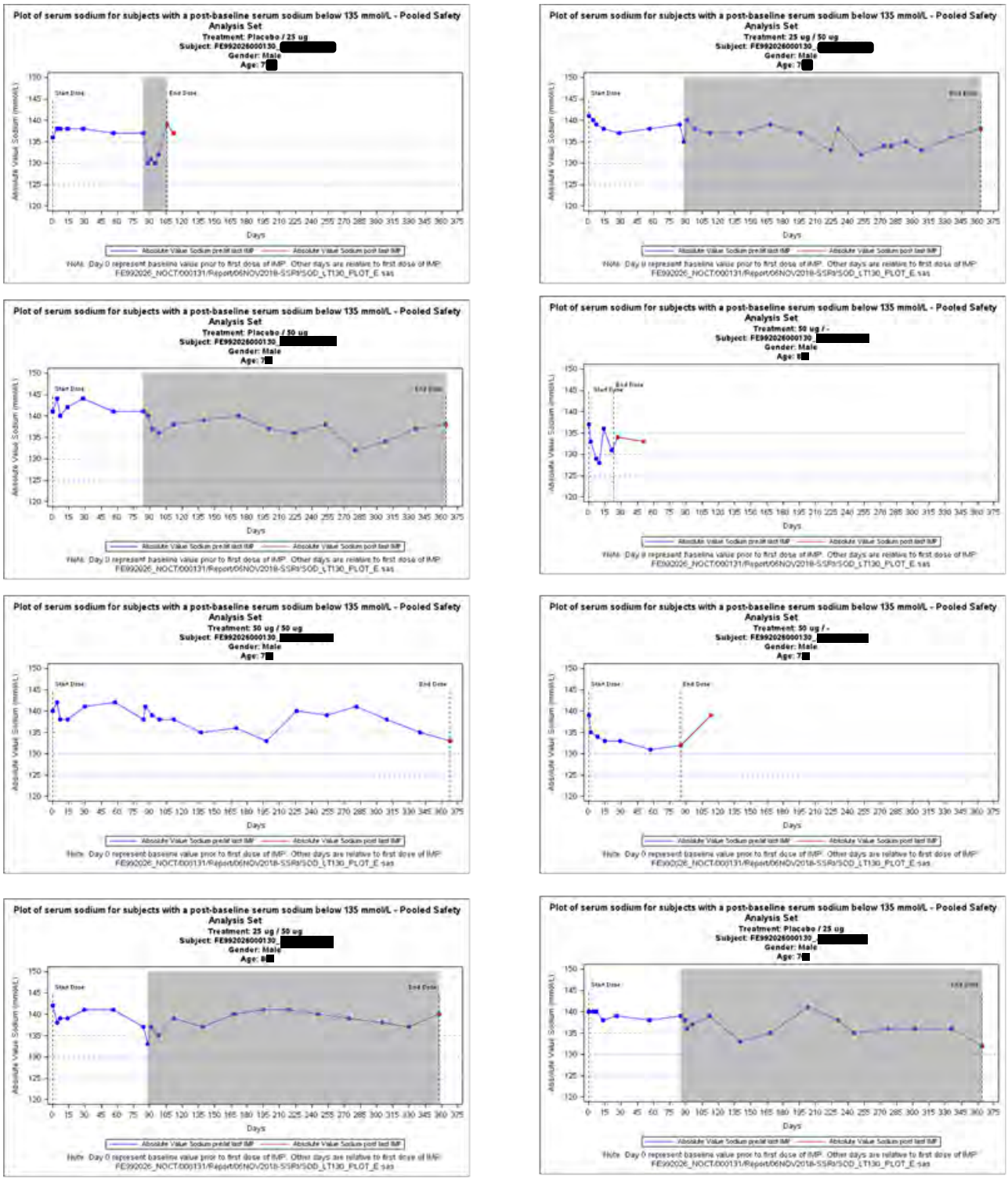
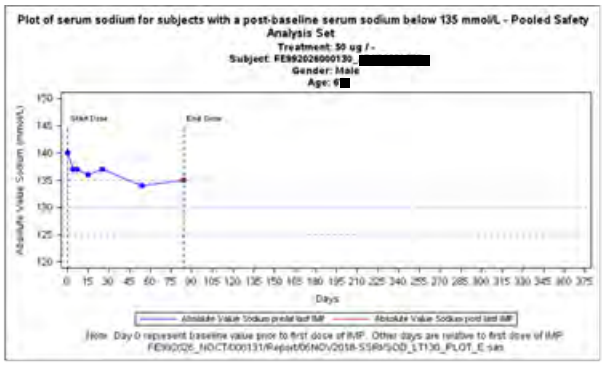
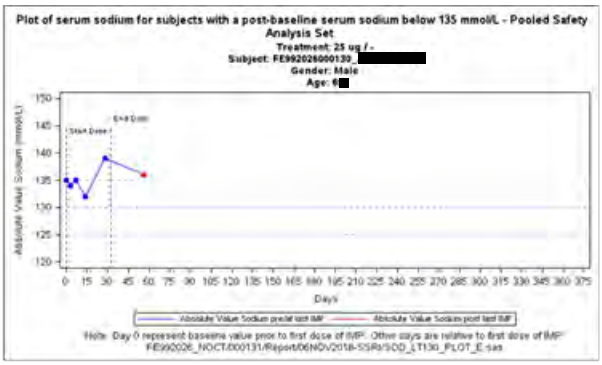
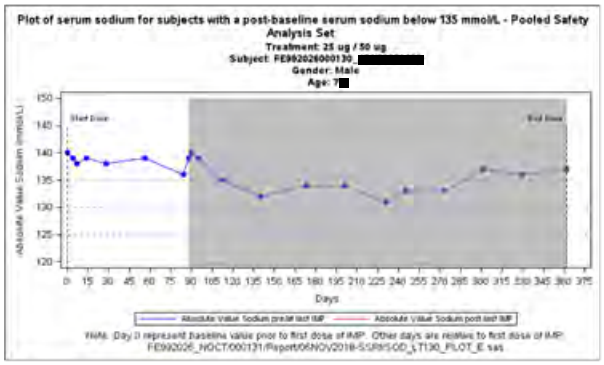
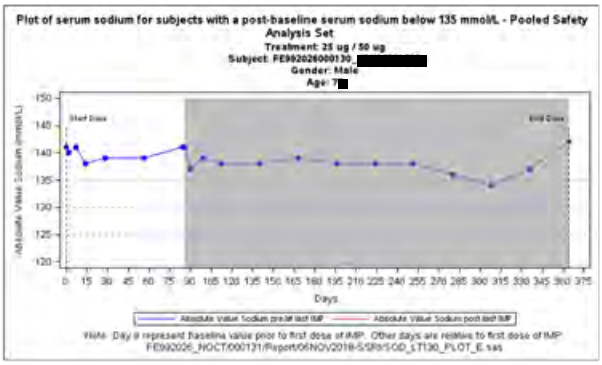


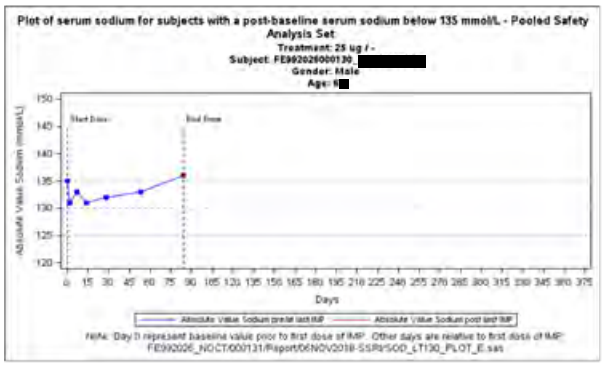
図 2.7.6.12-11 血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移

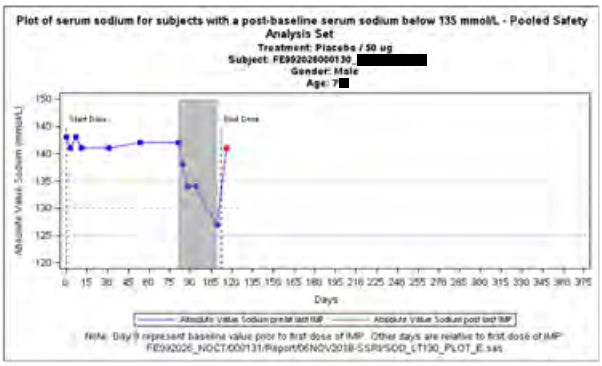


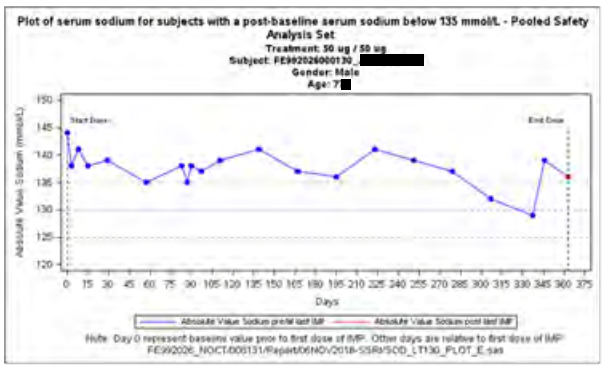












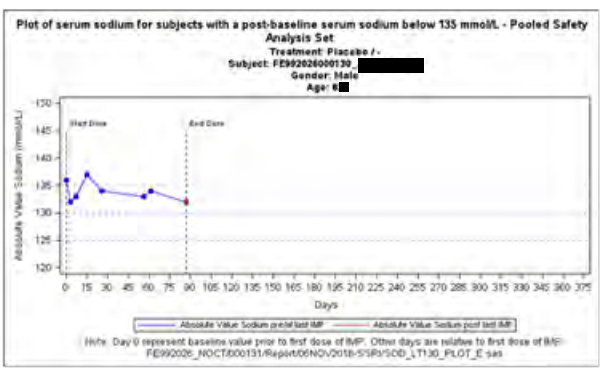


図 2.7.6.12-11 血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移

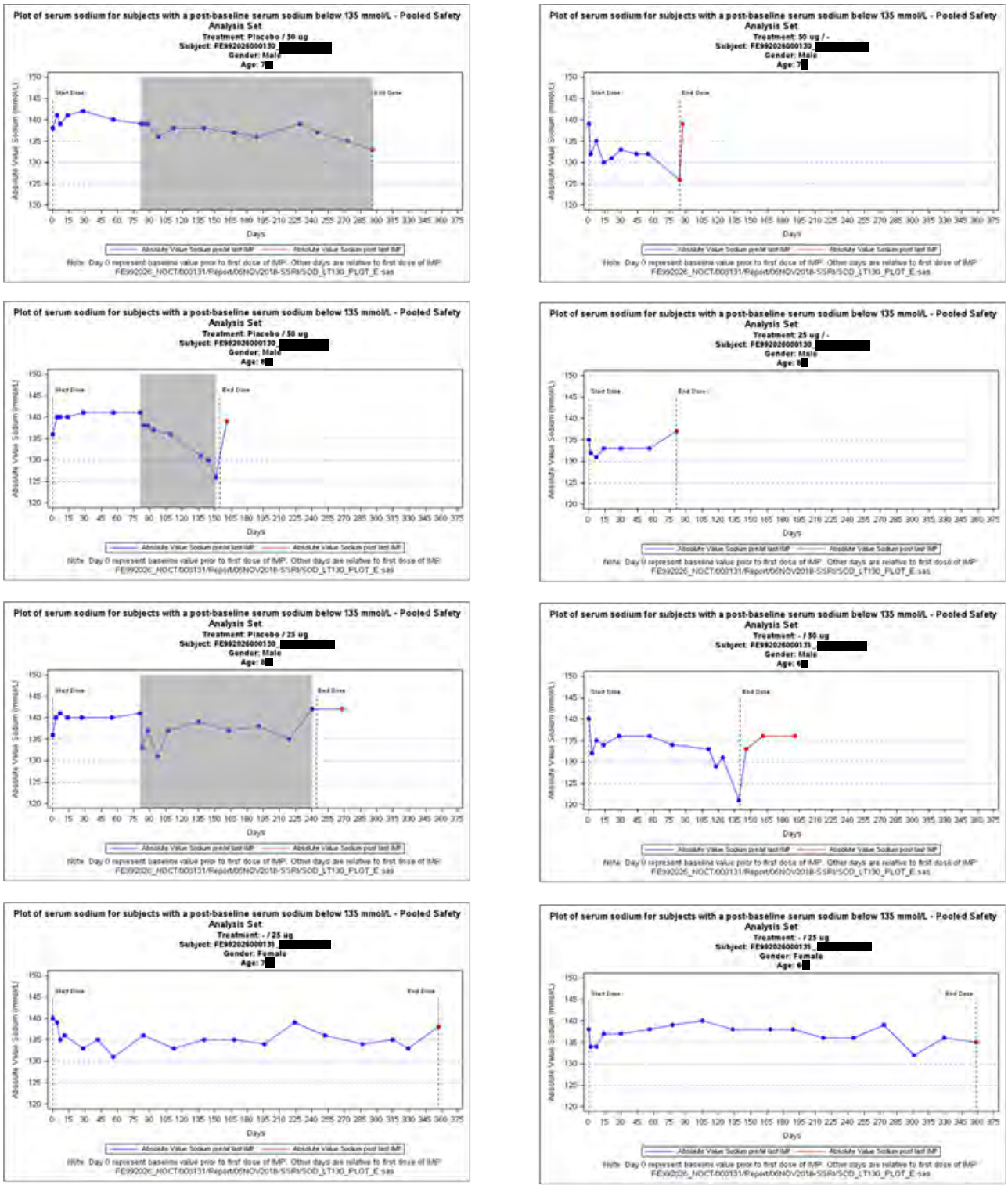
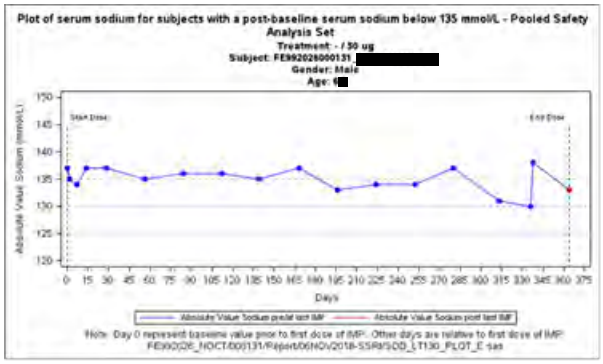
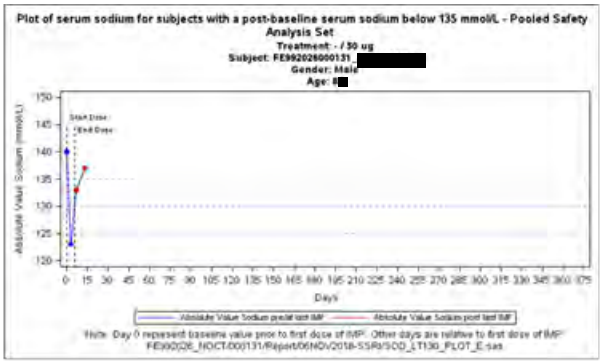
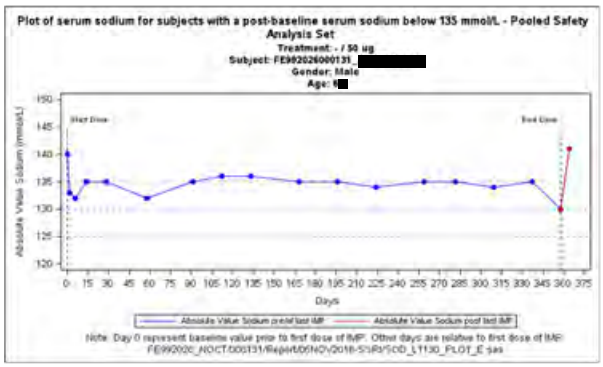


図 2.7.6.12-11 血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移







［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure10-1］から引用

図 2.7.6.12-11 血清 Na 値 135 mmol/L 未満が認められた被験者の血清 Na 値の推移（併合安全性解析対象集団）

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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が 50 µg 群 2.5%、25 µg 群 4.7%、プラセボ群 5.1%、血中ビリルビン増加が 50 µg 群 0.0%、25 µg 群 0.9%、男性 25 µg 群 2.5%、プラセボ群 0.5%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。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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、いずれかの投与群で 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。

12.2.5.6 併合安全性解析対象集団 B を用いた安全性評価

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。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。

3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

   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。

4. 中止に至った有害事象

   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。

5. 低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少

   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 1.8%（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。

6. 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。

12.2.5.7 併合安全性解析対象集団 C を用いた安全性評価

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。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。

3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

   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）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。

4. 中止に至った有害事象

   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。

5. 低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少

   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）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。

6. 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。

12.2.5.8 併合安全性解析対象集団 A、B、C における安全性評価

本試験では、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、併合安全性解析対象集団から除外して評価した。加えて、割付エラーが生じた 85 例を含めた安全性も検討するため、さらに 2 種類の併合安全性解析対象集団についても評価した。

したがって、本剤の安全性は以下の 3 種類の併合安全性解析対象集団を用いて評価した。

- 併合安全性解析対象集団 A：00130 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）を除外した。
- 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 群として解析した。

3 種類の併合安全性解析集団における安全性プロファイルは同様であった。

12.2.6 結論

夜間多尿による夜間頻尿の患者に対し、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg を最長 1 年間長期投与した際の安全性及び有効性を評価した。

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。

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。夜間尿量及び夜間多尿指数も同様に、投与後 1 週時点から投与後 52 週時点まで経時的に減少し、デスモプレシンの薬力学的効果は持続した。

また、夜間頻尿に関連する QOL の改善効果を評価する N-QoL の総スコア、不眠重症度指数の総スコア、Hsu リッカート困窮度尺度の全ての評価においても、50 μg 群、25 μg 群、25/50 μ g 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。

また、夜間排尿回数、就眠後第一排尿までの平均時間、夜間尿量、夜間多尿指数、N-QoL の総スコア及び Hsu リッカート困窮度尺度の結果から、女性 25 μg 群の投与後 52 週時点の改善効果は他の投与群と比べて大きく、女性患者に 25 μg を 1 年間長期投与した際の安定した高い改善効果が示された。

以上より、デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg を 1 年間長期投与した際、夜間頻尿に対する改善効果は投与後 1 週時点で認められ、その改善効果は、投与後 52 週時点まで経時的に持続し、長期投与による効果の減弱化は見られなかった。

本試験の主要評価である安全性評価では、000130 試験から 000131 試験への移行時に割付エラーが生じたため、割付エラーに該当した 85 例を除いた併合安全性解析対象集団 A 及び 85 例を含めた 2 種類の併合安全性解析対象集団 B 及び C について解析した。

併合安全性解析対象集団 A の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、プラセボ群 24.2%（52/215 例）74 件であった。最も高頻度に発現したのはウイルス性上気道感染であった。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。試験期間中、重篤な有害事象として、低ナトリウム血症、麻痺性イレウス、橈骨骨折、乳癌、膵癌、尺骨骨折、硬膜下血腫、直腸癌、末梢性動脈閉塞性疾患、冠動脈硬化症、前立腺炎及び膀胱腫瘤が認められたが、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。

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。性別でみた場合も、女性 25 μg 群は男性 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。

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、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、血中尿素増加であった。発現した副作用の重症度は、軽度又は中等度であった。

年齢別の有害事象及び副作用の発現率は、65 歳未満と比べ 65 歳以上の発現率が高かった。長期投与に伴い、有害事象及び副作用が増加する傾向は認められなかった。

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、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（1.3%）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。

血清 Na 値の低下はほとんどが投与初期に認められており、投与初期に血清 Na 値をモニタリングする意義が高いと考えられる。また、長期投与に伴って、低ナトリウム血症の重症化又は血清 Na 値の低下が増える傾向は認められなかった。

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 群の発現率が高く、その内訳は、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、65 歳以上の男性被験者で発現率は高く、高用量を投与された高齢者男性に比較的多く発現した。

また、低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少が報告された 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、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。その他の臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

なお、本試験の安全性評価において 3 種類の併合解析集団における安全性プロファイルは同様であった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg を夜間頻尿患者に対して長期投与した際、安全性上の新たな懸念は見られず、本剤投与時に見られる血清 Na 値の低下は軽度であり、血清 Na 値を適切にモニタリングすることにより、臨床的に許容できると考えられた。また、夜間頻尿に対する改善効果も最長 1 年の投与により維持され、効果の減弱化は認められなかった。

以上より夜間頻尿患者におけるデスモプレシン口腔内崩壊錠 50 μg 及び 25 μg の長期安全性及び有効性が示された。

12.2.7 付表

12.2.7.1 併合安全性解析対象集団 B

表 2.7.6.12-26 有害事象の概要（併合安全性解析対象集団 B）

	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	124	(56.9)	298	94	(58.4)	197	218	(57.5)	495	100	(50.0)	210	318	(54.9)	705
軽度の有害事象	51	(23.7)	71	118	(54.1)	275	91	(56.5)	183	209	(55.1)	458	98	(49.0)	203	307	(53.0)	661
中等度の有害事象	3	(1.4)	3	20	(9.2)	22	9	(5.6)	10	29	(7.7)	32	5	(2.5)	5	34	(5.9)	37
高度の有害事象	0			1	(0.5)	1	4	(2.5)	4	5	(1.3)	5	1	(0.5)	2	6	(1.0)	7
副作用	11	(5.1)	12	19	(8.7)	28	15	(9.3)	20	34	(9.0)	48	23	(11.5)	25	57	(9.8)	73
因果関係が否定された有害事象	45	(20.9)	62	116	(53.2)	270	87	(54.0)	177	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	10	(4.6)	10	12	(7.5)	12	22	(5.8)	22	12	(6.0)	12	34	(5.9)	34
重篤な有害事象	0			6	(2.8)	6	8	(5.0)	8	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			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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-1］から引用

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			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	124	(56.9)	298	94	(58.4)	197	218	(57.5)	495	100	(50.0)	210	318	(54.9)	705
血液およびリンパ系障害	0			1	(0.5)	1	3	(1.9)	3	4	(1.1)	4	2	(1.0)	2	6	(1.0)	6
貧血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
好酸球増加症	0			0			2	(1.2)	2	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
赤血球増加症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	1	(0.5)	1	3	(1.9)	3	4	(1.1)	4	2	(1.0)	2	6	(1.0)	6
上室性期外収縮	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心房細動	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	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	(0.5)	1	1	(0.2)	1
皮様嚢腫	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
耳および迷路障害	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	2	(1.0)	3	4	(0.7)	5
耳鳴	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
耳垢栓塞	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
頭位性回転性めまい	0			0			0			0			1	(0.5)	2	1	(0.2)	2
内分泌障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
甲状腺機能亢進症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼障害	0			7	(3.2)	7	1	(0.6)	1	8	(2.1)	8	1	(0.5)	1	9	(1.6)	9
眼精疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白内障	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜沈着物	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
結膜出血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アレルギー性結膜炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後天性涙道狭窄	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
眼の炎症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
後嚢部混濁	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			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	23	(10.6)	30	21	(13.0)	27	44	(11.6)	57	20	(10.0)	27	64	(11.1)	84
便秘	2	(0.9)	2	5	(2.3)	5	5	(3.1)	5	10	(2.6)	10	3	(1.5)	3	13	(2.2)	13
下痢	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	5	(3.1)	7	6	(1.6)	8	2	(1.0)	2	8	(1.4)	10
腹部不快感	1	(0.5)	1	6	(2.8)	8	0			6	(1.6)	8	0			6	(1.0)	8
歯周病	0			1	(0.5)	1	4	(2.5)	4	5	(1.3)	5	1	(0.5)	1	6	(1.0)	6
齲歯	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	3	(1.9)	3	4	(1.1)	4	1	(0.5)	1	5	(0.9)	5
胃食道逆流性疾患	0			2	(0.9)	2	1	(0.6)	1	3	(0.8)	3	2	(1.0)	2	5	(0.9)	5
大腸ポリープ	0			1	(0.5)	1	1	(0.6)	1	2	(0.5)	2	2	(1.0)	2	4	(0.7)	4
口内炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.6)	1	2	(0.5)	2	2	(1.0)	3	4	(0.7)	5
胃炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.6)	1	2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
痔核	0			1	(0.5)	1	2	(1.2)	2	3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
上腹部痛	0			2	(0.9)	3	0			2	(0.5)	3	0			2	(0.3)	3
慢性胃炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
口内乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
消化不良	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	2	2	(0.3)	3
小腸炎	0			0			0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
腹部膨満	0			0			0			0			1	(0.5)	2	1	(0.2)	2
腹痛	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
下腹部痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
アフタ性潰瘍	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
胃潰瘍	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
歯肉出血	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
血便排泄	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	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			0			0			1	(0.5)	1	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	(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	8	(3.7)	10	2	(1.2)	2	10	(2.6)	12	4	(2.0)	4	14	(2.4)	16
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	1	(0.6)	1	3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
発熱	1	(0.5)	1	2	(0.9)	3	0			2	(0.5)	3	1	(0.5)	1	3	(0.5)	4
疲労	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
浮腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
胸部不快感	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
口渇	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾燥症	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
肝胆道系障害	2	(0.9)	2	2	(0.9)	2	1	(0.6)	1	3	(0.8)	3	2	(1.0)	2	5	(0.9)	5
肝機能異常	0			2	(0.9)	2	1	(0.6)	1	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			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			3	(1.4)	3	3	(1.9)	3	6	(1.6)	6	5	(2.5)	5	11	(1.9)	11
季節性アレルギー	0			3	(1.4)	3	3	(1.9)	3	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	75	(34.4)	117	35	(21.7)	49	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	54	(24.8)	71	23	(14.3)	30	77	(20.3)	101	28	(14.0)	35	105	(18.1)	136
膀胱炎	2	(0.9)	4	7	(3.2)	9	1	(0.6)	1	8	(2.1)	10	1	(0.5)	4	9	(1.6)	14
インフルエンザ	1	(0.5)	1	5	(2.3)	5	2	(1.2)	2	7	(1.8)	7	2	(1.0)	2	9	(1.6)	9
気管支炎	0			3	(1.4)	3	3	(1.9)	3	6	(1.6)	6	2	(1.0)	2	8	(1.4)	8
胃腸炎	0			3	(1.4)	3	2	(1.2)	2	5	(1.3)	5	1	(0.5)	1	6	(1.0)	6
咽頭炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.6)	1	2	(0.5)	2	2	(1.0)	2	4	(0.7)	4
副鼻腔炎	0			3	(1.4)	4	1	(0.6)	1	4	(1.1)	5	0			4	(0.7)	5
結膜炎	0			2	(0.9)	3	0			2	(0.5)	3	1	(0.5)	3	3	(0.5)	6
歯肉炎	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
足部白癬	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
細菌性膀胱炎	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
帯状疱疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
歯周炎	0			0			2	(1.2)	3	2	(0.5)	3	0			2	(0.3)	3
ネコ引っかき病	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蜂巣炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
蓄膿	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
毛包炎	0			0			0			0			1	(0.5)	2	1	(0.2)	2
細菌性胃腸炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
ウイルス性胃腸炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
陰部単純ヘルペス	1	(0.5)	1	1	(0.5)	4	0			1	(0.3)	4	0			1	(0.2)	4
ヘリコバクター感染	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
耳帯状疱疹	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外耳炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
中耳炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
爪囲炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
病原体耐性	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
歯髄炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
鼻炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚細菌感染	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
皮膚感染	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
股部白癬	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
手白癬	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
扁桃炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
上気道感染	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿路感染	0			0			1	(0.6)	1	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	11	(5.0)	15	8	(5.0)	10	19	(5.0)	25	14	(7.0)	16	33	(5.7)	41
挫傷	1	(0.5)	1	3	(1.4)	4	2	(1.2)	2	5	(1.3)	6	5	(2.5)	5	10	(1.7)	11
凍瘡	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
節足動物刺傷	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
靭帯捻挫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
投薬過誤	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
過量投与	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
橈骨骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
手首関節骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
節足動物咬傷	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
骨挫傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
擦過傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
転倒	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱中症	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
角膜損傷	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
裂傷	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
四肢損傷	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
処置後出血	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
処置による頭痛	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
処置による疼痛	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
脊椎圧迫骨折	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
硬膜下血腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
熱傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胸椎骨折	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
臨床検査	17	(7.9)	20	27	(12.4)	34	30	(18.6)	37	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	9	(4.1)	10	8	(5.0)	8	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	3	(1.4)	3	3	(1.9)	3	6	(1.6)	6	4	(2.0)	4	10	(1.7)	10
血圧上昇	1	(0.5)	1	4	(1.8)	5	3	(1.9)	3	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			3	(1.4)	3	2	(1.2)	2	5	(1.3)	5	1	(0.5)	1	6	(1.0)	6
血中ナトリウム減少	0			0			2	(1.2)	3	2	(0.5)	3	3	(1.5)	3	5	(0.9)	6
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	1	(0.5)	1	2	(1.2)	2	3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
血中尿酸増加	0			0			3	(1.9)	3	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	(0.5)	1	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	0			3	(1.9)	4	3	(0.8)	4	0			3	(0.5)	4
血中尿素増加	0			3	(1.4)	3	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			0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
体重増加	0			1	(0.5)	1	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			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
拡張期血圧上昇	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.5)	1	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			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
好酸球数増加	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
グリコヘモグロビン増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低比重リポ蛋白増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血小板数増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	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			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白血球数減少	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
白血球数増加	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中白血球陽性	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	3	(1.4)	3	4	(1.8)	5	8	(5.0)	8	12	(3.2)	13	9	(4.5)	10	21	(3.6)	23
低ナトリウム血症	0			4	(1.8)	4	1	(0.6)	1	5	(1.3)	5	6	(3.0)	6	11	(1.9)	11

