

性別毎の1週間あたりの合計尿失禁回数の変化率（第Ⅱ相試験／第Ⅲ相比較試験：FAS）

試験	性別	投与群 (mg/日)	観察期終了時（実測値：回）			治療期終了時（変化率：％）				
			例数	平均±標準偏差		例数	平均±標準偏差			
前期第Ⅱ相試験	男性	0.1	9	3.33 ± 2.69		9	-85.60 ± 25.38			
		0.2	12	5.83 ± 3.95		12	-59.70 ± 45.42			
		0.5	11	4.36 ± 3.70		11	-50.35 ± 92.20			
	女性	0.1	5	12.60 ± 8.82		5	-57.00 ± 60.53			
		0.2	6	10.17 ± 5.27		6	-82.04 ± 14.88			
		0.5	5	10.40 ± 16.61		5	-86.83 ± 18.03			
後期第Ⅱ相試験	男性	0.1	25	14.81 ± 9.10		23	-67.63 ± 45.99			
		0.2	32	17.10 ± 16.36		31	-77.60 ± 33.78			
		0.5	34	17.22 ± 16.93		29	-83.55 ± 21.59			
		プラセボ	29	12.87 ± 8.57		28	-28.73 ± 97.51			
	女性	0.1	73	16.29 ± 11.10		70	-56.36 ± 65.76			
		0.2	66	14.86 ± 12.80		65	-67.80 ± 47.25			
		0.5	62	17.29 ± 15.72		58	-71.75 ± 53.72			
		プラセボ	70	19.88 ± 19.62		68	-42.11 ± 72.18			
		第Ⅲ相比較試験	男性	0.2	40	17.74 ± 16.19		40	-68.42 ± 85.64	
				プロピペリン	48	15.89 ± 10.06		48	-68.31 ± 47.19	
プラセボ	18			19.49 ± 11.75		17	-44.52 ± 48.25			
女性	0.2		278	18.68 ± 14.62		271	-68.23 ± 37.14			
	プロピペリン		257	18.39 ± 15.62		248	-74.01 ± 42.94			
	プラセボ		125	17.27 ± 11.11		120	-50.21 ± 58.52			

注) 前期第Ⅱ相試験において、投与前の3日間あたりの合計尿失禁回数が0回の症例は集計から除いた。
標準偏差は3例以上の場合に集計した。

性別毎の1週間あたりの合計尿失禁回数の変化率（長期投与試験：FAS）

試験名	性別	観察期終了時 (実測値:回)		治療期12週後 (変化率:%)		治療期28週後 (変化率:%)		治療期52週後または中止時 (変化率:%)	
		例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差
長期投与試験	男性	106	11.60 ± 11.55	97	-60.84 ± 86.07	88	-73.30 ± 44.84	103	-81.42 ± 41.93
	女性	368	14.94 ± 14.37	334	-51.29 ± 94.80	312	-70.03 ± 51.51	352	-75.68 ± 79.65

安全性については、性別毎の有害事象、副作用の発現率において、特筆すべき差異は認められなかった。また、有害事象・副作用の内容の違い、事象の重症度の違いも含めて安全性に関する性差の有無について検討するために、性別毎の有害事象発現率に差異を認めた項目、性別毎の有害事象の重症度別発現率に差異を認めた項目において、性別により異なる注意喚起の必要性を考察した結果、腎及び尿路障害において、排尿困難の有害事象発現率が女性よりも男性で高値を示し、男性での排尿困難の有害事象発現率は、前立腺肥大症を合併する症例で高率であったことから、これらに対する注意喚起が必要と考えられた。以上の検討結果を踏まえ、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞症状を有する患者に対しては、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療を優先させる旨及び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症状を有する患者に対しては、本薬投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査を行う旨、投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行う旨を記載し、注意喚起している。

