

## 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. バップフォー錠10 2. バップフォー錠20 3. バップフォー細粒2%
[一般名]	プロピペリン塩酸塩
[申請者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 26 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. 1錠中プロピペリン塩酸塩を 10mg 含有するフィルムコーティング錠 2. 1錠中プロピペリン塩酸塩を 20mg 含有するフィルムコーティング錠 3. 1g 中プロピペリン塩酸塩を 20mg 含有する細粒剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[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. バップフォー錠10  
2. バップフォー錠20  
3. バップフォー細粒2%

[一 般 名] プロピペリン塩酸塩

[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 2 月 26 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)

[審査結果]

提出された資料から、プロピペリン塩酸塩（以下、本薬）の過活動膀胱に関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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本薬は、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] ・下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁  
神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）  
・過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁  
(下線部今回追加)

[用法・用量] 通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。

## 審査報告 (1)

平成 21 年 10 月 14 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	1. バップフォー錠10 2. バップフォー錠20 3. バップフォー細粒2%
〔一般名〕	プロピペリン塩酸塩
〔申請者〕	大鵬薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 2 月 26 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. 1 錠中プロピペリン塩酸塩を 10mg 含有するフィルムコーティング錠 2. 1 錠中プロピペリン塩酸塩を 20mg 含有するフィルムコーティング錠 3. 1g 中プロピペリン塩酸塩を 20mg 含有する細粒剤
〔申請時効能・効果〕	① <u>下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁</u> 神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態 (慢性膀胱炎、慢性前立腺炎) ② <u>過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁</u> (下線部今回追加)
〔申請時用法・用量〕	① <u>通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 40mg までとする。</u> ② <u>通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、最高投与量として 20mg を 1 日 2 回までとする。</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

プロピペリン塩酸塩 (以下、本薬) は、1962 年に Klosa J により合成された平滑筋直接作用及び抗コリン作用を有する N-メチルヒドロキシピペリジンを含むベンジル酸エステル誘導体である。本薬は、1970 年にドイツにてフォルクスアイグナー・ベトリーブ・アポゲファ社 (現、アポゲファ社: APOGEPHA Arzneimittel GmbH) により医薬品としての開発が開始され、1981 年 10 月に頻尿・尿失禁改善剤として承認されて以来、2009 年 9 月現在、欧州を中心として 29 カ国で承認されている。

本邦では、大鵬薬品工業株式会社により 1985 年から臨床試験が開始され、1993 年 4 月に「神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態 (慢性膀胱炎、慢性前立腺炎) における頻尿、尿失

禁」の効能・効果で承認されており、2003年3月には再審査が終了している。

当初承認された本薬の適応症である神経因性膀胱や不安定膀胱は、尿流動態検査において蓄尿期に排尿筋の不随意的収縮の有無を確認することで診断される。近年、排尿障害の診断において、症状と排尿筋の不随意収縮の検査所見が必ずしも一致せず、検査自体も侵襲的であることから、過活動膀胱（overactive bladder、以下、OAB）の概念が提唱され（Urol 50: 1-3, 1997）、国際禁制学会の用語標準化委員会にて編集された The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function（下部尿路機能に関する用語基準、Neurourol Urodyn 21: 167-178, 2002）に疾患の定義が記載された。国内では、過活動膀胱診療ガイドライン（改訂ダイジェスト版 日本排尿機能学会過活動膀胱診断ガイドライン作成委員会 2008）において「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿、夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義され、問診、質問票及び排尿日誌等の自覚症状に基づいて診断するとされている。また、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成18年6月28日付薬食審査発第0628001号）が公表されている。

このような状況を踏まえ、今般 OAB に関する効能追加のための承認事項一部変更承認申請がなされた。本申請に当たっては、OAB 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験及び 20mg/日 で効果不十分な OAB 患者を対象に 40mg/日を投与した非盲検非対照試験が実施された。

なお、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」を効能・効果とする酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシン及びイミダフェナシンがある。

## 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。

#### <審査の概要>

「神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）における頻尿、尿失禁」を効能・効果とした本薬の初回承認申請時に、ラット及びイヌのシストメトリー、律動的膀胱収縮、骨盤神経刺激による膀胱収縮に対する作用が検討された結果、本薬は平滑筋直接作用及び抗コリン作用を有し、排尿運動抑制効果を示すことが示唆されている。機構は、OAB に対する本薬の有効性は、既承認効能・効果と同様の薬理作用により有効性が期待されると考えられることから、初回承認申請時に実施された薬理試験の結果から OAB に対する薬理作用は推定可能であり、今般の申請に際し新たな薬理試験を実施しなかったことは理解できると考える。