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
高尿酸血症	1	(0.5)	1	0			5	(3.1)	5	5	(1.3)	5	0			5	(0.9)	5
食欲減退	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
糖尿病	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
脂質異常症	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
耐糖能障害	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
低血糖	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
２型糖尿病	0			0			1	(0.6)	1	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	17	(7.8)	18	9	(5.6)	10	26	(6.9)	28	9	(4.5)	11	35	(6.0)	39
背部痛	2	(0.9)	2	6	(2.8)	7	4	(2.5)	4	10	(2.6)	11	2	(1.0)	2	12	(2.1)	13
関節周囲炎	0			3	(1.4)	3	1	(0.6)	1	4	(1.1)	4	2	(1.0)	2	6	(1.0)	6
関節痛	0			2	(0.9)	2	2	(1.2)	2	4	(1.1)	4	1	(0.5)	1	5	(0.9)	5
筋肉痛	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
筋痙縮	0			0			1	(0.6)	1	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			0			0		
筋骨格痛	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
筋骨格硬直	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
変形性関節症	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
骨粗鬆症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
四肢痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脊柱管狭窄症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
滑液嚢腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腱鞘炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
弾発指	0			0			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			3	(1.4)	3	3	(1.9)	3	6	(1.6)	6	0			6	(1.0)	6
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
口腔の良性新生物	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膵癌	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乳頭腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
神経系障害	4	(1.9)	4	7	(3.2)	9	4	(2.5)	4	11	(2.9)	13	6	(3.0)	6	17	(2.9)	19
頭痛	1	(0.5)	1	4	(1.8)	5	0			4	(1.1)	5	3	(1.5)	3	7	(1.2)	8
傾眠	0			1	(0.5)	1	1	(0.6)	1	2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
浮動性めまい	2	(0.9)	2	0			2	(1.2)	2	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
体位性めまい	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
肋間神経痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	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			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
精神障害	0			0			0			0			4	(2.0)	4	4	(0.7)	4
睡眠障害	0			0			0			0			3	(1.5)	3	3	(0.5)	3
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			0			6	(3.7)	9	6	(1.6)	9	5	(2.5)	6	11	(1.9)	15
血尿	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	2	(1.0)	3	3	(0.5)	4
腎結石症	0			0			2	(1.2)	2	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
尿管結石症	0			0			2	(1.2)	3	2	(0.5)	3	0			2	(0.3)	3
膀胱結石	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
排尿困難	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排尿異常	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
頻尿	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
腎出血	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			6	(2.8)	10	4	(2.5)	5	10	(2.6)	15	2	(1.0)	2	12	(2.1)	17
良性前立腺肥大症	0			0			3	(1.9)	3	3	(0.8)	3	1	(0.5)	1	4	(0.7)	4
前立腺炎	0			0			2	(1.2)	2	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
萎縮性外陰腟炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
月経困難症	0			1	(0.5)	3	0			1	(0.3)	3	0			1	(0.2)	3
女性化乳房	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
閉経期症状	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
不正子宮出血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
排卵痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
子宮ポリープ	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外陰部出血	0			1	(0.5)	1	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	10	(4.6)	13	2	(1.2)	3	12	(3.2)	16	5	(2.5)	6	17	(2.9)	22
咳嗽	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
口腔咽頭痛	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
上気道の炎症	0			2	(0.9)	4	1	(0.6)	2	3	(0.8)	6	0			3	(0.5)	6
鼻出血	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
アレルギー性鼻炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
慢性気管支炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
鼻閉	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
鼻茸	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
鼻漏	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
喀痰増加	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	1	13	(6.0)	15	9	(5.6)	13	22	(5.8)	28	10	(5.0)	12	32	(5.5)	40
湿疹	0			4	(1.8)	5	5	(3.1)	7	9	(2.4)	12	1	(0.5)	1	10	(1.7)	13
そう痒症	0			1	(0.5)	1	2	(1.2)	2	3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
皮膚嚢腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
接触皮膚炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	2	2	(0.3)	3
皮脂欠乏性湿疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
脂漏性皮膚炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	2	2	(0.3)	3
蕁麻疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
光線性口唇炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
水疱	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
薬疹	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
紅斑	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
過角化	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
汗疹	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
爪乾癬	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
爪破損	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
発疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
脂腺過形成	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
乾皮症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
外科および内科処置	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
智歯抜歯	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-27有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血管障害	0			2	(0.9)	2	5	(3.1)	5	7	(1.8)	7	5	(2.5)	5	12	(2.1)	12
高血圧	0			2	(0.9)	2	4	(2.5)	4	6	(1.6)	6	5	(2.5)	5	11	(1.9)	11
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-2］から引用

表 2.7.6.12-28副作用の発現率（併合安全性解析対象集団 B）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	11	(5.1)	12	19	(8.7)	28	15	(9.3)	20	34	(9.0)	48	23	(11.5)	25	57	(9.8)	73
血液およびリンパ系障害	0			0			2	(1.2)	2	2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
貧血	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
好酸球増加症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
赤血球増加症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	3	(1.4)	3	4	(1.8)	4	1	(0.6)	1	5	(1.3)	5	2	(1.0)	2	7	(1.2)	7
便秘	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	1	(0.6)	1	3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
口内乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
下痢	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0		
胃炎	0			1	(0.5)	1	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	(2.3)	5	0			5	(1.3)	5	2	(1.0)	2	7	(1.2)	7
浮腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-28副作用の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.6)	1	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			0			0		
臨床検査	3	(1.4)	3	9	(4.1)	10	9	(5.6)	11	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	3	(1.4)	3	6	(3.7)	6	9	(2.4)	9	2	(1.0)	2	11	(1.9)	11
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	3	(1.5)	3	4	(0.7)	4
血中尿素増加	0			3	(1.4)	3	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			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			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			2	(0.9)	2	2	(1.2)	2	4	(1.1)	4	6	(3.0)	6	10	(1.7)	10
低ナトリウム血症	0			2	(0.9)	2	1	(0.6)	1	3	(0.8)	3	5	(2.5)	5	8	(1.4)	8
高尿酸血症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
神経系障害	0			3	(1.4)	4	1	(0.6)	1	4	(1.1)	5	3	(1.5)	3	7	(1.2)	8
頭痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
傾眠	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
浮動性めまい	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	0			1	(0.2)	2
精神障害	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
睡眠障害	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-28副作用の発現率（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			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			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	1	(0.5)	1	3	(0.5)	3
湿疹	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
皮膚炎	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-5］から引用

表 2.7.6.12-29 重篤な有害事象（併合安全性解析対象集団 B）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			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			6	(2.8)	6	8	(5.0)	8	14	(3.7)	14	3	(1.5)	3	17	(2.9)	17
心臓障害	0			0			2	(1.2)	2	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
感染症および寄生虫症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
細菌性胃腸炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0			3	(1.4)	3	1	(0.6)	1	4	(1.1)	4	0			4	(0.7)	4
橈骨骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
硬膜下血腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
低ナトリウム血症	0			0			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			2	(0.9)	2	2	(1.2)	2	4	(1.1)	4	0			4	(0.7)	4
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膵癌	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(0.5)	1	1	(0.6)	1	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
前立腺炎	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
血管障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.6)	1	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-8］から引用

表 2.7.6.12-30 中止に至った有害事象（併合安全性解析対象集団 B）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=161)			25 µg (N=379)			男性 50 µg (N=200)			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	10	(4.6)	10	12	(7.5)	12	22	(5.8)	22	12	(6.0)	12	34	(5.9)	34
心臓障害	1	(0.5)	1	0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			0			0			2	(1.0)	2	2	(0.3)	2
下痢	0			0			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.6)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
橈骨骨折	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
臨床検査	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	6	(3.7)	6	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	1	(0.5)	1	4	(2.5)	4	5	(1.3)	5	2	(1.0)	2	7	(1.2)	7
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	2	(1.0)	2	3	(0.5)	3
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.6)	1	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			0			0			1	(0.5)	1	1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	3	(1.5)	3	4	(0.7)	4
低ナトリウム血症	0			1	(0.5)	1	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			2	(0.9)	2	1	(0.6)	1	3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膵癌	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-30 中止に至った有害事象（併合安全性解析対象集団 B）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=161)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
PT	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
神経系障害	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
傾眠	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.5)	1	2	(0.3)	2
腎および尿路障害	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
尿管結石症	0			0			1	(0.6)	1	1	(0.3)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(0.5)	1	2	(1.2)	2	3	(0.8)	3	0			3	(0.5)	3
前立腺炎	0			0			2	(1.2)	2	2	(0.5)	2	0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-9］から引用

表 2.7.6.12-31 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少（併合安全性解析対象集団 B）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=161)			25 μg (N=379)			男性 50 μg (N=200)			合計 (N=579)		
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			4	(1.8)	4	3	(1.9)	4	7	(1.8)	8	9	(4.5)	9	16	(2.8)	17
臨床検査	0			0			2	(1.2)	3	2	(0.5)	3	3	(1.5)	3	5	(0.9)	6
血中ナトリウム減少	0			0			2	(1.2)	3	2	(0.5)	3	3	(1.5)	3	5	(0.9)	6
代謝および栄養障害	0			4	(1.8)	4	1	(0.6)	1	5	(1.3)	5	6	(3.0)	6	11	(1.9)	11
低ナトリウム血症	0			4	(1.8)	4	1	(0.6)	1	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血中ナトリウム減少件数
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-10］から引用

表 2.7.6.12-32 血清 Na 値の分布（併合安全性解析対象集団 B）

	プラセボ		女性 25 µg		男性 25 µg		25 µg		男性 50 µg		合計	
全被験者	(N=215)		(N=218)		(N=161)		(N=379)		(N=200)		(N=579)	
ベースライン												
≥135	215	(100.0)	218	(100.0)	161	(100.0)	379	(100.0)	200	(100.0)	579	(100.0)
計	215	(100.0)	218	(100.0)	161	(100.0)	379	(100.0)	200	(100.0)	579	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		0		2	(1.0)	2	(0.3)
126 - 129	0		2	(0.9)	1	(0.6)	3	(0.8)	5	(2.5)	8	(1.4)
130 - 134	1	(0.5)	11	(5.0)	12	(7.5)	23	(6.1)	9	(4.5)	32	(5.5)
≥135	214	(99.5)	205	(94.0)	148	(91.9)	353	(93.1)	184	(92.0)	537	(92.7)
計	215	(100.0)	218	(100.0)	161	(100.0)	379	(100.0)	200	(100.0)	579	(100.0)
65 歳未満	(N=115)		(N=134)		(N=77)		(N=94)		(N=211)		(N=305)	
ベースライン												
≥135	115	(100.0)	134	(100.0)	77	(100.0)	211	(100.0)	94	(100.0)	305	(100.0)
計	115	(100.0)	134	(100.0)	77	(100.0)	211	(100.0)	94	(100.0)	305	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		0		0		0	
126 - 129	0		1	(0.7)	0		1	(0.5)	0		1	(0.3)
130 - 134	0		3	(2.2)	1	(1.3)	4	(1.9)	0		4	(1.3)
≥135	115	(100.0)	130	(97.0)	76	(98.7)	206	(97.6)	94	(100.0)	300	(98.4)
計	115	(100.0)	134	(100.0)	77	(100.0)	211	(100.0)	94	(100.0)	305	(100.0)
65 歳以上	(N=100)		(N=84)		(N=84)		(N=168)		(N=106)		(N=274)	
ベースライン												
≥135	100	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)	168	(100.0)	106	(100.0)	274	(100.0)
計	100	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)	168	(100.0)	106	(100.0)	274	(100.0)
ベースライン後												
≤125	0		0		0		0		2	(1.9)	2	(0.7)
126 - 129	0		1	(1.2)	1	(1.2)	2	(1.2)	5	(4.7)	7	(2.6)
130 - 134	1	(1.0)	8	(9.5)	11	(13.1)	19	(11.3)	9	(8.5)	28	(10.2)
≥135	99	(99.0)	75	(89.3)	72	(85.7)	147	(87.5)	90	(84.9)	237	(86.5)
計	100	(100.0)	84	(100.0)	84	(100.0)	168	(100.0)	106	(100.0)	274	(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 Table 14-15、14-16、14-17］から引用

12.2.7.2 併合安全性解析対象集団 C

表 2.7.6.12-33 有害事象の概要（併合安全性解析対象集団 C）

	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			25/50 µg (N=42)			50/25 µg (N=43)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	124	(56.9)	298	66	(55.5)	123	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	118	(54.1)	275	63	(52.9)	111	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	20	(9.2)	22	7	(5.9)	8	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			1	(0.5)	1	4	(3.4)	4	5	(1.5)	5	1	(0.6)	2	0			0			6	(1.0)	7
副作用	11	(5.1)	12	19	(8.7)	28	11	(9.2)	14	30	(8.9)	42	19	(12.1)	21	4	(9.5)	6	4	(9.3)	4	57	(9.8)	73
因果関係が否定された有害事象	45	(20.9)	62	116	(53.2)	270	59	(49.6)	109	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	10	(4.6)	10	11	(9.2)	11	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			6	(2.8)	6	6	(5.0)	6	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			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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-18］から引用

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）

MedDRA SOC / PT	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			25/50 µg (N=42)			50/25 µg (N=43)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
有害事象	52	(24.2)	74	124	(56.9)	298	66	(55.5)	123	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			1	(0.5)	1	3	(2.5)	3	4	(1.2)	4	2	(1.3)	2	0			0			6	(1.0)	6
貧血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
好酸球増加症	0			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
赤血球増加症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	1	(0.5)	1	2	(1.7)	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心房細動	0			0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	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			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
皮様嚢腫	0			0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
耳および迷路障害	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	2	0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	5
耳鳴	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
耳垢栓塞	0			0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
頭位性回転性めまい	0			0			0			0			1	(0.6)	2	0			0			1	(0.2)	2
内分泌障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
甲状腺機能亢進症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
眼障害	0			7	(3.2)	7	0			7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			9	(1.6)	9
眼精疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
白内障	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
結膜沈着物	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
結膜出血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
アレルギー性結膜炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
後天性涙道狭窄	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
眼乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
眼の炎症	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
後嚢部混濁	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
胃腸障害	10	(4.7)	10	23	(10.6)	30	13	(10.9)	17	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	5	(2.3)	5	2	(1.7)	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	1	(0.5)	1	4	(3.4)	6	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	(2.8)	8	0			6	(1.8)	8	0			0			0			6	(1.0)	8
歯周病	0			1	(0.5)	1	2	(1.7)	2	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	2	(4.8)	2	0			6	(1.0)	6
齲歯	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			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	(0.9)	2	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			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
口内炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	2	(1.3)	3	0			0			4	(0.7)	5
胃炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	0			0			1	(2.3)	1	3	(0.5)	3
痔核	0			1	(0.5)	1	2	(1.7)	2	3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
上腹部痛	0			2	(0.9)	3	0			2	(0.6)	3	0			0			0			2	(0.3)	3
慢性胃炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
口内乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
消化不良	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	0			0			2	(0.3)	3
小腸炎	0			0			0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
腹部膨満	0			0			0			0			1	(0.6)	2	0			0			1	(0.2)	2
腹痛	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
下腹部痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
アフタ性潰瘍	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
びらん性十二指腸炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
胃潰瘍	0			1	(0.5)	1	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			0			0		
血便排泄	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
痔出血	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
麻痺性イレウス	0			0			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			0			0		
歯痛	1	(0.5)	1	0			0			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	8	(3.7)	10	1	(0.8)	1	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	2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	0			0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
発熱	1	(0.5)	1	2	(0.9)	3	0			2	(0.6)	3	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	4
疲労	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
浮腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
胸部不快感	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
乾燥症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	2	(0.9)	2	2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	0			0			5	(0.9)	5
肝機能異常	0			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	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			0			0		
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
免疫系障害	0			3	(1.4)	3	3	(2.5)	3	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			3	(1.4)	3	3	(2.5)	3	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	75	(34.4)	117	25	(21.0)	33	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	54	(24.8)	71	17	(14.3)	23	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	7	(3.2)	9	1	(0.8)	1	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	5	(2.3)	5	2	(1.7)	2	7	(2.1)	7	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	9	(1.6)	9
気管支炎	0			3	(1.4)	3	2	(1.7)	2	5	(1.5)	5	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1	0			8	(1.4)	8
胃腸炎	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	0			2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	6	(1.0)	6
咽頭炎	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
副鼻腔炎	0			3	(1.4)	4	0			3	(0.9)	4	0			1	(2.4)	1	0			4	(0.7)	5
結膜炎	0			2	(0.9)	3	0			2	(0.6)	3	1	(0.6)	3	0			0			3	(0.5)	6
歯肉炎	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
足部白癬	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
細菌性膀胱炎	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
帯状疱疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
歯周炎	0			0			0			0			0			2	(4.8)	3	0			2	(0.3)	3
ネコ引っかき病	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
蜂巣炎	0			0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
蓄膿	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
毛包炎	0			0			0			0			0			0			1	(2.3)	2	1	(0.2)	2
細菌性胃腸炎	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
ウイルス性胃腸炎	0			1	(0.5)	1	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	(0.5)	4	0			1	(0.3)	4	0			0			0			1	(0.2)	4
ヘリコバクター感染	0			0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
耳帯状疱疹	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
外耳炎	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
中耳炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
爪囲炎	0			0			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			0			0		
歯髄炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
鼻炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚細菌感染	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	0			0			0			1	(0.2)	2
皮膚感染	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
股部白癬	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
手白癬	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
扁桃炎	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
上気道感染	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿路感染	0			0			1	(0.8)	1	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	11	(5.0)	15	4	(3.4)	6	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	3	(1.4)	4	1	(0.8)	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			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			0			0			1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
靭帯捻挫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
投薬過誤	0			0			0			0			1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	2
過量投与	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
橈骨骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
手首関節骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
節足動物咬傷	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
骨挫傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
擦過傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
転倒	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
熱中症	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
角膜損傷	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
裂傷	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
四肢損傷	0			0			0			0			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
処置後出血	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
処置による頭痛	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
処置による疼痛	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
脊椎圧迫骨折	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
硬膜下血腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC / PT	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			25/50 µg (N=42)			50/25 µg (N=43)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
熱傷	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
胸椎骨折	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
臨床検査	17	(7.9)	20	27	(12.4)	34	19	(16.0)	23	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	9	(4.1)	10	7	(5.9)	7	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	3	(1.4)	3	1	(0.8)	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	4	(1.8)	5	2	(1.7)	2	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	(1.4)	3	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	1	(2.4)	2	0			5	(0.9)	6
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	1	(0.5)	1	1	(0.8)	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			0			1	(0.8)	1	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	(0.5)	1	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	0			3	(2.5)	4	3	(0.9)	4	0			0			0			3	(0.5)	4
血中尿素増加	0			3	(1.4)	3	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			0			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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
体重増加	0			1	(0.5)	1	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
拡張期血圧上昇	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
収縮期血圧上昇	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.5)	1	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			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
好酸球数増加	0			0			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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
肝機能検査値上昇	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
低比重リポ蛋白増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC / PT	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			25/50 µg (N=42)			50/25 µg (N=43)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
血小板数増加	0			1	(0.5)	1	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			0			0		
尿中ウロビリノーゲン増加	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
白血球数減少	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
白血球数増加	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
尿中白血球陽性	0			0			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	4	(1.8)	5	5	(4.2)	5	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	(1.8)	4	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	0			4	(3.4)	4	4	(1.2)	4	0			1	(2.4)	1	0			5	(0.9)	5
食欲減退	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
糖尿病	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
脂質異常症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
耐糖能障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
低血糖	1	(0.5)	1	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
２型糖尿病	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.4)	3	17	(7.8)	18	3	(2.5)	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	6	(2.8)	7	1	(0.8)	1	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	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1	0			6	(1.0)	6
関節痛	0			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	0			5	(0.9)	5
筋肉痛	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	0			0			1	(2.3)	1	4	(0.7)	4
筋痙縮	0			0			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			0			0		
筋骨格痛	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
筋骨格硬直	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
変形性関節症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
骨粗鬆症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
四肢痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
脊柱管狭窄症	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
滑液嚢腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
腱鞘炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
弾発指	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC / PT	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			25/50 µg (N=42)			50/25 µg (N=43)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	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	(1.4)	3	3	(2.5)	3	6	(1.8)	6	0			0			0			6	(1.0)	6
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
口腔の良性新生物	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
膵癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚乳頭腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
神経系障害	4	(1.9)	4	7	(3.2)	9	2	(1.7)	2	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	(1.8)	5	0			4	(1.2)	5	3	(1.9)	3	0			0			7	(1.2)	8
傾眠	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	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			0			0			2	(4.8)	2	0			2	(0.3)	2
体位性めまい	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
肋間神経痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	0			0			0			1	(0.2)	2
神経痛	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
ヘルペス後神経痛	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
精神障害	0			0			0			0			4	(2.5)	4	0			0			4	(0.7)	4
睡眠障害	0			0			0			0			3	(1.9)	3	0			0			3	(0.5)	3
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			0			4	(3.4)	6	4	(1.2)	6	5	(3.2)	6	2	(4.8)	3	0			11	(1.9)	15
血尿	0			0			0			0			2	(1.3)	3	1	(2.4)	1	0			3	(0.5)	4
腎結石症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	2
尿管結石症	0			0			1	(0.8)	2	1	(0.3)	2	0			1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	3
膀胱結石	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
排尿困難	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
排尿異常	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
頻尿	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
腎出血	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			6	(2.8)	10	2	(1.7)	3	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	2	(4.8)	2	0			4	(0.7)	4

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
前立腺炎	0			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
萎縮性外陰腟炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
月経困難症	0			1	(0.5)	3	0			1	(0.3)	3	0			0			0			1	(0.2)	3
女性化乳房	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
閉経期症状	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
不正子宮出血	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
排卵痛	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
子宮ポリープ	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
外陰部出血	0			1	(0.5)	1	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	10	(4.6)	13	1	(0.8)	1	11	(3.3)	14	5	(3.2)	6	1	(2.4)	2	0			17	(2.9)	22
咳嗽	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
口腔咽頭痛	0			3	(1.4)	3	0			3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
上気道の炎症	0			2	(0.9)	4	0			2	(0.6)	4	0			1	(2.4)	2	0			3	(0.5)	6
鼻出血	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
アレルギー性鼻炎	0			1	(0.5)	1	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			0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
慢性気管支炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
鼻閉	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
鼻茸	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
鼻漏	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
喀痰増加	0			0			1	(0.8)	1	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	13	(6.0)	15	5	(4.2)	8	18	(5.3)	23	6	(3.8)	8	4	(9.5)	5	4	(9.3)	4	32	(5.5)	40
湿疹	0			4	(1.8)	5	3	(2.5)	5	7	(2.1)	10	0			2	(4.8)	2	1	(2.3)	1	10	(1.7)	13
そう痒症	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			2	(4.8)	2	0			3	(0.5)	3
皮膚嚢腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
接触皮膚炎	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	0			0			2	(0.3)	3
皮脂欠乏性湿疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
脂漏性皮膚炎	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	2	0			0			2	(0.3)	3
蕁麻疹	0			1	(0.5)	1	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			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
水疱	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-34 有害事象の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC / PT	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 50 µg (N=157)			25/50 µg (N=42)			50/25 µg (N=43)			合計 (N=579)		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
皮膚炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
薬疹	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
皮膚乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
紅斑	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
過角化	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
汗疹	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
爪乾癬	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
爪破損	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
発疹	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
脂腺過形成	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
乾皮症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
外科および内科処置	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
智歯抜歯	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血管障害	0			2	(0.9)	2	2	(1.7)	2	4	(1.2)	4	5	(3.2)	5	3	(7.1)	3	0			12	(2.1)	12
高血圧	0			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-19］から引用

表 2.7.6.12-35副作用の発現率（併合安全性解析対象集団 C）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
副作用	11	(5.1)	12	19	(8.7)	28	11	(9.2)	14	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			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
貧血	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
好酸球増加症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
赤血球増加症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心臓障害	2	(0.9)	2	0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
動悸	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
胃腸障害	3	(1.4)	3	4	(1.8)	4	0			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	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			1	(2.4)	1	0			3	(0.5)	3
口内乾燥	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
下痢	1	(0.5)	1	0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
消化不良	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
胃炎	0			1	(0.5)	1	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	(2.3)	5	0			5	(1.5)	5	1	(0.6)	1	0			1	(2.3)	1	7	(1.2)	7
浮腫	0			1	(0.5)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
倦怠感	1	(0.5)	2	1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
口渇	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.8)	1	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			0			0		
臨床検査	3	(1.4)	3	9	(4.1)	10	8	(6.7)	10	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	3	(1.4)	3	5	(4.2)	5	8	(2.4)	8	1	(0.6)	1	1	(2.4)	1	1	(2.3)	1	11	(1.9)	11

表 2.7.6.12-35副作用の発現率（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
血中ナトリウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	0			0			4	(0.7)	4
血中尿素増加	0			3	(1.4)	3	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			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			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
血中ビリルビン増加	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血圧上昇	1	(0.5)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血中尿酸減少	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尿中血陽性	0			1	(0.5)	1	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			2	(0.9)	2	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	(0.9)	2	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			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
低蛋白血症	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
神経系障害	0			3	(1.4)	4	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
傾眠	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
浮動性めまい	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
片頭痛	0			1	(0.5)	2	0			1	(0.3)	2	0			0			0			1	(0.2)	2
精神障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
睡眠障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
腎および尿路障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
蛋白尿	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0			0			3	(0.5)	3
湿疹	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
皮膚炎	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-22］から引用

表 2.7.6.12-36 重篤な有害事象（併合安全性解析対象集団 C）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 μg (N=218)			男性 25 μg (N=119)			25 μg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
重篤な有害事象	0			6	(2.8)	6	6	(5.0)	6	12	(3.6)	12	3	(1.9)	3	2	(4.8)	2	0			17	(2.9)	17
心臓障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			1	(2.4)	1	0			2	(0.3)	2
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
心房粗動	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			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			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
細菌性胃腸炎	0			0			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			3	(1.4)	3	1	(0.8)	1	4	(1.2)	4	0			0			0			4	(0.7)	4
橈骨骨折	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
硬膜下血腫	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
尺骨骨折	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
低ナトリウム血症	0			0			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			2	(0.9)	2	2	(1.7)	2	4	(1.2)	4	0			0			0			4	(0.7)	4
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膵癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
直腸癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
前立腺炎	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
血管障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1	(0.8)	1	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-25］から引用

表 2.7.6.12-37 中止に至った有害事象（併合安全性解析対象集団 C）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
中止に至った有害事象	2	(0.9)	2	10	(4.6)	10	11	(9.2)	11	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	0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
冠動脈硬化症	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
頻脈	1	(0.5)	1	0			0			0			0			0			0			0		
耳および迷路障害	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
耳鳴	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
胃腸障害	0			0			0			0			2	(1.3)	2	0			0			2	(0.3)	2
下痢	0			0			0			0			1	(0.6)	1	0			0			1	(0.2)	1
麻痺性イレウス	0			0			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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
疲労	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
肝胆道系障害	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	1	(0.6)	1	0			0			2	(0.3)	2
肝機能異常	0			0			1	(0.8)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
橈骨骨折	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
臨床検査	1	(0.5)	1	2	(0.9)	2	6	(5.0)	6	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	1	(0.5)	1	4	(3.4)	4	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			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	2	(1.3)	2	0			0			3	(0.5)	3
血中カルシウム減少	0			0			1	(0.8)	1	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			0			0			1	(2.3)	1	1	(0.2)	1
体重増加	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1

表 2.7.6.12-37 中止に至った有害事象（併合安全性解析対象集団 C）（続き）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
代謝および栄養障害	0			1	(0.5)	1	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	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	3	(1.9)	3	0			0			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			2	(0.9)	2	1	(0.8)	1	3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
乳癌	0			2	(0.9)	2	0			2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膵癌	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.3)	1	0			0			0			1	(0.2)	1
神経系障害	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.3)	1	0			0			1	(2.3)	1	2	(0.3)	2
傾眠	0			1	(0.5)	1	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			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
尿管結石症	0			0			0			0			0			1	(2.4)	1	0			1	(0.2)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(0.5)	1	2	(1.7)	2	3	(0.9)	3	0			0			0			3	(0.5)	3
前立腺炎	0			0			2	(1.7)	2	2	(0.6)	2	0			0			0			2	(0.3)	2
膀胱瘤	0			1	(0.5)	1	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
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-26］から引用

表 2.7.6.12-38 低ナトリウム血症又は血中ナトリウム減少（併合安全性解析対象集団 C）

MedDRA SOC	プラセボ (N=215)			女性 25 µg (N=218)			男性 25 µg (N=119)			25 µg (N=337)			男性 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	N	(%)	E	N	(%)	E
低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少	0			4	(1.8)	4	1	(0.8)	1	5	(1.5)	5	9	(5.7)	9	2	(4.8)	3	0			16	(2.8)	17
臨床検査	0			0			1	(0.8)	1	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			0			1	(0.8)	1	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	(1.8)	4	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	(1.8)	4	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血中ナトリウム減少の件数
［000131 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14-27］から引用

表 2.7.6.12-39 血清 Na 値の分布

	プラセボ	女性 25 µg	男性 25 µg	25 µg	男性 50 µg	25/50 µg	50/25 µg	合計
全被験者	(N=215)	(N=218)	(N=119)	(N=337)	(N=157)	(N=42)	(N=43)	(N=579)
ベースライン								
≥135	215 (100.0)	218 (100.0)	119 (100.0)	337 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	579 (100.0)
計	215 (100.0)	218 (100.0)	119 (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	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.3)
126 - 129	0	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)	5 (3.2)	0	0	8 (1.4)
130 - 134	1 (0.5)	11 (5.0)	8 (6.7)	19 (5.6)	9 (5.7)	4 (9.5)	0	32 (5.5)
≥135	214 (99.5)	205 (94.0)	110 (92.4)	315 (93.5)	141 (89.8)	38 (90.5)	43 (100.0)	537 (92.7)
計	215 (100.0)	218 (100.0)	119 (100.0)	337 (100.0)	157 (100.0)	42 (100.0)	43 (100.0)	579 (100.0)
65 歳未満	(N=115)	(N=134)	(N=53)	(N=187)	(N=71)	(N=24)	(N=23)	(N=305)
ベースライン								
≥135	115 (100.0)	134 (100.0)	53 (100.0)	187 (100.0)	71 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	305 (100.0)
計	115 (100.0)	134 (100.0)	53 (100.0)	187 (100.0)	71 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	305 (100.0)
ベースライン後								
126 - 129	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)
130 - 134	0	3 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.1)	0	0	0	4 (1.3)
≥135	115 (100.0)	130 (97.0)	52 (98.1)	182 (97.3)	71 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	300 (98.4)
計	115 (100.0)	134 (100.0)	53 (100.0)	187 (100.0)	71 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	305 (100.0)
65 歳以上	(N=100)	(N=84)	(N=66)	(N=150)	(N=86)	(N=18)	(N=20)	(N=274)
ベースライン								
≥135	100 (100.0)	84 (100.0)	66 (100.0)	150 (100.0)	86 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	274 (100.0)
計	100 (100.0)	84 (100.0)	66 (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	0	0	2 (2.3)	0	0	2 (0.7)
126 - 129	0	1 (1.2)	1 (1.5)	2 (1.3)	5 (5.8)	0	0	7 (2.6)
130 - 134	1 (1.0)	8 (9.5)	7 (10.6)	15 (10.0)	9 (10.5)	4 (22.2)	0	28 (10.2)
≥135	99 (99.0)	75 (89.3)	58 (87.9)	133 (88.7)	70 (81.4)	14 (77.8)	20 (100.0)	237 (86.5)
計	100 (100.0)	84 (100.0)	66 (100.0)	150 (100.0)	86 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	274 (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 Table 14-32、14-33、14-34］から引用

