

再審査報告書

平成 28 年 11 月 7 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ウリトス錠 0.1 mg ②ウリトス OD 錠 0.1 mg ③ステープラ錠 0.1 mg ④ステープラ OD 錠 0.1 mg
有 効 成 分 名	イミダフェナシン
申 請 者 名	①②杏林製薬株式会社 ③④小野薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
承 認 の 用 法 ・ 用 量 *	通常、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2 mg、1 日 0.4 mg まで増量できる。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1. ①③平成 19 年 4 月 18 日 2. ①③平成 21 年 12 月 18 日（用法及び用量の変更） 3. ②④平成 22 年 11 月 9 日
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 21 年 12 月 18 日～平成 27 年 4 月 17 日） 3. 1.の残余期間（平成 22 年 11 月 9 日～平成 27 年 4 月 17 日）
備 考	*再審査期間中、下記の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ、平成 21 年 12 月 18 日に承認された。 効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2 mg、1 日 0.4 mg まで増量できる。

1. 製造販売後調査全般について

ウリトス錠 0.1 mg、同 OD 錠 0.1 mg、ステープラ錠 0.1 mg 及び同 OD 錠 0.1 mg（以下、「本剤」）に関して実施された製造販売後調査は、杏林製薬株式会社及び小野薬品工業株式会社の共同で実施された。

使用成績調査は、本剤の製造販売後の使用実態下における安全性、有効性を調査することを目的として、予定症例数を 3,000 例（ただし、1 年以上の長期使用症例を 100 例以上含める）、調査期間を 4 年間とし、平成 19 年 12 月から平成 23 年 12 月までの調査期間に中央登録方式にて実施され、国内 725 施設から 3,617 例が収集された。なお、本剤の用法・用量の変更について、「通常、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1 mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。」に、「効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2 mg、1 日 0.4 mg まで増量できる。」が本使用成績調査中の平成 21 年 12 月に追加された。また、ウリトス OD 錠 0.1 mg 及びステープラ OD 錠 0.1 mg（以下、「本薬 OD 錠」）が平成 22 年 11 月 9 日に承認され、本薬 OD 錠も本使用成績調査の

調査対象医薬品とされた。

特定使用成績調査（認知機能への影響に関する調査）は、本剤の抗コリン作用による認知機能への影響の有無を明らかにすることを目的として、予定症例数を 100 例、調査期間を 3 年間とし、平成 20 年 2 月から平成 23 年 1 月までの調査期間で中央登録方式にて実施され、国内 52 施設から 192 例が収集された。

特定使用成績調査（1 日 0.4 mg まで増量可能な診療下での使用実態調査）は、平成 21 年 12 月 18 日に、用法・用量に係る承認事項の一部変更が承認されたことを受け、本剤 1 日 0.4 mg まで増量可能な診療下で長期に使用された症例を含む安全性、有効性を調査することを目的として、予定症例数を 2,000 例（ただし、1 日 0.4 mg まで増量された症例を 300 例以上含める）、調査期間を 4 年間とし、平成 22 年 4 月から平成 26 年 3 月までの調査期間に中央登録方式にて実施され、国内 512 施設から 3,037 例が収集された。また、本薬 OD 錠が平成 22 年 11 月 9 日に承認されたことにより、本薬 OD 錠も本特定使用成績調査の調査対象医薬品とされた。

製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 3,617 例のうち、本剤投与期間が契約期間を超えている症例 13 例、投与開始から 14 日以内に登録を行わなかった症例 3 例、過去に本剤の投与経験がある症例 2 例、重複症例 4 例、初回処方以降来院がない症例 323 例、有害事象未記載症例 3 例の合計 348 例を除いた 3,269 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 11.3%（369/3,269 例）であり、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験及び増量長期投与試験）の副作用発現率 46.5%（748/1,607 例）より高くなかった。本使用成績調査において発現した器官別大分類別の主な副作用発現率は、「胃腸障害」4.8%（157/3,269 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.5%（81/3,269 例）、「腎および尿路障害」1.7%（57/3,269 例）であった。主な副作用は、口渇 79 件、口内乾燥 71 件、便秘 65 件、排尿困難 31 件、残尿増加 18 件であった。重篤な副作用は 8 例 9 件（残尿量増加、腹部膨満、失神、独語、異常行動、便秘、イレウス、心不全及び糸球体腎炎が各 1 件）であり、転帰は、独語及び異常行動を発現した 1 例と便秘を発現した 1 例（いずれも転帰不明）を除き、回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外症例 348 例のうち 5 例 5 件の副作用（排尿困難、不眠症、胃食道逆流性疾患、便秘及び傾眠が各 1 件）が認められたが、いずれも非重篤であった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分（入院、外来、入院及び外来）、使用理由（過活動膀胱、過活動膀胱及びその他、その他）、罹病期間（3 ヶ月未満、3 ヶ月以上 1 年未満、1 年以上 3 年未満、3 年以上）、投与前重症度（軽症、中等症、重症）、合併症の有無及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害、前立腺肥大症、パーキンソン症候群、認知障害、心疾患・循環器疾患、その他）の有無、既往歴の有無、実使用期間、総投与量、1 日平均使用量、併用