有害事象発現率、副作用発現率と性別との関係

試験名	性別	投与群 (mg/日)	対象例数	有害事象発現率		副作用発現率			
				例数	(%)	例数	(%)		
前期第Ⅱ相試験	男性	0.1	19	13	(68.4)	12	(63.2)		
		0.2	17	14	(82.4)	13	(76.5)		
		0.5	16	15	(93.8)	11	(68.8)		
	女性	0.1	6	4	(66.7)	3	(50.0)		
		0.2	8	6	(75.0)	6	(75.0)		
		0.5	7	7	(100.0)	5	(71.4)		
後期第Ⅱ相試験	男性	0.1	25	20	(80.0)	10	(40.0)		
		0.2	32	25	(78.1)	16	(50.0)		
		0.5	37	29	(78.4)	23	(62.2)		
		プラセボ	30	14	(46.7)	5	(16.7)		
	女性	0.1	74	45	(60.8)	20	(27.0)		
		0.2	68	41	(60.3)	21	(30.9)		
		0.5	64	56	(87.5)	40	(62.5)		
		プラセボ	71	42	(59.2)	16	(22.5)		
		第Ⅲ相比較試験	男性	0.2	41	24	(58.5)	15	(36.6)
				アロピベリン	49	39	(79.6)	27	(55.1)
プラセボ	18			11	(61.1)	7	(38.9)		
女性	0.2	280	210	(75.0)	115	(41.1)			
	アロピベリン	257	211	(82.1)	129	(50.2)			
	プラセボ	127	88	(69.3)	31	(24.4)			
長期投与試験	男性	0.2(12週後)	108	69	(63.9)	41	(38.0)		
		0.2(28週後)	108	85	(78.7)	43	(39.8)		
		0.2(52週後)	108	92	(85.2)	45	(41.7)		
	女性	0.2(12週後)	370	281	(75.9)	157	(42.4)		
		0.2(28週後)	370	320	(86.5)	171	(46.2)		
		0.2(52週後)	370	340	(91.9)	178	(48.1)		
プラセボ対照 試験の合計	男性	0.2	73	49	(67.1)	31	(42.5)		
		プラセボ	48	25	(52.1)	12	(25.0)		
	女性	0.2	348	251	(72.1)	136	(39.1)		
		プラセボ	198	130	(65.7)	47	(23.7)		

注) パーセントは対象例数が5例以上の場合に算出した。

機構は、有効性について、前立腺肥大症による影響を除外した組み入れ基準で行われた試験で本薬が投与された男性では、女性との差異がないことは了承した。安全性については、男性での排尿困難については注意すべきであり、市販後には、前立腺肥大症合併患者にも投与されることが予想されることから、前立腺肥大症合併例の製造販売後における有効性及び安全性の調査が必要と考える（「(7) 製造販売後の調査について」の項参照）。

(5) 効能・効果の設定について

機構は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験が過活動膀胱を呈する患者を対象に実施され、尿失禁回数の変化率、平均排尿回数の変化量等、症状の改善について有効性が示されており、本薬の対象は過活動膀胱の症状を呈する患者であると考え。機構は、類薬の効能・効果とも比較の上、申請者に申請効能・効果の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験において、腹圧性尿失禁のみを有する患者（真性腹圧性尿失禁患者）は除外したが、切迫性尿失禁と腹圧性尿失禁が混在する患者は対象とし、尿失禁回数を主要評価項目として本薬の有効性が検証されたことから、効能・効果の尿失禁に関する設定は、「尿失禁」とした。一方、過活動膀胱における尿失禁は、腹圧性尿失禁ではなく、「切迫性尿失禁」であることを効能・効果に明確に記載することは、本薬を適正に使用する上でより適切と考えられる。切迫性尿失禁は、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験では副次評価項目としていたが、後期第Ⅱ相試験では切迫性尿失禁を評価項目としていなかったため追加解析を行ったところ、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験において、1週間あた

りの合計切迫性尿失禁回数の変化率について、本薬 0.2mg/日はプラセボ群に対して有意な減少を示し、切迫性尿失禁に対する改善効果を示した。さらに、長期投与試験において、1 週間あたりの合計切迫性尿失禁回数の変化率は、治療期 4 週後に有意な減少を示し、その減少効果は治療期 52 週後まで維持されることが確認された。以上より、尿失禁と同様に切迫性尿失禁に対する有効性も確認されていることから、類薬（トルテロジン及びソリフェナシン）の設定を参考に「尿失禁」を「切迫性尿失禁」に改めることが適切と考えられ、効能・効果を以下のように変更する。