12.3 付録（重篤な有害事象の叙述）

12.3.1 000131 試験

1. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：右橈骨遠位端骨折（橈骨骨折）
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：6[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：投与の中止
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：盲腸切除、膀胱炎
- 合併症：γ－グルタミルトランスフェラーゼ高値
- 発現時期（日）：247
- 併用薬：なし
- 経過：

2017 /8 /18：	被験者が自転車運転中に転倒、右手首を骨折した。他院を受診し、ロキソニン錠 60 mg（頓服）を処方され服用した。
2017 /8 /23：（16:05）	被験者より CRC に連絡があり、本 AE が発覚した。衝突事故を避けるために転倒したことから、治験手順および治験薬との因果関係はなしと判断した。また、今後治験通院が困難である事から、治験参加中止と判断し、CRC を介して同日から治験薬服薬中止を電話にて指示した。また、被験者より今後入院が必要になる可能性があることを聴取した。
2017 /8 /24：（15:45）	被験者より連絡があり、2017 /8 /28（月）より 1 週間他院にて手術入院予定であることを聴取した。 被験者都合により入院前の中止時来院が難しい為、治験期間中の入院（予定）に該当し、本 AE が重篤であると判断した。
2017 /9 /21：（12:10）	被験者より CRC に連絡があり、2017 /8 /28（月）から 2017 /9 /3（日）まで入院していたことを聴取した。
2017 /10 /24：（17:00）	他院レターより以下の情報を入手。 ・診断名「右橈骨遠位端骨折」（2017 /8 /18～2017 /10 /10） ・手術名「骨折観血的手術（プレート固定）」（2017 /8 /29 実施） ・リハビリ名「運動器リハビリテーション」（2017 /8 /30~2017 /10 /10） ・処方薬

ロキソニン 60 mg（2017 /8 /18~2017 /9 /18）、レバピミド 100 mg（2017 /8 /18~9 /18）プロチゾラム 0.25 mg（201 /8 /28~）、タケチャップ 10 mg（2017 /8 /28~）

レター内容より、 SAE 事象名を診断名「右橈骨遠位端骨折」に変更した。

2. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：左橈骨遠位端骨折（橈骨骨折）
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：6[redacted] 歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：変更なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：膀胱炎
- 合併症：便秘
- 発現時期（日）： 260

併用薬：ハルナール D 錠 0.2mg、ザクラス配合錠 HD、ベタニス錠

- 経過：

2018 /1 /24：	被験者が雪道で足を滑らせ転倒、左手首を骨折した。他院を受診し、ロキソニン錠を処方され服用した。
2018 /1 /25：	他院より、自宅近くの病院を紹介され受診。1 /29 に手術の為、1 /28～1 /30 の期間入院予定となった。
2018 /1 /29：（9:30）	被験者より CRC に連絡あり、本事象が判明。
2018 /1 /29：	雪道で足を滑らせたことが原因である為、治験手順および治験薬との因果関係はなしと判断した。 以上の経緯を依頼者と協議の上、予定されている入院に関しても重篤な有害事象として報告する事となった。
2018 /2 /6：（16：20）	被験者より CRC に連絡があり、予定通り 1 /29 に手術を終了し 1 /30 に退院したことを聴取した。また、術後経過良好であり体調に変わりがないことを確認した。次回の被験者来院時(2 /13)に、詳細な情報を確認し転帰を判断する予定である。
2018 /2 /13：（17:00）	被験者が V 14 のために来院し、被験者の安全性に問題がないことを確認した。治療内容や最終的な転帰については、他院レターを受領後に報告することとした。

2018 /2 /19： 他院レターより以下の情報を入手した。

（16:00） ・診断名「左橈骨遠位端骨折」（2018 /1 /25）

・手術名「骨折観血的手術（前腕）」（2018 /1 /29）

・処方薬

ロキソマリン錠 60 mg （2018 /1 /30～2018 /2 /1）

以上より、 SAE 事象名を診断名「左橈骨遠位端骨折」に変更した。

また、本事象の転帰に関して、手術日（2018 /1 /29）を「軽快」、ロキソマリン錠 60 mg の使用終了日（2018 /2 /1）を最終的な転帰「回復」と判断した。被験者の安全性については既に V 14 時に確認出来ているため、本報告をもって、これ以上の追跡は不要とする。

3. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：右尺骨骨幹部骨折（尺骨骨折）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：8[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 、処置：変更なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症：なし
- 合併症：高血圧症 、脂質異常症 、白内障 、前立腺肥大症 、過活動膀胱
- 発現時期（日）：252
- 併用薬：ハルナール /タムスロシン塩酸塩、ザクラス配合錠 HD /アジルサルダン、アムロジピンベシル酸塩、ベタニス錠 50 mg /ミラベグロン 50 mg
- 経過：

2017 /2 /10： FE992026（000130）同意説明、同意取得、Visit 1 実施

2017 /2 /17： Visit 2 実施、ランダム化試験期間開始

2017 /5 /12： Visit 8 実施　131 長期試験へ移行

2018 /1 /19： 自宅の階段を踏み外し転倒、その際右前腕打撲。

その後治験にて Visit 13 の為当院受診。

当日の朝転倒、右前腕を打撲し痛みがある旨聴取したが、処置や投薬を希望されずそのまま帰宅。

2018 /1 /21： 痛みが引かない為、他院へ救急受診しレントゲンにて右前腕骨折が発覚。

担当医より 2017 /1 /22 より安静での入院が必要であり、全治約 1 か月かかる旨説明を受ける。処置なくロキソプロフェン 60 mg とタケキャブ錠 10 mg が処方されたが服用せず。

2018 /1 /22： 本日から入院する旨被験者本人より電話連絡を受け、入院期間は約 1 か月かかる旨聴取した。治験薬を持参して入院しており退院予定日まで治験薬は不足なく服用できる事を確認した。

本被験者は高齢者で歩行の際は杖を使用しており階段の踏み外しによる転倒で起きた事象であると考え、治験薬との因果関係はなしと判断した。 治験薬投与についても継続して問題ないと考える。入院を伴う事象であった為、重篤と判断した。

2018 /2 /9 ： 主治医より下記情報を入手した。

骨折部位は右尺骨骨幹部でありギプス固定による加療中である事。

疼痛に対し、2018 年 1 月 22 日からロキソプロフェンナトリウム、レバミピド内服中である事。また、入院中点滴はなく、2018 年 2 月 19 日には退院予定である事を被験者より電話にて聴取した。

2018 /2 /19 ： 主治医より下記情報を入手した。

2018 年 2 月 13 日、レントゲンにて骨癒合が認められたため、同月 17 日に退院されたこと。

4. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：慢性硬膜下血腫（硬膜下血腫）
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：8[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：投与の中断
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：卵巣嚢腫、卵巣摘除
- 合併症：便秘、境界型糖尿病
- 発現時期（日）：225
- 併用薬：レバミピド錠 100 mg、ラキソベロン錠 2.5 mg
- 経過：

2017 /4 /7： FE992026-000129（比較）試験参加の同意を取得し、Visit 1 の検査を実施。

スクリーニング期間用治験薬の服用開始。

2017 /4 /14： ランダム化試験期間用治験薬の服用開始。

2017 /7 /7： 長期試験参加の同意を取得。長期投与試験女性治験薬の服用開始。

2018 /2 /16： Visit 12 実施。

被験者より足下がふらつくと聴取。

症状が軽度であり、その他の自覚症状がないため、経過観察を行うと判断。

2018 /2 /21： CRC が電話にて被験者より下記を聴取。

（9:30） ・2018 /2 /17　他院を受診。

・同日「硬膜下血腫」と診断され、入院。

・2018 /2 /18　手術を受けた。

・退院予定日は 2018 /2 /24 である。

・治療薬は 2018 /2 /16 まで服用した。

上記について CRC より報告を受け、重篤な有害事象に該当すると判断。

本院にて再診を行うまで治験薬を休薬すると判断し、 CRC より被験者に連絡した。

外傷性が疑われるため因果関係は考えにくい。また、ふらつきとの関係性は明らかではないため、確定診断を受けた日を発現日とする。

2018 /2 /28： CRC が被験者より下記の情報を入手した。また、診療情報提供書を入手した。

・ 2018 /2 /17　CT 検査を実施し、「慢性硬膜下血腫」と診断。

・手術後の経過良好。現在は薬剤にて治療中。

・2018 /2 /27　退院。

・2018 /3 /13　CT 検査予定。経過観察を行う。

2018 /3 /16： Visit 13 を実施。下記の情報を入手した。

・ 2018 /3 /13　CT 検査にて完治確認。

・2018 /3 /19 まで予防のため薬剤の服用を継続する。

2018 /3 /20 から治験薬の服用再開を指示した。

診療情報提供書より事象名を「慢性硬膜下血腫」に変更した。

被験者が退院したため、転帰を「軽快」に変更した。

5. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：直腸癌（直腸癌）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：5[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重 [redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：変更なし
- 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復

- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症： なし
- 合併症：糖尿病、下痢、高血圧、花粉症
- 発現時期（日）： 168
- 併用薬：なし
- 経過：

2017 /1 /17： FE992026（000130）同意説明、同意取得、Visit 1 実施。

2017 /1 /24： Visit 2 実施、ランダム化試験期間開始。

2017 /4 /18： FE992026（000131）同意説明、同意取得、Visit 1b 実施。

2018 /1 /16： Visit 14 実施。治験終了。

2018 /1 /17： Visit 14 の検査結果速報を入手。ヘモグロビンが 7.3 でグレード 3 に該当するため、貧血と判断し追跡とした。

2018 /1 /18： 追跡来院実施。下記被験者より聴取。

最近疲れやすくなった。言われてみれば便が赤くなったように感じる。

精査と治療が必要なため他院へ紹介。

2018 /1 /23： 被験者より電話にて下記聴取した。

他院受診。1 /26 腎内視鏡検査、2 /8 大腸内視鏡検査予定。

クエン酸第一鉄 Na50 mg と、シナール配合顆粒 1 g が処方された。

2018 /1 /26： 被験者より電話にて下記聴取した。

胃内視鏡検査実施。ピロリ菌が原因の軽い胃潰瘍の可能性があり、抗生剤で完治するとのことであった。

2018/2/13： 被験者より電話にて下記聴取。

2 /8 大腸内視鏡検査をしたところ、肛門から約 10 センチのところにかなり大きな腫瘍があり、癌の可能性があるとのことで生検をした。

2 /13 生検の結果を聞くため再度他院へ来院。大腸癌との診断を受けた。

転移している可能性もあるため 2 /15 CT 撮影をし、その結果によって手術日が決まる予定。

ピロリ菌・・・陰性

ヘモグロビン・・・10.0

被験者より大腸癌であったことを聴取し、本事象を SAE と判断した。

2018 / 2/ 15： 被験者より電話にて下記聴取。

CT 撮影の結果、明らかな癌の転移はなかった。

2 /17 から 3 週間ほど入院予定。2 /23 もしくは 2 /27 に手術予定となった。

2017 年 1 月 17 日より貧血を認め、徐々に悪化していることから大腸癌の進亢が推察される。治験薬服薬中に貧血に関連のある血液の数値は悪化しているが、治験薬の作用機序から大腸癌と治験薬との因果関係はないと判断した。

2018 /3 /12： 被験者より電話にて以下聴取。

2 /17　入院。

3 /2　腹空鏡にて大腸癌手術実施。

3 /10　退院。

手術後、便秘に対して酸化マグネシウム錠 250 mg を服薬。

今後は外来にてフォロー予定。

2018 /3 /15： 3 /15、被験者が来院し下記内容の診療情報提供書を入手した。

診療情報提供書及び被験者聴取内容に齟齬があるが本提供書の情報を採用することとする。

2017 /1 /17 から夜間頻尿にて貴クリニックにてバソプレシンの治療を受けて夜間頻尿は改善していたが、徐々に貧血が悪化。血便は 2017 年 11 月初めごろに気が付いた。

2 /8 大腸内視鏡を施行。肛門から 10 ㎝から 15 ㎝にほぼ全周性の腫瘍あり。

狭窄している。生検の結果、中分化型腺癌であった。

CT にて肺、肝、リンパ節移転なし。胆石あり。

2 /13 本人に直腸癌と説明し、被験者は当院で腹腔鏡による手術を希望した。

2 /17 血糖と貧血コントロールのため入院。

IVH で 560 kcal /日投与。流動食で下血を極力抑えフェジン 2 A 毎日静注した。糖尿病はスライデングスケールで管理した。

HbA1c 5.1 %に落ち着き、Hb は 11.5 g/ dL に上昇したため、2018 /3 /1 腹空鏡下低位前方切除術施行した。

病理結果は pT 3（SS） NOMO 病期Ⅱであった。

3 /9 退院。転帰について回復と判断する。

再考の結果、貧血を前駆症状として考えることができるため、発現日を 2017 年 7 月 11 日に変更する。

- 重篤な有害事象発現に関連する必要と思われる臨床検査値

検査項目 \ 検査日	2017 /7 /11	2017 /10 /3	2018 /1 /16
ヘモグロビン（ g/dl）	9.6	9.0	7.3
ヘマトクリット（ %	31.5	29.8	26.0
赤血球（10^4 /uL）	388	387	363

6. 被験者番号：[redacted]
   - 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：乳癌（乳癌）
   - 人種：Asian、性別：女性、年齢： 6[redacted]歳、身長： [redacted] cm、体重： [redacted] kg
   - 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：投与の中止
   - 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
   - 原疾患：夜間頻尿
   - 既往歴：虫垂炎
   - 合併症：なし
   - 発現時期（日）：130
   - 併用薬：なし
   - 経過：

2017 /8 /21： FE992026（000131）同意説明、同意取得、Visit 1 実施

2017 /8 /28： Visit 2 実施、デスモプレシン 25 µg 口腔内崩壊錠投与開始。

2018 /1 /5： 被験者が胸にしこりを発見、他院 A を受診。

2018 /1 /10： 他院 A にて生検を実施。

2018 /1 /20： 他院 A より被験者に電話にて乳癌の診断であると連絡。

2018 /1 /24： 他院 A を受診し、他院 B の紹介を受ける。

2018 /1 /30： 他院 B、乳腺、内分泌外科を受診。

2018 /1 /31： 他院 B にて MRI 検査を実施。

2018 /2 /5： Visit 10 実施予定の為来院、上記の旨を聴取し、重篤な有害事象と判断

また担当医師が安全性上の理由により治験を中止すべきと判断した為、治験を中止。

2018 /2 /7： MRI 検査の結果、非浸潤性と診断。

2018 /3 /1 から入院、3 /2 に部分切除術を実施、3 /4 に退院の予定。

本事象は悪性新生物のため元来発生原因は不明であり、治験薬の投与期間と発症の時期からも因果関係を示唆する合理的な根拠や理由が無い為、治験薬との因果関係は否定できる。

7. 被験者番号：[redacted]
   - 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：左下肢急性動脈閉塞（末梢性動脈閉塞性疾患）
   - 人種：Asian、性別：男性、年齢： 6[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
   - 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：変更なし
   - 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
   - 原疾患：夜間頻尿
   - 既往歴：なし
   - 合併症：高血圧、頚動脈プラーク、脂質異常症、白血球数増加
   - 発現時期（日）：237
   - 併用薬：バルサルタン錠 80 mg、アムロジピン、ロトリガ粒状カプセル 2 g
   - 経過：

2017 /2 /13： 比較試験参加の同意を取得し、V 1 の検査を実施。観察期治験薬の服用開始。

2017 /2 /20： 治験期治験薬の服用開始。

2017 /5 /16： 長期試験参加の同意を取得。長期投与治験薬の服薬開始。

2017 /10 /15： 下肢痛の発現。

2017 /11 /7： V 10 実施予定であったが下肢痛のため、アローワンス内に来院できず。

2017 /11 /10： 手持ちが終了したため、治験薬服薬終了。

2017 /11 /27： 11 /24 に下肢痛のため、他院 A に入院したと連絡あり。

他院 A にレターを送付。

2017 /12 /8： 他院 A より、レターの返信あり。

左下肢急性動脈閉塞に対して、点滴、内服で抗凝固療法、疼痛コントロールを実施していること、今後は血行再建検討中であることを確認。

合併症の頚動脈プラークおよび脂質異常症から、従来より動脈硬化傾向の認められている症例であるため、治験薬との関連はなしと判断した。

2017 /12 /15： 被験者本人に電話にて状況確認を実施し、下記を確認。

・現在は他院 B に入院していること。

・来週、他院 C にて下肢切断の手術を実施予定であること。

・治験について同意撤回したいこと。

被験者の同意撤回をうけ、本日で治療の中止判断。

8. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：冠動脈硬化症（冠動脈硬化症）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢： 7[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 μg、処置：投与の中止
- 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：尖圭コンジローマ
- 合併症：良性前立腺肥大症、過活動性膀胱、頭痛、花粉症、逆流性食道炎、不完全右足ブロック、左脚前枝ブロック、勃起不全
- 発現時期（日）：205

併用薬：エブランチルカプセル 30mg、ベタニス錠 50mg、ロキソプロフェン Na 錠 60mg

- 経過：

2017 /4 /6： 比較試験参加の同意を取得。観察期治験薬の服用開始。

2017 /4 /14： 治療期治験薬の服用開始。

2017 /7 /14： 長期試験参加の同意を取得。長期投与治験薬の服薬開始。

2018 /2 /4： マラソン中に胸痛を訴え、不安定狭心症にて他院に入院。

2018 /2 /7： 責任医師が他院にて外来診察中に本件について報告を受ける。
安全性を考慮し、治験の中止を判断した。

2018 /2 /28： 他院にて、本被験者の外来診察を実施し、また、レターの返信を受領し、下記事項について報告を受ける。

・2018 /2 /4　胸部の絞扼感より、入院。

・2018 /2 /5　カテーテル検査実施。

・2018 /2 /14　経皮的冠動脈形成術を施行し、薬剤溶出性ステントを留置。

・2018 /2 /16　術後経過良好で退院。

2 /14 のステント留置をもって、本事象を回復と判断した。

2018 /3 /1： 本治験の中止対応を実施。

治験薬との因果関係「あり」と判断する根拠がないこと、また、本事象の発現は短期間で起こりえるものではないため、治験薬投与前より動脈硬化の傾向があったと考えられる。よって治験薬の因果関係は「なし」と判断する。

他院レターより、「傷病名：冠動脈硬化症」を入手したため、事象名を「冠動脈硬化症」へ変更した。

9. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：急性前立腺炎（前立腺炎）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢： 8[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg 、処置：投与の中止
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症：脳梗塞、盲腸炎、胃潰瘍
- 合併症：2 型糖尿病、高コレステロール血症、狭心症、うつ病、前立腺肥大症、腹部膨満、びらん性胃炎
- 発現時期（日）：150
- 併用薬：パキシル錠、ベイスン OD 錠、ユーリフ錠、セロクラール錠、パントシン錠、ガスコン錠、ムコスタ錠、エブランチル、ロスバスタチン錠、エビプロスタット DB 配合錠
- 経過：

2017 /8 /2： 同意取得。同日夜より治験薬服薬開始。

2017 /8 /26： 前立腺肥大症の悪化がみとめられたためエビプロスタット DB 配合錠を処方し、その後服薬により改善が認められた。

2017 /12 /30： 夜に排尿ができなくなり、腹痛が発生。

2018 /1 /1： [redacted]病院に入院。 1 週間ほどで退院予定。

2018 /1 /4： 1 /1～1 /4 までカテーテルを入れて排尿を補助。

現在は点滴治療を受けているが、詳細は不明。

入院後、治験薬および併用薬は全て病院側で管理されており、使用状況は不明。

1 /4 時点で排尿障害以外は体調に問題無し。

8:15 に被験者から CRC へ入院の電話連絡あり、同日 18:00 に上記内容の報告を受けた。

2018 /1 /12： 被験者への電話連絡により、1 /1 以降は治験薬を服用していないことを確認した。また、併用薬については、他院で全て管理されており、本人から服薬状況を確認することが出来なかった。

同日に他院からのレターが届き、入院治療に関する情報を入手した。

2018 /1 /20： 7:30 に被験者から CRC へ退院の電話連絡あり、退院日は 1 /18 である。

2018 /2 /2： SAE 急性前立腺炎および AE 前立肥大症 のフォローアップのために来院された。

2018 /2 /5： 中止時検査のために来院された。併用薬、併用療法に関する情報を入手した。

2018 /2 /10： 他院からのレターが届き、併用薬に関する情報を入手した。

コメント 治験薬との因果関係については、被験者が高齢であること、元々合併症として前立腺肥大症を持っていたことから、治験薬との因果関係は否定できると考える。

2018 /1 /12 に他院からレターを入手し、以下の情報を確認した。

≪治療中の疾患≫

・前立腺肥大症

・急性前立腺炎

・尿閉

≪治療内容≫

・ロセフィン：点滴静注 2018 /1 /1～1 /8

・フロモックス：錠剤 2018 /1 /9～継続中

・アボルブカプセル： 2018 /1 /5～継続中

・ラクテック、サブビタン：点滴静注 2018 /1 /1～継続中

≪臨床検査≫（重篤な有害事象と関連する検査項目を一部抜粋）

検査項目	1 月 1 日	1 月 4 日	1 月 8 日	基準範囲
CRP	7.75	5.72	1.14	0～0.3 mg / dl
BUN	31.1	21.9	11.1	8～20 mg / dl
WBC	16400	7700	6300	4000～9000 /μL
Neutro	90.9	76.4	52	36～73%
尿沈渣赤血球数	10-20 /毎	1-2 /毎	100-150 /毎	なし
尿沈渣白血球数	多数 /毎	20-30 /毎	30-50 /毎	なし

当初、2017 /12 /31 の尿閉による腹痛と排尿障害は「前立腺肥大症の悪化」が原因であると考えていたが、上記の入院先病院のレターをもとに再考した結果、尿閉は「急性前立腺炎」に伴う症状であり、入院治療に至った（重篤化した）ことが判明した。

また、本事象は「前立腺肥大症の悪化」が原因ではなくて、偶発的に発現した前立腺の急性炎症によるものと判断された。したがって治験薬との因果関係については関連無しと判断する。

本被験者は前立腺肥大症と急性前立腺炎の治療に専念する必要があり、また退院後の再発の可能性を考慮すると本治験の継続は難しく、2018 /1 /12 付けで治験中止とした。

2018 年 2 月 2 日、被験者が SAE 急性前立腺炎および AE 前立肥大症のフォローアップのために来院した。被験者からの聴取の結果、以下の情報を変更する必要があった。

・急性前立腺炎の発症日は 2017 年 12 月 31 日ではなく、2017 年 12 月 30 日であった。

・入院後、尿道カテーテルを使用した排尿補助は 2018 年 1 月 4 日からであり、2018 年 1 月 1 日から 2018 年 4 月 1 日までの使用は誤りであった。

SAE 急性前立腺炎および AE 前立肥大症を評価するために、以下の追加検査を 2018 年 2 月 2 日に実施した。

排尿量：200 ml　超音波検査：前立腺重量 38 g、残尿量 125 ml　尿検査：混濁（－）、タンパク質（±）、尿糖（－）、潜血（－）。

被験者からの聴取と上記の結果に基づき、急性前立腺炎は退院した 2018 年 1 月 18 日に回復したと判断した。

2018 年 2 月 5 日、被験者が中止時検査のために来院をした。入院期間中の新たな併用薬、併用療法について、以下の追加情報を入手した。

≪治療内容≫

・尿道カテーテル留置：2018 /1 /4～1 /18

・フロモックス錠 100 mg：錠剤　2018 /1 /9～1 /15

・ロキソニン錠 60 mg：2018 /1 /1（前立腺炎による発熱のため）

・モーラステープ L40 mg：2018 /1 /1～継続中（入院後発現した腰痛のため）

・パレプラス輸液：点滴静注　日付不明

入院後に腰痛が発現しているが、年齢的な要因によるものであり、急性前立腺炎とは関連の無い新たな有害事象として取り扱う。

点滴治療に関する詳細については、現在調査中である。

他院からのレターが届き、急性前立腺炎の併用薬に関する追記情報を入手した。詳細は以下の通りである。

≪治療内容≫

・ロセフィン点滴静注用 1 g パック：2018 /1 /1～1 /8

・ソリター T3 号輸液：2018 /1 /1～1 /3

・パレプラス輸液：2018 /1 /2～1 /4

・ラクテック D 輸液、サブビタン静注：2018 /1 /2～1 /8

10. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：不整脈（心房粗動）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：6[redacted] 歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25/50 µg、処置：変更なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：軽快
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：痔核手術、硝子体手術
- 合併症：良性前立腺肥大症、花粉症
- 発現時期（日）：289
- 併用薬：イグザレルト錠 15 mg、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625 mg
- 経過：

2017 /11 /29： 他院にて健康診断を受け、「不整脈」を指摘。

2017 /12 /12： Visit 12 のため被験者が来院した際に下記について聴取。

（11:15） 2017 /12 /11 に精密検査結果を確認するため他院を受診したところ 2017 /12 /20 から 2017 /12 /23 まで入院し、2017 /12 /22 にカテーテルアブレーション治療を実施予定となった。被験者は治験参加カードを提示し、他院の循環器内科担当医は治験継続に関しては問題ないと判断された。

また、2017 /12 /11 に『ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5 mg』が処方され、本日より服薬を開始している。

『ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625 mg』については 2017 /12 /1～2017 /12 /11 で服薬終了。

『イグザレルト錠 15 mg』は 2017 /12 /1 より服薬中。

2017 /12 /11 に実施した BNP 値は 79.8 であった。

現時点で下記理由より治験継続に問題ないと判断。

・被験者より他院の医師から治験継続可能と判断されていると聴取。

・自覚症状はなく 2017 /11 /30 心電図結果からも重症度は高くないと考える。よって安全性に問題ないと判断。

・被験者が治験継続を希望。

依頼者と協議の上、本件は既に入院予定が決定されているため入院前であるが SAE として報告する事とした。

本事象 と BNP 値の上昇は関連があると考えられる。治験開始後に BNP 値が上昇し現在も回復しておらず、他の要因も考えられないため現段階においては治験薬との因果関係は否定できない。

2018 /1 /16 Visit 3 のため被験者が来院し、被験者より入院時の診療明細書を入手。被験者より 2017 /12 /20 に経食道心エコー、2017 /12 /22 に経皮的カテーテル心筋焼灼術（カテーテルアブレーション治療）を実施したと聴取。

・検査：血液検査、心電図、胸・腹部 X 線。

2018 /2 /2 他院より封書にて診療情報提供書（2018 /1 /29 付）を受領。上記入院期間中（2017 /12 /20～12 /23）における以下の情報を得た。

・診断名：心房粗動

・診断日：2017 /11 /30

・転帰：軽快（転帰確認日 2018 /1 /29）

・2017/12/22 経皮的カテーテル心筋焼灼術（三尖弁―下大静脈狭窄に対する線状焼灼）を実施。

・2018 /1 /29 再度診察し、再発がなく経過良好である。

レントゲン写真は問題なく、BNP 値は 86.8、12 /20 心電図は心房粗動の所見があり、12 /22 心電図は正常洞調律であると判断した。

11. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：低ナトリウム血症（低ナトリウム血症）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：6[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg、処置：投与の中止
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：未回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症：肺腺扁平上皮癌、胸腔鏡下左上部肺葉切除
- 合併症：貧血、良性前立腺肥大症
- 発現時期（日）：3
- 併用薬：なし
- 経過：

2017 /7 /26： 本治験の同意を取得し、Visit 1a を実施した。血清ナトリウム値は 140 mEq/L（Range135-145）であった。

2017 /8 /2： Visit 1b を実施し、本被験者は治験薬の服用を開始した。

2017 /8 /5： Visit 2 で血清ナトリウム値が 132 mEq/L となり、有害事象「低ナトリウム血症」として記録した。被験者の安全性を確保することで治験継続は可能と考え、治験薬の服用に対する措置は無しと判断した。

2017 /8 /9： Visit3 の血清ナトリウム値は 135 mEq/L であった。

2017 /8 /16： Visit4 の血清ナトリウム値は 134 mEq/L であった。

2017 /8 /30： Visit5 の血清ナトリウム値は 136 mEq/L であった。

2017 /9 /27： Visit6 の血清ナトリウム値は 136 mEq/L であった。

2017 /10 /18： Visit7 の血清ナトリウム値は 134 mEq/L であった。

2017 /11 /21： Visit8 の血清ナトリウム値は 133 mEq/L であり、更に低下が認められたため、規定外の再検査を指示した。

2017 /11 /28： 規定外来院時の血清ナトリウム値が 129 mEq/L であり、更に低下が認められため、再度規定外の再検査を指示した。

2017 /12 /4： 規定外来院時の血清ナトリウム値が 131 mEq/L であり、若干上昇が認められ たため、次回 Visit 9 までは経過観察で問題ないと判断した。

2017 /12 /19： Visit 9 を実施した。血清ナトリウム値が 121 mEq/L まで低下したため、被験者の安全性を考慮して治験薬の服用中止を指示し、本治験は中止と判断した。

2017 /12 /26： 2017 年 12 月 26 日に中止時検査を実施。血清ナトリウム値が 133 mEq/L であった。

2018 /1 /10： 2018 年 1 月 10 日に血清ナトリウムの追跡検査を実施。結果は 136 mEq/L であった。

2018 /2 /9： 2018 年 2 月 9 日に血清ナトリウムの追跡検査を実施。結果は 136 mEq/L であった。

コメント： ・Visit 9 の血清ナトリウム値が 125 mEq/L 以下まで低下したため、治験実施計画書の規定に従って重篤な有害事象と判断した。

低ナトリウム血症は治験薬投与開始直後に発現しており、治験薬との因果関係は有りと判断するが、 Visit 9 の 1 週間前から便通を気にかけ飲水量を増やしていること、塩分の少ない食事を摂っていることを被験者から聴取しており、これらが重篤化の要因である可能性は否定できない。なお、有害事象の程度については、低ナトリウム血症が重篤化しているものの、治験薬服用開始時より本事象に起因する症状の発現はなく、軽度と判断した。