薬剤の有無、アレルギー体質の有無、及び特定薬剤（本使用成績調査で重点調査事項とした併用薬剤： α_1 受容体拮抗剤、 β 受容体刺激剤、CYP3A4を阻害する薬剤、抗コリン剤、抗ヒスタミン剤、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤及びモノアミン酸化酵素阻害剤、以下同様）との併用の有無が検討された。その結果、罹病期間、合併症の有無、合併症（前立腺肥大症）の有無、合併症（心疾患・循環器疾患）の有無、その他の合併症（腎機能障害、肝機能障害、前立腺肥大症、パーキンソン症候群、認知障害及び心疾患・循環器疾患以外の合併症、以下同様）の有無、既往歴の有無、実使用期間、総投与量、1日平均使用量、併用薬剤の有無及び特定薬剤との併用の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間について、罹病期間が「3ヵ月未満」の症例の副作用発現率は15.4%（89/577例）であり、「3ヵ月以上1年未満」、「1年以上3年未満」及び「3年以上」の症例の副作用発現率（9.9%（59/596例）、11.9%（70/587例）及び12.5%（52/415例））と比べて高かった。罹病期間別の副作用発現率に有意差が認められた理由は明確ではないが、いずれの罹病期間においても抗コリン作用に起因すると考えられる副作用が共通して多く認められ、罹病期間により副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかったことから、臨床的に特段の問題はないと考えた。

合併症「有」の症例の副作用発現率は12.8%（263/2,057例）で、合併症「無」の症例の副作用発現率8.5%（92/1,084例）と比較して高かった。合併頻度の高かった上位5疾患（前立腺肥大症、高血圧、高脂血症、糖尿病及び不眠症）について検討した結果、前立腺肥大症の症例の副作用発現率は、非合併症例の副作用発現率と比較して有意に高かった。前立腺肥大症「有」の男性症例の副作用発現率は14.2%（109/768例）で、「無」の男性症例の副作用発現率7.0%（32/454例）と比較して高く、前立腺肥大症と関連すると考えられる主な副作用は排尿困難、尿閉及び残尿量増加であった。前立腺肥大症「有」の症例では、本剤の抗コリン作用に起因すると考えられる排尿困難や尿閉等が発現する可能性が高いと考えられ、このことが排尿困難、尿閉及び残尿量増加の発現が多かった一因と考えた。なお、現在添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」において、「前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。」との注意喚起を行っている。心疾患・循環器疾患「有」の症例の副作用発現状況は「2-1-3-1 心疾患・循環器疾患を有する症例」の項で後述する。その他の合併症「有」の症例の副作用発現率は13.3%（173/1,300例）で、その他の合併症「無」の症例の副作用発現率9.9%（193/1,940例）と比較して高かった。合併頻度の高かった上位5疾患（高脂血症、糖尿病、不眠症、便秘、脳梗塞）について検討した結果、便秘合併症例の副作用発現率19.8%（24/121例）は、非合併症例の副作用発現率11.0%（342/3,119例）と比較して有意に高かった。便秘合併症例の副作用発現率が高かった要因は明確ではないが、便秘合併の有無別の副作用に特徴的な傾向は認められなかったことから、臨床的に特段の問題はないと考えた。

既往歴「有」の症例の副作用発現率は15.5%（129/831例）で、既往歴「無」の症例の副作用発現率9.8%（233/2,376例）と比較して高かった。既往歴の有無により副作用発現率に有意差が認められた理由は明確ではないが、既往歴の有無別の副作用に特徴的な傾向は認められなかったことから、臨床的に特段の問題はないと考えた。

実使用期間について、「4 週未満」、「4 週以上 12 週未満」、「12 週以上 24 週未満」、「24 週以上 52 週未満」及び「52 週以上」の症例の副作用発現率はそれぞれ 22.6% (128/566 例)、12.0% (100/835 例)、9.3% (51/547 例)、6.9% (52/759 例) 及び 6.7% (37/556 例) であり、「4 週未満」の症例の副作用発現率が最も高かった。いずれの実使用期間においても抗コリン作用に起因すると考えられる副作用が多く認められた。実使用期間が「4 週未満」の症例には、本剤投与開始後早期に副作用が発現し投与を中止した症例が多く含まれていることが、副作用発現率が高かった一因と考えた。

総投与量について、「2.8 mg 未満」、「2.8 mg 以上 5.6 mg 未満」、「5.6 mg 以上 16.8 mg 未満」、「16.8 mg 以上 33.6 mg 未満」、「33.6 mg 以上 72.8 mg 未満」及び「72.8 mg 以上」の症例の副作用発現率はそれぞれ 31.2% (68/218 例)、18.2% (74/407 例)、11.2% (95/851 例)、9.5% (53/557 例)、6.4% (46/716 例) 及び 6.2% (32/513 例) であり、「2.8 mg 未満」の症例の副作用発現率が最も高かった。いずれの症例においても抗コリン作用に起因すると考えられる副作用が多く認められた。総投与量「2.8 mg 未満」の症例には、本剤投与開始後早期に副作用が発現し投与を中止した症例が多く含まれていることが、副作用発現率が高かった一因と考えた。

1 日平均使用量について、「0.1 mg 以下」、「0.1 mg 超 0.2 mg 未満」、「0.2 mg」、「0.2 mg 超 0.4 mg 未満」及び「0.4 mg」の症例の副作用発現率はそれぞれ 15.6% (43/276 例)、31.5% (51/162 例)、9.7% (270/2790 例)、13.8% (4/29 例) 及び 0.0% (0/5 例) であった。1 日平均使用量「0.1 mg 超 0.2 mg 未満」の症例には、副作用発現後に本剤 0.2 mg から 0.1 mg に減量された症例 (51 例中 28 例) が多く含まれていることが、副作用発現率が高かった一因と考えた。

