

審査報告書

平成 21 年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ウリトス錠 0.1mg、②ステーブラ錠 0.1mg
[一 般 名]	イミダフェナシン
[申 請 者 名]	①杏林製薬株式会社、②小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 24 日
[剤形・含量]	1 剤中イミダフェナシンを 0.1mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成21年11月11日

[販売名] ①ウリトス錠 0.1mg、②ステープラ錠 0.1mg
[一般名] イミダフェナシン
[申請者] ①杏林製薬株式会社、②小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成21年2月24日
[審査結果]

提出された資料から、イミダフェナシン 0.4mg/日増量時の過活動膀胱に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、使用実態下における増量にかかる安全性及び有効性については、製造販売後調査において情報収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、ウリトス錠 0.1mg 及びステープラ錠 0.1mg は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして1回 0.2mg、1日 0.4mg まで増量できる。

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	①ウリトス錠 0.1mg、②ステーブラ錠 0.1mg
[一般名]	イミダフェナシン
[申請者]	①杏林製薬株式会社、②小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 24 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[剤形・含量]	1 剤中イミダフェナシンを 0.1mg 含有するフィルムコーティング錠
[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
[申請時用法・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。 <u>なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 1 回 0.2mg、1 日 0.4mg までとする。</u>

(下線部今回追加)

[特記事項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イミダフェナシン（以下、本薬）は、杏林製薬株式会社により創製されたムスカリン受容体サブタイプ M1 及び M3 に親和性の高いムスカリン受容体拮抗薬であり、M1 受容体を介したアセチルコリンの遊離抑制及び M3 受容体を介した膀胱平滑筋収縮の抑制により、相対的に唾液腺より膀胱に強く作用することが期待され開発された。本薬は、杏林製薬株式会社及び小野薬品工業株式会社による共同開発がなされ、2007 年 4 月 18 日にそれぞれウリトス錠 0.1mg 及びステーブラ錠 0.1mg として、「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

本薬の用法・用量は「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。」であり、初回申請時の審査過程において、機構は、提出された臨床試験成績から一定の有効性及び安全性が示されていると判断した。一方で、機構は、臨床現場では本薬 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ことから、増量投与した際の有効性及び安全性を検討することが必要と判断した。

以上を踏まえ、申請者は、本薬 0.4mg/日へ増量後の長期投与における安全性及び有効性を確認する増量長期投与試験を実施し、今般、本薬 0.4mg/日への増量を可能とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬の海外での承認状況（2009 年 8 月時点）について、大韓民国で 2008 年 12 月 31 日に製造販売承認がなされている。また、本薬の同種同効薬として、「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能・効果を有する酒石酸トルテロジン及びコハク酸ソリフェナシンがあり、本薬と同様のムスカリン受容体拮抗薬で、頻尿、尿失禁等の症状に対して使用されている薬剤として、塩酸プロピペリン（以下、プロピペリン）及び塩酸オキシブチニンがある。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) 増量長期投与試験における過活動膀胱患者を含む被験者を対象とした母集団薬物動態解析 (KRP197-T301/ONO-8025-12 5.3.3.5 #2)

長期投与試験 (ONO-8025-07) 及び増量長期投与試験 (KRP197-T301/ONO-8025-12) における過活動膀胱患者 852 例に、0.1mg 1 日 2 回又は 0.2mg 1 日 2 回投与した時、任意の時点で測定された 1,983 点の血漿中濃度、並びに健康成人を対象とした 7 試験 (KRP197-T101, KRP197-T102, KRP197-T103, KRP197-T104, KRP197-T105, ONO-8025-09 及び ONO-8025-11) の被験者 90 例において測定された 1,185 点の血漿中濃度を用いて、母集団薬物動態 (以下、PPK) 解析が実施された。PPK パラメータの共変量として、性別 (男性: 258 例、女性 684 例)、飲酒歴 (飲む: 476 例、飲まない: 466 例)、喫煙歴 (吸う: 211 例、吸わない: 731 例)、イトラコナゾール併用 (有: 10 例、無: 942 例)、CYP3A4 阻害剤併用 (有: 17 例、無: 925 例)、食事 (空腹時: 84 例、食後: 876 例)、患者・健康成人の別 (健康成人: 90 例、患者: 852 例)、体重 (中央値 56.0kg、範囲 35.7~108.5kg、以下同様)、年齢 (59 歳、20~85 歳)、AST (20 IU/L、8~69 IU/L)、ALT (16 IU/L、4~96 IU/L)、総ビリルビン (0.50mg/dL、0.20~2.10mg/dL)、 γ -GTP (19 IU/L、4~395 IU/L)、Al-P (215 IU/L、55~883 IU/L)、LDH (184 IU/L、91~717 IU/L)、アルブミン (4.40g/dL、3.60~5.40g/dL)、血清クレアチニン (0.67mg/dL、0.40~1.35mg/dL) 及び BUN (14.5mg/dL、5.7~31.9mg/dL) が検討された。

基本モデルは、ラグタイムのある 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルとした。共変量候補の有意性を検討した結果、本薬のクリアランス (以下、CL) に対する共変量として、年齢、Al-P 及びイトラコナゾールの併用の影響が、バイオアベイラビリティ (以下、F) 及び吸収速度定数 (以下、 K_a) に対する共変量として食事の有無が検出された。最終モデルによる PPK パラメータの推定値 (95%信頼区間) は、CL が 23.1 (21.2~25.0) L/hr、中心コンパートメントの分布容積 (以下、 V_2) が 109 (102~116) L、コンパートメント間のクリアランス (Q) が 3.50 (2.95~4.05) L/hr、末梢コンパートメン

トの分布容積 (V3) が 44.3 (33.8~54.8) L、Ka が 3.07 (2.55~3.59) hr⁻¹、吸収のラグタイム (ALAG) が 0.436 (0.422~0.450) hr であった。個体間変動を示す ω_{CL}^2 、 ω_{v2}^2 及び ω_{Ka}^2 の CV% は、それぞれ 32.4%、23.3% 及び 136.7% であり、個体内変動を示す σ^2 の CV% は 37.3% であった。本薬の経口投与時のクリアランス (以下、CL/F) に有意な影響を及ぼす共変量は以下のとおりであった。

- ① イトラコナゾール併用の影響：イトラコナゾール併用時に 33% 低値を示した。
- ② 年齢の影響：加齢に伴い低下した。患者における年齢の 95% 点 (77 歳) における CL/F は 5% 点 (37 歳) での CL/F より 14% 低値を示した。
- ③ 肝機能障害の影響：Al-P の上昇に伴い低下した。患者における Al-P の 95% 点 (355 IU/L) における CL/F は、標準的な Al-P (220 IU/L) での CL/F より 4% 低値を示した。
- ④ 食事の影響：食後投与時に 15% 低下した。

以上より、今回新たに増量長期投与試験を加えて実施された PPK 解析の結果は、既承認時に実施された PPK 解析結果と同様であった。

過活動膀胱患者に本薬 0.1mg 及び 0.2mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度の最終モデルに基づく予測値の中央値 (2.5% 点~97.5% 点) は、投与 2 時間後でそれぞれ 432 及び 870pg/mL (138~1,120 及び 283~2,370pg/mL)、投与 12 時間後でそれぞれ 91.7 及び 184pg/mL (24.2~354 及び 48.4~695pg/mL) であった。

増量長期投与試験における過活動膀胱患者 435 例の血漿中濃度及び QTc データ、それぞれ 1,251 点を解析対象として、血漿中濃度と QT 延長の関係が一次線形モデルに当てはめて解析された。血漿中本薬濃度に対する QTc の傾きは -0.00403msec/(pg/mL) であり、明確な濃度応答性は認められなかった。このことから、増量長期投与試験で経験した曝露量の範囲内においては、本薬が QT 間隔に影響する可能性は低いことが示唆された。

<審査の概要>

機構は、今回新たに実施された PPK 解析に基づき、本薬 0.1mg/回及び 0.2mg/回の用量の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。増量長期投与試験のデータを含めて実施した PPK 解析の最終モデルにおける CL/F のベイズ推定値を用いて、増量長期投与試験及び長期投与試験における過活動膀胱患者に本薬 0.1mg/回もしくは 0.2mg/回を投与したときの CL/F の関係を比較したところ、本薬 0.1mg/回投与例及び 0.2mg/回投与例の CL/F の分布に大きな差異は認められなかった。また、0.1mg/回投与例及び 0.2mg/回投与例における CL/F の平均値 (標準偏差) は、それぞれ 35.6 (11.3) L/h 及び 35.4 (11.6) L/h であったことから、0.1mg/回及び 0.2mg/回の用量の違いが本薬の CL/F に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。一方、PPK 解析の基本モデルにおいて、用量を CL 及び Ka の共変量候補として検討した結果、CL 及び Ka のいずれに対しても、用量は有意な影響を及ぼさなかった。さらに、他の共変量の影響を加味した上で用量の影響を検討するため、構築した PPK 解析の最終モデルにおいて、用量を CL 及び Ka の共変量候補として検討したが、用量は有意な影響を及ぼさなかった。以上のことから、増量時の用量 (0.2mg/回) を含む PPK 解析に用いた血漿中濃度データが得られた用量範囲において、用量の増加が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