2018 年 1 月 15 日に、転帰は 2017 年 12 月 26 日の血清ナトリウム値に基づき、未回復と記録した。（133 mEq/L）

2018 年 1 月 10 日の血清ナトリウムの追加検査の結果、AE 低ナトリウム血症が回復したかどうかの評価のために、血清ナトリウム検査をもう一度行う必要があると判断した。

血清ナトリウム：136 mEq/L（2018 年 1 月 10 日）

2018 年 2 月 9 日の血清ナトリウムの追加検査の結果、前回の追加検査と同じ値あった。

血清ナトリウム：136 mEq/L（2018 年 2 月 9 日）

基準範囲内の値であるが、ベースラインまで戻っていないため、2018 年 2 月 9 日の結果を以て最終的な転帰を軽快と判断した。完全な回復ではないが、血清ナトリウム値は安定して推移しており、また追跡検査時に異常所見はなく、これ以上の調査は不要と判断した。なお、Visit 3、 Visit 5 および Visit 6 は基準範囲内の値であるが、基準値下限付近で推移しており、また繰り返し異常値へ戻っていることから、本件は 2 月 9 日まで継続した 1 件の有害事象として取り扱う。

12. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：低ナトリウム血症（低ナトリウム血症）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：8[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 50 µg、処置：投与の中止
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：未回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：なし
- 合併症：前立腺肥大症、過活動膀胱、高血圧症、不眠症
- 発現時期（日）：3
- 併用薬：タムスロシン、ウブレチド、バファリン、エースコール、マイスリー、ノルバスク、ツムラ抑肝散
- 経過：

2017 /7 /5：（Visit 1a） 同意取得し、Visit1 実施。血中 Na は 140 mEq/L（135-145）

2017 /7 /12：（Visit 1b） 治験薬の服用開始

2017 /7 /15：（Visit 2） 診察時に臨床的に問題となる症状はなかった。

2017 /7 /18： Visit 2 の血中 Na が 123 mEq/L となり、低ナトリウム血症と判断した。また、治験中止と判断し、治験薬を中止した。

2017 /7 /19：（中止時） 診察時に臨床的に問題となる症状はなく、中止時検査を実施した。

2017 /7 /21： 中止時の血中 Na の結果 133 mEq/L となり、回復傾向であるものの未回復であるため近日中に追跡調査をすることとした。

2017 /7 /25： 診察時に臨床的に問題となる症状はなく、追跡調査を実施した。

（追跡調査）

2017 /7 /26： 被験者の Na 値が正常値（137 mEq/L）となり、回復と判断し追跡調査を終了した。

コメント： 治験実施計画書の規定に従い、血中 Na 値が 125 mEq/L 以下のため重篤な有害事象 （医学的重要な事象）と判断した。治験薬投与後、数日に起きた事象であり治験薬との因果関係は否定できない。有害事象の程度は AE に伴う症状なく、軽度と判断した。

13.被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：自殺（自殺既遂）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：6[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 /50 μg、処置：変更なし
- 重症度：高度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：死亡
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往症：脳梗塞
- 合併症：高血圧、花粉症
- 発現時期（日）：98
- 併用薬：アダラート CR 錠 40 mg、プラビックス錠、ミカディス錠 20 mg
- 経過：

2017 /8 /12： Visit 4 を実施。8 /16-8 /17 に前立腺癌の生検検査実施予定と聴取。

2017 /8 /14：（13:26） CRC が生検検査実施先の病院・担当医を確認するために本人へ電話連絡を実施。この時点では特に変わった様子はなかったと CRC より確認。

2017 /8 /18： 被験者家族より 8 /15 夜に死亡したことを聴取した。

2017 /8 /23： 被験者家族と連絡が取れ、本事象は脳梗塞ではなく柵を飛び越えた（転落死）と聴取。事件性はないと確認。

2017 /9 /28： CRC が被験者家族へ電話連絡を実施。本事象は自殺であると聴取。

14.被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：細菌性腸炎（細菌性胃腸炎）
- 人種：Asian、性別：男性、年齢：6[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg

- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25/50 µg、処置：投与の中断
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：脳梗塞、大腸ポリープ、虫垂炎、肺炎、胸痛、鼠径ヘルニア、下部消化管出血、多発性単神経炎、腎結石、尿管結石、尿閉、急性腸炎
- 合併症：良性前立腺肥大症、糖尿病、リウマチ性血管炎、白内障、耳鳴、黄斑円孔、過活動性膀胱、高尿酸血症、関節リウマチ、高血圧、尺骨神経麻痺、胆嚢結石、腓骨神経麻痺、結膜炎、貧血、背部痛
- 発現時期（日）：343
- 併用薬：トビエース錠、フェブリク錠、プレドニゾロン錠、シロスタゾール OD 錠、ノボラピッド注、ニフェジピン CR 錠、ランタス XR、ルセフィ錠、タクロリムスカプセル、キサラタン点眼液、ティアバランス点眼液、アンテベートローション
- 経過：

  2017 /9 /22： 000131 試験の治験薬投与を開始した。

  2018 /6 /8： 細菌性腸炎を発現した。

  2018 /6 /9： 嘔吐、下痢、発熱にて当院に救急搬送される。これらの症状は 2018/6/8 から発症したとのこと。採血、心電図、X 線、CT、便培養検査を実施し、感染性腸炎の疑いにて入院となる。

  飲水、食事、併用薬は中止し、輸液、胃腸薬、制吐剤、抗生剤投与を開始した。

  2018 /6 /10： 飲水開始となるも、特に問題なし。

  2018 /6 /11： 翌日退院予定となるも夜間に嘔吐があり退院が延期となった。

  2018 /6 /12 上部消化管内視鏡検査にて精査し、逆流性食道炎、胃炎の所見あり。嘔吐の直接の原因は感染性腸炎の影響によるものと判明した。

  ネキシウムカプセルが服用開始となる。その後、嘔吐等の症状出現なし。

  2018 /6 /13 経過良好のため、退院となる。

  コメント： 細菌学的検査の結果、菌は検出されなかったが、臨床検査、所見及び経過より事象は細菌性腸炎であると判断した。

15. 被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：膀胱脱（膀胱瘤）
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：6[redacted]歳、身長：[redacted] cm、体重：[redacted] kg
- 薬剤群：デスモプレシン口腔内崩壊錠 25 µg、処置：投与の中止
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復

- 原疾患：夜間頻尿
- 既往歴：なし
- 合併症：なし
- 発現時期（日）：259
- 併用薬：なし
- 経過：

2017 /7 /10： Visit 1b を実施した。本被験者の適格性に問題なく、治験薬の服用を開始した。

2018 /3 /20： Visit 13 を実施した。特に異常所見は認められず、被験者からの訴えもなかった。

2018 /3 /23： 膀胱脱を自覚するようになる。

2018 /3 /27： 膀胱脱のため受診し、同日入院した。2018 /3 /27 時点で治験薬を服薬していない報告を受けた（最終服薬日 2018 /3 /26）。

2018 /4 /2： 入院中に手術を受け、2018 /4 /2 に退院した。

2018 /4 /4： 9:30 に被験者より CRC へ電話連絡があり、膀胱脱のため 2018 /3 /27 から 2018 /4 /2 まで入院していた旨を聴取した。

12:00 に CRC より膀胱脱による入院の報告を受け、治験中止を指示した。

2018 /4 /25： 中止時 Visit を実施した。

手術にて膀胱脱は正常な位置に固定されており、また健康状態に問題は認められなかった。来院時に入院先の診療明細により治療内容を確認した。

コメント： 被験者の性別、年齢を考慮し、加齢に伴う骨盤底筋群の筋力低下が膀胱脱の原因と考え、治験薬との因果関係はなしと判断した。

13　海外第Ⅲ相試験［FE 992026 CS31 試験：参考資料 5.3.5.2-2］

標題：成人夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠を投与した際の長期有効性及び安全性を検討する多施設共同継続投与試験

13.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示す。

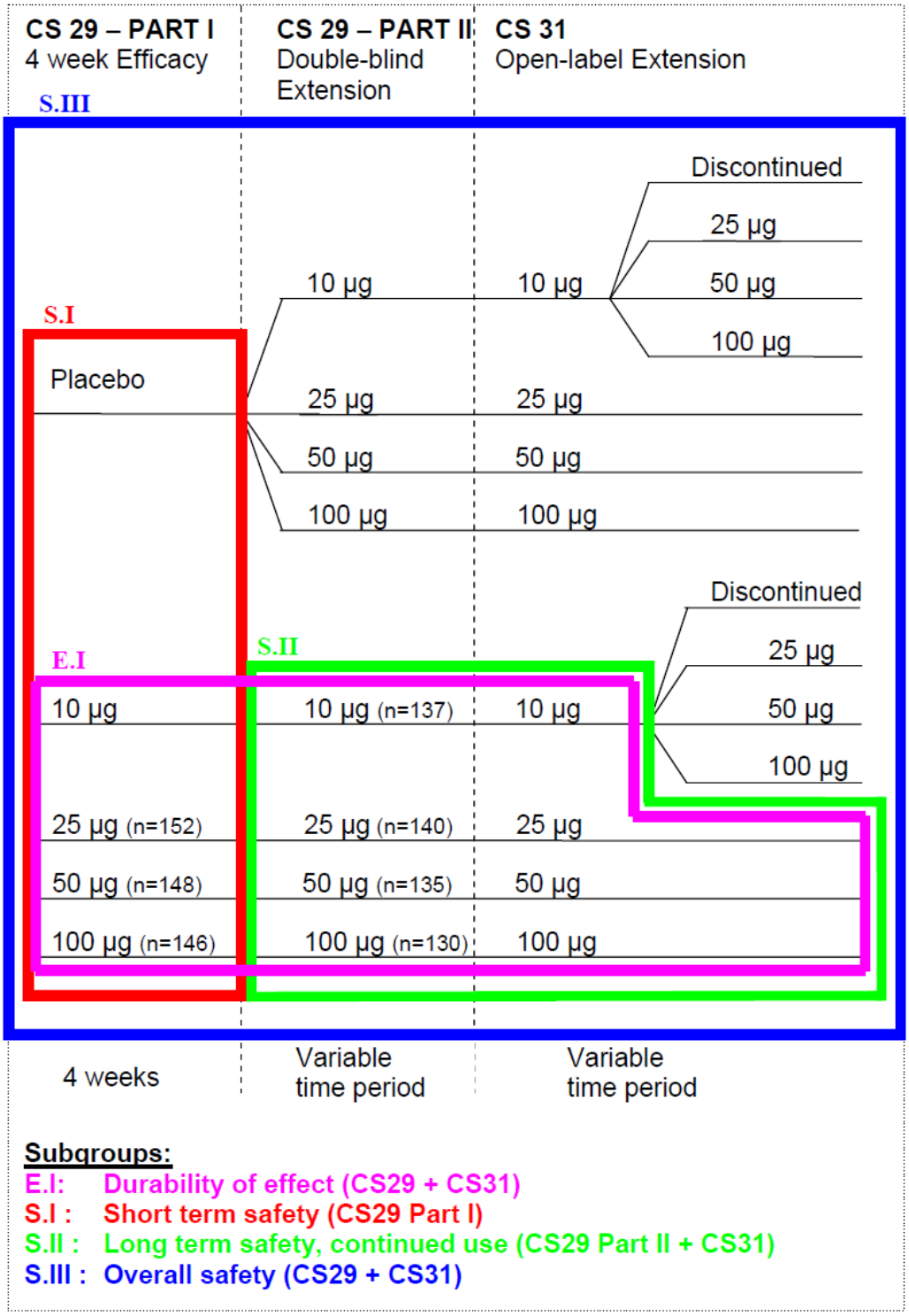
表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	夜間頻尿患者を対象にデスモプレシン口腔内崩壊錠を長期投与した際の有効性及び安全性を検討する
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	本試験は多施設共同、非盲検継続投与試験とした。 試験デザインの概要を図 2.7.6.13-1 に示した。 本試験は、FE 992026 CS29 試験の長期継続投与試験であり、FE 992026 CS29 試験の第 2 投与期（継続投与期）の少なくとも Visit 3E（Day 15）まで完了した被験者を対象とした。［FE 992026 CS29 試験：添付資料 5.3.5.1-8］ FE 992026 CS29 試験は、第 1 投与期（4 週間）及び第 2 投与期（最長 6 ヵ月間）で構成した二重盲検比較試験として実施した。第 1 投与期ではデスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50、100 μg 又はプラセボを投与し、第 2 投与期では、引き続き同用量を継続投与した。第 1 投与期でプラセボを投与された被験者については、デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群（以下、10 μg 群、25 μg 群、50 μg 群、100 μg 群）のいずれかに無作為に割付けて継続投与した。 本試験は、FE 992026 CS29 試験の第 2 投与期完了後、本試験参加への同意を文書により取得した被験者を対象に実施した。FE 992026 CS29 試験で 10 μg 群であった被験者については、FE 992026 CS29 試験の結果が得られた時点で 25、50 又は 100 μg 群に無作為に再割付けした。 各被験者は、毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を最長 2 年 2.5 ヵ月服薬した。 試験期間中、被験者は夜間排尿及び睡眠について連続する 3 日間の排尿－睡眠日誌を記録した。また、生活の質（QOL）に与える夜間頻尿治療の影響を夜間頻尿 QOL 質問票（ICIQ-N）、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）、夜間頻尿特異的 QOL（N-QoL）質問票、健康関連包括的尺度（SF-12v2）質問票を用いて評価した。 低ナトリウム血症は、デスモプレシンに関連した潜在的な重篤な有害事象であるため、試験期間中を通じて血清 Na 値のモニタリングを実施した。 特に、10 μg 群から高用量群（25、50 又は 100 μg 群）へ再割付けした被験者については、用量漸増後 3 日に血清 Na 値を測定し、その後、用量漸増後 4 週間は毎週血清 Na 値を測定した。 試験期間中に血清 Na 値が 125 mmol/L 以下となった時点で試験を中止することとした。

項目	内容
対象	成人夜間頻尿患者 (1) 選択基準 1) 全ての試験に関連する手順を開始する前に、文書による同意を取得している被験者 2) FE 992026 CS29 試験で無作為割付けされ、本試験移行前に、FE 992026 CS29 試験の第 2 投与期の少なくとも Visit 3E（Day 15）まで完了した被験者 (2) 除外基準 ループ利尿薬（フロセミド、トラセミド、エタクリン酸）を使用している被験者
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、試験期間中の併用を禁止した。 • ループ利尿薬（フロセミド、トラセミド、エタクリン酸） • スクリーニング前 30 日以内の他の治験薬 他に分類される利尿薬〔チアジド系、トリアムテレン、chlorthalidone（日本未承認）、amiloride（日本未承認）、インダパミド〕の併用は、単剤又は 2 剤の併用のいずれかのみ許容した。利尿薬の投与が必要な被験者は、治療上許容されるならば、午前中に服薬することを推奨した。
被験者数	被験者数の設定根拠： 本試験では被験者数は設定せず、FE 992026 CS29 試験から本試験へ移行した被験者数に基づいた。 FE 992026 CS29 試験の目標被験者数：750 例 デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50、100 µg 群又はプラセボ群：各 150 例
治験薬	デスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50 及び 100 µg
用法・用量	毎晩、睡眠をとるつもりで就寝する約 1 時間前に、治験薬 1 錠を舌下に置き、水なしで服用する。 用法・用量の設定根拠： 本試験では、FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50、100 µg 又はプラセボを 4 週間投与し、その後、第 2 投与期で引き続きデスモプレシン口腔内崩壊錠 10、25、50 及び 100 µg（プラセボを投与した被験者はデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量のいずれかに無作為に割付け）を最長 6 ヵ月間投与した被験者を対象とした。FE 992026 CS29 試験のデータベース固定後盲検解除し、結果が得られた時点で、10 µg 群の被験者は、高用量群に再割付けし、2 年間の長期継続投与の有効性及び安全性を評価することとした。
投与期間	最長 2 年 2.5 ヵ月
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目

項目	内容
	• 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量 • 33%反応例の割合 • 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 • 総睡眠時間におけるベースラインからの変化量 • QOL（ICIQ-N、N-QoL、PSQI 及び SF-12v2）におけるベースラインからの変化量 (2) 安全性 • 有害事象及び重篤な有害事象 • 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） • 血清 Na 値 • バイタルサイン（血圧、心拍数、体温） • 身体的所見
評価スケジュール	表 2.7.6.13-2 参照
統計手法	(1) 解析対象集団 FE 992026 CS29 試験と本試験で、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を、以下の解析対象集団の 1 集団以上に含めた。 1) 有効性解析対象集団（E.1） FE 992026 CS29 試験で認められた効果の持続性を検討するため、FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群であった被験者を含めた。10 µg 群の被験者は、第 2 投与期の用量漸増までを含めた。 2) 安全性解析対象集団（S.1） FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期の短期安全性を評価するため、FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群及びプラセボ群であった被験者を含めた。 3) 安全性解析対象集団（S.2） 長期安全性を評価するため、FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群で、第 2 投与期及び本試験に移行した被験者を含めた。 4) 安全性解析対象集団（S.3） 全体の安全性を評価するため、FE 992026 CS29 試験及び本試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を含めた。 (2) 有効性

項目	内容
	夜間排尿回数、33%反応例の割合、就眠後第一排尿までの時間、総睡眠時間及び QOL（ICIQ-N、N-QoL、PSQI 及び SF-12v2）を評価項目として、投与期間別に要約統計量（平均、SD、中央値、最小値、最大値）を求めて効果の持続性を評価した。正式な検定は実施しなかった。欠測値は FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期の Day 8、Day 15、Day 22 及び Day 28 は Last Observation Carried Forward（LOCF）により補完したが、FE 992026 CS29 試験の第 2 投与期及び本試験では LOCF による補完は行わなかった。性別及び年齢別でも集計した。 (3) 安全性 安全性評価項目として、血清 Na 値、有害事象、臨床的に意味のある臨床検査値の変化などのモニタリングを全ての評価期間で実施した。 有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、高度の有害事象、副作用の発現率を求めた。有害事象の発現率は、ポアソンモデルに基づき 95%CI を求め、UMPU 検定にて p 値を求めた。 標準的な有害事象及び臨床検査値の集計に加えて、血清 Na 値は 125 mmol/L 未満、126～129 mmol/L、130～134 mmol/L、135 mmol/L 以上に区分して発現率を全体及び年齢別に集計した。
治験責任医師名	[redacted] et.al
実施医療機関	米国及びカナダ、計 70 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2007 年 12 月 6 日 最終の被験者の検査・観察終了日：2010 年 5 月 21 日



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］ Figure 1 から引用

図 2.7.6.13-1 試験デザイン

表 2.7.6.13-2 試験スケジュール

	Visit 0	Visit 1	Visit 2～11	Visit 12～18A/B[f]	Visit 19
	ベースライン	Day 14	4 週ごと	8 週ごと	EoS[a]
同意取得[b]	X				
病歴の更新	X				
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	X[c]		X	X	X
血清 Na 値	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体的所見	X	X	X	X	X
治験薬処方	X	X	X	X	
治験薬確認		X	X	X	X
排尿－睡眠日誌配布[d]	治験依頼者が規定した Visit 期間で 4 回実施				
排尿－睡眠日誌回収	治験依頼者が規定した Visit 期間で 4 回実施				
QOL 質問票（ICIQ N、 PSQI、N-QoL、SF-12v2）				x[e]	x

a：EoS：試験完了時、試験を中止する被験者は、中止決定後、可能な限り試験完了時の Visit を実施することとした。
b：試験に関する全ての手順の前に文書同意を取得することとした。
c：FE 992026 CS29 試験の第 2 投与期の試験完了時の Visit の臨床検査値を本試験のベースライン値とした。
d：排尿－睡眠日誌は、次に予定されている Visit 前の 24 時間サイクルで連続する 3 日間で記録した。
e：QOL 質問票は Visit 12 のみ実施した。
f：Visit 18A 及び 18B は 2009 年 12 月から 2010 年 5 月まで実施した。各被験者の Visit 19/試験完了の予定によって、Visit 18A の 1 回又は Visit 18A 及び Visit 18B の 2 回のいずれか実施した。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 3 から引用

13.2 結果の要約

13.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-3 及び表 2.7.6.13-4 に示した。

FE 992026 CS29 試験で実薬群を投与された被験者 601 例（100 µg 群 146 例、50 µg 群 148 例、25 µg 群 152 例、10 µg 群 155 例）を有効性解析対象集団 E.1 とした。そのうち、319 例（53.1%）が試験を中止した。10 µg 群の 65 例（10.8%）を再割付けし、170 例（28.3%）が本試験を完了した。主な中止理由は同意撤回であった。

FE 992026 CS29 試験及び本試験で治験薬を投与された被験者 1023 例（100 µg 群 224 例、50 µg 群 217 例、25 µg 群 227 例、10 µg 群 195 例、プラセボ群 160 例）を全体の安全性解析対象集団 S.3 とした。全体の安全性解析対象集団 S.3 は、各被験者を投与された用量群に含めたため、同一被験者が 2 用量群以上に含まれている場合がある。1023 例のうち、799 例が FE 992026 CS29 試験の被験者であり、222 例が再割付けされた被験者、2 例が減量した被験者である。

そのうち、468 例（45.7%）が試験を中止した。222 例（21.7%）を再割付けし、272 例（26.6%）が本試験を完了した。主な中止理由は同意撤回であった。また、中止した被験者の性別の割合は、男性（45.9%）と女性（45.6%）で同程度であったが、有害事象により中止した被験者の割合は女性（6.3%）と比べて男性（8.9%）で多かった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

表 2.7.6.13-3 被験者の内訳（有効性解析対象集団 E.1）

	10 µg[a]	25 µg	50 µg	100 µg	計
ITT	155	152	148	146	601
再無作為割付	65 (41.9%)				65 (10.8%)
CS31 試験完了		58 (38.2%)	59 (39.9%)	53 (36.3%)	170 (28.3%)
中止	76 (49.0%)	86 (56.6%)	73 (49.3%)	84 (57.5%)	319 (53.1%)
有害事象	7 (4.5%)	12 (7.9%)	15 (10.1%)	13 (8.9%)	47 (7.8%)
血清 Na 値 ≤125 mmol/L	1 (0.6%)	0	3 (2.0%)	3 (2.1%)	7 (1.2%)
併用禁止薬使用	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	4 (0.7%)
治験実施計画書逸脱	4 (2.6%)	5 (3.3%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	14 (2.3%)
同意撤回	37 (23.9%)	42 (27.6%)	38 (25.7%)	43 (29.5%)	160 (26.6%)
追跡不能	10 (6.5%)	14 (9.2%)	5 (3.4%)	10 (6.8%)	39 (6.5%)
その他	10 (6.5%)	7 (4.6%)	8 (5.4%)	8 (5.5%)	33 (5.5%)
報告なし	6 (3.9%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	4 (2.7%)	15 (2.5%)
CS31 試験の参加同意なし	14 (9.0%)	8 (5.3%)	16 (10.8%)	9 (6.2%)	47 (7.8%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
a：再割付までの被験者が含まれた。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 8 から引用

表 2.7.6.13-4 被験者の内訳（安全性解析対象集団 S.3：CS29+CS31）

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg	計
ITT	160	195	227	217	224	1023
再無作為割付	139 (86.9%)	83 (42.6%)				222 (21.7%)
CS31 試験完了			100 (44.1%)	85 (39.2%)	87 (38.8%)	272 (26.6%)
中止	21 (13.1%)	96 (49.2%)	114 (50.2%)	112 (51.6%)	125 (55.8%)	468 (45.7%)
有害事象	2 (1.3%)	11 (5.6%)	21 (9.3%)	22 (10.1%)	23 (10.3%)	79 (7.7%)
血清 Na 値≤125 mmol/L	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0	8 (3.7%)	7 (3.1%)	17 (1.7%)
併用禁止薬使用	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0	6 (0.6%)
治験実施計画書逸脱	2 (1.3%)	5 (2.6%)	6 (2.6%)	4 (1.8%)	6 (2.7%)	23 (2.2%)
同意撤回	10 (6.3%)	47 (24.1%)	55 (24.2%)	55 (25.3%)	55 (24.6%)	222 (21.7%)
追跡不能	2 (1.3%)	11 (5.6%)	16 (7.0%)	9 (4.1%)	15 (6.7%)	53 (5.2%)
その他	2 (1.3%)	14 (7.2%)	9 (4.0%)	9 (4.1%)	14 (6.3%)	48 (4.7%)
報告なし	2 (1.3%)	6 (3.1%)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	4 (1.8%)	18 (1.8%)
用量減量 [a]	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
CS31 試験の参加同意なし		16 (8.2%)	13 (5.7%)	20 (9.2%)	12 (5.4%)	61 (6.0%)

N：被験者数
% ：被験者の割合
a：減量した被験者は、当該投与群の中止例とし、試験は継続した。
各被験者を投与された用量群に含めたため、同一被験者が 2 用量群に含まれている場合がある。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 9 から引用

13.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.13-5 に示した。

効果持続性を評価するため、FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期でプラセボ群を投与された被験者を除き実薬群を投与された 601 例を有効性解析対象集団 E.1 とした。

短期安全性を評価する安全性解析対象集団 S.1 は、FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期でデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群及びプラセボ群であった被験者 799 例とし、短期安全性の結果は 2.7.6.2 に示した。

長期安全性を評価するため、FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期にデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量のいずれかを投与され、第 2 投与期及び本試験に移行した被験者 542 例を安全性解析対象集団 S.2 とした。

全体の安全性を評価するため、FE 992026 CS29 試験及び本試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 1023 例を安全性解析対象集団 S.3 とした。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団のベースライン値はいずれも FE 992026 CS29 試験の治験薬初回投与前の最終値とした。治験実施計画書から逸脱による中止は、有効性解析対象集団で 14 例、安全性解析対象集団で 23 例であった。治験実施計画書からの逸脱の主な理由は、服薬率 80%未満であった。

表 2.7.6.13-5 解析対象集団

解析対象集団	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg	計
有効性/効果持続性 (E.1)	0[a]	155	152	148	146	601
短期安全性/CS29 第 1 投与期 (S.1)	160	163	158	158	160	799
長期安全性/CS29 第 2 投与期+CS31 (S.2)	0	137[b]	140	135	130	542
全般的安全性/CS29+CS31 (S.3)[c]	160	195	227	217	224	1023

a：CS29 試験第 1 投与期に実薬を投与された被験者集団（プラセボを投与された被験者を除いた。）
b：再割付時又は中止時までの被験者集団
c：CS29 試験及び CS31 試験の投与群に基づく被験者集団であり、同一被験者が 2 群以上に含まれている場合もある。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 11 から引用

13.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性及び安全性解析対象集団の人口統計学的データをそれぞれ表 2.7.6.13-6 及び表 2.7.6.13-7 に、ベースラインの夜間排尿回数を表 2.7.6.13-8 に示した。

有効性解析対象集団 E.1 の 601 例のうち、男性 54.2%（326/601 例）、女性 45.8%（275/601 例）、平均年齢は 61.9 歳、平均体重が 85.6 kg、平均 BMI は 29.5 kg/m^2 であり、人口統計学的データ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 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

安全性解析対象集団 S.3 の 1023 例のうち、男性 54.9%（562/1023 例）、女性 45.1%（461/1023 例）、平均年齢は 61.8 歳、平均体重が 85.4 kg、平均 BMI は 29.4 kg/m^2 であり、人口統計学的データ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 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

ベースラインの平均夜間排尿回数は、100 µg 群 3.2 回、50 µg 群 3.4 回、25 µg 群 3.4 回、10 µg 群 3.2 回であり、全ての投与群で同程度であった。性別のベースラインの平均夜間排尿回数は、100、50 及び 25 µg 群で女性と比べて男性でわずかに多かった。

表 2.7.6.13-6 人口統計学的データ（有効性解析対象集団 E.1）

	10 µg N=155	25 µg N=152	50 µg N=148	100 µg N=146
年齢 (歳)				
Mean (SD)	61.7 (14.41)	62.4 (13.22)	61.6 (11.80)	62.1 (12.34)
年齢区分 N (%)				
<65	80 (51.6%)	76 (50.0%)	77 (52.0%)	68 (46.6%)
≥65	75 (48.4%)	76 (50.0%)	71 (48.0%)	78 (53.4%)
性別 N (%)				
女性	73 (47.1%)	65 (42.8%)	71 (48.0%)	66 (45.2%)
男性	82 (52.9%)	87 (57.2%)	77 (52.0%)	80 (54.8%)
人種 N (%)				
Caucasian	123 (79.4%)	120 (78.9%)	119 (80.4%)	111 (76.0%)
Black/African American	21 (13.5%)	28 (18.4%)	24 (16.2%)	27 (18.5%)
Asian	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	6 (4.1%)
American Indian/Alaskan	2 (1.3%)	0	0	0
Hawaiian/Pacific Islander	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0
その他	6 (3.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
民族 N (%)				
Hispanic	10 (6.5%)	10 (6.6%)	13 (8.8%)	6 (4.1%)
Not Hispanic	145 (93.5%)	142 (93.4%)	135 (91.2%)	140 (95.9%)
身長 (m)				
Mean (SD)	1.70 (0.110)	1.71 (0.106)	1.70 (0.096)	1.71 (0.111)
体重 (kg)				
Mean (SD)	85.05 (18.103)	85.40 (19.460)	86.15 (20.064)	85.99 (19.682)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	29.47 (6.259)	29.26 (6.452)	29.96 (7.487)	29.34 (6.439)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 12 から引用