併用薬剤「有」の症例の副作用発現率は 14.2% (280/1,971 例) で、併用薬剤「無」の症例の副作用発現率 6.5% (79/1,222 例) と比較して高かった。高頻度で併用された薬剤のうち、酸化マグネシウム及びセンノシドに関しては、併用の有無により副作用発現率に有意差が認められた。酸化マグネシウム併用症例の副作用発現率は 24.3% (25/103 例) であり、非併用症例の副作用発現率 10.8% (334/3,090 例) と比較して高かった。また、センノシド併用症例の副作用発現率は 36.8% (21/57 例) であり、非併用症例の副作用発現率 10.8% (338/3136 例) より高かった。酸化マグネシウム及びセンノシド併用症例で最も高頻度に発現した副作用は便秘であった。有害事象として発現した便秘の治療薬として当該薬剤が使用された症例が含まれていたことが、酸化マグネシウム又はセンノシド併用症例の副作用発現率が高かった一因と考えた。

特定薬剤の併用「有」の症例の副作用発現状況は「2-1-3-3 特定薬剤との併用」の項で後述する。

2-1-3 重点調査事項

高齢者、心疾患・循環器疾患を有する症例、長期投与症例での安全性及び特定薬剤との併用による相互作用が重点調査事項とされた。高齢者 (65 歳以上) については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

申請者は、心疾患・循環器疾患を有する症例、長期投与症例での安全性及び特定薬剤との併用について以下のように説明した。

2-1-3-1 心疾患・循環器疾患を有する症例

本剤の抗コリン作用により心疾患の症状が悪化するおそれがあることから、心疾患・循環器疾患を有する症例での安全性を重点調査事項とした。安全性解析対象症例として 832 例が収集された。心疾患・循環器疾患「有」の症例の副作用発現率は 13.3% (111/832 例) で、「無」の症例の副作用発現率 10.6% (252/2,387 例) と比較して高かった。合併頻度の高かった上位 5 疾患 (高血圧、狭心症、不整脈、心房細動、心筋梗塞) について検討した結果、狭心症及び心房細動に関しては、合併の有無により副作用発現率に有意差が認められた。狭心症「有」の症例の副作用発現率は 18.4% (14/76 例) であり、「無」の症例の副作用発現率 11.1% (349/3,143 例) と比較して高かった。心房細動「有」の症例の副作用発現率は 29.4% (5/17 例) であり、「無」の症例の副作用発現率 11.2% (358/3,202 例) と比較して高かった。狭心症及び心房細動に関して、各合併症「有」の症例の副作用発現率が、それぞれの「無」の症例より高かった理由は明確ではないが、各合併症の有無別の副作用に特徴的な傾向は認められず、臨床的に特段の問題はないと考えた。

2-1-3-2 長期投与症例

本剤承認前に実施した長期投与試験の投与期間は 52 週であったことから、使用実態下で本剤を 1 年以上使用した場合の安全性を重点調査事項とした。安全性解析対象症例として 556 例が収集された。長期投与症例での副作用発現率は 6.7% (37/556 例) であり、投与 1 年未満の症例での副作用発現率 12.2% (331/2,707 例) と比較し、高くなかった。長期投与症例における主な副作用は便秘及び口内乾燥各 8 件、口渇 7 件、膀胱炎 4 件、残尿量増加 2 件であり、投与 1 年未満の症例と比較して副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかったこと、及び重篤な副作用は認められなかったことから、臨床的に特段の問題はないと考えた。

2-1-3-3 特定薬剤との併用

特定薬剤の併用「有」の症例の副作用発現率は 16.2% (143/881 例) で、「無」の症例の副作用発現率 9.3% (216/2,312 例) と比較して高かった。 α_1 受容体拮抗剤及び抗コリン剤に関しては、併用の有無により副作用発現率に有意差が認められた。 α_1 受容体拮抗剤併用「有」の症例の副作用発現率は 16.1% (107/666 例) で、「無」の症例の副作用発現率 10.0% (252/2,527 例) より高かった。 α_1 受容体拮抗剤併用「有」の症例における前立腺肥大症合併「有」の症例の割合は 91.7% (611/666 例) であり、前立腺肥大症合併「有」の症例が多く含まれていたことが、副作用発現率が高かった一因と考えた。抗コリン剤併用「有」の症例の副作用発現率は、20.3% (30/148 例) で、「無」の症例の副作用発現率 10.8% (329/3,045 例) と比較して高かった。抗コリン作用に起因すると考えられる副作用について検討した結果、抗コリン作用に起因すると考えられる副作用 (口内乾燥、口渇、排尿困難、尿閉、残尿量増加及び便秘) の発現件数の全副作用件数における割合は、抗コリン剤併用「有」の症例で 58.3% (21/36 件)、「無」の症例で 68.0% (249/366 件) であり、抗コリン剤併用症例で抗コリン作用に起因すると考えられる副作用の発現割合は多くなかった。副作用の種類と発現件数の検討から抗コリン剤併用「有」の症例の副作用発現率が高かった理由は特定できなかったが、抗コリン剤との併用に対しては、添付文書の「使用上の注意」の「相互作用」において「併用に注意すること」として注意喚起を行っており、現時点で新たな注意喚起は不要と

考える。

以上より、申請者は、重点調査事項を含めた本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 3,269 例のうち、有効性判定未記載症例 37 例、有効性判定不能症例 171 例、使用量・使用期間不明症例 5 例及び効能・効果外使用症例 12 例の合計 225 例を除く 3,044 例が有効性解析対象とされた。

有効性については、担当医師が尿失禁回数等の臨床所見より本剤投与開始から最終評価時までの状況を総合的に判断し、その全般改善度は「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。申請者は以下のように説明した。集計にあたっては、全般改善度が「改善」の症例を有効症例、「不変」又は「悪化」の症例を無効症例とした。「判定不能」症例は有効性に関する解析より除外した。有効性解析対象症例に対する有効症例の比率（以下、「有効率」）は 80.2%（2,441/3,044 例）であった。