【変更前】過活動膀胱における尿失禁、頻尿、尿意切迫感

【変更後】過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

機構は、過活動膀胱の定義及び病態の正しい理解の上での本薬の投与が必要であり、「尿失禁」とした場合、本薬の投与対象以外にも投与される可能性があることから「切迫性尿失禁」とすることがより適切と考える。また、過活動膀胱の定義によると、尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿を、ときに切迫性尿失禁を伴う症状症候群であるとされていることから、申請者の対応は妥当であると判断する。

(6) 用法・用量について

後期第Ⅱ相試験成績から、本薬の有効性には用量依存性が見られたが、第Ⅲ相比較試験において検討された用量は 0.2mg/日のみであった。機構は、第Ⅲ相比較試験で、プロピペリンに比して主要評価項目（1 週間あたりの合計尿失禁回数変化率）では非劣性（ $\Delta=14.5\%$ ）が示されているが、点推定値（本薬群：-68.54%、対照薬群：-73.08%）では本薬群が劣る傾向があり、また、副次評価項目については、1 日平均排尿回数変化量（本薬群：-1.52 回、対照薬群：-1.80 回）及び 1 日尿意切迫感平均回数変化率（本薬群：-53.39%、対照薬群：-59.68%）のいずれも点推定値では本薬群で効果が劣り、平均 1 回排尿量変化量（本薬群：19.35mL、対照薬群：36.07mL）では本薬群が有意に劣っていることから、これらの試験成績を踏まえ、本薬の有効性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。過活動膀胱の臨床症状の評価項目である 1 週間あたりの合計尿失禁回数の変化率、1 日平均排尿回数の変化量、1 日尿意切迫感平均回数の変化率の各項目においては、対照薬であるプロピペリンと比較して本薬群の点推定値が低かったが、その差は両群のプラセボ群との差と比較して臨床的に意義のある差ではなく、また、各評価項目の標準偏差、投与前値、プラセボ効果に対しても十分小さい値であり、両薬剤群の位置関係に関する統計学的な見地からも本薬とプロピペリンの成績はほぼ等しい位置関係にあり、両薬剤の有効性は同程度であると考えられ、実際の医療現場にあつて両剤の効果に差異を認めるものではないと推察する。

機構は、類薬と比較した本薬の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦において、過活動膀胱を効能・効果とする類薬であるトルテロジン（酒石酸トルテロジン申請資料概要）及びソリフェナシン（コハク酸ソリフェナシン申請資料概要）の国内成績と本薬の有効性成績を 12 週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験で実施されている両剤の第Ⅲ相比較試験を比較検討した上で、本薬の効果は、第Ⅲ相比較試験の副次評価項目である排尿回数に対する効果のみが類薬に対してやや低めで