表 2.7.6.13-7 人口統計学的データ（安全性解析対象集団 S.3）

	プラセボ N=160	10 µg N=195	25 µg N=227	50 µg N=217	100 µg N=224
年齢 (歳)					
Mean (SD)	61.8 (13.66)	61.4 (14.08)	62.6 (13.07)	61.6 (12.14)	61.3 (12.97)
年齢区分 N (%)					
<65	84 (52.5%)	104 (53.3%)	108 (47.6%)	114 (52.5%)	113 (50.4%)
≥65	76 (47.5%)	91 (46.7%)	119 (52.4%)	103 (47.5%)	111 (49.6%)
性別 N (%)					
女性	67 (41.9%)	94 (48.2%)	96 (42.3%)	99 (45.6%)	105 (46.9%)
男性	93 (58.1%)	101 (51.8%)	131 (57.7%)	118 (54.4%)	119 (53.1%)
人種 N (%)					
Caucasian	140 (87.5%)	159 (81.5%)	183 (80.6%)	179 (82.5%)	177 (79.0%)
Black/African American	16 (10.0%)	24 (12.3%)	36 (15.9%)	32 (14.7%)	35 (15.6%)
Asian	3 (1.9%)	3 (1.5%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	9 (4.0%)
American Indian/Alaskan	0	2 (1.0%)	0	0	0
Hawaiian/Pacific Islander	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	0
その他	1 (0.6%)	6 (3.1%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	3 (1.3%)
民族 N (%)					
Hispanic	13 (8.1%)	18 (9.2%)	13 (5.7%)	18 (8.3%)	13 (5.8%)
Not Hispanic	147 (91.9%)	177 (90.8%)	214 (94.3%)	199 (91.7%)	211 (94.2%)
身長 (m)					
Mean (SD)	1.72 (0.110)	1.70 (0.108)	1.72 (0.108)	1.70 (0.102)	1.71 (0.110)
体重 (kg)					
Mean (SD)	86.34 (19.661)	84.69 (17.971)	86.48 (18.892)	84.07 (19.598)	85.62 (19.854)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	29.70 (6.763)	29.45 (6.278)	29.55 (6.444)	29.10 (6.985)	29.40 (6.525)

N：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 13 から引用

表 2.7.6.13-8 ベースラインの夜間排尿回数（有効性解析対象集団 E.1）

	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	N=155	N=152	N=148	N=146
Mean (SD) (回)	3.21 (1.025)	3.35 (1.318)	3.39 (1.066)	3.22 (1.102)
男性	N=82	N=87	N=77	N=80
Mean (SD) (回)	3.11 (0.999)	3.40 (1.267)	3.60 (1.251)	3.43 (1.124)
女性	N=73	N=65	N=71	N=66
Mean (SD) (回)	3.32 (1.048)	3.27 (1.391)	3.15 (0.762)	2.98 (1.033)

N：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 14 から引用

13.2.4 有効性の結果

13.2.4.1 主要評価項目

1. 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量

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 2.7.6.13-9 及び図 2.7.6.13-2 に示した。

平均夜間排尿回数は投与後 28 日時点（FE 992026 CS29 試験第 1 投与期）で、投与量の増加に伴った減少を認め、その後、FE 992026 CS29 試験第 2 投与期及び本試験移行後も継続して減少した。

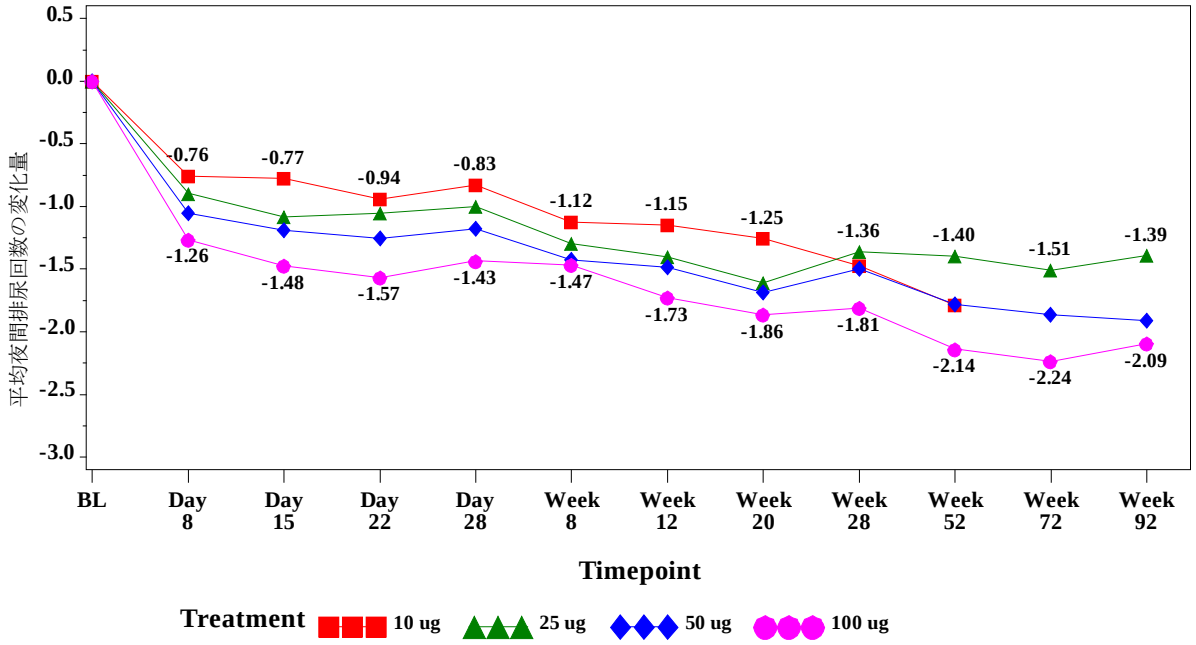
投与後 28 週時点の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、100 µg 群–1.81 回、50 µg 群–1.49 回、25 µg 群–1.36 回、10 µg 群–1.47 回とベースラインから経時的な減少を認め、投与後 52～56 週時点（投与後 1 年時点）の平均夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、更に減少し、100 µg 群–2.14 回、50 µg 群–1.78 回、25 µg 群–1.40 回、10 µg 群–1.79 回であった。投与後 92～96 週時点では 100 µg 群–2.09 回、50 µg 群–1.91 回、25 µg 群–1.39 回であり、効果の持続性が認められた。

表 2.7.6.13-9 平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）

	10 µg N=155	25 µg N=152	50 µg N=148	100 µg N=146
ベースライン				
Mean (SD) (回)	3.21 (1.025)	3.35 (1.318)	3.39 (1.066)	3.22 (1.102)
Day 28 (CS29 第 1 投与期完了)	N=155	N=152	N=148	N=146
Mean (SD) (回)	2.38 (1.251)	2.35 (1.430)	2.21 (1.198)	1.79 (1.351)
変化量 Mean (SD)	-0.83 (1.069)	-1.00 (1.125)	-1.18 (1.187)	-1.43 (1.219)
Week 8	N=103	N=96	N=92	N=104
Mean (SD) (回)	2.14 (1.391)	2.12 (1.670)	1.86 (1.151)	1.66 (1.141)
変化量 Mean (SD)	-1.12 (1.166)	-1.30 (1.180)	-1.42 (1.278)	-1.47 (1.080)
Week 12	N=85	N=81	N=77	N=81
Mean (SD) (回)	2.02 (1.421)	2.05 (1.479)	1.83 (1.108)	1.31 (0.910)
変化量 Mean (SD)	-1.15 (1.151)	-1.40 (1.249)	-1.48 (1.155)	-1.73 (1.040)
Week 20	N=62	N=58	N=64	N=64
Mean (SD) (回)	2.09 (1.339)	1.75 (1.178)	1.72 (1.079)	1.33 (0.905)
変化量 Mean (SD)	-1.25 (1.167)	-1.61 (1.175)	-1.69 (1.167)	-1.86 (1.082)
Week 28	N=63	N=85	N=62	N=62
Mean (SD) (回)	1.88 (1.243)	2.02 (1.443)	1.84 (1.142)	1.39 (0.895)
変化量 Mean (SD)	-1.47 (1.389)	-1.36 (1.141)	-1.49 (1.276)	-1.81 (0.903)
Week 52-56	N=45	N=91	N=81	N=77
Mean (SD) (回)	1.58 (1.127)	1.84 (1.451)	1.62 (1.010)	1.13 (0.993)
変化量 Mean (SD)	-1.79 (1.291)	-1.40 (1.224)	-1.78 (1.342)	-2.14 (1.109)
Week 72-76	N=0	N=79	N=72	N=67
Mean (SD) (回)		1.77 (1.309)	1.54 (1.126)	1.05 (1.012)
変化量 Mean (SD)		-1.51 (1.253)	-1.86 (1.345)	-2.24 (1.287)
Week 92-96	N=0	N=68	N=62	N=62
Mean (SD) (回)		1.71 (1.241)	1.45 (1.076)	1.19 (1.090)
変化量 Mean (SD)		-1.39 (1.180)	-1.91 (1.359)	-2.09 (1.219)

Week は FE 992026 CS29 試験のベースラインから起算した（Week 8 の投与期間は 8 週間である）。

［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 19 から引用

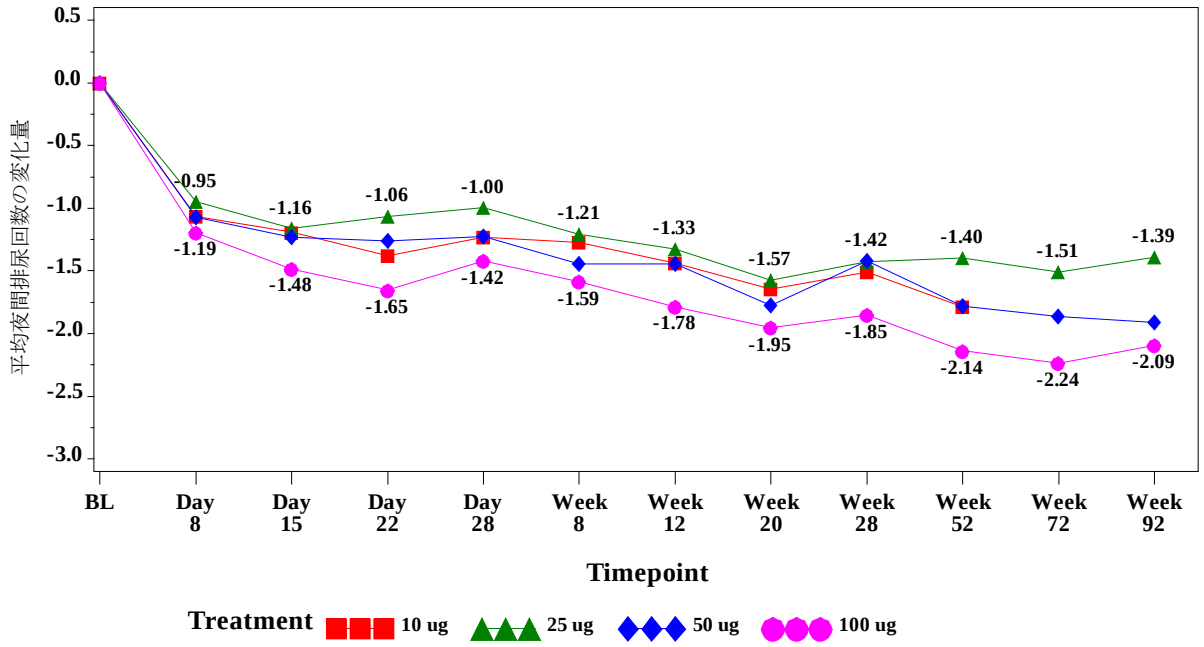


［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 2 から引用

図 2.7.6.13-2　平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）

1 年以上投与した被験者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図 2.7.6.13-3 に示した。

1 年以上投与した被験者の各評価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、全被験者の変化量と比べてわずかに大きかった。また、10 µg 群では長期投与に移行後、平均夜間排尿回数の減少が認められた。



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 3 から引用

図 2.7.6.13-3　1 年間以上投与した被験者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（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）

性別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 2.7.6.13-10、図 2.7.6.13-4 及び図 2.7.6.13-5 に示した。

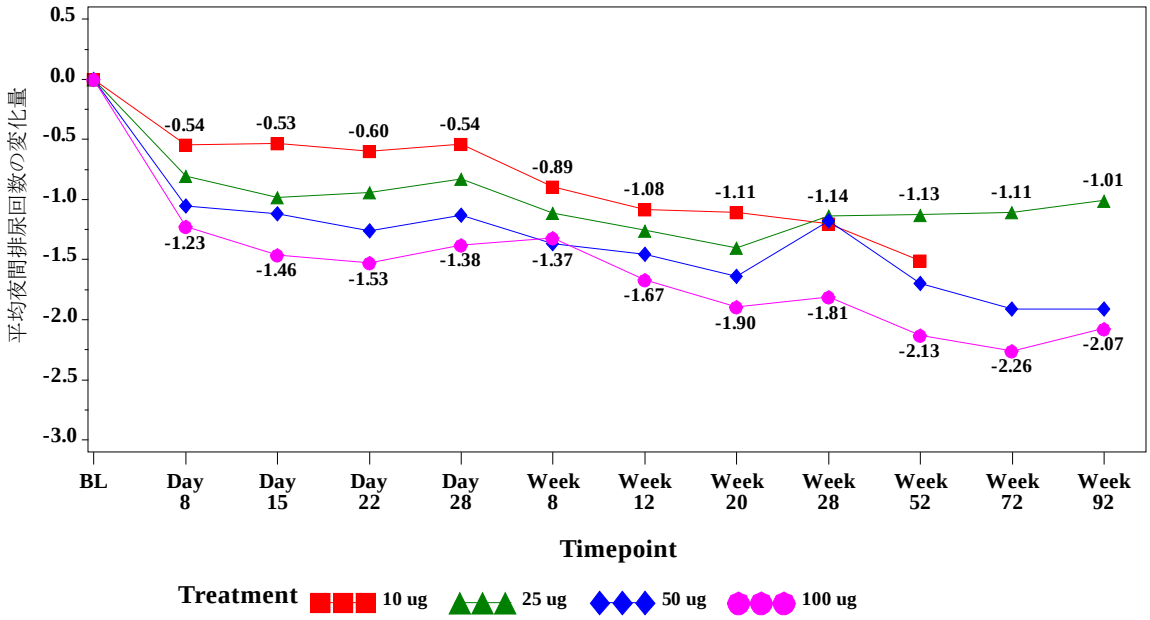
試験期間中、男女ともに、平均夜間排尿回数の経時的な減少を認め、改善効果は維持されており、その減少量は 100 µg 群が最も大きかった。投与後 52～56 週時点（投与後 1 年時点）の平均夜間排尿回数の変化量の範囲は、男性で–1.13 回（25 µg 群）～–2.13 回（100 µg 群）、女性で–1.74（25 µg 群）～–2.15 回（100 µg 群）であり、女性の平均夜間排尿回数の減少量は男性と比べて大きかった。

また、投与後 52～56 週時点から投与後 92～96 週時点までの平均夜間排尿回数の変化量の推移は、男性の 50 µg 群と女性の 25 µg 群で類似しており、女性の方が低用量でも改善効果は維持されており、男性では平均夜間排尿回数の変化量の群間差が大きかった。

表 2.7.6.13-10 性別平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）

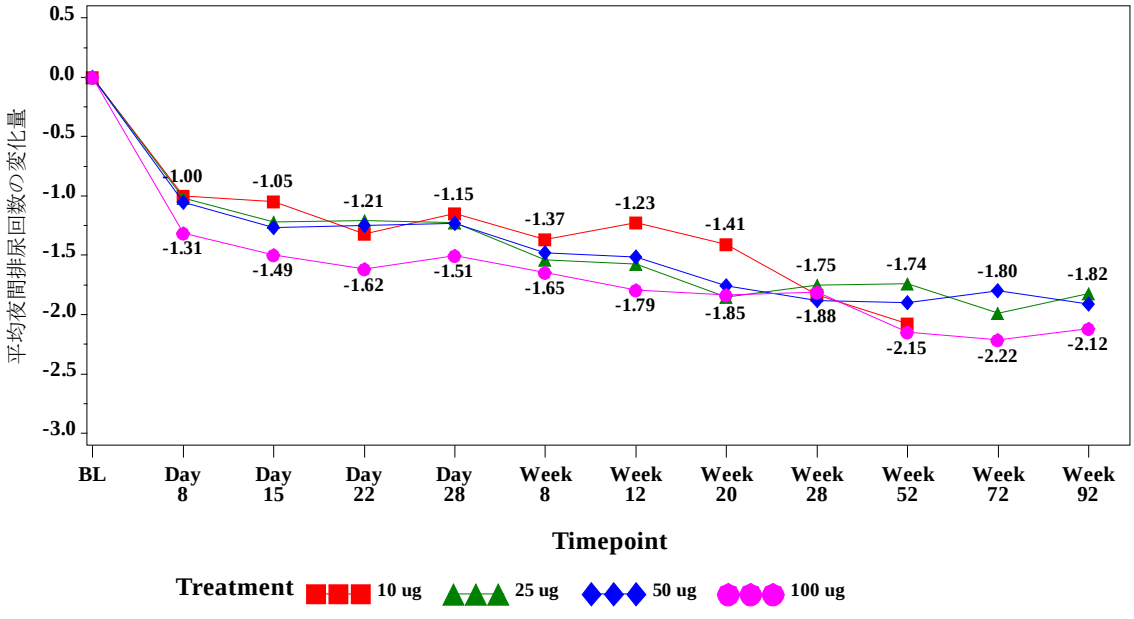
		10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
Week 52-56					
男性		N=23	N=52	N=49	N=39
	Mean (SD) (回)	1.74 (1.206)	2.13 (1.557)	1.88 (1.091)	1.33 (0.979)
	変化量 Mean (SD)	-1.51 (1.283)	-1.13 (1.241)	-1.70 (1.583)	-2.13 (0.857)
女性		N=22	N=40	N=32	N=38
	Mean (SD) (回)	1.41 (1.039)	1.48 (1.231)	1.23 (0.729)	0.93 (0.978)
	変化量 Mean (SD)	-2.08 (1.264)	-1.74 (1.126)	-1.90 (0.860)	-2.15 (1.330)
Week 72-76					
男性		N=0	N=43	N=42	N=36
	Mean (SD) (回)		2.16 (1.344)	1.69 (1.230)	1.12 (0.930)
	変化量 Mean (SD)		-1.11 (1.133)	-1.91 (1.598)	-2.26 (1.119)
女性		N=0	N=36	N=30	N=31
	Mean (SD) (回)		1.31 (1.120)	1.34 (0.945)	0.97 (1.110)
	変化量 Mean (SD)		-1.99 (1.235)	-1.80 (0.900)	-2.22 (1.477)
Week 92-96					
男性		N=0	N=36	N=35	N=34
	Mean (SD) (回)		2.01 (1.218)	1.65 (1.116)	1.31 (1.196)
	変化量 Mean (SD)		-1.01 (1.156)	-1.91 (1.626)	-2.07 (1.187)
女性		N=0	N=32	N=27	N=28
	Mean (SD) (回)		1.36 (1.195)	1.20 (0.984)	1.04 (0.944)
	変化量 Mean (SD)		-1.82 (1.068)	-1.91 (0.936)	-2.12 (1.277)

Week は FE 992026 CS29 試験のベースラインから起算した（Week 52 の投与期間は 52 週間である）。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 22 から引用



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 6 から引用

図 2.7.6.13-4　性別平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：男性

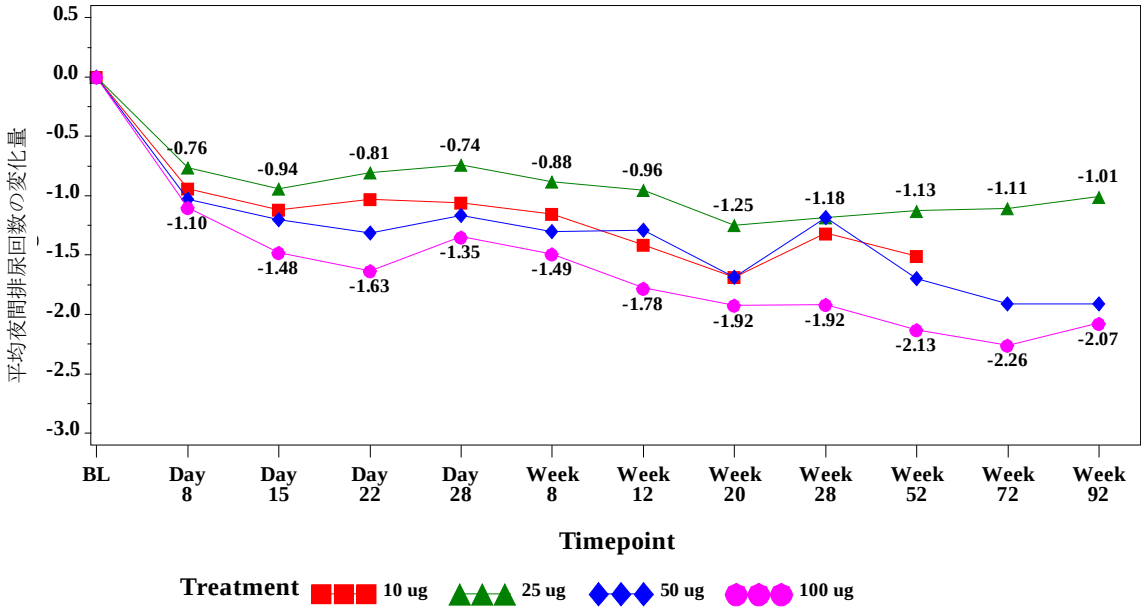


［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 6 から引用

図 2.7.6.13-5　性別平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：女性

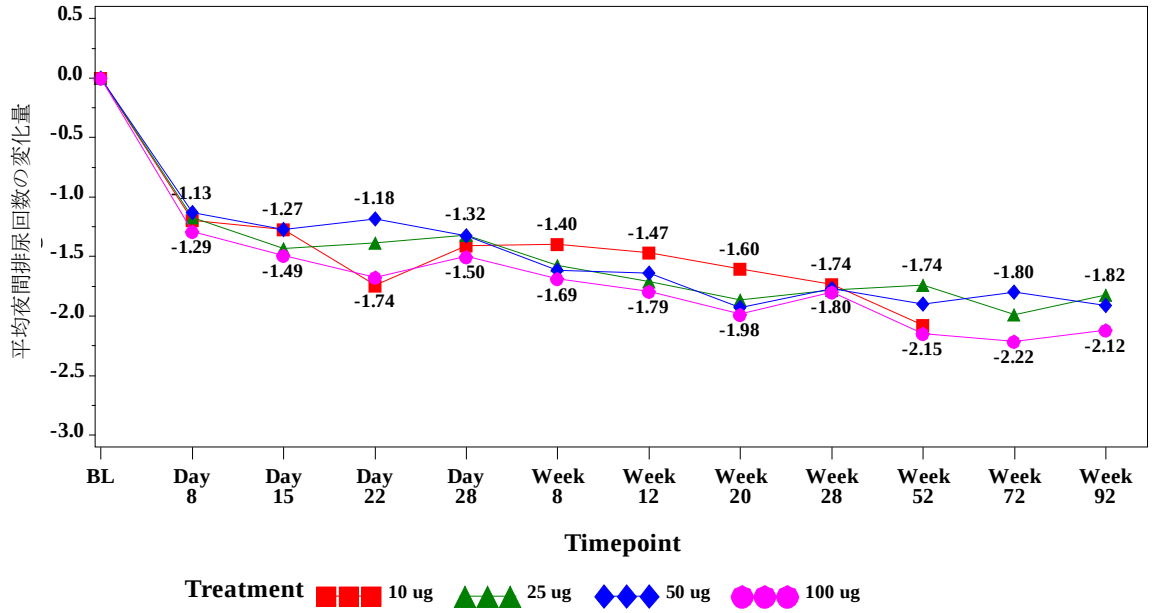
1 年以上投与した被験者の性別平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量を図 2.7.6.13-6 及び図 2.7.6.13-7 に示した。

1 年以上投与した女性被験者の各評価時点の夜間排尿回数のベースラインからの変化量は、男性被験者と比べて大きかった。



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 7 から引用

図 2.7.6.13-6　1 年以上投与した被験者の性別平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：男性



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure7 から引用

図 2.7.6.13-7　1 年以上投与した被験者の性別平均夜間排尿回数におけるベースラインからの変化量（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：女性

2. 33%反応例の割合

33%反応例の割合を表 2.7.6.13-11 及び図 2.7.6.13-8 に示した。

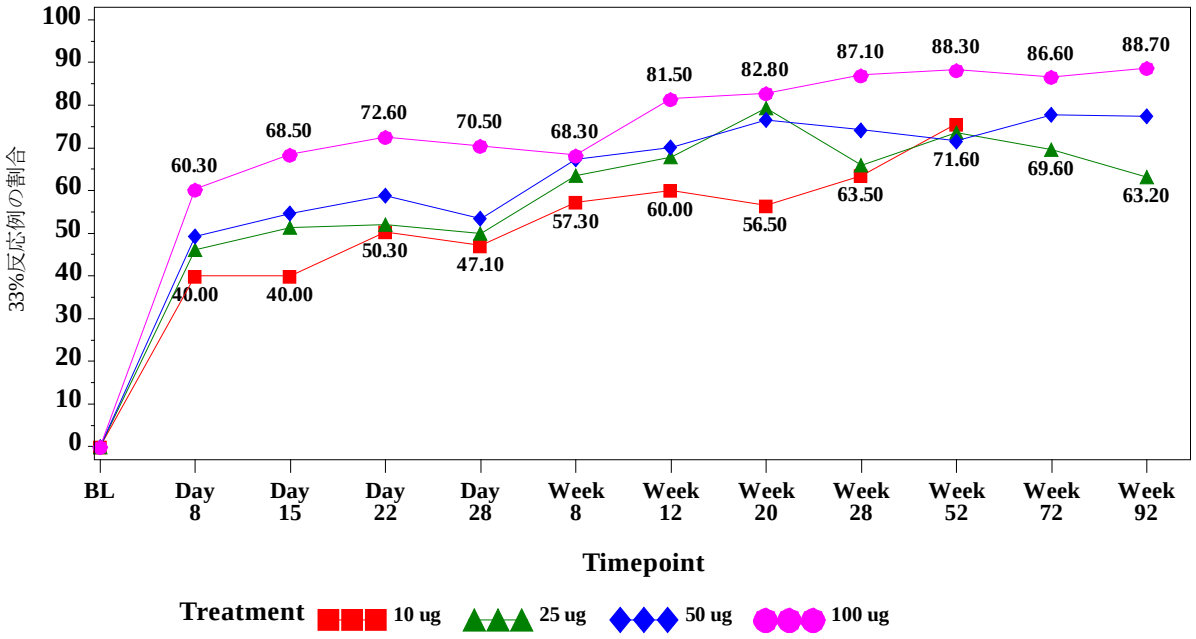
平均夜間排尿回数減少率がベースラインと比較して 33%以上であった 33%反応例の割合は、投与後 28 日時点（FE 992026 CS29 試験第 1 投与期）から、投与量の増加に伴って経時的に増加し、FE 992026 CS29 試験第 2 投与期及び本試験移行後も維持された。

投与後 8 週時点以降では、33%反応例は、全ての投与群の 50%以上の被験者に認められ、投与後 52～56 週時点（投与後 1 年時点）の 33%反応例の割合は、100 μg 群 88.3%、50 μg 群 71.6%、25 μg 群 73.6%、10 μg 群 75.6%であり、投与後 92～96 週時点では、100 μg 群 88.7%、50 μg 群 77.4%、25 μg 群 63.2%であり、効果の持続性が認められた。

表 2.7.6.13-11 33%反応例の割合（有効性解析対象集団 E.1）

	10 μg	25 μg	50 μg	100 μg
Day 28	N=155	N=152	N=148	N=146
33%反応例	73 (47.1%)	76 (50.0%)	79 (53.4%)	103 (70.5%)
Week 8	N=103	N=96	N=92	N=104
33%反応例	59 (57.3%)	61 (63.5%)	62 (67.4%)	71 (68.3%)
Week 12	N=85	N=81	N=77	N=81
33%反応例	51 (60.0%)	55 (67.9%)	54 (70.1%)	66 (81.5%)
Week 20	N=62	N=58	N=64	N=64
33%反応例	35 (56.5%)	46 (79.3%)	49 (76.6%)	53 (82.8%)
Week 28	N=63	N=85	N=62	N=62
33%反応例	40 (63.5%)	56 (65.9%)	46 (74.2%)	54 (87.1%)
Week 52-56	N=45	N=91	N=81	N=77
33%反応例	34 (75.6%)	67 (73.6%)	58 (71.6%)	68 (88.3%)
Week 72-76	N=0	N=79	N=72	N=67
33%反応例		55 (69.6%)	56 (77.8%)	58 (86.6%)
Week 92-96	N=0	N=68	N=62	N=62
33%反応例		43 (63.2%)	48 (77.4%)	55 (88.7%)

Week は FE 992026 CS29 試験のベースラインから起算した（Week 8 の投与期間は 8 週間である）。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 20 から引用



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 4 から引用

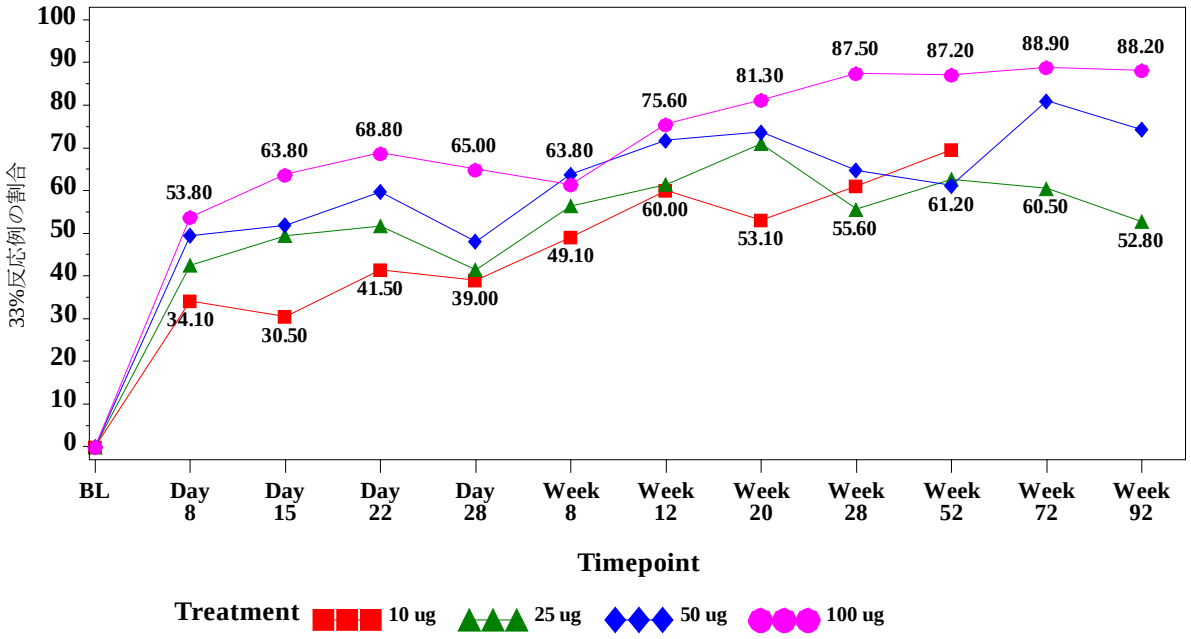
図 2.7.6.13-8 33%反応例の割合（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）