血漿中濃度と QT の関係の検討において、申請者は、トラフも含めた経時的な全ての血漿中濃度と

経時的な全ての QTc を比較して濃度応答性はないと結論づけた。機構は、 C_{max} とその周辺の QTc に基づくベースラインからの変動の大きさとの関係を見る等の検討を行う必要はないか説明した上で、本薬増量時及び本薬の曝露量を増加させる薬剤との併用時の QT 延長のリスクについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本 PK/PD 解析においては、血漿中濃度と QT 延長の相関性を評価するため、トラフの時点も含めた経時的な全ての血漿中濃度データとその時の QTc を解析対象とした。一方、 C_{max} と C_{max} 付近の QTc のベースラインからの変化量（以下、 ΔQTc ）による検討は、血漿中濃度と QT 延長の相関性の評価よりも、血漿中濃度が高い時点における QT 延長の有無の確認に適した評価と考える。 C_{max} 付近のデータとして得られた 0.4mg/日増量群の治療期 24 週後（服薬後 2 時間）の ΔQTc について血漿中濃度で層別し、要約統計量を算出した結果、血漿中濃度が 500pg/mL 未満、500pg/mL 以上 1,000pg/mL 未満、1,000pg/mL 以上 1,500pg/mL 未満、1,500pg/mL 以上 2,000pg/mL 未満、2,000pg/mL 以上の ΔQTc の平均値は、それぞれ -2.28msec 、 -5.72msec 、 -9.13msec 、 13.95msec 、 2.52msec であり、 C_{max} 付近の血漿中濃度においても明確な QT の延長は認められなかった。血漿中濃度の層別による QTc（450msec 以下、450msec 超 480msec 以下、480msec 超 500msec 以下、500msec 超）及び ΔQTc （30msec 以下、30msec 超 60msec 以下、60msec 超）のカテゴリー別頻度では、QTc が 500msec 超の症例はなく、 ΔQTc が 60msec 超の症例は、血漿中濃度 500pg/mL 未満が 4 例、1,000pg/mL 以上 1,500pg/mL 未満が 1 例であった。その他のカテゴリー別の検討においても、血漿中濃度と QTc 及び ΔQTc に明確な関係は認められなかった。本薬の QT 延長に関する基礎的検討として、hERG 電流に対する影響及びモルモット心筋 APD の検討を実施した結果、本薬の無影響濃度は $1 \times 10^{-7}\text{mol/L}$ （32ng/mL）であった。本薬 0.4mg/日投与時の C_{max} は 1.30ng/mL であると推定され、非結合型濃度では 0.146ng/mL であると推定される。また、上述の PK/PD 解析及び増量長期投与試験の成績に基づく QT 延長に関する検討より、血漿中濃度の上昇に伴う QTc の延長傾向は認められなかったことから、増量時及び本薬の曝露量を増加させる薬剤との併用時を含め、本薬が臨床において QT 延長を示す可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。PPK 解析に基づく血漿中濃度の推定値及び実測値を見る限り、反復投与時の本薬の血漿中濃度は臨床用量の範囲内ではほぼ用量比例的に変動しており、申請者の検討も踏まえると、0.1mg/回及び 0.2mg/回の用量の違いが本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。また、本薬の増量に関する用量追加における QT 延長に関するリスクについて、申請者の回答も踏まえ、臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

（ii）臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、国内で実施された後期第 II 相試験（ONO-8025-06）、第 III 相比較試験（ONO-8025-08）、長期投与試験（ONO-8025-07）及び増量長期投与試験（KRP197-T301/ONO-8025-12）が提出された。このうち、今回の申請にあたり増量長期投与試験が新たに実施された。

（1）増量長期投与試験（試験番号 KRP197-T301/ONO-8025-12、添付資料番号 5.3.5.2 #4、20 年 月～20 年 月、評価資料）

過活動膀胱患者を対象として、本薬 0.2mg/日又は 0.4mg/日（0.2mg/日 12 週投与からの増量例）を長期間（52 週間）投与した時の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 38 施設で実施された（目標症例数：300～350 例、増量 52 週後の評価対象例が 100 例以上）。

主な選択基準として、①観察期終了前1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数が1回以上、②1日あたりの平均排尿回数が8回以上、③1日あたりの尿意切迫感の平均回数が1回以上の全てを満たす、同意取得時における年齢が20歳以上の患者等が設定された。

用法・用量として、2週間の観察期の後、本薬0.1mg錠を1回1錠、1日2回、朝食後及び夕食後に12週間経口投与（0.2mg/日）することとされた。その後、増量基準に従い増量例（0.4mg/日増量群）は0.1mg錠を1回2錠、1日2回、朝食後及び夕食後に52週間経口投与、非増量例（0.2mg/日継続群）は0.2mg/日の用量で引き続き40週間経口投与することとされた（0.2mg/日として計52週間投与）。増量基準は、①1日あたりの尿意切迫感の平均回数が0回、②1日あたりの平均排尿回数が8回未満、③1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数が0回のいずれも満たさない場合で、被験者が増量を希望した場合等とされた。ただし、投与12週後の来院時まで中等度以上の副作用が発現した症例は増量しないこととされた。

本試験では観察期終了時において435例が登録され、安全性解析対象集団とされた。このうち、選択基準違反例2例、除外基準違反例1例及び有効性評価未観察例2例、処置違反例及び併用薬・併用療法違反例92例を除いた338例（0.2mg/日継続群179例、0.4mg/日増量群159例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、中止・脱落した症例は、0.4mg/日への増量を判断する投与12週間後までには44例、治療期12週以降に44例（0.2mg/日継続群24例、0.4mg/日増量群20例）であり、主な中止理由は有害事象発現、同意撤回等であった。

有効性について、1週間あたりの合計尿失禁回数、1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数、1日あたりの平均排尿回数、1日あたりの尿意切迫感の平均回数及び平均1回排尿量に関する結果の要約は表1のとおりであった。

表1 有効性の試験結果要約

評価項目	0.2mg/日継続群			0.4mg/日増量群			
	観察期 終了時	治療期 12 週後	治療期 52 週後 又は中止時	観察期 終了時	治療期 12 週後	治療期 64 週後 又は中止時	
1 週間 あたりの 合計 尿失禁 回数	症例数	179	178	159	159	159	
	実測値 (回)	9.72±9.05	2.43±4.45	1.18±4.77	14.01±13.29	8.84±9.82	3.15±7.26
	変化率 (%)	—	-75.02±44.94*	-91.19±27.77*	—	-22.92±75.22*	-79.30±41.01*
1 週間 あたりの 合計 切迫性 尿失禁 回数	症例数	179	178	178	159	159	
	実測値 (回)	8.37±6.84	2.16±4.30	1.07±4.70	12.56±11.96	7.76±8.32	2.84±6.83
	変化率 (%)	—	-72.80±61.34*	-88.14±62.71*	—	-21.90±94.05*	-77.85±50.49*
1 日あ たりの 平均排 尿回数	症例数	179	178	178	159	159	
	実測値 (回)	10.72±2.19	9.07±2.31	8.77±2.04	11.86±2.44	11.05±2.39	9.75±2.30
	変化量 (回)	—	-1.66±1.70*	-1.91±1.75*	—	-0.82±1.70*	-2.11±2.06*
1 日あ たりの 尿意切 迫感の 平均回 数	症例数	179	178	178	159	159	
	実測値 (回)	3.72±2.34	1.59±1.98	1.14±1.79	4.96±2.99	3.56±2.66	1.68±2.28
	変化率 (%)	—	-55.91±59.69*	-68.67±67.77*	—	-23.67±43.29*	-65.62±38.69*

評価項目		0.2mg/日継続群			0.4mg/日増量群		
		観察期 終了時	治療期 12週後	治療期52週後 又は中止時	観察期 終了時	治療期 12週後	治療期64週後 又は中止時
平均1 回排尿 量	症例数	178	177	177	157	158 (156) #	158 (156) #
	実測値 (mL)	153.09±44.49	181.91±62.29	183.02±60.04	144.60±42.62	164.48±53.50	182.19±59.91
	変化量 (mL)	—	28.66±42.34*	29.44±41.72*	—	21.30±34.58*	38.07±45.38*