有効性解析対象症例 3,044 例のうち、臨床所見である起床中排尿回数（回/日）、就寝中排尿回数（回/日）、尿意切迫感（回/日）、切迫性尿失禁回数（回/週）、尿失禁回数（回/週）の測定が行われた症例において、本剤投与開始前、投与 2 週後、4 週後、12 週後、6 ヶ月後、1 年後及び 1 年 6 ヶ月後の臨床所見の推移が検討され、申請者は以下のように説明した。

起床中排尿回数、就寝中排尿回数、尿意切迫感、切迫性尿失禁回数及び尿失禁回数のいずれも、投与開始前に比べて投与 2 週以降の各測定時期で測定値の低下が認められた（表 1）。

表 1 臨床所見の推移

測定項目 ^a	投与前	2 週後	4 週後	12 週後	6 ヶ月後	1 年後	1 年 6 ヶ月後
起床中排尿回数 (回/日)	10.5±7.4 (n=2727)	8.4±3.2 (n=1277)	8.2±2.8 (n=1058)	7.7±2.7 (n=1495)	7.3±2.5 (n=984)	7.4±2.3 (n=468)	7.1±2.3 (n=327)
就寝中排尿回数 (回/日)	2.9±1.8 (n=2890)	1.9±1.5 (n=1361)	2.0±1.4 (n=1118)	1.7±1.4 (n=1582)	1.6±1.2 (n=1039)	1.6±1.1 (n=490)	1.4±1.0 (n=351)
尿意切迫感 (回/日)	3.9±3.9 (n=2663)	1.8±2.5 (n=1267)	1.9±2.8 (n=1036)	1.3±2.2 (n=1469)	0.9±1.6 (n=956)	1.2±2.0 (n=465)	0.9±1.3 (n=331)
切迫性尿失禁回数 (回/週)	5.7±21.6 (n=2731)	2.3±6.1 (n=1291)	2.1±5.0 (n=1070)	1.6±4.5 (n=1508)	1.2±3.6 (n=993)	1.3±3.8 (n=474)	0.9±2.0 (n=339)
尿失禁回数 (回/週)	6.1±22.0 (n=2676)	2.4±6.1 (n=1272)	2.4±5.3 (n=1038)	1.8±5.6 (n=1487)	1.3±3.8 (n=968)	1.6±4.1 (n=471)	1.2±2.6 (n=337)

a：平均値±標準偏差

承認時までの臨床試験（長期投与試験）における本剤投与 52 週後又は本剤中止時までの尿失禁回数（回/週）及び尿意切迫感（回/日）の変化率はそれぞれ-83.5%及び-70.5%であり、本使用成績調査における本剤投与 1 年後の変化率は-68.5%及び-68.4%であった。組入れの条件等が異なるた

め直接の比較は困難ではあるが、本使用成績調査の結果は、長期投与試験と比べて大きな違いはなかった。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子（アレルギー体質の有無及び特定薬剤との併用の有無は除く）が検討された。その結果、性別、年齢、罹病期間、投与前重症度、実使用期間、総投与量及び1日平均使用量により、有効率に有意差が認められた。これらの因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

性別について、「女性」の有効率は82.8%（1,580/1,909例）で、「男性」の有効率75.9%（861/1,135例）と比較して高かった。性別の有効率に有意差が認められた要因を特定することはできなかったが、男性においても有効率は75.9%であり、本剤の臨床使用上問題はないと考えた。

年齢について、「15歳未満」、「15歳以上64歳以下」及び「65歳以上」の有効率はそれぞれ0.0%（0/2例）、80.2%（650/810例）及び80.2%（1,791/2,232例）であった。15歳未満の症例が2例であったため、年齢別有効率に有意差が認められた要因の特定は困難であった。

罹病期間について、「3ヵ月未満」、「3ヵ月以上1年未満」、「1年以上3年未満」及び「3年以上」の有効率はそれぞれ82.4%（444/539例）、83.5%（462/553例）、79.8%（434/544例）及び76.2%（301/395例）であり、「3年以上」の有効率が最も低かった。罹病期間別有効率に有意差が認められた要因を特定することはできなかったが、罹病期間が長い症例の中には難治性の症例が多く含まれていた可能性が高く、そのために有効率が低くなったものと考えた。

投与前重症度について、投与前重症度が「軽症」、「中等症」及び「重症」症例の有効率はそれぞれ78.8%（725/920例）、81.5%（1532/1879例）及び75.6%（183/242例）であり、「重症」症例の有効率が最も低かった。投与前重症度別有効率に有意差が認められた要因を特定することはできなかったが、「重症」症例の中には難治性の症例が多く含まれていた可能性が高く、そのために有効率が低くなったものと考えた。

実使用期間について、「4週未満」、「4週以上12週未満」、「12週以上24週未満」、「24週以上52週未満」及び「52週以上」の症例における有効率はそれぞれ57.9%（277/478例）、72.6%（563/776例）、82.8%（437/528例）、90.9%（649/714例）及び94.0%（515/548例）であり、「4週未満」の有効率が最も低かった。実使用期間が短い症例には、無効のために本剤の投与が中止された症例が多く含まれていたことが、有効率が低くなった一因と考えた。

総投与量について、「2.8mg未満」、「2.8mg以上5.6mg未満」、「5.6mg以上16.8mg未満」、「16.8mg以上33.6mg未満」、「33.6mg以上72.8mg未満」及び「72.8mg以上」の症例における有効率はそれぞれ55.2%（91/165例）、60.9%（224/368例）、73.9%（587/794例）、84.1%（450/535例）、90.8%（614/676例）及び93.9%（475/506例）であり、「2.8mg未満」の有効率が最も低かった。総投与量が少ない症例には、無効のために本剤の投与が中止された症例が多く含まれていたことが、有効率が低くなった一因と考えた。