性別 33%反応例の割合図 2.7.6.13-9 及び図 2.7.6.13-10 に示した。

男性及び女性ともに、33%反応例の割合は投与量の増加に伴って増加し、試験期間中、改善効果は維持された。

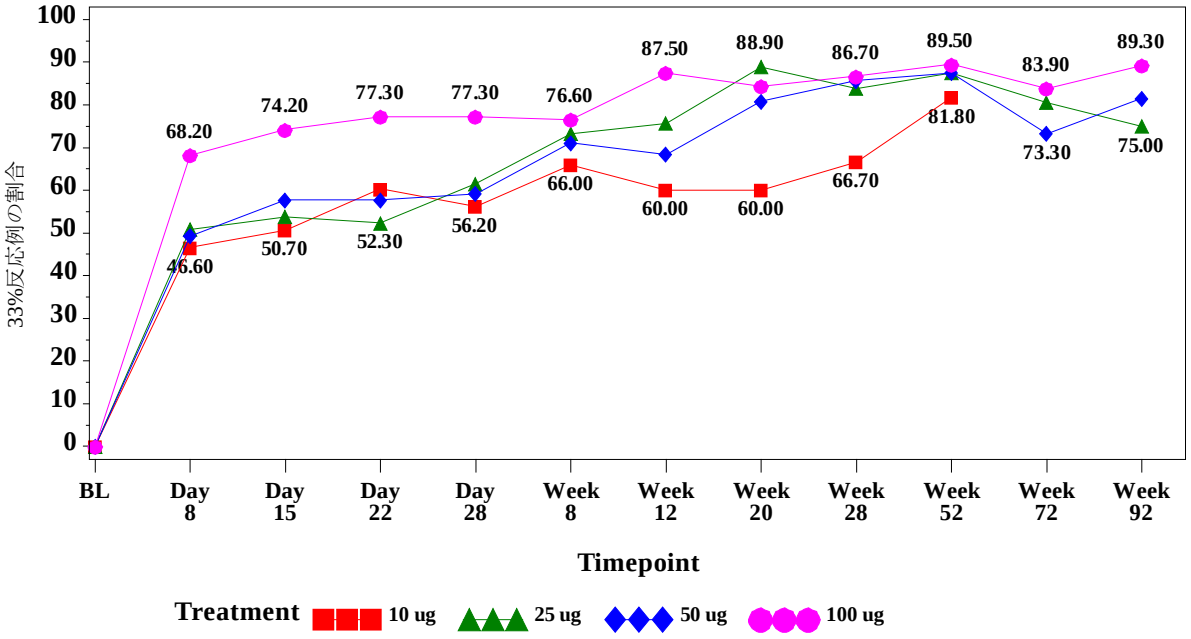
投与後 52～56 週時点（投与後 1 年時点）の 33%反応例の割合の範囲は、男性で 61.2%（50 µg 群）～87.2%（100 µg 群）、女性で 81.8%（10 µg 群）～89.5%（100 µg 群）、投与後 92～96 週時点では、男性で 52.8%（25 µg 群）～88.2%（100 µg 群）、女性で 75.0%（25 µg 群）～89.3%（100 µg 群）であった。

投与後 52～56 週時点及び投与後 92～96 週時点の 50、25 及び 10 µg 群の 33%反応例の割合は、ほとんどの評価時点で男性と比べて女性が高かったが、100 µg 群ではほぼ同程度であった。



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 8 から引用

図 2.7.6.13-9 性別 33%反応例の割合（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：男性



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 8 から引用

図 2.7.6.13-10性別 33%反応例の割合（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：女性

3. 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

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 2.7.6.13-12 及び図 2.7.6.13-11 に示した。

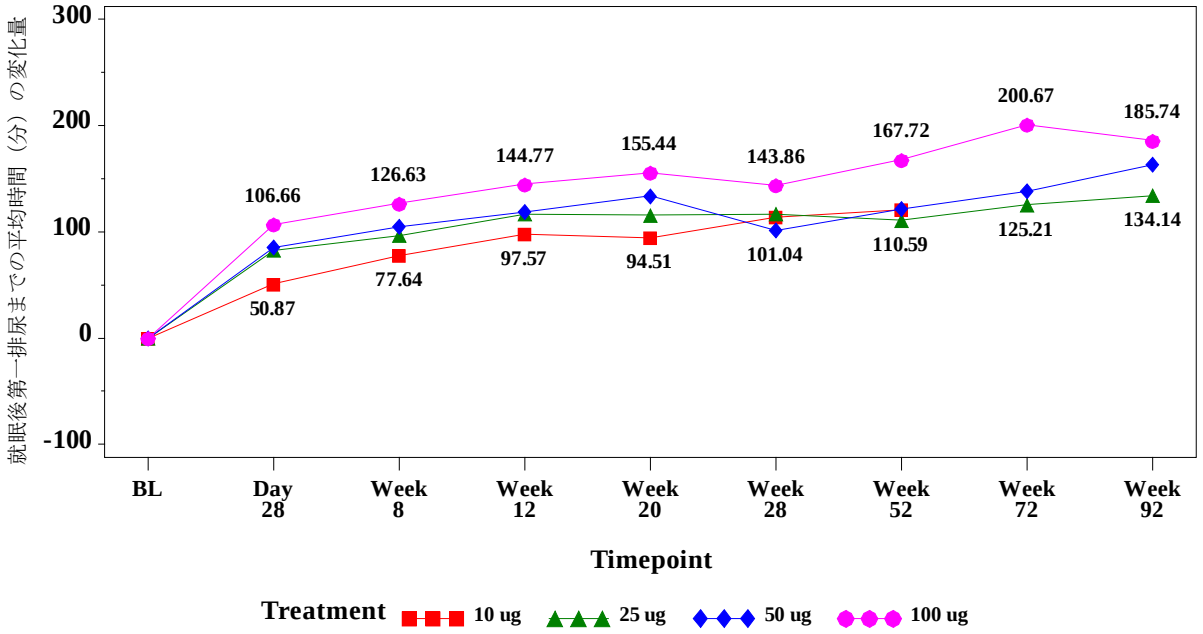
就眠後第一排尿までの平均時間は、投与後 28 日時点（FE 992026 CS29 試験第 1 投与期完了時）まで投与量の増加に伴って延長し、本試験移行後も更に延長した。

投与後 52～56 週時点（投与後 1 年時点）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（±SD）は 100 μg 群 167.72±118.301 分、50 μg 群 121.34±129.149 分、25 μg 群 110.59±113.658 分、10 μg 群 120.91±134.943 分であり、投与後 92～96 週時点では 100 μg 群 185.74±118.865 分、50 μg 群 163.31±124.169 分、25 μg 群 134.14±172.834 分であり、効果の持続性が認められた。

表 2.7.6.13-12 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（有効性解析対象集団 E.1）

	10 μg N=155	25 μg N=152	50 μg N=148	100 μg N=146
ベースライン				
Mean (SD) (min)	116.99 (71.364)	114.06 (64.465)	111.13 (68.569)	114.40 (55.829)
Day 28 (CS29 第 1 投与期完了)	N=126	N=121	N=123	N=121
Mean (SD) (min)	172.51 (101.667)	198.66 (111.314)	198.00 (103.326)	220.34 (115.381)
変化量 Mean (SD)	50.87 (111.471)	82.73 (105.572)	85.05 (109.333)	106.66 (116.180)
Week 8	N=93	N=82	N=83	N=90
Mean (SD) (min)	191.15 (124.081)	216.09 (116.347)	213.97 (110.973)	240.87 (110.555)
変化量 Mean (SD)	77.64 (118.822)	96.58 (112.750)	104.72 (120.236)	126.63 (114.501)
Week 12	N=78	N=69	N=66	N=72
Mean (SD) (min)	205.63 (129.774)	231.45 (119.350)	219.57 (108.605)	263.70 (113.798)
変化量 Mean (SD)	97.57 (116.855)	116.70 (110.738)	118.71 (112.450)	144.77 (116.376)
Week 20	N=55	N=51	N=59	N=58
Mean (SD) (min)	193.49 (122.417)	240.35 (113.820)	236.21 (146.650)	270.13 (117.709)
変化量 Mean (SD)	94.51 (113.892)	115.60 (105.136)	133.66 (151.510)	155.44 (119.185)
Week 28	N=59	N=80	N=58	N=61
Mean (SD) (min)	223.26 (127.282)	225.78 (115.994)	217.59 (101.688)	259.38 (104.444)
変化量 Mean (SD)	113.60 (122.291)	116.46 (114.475)	101.04 (121.681)	143.86 (114.170)
Week 52-56	N=42	N=88	N=75	N=71
Mean (SD) (min)	233.48 (119.705)	229.76 (116.572)	230.35 (114.569)	280.87 (118.218)
変化量 Mean (SD)	120.91 (134.943)	110.59 (113.658)	121.34 (129.149)	167.72 (118.301)
Week 72-76	N=0	N=77	N=68	N=60
Mean (SD) (min)		236.91 (138.833)	243.64 (130.065)	309.91 (134.595)
変化量 Mean (SD)		125.21 (134.963)	137.91 (136.870)	200.67 (137.206)
Week 92-96	N=0	N=66	N=56	N=57
Mean (SD) (min)		250.36 (173.872)	264.81 (132.040)	297.08 (127.124)
変化量 Mean (SD)		134.14 (172.834)	163.31 (124.169)	185.74 (118.865)

Week は FE 992026 CS29 試験のベースラインから起算した（Week 8 の投与期間は 8 週間である）。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 21 から引用



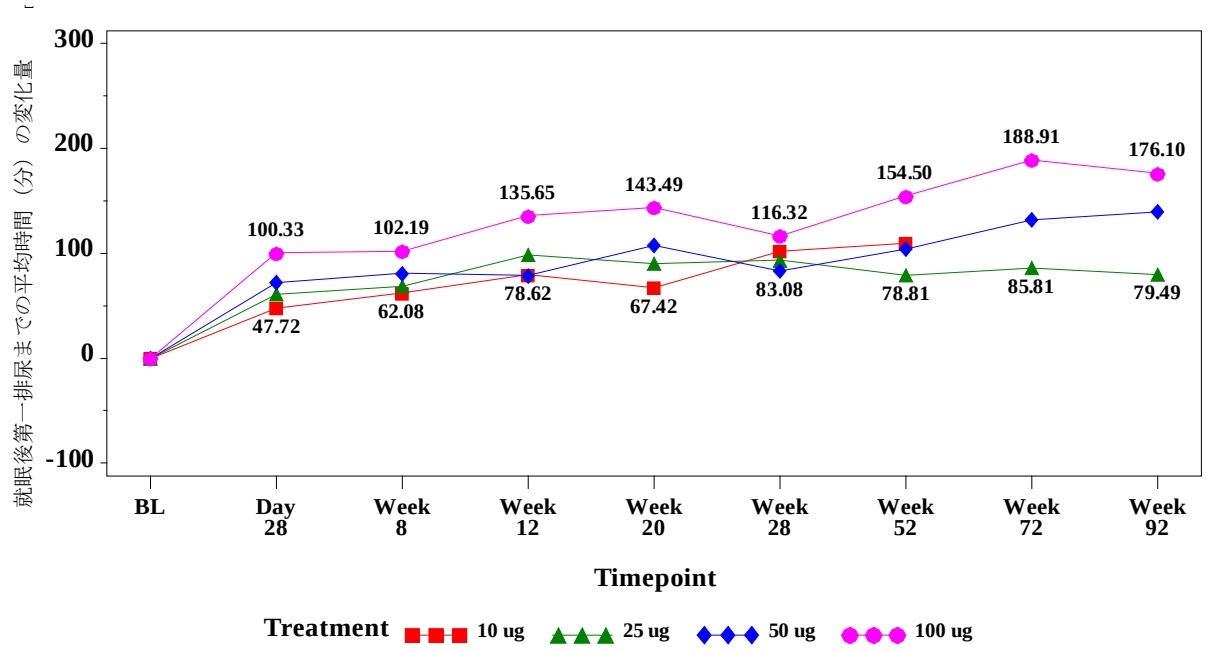
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 5 から引用

図 2.7.6.13-11 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（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）

性別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図 2.7.6.13-12 及び図 2.7.6.13-13 に示した。

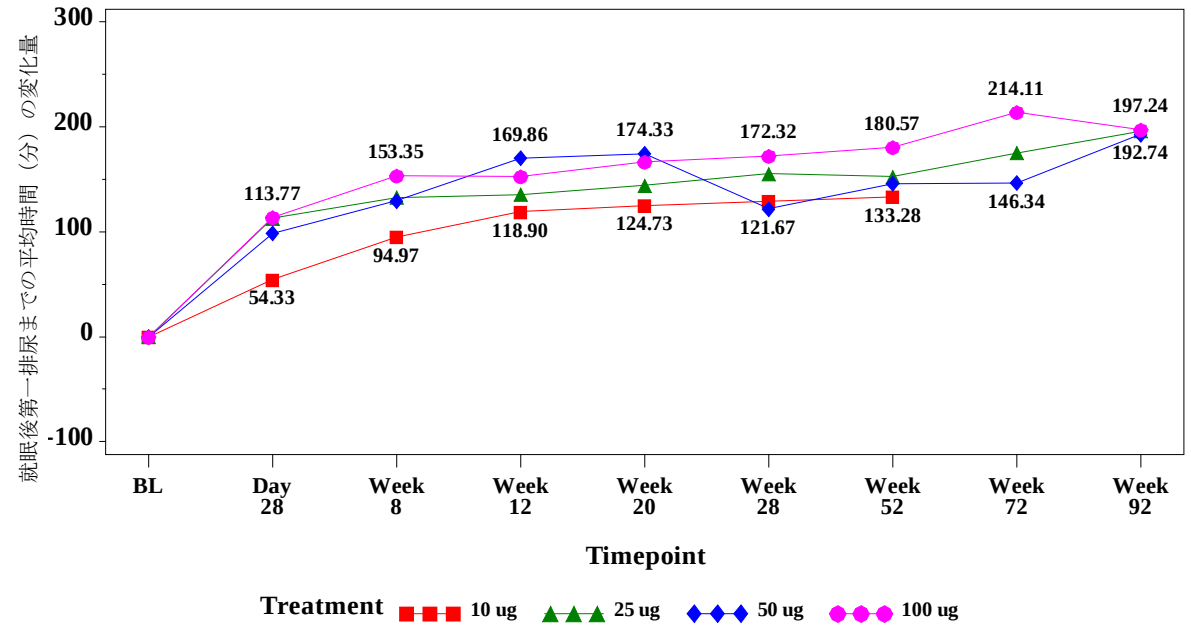
試験期間中、男女ともに、就眠後第一排尿までの平均時間は経時的に増加し、改善効果は維持された。投与群別では男女ともに 100 µg 群が最も延長した。投与後 52～56 週時点（投与後 1 年時点）で就眠後第一排尿までの平均時間の変化量の範囲は、男性で 78.81 分（25 µg 群）～154.50 分（100 µg 群）、女性で 133.28 分（10 µg 群）～180.57 分（100 µg 群）であり、全ての投与群で女性の就眠後第一排尿までの平均時間は男性と比べて延長した。

投与後 92～96 週時点の就眠後第一排尿までの平均時間の変化量の範囲は、男性で 79.49 分（25 µg 群）～176.10 分（100 µg 群）、女性で 192.74 分（50 µg 群）～197.24 分（100 µg 群）であり、男性では投与量の増加に伴う延長を認めたが、女性では、25、50 及び 100 µg 群でほぼ同程度の延長であった。



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 9 から引用

図 2.7.6.13-12 性別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（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：男性



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 9 から引用

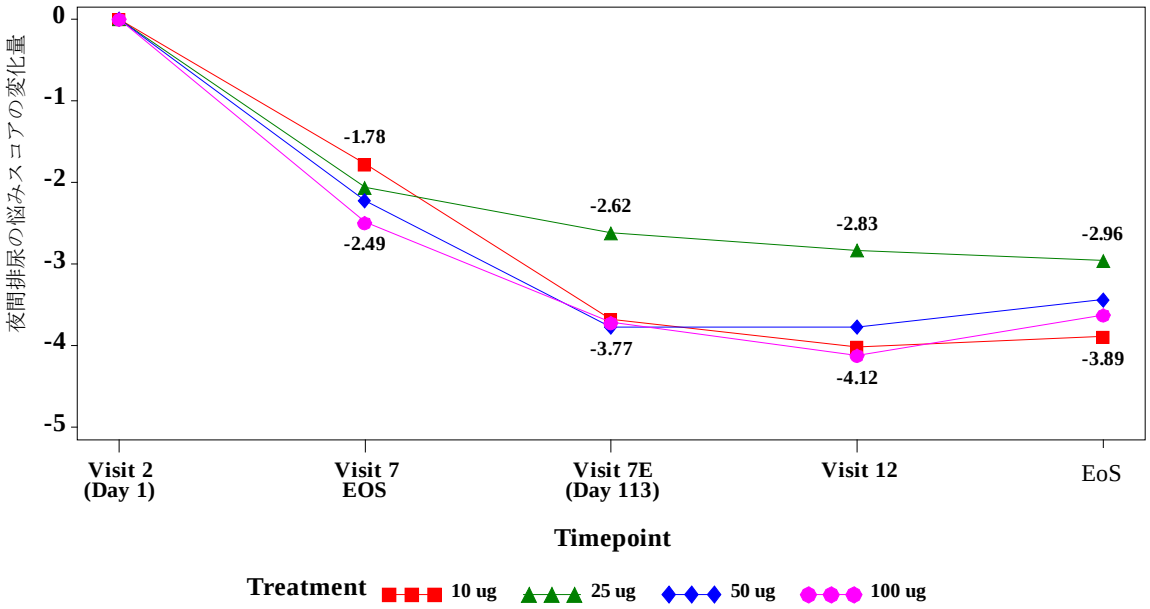
図 2.7.6.13-13 性別就眠後第一排尿までの平均時間におけるベースラインからの変化量（効果持続性）（有効性解析対象集団 E.1）：女性

4. QOL のベースラインからの変化量

1. ICIQ-N 質問票

ICIQ-N スコアのベースラインからの変化量を図 2.7.6.13-14 に示した。

ICIQ-N の夜間排尿に関する質問“どのくらいあなたを悩ませていますか?”のスコアは投与量の増加に伴って減少し、全ての投与群で改善を認めた。試験完了時のスコアの変化量は、100 µg 群–3.62、50 µg 群–3.46、25 µg 群–2.96、10 µg 群–3.12 であった。



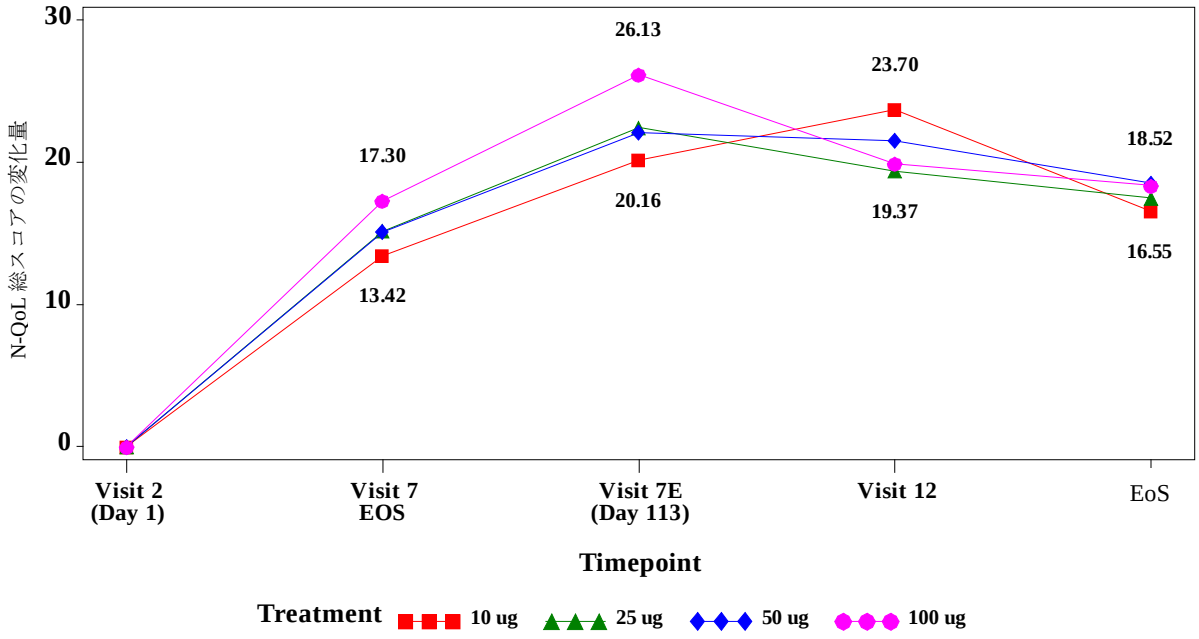
Visit 7 EOS：CS29 試験第 1 投与期の Visit7 又は試験完了時、Visit 7E（Day 113）：CS29 試験第 2 投与期の Visit 7E（Day 113）
EoS：試験完了時
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 10 から引用

図 2.7.6.13-14ICIQ-N（夜間排尿の悩み）スコアにおけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）

2. N-QoL 質問票

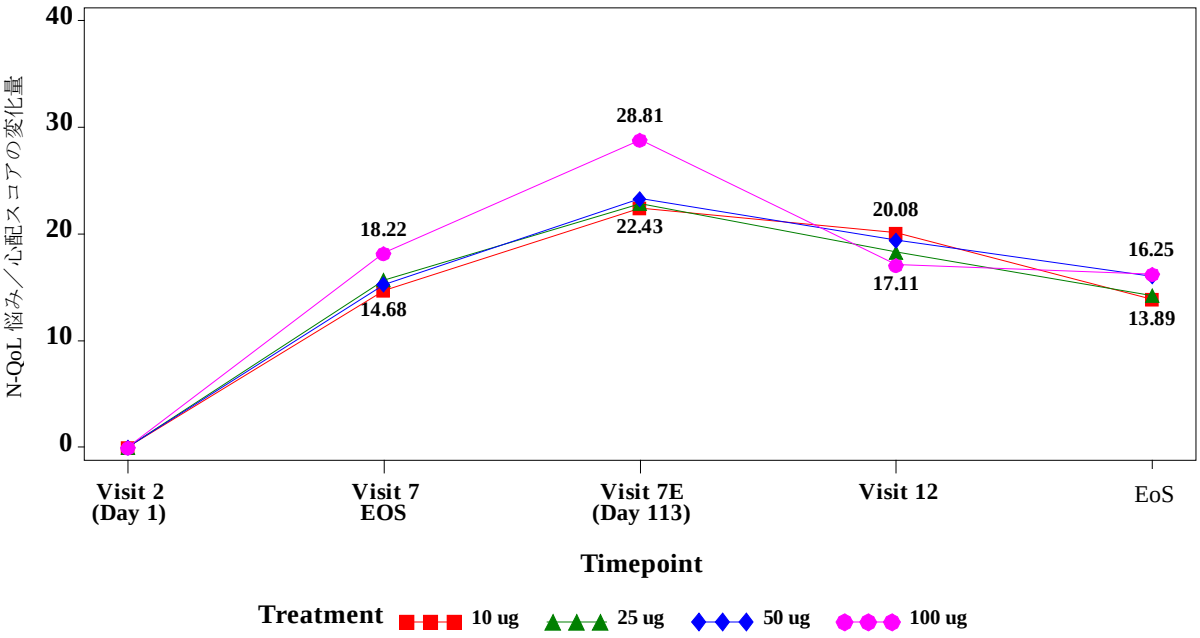
N-QoL スコアのベースラインからの変化量を図 2.7.6.13-15～図 2.7.6.13-17 に示した。

N-QoL スコアの総スコア、悩み／心配、及び睡眠／活力は全ての投与群で改善した。投与後 20 週時点（FE 992026 CS29 試験 第 2 投与期 Day 113）まで、投与量の増加に伴って改善し、その後投与量に関連した明らかな傾向は認めず、試験期間を通してベースラインからの改善は持続した。



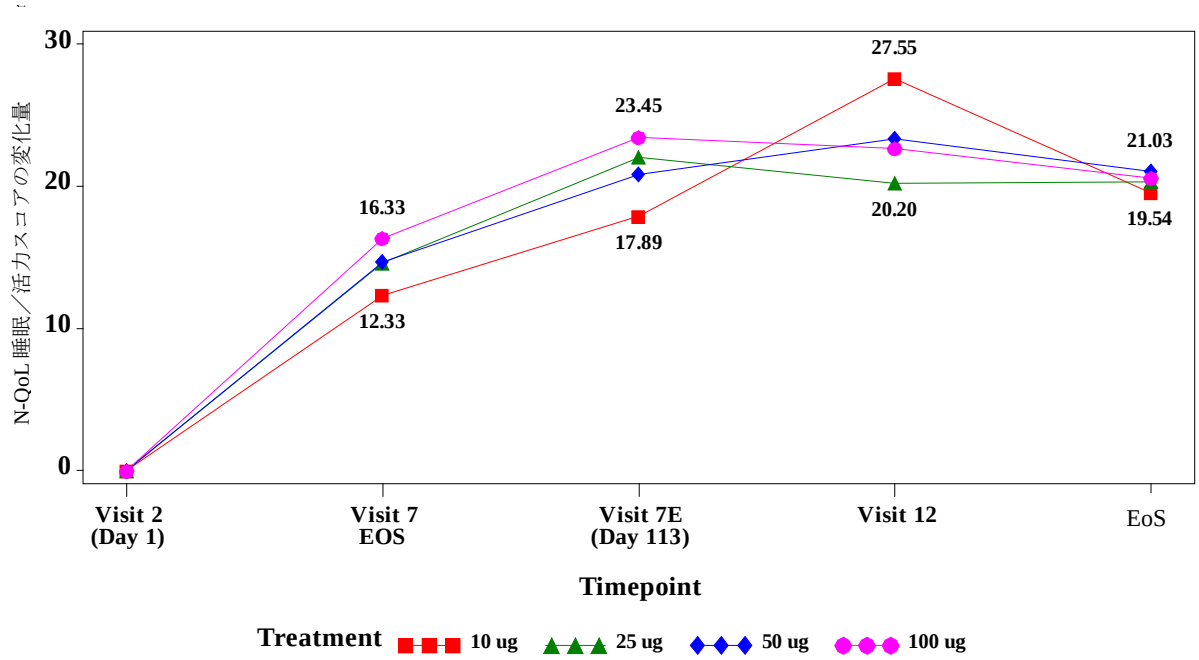
Visit 7 EOS：CS29 試験第 1 投与期の Visit7 又は試験完了時、Visit 7E（Day 113）：CS29 試験第 2 投与期の Visit 7E（Day 113）
EoS：試験完了時、［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 11 から引用

図 2.7.6.13-15 N-QoL（総スコア）におけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）



Visit 7 EOS：CS29 試験第 1 投与期の Visit7 又は試験完了時、Visit 7E（Day 113）：CS29 試験第 2 投与期の Visit 7E（Day 113）
EoS：試験完了時、［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 12 から引用

図 2.7.6.13-16 N-QoL（悩み／心配スコア）におけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）



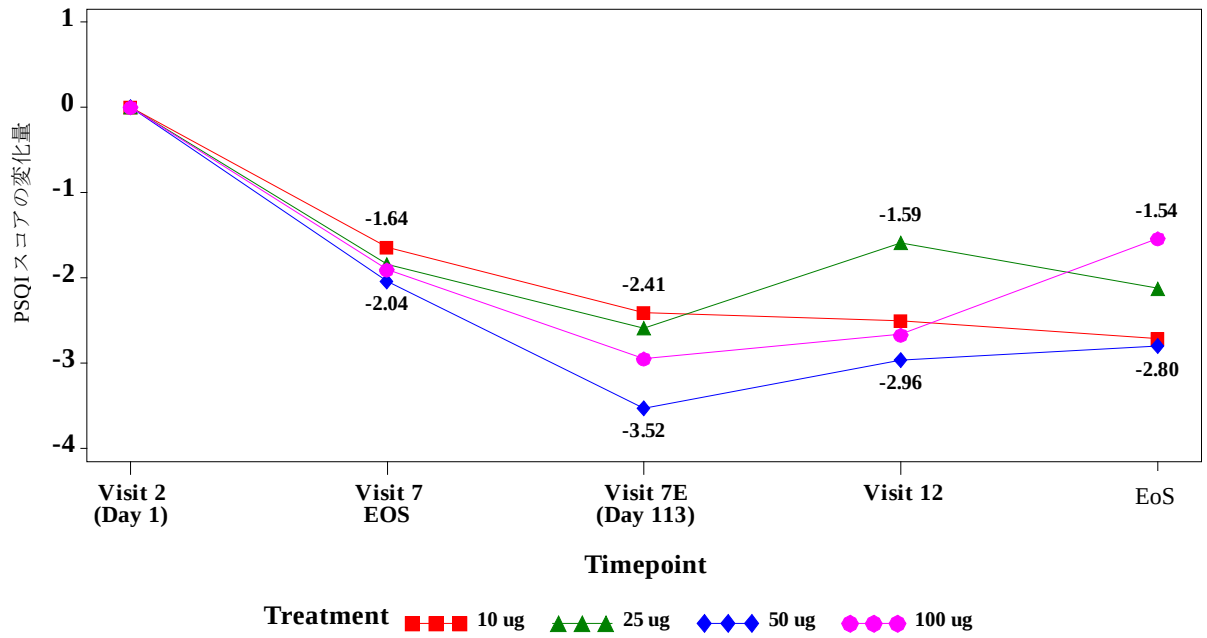
Visit 7 EOS：CS29 試験第 1 投与期の Visit7 又は試験完了時、Visit 7E（Day 113）：CS29 試験第 2 投与期の Visit 7E（Day 113）
EoS：試験完了時
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 13 から引用