変化量：判定時の実測値－観察期終了時の実測値

変化率：{(判定時の実測値－観察期終了時の実測値) / 観察期終了時の実測値} × 100

各評価項目における実測値、変化量、及び変化率については平均値±標準偏差で表示。

*：観察期終了時との比較（対応のあるt検定、変化量又は変化率について実施）においてp値が0.05未満

#：実測値の算出に用いられた症例数（変化量の算出に用いられた症例数）

尿意切迫感の程度（「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」）について、程度が1段階以上改善した症例の割合は、0.4mg/日増量群で治療期4週後に33.5%及び治療期12週後に39.9%であり、0.4mg/日への増量により治療期16週後には69.4%に増加し、治療期64週後又は中止時には82.4%であった。一方、0.2mg/日継続群では、治療期4週後に46.1%及び治療期12週後に68.9%であり、以降、治療期52週後まで改善例の増加を認め、治療期52週後又は中止時には84.2%であった。

QOL評価に利用したキング健康調査票のスコアについては、全ドメイン（全般的な健康状態、排尿の問題が生活に与える影響、仕事・家事の制限、身体的制限、社会的制限、個人的な人間関係、心の問題、睡眠・活力（エネルギー）及び自覚的重症度）で、0.2mg/日継続群では治療期52週後又は中止時、0.4mg/日増量群では治療期64週後又は中止時において、それぞれ観察期終了時からの改善が認められた。

安全性について、死亡例は認められなかった。有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現率は、0.2mg/日継続群で80.2%（203/253例）、0.4mg/日増量群で90.1%（164/182例）であった。副作用の発現率は、0.2mg/日継続群で39.9%（101/253例）、0.4mg/日増量群で62.6%（114/182例）であった。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率5%以上）及び副作用は表2のとおりであった。

表2 主な有害事象*及び副作用

	0.2mg/日継続群		0.4mg/日増量群	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	203 (80.2)	101 (39.9)	164 (90.1)	114 (62.6)
腹部不快感	14 (5.5)	4 (1.6)	5 (2.7)	2 (1.1)
便秘	30 (11.9)	25 (9.9)	37 (20.3)	34 (18.7)
下痢	8 (3.2)	0 (0)	11 (6.0)	1 (0.5)
口内乾燥	70 (27.7)	67 (26.5)	98 (53.8)	97 (53.3)
膀胱炎	16 (6.3)	1 (0.4)	6 (3.3)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	70 (27.7)	0 (0)	66 (36.3)	0 (0)
尿中赤血球陽性	14 (5.6)	1 (0.4)	7 (3.8)	2 (1.1)
尿中白血球陽性	23 (9.2)	6 (2.4)	13 (7.1)	1 (0.5)
背部痛	9 (3.6)	0 (0)	13 (7.1)	2 (1.1)
頭痛	16 (6.3)	3 (1.2)	11 (6.0)	2 (1.1)

*：いずれかの投与群で発現率5%以上

表中の表示：例数（発現率：(発現例数/対象例数) × 100)

重篤な有害事象は0.2mg/日継続群で8例8件（椎弓形成術、統合失調症、パセドウ病、心内膜炎、糖尿病、水腎症、パーキンソン病、外科的脊椎固定：各1件）、0.4mg/日増量群で8例11件（出血性胃潰瘍、胃腸炎、尿管ヘルニア、複雑骨折、背部痛、鼓室形成、血圧上昇、頭部損傷、頭痛、子宮頸部癌、膀胱癌：各1件）発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象により投与を中止した症例（有害事象による同意撤回を含む）は0.2mg/日継続群で28例、0.4mg/日増量群で6例であり、発現頻度が高かった事象（全症例での発現率が0.5%以上）は、口内乾燥、便秘、残尿量、腹部不快感であった。0.4mg/日増量群において投与量減量の原因となった有害事象は10例で、最も発生頻度が高かったものは口内乾燥（5例）であった。

(2) 後期第Ⅱ相試験（試験番号 ONO8025-06、添付資料番号 5.3.5.1 #45（初回申請時）、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料）

過活動膀胱患者（目標症例数：各群100例、計400例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本薬0.1mg/日（0.05mg錠×2回）、0.2mg/日（0.1mg錠×2回）、0.5mg/日（0.25mg錠×2回）又はプラセボが朝食後及び夕食後に経口投与された。観察期は2週間、治療期は12週間とされた。

本治験では401例（プラセボ群101例、0.1mg/日群99例、0.2mg/日群100例、0.5mg/日群101例）が無作為化され、全例に治験薬が投与されたため全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、335例（プラセボ群95例、0.1mg/日群91例、0.2mg/日群93例、0.5mg/日群76例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、中止・脱落した症例は42例（プラセボ群6例、0.1mg/日群7例、0.2mg/日群7例、0.5mg/日群25例）であり、主な中止理由は有害事象発現、同意撤回等であった。

有効性の主要評価項目は、症状日誌に基づく1週間あたりの合計尿失禁回数とされ、終了時（治療期12週間後又は中止時）における観察期終了時からの変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群－42.86±70.17%に対し、0.1mg/日群－59.81±61.48%、0.2mg/日群－71.61±43.95%、0.5mg/日群－82.19±28.68%であり、最大対比法による検討において有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、対比のt検定：対比（-3, 1, 1, 1）、Permutation法により多重性を調整したp値（有意水準片側0.025））。

安全性解析対象において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で56/101例（55.4%）、0.1mg/日群で65/99例（65.7%）、0.2mg/日群で66/100例（66.0%）、0.5mg/日群で85/101例（84.2%）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ群で1例、0.1mg/日群で4例、0.2mg/日群で4例及び0.5mg/日群で4例に認められ、このうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、投与開始2日後に胸痛を訴え異型狭心症が疑われた1例（0.1mg/日群）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群で21/101例（20.8%）、0.1mg/日群で30/99例（30.3%）、0.2mg/日群で37/100例（37.0%）、0.5mg/日群で63/101例（62.4%）に認められた。その主な事象は、口渇（プラセボ群8例（7.9%）、0.1mg/日群13例（13.1%）、0.2mg/日群23例（23.0%）、0.5mg/日群47例（46.5%））、便秘（プラセボ群2例（2.0%）、0.1mg/日群3例（3.0%）、0.2mg/日群10例（10.0%）、0.5mg/日群5例（5.0%））、悪心（0.1mg/日群1例（1.0%）、0.2mg/日群1例（1.0%）、0.5mg/日群6例（5.9%））、眼の異常感（プラセボ群1例（1.0%）、0.1mg/日群1例（1.0%）、0.5mg/日群5例（5.0%））、味覚異常（0.2mg/日群2例（2.0%）、0.5mg/日群5例（5.0%））であった。

臨床検査値異常のうち、グレード3を認めた症例は認めなかった。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数は臨床上問題となる変化ではなかったとされた。有害事象とされた心電図異常のうち、観察期の心電図に異常がなく、治療期のいずれかの評価時期に異常所見が発現した症例で、治験薬との因果関

係が「多分関連あり」と判断された症例が2例2件(0.1mg/日群1例(洞性不整脈)、0.5mg/日群1例(洞性頻脈))あった。

(3) 第Ⅲ相比較試験(試験番号 ONO8025-08、添付資料番号 5.3.5.1 #46 (初回申請時)、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月、参考資料)

過活動膀胱患者(目標症例数:プラセボ群150例、本薬群300例、プロピペリン群300例、計750例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本薬0.2mg/日(0.1mg錠×2回)、プロピペリン20mg/日(20mg錠×1回)又はプラセボが朝食後及び夕食後に経口投与された。観察期は2週間、治療期12週間とされた。

本試験では、781例(プラセボ群147例、本薬群324例、プロピペリン群310例)が無作為化され、772例(プラセボ群145例、本薬群321例、プロピペリン群306例)が安全性解析対象集団とされた。そのうち、766例(プラセボ群143例、本薬群318例、プロピペリン群305例)が Full Analysis Set (以下、FAS)とされ、さらに709例(プラセボ群131例、本薬群300例、プロピペリン群278例)がPPSとされた。有効性の解析において、プラセボ群と本薬群の比較ではFASが主要な解析対象集団とされ、プロピペリン群と本薬群の比較では、PPSが主要な解析対象集団とされた。なお、中止・脱落した症例は70例(プラセボ群16例、本薬群23例、プロピペリン群31例)であり、主な中止理由は有害事象発現、同意撤回等であった。