あったものの、本試験におけるプラセボ効果も類薬の試験に比べてやや低めであることから、おおむね類薬の効果の範囲内であると考えている。

類薬の国内臨床試験における有効性成績（平均値）

薬剤	地域	投与群	例数	尿失禁回数			排尿回数 変化量 (回/日)	尿意切迫感回数	
				変化率 (%)	変化量 (回/日)	変化量 (回/週)		変化率 (%)	変化量 (回/日)
本薬	日本 P II b PPS	本薬 0.1mg [^] 2	93	-71.61	-1.55	-10.88	-1.77	-57.37	-2.55
		プラセボ	94	-42.86	-1.15	-8.06	-1.17	-38.12	-1.98
	日本 P III FAS	本薬 0.1mg [^] 2	311	-68.24	-1.67	-11.70	-1.52	-53.39	-2.36
		プロピペリン 20mg [^] 1	296	-73.09	-1.79	-12.56	-1.80	-59.68	-2.78
		プラセボ	137	-49.50	-1.26	-8.79	-1.08	-35.63	-1.95
トルテロジン徐放 剤	日韓 P III ITT	トルテロジン徐放 4mg [^] 1	239	-58.7	-	-	-2.3	-	-
		オキシブチニン 3mg [^] 3	244	-59.3	-	-	-2.1	-	-
		プラセボ	122	-40.9	-	-	-1.5	-	-
ソリフェナシン	日本 P III FAS	ソリフェナシン 5mg [^] 1	383	-	-1.59	-	-1.93	-	-2.41
		ソリフェナシン 10mg [^] 1	371	-	-1.60	-	-2.19	-	-2.78
		プロピペリン 20mg [^] 1	384	-	-1.25	-	-1.87	-	-2.30
		プラセボ	395	-	-0.72	-	-0.94	-	-1.28

機構は、以下のように考える。類薬との有効性評価については同一試験内での比較ではなく、その解釈は厳密には困難ではある。国内第Ⅲ相比較試験の結果、本薬 0.2mg/日は有効性の主要評価項目でプラセボに対する優越性が示され、各評価項目の点推定値では劣っているものの、対照薬であるプロピペリン 20mg/日に対する非劣性が示されている。また、本薬の安全性については、現時点で本薬 0.2mg/日以上 0.5mg/日未満の用量の設定に大きな問題があるような臨床試験成績は示されていないものの、用量の増加に伴い、抗ムスカリン作用に基づく副作用が増加する傾向は認められている。本薬 0.5mg/日は類薬と比較して有害事象がやや多い傾向にあるが、申請用量の倍程度（0.4mg/日程度）の増量では、安全性に関して大きな問題はない可能性もある。

機構は、臨床現場においては本薬 0.2mg/日で有効性が十分に示されず、かつ、安全性に問題がない場合には、症例によっては増量投与される懸念があると考え、追加臨床試験の実施も含め、今後の対応について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。0.2mg/日での承認後、臨床現場に増量は行わないよう情報提供する。また、300～350 例を登録して本薬 0.2mg/日を投与し、投与 12 週後の来院時において、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁のいずれの症状も正常化（尿意切迫感：消失、排尿回数：8 回/日未満、切迫性尿失禁：消失）していない症例を対象

に0.4mg/日を52週間投与する（総投与期間64週間、完了例として100例程度）多施設共同非盲検非対照試験を行い、0.4mg/日の有効性及び安全性を検討した上で、用法・用量について一部変更承認申請を検討する。

機構は、本薬0.2mg/日については、過活動膀胱患者に対する一定の有効性及び安全性は示されていると判断しており、また、申請者の示した0.4mg/日の有効性及び安全性を検討する追加臨床試験により本薬の増量について検討されることは妥当と判断するが、本件については、追加臨床試験の詳細も含め、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

(7) 製造販売後の調査について

機構は、製造販売後の調査に関し、申請者が重点的に調査を行うべきと考えている事項等について説明を求めた。

申請者は、調査予定症例数を3000例とし、高齢者での安全性、 α_1 受容体拮抗剤及び併用を注意すべき薬剤等との相互作用、心疾患、循環器疾患を有する症例での安全性、長期使用症例での安全性を重点調査事項とし、前立腺肥大症合併例における安全性、肝機能障害、腎機能障害を有する症例での安全性、本薬の認知機能への影響並びに認知機能に関連する有害事象等にも留意して使用成績調査を行い、使用成績調査の経過又は結果から、追加の特定使用成績調査・製造販売後臨床試験の必要性の有無も検討する予定である旨回答した。