1日平均使用量について、「0.1mg以下」、「0.1mg超0.2mg未満」、「0.2mg」、「0.2mg超0.4mg未満」及び「0.4mg」の有効率はそれぞれ78.7%（203/258例）、91.0%（142/156例）、79.6%（2066/2596例）、89.7%（26/29例）及び80.0%（4/5例）であり、「0.1mg以下」の有効率が最も低かった。1

日平均使用量別の有効率に有意差が認められた要因を特定することはできなかったが、「0.1 mg 以下」の症例においても有効率は 78.7%であり、臨床的に特段の問題はないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、認知障害を有する患者）については、本使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。なお、本使用成績調査において妊産婦に対する使用例はなかった。申請者は、以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 2 例が収集され、副作用は認められなかった。2 例とも主症状であった頻尿の変化が認められなかったため、患者の希望で投与を中止しており、全般改善度は「不変」であった。小児症例が 2 例のみであることから、現時点では小児の有効性を判断することは困難と考えた。

高齢者（65 歳以上）：高齢者の副作用発現率は 11.3%（271/2,388 例）であり、非高齢者の副作用発現率 11.1%（98/881 例）と比較し、有意差は認められなかった。高齢者に認められた主な副作用は口渇 53 件、口内乾燥 49 件、便秘 38 件、排尿困難 27 件、残尿量増加 16 件であった。重篤な副作用として残尿量増加、腹部膨満、失神、イレウス、心不全及び糸球体腎炎が各 1 件認められたが、転帰は回復又は軽快であった。本使用成績調査で認められた重篤な副作用の 8 例中 6 例が高齢者で発現しているが、副作用発現症例における重篤な副作用発現症例数の構成比は、安全性解析対象症例における高齢者の症例構成比と同様の割合であり、重篤な副作用発現患者に年齢による偏りは認められなかったことから、高齢者の安全性に問題はないと考えた。高齢者の有効率は 80.2%（1,791/2,232 例）であり、非高齢者の有効率 80.0%（650/812 例）と比較し、有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害「有」の症例の副作用発現率は 15.7%（13/83 例）であり、「無」の症例の副作用発現率 11.0%（328/2,971 例）と比較し、有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の症例の有効率は 80.0%（64/80 例）であり、「無」の症例の有効率 80.3%（2,227/2,774 例）と比較し、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害「有」の症例の副作用発現率は 13.0%（9/69 例）であり、「無」の症例の副作用発現率 11.1%（328/2,964 例）と比較し、有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の症例の有効率は 80.0%（52/65 例）であり、「無」の症例の有効率 80.3%（2,221/2,767 例）と比較し、有意差は認められなかった。

認知障害を有する患者：認知障害「有」の症例の副作用発現率は 7.9%（5/63 例）であり、「無」の症例の副作用発現率 11.4%（361/3,178 例）と比較し、有意差は認められなかった。認知障害「有」の症例の有効率は 83.3%（45/54 例）であり、「無」の症例の有効率 80.2%（2,378/2,966 例）と比較し、有意差は認められなかった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者において、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査

3-1 認知機能への影響に関する調査

3-1-1 安全性

本特定使用成績調査は、本剤の抗コリン作用による認知機能への影響を検討するため、調査担当医師により認知症が疑われるとされた患者を対象として実施された。収集された 192 例のうち、初回処方日以降来院がない症例 5 例を除いた 187 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 8.0% (15/187 例) であり、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験及び増量長期投与試験）での副作用発現率 46.5% (748/1,607 例) より高くなかった。本特定使用成績調査において発現した副作用は、口渇 4 例、排尿困難 2 例、譫妄、認知症、記憶障害、霧視、腹痛、嘔吐、そう痒症、尿失禁、尿閉、及び異常感各 1 例であり、重篤な副作用は認知症及び記憶障害であった。認知症を発現した 1 例は、本剤投与開始 182 日目に認知症を発症したが、その後も本剤の投与は継続され、転帰は未回復である。記憶障害を発現した 1 例は、合併症として認知症疑い、パーキンソン症候群、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、アルツハイマー型認知症及び脳血管性認知症を有していた。発現日は不明確であるが本剤投与開始 7 ヶ月頃と報告されており、転帰は施設入所により追跡不可能となったため不明である。なお、安全性解析対象除外症例の 5 例で副作用の発現は認められなかった。

3-1-2 認知機能

安全性解析対象症例 187 例のうち、認知機能低下を疑わせる所見がない症例 5 例、認知機能障害により基本的な日常生活に障害のある症例 11 例、認知症と診断された症例 23 例、ドネペジルが本剤使用前からすでに使用されていた症例 12 例の合計 42 例（重複あり）を除く 145 例が軽度認知障害（以下、「MCI」）症例とされた。申請者は、MCI 症例における本剤の認知機能への影響について以下のように説明した。

MCI から認知症へ移行した症例は、調査担当医師により認知症への移行「有」と判断された症例とした。MCI 症例 145 例について、人年法による年間移行率は 1 年間で 3.6%であった。MCI から認知症への移行率に関する本邦の疫学データは限られるが、愛媛県中山町における調査では精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）-III-R の基準に基づき認知症を診断されており、移行率は 1 年間で 16.1%と報告されている（*Int J Geriatr Psychiatry*, 21:134-139, 2006）。本特定使用成績調査での結果はこれを上回るものではなかった。