主要評価項目は、症状日誌に基づく1週間あたりの合計尿失禁回数とされ、終了時(治療期12週間後又は中止時)における観察期終了時からの変化率(平均値±標準偏差)は、プラセボ群-49.50±57.22%、本薬群-68.24±36.90%であり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された($p < 0.0001$ 、 t 検定:FAS)。また、1週間あたりの合計尿失禁回数の終了時(治療期12週間後又は中止時)における観察期終了時からの変化率(平均値±標準偏差)は、PPSにおいて、プロピペリン群-73.08±43.15%、本薬群-68.54±36.58%であり、変化率の群間差(本薬群-プロピペリン群)は4.54(95%信頼区間:-1.98~11.06)%であり、変化率の群間差の95%信頼区間の上限値が非劣性の許容限界値14.5%を下回ったことからプロピペリン群に対する本薬群の非劣性が検証されたと判断された。

安全性解析対象のうち、有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群で99/145例(68.3%)、本薬群で234/321例(72.9%)、プロピペリン群で250/306例(81.7%)に認められた。死亡例が本薬群で1例認められ(65歳女性、胸部大動脈瘤破裂による左胸腔内出血)、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で3例(膀胱腫瘍、乳癌、腸閉塞各1例)、本薬群で5例(脳梗塞2例、椎間板ヘルニアの悪化、気管支肺炎及び肺炎各1例)、プロピペリン群で1例(圧迫骨折)であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのはプラセボ群の腸閉塞の1例であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群38/145例(26.2%)、本薬群130/321例(40.5%)、プロピペリン群156/306例(51.0%)に認められた。その主な事象は、口渇(プラセボ群14例(9.7%)、本薬群87例(27.1%)、プロピペリン群112例(36.6%))、便秘(プラセボ群7例(4.8%)、本薬群30例(9.3%)、プロピペリン群35例(11.4%))であった。臨床検査値異常のうち、グレード3であった症例は本薬群で2例、プロピペリン群で1例あった。本薬群のうち、血中カリウム増加1例は、治験薬との因果関係は「関係ないともいえない」とされた。本薬群の白血球減少1例、プロピペリン群の血中カリウム増加1例はともに治験薬との因果関係は「関係なし」とされた。

本薬群で心電図異常に関する有害事象が2例(上室性期外収縮及び心電図T波逆転各1例)認めら

れた。治験薬との因果関係は、上室性期外収縮は「関連ないともいえない」、心電図 T 波逆転は、「関連なし」と判断された。

(4) 長期投与試験 (試験番号 ONO-8025-07、添付資料番号 5.3.5.1 #47 (初回申請時)、実施期間 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日、参考資料)

過活動膀胱患者 (目標症例数: 400 例以上) を対象に、本薬の長期投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬 0.2mg/日 (0.1mg 錠×2 回) が朝食後及び夕食後に経口投与された。観察期は 2 週間、治療期は 52 週間とされた。

本試験では観察期終了時において 481 例が登録され、478 例が安全性解析対象集団とされた。このうち、364 例が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、中止・脱落した症例は 105 例であり、主な中止理由は有害事象発現、同意撤回等であった。

有効性について、各治療期における 1 週間あたりの合計尿失禁回数の観察期終了時からの変化率 (平均値±標準偏差) は、治療期 4 週後、12 週後、28 週後、40 週後、52 週後、52 週後又は中止時でそれぞれ -48.58 ± 57.08 、 -55.92 ± 72.52 、 -70.83 ± 50.56 、 -81.30 ± 40.74 、 -83.59 ± 35.54 、 $-83.51 \pm 35.48\%$ であり、1 日あたりの平均排尿回数の観察期終了時からの変化量 (判定時-観察期終了時、平均値±標準偏差) は、治療期 4 週後、12 週後、28 週後、40 週後、52 週後、52 週後又は中止時でそれぞれ -1.21 ± 1.84 、 -1.65 ± 2.12 、 -2.05 ± 2.26 、 -2.55 ± 2.31 、 -2.34 ± 2.15 、 -2.35 ± 2.14 回であった。

安全性解析対象のうち、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、432/478 例 (90.4%) に認められた。主な有害事象は、口渇 192/478 例 (40.2%)、鼻咽頭炎 147/478 例 (30.8%)、便秘 69/478 例 (14.4%)、尿中白血球陽性 55/478 例 (11.5%)、頭痛 37/478 例 (7.7%)、膀胱炎 31/478 例 (6.5%)、背部痛 26/478 例 (5.4%)、上気道の炎症 25/478 例 (5.2%)、下痢 24/478 例 (5.0%) であった。死亡例が 1 例、493 番、81 歳の男性で投与 94 日後に自宅の浴室で死亡し、死因は虚血性心不全とされ、因果関係は否定された。重篤な有害事象は 35 例 41 件に認められ、このうち因果関係が否定できない重篤な有害事象は右眼急性緑内障の 1 件であった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、口渇 164/478 例 (34.3%)、便秘 43/478 例 (9.0%) であった。心電図において、治療期 12 週後、28 週後、52 週後、52 週後又は中止時のいずれにおいても、QTc の平均値は延長しなかった。いずれかの評価時期で 60msec 以上延長した症例が 6 例認められたが、QTc の最大値は 478.6msec であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

本薬は、「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」を効能・効果として 2007 年 4 月に承認された。初回申請時に提出された臨床試験においては、本薬 0.2mg/日投与の有効性は示されており、第Ⅲ相比較試験ではプラセボに対する優越性及び対照薬であるプロピペリンに対する非劣性は確認されていたが、点推定値では各評価項目において対照薬のプロピペリンのほうが良好な成績であった。また、第Ⅱ相試験においては、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が認められていたが、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無い可能性もあって考えられた。したがって、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患者には、本薬が増量投与されることが十分予想されることから、本薬を増量投与した際の有効性及び安全性を検討することが必要と判断した。

以上を踏まえ、申請者は、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臨床試験（増量長期投与試験）を製造販売後に治験として実施した。当該試験は、過活動膀胱患者に対して、本薬 0.2mg/日を 12 週間投与したのち、増量基準により効果不十分と判断された症例は 0.4mg/日に増量する、非盲検非対照デザインで実施された。

機構は、本薬の既承認用量である 0.2mg/日から 0.4mg/日への増量時の有効性及び安全性の検討のためには、本来であれば、0.2mg/日投与において効果不十分の被験者を 0.4mg/日増量群及び 0.2mg/日継続群に無作為化した上で有効性及び安全性を群間で比較して評価すべきであったと考える。しかしながら、本申請に際して新たに実施された増量長期投与試験では、既承認用量である 0.2mg/日投与では効果不十分と判断された全ての被験者で本薬が増量されたことから、0.4mg/日増量投与に対する適切な比較対照群が設定されておらず、本薬の有効性に関する増量効果を時期効果等を分離して厳密に評価することは困難であると判断した。そのため、本薬 0.4mg/日の有効性及び増量効果について、増量長期投与試験の成績に加えて、その他の臨床試験成績も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は次のとおり説明した。

1) 0.4mg/日の有効性について

後期第Ⅱ相試験における有効性の主な結果は表 3 のとおりであった。

表 3 有効性成績の要約（後期第Ⅱ相試験）

	投与群 (mg/日)	観察期終了時 (実測値)		治療期終了時				最大対比法 対比 (4 群) p 値 ²⁾	Dunnnett 検定 p 値 ³⁾
				実測値		変化率 又は変化量 ¹⁾			
		n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD		
1 週間 あたりの合計 尿失禁 回数	P 群	95	18.18±17.65	94	9.71±17.46	94	-42.86±70.17	(-3, 1, 1, 1) p<0.0001*	—
	0.1mg/日群	91	15.73±10.81	91	5.80±10.45	91	-59.81±61.48	(-5, -1, 3, 3) p<0.0001*	p=0.0906
	0.2mg/日群	93	15.76±14.33	93	4.89±8.13	93	-71.61±43.95	(-3, -1, 1, 3) p<0.0001*	p=0.0010*
	0.5mg/日群	76	17.64±16.11	76	3.61±9.26	76	-82.19±28.68	—	p<0.0001*
1 週間 あたりの合計 切迫性 尿失禁 回数	P 群	93	15.99±16.87	92	8.28±15.27	92	-18.94±272.76	(-3, 1, 1, 1) p=0.0010*	—
	0.1mg/日群	88	14.00±10.73	88	4.79±8.71	88	-57.07±72.88	(-5, -1, 3, 3) p=0.0006*	p=0.2287
	0.2mg/日群	92	14.52±14.29	92	3.80±6.40	92	-75.67±41.11	(-3, -1, 1, 3) p=0.0052*	p=0.0335*
	0.5mg/日群	76	15.59±16.17	76	3.31±9.20	76	-74.20±93.45	—	p=0.0541
1 日 あたりの 平均排 尿回数	P 群	95	11.42±2.79	94	10.34±2.82	94	-1.07±1.93	(-3, 1, 1, 1) p=0.0014*	—
	0.1mg/日群	90	11.76±2.56	90	10.05±2.37	90	-1.72±2.11	(-5, -1, 3, 3) p=0.0014*	p=0.0791
	0.2mg/日群	93	11.18±2.48	93	9.59±2.49	93	-1.59±1.89	(-3, -1, 1, 3) p=0.0003*	p=0.1920
	0.5mg/日群	76	12.79±3.51	76	10.45±2.92	76	-2.33±2.20	—	p=0.0002*