機構は、申請者の回答は概ね妥当なものと考えているが、循環器系の情報収集等も含め、製造販売後の調査の詳細については専門協議における議論も踏まえて、更に検討したい。

(8) 販売名について

申請者より、販売名「ステイブラ錠 0.1mg」について、類似名称を有する既承認医薬品が存在するため、医療事故防止の観点から、販売名を「ステーブラ錠 0.1mg」に変更する旨の申し出があり、機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、重大な問題はなかったことから、機構は、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.1.1 #2 及び#3、5.3.3.1 #33 及び#35、5.3.3.3 #40、5.3.3.4 #41 及び#42、5.3.5.1 #44、#45 及び#46、5.3.5.2 #47) に対してGCP実地調査が実施され、その結果、治験依頼者のモニタリング手順書の不遵守により、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱等が認められたが、重大な問題はなかったことから、機構は、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本薬 0.2mg/日について、過活動膀胱における症状に対する一定の有効性は示されており、その安全性は第Ⅲ相比較試験の対照薬である塩酸プロピペリンと大きく異なるものではないと判断する。なお、製造販売後に、0.4mg/日に増量された場合の有効性及び安全性について、追加臨床試験による検討が必要であり、また、肝及び腎機能障害、認知機能障害等を有する患者における安全性についても製造販売後に調査・検討が必要と判断する。追加臨床試験、製造販売後の調査の内容等については、専門協議による議論を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 19 年 2 月 8 日

1. 申請品目

- [販 売 名] ①イミダフェナシン、②ウリトス錠 0.1mg、③ステイブラ錠 0.1mg (ステイブラ錠 0.1mg に変更予定)
- [一 般 名] イミダフェナシン
- [申 請 者] ①②杏林製薬株式会社、③小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 10 月 22 日 (製造承認申請)

2. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 本薬の臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、本薬 (0.2mg/日) は対照薬である塩酸プロピペリン (20mg/日) に対して、有効性の主要評価項目に対して計画された条件での非劣性は示したが、すべての有効性評価項目で点推定値が劣る傾向にあり、有効性については類薬と同程度であるとは言い難いと考えたとの意見、本薬の用法・用量に関する検討は必ずしも十分でないという問題があるとの意見、安全性については、塩酸プロピペリンと比較して、特に自覚症状関連の副作用は少ない傾向が認められることから、副作用が出現しやすいと予想される患者、類薬を投与した患者のうち、副作用により投与継続が困難な患者等に対しては、本薬は有用と考えられるとの意見、本薬は長期投与される薬剤であり、効果は強くなくとも自覚症状関連の副作用が少ないことは利点と考えられ、臨床現場に提供する意味はあるとの意見等が出された。

機構は、本薬 0.2mg/日については、提出された臨床試験成績より一定の有効性及び安全性は示されており、本薬 0.2mg/日の用法・用量での承認は可能と判断した。一方、本薬 0.4mg/日に関する安全性の検討は行われていないが、臨床現場では、本薬 0.2mg/日の投与で効果が十分でなく、かつ忍容性に問題がない場合には、増量投与される可能性があり、0.2mg/日投与で安全性に問題がなく、十分な有効性が得られない患者を対象とし、0.4mg/日へ増量後の長期投与における安全性及び有効性の確認を主な目的とした追加臨床試験を製造販売後に実施し、本薬の用量について更に検討すべきであると判断した (「(4) 製造販売後の調査について」の項参照)。

以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、臨床試験における本薬の投与方法 (1 日 2 回朝・夕食後) 及び申請製剤を用いた食事の影響試験において、食後投与では空腹時投与に比し C_{max} は 1.3 倍であり AUC は 1.2 倍であったことを踏まえ、申請者に用法・用量の設定について再検討を求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、用法・用量を以下のように変更すると回答した。