図 2.7.6.13-17N-QoL（睡眠／活力スコア）におけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）

3. PSQI スコア

PSQI スコアのベースラインからの変化量を図 2.7.6.13-18 に示した。

PSQI スコアは全ての投与群でベースラインから改善し、試験期間を通して改善は持続した。



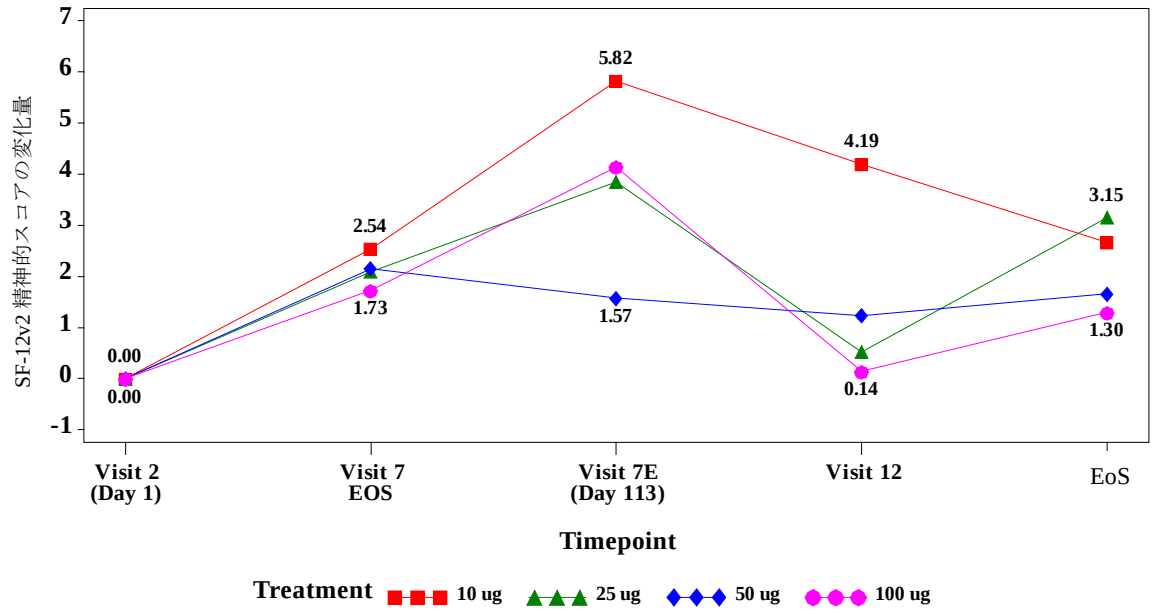
Visit 7 EOS：CS29 試験第 1 投与期の Visit7 又は試験完了時、Visit 7E（Day 113）：CS29 試験第 2 投与期の Visit 7E（Day 113）
EoS：試験完了時
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 14 から引用

図 2.7.6.13-18PSQI スコアにおけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）

4. SF-12v2 スコア

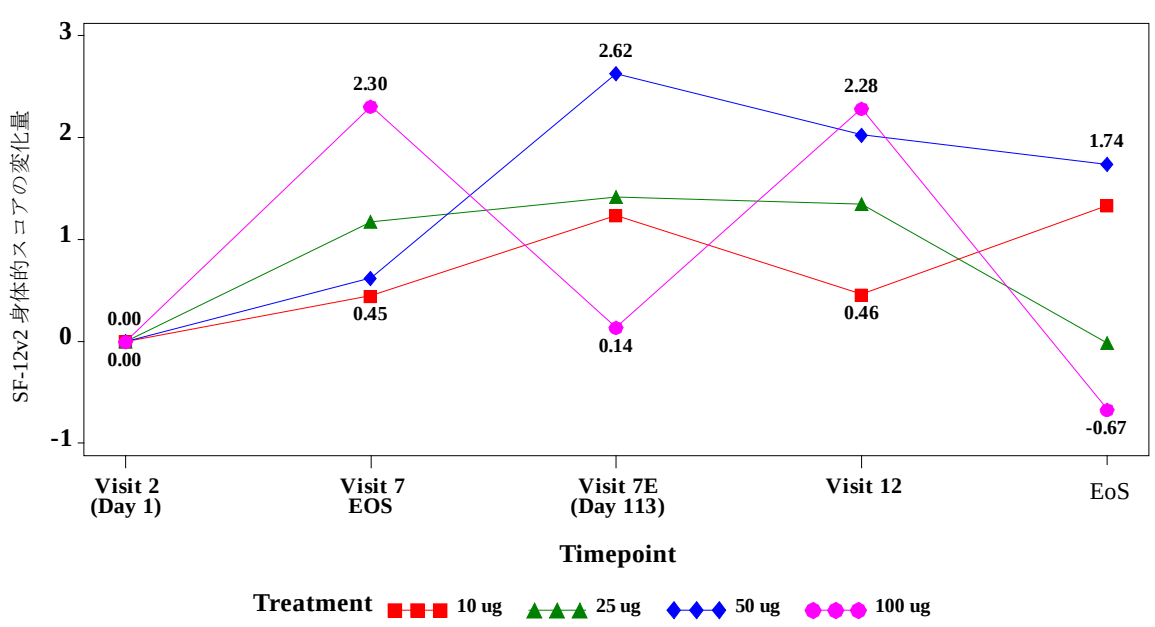
SF-12v2 スコアのベースラインからの変化量を図 2.7.6.13-19 及び図 2.7.6.13-20 に示した。

全ての投与群の SF-12v2 の精神的スコアのベースラインからの変化量は、10 µg 群の試験完了時のわずかな低下を除き、全ての評価時点でベースラインから増加し、改善を認めた。また、全ての投与群の SF-12v2 の身体的スコアのベースラインからの変化量も、100 µg 群（–0.67）及び 25 µg 群（–0.02）の試験完了時のわずかな低下を除き、全ての評価時点でベースラインから増加し、改善を認めたが、精神的スコア又は身体的スコアのベースラインからの変化量と投与量間に明らかな傾向は認められなかった。



Visit 7 EOS：CS29 試験第 1 投与期の Visit7 又は試験完了時、Visit 7E（Day 113）：CS29 試験第 2 投与期の Visit 7E（Day 113）
EoS：試験完了時、［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 15 から引用

図 2.7.6.13-19 SF-12v2（精神的スコア）におけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）



Visit 7 EOS：CS29 試験第 1 投与期の Visit7 又は試験完了時、Visit 7E（Day 113）：CS29 試験第 2 投与期の Visit 7E（Day 113）
EoS：試験完了時、［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 16 から引用

図 2.7.6.13-20 SF-12v2（身体的スコア）におけるベースラインからの変化量（有効性解析対象集団 E.1）

13.2.5　安全性の結果

13.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

投与期間を表 2.7.6.13-13 に示した。

FE 992026 CS29 試験及び本試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 1023 例を安全性解析対象集団 S.3 とした。投与群別の内訳は、100 µg 群 224 例、50 µg 群 217 例、25 µg 群 227 例、10 µg 群 195 例、プラセボ群 160 例であった。

治験薬を 1 日 1 回、投与期間 1 年間以上の被験者の割合は 42.6%（436/1023 例）、1.5 年間以上の被験者は 31.8%（325/1023 例）、2 年間以上の被験者は 23.2%（237/1023 例）、2.5 年間以上の被験者は 12.9%（132/1023 例）であった。総曝露期間は 1050.54 人年であり、高用量群の総曝露期間は、100 µg 群 287.87 人年、50 µg 群 295.61 人年、25 µg 群 330.10 人年であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

性別でみると、男性 562 例中、投与期間 1 年間以上の被験者の割合は 43.4%（244/562 例）、1.5 年間以上の被験者は 33.5%（188/562 例）、2 年間以上の被験者は 24.0%（135/562 例）、2.5 年間以上の被験者は 12.1%（68/562 例）であり、女性 461 例中、投与期間 1 年間以上の被験者の割合は 41.6%（192/461 例）、1.5 年間以上の被験者は 29.7%（137/461 例）、2 年間以上の被験者は 22.1%（102/461 例）、2.5 年間以上の被験者は 13.9%（64/461 例）であった。総曝露期間は、男性で 590.75 人年、女性で 459.79 人年であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

表 2.7.6.13-13 投与期間（安全性解析対象集団 S.3）

	プラセボ N=160	10 µg N=195	25 µg N=227	50 µg N=217	100 µg N=224
投与期間 (週) n (%)					
0-1	7 (4.4%)	8 (4.1%)	5 (2.2%)	9 (4.1%)	16 (7.1%)
>1-2	3 (1.9%)	5 (2.6%)	2 (0.9%)	4 (1.8%)	7 (3.1%)
>2-3	2 (1.3%)	6 (3.1%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	6 (2.7%)
>3-4	11 (6.9%)	9 (4.6%)	7 (3.1%)	5 (2.3%)	6 (2.7%)
>4-12	136 (85.0%)	23 (11.8%)	21 (9.3%)	20 (9.2%)	19 (8.5%)
>12-24	1 (0.6%)	30 (15.4%)	22 (9.7%)	25 (11.5%)	22 (9.8%)
>24-48	0	46 (23.6%)	22 (9.7%)	26 (12.0%)	25 (11.2%)
>48-72	0	68 (34.9%)	21 (9.3%)	18 (8.3%)	18 (8.0%)
>72-96	0	0	35 (15.4%)	27 (12.4%)	28 (12.5%)
>96-120	0	0	20 (8.8%)	12 (5.5%)	11 (4.9%)
>120-144	0	0	45 (19.8%)	46 (21.2%)	48 (21.4%)
>144	0	0	24 (10.6%)	21 (9.7%)	18 (8.0%)
投与期間　n (%)					
≥1 年	0	54 (27.7%)	139 (61.2%)	122 (56.2%)	121 (54.0%)
≥1.5 年	0	0	120 (52.9%)	104 (47.9%)	101 (45.1%)
≥2 年	0	0	86 (37.9%)	77 (35.5%)	74 (33.0%)
≥2.5 年	0	0	46 (20.3%)	46 (21.2%)	40 (17.9%)
総曝露期間 (人年)	12.44	124.53	330.10	295.61	287.87

［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 18 から引用

13.2.5.2　有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.13-14 に示した。

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。重篤な有害事象の発現率は 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）であった。中止に至った有害事象の発現率は 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）であった。本試験期間の治験薬投与中に 4 例（50 µg 群の男性 2 例、25 µg 群の男性 1 例及び女性 1 例）の死亡が報告された。また、治験薬投与終了後に 2 例（100 µg 群の男性 1 例、50 µg 群の男性 1 例）の死亡が報告された。いずれの死亡も治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により否定された。

表 2.7.6.13-14 有害事象の概要（安全性解析対象集団 S.3）

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
全被験者	N=160	N=195	N=227	N=217	N=224
有害事象	81 (50.6%)	149 (76.4%)	188 (82.8%)	187 (86.2%)	190 (84.8%)
死亡	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0
重篤な有害事象	1 (0.6%)	9 (4.6%)	22 (9.7%)	29 (13.4%)	21 (9.4%)
中止に至った有害事象	7 (4.4%)	14 (7.2%)	20 (8.8%)	33 (15.2%)	31 (13.8%)
高度の有害事象	2 (1.3%)	21 (10.8%)	36 (15.9%)	39 (18.0%)	25 (11.2%)
副作用	52 (32.5%)	88 (45.1%)	87 (38.3%)	100 (46.1%)	107 (47.8%)
総曝露期間 (人年)	12.44	124.53	330.10	295.61	287.87
男性	N=93	N=101	N=131	N=118	N=119
有害事象	46 (49.5%)	78 (77.2%)	109 (83.2%)	101 (85.6%)	103 (86.6%)
死亡	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0
重篤な有害事象	1 (1.1%)	7 (6.9%)	14 (10.7%)	17 (14.4%)	11 (9.2%)
中止に至った有害事象	5 (5.4%)	8 (7.9%)	11 (8.4%)	16 (13.6%)	20 (16.8%)
高度の有害事象	2 (2.2%)	10 (9.9%)	21 (16.0%)	21 (17.8%)	9 (7.6%)
副作用	27 (29.0%)	49 (48.5%)	49 (37.4%)	50 (42.4%)	59 (49.6%)
総曝露期間 (人年)	7.03	64.54	186.12	184.49	148.57
女性	N=67	N=94	N=96	N=99	N=105
有害事象	35 (52.2%)	71 (75.5%)	79 (82.3%)	86 (86.9%)	87 (82.9%)
死亡	0	0	1 (1.0%)	0	0
重篤な有害事象	0	2 (2.1%)	8 (8.3%)	12 (12.1%)	10 (9.5%)
中止に至った有害事象	2 (3.0%)	6 (6.4%)	9 (9.4%)	17 (17.2%)	11 (10.5%)
高度の有害事象	0	11 (11.7%)	15 (15.6%)	18 (18.2%)	16 (15.2%)
副作用	25 (37.3%)	39 (41.5%)	38 (39.6%)	50 (50.5%)	48 (45.7%)
総曝露期間 (人年)	5.41	59.98	143.98	111.12	139.29

N：被験者数、%：有害事象を発現した被験者の割合
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 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 23 から引用

2. 有害事象

発現率 5%以上の有害事象を表 2.7.6.13-15 に示した。

安全性解析対象集団 S.3 で最も発現率の高かった器官別大分類（SOC）別の有害事象は「胃腸障害」（44.0%）であった。最も発現率の高かった基本語（PT）別の有害事象は口内乾燥であり、その発現率は 100 μg 群 27.2%（61/224 例）、50 μg 群 29.5%（64/217 例）、25 μg 群 27.3%（62/227 例）、10 μg 群 35.9%（70/195 例）、プラセボ群 27.5%（44/160 例）であった。次いで、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎、尿路感染、高血圧、悪心及び背部痛の発現率が高く、全体の 5%以上に発現した。プラセボ群の最長投与期間は 4 週間であったため、デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群と比べて、有害事象の発現率は低かった。

表 2.7.6.13-15 発現率 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団 S.3）

MedDRA PT	プラセボ N=160	10 μg N=195	25 μg N=227	50 μg N=217	100 μg N=224
有害事象	81 (50.6%)	149 (76.4%)	188 (82.8%)	187 (86.2%)	190 (84.8%)
口内乾燥	44 (27.5%)	70 (35.9%)	62 (27.3%)	64 (29.5%)	61 (27.2%)
頭痛	9 (5.6%)	17 (8.7%)	17 (7.5%)	19 (8.8%)	25 (11.2%)
上気道感染	2 (1.3%)	12 (6.2%)	22 (9.7%)	19 (8.8%)	26 (11.6%)
鼻咽頭炎	3 (1.9%)	10 (5.1%)	18 (7.9%)	15 (6.9%)	20 (8.9%)
尿路感染	1 (0.6%)	10 (5.1%)	19 (8.4%)	15 (6.9%)	15 (6.7%)
高血圧	1 (0.6%)	8 (4.1%)	21 (9.3%)	15 (6.9%)	14 (6.3%)
悪心	1 (0.6%)	10 (5.1%)	13 (5.7%)	15 (6.9%)	16 (7.1%)
背部痛	0	7 (3.6%)	15 (6.6%)	20 (9.2%)	11 (4.9%)
下痢	2 (1.3%)	12 (6.2%)	14 (6.2%)	15 (6.9%)	7 (3.1%)
気管支炎	0	5 (2.6%)	13 (5.7%)	12 (5.5%)	13 (5.8%)
不眠症	1 (0.6%)	8 (4.1%)	7 (3.1%)	13 (6.0%)	13 (5.8%)
浮動性めまい	1 (0.6%)	9 (4.6%)	10 (4.4%)	11 (5.1%)	11 (4.9%)
低ナトリウム血症	2 (1.3%)	3 (1.5%)	5 (2.2%)	15 (6.9%)	15 (6.7%)
副鼻腔炎	1 (0.6%)	9 (4.6%)	13 (5.7%)	10 (4.6%)	9 (4.0%)
疲労	2 (1.3%)	13 (6.7%)	4 (1.8%)	8 (3.7%)	7 (3.1%)
四肢痛	1 (0.6%)	3 (1.5%)	12 (5.3%)	4 (1.8%)	11 (4.9%)
インフルエンザ	0	3 (1.5%)	8 (3.5%)	11 (5.1%)	7 (3.1%)
末梢性浮腫	0	6 (3.1%)	2 (0.9%)	11 (5.1%)	10 (4.5%)

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
% ：有害事象を発現した被験者の割合
［FE 992026 CS31 試験 ： 添付資料 5.3.5.2-2］Table 24 から引用

性別の有害事象の発現率は、男性 77.8%（437/562 例）、女性 77.7%（358/461 例）であった。男性で 5%以上に発現した有害事象は、口内乾燥、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎、高血圧及び背部痛の 6 件であり、これらの 6 件の発現率は男女で同程度であった。女性では、これらの 6 件に加えて悪心、下痢、尿路感染、気管支炎、副鼻腔炎が 5%以上に発現した。そのうち、尿路感染、副鼻腔炎及び気管支炎の女性での発現率は男性のほぼ 2 倍であった［FE 992026 CS31 試験 ： 添付資料 5.3.5.2-2］。

発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度の事象であった。高度の有害事象の発現率は 12.0%（123/1023 例）であり、投与群別では 100 μg 群 11.2%（25/224 例）、50 μg 群 18.0%（39/217 例）、

25 μg 群 15.9%（36/227 例）、10 μg 群 10.8%（21/195 例）、プラセボ群 1.3%（2/160 例）であった。最も高頻度に発現した高度の有害事象は口内乾燥 1.5%（15/1023 例）であり、次いで、気管支炎、血中ナトリウム減少、四肢痛、変形性関節症及び背部痛が各 0.4%（4/1023 例）であった。性別の高度の有害事象の発現率は男性 11.2%（63/562 例）、女性 13.0%（60/461 例）であり、ほぼ同程度であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

3. 総曝露期間ごとの有害事象発現率

総曝露期間ごとの有害事象の発現率を表 2.7.6.13-16 に示した。

総曝露期間は、100 μg 群 287.87 人年、50 μg 群 295.61 人年、25 μg 群 330.10 人年、10 μg 群は再割付けまでの投与で 104.39 人年、プラセボ群は最長 4 週間投与で 12.44 人年であった。

よく見られる有害事象（>2%）の 100 人年当たりの有害事象発現率は、ほとんどの事象でプラセボ群及びデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群で同程度であったが、口内乾燥、便秘、上腹部痛、消化不良、疲労、血中ブドウ糖増加、低ナトリウム血症及び頭痛については、デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群又はいずれかの群と比べてプラセボ群で統計学的に有意に高かった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群の性別の総曝露期間は、男女ともに同程度であった。デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群又はいずれかの群と比べてプラセボ群で 100 人年当たりの有害事象発現率が統計学的に有意に高かった有害事象は、男性では口内乾燥、下痢、消化不良、鼻咽頭炎、血中ブドウ糖増加、血圧上昇、頭痛、女性では口内乾燥、便秘、頭痛であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

表 2.7.6.13-16総曝露期間 100 人年当たりの有害事象（プラセボ群と比べて統計学的有意差あり）の発現率（安全性解析対象集団 S.3）

	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
MedDRA PT	N=160	N=195	N=227	N=217	N=224
総曝露期間 (人年)	12.44	124.53	330.10	295.61	287.87
有害事象 (発現率/100 人年)	578.78	104.39	51.20	56.83	59.40
口内乾燥	353.70	56.21	18.78	21.65	21.19
		p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*
便秘	24.12	4.02	3.03	1.35	2.08
		p=0.0592	p=0.0208*	p=0.0041*	p=0.0099*
上腹部痛	16.08	2.41	1.21	1.69	1.74
		p=0.1370	p=0.0359*	p=0.0598	p=0.0627
消化不良	16.08	1.61	1.51	1.69	1.04
		p=0.0874	p=0.0490*	p=0.0598	p=0.0316*
疲労	16.08	10.44	1.21	2.71	2.43
		p=0.8021	p=0.0359*	p=0.1183	p=0.1018
血中ブドウ糖増加	16.08	0.00	1.51	1.01	1.74
		p=0.0165*	p=0.0490*	p=0.0301*	p=0.0627
低ナトリウム血症	16.08	2.41	1.51	5.07	5.21
		p=0.1370	p=0.0490*	p=0.2976	p=0.3100
頭痛	72.35	13.65	5.15	6.43	8.68
		p=0.0006*	p<0.0001*	p<0.0001*	p=0.0001*

MedDRA/J Ver.20.0
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 26 から引用

4. よく見られる有害事象の発現率及び有病率の時間依存性

よく見られる有害事象の発現率及び有病率の時間依存性を表 2.7.6.13-17 に示した。

よく見られる（>5%）有害事象の発現率が最も高かった期間は、投与開始～投与後 12 週時点であった。試験期間を通して最も高頻度に発現した口内乾燥の発現時期別の発現率は、投与開始～投与後 12 週時点に 27.5%、投与後 12～24 週時点に 2.7%、投与後 24～36 週時点に 1.0%が発現し、投与後 72 週時点には認められなかった。

次いで高頻度に発現した有害事象の発現時期別の発現率も、投与開始～投与後 12 週時点が高く、投与後 12～24 週時点に低下した。事象別にみると、頭痛は 6.5%から 1.5%、悪心は 2.9%から 0.9%、下痢は 2.9%から 0.7%、浮動性めまいは 2.8%から 0.6%、低ナトリウム血症は 2.6%から 0.4%に低下した。

よく見られる有害事象のうち、頭痛、悪心、下痢、浮動性めまい及び低ナトリウム血症の有病率は、投与後 12 週時点以降低下し安定した。口内乾燥の有病率も 12 週間ごとに低下した。高血圧の投与開始～投与後 12 週時点の有病率は、0.9%であったが投与後 60～72 週時点で 2.3%に増加し、132 週時点まで安定し、その後低下した。

表 2.7.6.13-17 よく見られる（>5%）有害事象の発現率及び有病率の時間依存性（安全性解析対象集団 S.3）（1/2）

	0 -≤12 週	>12-≤24 週	>24-≤36 週	>36-≤48 週	>48-≤60 週	>60-≤72 週	>72-≤84 週	>84-≤96 週	>96-≤108 週	>108-≤120 週	>120-≤132 週	>132-≤144 週	>144-≤156 週
口内乾燥													
発現率	27.5%	2.7%	1.0%	0.2%	0.2%	0.4%	0	0	0	0	0	0	0
有病率	29.1%	12.6%	9.0%	7.6%	7.5%	7.2%	5.4%	5.0%	4.6%	4.4%	4.0%	2.1%	1.5%
悪心													
発現率	2.9%	0.9%	0.6%	0.1%	0.2%	0.3%	0.4%	0.2%	0	0.2%	0	0	0
有病率	2.9%	0.9%	0.6%	0.2%	0.3%	0.3%	0.5%	0.3%	0	0.2%	0	0	0
下痢													
発現率	2.9%	0.7%	0.4%	0.3%	0.2%	0.4%	0.2%	0.2%	0	0	0	0	0
有病率	3.0%	0.8%	0.6%	0.4%	0.3%	0.4%	0.3%	0.2%	0	0	0	0	0
末梢性浮腫													
発現率	1.2%	0.3%	0.2%	0.4%	0.1%	0.2%	0.2%	0.2%	0	0.1%	0.1%	0	0
有病率	1.2%	0.9%	0.7%	1.2%	0.8%	0.9%	0.8%	0.9%	0.6%	0.7%	0.8%	0.5%	0.4%
疲労													
発現率	2.1%	0	0.5%	0.1%	0.2%	0	0.1%	0.2%	0.2%	0	0	0	0
有病率	2.1%	0.5%	0.8%	0.5%	0.7%	0.5%	0.3%	0.5%	0.7%	0.3%	0.3%	0.1%	0
上気道感染													
発現率	2.5%	1.8%	1.4%	0.7%	0.7%	0.8%	0.8%	0.4%	0.1%	0.5%	0.1%	0.3%	0
有病率	2.7%	2.3%	1.9%	1.1%	1.1%	1.4%	1.0%	0.5%	0.2%	0.6%	0.2%	0.4%	0.1%
鼻咽頭炎													
発現率	2.4%	1.2%	0.7%	0.5%	0	0.7%	0.9%	0.1%	0.7%	0.4%	0.2%	0	0
有病率	2.4%	1.7%	1.2%	1.0%	0.4%	0.9%	1.2%	0.3%	0.8%	0.6%	0.4%	0.2%	0
尿路感染													
発現率	1.1%	0.7%	1.1%	0.6%	0.8%	0.6%	0.7%	0.5%	0.6%	0.5%	0.3%	0.2%	0.1%
有病率	1.2%	0.8%	1.1%	0.7%	0.9%	0.7%	0.8%	0.6%	0.7%	0.6%	0.3%	0.2%	0.1%
気管支炎													
発現率	0.7%	0.8%	0.5%	0.4%	0.3%	1.0%	0.3%	0.2%	0.2%	0.2%	0.3%	0.1%	0
有病率	0.7%	1.0%	0.9%	0.9%	0.7%	1.3%	0.6%	0.5%	0.4%	0.4%	0.4%	0.1%	0
副鼻腔炎													
発現率	1.3%	0.6%	0.5%	0.3%	0.3%	1.0%	0.2%	0.1%	0	0.3%	0.4%	0.2%	0.1%
有病率	1.3%	1.1%	0.7%	0.5%	0.4%	1.2%	0.6%	0.2%	0.2%	0.5%	0.6%	0.3%	0.2%
インフルエンザ													
発現率	0.5%	0.7%	0.6%	0.1%	0.2%	0.2%	0.2%	0.3%	0.1%	0	0	0.1%	0
有病率	0.5%	0.8%	0.6%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.3%	0.1%	0	0	0.1%	0

表 2.7.6.13-17 よく見られる（>5%）有害事象の発現率及び有病率の時間依存性（安全性解析対象集団 S.3）（2/2）

	0 -≤12 週	>12-≤24 週	>24-≤36 週	>36-≤48 週	>48-≤60 週	>60-≤72 週	>72-≤84 週	>84-≤96 週	>96-≤108 週	>108-≤120 週	>120-≤132 週	>132-≤144 週	>144-≤156 週
低ナトリウム血症													
発現率	2.6%	0.4%	0.1%	0.4%	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%	0.2%	0	0	0	0
有病率	2.7%	0.9%	0.5%	0.8%	0.4%	0.3%	0.4%	0.2%	0.4%	0.1%	0	0	0
背部痛													
発現率	1.3%	1.0%	0.6%	0.3%	0.1%	0.9%	0.2%	0.2%	0.6%	0.1%	0.2%	0	0.1%
有病率	1.3%	1.8%	1.6%	1.3%	0.9%	1.9%	1.7%	1.5%	1.7%	1.3%	0.8%	0.6%	0.4%
四肢痛													
発現率	0.6%	0.2%	0.1%	0.3%	0.4%	0	0.6%	0.2%	0.4%	0.2%	0.1%	0	0
有病率	0.7%	0.6%	0.5%	0.6%	0.9%	0.6%	0.9%	1.0%	1.2%	1.2%	0.8%	0.6%	0.4%
頭痛													
発現率	6.5%	1.5%	0.3%	0.3%	0.5%	0.3%	0.2%	0	0	0	0	0.1%	0
有病率	6.6%	2.2%	0.8%	0.5%	0.9%	0.8%	0.8%	0.4%	0.4%	0.3%	0.2%	0.3%	0.2%
浮動性めまい													
発現率	2.8%	0.6%	0.3%	0.1%	0.1%	0.3%	0.1%	0.1%	0	0	0	0	0
有病率	2.8%	0.8%	0.6%	0.4%	0.3%	0.5%	0.4%	0.5%	0.3%	0.3%	0.3%	0.2%	0.1%
不眠症													
発現率	2.1%	0.6%	0.2%	0.1%	0.2%	0.3%	0.3%	0.2%	0.2%	0.1%	0	0	0
有病率	2.1%	1.1%	0.9%	0.9%	1.2%	1.4%	1.2%	1.2%	1.2%	1.3%	0.8%	0.3%	0.1%
咳嗽													
発現率	1.7%	0.6%	0.3%	0.2%	0.1%	0.1%	0.2%	0	0.2%	0	0	0	0
有病率	1.7%	0.9%	0.8%	0.4%	0.3%	0.3%	0.4%	0.2%	0.4%	0.2%	0	0	0
高血圧													
発現率	0.9%	1.5%	0.6%	0.6%	0.4%	0.8%	0.5%	0.1%	0.4%	0.4%	0.1%	0	0
有病率	0.9%	1.8%	1.9%	2.1%	2.2%	2.3%	2.2%	1.9%	2.2%	2.2%	1.9%	1.4%	0.4%

MedDRA/J Ver.20.0
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 27 から引用

13.2.5.3 副作用

発現率 2%以上の副作用を表 2.7.6.13-18 に示した。

安全性解析対象集団 S.3 で最も発現率の高かった SOC 別の有害事象は「胃腸障害」（30.5%）であった。最も発現率の高かった PT 別の有害事象は口内乾燥であり、その発現率は 100 µg 群 25.9%（58/224 例）、50 µg 群 26.3%（57/217 例）、25 µg 群 23.8%（54/227 例）、10 µg 群 31.8%（62/195 例）、プラセボ群 25.6%（41/160 例）であった。次いで、頭痛、低ナトリウム血症、悪心、血中ナトリウム減少及び浮動性めまいの発現率が高く、全体の 2%以上に発現した。