	投与群 (mg/日)	観察期終了時 (実測値)		治療期終了時				最大対比法	Dunnett 検定
				実測値		変化率 又は変化量 ¹⁾			
		n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD	対比 (4群) p値 ²⁾	p値 ³⁾
1日あたりの尿意切迫感の平均回数	P群	95	4.86±3.72	94	2.84±3.54	94	-38.12±62.58	(-3, 1, 1, 1) p=0.0008*	-
	0.1mg/日群	91	4.77±2.95	91	2.16±2.92	91	-60.29±43.51	(-5, -1, 3, 3) p=0.0026*	p=0.0079*
	0.2mg/日群	93	4.40±3.13	93	1.85±2.51	93	-57.37±53.28	(-3, -1, 1, 3) p=0.0047*	p=0.0246*
	0.5mg/日群	76	5.83±4.58	76	2.43±3.36	76	-62.31±32.64	-	p=0.0053*
平均1回排尿量	P群	89	156.51±66.21	90	156.42±59.99	86	2.29±42.70	(-3, 1, 1, 1) p=0.0048*	-
	0.1mg/日群	89	137.50±46.45	89	151.56±54.10	89	14.06±37.50	(-5, -1, 3, 3) p=0.0051*	p=0.1367
	0.2mg/日群	89	143.49±52.06	90	152.95±58.40	86	9.89±37.64	(-3, -1, 1, 3) p=0.0009*	p=0.4653
	0.5mg/日群	75	142.15±56.38	75	168.26±65.53	75	26.11±43.79	-	p=0.0006*

P群：プラセボ群、SD：標準偏差

¹⁾1週間あたりの合計尿失禁回数、1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数、1日あたりの尿意切迫感の平均回数は、観察期終了時からの変化率(%)。1日あたりの平均排尿回数、平均1回排尿量は、観察期終了時からの変化量。

²⁾Permutation法により多重性を調整したp値(片側検定、p値が0.025未満であった場合、*を付した)

³⁾プラセボ群と本薬の各用量群との対比較(両側検定、p値が0.05未満であった場合、*を付した)

いずれの評価項目においても実薬群はプラセボ群と比較して改善する傾向がみられており、主要評価項目である1週間あたりの合計尿失禁回数、副次評価項目である1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数及び1日あたりの尿意切迫感の平均回数においては、0.2mg/日群とプラセボとの間に有意差が認められた。また、1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数を除く全ての評価項目において、0.5mg/日群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

さらに、有効性の各評価項目の結果と投与量との関係について、単回帰分析による検討を実施したところ、いずれの評価項目においても、本薬の投与量の増加に伴い症状が改善する傾向が示唆された。よって、各評価項目において本薬の用量反応性は認められるものと判断し、また、0.4mg/日の有効性は0.2mg/日の有効性を上回るものと考えた。

なお、1日あたりの平均排尿回数については、観察期終了時の値に投与群間で偏りが認められているため、観察期終了時の1日あたりの平均排尿回数を共変量とした調整解析を行ったところ、投与群間に用量反応性が認められ、また、各実薬群とプラセボとの間に有意差が認められた。

以上を踏まえ、本薬0.5mg/日までの用量の範囲では、有効性に関する用量反応性が期待できることから、本薬0.4mg/日の有効性が本薬0.2mg/日に劣ることはないと考えられた。

2) 増量効果について

増量長期投与試験において本薬を増量された患者は、増量されなかった患者に比べ、投与前の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重い患者であったが、いずれの症状も増量後の早期に改善が認められた。また、増量1年後の最終評価時までその改善効果が維持され、最終評価時の切迫性尿失禁回数、排尿回数及び尿意切迫感の回数の投与前値からの変化(変化率又は変化量)は、0.4mg/日増量群でそれぞれ-77.85±50.49%、-2.11±2.06回、-65.62±38.69%、0.2mg/日継続群でそれぞれ-88.14±62.71%、-1.91±1.75回、-68.67±67.77%であり、0.4mg/日増量群では

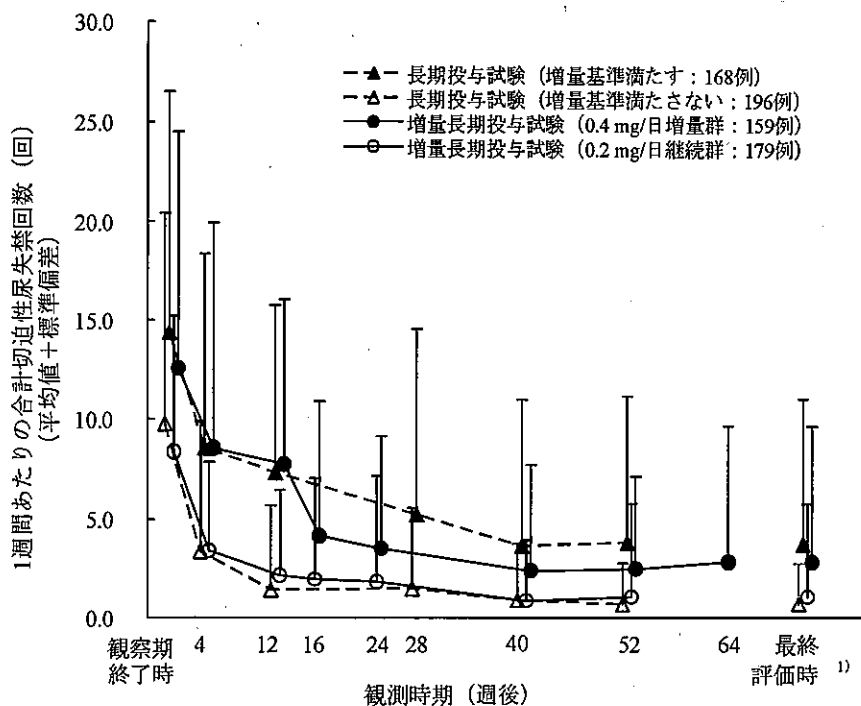
0.4mg/日に増量することで、0.2mg/日継続群と同程度まで改善効果が認められた。また、0.4mg/日に増量することで過活動膀胱の諸症状が正常化した患者の割合も増加し、特に切迫性尿失禁では、増量前に切迫性尿失禁が消失していた患者の割合が9.4% (15/159例)であったのに対し、増量4週後には39.2% (62/158例)、最終評価時点では62.9% (100/159例)となり、増量により臨床的に意義のある改善効果が得られたと考える。

次に、増量長期投与試験における増量例の成績と、本薬0.2mg/日の固定用量が投与された長期投与試験 (ONO-8025-07) において増量長期投与試験の増量基準に合致していた部分集団の成績を比較することにより、本薬の増量効果を検討することとした。

両試験に組み入れられた被験者集団間で性別、年齢、体重、罹病歴等の人口統計学的データに大きな違いはなかった。試験間の評価時期が全ての時点では一致していないことから、近接する評価時期の成績で比較検討した。

増量長期投与試験の有効性評価項目である、1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数について、両試験における回数の推移は下図のとおりであった。0.4mg/日増量群における合計切迫性尿失禁回数の推移については、観察期終了時の実測値が 12.56 ± 11.96 回、増量前の治療期12週後の実測値が 7.76 ± 8.32 回 (観察期終了時に比し $-21.90 \pm 94.05\%$ の変化)であるのに対し、0.4mg/日に増量することにより、治療期16週後 (増量4週後) の実測値は 4.17 ± 6.74 回 (観察期終了時に比し $-67.40 \pm 42.05\%$ の変化)と更なる改善を認めた。以降、合計切迫性尿失禁回数の減少効果は持続し、治療期24週後 (増量12週後) の実測値が 3.53 ± 5.63 回 (観察期終了時に比し $-71.12 \pm 41.93\%$ の変化)、治療期64週後 (増量52週後) 又は中止時の実測値が 2.84 ± 6.83 回 (観察期終了時に比し -77.85 ± 50.49 の変化)であり、0.2mg/日継続群と同程度の改善効果を示した。一方、長期投与試験において増量長期投与試験の増量基準に合致していた部分集団における合計切迫性尿失禁回数の推移については、観察期終了時の実測値が 14.35 ± 12.16 回、治療期12週後の実測値が 7.34 ± 8.43 回 (観察期終了時に比し $-29.65 \pm 86.70\%$ の変化)、治療期28週後の実測値が 5.23 ± 9.35 回 (観察期終了時に比し $-59.13 \pm 63.41\%$ の変化)、治療期52週後又は中止時の実測値が 3.77 ± 7.27 回 (観察期終了時に比し $-73.39 \pm 49.63\%$ の変化)であった。以上より、増量長期投与試験における0.4mg/日増量群の増量後の有効性の推移は、長期投与試験において増量長期投与試験の増量基準に合致していた部分集団における有効性を上回ることが示唆された。