<用法・用量> 通常、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。

機構は、申請者の対応を了承した。

(2) 肝及び腎機能障害患者への投与に関する注意喚起について

専門協議において、母集団薬物動態 (PPK) 解析データからは、軽度の肝機能障害では本薬のクリアランスは若干低下し、軽度及び中等度の腎機能障害では本薬のクリアランスは影響を受けないと考えられ、肝機能障害及び腎機能障害に関する情報提供は再検討する必要があると考えるとの意見、提出された資料における PPK 解析モデルに関する記載に不明確な点があり、その妥当性も含めて詳細を確認すべきであるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に PPK 解析の詳細を説明した上で、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に関する情報提供について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。今回の PPK 解析では、探索的に実測データを用いた検討を行い、その結果を踏まえ、また、PPK 解析の理論的背景及び本薬の薬物動態の特徴を考慮し、対数誤差モデルを選択することが適切と判断した。本 PPK 解析結果の妥当性は、各種診断プロットやブートストラップバリデーション等の通常の手法により検証されている。肝機能障害に対する添付文書における注意喚起については、本薬が主として肝臓で代謝され、PPK データから軽度の肝機能障害では若干クリアランスが低下することに基づき設定していることから、薬物動態の項を参照する旨を追記する。また、薬物動態の項において、中等度以上の肝機能障害患者での使用経験がない旨の注意喚起を追記するとともに、実施した PPK 解析に関し、軽度の肝機能障害、軽度及び中等度の腎機能障害患者を含めた被験者情報、データ数、母集団平均の推定値及び変動 (個体間、個体内)、影響を与える共変量の情報が参照できるよう記載を整備する。腎機能障害については、PPK データからは、本薬は軽度及び中等度の腎機能障害ではクリアランスに影響を与えないと考えられるが、腎機能障害のある患者では一般的に腎排泄が遅延していることから、腎機能障害のある患者への投与について注意喚起する必要があると考えており、慎重投与の項に記載している。

機構は、以上の申請者の対応を了承した。

(3) 安全性について

1) 心機能に与える影響について

機構は、本薬では QT 延長に関する詳細な臨床薬理的検討は行われておらず、高用量における検討等は必ずしも十分ではないが、臨床試験での心電図等の情報からは、本薬 0.2mg/日投与において QT 延長をきたす可能性は高いとは言えないと考える。以上の機構の判断は、専門協議において支持され、また、類薬の情報も踏まえ、関連する有害事象に関する注意喚起を行うべきとの議論がなされた。

以上を踏まえ、機構は、長期投与試験において QTc 延長を認めた症例の意識消失の有害事象 (因果関係なし) に関し、因果関係の判定状況について説明した上で、本薬の QT に及ぼす影響について改めて申請者の見解を示し、さらに、添付文書において類薬の QT 延長等について情報提供するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該症例については、治験担当医師が合併症等を総合的に判断した上で、本薬と意識消失との因果関係を「関連なし」と判定している。また、本

薬の臨床試験における本薬群の意識消失の有害事象発現率はプラセボ群を上回るものではなく、用量依存性も認められなかった。さらに、発現時期に一定の傾向は見られず、長期投与により意識消失の発現が増加することもなかった。このように、本薬と意識消失との因果関係を示唆する情報がないことから、本薬の投与による QT 延長に起因して意識消失が発現する可能性は低いと考えた。なお、製造販売後においては、意識消失が認められた症例に対して、本薬との関連性についての情報収集に努める予定である。また、製造販売後に実施する 0.4mg/日に関する過活動膀胱患者を対象とした長期投与による追加臨床試験においては、0.4mg/日への増量前後で経時的に QTc 間隔を評価し、0.4mg/日投与時の QT への影響を検討する計画である。類薬の QT 延長等の情報については、添付文書の「重大な副作用（類薬）」に記載する。

機構は、当該症例に関する十分な情報はなく、因果関係を「関連なし」と判断する根拠は乏しいと考えるが、これ以上の検討も困難と考えられ、また、臨床試験において意識消失の発現頻度は高くなく、製造販売後の調査及び臨床試験において検討していくとの申請者の回答を了承した。

2) その他

提出された非臨床試験での検討、及び国内臨床試験で認められた有害事象等の評価を踏まえ、類薬の添付文書での情報提供内容を参考とした上で、下部尿路閉塞、高齢者への投与、認知機能への影響等に係る本薬の添付文書での注意喚起は妥当であるとの機構の判断は、専門協議において支持された。