表 2.7.6.13-18 発現率 2%以上の副作用（安全性解析対象集団 S.3）

MedDRA PT	プラセボ N=160	10 µg N=195	25 µg N=227	50 µg N=217	100 µg N=224
副作用	52 (32.5%)	88 (45.1%)	87 (38.3%)	100 (46.1%)	107 (47.8%)
口内乾燥	41 (25.6%)	62 (31.8%)	54 (23.8%)	57 (26.3%)	58 (25.9%)
頭痛	5 (3.1%)	7 (3.6%)	6 (2.6%)	11 (5.1%)	12 (5.4%)
低ナトリウム血症	2 (1.3%)	3 (1.5%)	5 (2.2%)	14 (6.5%)	15 (6.7%)
悪心	0 (0.0%)	3 (1.5%)	6 (2.6%)	6 (2.8%)	7 (3.1%)
血中ナトリウム減少	1 (0.6%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	7 (3.2%)	11 (4.9%)
浮動性めまい	1 (0.6%)	3 (1.5%)	5 (2.2%)	9 (4.1%)	5 (2.2%)
下痢	1 (0.6%)	2 (1.0%)	3 (1.3%)	6 (2.8%)	1 (0.4%)
疲労	1 (0.6%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (1.8%)	3 (1.3%)

MedDRA/J Ver.20.0
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
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 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 25 から引用

性別の副作用の発現率は、男性 41.6%（234/562 例）、女性 43.4%（200/461 例）であり、男女で同程度であった。男性で 2%以上に発現した有害事象は、口内乾燥、血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、頭痛、浮動性めまいであった。女性では、口内乾燥、悪心、血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症、頭痛、浮動性めまいであった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

よく見られる副作用（>2%）の 100 人年当たりの副作用発現率は、ほとんどの事象でプラセボ群及びデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群で同程度であったが、口内乾燥及び頭痛についてはデスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群と比べてプラセボ群で統計学的に有意に高く、低ナトリウム血症については 25 µg 群と比べてプラセボ群で統計学的に有意に高かった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

13.2.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

治験薬投与中に以下の 4 例（50 µg 群の男性 2 例、25 µg 群の男性 1 例及び女性 1 例）の死亡が報告された。

- 被験者番号 [redacted]、6[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験 第 1 投与期にプラセボ、再割付後に 50 µg を投与された。Day 688（50 µg 投与開始後：Day 660）に大動脈瘤破裂を発現し、同日死亡した。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]、7[redacted]歳 白人女性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験に 10 µg、再割付時に 25 µg 群に割付けられたが誤って 50 µg を投与された。Day 743（50 µg 投与開始後：Day 288）に遠隔転移を伴う乳癌と診断された。治験薬の投与を中止し、151 日後に死亡した。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]、7[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験及び本試験で 25 µg を投与された。Day 634 にくも膜下出血及び破裂性脳動脈瘤を発現した。治験薬の投与を中止し、9 日後に死亡した。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]、7[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験及び本試験で 50 µg を投与された。Day 639 に高度の動脈硬化症により死亡した。本被験者は以前から動脈硬化性心疾患の疑いがあった。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

また、治験薬投与終了後に以下の 2 例（100 µg 群の男性 1 例、50 µg 群の男性 1 例）の死亡が報告された。いずれの死亡も治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により否定された。

- 被験者番号 [redacted]、7[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験及び本試験で 100 µg を Day 849 まで投与された。Day 851（投与終了後 2 日）に胃腸出血を発現し、Day 856 に試験を中止し、3 日後に死亡した。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]、5[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験及び本試験で 50 µg を投与された。本試験での投与後 43 日（FE 992026 CS29 試験及び本試験の投与期間は 184 日間）に同意撤回により試験を中止した。本被験者は急性呼吸不全を 3 日間発現し、治験薬投与中止後 52 日に死亡した。死亡原因となった急性呼吸不全は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の合併症と考えられた。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

2. その他の重篤な有害事象

2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.13-19 に示した。

安全性解析対象集団 S.3 で重篤な有害事象の発現率及び発現件数は 8.0%（82/1023 例）110 件であった。投与群別では、100 µg 群 21 例、50 µg 群 29 例、25 µg 群 22 例、10 µg 群 9 例、プラセボ群 1 例に発現した。

全投与群を通して 3 例以上に発現した重篤な有害事象は、心房細動（7 例）、変形性関節症（4 例）、肋骨骨折（3 例）、心筋梗塞（3 例）であり、その他のほとんどの重篤な有害事象は 1 例のみに発現した。いずれの投与群でも発現率が 2%を上回る重篤な有害事象は認められなかった。性別の重篤な有害事象の発現率は、男性 8.9%（50/562 例）、女性 6.9%（32/461 例）であった。男性又は女性の 100 人年あたりのよく見られる重篤な有害事象の発現率は、デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群のいずれの群もプラセボ群と比べて統計学的な有意差を認めなかった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

本試験期間中に重篤な有害事象は以下の 2 例を除き、治験薬との因果関係は「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]、8[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験及び本試験で 25 µg を投与された。Day 496 に中等度のうっ血性心不全を発現し、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断されたが、発現後 5 日以内に回復した。

- 被験者番号 [redacted]、8[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験及び本試験で 50 µg を投与された。Day 208 に中等度の協調運動異常を発現し、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断されたが、発現後 2 日以内に回復した。

なお、FE 992026 CS29 試験期間中に以下の 1 例に、治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判断された重篤な有害事象が発現した。

- 被験者番号 [redacted]、8[redacted]歳 白人男性

  本被験者は、FE 992026 CS29 試験 第 1 投与期にプラセボ、再割付後に 100 µg を投与された。FE 992026 CS29 試験の Day 40（100 µg 投与開始後：Day 12）に高度のうっ血性心不全を発現し、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。治験薬の投与中止に至り、発現後 69 日以内に回復した。

表 2.7.6.13-19 2 例以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団 S.3）

MedDRA	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
PT	N=160	N=195	N=227	N=217	N=224
重篤な有害事象	1 (0.6%)	9 (4.6%)	22 (9.7%)	29 (13.4%)	21 (9.4%)
心房細動	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.4%)
変形性関節症	0	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	0
心筋梗塞	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
肋骨骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
小腸閉塞	0	0	0	2 (0.9%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (0.9%)
肺感染	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
肺炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
交通事故	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
肥満	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
背部痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
前立腺癌 [a]	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.8%)
くも膜下出血	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
失神	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
良性前立腺肥大症 [a]	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)

MedDRA/J Ver.20.0
N ：被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
a：男性特有の有害事象のため、分母は男性の被験者数とした。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 28 から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

2 例以上に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.6.13-20 に示した。

安全性解析対象集団 S.3 の中止に至った有害事象の発現率は 10.3%（105/1023 例）であった。投与群別では、100 µg 群 31 例、50 µg 群 33 例、25 µg 群 20 例、10 µg 群 14 例、プラセボ群 7 例に発現した。

全投与群を通して中止に至った有害事象のうち高頻度に発現した事象として、低ナトリウム血症が 15 例、血中ナトリウム減少が 10 例、頭痛が 9 例、口内乾燥が 8 例、浮動性めまいが 7 例に発現した。100 人年あたりのよく見られる中止に至った有害事象の発現率は、デスモプレシン口腔内崩壊錠 4 用量群のいずれの群もプラセボ群と比べて統計学的な有意差を認めなかった。

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有害事象を発現した被験者は 15 例であり、43 例は FE 992026 CS29 試験の第 1 投与期又は第 2 投与期に中止に至った。また、治験薬との因果関係が否定できない 58 例中、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。

表 2.7.6.13-20 2 例以上に発現した中止に至った有害事象（安全性解析対象集団 S.3）

MedDRA PT	プラセボ N=160	10 µg N=195	25 µg N=227	50 µg N=217	100 µg N=224
中止に至った有害事象	7 (4.4%)	14 (7.2%)	20 (8.8%)	33 (15.2%)	31 (13.8%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (0.9%)	8 (3.7%)	5 (2.2%)
血中ナトリウム減少	1 (0.6%)	0	0	3 (1.4%)	6 (2.7%)
頭痛	1 (0.6%)	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (2.2%)
口内乾燥	1 (0.6%)	3 (1.5%)	0	4 (1.8%)	0
浮動性めまい	0	2 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
悪心	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)
嘔吐	0	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
疲労	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.3%)
眼乾燥	0	2 (1.0%)	0	0	0
腹痛	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
便秘	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0
関節腫脹	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
筋痙縮	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
前立腺癌 [a]	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.8%)
不眠症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	0
尿意切迫	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
尿失禁	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
高血圧	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)

MedDRA/J Ver.20.0
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
a：男性特有の有害事象のため、分母は男性の被験者数とした。
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 29 から引用

2. 低ナトリウム血症

安全性解析対象集団 S.3 の低ナトリウム血症の発現率は 3.9%（40/1023 例）であり、投与群別では、100 µg 群 15 例、50 µg 群 15 例、25 µg 群 5 例、10 µg 群 3 例、プラセボ群 2 例に発現した。血中ナトリウム減少の発現率は 2.3%（24/1023 例）であり、投与群別では 100 µg 群 11 例、50 µg 群 7 例、25 µg 群 3 例、10 µg 群 2 例、プラセボ群 1 例に発現した。

治験薬との因果関係が否定されなかった低ナトリウム血症は、100 µg 群 10 例、50 µg 群 7 例、25 µg 群 1 例、10 µg 群 1 例、プラセボ群 2 例、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 1 例、プラセボ群 1 例に発現した。

低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の性別の発現率は男女で同程度であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

高度の低ナトリウム血症は 100 μg 群 1 例及び 25 μg 群 1 例、高度の血中ナトリウム減少は 100 μg 群 3 例及び 50 μg 群 1 例のみであり、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

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 3 例が本試験移行後に低ナトリウム血症により中止に至った。

13.2.5.5　臨床検査値

1. 血清 Na 値

血清 Na 値の分布を表 2.7.6.13-21、性別及び年齢群別血清 Na 値の分布を表 2.7.6.13-22 に示した。

血清 Na 値が 135 mmol/L 未満となった被験者は 25.3%（259/1023 例）、130～134 mmol/L となった被験者は 18.8%（192/1023 例）、125～129 mmol/L となった被験者は 5.4%（55/1023 例）、125 mmol/L 未満となった被験者は 1.2%（12/1023 例）であった。性別の血清 Na 値についても男女ともに同様の分布であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

血清 Na 値を性別及び年齢別に層別した結果、65 歳未満の男性では 125～129 mmol/L となった被験者は男性全体の 0.4%（1/233 例）で 25 μg 群の 1 例であったが、65 歳未満の女性では 125～129 mmol/L となった被験者は女性全体の 2.8%（8/290 例）で、100 μg 群 3 例、50 μg 群 4 例及び 25 μg 群 1 例、125 mmol/L 未満となった被験者は女性全体の 0.7%（2/290 例）で 50 μg 群の 2 例であった。

65 歳以上の男性では 125～129 mmol/L となった被験者は男性全体の 7.3%（24/329 例）で 100 μg 群 12 例、50 μg 群 10 例及び 25 μg 群 2 例、125 mmol/L 未満となった被験者は女性全体の 1.2%（4/329 例）、100 μg 群 2 例、50 μg 群 1 例及び 10 μg 群 1 例であった。65 歳以上の女性では 125～129 mmol/L となった被験者は女性全体の 12.9%（22/171 例）で 100 μg 群 10 例、50 μg 群 5 例、25 μg 群 4 例及び 10 μg 群 3 例、125 mmol/L 未満となった被験者は、女性全体の 3.5%（6/171 例）、100 μg 群 2 例、50 μg 群 3 例及びプラセボ群 1 例であった。［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］

安全性解析対象集団 S.3 の 1023 例について、以下の血清 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。

- 65 歳未満の被験者：ベースラインの血清 Na 値≥135 mmol/L
- 65 歳以上の被験者：ベースライン、Day 4 及び Day 28 の血清 Na 値≥135 mmol/L

血清 Na 値モニタリング基準に合致した被験者において、血清 Na 値が 135 mmol/L 未満となった被験者は 15.0%（153/1023 例）、130～134 mmol/L となった被験者は 13.2%（135/1023 例）、125～129 mmol/L となった被験者は 1.7%（17/1023 例）、125 mmol/L 未満となった被験者は 0.1%（1/1023 例）であった。125 mmol/L 未満となった 1 例は、50 μg 群の 56 歳女性であり、FE 992026 CS29 試験のベースラインの 137 mmol/L から Day 4（Visit 3）に 120 mmol/L に減少した。投与後 5 日で治験薬を投与中止し、Day 8（試験完了時）に 135 mmol/L に回復した。当該被験者は本試験には組入れられなかった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。血清 Na 値モニタリング基準に合致した被験者の血清 Na 値の減少の割合は、全体の被験者の血清 Na 値の減少の割合と比べて低かった。血清 Na 値 130 mmol/L 未満まで減少したほとんどの血清 Na 値は、一過性のものであり持続的な減少は認められなかった。さらに血清 Na 値モニタリング基準に合致した被験者では、125 mmol/L 未満に減少し、臨床的に重要な低ナトリウム血症と判断された被験者は 1 例のみであった。

血清 Na 値モニタリング基準に合致した被験者における 130 mmol/L 未満となった被験者の血清 Na 値の推移を図 2.7.6.13-21～図 2.7.6.13-23 に示した。血清 Na 値モニタリング基準に合致し、130 mmol/L 未満となった 65 歳未満男性は 25 µg 群の 1 例、65 歳以上男性は 100 及び 50 µg 群各 3 例、65 歳未満女性は 100 µg 群 3 例、50 µg 群 4 例、25 µg 群 1 例、65 歳以上女性は 100 µg 群 1 例、25 µg 群 2 例であった［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］。

表 2.7.6.13-21 血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団 S.3）

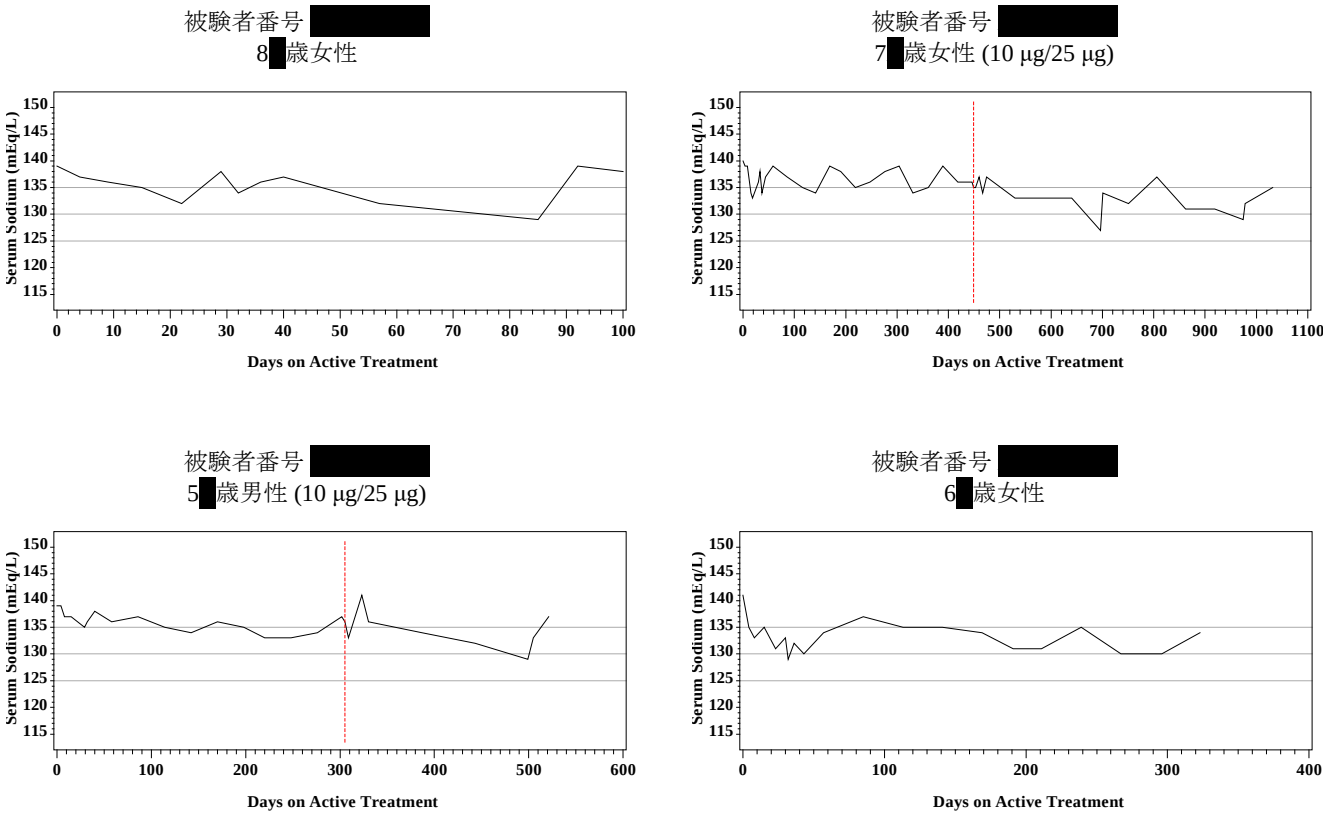
	プラセボ	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg
	N=160	N=195	N=227	N=217	N=224
<135 mmol/L	11 (6.9%)	29 (14.9%)	52 (22.9%)	79 (36.4%)	88 (39.3%)
130-134 mmol/L	10 (6.3%)	25 (12.8%)	44 (19.4%)	54 (24.9%)	59 (26.3%)
125-129 mmol/L	0	3 (1.5%)	8 (3.5%)	19 (8.8%)	25 (11.2%)
<125 mmol/L	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0	6 (2.8%)	4 (1.8%)

N ：被験者数
%：被験者の割合
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 31 から引用

表 2.7.6.13-22 性別及び年齢群別血清 Na 値の分布（安全性解析対象集団 S.3）

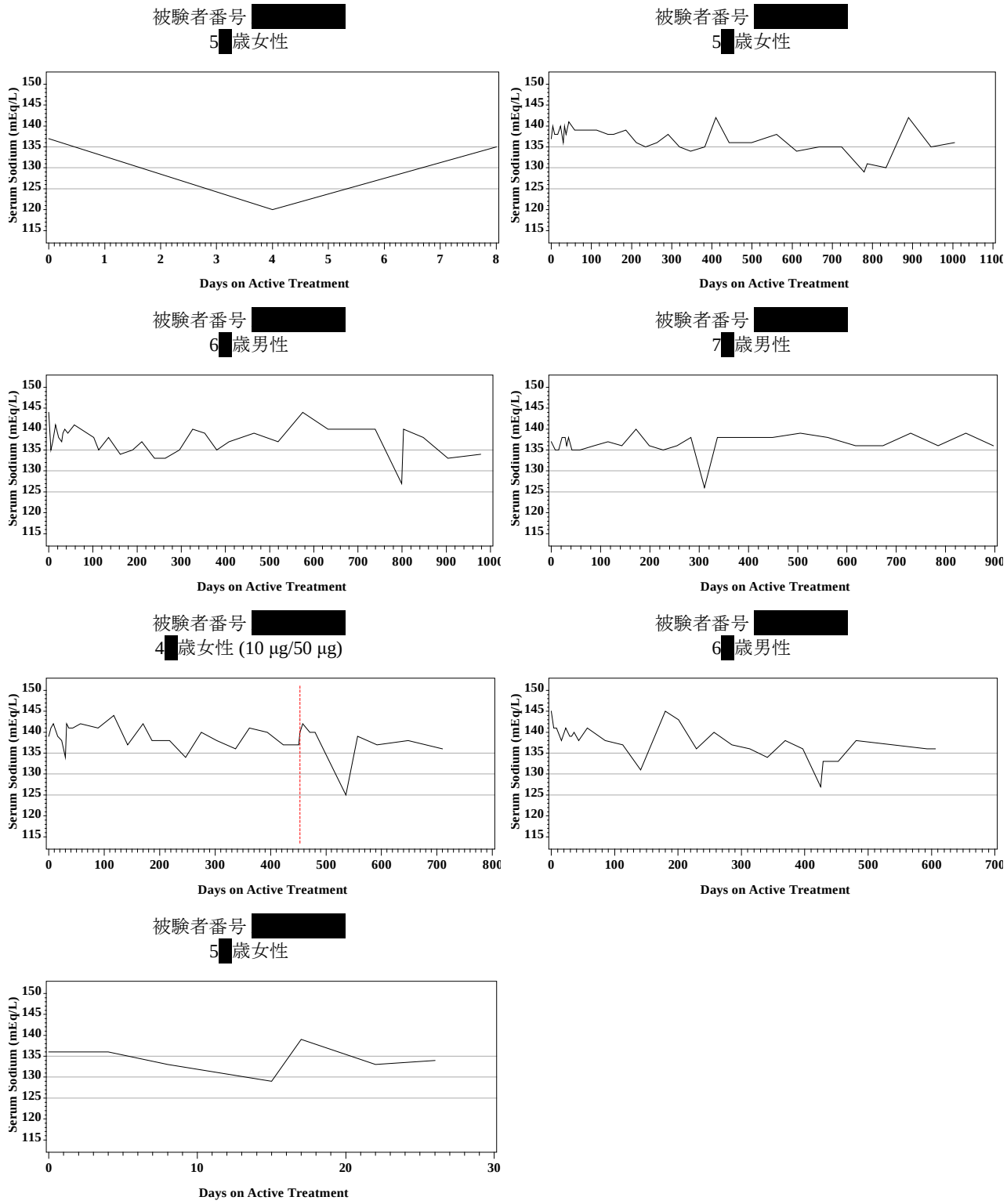
	プラセボ		10 µg		25 µg		50 µg		100 µg	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
<65 歳 [a]	N=39	N=43	N=41	N=61	N=48	N=59	N=52	N=60	N=48	N=62
<135 mmol/L	4 (10.0%)	2 (4.5%)	5 (11.9%)	5 (8.1%)	7 (14.3%)	11 (18.6%)	15 (28.3%)	15 (24.6%)	12 (24.5%)	18 (28.1%)
130-134	4 (10.0%)	2 (4.5%)	5 (11.9%)	5 (8.1%)	6 (12.2%)	10 (16.9%)	15 (28.3%)	9 (14.8%)	12 (24.5%)	15 (23.4%)
125-129	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.7%)	0	4 (6.6%)	0	3 (4.7%)
<125	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	0
≥65 歳 [a]	N=53	N=23	N=58	N=32	N=82	N=37	N=65	N=38	N=68	N=41
<135 mmol/L	1 (1.9%)	4 (17.4%)	11 (18.6%)	8 (25.0%)	24 (29.3%)	10 (27.0%)	32 (49.2%)	17 (44.7%)	33 (47.1%)	25 (61.0%)
130-134	1 (1.9%)	3 (13.0%)	10 (16.9%)	5 (15.6%)	22 (26.8%)	6 (16.2%)	21 (32.3%)	9 (23.7%)	19 (27.1%)	13 (31.7%)
125-129	0	0	0	3 (9.4%)	2 (2.4%)	4 (10.8%)	10 (15.4%)	5 (13.2%)	12 (17.1%)	10 (24.4%)
<125	0	1 (4.3%)	1 (1.7%)	0	0	0	1 (1.5%)	3 (7.9%)	2 (2.9%)	2 (4.9%)

N ：被験者数
%：被験者の割合
a：血清 Na 値を有する被験者数
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Table 32 から引用



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 18 から引用

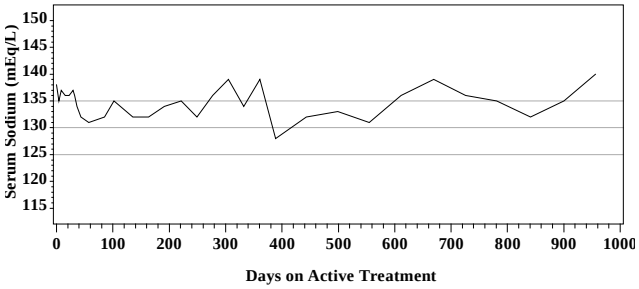
図 2.7.6.13-21 血清 Na 値 130 mmol/L 未満となったモニタリング基準に合致した被験者の経時的推移（安全性解析対象集団 S.3）：25 µg 群



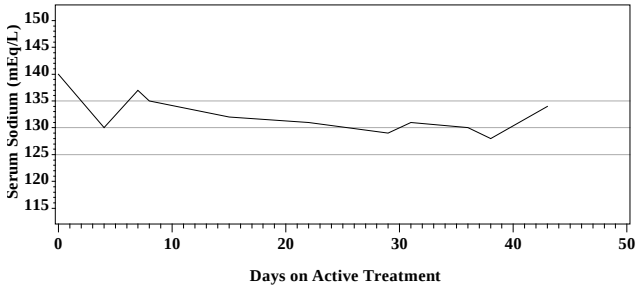
［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 19 から引用

図 2.7.6.13-22 血清 Na 値 130 mmol/L 未満となったモニタリング基準に合致した被験者の経時的推移（安全性解析対象集団 S.3）：50 µg 群

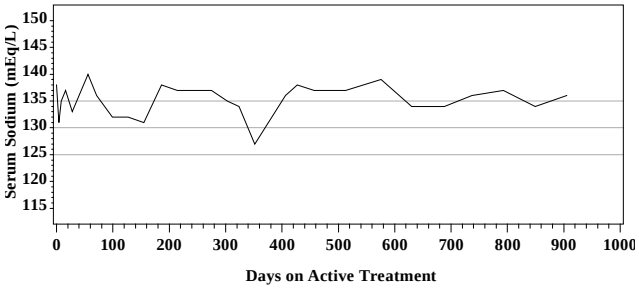
被験者番号 [redacted]
7[redacted]歳女性



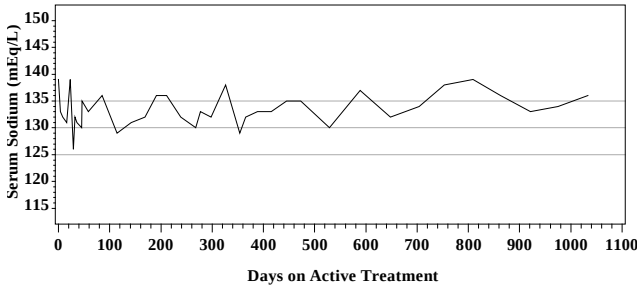
被験者番号 [redacted]
5[redacted]歳女性



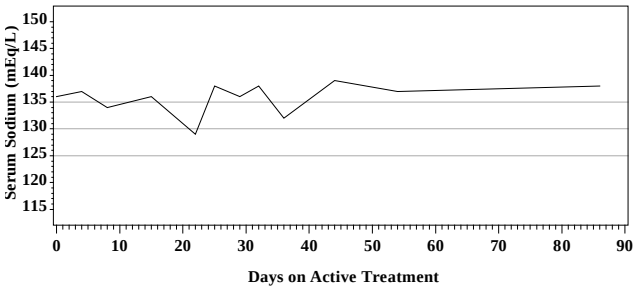
被験者番号 [redacted]
6[redacted]歳女性 (プラセボ/100 µg)



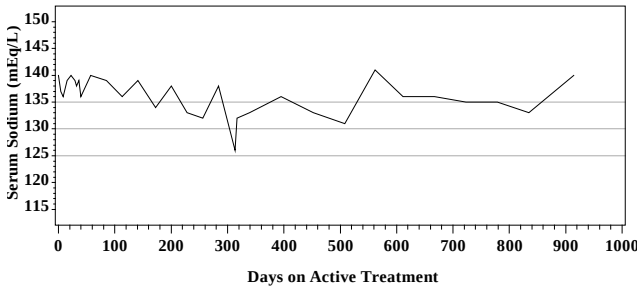
被験者番号 [redacted]
5[redacted]歳女性



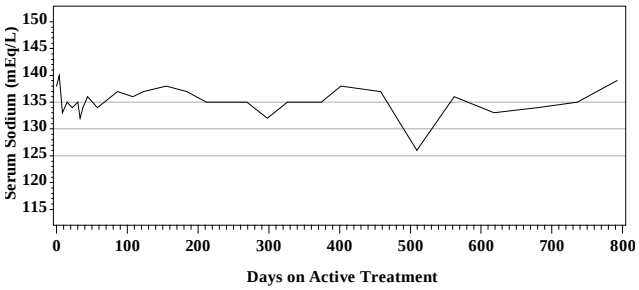
被験者番号 [redacted]
7[redacted]歳男性



被験者番号 [redacted]
6[redacted]歳男性



被験者番号 [redacted]
7[redacted]歳男性



［FE 992026 CS31 試験：添付資料 5.3.5.2-2］Figure 20 から引用

図 2.7.6.13-23 血清 Na 値 130 mmol/L 未満となったモニタリング基準に合致した被験者の経時的推移（安全性解析対象集団 S.3）：100 µg 群

2. 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査

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。

3. バイタルサイン及び身体的所見

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。

13.2.6 結論

本試験は、成人夜間頻尿患者を対象に実施した FE 992026 CS29 試験の継続投与試験として、FE 992026 CS29 試験の第 2 投与期完了後、本試験への移行について文書同意を得られた被験者を対象に実施した。FE 992026 CS29 試験で、デスモプレシン口腔内崩壊錠 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、10 μg 群の被験者には FE 992026 CS29 試験の有効性データ公表後に 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。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50 及び 25 μg は長期継続投与により持続した有効性を示した。FE 992026 CS29 試験第 1 投与期から認められた平均夜間排尿回数の減少は、1 年以上の継続投与においても投与量の増加に伴って減少した。投与後 8 週時点以降は、33%反応例の割合が被験者の 50%以上となり、投与量の増加に伴って増加した。投与後 1～2 年時点で被験者の 3/4 が 33%反応例であった。

平均夜間排尿回数を性別にみると、男女ともに本試験移行後も継続して減少し、改善効果は維持され、減少量は 100 μg 群が最も大きかった。FE 992026 CS29 試験で認められた平均夜間排尿回数の改善効果に対する性差は本試験移行後も認められ、投与後 1 年時点の平均夜間排尿回数の減少量は男性と比べて女性で大きかった。性別の 33%反応例の割合については、100 μg 群では男女で同程度であったが、50、25 及び 10 μg 群ではほとんどの評価時点で男性と比べて女性で高かった。就眠後第一排尿までの平均時間も男女ともに経時的な延長を認め改善効果は維持された。就眠後第一排尿までの平均時間についても性差が認められ、投与後 1 年時点では全ての投与群で男性と比べて女性で就眠後第一排尿までの平均時間は延長した。投与後 92～96 週時点の 100、50 及び 25 μg 群では、男性では投与量の増加に伴う延長を認めたが、女性では同程度の延長であった。

デスモプレシン口腔内崩壊錠 100、50、25 及び 10 μg の長期継続投与の忍容性は良好であった。本試験期間中に、4 例の死亡が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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より改善効果が持続し、また、長期投与における忍容性は良好であった。