増量長期投与試験の0.4mg/日増量群における切迫性尿失禁の正常化率 (1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数が0回となった症例の割合) は、増量前の治療期12週後が9.4% (15/159例)であるのに対し、0.4mg/日に増量することにより、更なる正常化率の増加が認められ、治療期16週後 (増量4週後) が39.2% (62/158例)、治療期24週後 (増量12週後) が44.9% (71/158例)、治療期64週後 (増量52週後) 又は中止時の正常化率は62.9% (100/159例)であった。一方、長期投与試験において増量長期投与試験の増量基準に合致していた部分集団における切迫性尿失禁の正常化率は、治療期12週後が0% (0/168例)、治療期28週後が28.8% (47/163例)、治療期52週後又は中止時が48.5% (81/167例)であった。以上より、増量長期投与試験における0.4mg/日増量群の増量後の有効性の推移は、長期投与試験において増量長期投与試験の増量基準に合致していた部分集団における有効性を上回ることが示唆された。



1) 治療期52週後または中止時 (長期投与試験)
 0.2 mg/日継続群: 治療期2週後または中止時 (増量長期投与試験)
 0.4 mg/日増量群: 治療期4週後または中止時 (増量長期投与試験)

図 増量長期投与試験と長期投与試験の部分集団*の比較
 (1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数)

*長期投与試験の部分集団

増量長期投与試験の増量基準を満たす集団:

投与12週後の来院時において、いずれの症状も下記を満たさない集団

- ・1日あたりの尿意切迫感の平均回数: 0回
- ・1日あたりの平均排尿回数: 8回未満
- ・1週間あたりの合計切迫性尿失禁の回数: 0回

ただし、投与12週後の来院時まで中等度以上の副作用が発現した症例は除外する。

増量長期投与試験の増量基準を満たさない集団:

投与12週後の来院時において、下記のいずれかを満たす集団

- ・1日あたりの尿意切迫感の平均回数: 0回
- ・1日あたりの平均排尿回数: 8回未満
- ・1週間あたりの合計切迫性尿失禁の回数: 0回
- ・投与12週後の来院時まで中等度以上の副作用が発現した症例

その他、1週間あたりの合計尿失禁回数、1日あたりの平均排尿回数及び尿意切迫感の平均回数、平均1回排尿量のいずれにおいても、増量長期投与試験の増量例は、長期投与試験において増量長期投与試験の増量基準を満たしていた部分集団と比較して症状が速やかに改善する傾向がみられ、正常化した症例割合も多くなっていた。

以上、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についても、0.4mg/日増量群の増量後の有効性の推移は、長期投与試験において増量長期投与試験の増量基準に合致していた部分集団の有効性を上回ることが示唆され、本薬0.2mg/日から0.4mg/日の増量効果を支持する結果であった。本薬0.2mg/日で効果不十分である患者において本薬0.4mg/日へ増量することにより、早期に更なる治療効果を期待できることを踏まえると、本薬0.4mg/日の投与は過活動膀胱の諸症状が重い患者に対する新たな治療機会を提供できるものと考えられる。

機構は、次のように考える。

本申請にあたり実施された増量長期投与試験は、本薬 0.2mg/日投与に対する 0.4mg/日投与の有効性に関する増量効果を厳密に評価可能な試験デザインではなかった。一方で、後期第Ⅱ相試験の結果から、有効性の各評価項目で実薬投与群の成績はプラセボ群の成績を上回っていたこと、及び、後期第Ⅱ相試験における用量反応関係を踏まえると、0.2mg/日と 0.5mg/日のあいだに位置する 0.4mg/日は、0.2mg/日と比較してより症状改善効果が期待できる用量であることが推察される。さらに、増量長期投与試験における増量例と、長期投与試験において増量長期投与試験の増量基準に合致していた部分集団との比較において、増量長期投与試験の増量例ではより速やかな症状の改善が認められており、症状が正常化した症例割合も高くなっていた。以上を総合的に勘案し、本薬 0.2mg/日投与において効果不十分かつ安全性に問題が無い場合に、本薬を 0.4mg/日に増量することは治療選択肢のひとつとして有用性が認められると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論を行いたい。

(2) 安全性について

機構は、安全性の評価にあたっては、0.2mg/日投与時の情報が一定量得られていることから、増量長期投与試験における 0.4mg/日に増量した際の安全性について、0.2mg/日で投与継続した際と比較して検討することとし、以下の検討を行った。その結果、0.4mg/日投与時の忍容性は認められるものと判断した。ただし、抗コリン作用による有害事象の発現率は用量依存的に認められていたことを踏まえ、増量にあたっては、0.2mg/日投与で効果不十分かつ安全性に問題がない症例において増量を検討すること、増量後に有害事象の発現や増悪を認めた際には中止や減量を考慮することが徹底されるべきと考える。

1) 有害事象の発現状況及び頻度の高い副作用について

増量長期投与試験における有害事象の発現状況は表 4 のとおりであり、0.4mg/日増量群で副作用発現割合は高くなっていた。また、重篤な有害事象の発現例は同程度であった。

表 4 有害事象の要約 (増量長期投与試験、安全性解析対象集団)

投与群	0.2mg/日継続群 (253例)	0.4mg/日増量群 (182例)
	発現例数 (発現率)	発現例数 (発現率)
有害事象発現例	203例 (80.2%)	164例 (90.1%)
重篤な有害事象発現例	8例 (3.2%)	8例 (4.4%)
有害事象による投与中止例	28例 (11.1%)	6例 (3.3%)
有害事象による減量例	0例 (0%)	10例 (5.5%)
副作用発現例	101例 (39.9%)	114例 (62.6%)
重篤な副作用発現例	0例 (0%)	0例 (0%)
副作用による投与中止例	16例 (6.3%)	4例 (2.2%)
副作用による減量例	0例 (0%)	8例 (4.4%)
死亡例	0例 (0%)	0例 (0%)

頻度の高い副作用は口内乾燥及び便秘であり、いずれも抗コリン作用の有害事象である。口内乾燥及び便秘の有害事象の発現状況について、重症度の内訳は表 5 のとおりであり、いずれも 0.4mg/日で発現頻度が高いものの、中等度及び重度の発現率は低く同程度であった。

表 5 口内乾燥及び便秘の有害事象発現状況

	口内乾燥		便秘	
	0.2mg/日継続群 (253 例)	0.4mg/日増量群 (182 例)	0.2mg/日継続群 (253 例)	0.4mg/日増量群 (182 例)
軽度	60 例 (23.7%)	91 例 (50.0%)	29 例 (11.5%)	34 例 (18.7%)
中等度	10 例 (4.0%)	7 例 (3.8%)	1 例 (0.4%)	3 例 (1.6%)
高度	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)

有害事象により投与を中止した症例（有害事象による同意撤回を含む）は全症例で 7.8%（34/435 例）であり、0.2mg/日継続群は 11.1%（28/253 例）、0.4mg/日増量群は 3.3%（6/182 例）であった。そのうち、副作用により投与を中止した症例は全症例で 4.6%（20/435 例）であり、0.2mg/日継続群は 6.3%（16/253 例）、0.4mg/日増量群は 2.2%（4/182 例）であった。投与中止の原因となった有害事象のうち比較的発現頻度が高かった事象（全症例での発現率が 0.5%以上）は、口内乾燥 1.4%（0.2mg/日継続群 1.6%、0.4mg/日増量群 1.1%）、便秘 0.9%（0.2mg/日継続群 1.6%、0.4mg/日増量群 0%）、残尿量 0.7%（0.2mg/日継続群 1.2%、0.4mg/日増量群 0%）であった。減量の原因となった有害事象の発現率は、0.4mg/日増量群 5.5%（10/182 例）であった。減量の原因となった有害事象のうち最も発現頻度の高かった有害事象は口内乾燥 2.7%（5/182 例）であった。投与中止及び減量の原因となった有害事象は抗コリン作用に基づくと考えられるものが多かった。これら有害事象は治験薬の投与中止や減量、経過観察あるいは薬剤処置により、いずれの事象も消失又は軽快が確認されている。なお、抗コリン薬で懸念される副作用として排尿筋の弛緩作用による排尿困難や尿閉があるが、増量長期投与試験では、高度な排尿困難や尿閉の発現は認められなかった。