(4) 製造販売後の調査について

専門協議において、追加臨床試験について、当該試験は盲検化比較試験ではなく、データの客観性の確保及び各種のバイアスの影響を可能な限り少なくするよう留意が必要との意見、12 誘導心電図の測定時期については、これまでの臨床試験から得られたデータを基に QTc 延長を生じやすい時期がなかったかを精査した上で検討するべきであり、少なくとも、0.2mg/日の投与前、投与 4 週間後、0.4mg/日への増量前、増量 2 週間後、4 週間後、12 週後、28 週間後及び 52 週間後に測定するべきとの意見、高齢者の情報を収集するべきとの意見等が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、追加臨床試験計画（案）の提出を求めた。

申請者より、以下の回答を含めた追加臨床試験計画（案）が提出された。

- ① 追加臨床試験については、具体的な増量基準を規定することにより、増量対象となる患者背景のばらつきを抑え、増量基準を遵守させる。
- ② 本薬の臨床試験から得られたデータを基に検討したが、QTc 延長を生じやすいと考えられる時期は認められなかった。なお、測定時期は、指摘に沿って設定する。
- ③ 後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験における被験者の年齢分布から、高齢者の比率は約 4～6 割と想定され、投与完了例 100 例以上の集積を計画していることから、40～60 例程度の高齢者が評価例数となると考える。

また、機構は、製造販売後の調査について、①本薬の効果は緩徐であり過活動膀胱ではプ

ラセボ効果が現れ易いことから、可能な限り長期投与のデータが得られるよう再検討すること、②使用成績調査計画の重点調査項目としての併用薬調査には具体的な薬剤名を記載すること、③心疾患又は循環器疾患を有する症例及び高齢者の基準及び測定項目を設定すること、④Mini-Mental State Examination (MMSE) に関し、可能な限り多くの症例の情報を収集することを求めた。

申請者より、以下の回答を含めた製造販売後の調査計画（案）が提出された。

- ① 観察期間については、本調査を 3000 例で実施する際に、調査対象症例に対して定期的に使用状況を確認し、本薬投与例の観察が継続されるように実施医療機関に依頼し、本薬使用中の可能な限り長期間のデータを収集するよう努めることにより、1 年以上の長期使用症例を 100 例以上収集できると考える。
- ② 女性患者の腹圧性尿失禁に対する治療薬である β 受容体刺激剤、臨床試験において高い頻度で併用された薬剤、及び添付文書（案）の使用上の注意の相互作用の項で併用注意としている薬剤についても具体的に調査薬剤として記載する。
- ③ 心疾患又は循環器疾患を有する症例については、調査項目に本薬使用前の合併症（心疾患・循環器疾患）を設定し、使用実態下で測定可能な心拍数及び血圧を測定項目として設定する。また、高齢者については、添付文書等で一般的に解釈される 65 歳以上で層別を行う。
- ④ 本薬の認知機能への影響、及び認知機能に関連する有害事象について評価可能な症例を確保するため、特定使用成績調査を実施する。調査項目に MMSE スコア（本薬使用前後）、認知症合併有無（有の場合はその内容と推移）等を設定し、目標症例数は、実施可能性を考慮して 100 例程度とする。

機構は、申請者が提示した追加臨床試験計画（案）及び製造販売後の調査計画（案）は概ね妥当であると考えます。

(5) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

- 4 頁 23、26 行目 測定法 → 削除 28～29 行目 粉末 X 線解折 → 粉末 X 線回折
4 頁 37 行目、6 頁 3 行目 密閉容器 → 気密容器
5 頁 2、17～18、20、21～22、32～33 行目 4 層フィルムの袋 → アルミラミネート袋
5 頁 12 行目 性状（肉眼観察） → 性状（外観）
5 頁 22～23 行目 M-10、M-2 及び M-4 並びに → M-10 及び M-2 並びに
8 頁 8 行目 6 週齢 → 7～8 週齢 15 行目 11 週齢 → 12～13 週齢
9 頁 21 行目 0.0625～0.5mg/kg → 0.05～0.2mg/kg 31 行目 7 週齢 → 8 週齢
10 頁 8～9 行目 臭化スコポラミン～認められた → 削除 9 行目 6 週齢 → 7 週齢
11 頁 31 行目 ウサギ (n=3) → ウサギ (in vitro, n=3)
14 頁 29 行目 血液中放射能濃度はいずれも投与 1～2 時間後に最高薬物濃度到達時間 (t max) に達し → 血液中放射能濃度の最高薬物濃度到達時間 (t max) はいずれも投与 1～2 時間後であり