MCI 症例 145 例のうち、本剤投与開始前、投与 6 ヶ月後及び投与 1 年後の Mini Mental State Examination（以下、「MMSE」）スコアが得られている 45 例について、MMSE スコアの推移を検討した（表 2）。本剤投与前と比較して、投与 6 ヶ月後及び投与 1 年後の MMSE スコアは統計学的に有意な差は認められたものの、臨床的に特段の問題はないと考えた。

表2 MMSE スコアの推移

	投与開始前	投与中 (6ヵ月後)	投与中 (1年後)
MMSE スコア ^a	24.8±2.9	25.8±2.7 p=0.018 ^b	25.7±2.7 p=0.019 ^b

a : 平均値±標準偏差

b : paired-t 検定 (p<0.05)

3-1-3 有効性

安全性解析対象症例 187 例のうち、有効性判定不能症例 11 例を除いた 176 例が有効性解析対象とされた。

有効性については、使用成績調査と同様の方法で評価された。有効性解析対象症例 176 例における有効率は 80.7% (142/176 例) であった。承認時までの臨床試験とは有効性の評価方法が異なるため比較は困難であるが、本特定使用成績調査の有効率 80.7%は使用成績調査の有効率 80.2%と大きな差はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2 特定使用成績調査 (1 日 0.4 mg まで増量可能な診療下における使用実態調査)

3-2-1 安全性

3-2-1-1 副作用発現状況

収集された 3,037 例のうち、契約締結以前に本剤投与を開始した症例 18 例、本剤投与期間が契約期間を超えている症例 4 例、投与開始から 14 日以内に登録を行わなかった症例 29 例、過去にイミダフェナシンの投与経験がある症例 2 例、未登録症例 4 例、重複症例 12 例、初回処方以降来院がない症例 325 例、有害事象未記載症例 3 例、本剤未使用症例 2 例の合計 399 例を除いた 2,638 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 2,638 例のうち 387 例に 453 件の副作用が認められ、副作用発現率は 14.7% (387/2,638 例) であり、本特定使用成績調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験 (前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験) の副作用発現率 45.5% (533/1,172 例) と比べて高くなかった。なお、安全性解析対象除外症例 399 例のうち 8 例 8 件の副作用 (残尿量増加、口渇及び排尿困難が各 2 件、口内乾燥及び便秘が各 1 件) が認められたが、いずれも非重篤であった。

本剤開始時投与量が 1 日 0.2 mg 以下の症例のうち、その後一度でも 1 日 0.2 mg を超える増量が行なわれた症例を増量症例とし、1 日の投与量が 0.2 mg を超える増量が一度も行われなかった症例を非増量症例とした。安全性解析対象症例 2,638 例のうち、増量症例は 581 例、非増量症例は 2,022 例と増量移行率は 22.3% (581/2,603 例) であり、本剤開始時投与量が 1 日 0.2 mg 超であった症例は 35 例であった。増量症例 581 例の安全性について、申請者は以下のように説明した。

1 日 0.2 mg 以下が投与された期間の平均は約 9 週間 (59.7 日) で、増量は、本剤投与 12 週間以内に 79.3%、24 週間以内に 92.3%の症例でなされていた。増量症例 581 例での副作用発現率は 19.3% (112/581 例) であり、承認時までの臨床試験 (1 日 0.4 mg への増量を可能とした増量長期

投与試験)における1日0.4 mg増量群の副作用発現率62.6% (114/182例)に比べ高くなかった。増量症例のうち、増量後に発現した副作用の割合は16.0% (93/581例)であり、非増量症例の副作用発現率13.6% (274/2,022例)と大きく異ならなかった。増量症例で発現した主な副作用(発現率0.5%以上)は、口渇44件、便秘32件、口内乾燥6件、排尿困難、膀胱炎及び残尿量増加が各5件、尿閉4件であり、いずれも非増量症例にも認められた抗コリン作用に起因する副作用であった。

増量理由は、効果不十分59.9% (348/581例)、更なる効果を期待しての増量40.4% (235/581例)であった。増量症例の増量前の副作用発現率は4.3% (25/581例)で、非増量症例の副作用発現率13.6%と比較して低く、比較的忍容性に問題がない症例に対して増量されたと考えられた。増量症例581例のうち増量後に減量した症例は15.1% (88/581例)であり、そのうち有害事象の発現を理由に減量された症例は7.4% (43/581例)であった。また、増量後に投与を中止した症例は56.3% (327/581例)、そのうち副作用の発現を理由に中止された症例は3.1% (18/581例)であり、非増量症例のうち副作用の発現を理由に中止された症例7.7% (156/2,022例)と比較して低かった。以上を踏まえ、増量症例の安全性に特段の問題はないと考えた。

3-2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用成績調査と同様の背景因子に加えて、増量後の実使用期間(増量後52週未満、増量後52週以上)が検討された。増量症例、非増量症例及び全症例を対象にそれぞれ検討した結果、性別、入院・外来区分、及び増量後の実使用期間により、増量症例のみでの副作用発現率に有意差が認められた。これらの因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

性別について、「男性」の副作用発現率は23.9% (51/213例)であり、「女性」の副作用発現率16.6% (61/368例)に比べ高かった。「女性」と比較して「男性」で2倍以上の高い比率で認められた器官別大分類別の副作用のうち、発現率が2%以上であった事象は「腎および尿路障害」(女性:0.8% (3/368例)、男性:4.7% (10/213例))、及び「臨床検査(残尿量増加)」(女性:0.0%、男性:2.3% (5/213例))であったことから、下部尿路に性差があることが副作用発現率に有意差が認められた要因の一つと考えた。