機構は、0.4mg/日投与により抗コリン作用の有害事象の発現頻度は上昇するものの、休薬や減量により対応可能であること、臨床的に問題になるような新たな副作用は特に認められておらず、重篤な有害事象の発現頻度が特に高まることもないことを確認した。なお、尿閉及び排尿困難については、申請者は、添付文書において、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患があることに留意し、除外診断を実施すること、及び、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ことについて注意喚起を行っている。

2) 心電図異常について

増量長期投与試験において、心電図に関連する異常変動は 0.4mg/日増量群において 4 例 7 件（心室性期外収縮 2 件、不整脈、洞性徐脈、心房細動、心電図 T 波逆転及び上室性期外収縮各 1 件）、0.2mg/日継続群において 2 例 3 件（不整脈 2 件、心室性期外収縮 1 件）認められ、その程度はいずれも軽度であった。なお、いずれの事象も経過観察あるいは治験薬の投与中止により消失又は軽快した。QTc の変化量について、0.4mg/日増量群、0.2mg/日継続群のいずれの評価時期においても有意な QTc の延長は認められなかった。QTc の変化量のカテゴリー別頻度において、時期ごとの症例の割合に大きな差異はなかった。最終評価時の QTc の変化量が 60msec を超えた症例は 0.4mg/日増量群で 0.6%（1/180 例）認められ、0.2mg/日継続群では認められなかった。30msec 超 60msec 以下の症例は 0.4mg/日増量群で 5.6%（10/180 例）、0.2mg/日継続群で 9.4%（21/223 例）認められた。QTc の実測値のカテゴリー別頻度において、480msec 超 500msec 以下の症例は 0.4mg/日増量群の治療期 16 週後で 1 例に認められたが、時期ごとの症例の割合に大きな差異はなく、治療期 64 週後までに 500msec を超えた症例はなか

った。0.4mg/日増量群の治療期 24 週後において、最高血漿中濃度到達時間付近となる投与 2 時間後に QTc の測定を実施したが、QTc の実測値及び変化量のカテゴリ解析の結果、他の評価時期と同様に臨床上問題となる QTc の変化は認められなかった。

機構は、QTc の変化も含め、0.4mg/日への増量により心電図異常のリスクが特に高まるものではないとの申請者の説明を了承した。

3) 認知機能への影響について

機構は、本薬及び本薬を含む抗コリン作用を有する薬剤と認知症或いは認知機能障害の悪化との関連について、前回承認後の新たな知見があれば説明するよう申請者に求め、申請者は次のように説明した。

本薬の推定使用患者数は年間 1 万人であり、第 4 回安全性定期報告（報告期限日：2009 年 4 月 17 日）までに、使用成績調査では 1,543 例、認知症が疑われる患者を対象とした認知機能への影響を調べる特定使用成績調査では 2 例を収集しているが、『認知症』、あるいは『認知機能障害の悪化』の副作用症例は報告されていない。自発報告では『認知症』（報告事象名：認知症の悪化）が 2 例報告されており、いずれの症例も老年性認知症を合併した症例で本薬服用後に症状が悪化、本薬中止後に回復していたことから、本薬との関連性は否定できない症例であった。今後とも類似情報の収集に努めることとしている。なお、文献・学会情報では『認知症』、あるいは『認知機能障害の悪化』に関する副作用情報は報告されていない。

前回承認以降に発表された、抗コリン作用を有する薬剤と「認知症」或いは「認知機能悪化」との関連に関する文献は 10 報であり、いずれも、本薬の前回承認以前にも報告されているのと同様、高齢者や認知機能障害を有する患者等に抗コリン薬を投与する際の注意喚起であり、臨床報告に関して新たな知見はないと考える。

機構は、前回承認以降、認知機能への影響がさらに懸念されるような情報は得られていないと判断した。新たな知見が得られた際には適切に情報提供される必要はあると考える。

4) 高齢者への投与について

年齢別（高齢者／非高齢者）の有害事象及び副作用の程度別発現率は表 6 のとおりであり、発現した有害事象の内容も含め、特筆すべき差異は認められなかったと申請者は説明している。

表 6 年齢別の有害事象及び副作用の程度別発現率（増量長期投与試験、安全性解析対象）

年齢	程度	有害事象		副作用	
		0.2mg/日継続群	0.4mg/日増量群	0.2mg/日継続群	0.4mg/日増量群
65 歳未満	軽度	120/179 例 (67.0%)	88/118 例 (74.6%)	57/179 例 (31.8%)	61/118 例 (51.7%)
	中等度	21/179 例 (11.7%)	15/118 例 (12.7%)	9/179 例 (5.0%)	8/118 例 (6.8%)
	高度	1/179 例 (0.6%)	2/118 例 (1.7%)	0/179 例 (0%)	1/118 例 (0.8%)
65 歳以上	軽度	52/74 例 (70.3%)	47/64 例 (73.4%)	30/74 例 (40.5%)	40/64 例 (62.5%)
	中等度	9/74 例 (12.2%)	10/64 例 (15.6%)	5/74 例 (6.8%)	4/64 例 (6.3%)
	高度	0/74 例 (0%)	2/64 例 (3.1%)	0/74 例 (0%)	0/64 例 (0%)

5) 肝機能障害及び腎機能障害患者について

増量長期投与試験においては、軽度の肝機能障害を有する患者が 41 例組み入れられ、うち 21 例が 0.2mg/日継続群に、20 例が 0.4mg/日増量群に移行した。また、腎機能障害については、軽度の腎機能

障害の患者が 39 例組み入れられ、うち 19 例が 0.2mg/日継続群に、20 例が 0.4mg/日増量群に移行し、また、中等度の腎機能障害の患者が 3 例組み入れられ、うち 2 例が 0.2mg/日継続群に、1 例が 0.4mg/日増量群に移行した。いずれも、肝機能障害あるいは腎機能障害のない患者と比較して、有害事象の発現状況に差異は認められなかったと申請者は説明している。

申請者は、添付文書案において、中等度以上の肝機能障害及び重度の腎機能障害のある患者における 0.4mg/日の投与経験がなく、これまで安全性が確認されている血漿中薬物濃度の範囲を超える可能性は否定できないことから、これらの患者においては 1 回 0.1mg を 1 日 2 回投与とすべき旨を記載している。

機構は、申請者の対応は受け入れ可能と考える。

(3) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の検討を行った結果、安全性に留意して増量の判断がなされる必要はあるものの、本薬 0.2mg/日投与で効果不十分かつ安全性に問題がない場合に 0.4mg/日に増量した際の有効性及び安全性は示されていると判断している。したがって、本薬の用法・用量を以下のとおり変更することが適切と判断した。

「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。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2mg、1 日 0.4mg まで増量できる。」

また、0.4mg/日で投与を開始した際の有効性及び安全性の情報は得られていないことから、0.2mg/日投与で効果不十分かつ安全性に問題がない場合に 0.4mg/日への増量を検討すべきである旨を添付文書において情報提供すべきであると判断した。

(4) 製造販売後について

申請者は、自発報告症例により製造販売後の安全性の評価は可能であるとして、今般の一部変更承認申請にかかる製造販売後調査を不要とし、調査計画案を提出していない。機構は、増量を必要とした症例割合が比較的高く、0.4mg/日に増量されて投与される症例が相当数想定されること、増量により発現頻度が上昇した有害事象も認められていること等も踏まえ、使用実態下における増量時の有効性及び安全性の情報収集は必要であり、製造販売後調査は実施すべきと判断している。

製造販売後調査の要否、及び実施内容の詳細については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

III. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、次のように判断した。有効性について、今回提出された増量長期投与試験を含む臨床データパッケージにより、本薬 0.2mg/日で効果不十分時の本薬 0.4mg/日への増量効果は示されたと考える。また、安全性について、本薬 0.4mg/日の増量で、便秘、口内乾燥等の有害事象の発現頻度の上昇が認められているものの、適切な注意喚起のもと使用すれば大きな問題はないと考える。したがって、本薬 0.4mg/日の過活動膀胱における有用性は期待でき、臨床的意義はあるものと判断する。なお、本薬 0.4mg/日への増量に際して必要となる情報提供、製造販売後調査の要否等に関しては、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 11 日

I. 申請品目

[販売名]	①ウリトス錠 0.1mg、②ステープラ錠 0.1mg
[一般名]	イミダフェナシン
[申請者]	①杏林製薬株式会社、②小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 24 日
[特記事項]	なし

II. 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。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1. 有効性について