- 14 頁 38～39 行目 は 0.17～0.22 時間及び 1.6 時間に t_{max} に達し → の t_{max} は 0.17～0.22 時間及び 1.6 時間であり
- 15 頁 30 行目 1 及び 10ng/mL → 10 及び 100ng/mL
- 19 頁 8 行目 150mg/kg 群の雌で認められた。 → 150mg/kg 群の雌で認められた。以上の結果から、無毒性量は 6mg/kg/日未満と推定された。
- 20 頁 23～25 行目 反復投与毒性試験における～6mg/kg/日未満と推定された。 → 削除
- 22 頁 4 行目 固形飼料 → 固型飼料 27 行目 30mg/kg/日未満 → 5mg/kg/日未満
- 23 頁 16 行目 5mg/kg/日 → 5mg/kg/日未満 32～34 行目 T₄ → T₄, T₃ → T₂
- 24 頁 33 行目 毒性試験の無毒性量 → 毒性試験において抗コリン作用に起因すると考えられる散瞳、縮瞳、舌下腺の粘液分泌または唾液の減少を除いた場合の無毒性量
- 28 頁 24、25 行目 AUC₀₋₁₂ → AUC₀₋₂₂ 28 行目 V_d → V_{ss}
- 32 頁 7 行目 90%信頼区間 (49.3～261pg/mL) → 90%信頼区間幅
- 34 頁 10、17、18 行目 ng/mL → pg/mL
- 34 頁 21 行目 33.9L/hr → 39.1L/hr, 40.2L/hr → 34.2L/hr
- 37 頁 22 行目、38 頁 24 行目 海外健康成人男性 → 外国人健康成人男性
- 39 頁 16～17 行目 因果関係の否定できない有害事象は、ジゴキシシンと本薬併用投与時の口渇 1 例、 → 本薬との因果関係の否定できない有害事象は、ジゴキシシンと本薬併用投与時の口渇 1 例であり、ジゴキシシンとの因果関係の否定できない有害事象は、
- 40 頁 18 行目 下腹部痛 → 胃不快感 (0.1mg/日群 2 例 (8.0%))、下腹部痛
- 40 頁 20 行目 残尿量増加 → 残尿量
- 40 頁 21 行目 尿中蛋白陽性 (0.2mg/日群 2 例 (8.0%)) → 削除
- 41 頁 2 行目 多分関連あり → あるかもしれない 38 行目 眼の違和感 → 眼の異常感
- 42 頁 27 行目 非劣性マージンは → 非劣性マージンは本薬 0.2mg/日と塩酸プロピペリンの有効性を同程度と考え
- 43 頁 27 行目 5.3.5.1 #47 → 5.3.5.2 #47
- 46 頁 34 行目 20mg → 20mg/日
- 52 頁 32 行目 PR は観察期 → RR は観察期
- 53 頁 32 行目 (0.623ng/mL) → (0.648ng/mL)
- 54 頁 9 行目 基本的な注意事項 → 重要な基本的注意の項
- 55 頁 1 行目 表中 後期第Ⅱ相試験、女性、0.2 : 14.86±12.80 → 14.88±12.89
表中 第Ⅲ相比較試験、女性、0.2 : -68.23±37.14 → -68.21±37.15
脚注 標準偏差は 3 例以上の場合に集計した。 → 削除
- 56 頁 1 行目 脚注 パーセントは対象例数が 5 例以上の場合に算出した。 → 削除
- 59 頁 17 行目 調査・製造販売後臨床試験 → 調査又は追加臨床試験

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 8 年とすることが

適当であると判断する。また、原薬は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[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

[用法・用量] 通常、成人にはイミダフェナシンとして1回0.1mgを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。