入院・外来区分について、「入院」及び「入院及び外来」症例の副作用発現率はそれぞれ60.0% (3/5例)及び57.1% (4/7例)であり、「外来」症例の副作用発現率18.5% (105/569例)と比較して高かった。入院・外来区分で副作用発現率に有意差が認められた要因は不明であるが、「入院」及び「入院及び外来」症例において、増量後に発現した副作用は全て既知かつ非重篤であり、新たな注意喚起は不要と考えた。

増量後の実使用期間について、増量後「52週以上」の症例の副作用発現率は12.7% (25/197例)であり、増量後「52週未満」の症例の副作用発現率22.5% (86/382例)と比較して有意に低かった。増量後「52週以上」の症例に発現した副作用は全て非重篤であり、2件以上発現した副作用は口渇11件、便秘8件であった。いずれも増量後「52週未満」の症例にも認められた抗コリン作用に起因する副作用であったことから、本剤増量後52週以上の使用に特段の問題はないと考えた。

以上より、申請者は、本剤 1 日 0.4 mg まで増量可能な診療下での安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

3-2-2 有効性

3-2-2-1 有効性評価方法

安全性解析対象症例 2,638 例のうち、有効性判定不能症例 151 例、使用理由不明症例 2 例、使用量・使用期間不明症例 8 例、効能・効果外使用症例 14 例、本剤開始時投与量が 1 日 0.2 mg 超症例 34 例の合計 209 例を除く 2,429 例が有効性解析対象とされた。有効性については、使用成績調査と同様の方法で評価された。増量症例については、全投与期間での全般改善度に加え、増量前後におけるそれぞれの全般改善度も判定された。有効性解析対象症例での有効率は 81.9% (1,990/2,429 例) であった。有効性解析対象症例のうち増量症例は 552 例であり、増量症例での有効率は 80.6% (445/552 例)、非増量症例 1,877 例での有効率は 82.3% (1,545/1,877 例) であった。

増量症例 552 例のうち増量前の全般改善度が「不変」であった症例の 69.6% (188/270 例) が増量後に「改善」と判定され、増量前の全般改善度が「悪化」であった症例の 75.0% (6/8 例) が増量後に「改善」と判定された。増量後の全般改善度による有効率は 70.3% (388/552 例) であり、増量前の全般改善度による有効率 48.7% (269/552 例) と比べて高く、増量による改善度の向上が認められた。

有効性解析対象症例 2,429 例における増量症例 552 例及び非増量症例 1,877 例のうち、臨床所見である起床中排尿回数 (回/日)、就寝中排尿回数 (回/日)、尿意切迫感 (回/日)、切迫性尿失禁回数 (回/週) が測定された症例において、その推移が検討され、申請者は以下のように説明した。

増量症例について、起床中排尿回数、就寝中排尿回数、尿意切迫感及び切迫性尿失禁回数のいずれも、増量前に比べて増量 1 カ月後の各測定時期で測定値の低下が認められた。(表 3)。

表 3：臨床所見の推移

測定項目 ^a	増量症例				
	増量前	増量 1 カ月後	増量 3 カ月後	増量 6 カ月後	増量 1 年後
起床中排尿回数 (回/日)	0.9±0.6 (n=461)	0.7±0.6 (n=301)	0.5±0.5 (n=237)	0.5±0.5 (n=162)	0.4±0.5 (n=116)
就寝中排尿回数 (回/日)	2.0±1.0 (n=469)	1.8±0.9 (n=304)	1.6±0.9 (n=239)	1.6±0.9 (n=163)	1.4±0.9 (n=117)
尿意切迫感 (回/日)	2.8±1.5 (n=463)	2.2±1.6 (n=301)	1.7±1.5 (n=238)	1.6±1.4 (n=163)	1.3±1.2 (n=117)
切迫性尿失禁回数 (回/週)	1.8±1.6 (n=463)	1.3±1.5 (n=300)	1.1±1.4 (n=236)	1.0±1.3 (n=161)	0.7±1.0 (n=118)

a：平均値±標準偏差

3-2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

増量症例を対象に、有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子（アレルギー体質及び特定薬剤との併用の有無は除く）が検討された。その結果、罹病期間、実使用期間、増量後の実使用期間、総投与量により、有効率に有意差が認められた。これらの因子の影響について、

申請者は以下のように説明した。

罹病期間について、「3 ヶ月未満」、「3 ヶ月以上 1 年未満」、「1 年以上 3 年未満」及び「3 年以上」の症例での有効率はそれぞれ 85.4% (88/103 例)、84.7% (83/98 例)、70.8% (75/106 例) 及び 81.5% (66/81 例) であり、「1 年以上 3 年未満」の症例の有効率が最も低かった。罹病期間「1 年以上 3 年未満」の症例について検討した結果、無効のために本剤の投与が中止された症例が多く含まれていたことが、有効率が低くなった一因と考えた。

実使用期間について、「4 週未満」、「4 週以上 12 週未満」、「12 週以上 24 週未満」、「24 週以上 52 週未満」及び「52 週以上」の症例での有効率はそれぞれ 63.2% (12/19 例)、64.4% (65/101 例)、75.0% (69/92 例)、72.9% (70/96 例) 及び 93.9% (229/244 例) であり、「4 週未満」の有効率が最も低かった。また、増量後の実使用期間では、「増量後 52 週未満」の症例の有効率は 73.0% (260/356 例) であり、「増量後 52 週以上」の症例の有効率 94.4% (185/196 例) と比較して低かった。実使用期間が短い症例には、無効のために本剤の投与が中止された症例が多く含まれていたことが、有効率が低くなった一因と考えた。