専門協議において、本薬 0.2mg/日で効果不十分で、かつ、安全性に問題がない患者における、本薬 0.4mg/日に増量することの有効性について議論を行った。専門委員より、難治性過活動膀胱の治療においては、治療薬の増量を要する症例が存在するが、用量調節可能な類薬に比して、本薬の既承認用量では増量の選択肢がなく、副作用は比較的軽度であることを考慮すると本薬 0.4mg/日への増量を検討したことは妥当であったとの意見、増量長期投与試験は増量効果を厳密に評価するための臨床試験としては必ずしも最適な計画ではなかったものの、増量による有効性は、増量長期投与試験における増量例の成績と初回申請時に実施された本薬 0.2mg/日固定用量投与による長期投与試験の部分集団の成績との比較により示されているとの意見等が出された。また、初回申請の審査時に、本薬が増量されて投与される可能性を踏まえ追加実施する試験として申請者より提出された増量長期投与試験の骨子が、概ね妥当な内容と機構により判断されている点について(ウリトス錠 0.1mg 及びステープラ錠 0.1mg 審査報告書(平成 19 年 2 月 8 日発出))は、試験デザインの詳細及び申請データパッケージの構成に関して試験実施前に更なる検討・助言がなされるべきであったが、示された試験成績からは本薬 0.4mg/日への増量の有効性は期待できるとの意見が出された。さらに、専門委員より、増量長期投与試験では比較対照群が設定されておらず本薬 0.2mg/日から 0.4mg/日への増量効果が厳密には検討できないこと、当該試験は非盲検試験であるため増量時のプラセボ効果の推定が困難であること、増量長期投与試験における増量例と初回申請時の長期投与試験における部分集団の比較では最終評価時の成績に差が認められないことから、本薬 0.2mg/日から 0.4mg/日に増量しても必ずしも全ての症例において平均的な有効性の増加は期待できるわけではないと考えられるため、0.2mg/日で効果が不十分かつ増量しても安全性が許容できると考えられる症例においてのみ増量することを厳格に規定すべきとの意見が出された。

以上、本薬 0.2mg/日で効果不十分で、かつ、安全性に問題がない患者において、本薬を 0.4mg/日に増量することは治療選択肢のひとつとして有用性が認められるとの機構の判断は専門委員より支持さ

れた。増量を検討する際の留意事項及び注意喚起の必要性については、「3.用法・用量について」で述べる。

2. 安全性について

機構は、本薬 0.4mg/日投与時の安全性の評価にあたっては、初回申請時までには得られた本薬0.2mg/日投与時の情報に加えて、増量長期投与試験における 0.4mg/日増量例の安全性成績と 0.2mg/日継続例の安全性成績を比較して検討した結果、0.4mg/日投与時の忍容性は認められるものと判断した。ただし、抗コリン作用による便秘、口内乾燥等の有害事象の発現率は用量依存的に高くなっていったことを踏まえ、増量にあたっては、0.2mg/日投与で効果不十分かつ安全性に問題がない症例において増量を検討すること、増量後に有害事象の発現や増悪を認めた際には中止や減量を考慮することが徹底されるべきと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 用法・用量について

申請時用法・用量は「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。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は1回 0.2mg、1日 0.4mg までとする。」(下線部今回追加)とされていたが、「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。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして1回 0.2mg、1日 0.4mg まで増量できる。」と設定することが適切との機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、機構は申請者に上記の通り用法・用量を変更するよう指示し、申請者は用法・用量の変更に同意すると回答したことから、機構は回答を了承した。

また、機構は、本薬 0.4mg/日で投与を開始した際の有効性及び安全性の情報は得られていないことから、0.2mg/日投与で効果不十分かつ安全性に問題がない場合に 0.4mg/日への増量を検討すべきである旨を添付文書において情報提供すべきであると判断した。

専門協議において、0.4mg/日への増量の検討は慎重に行うよう注意喚起が必要との意見等が出され、機構の判断は、専門委員より支持された。専門協議の議論を踏まえ、機構は、申請者に対し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、0.4mg/日で投与を開始した際の有効性及び安全性の情報は得られていないことから、0.2mg/日投与で効果不十分かつ安全性に問題がない場合に 0.4mg/日への増量を検討すべきであるとの内容を記載するよう求めたところ、申請者は当該内容を添付文書に追記する旨回答したことから、機構は申請者の対応を了承した。

4. 製造販売後について

本薬 0.4mg/日に増量時の情報収集するための製造販売後調査を実施すべきとの機構の判断について、増量により発現頻度が上昇した有害事象も認められることから 0.4mg/日増量時の安全性及び有効性の情報収集は必須であり、製造販売後調査は実施すべきであるとの意見、0.4mg/日増量後の初期に発現する有害事象が把握できるような製造販売後調査計画を立案することが望ましいとの意見等が出された。また、増量長期投与試験において脱落例が多かったことも踏まえると、製造販売後においても増量に伴って副作用の発現割合が高くなることで投与継続等に影響を及ぼす可能性もあり、製造販売後調査において本薬の安全性に関する情報収集を実施することは意義があるとの意見も出された。

機構は、専門協議における有効性及び用法・用量での議論を踏まえ、使用実態下における増量にかかる判断及び増量時の有効性、増量後に減量あるいは投与中止された症例における減量・中止の理由、他の抗コリン薬への切り替えの有無、及び、長期投与時の安全性及び有効性の情報収集が必要と考える旨説明し、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ申請者に製造販売後調査の実施を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。機構の指摘を踏まえ、本薬 0.4mg/日まで増量可能な診療下における 0.2mg/日使用開始時点からの増量前及び増量時の情報をプロスペクティブに収集することが可能な調査を実施する。現在実施中の本薬の使用実態調査や類薬の使用状況より 0.4mg/日増量症例の比率を 15%と仮定し、0.2mg/日使用開始症例を 2,000 例収集することにより、0.4mg/日増量症例を 300 例収集可能と考える。また、調査項目は、前回実施中の使用成績調査と比較検討できるよう、原則として実施中の使用成績調査での調査項目と同様とするが、増量時点までの 0.2mg/日使用期間、本薬変量理由を追加する。副作用発現状況については、本薬増量後の長期使用に関する安全性を評価するため、増量後観察期間 52 週間とする。なお、0.2mg/日の長期使用の情報は現在実施中の使用成績調査で収集可能であり、増量の対象と考えられる 0.2mg/日使用成績調査の全般改善度「不変」症例の本薬使用期間は 24 週以下が 94.1% (191/203 例)であったことから、本調査における非増量症例の観察期間の目安を 24 週とする。

機構は、申請者の説明を概ね妥当と判断しているが、調査票等を含めた実施内容の詳細については申請者と協議中である。

5. 審査報告 (1) の訂正

- 3 頁 40 行目 塩酸プロピペリン (以下、プロピペリン) 及び塩酸オキシブチニン →
プロピペリン塩酸塩 (以下、プロピペリン) 及びオキシブチニン塩酸塩
- 4 頁 27 行目 女性 684 例 → 女性 684 例
- 9 頁 4～5 行目 有害事象により投与を中止した症例 → 投与中止の原因となった有害事象発現症例
- 9 頁 10 行目 ONO8025-06 → ONO-8025-06
- 9 頁 19 行目 中止・脱落した症例は 42 例 → 中止・脱落した症例は 45 例
- 10 頁 4 行目 ONO8025-08 → ONO-8025-08
- 12 頁 9 行目 全ての被験者 → 被験者
- 16 頁 表 4 有害事象による投与中止例 → 投与中止の原因となった有害事象発現例
- 16 頁 表 4 副作用による投与中止例 → 投与中止の原因となった副作用発現例
- 17 頁 8 行目 有害事象により投与を中止した症例 → 投与中止の原因となった有害事象発現症例
- 17 頁 10 行目 副作用により投与を中止した症例 → 投与中止の原因となった副作用発現症例
- 17 頁 14 行目 (0.2mg/日継続群 1.2%、0.4mg/日増量群 0%)であった。 → (0.2mg/日継続群 1.2%、0.4mg/日増量群 0%)、腹部不快感 0.5% (0.2mg/日継続群 0.8%、0.4mg/日増量群 0%)であった。

なお、本訂正によって、審査報告 (1) における評価には影響しない。

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、特に問題は認められなかったことから、提出された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機構は判断した。

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(5.3.5.2#4)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において症例報告書と原資料との不整合(併用薬の未記載、尿沈査測定結果の不整合)が、治験依頼者においては当該事項について把握されておらず、手順書に従った適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況が認められたものの、提出された承認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機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり承認して差し支えないと判断した。なお、本申請品目は、新用量医薬品に該当し、再審査期間は既承認効能の再審査期間(平成19年4月18日から8年間)終了までの残余期間とすることが適当であると判断する。

【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。
効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして1回0.2mg、1日0.4mgまで増量できる。

(下線部今回追加)