総投与量について、「2.8 mg 未満」、「2.8 mg 以上 5.6 mg 未満」、「5.6 mg 以上 16.8 mg 未満」、「16.8 mg 以上 33.6 mg 未満」、「33.6 mg 以上 72.8 mg 未満」及び「72.8 mg 以上」の症例における有効率はそれぞれ 0.0% (0/1 例)、88.9% (8/9 例)、58.2% (39/67 例)、70.8% (51/72 例)、75.8% (75/99 例) 及び 89.5% (272/304 例) であり、「2.8 mg 未満」の有効率が最も低かった。総投与量が少ない症例には、無効のために本剤の投与が中止された症例が多く含まれていたことが、有効率が低くなった一因と考えた。

以上より、申請者は、本剤 1 日 0.4 mg まで増量可能な診療下での有効性について、現時点において対応が必要となるような問題は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、認知障害を有する患者及び心疾患・循環器疾患を有する患者）が本特定使用成績調査で収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、本特定使用成績調査において小児及び妊産婦に対する使用例はなかった。申請者は、以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：高齢者の副作用発現率は 20.9% (89/426 例) であった。非高齢者の副作用発現率 14.8% (23/155 例) と比較し、有意差は認められなかった。高齢者に 5 件以上認められた副作用はいずれも抗コリン作用に起因すると考えられる副作用（口渇 35 件、便秘 25 件、排尿困難及び残尿量増加各 5 件）で、高齢者に特徴的な発現傾向は認められなかった。高齢者の有効率は 79.7% (326/409 例) であり、非高齢者の症例の有効率 83.2% と比較し、有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害「有」の増量症例の副作用発現率は 9.1% (1/11 例) であった。「無」の症例の副作用発現率 19.2% (109/567 例) と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の増量症例の有効率は 72.7% (8/11 例) であり「無」の症例の有効率 81.1% (437/539 例) と比較し、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害「有」の増量症例の副作用発現率は 33.3%（5/15 例）であり、「無」の症例の副作用発現率 18.8%（106/564 例）と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の増量症例の有効率は 78.6%（11/14 例）であり、「無」の症例の有効率 80.8%（434/537 例）と比較し、有意差は認められなかった。

認知障害を有する症例：認知障害「有」の増量症例の副作用発現率は 33.3%（4/12 例）であり、「無」の症例の副作用発現率 18.9%（107/567 例）と比較して有意差は認められなかった。認知障害「有」の増量症例の有効率は 72.7%（8/11 例）であり、「無」の症例の有効率 80.9%（437/540 例）と比較し、有意差は認められなかった。

心疾患・循環器疾患を有する症例：心疾患・循環器疾患「有」の増量症例の副作用発現率は 23.2%（41/177 例）であり、「無」の症例の副作用発現率 17.3%（69/399 例）と比較し、有意差は認められなかった。心疾患・循環器疾患「有」の有効率は 82.7%（143/173 例）であり、「無」の症例の有効率 79.7%（299/375 例）と比較し、有意差は認められなかった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者において、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された副作用は、58 例 76 件（使用成績調査が 8 例 9 件、特定使用成績調査が 9 例 11 件、自発報告が 41 例 56 件）であった。器官別大分類別の主な副作用は、「腎および尿路障害」11 例 12 件、「神経系障害」10 例 11 件、「胃腸障害」8 例 8 件、「心臓障害」7 例 8 件、「肝胆道系障害」7 例 7 件であり、報告された主な副作用は尿閉 6 件、肝機能異常 4 件であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 16 例 16 件であった。主な副作用は、肝機能異常、肝障害及び薬物性肝障害計 7 件、尿閉 6 件であった。転帰は、16 件全件で回復又は軽快であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

肝機能障害の関連事象については、国内において重篤症例が集積されたことから、再審査期間中に、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「肝機能障害」を追記した。尿閉については、本剤発売時より「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っていたが、国内において重篤症例が集積されたことから、再審査期間中に、「重大な副作用」の項に追記した。

使用上の注意から予測できない副作用は 227 例 267 件収集され、このうち重篤な副作用は 60 件、非重篤な副作用は 207 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 41 件、未回復 5 件、回復したが後遺症あり 1 件、不明 12 件及び死亡 1 件であった。転帰が死亡の症例は、本剤を投与開始した母親から授乳を受けていた乳児の死亡であるが、発現事象（死亡）と本剤との関連性が明確ではないことから、新たな対応の必要性はないものと考えた。その他の重篤な副作用については、既往歴、合併症、併用薬剤等の本剤以外の影響が考えられる症例や副作用発現時の詳細な経過が不明な症例も含まれており、本剤との関連性を明確に判断できないこと、及び報告件数がいずれも数件であることから、現時

点で新たな対応の必要性はないものと考えた。

5 件以上収集された副作用は、頻尿・夜間頻尿 16 件（頻尿 14 件、夜間頻尿 2 件）、不眠症及び振戦各 7 件であった。頻尿・夜間頻尿（計 16 件）及び不眠症 7 件はいずれも非重篤であったが、本剤との因果関係を評価するために必要な情報が不足していた。振戦 7 件のうち 1 件は重篤（転帰不明）であったが、合併症に起因する症状の可能性もあり、本剤との関連性は明確でないと考えた。その他はいずれも非重篤であったが、本剤との因果関係を評価するために必要な情報が不足していた。現時点で「使用上の注意」に追記の必要はないと判断したが、今後も引き続き情報収集及び検討を継続する。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 19 年 4 月に本邦で初めて承認されて以降、平成 27 年 7 月までに、韓国で承認、販売されている。再審査期間中に、国内及び韓国において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上