### (ii) 薬物動態試験成績の概要

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

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) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

###### <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) 臨床薬理の概要

###### <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。

###### <審査の概要>

今般の申請用法・用量において、高用量（40mg/日）投与時は1日2回と用法が規定されているが、申請資料中に1日2回投与時の薬物動態に関する試験成績がなかったことから、機構は、本薬20mg1日2回投与時の薬物動態について示した上で、申請用法・用量の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬20mg1日2回投与時の薬物動態は、既承認時の臨床第I相反復投与試験で検討されている（臨床薬理 21: 567-578, 1990）。本薬20mg1日2回を7日間反復投与した時の投与1、4及び7日目の本薬の未変化体の最高血漿中濃度（以下、 $C_{max}$ ）はそれぞれ67.4±28.2、122.1±8.1及び144.4±35.4ng/mLであった。また、投与開始から24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-24}$ ）は922.5±200.0、1,835.9±315.7及び2,406.7±603.1ng・hr/mL、最終投与後の半減期（ $T_{1/2}$ ）は、25.9±13.6時間であった。本薬20mg単回投与時の結果に基づくシミュレーションと反復投与時の未変化体血漿中濃度実測値がほぼ一致していることから、特に反復投与による薬物動態の変化はなく、半減期から予測される以上の蓄積は認められていない。本薬40mg1日1回投与の薬物動態試験は実施されていないことから20mg1日2回投与の薬物動態データと対比することはできないが、海外における報告（Eur J Clin Pharmacol 64: 1085-1092, 2008）より、本薬の用量依存的な唾液分泌抑制が観察されており、20mg1日2回投与と比べ $C_{max}$ が増加する40mg1日1回投与は、抗コリン作用に基づく副作用が増強されると考えられる。よって、臨床薬理的には、1日用量として40mgを服薬する際には、2分割投与が安全性面で適切と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬20mg1日2回投与時の薬物動態については、既承認時に実施された試験成績を利用することで差し支えないと考えるが、薬物動態と本薬の有効性及び安全性との関係は明確とは言い難いことから、1日に複数回投与することの妥当性を薬物動態の見地から説明することは困難である。用法・用量の妥当性については、「4.臨床に関する資料、(iii)臨床的有効性及び安全性の概要、(4)用法・用量について」の項において引き続き検討する。

##### (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

###### <提出された資料の概略>

本申請に当たって、有効性及び安全性の評価資料として、国内試験2試験の成績が提出された。

(1) 第Ⅲ相比較試験（試験番号 10036020、添付資料番号 5.3.5.1.1、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）

OAB患者を対象として、本薬20mgの有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内58施設にて実施された。主な選択基準として、

観察期終了前7日間の24時間あたりの排尿回数が平均8.0回以上で、①24時間あたりの切迫性尿失禁が平均1.0回以上を有する、もしくは②24時間あたりの尿意切迫感が平均1.0回以上を有する患者、の条件を少なくとも一つ満たす患者、観察期間開始前から12週間以上にわたりOABの症状を有し、同意取得時における年齢が20歳以上の外来患者等が設定された。

本薬群、プラセボ群の用法・用量は、両群ともにプラセボ錠を1日1錠2週間、朝食後に経口投与する観察期の後、選択・除外基準の適格を確認した患者を無作為に割付け、本薬20mg錠もしくはプラセボ錠を1日1錠12週間、朝食後に経口投与することとされた。目標症例数は本登録例として500例、有効性解析対象症例として480例（各群240例）であった。

本治験には665例が観察期に登録され、観察期脱落症例98例を除いた567例（本薬群292例、プラセボ群275例）が本登録され、無作為化された。このうち、本薬群からは同意撤回4例、選択除外基準違反2例、医師の判断により中止及びデータの信頼性に欠ける各1例の計8例、プラセボ群からは選択除外基準違反2例、同意撤回、データの信頼性に欠ける及び有害事象発現の各1例の計5例を除いた554例（本薬群284例、プラセボ群270例）がFull Analysis Set（以下、FAS）とされ、主要な有効性解析対象症例とされた。また、FAS 554例のうち、併用禁止薬15日以上服用の2例を除いた552例（本薬群282例、プラセボ群270例）がPer Protocol Set（以下、PPS）とされた。また本登録された567例のうち、重複登録2例を除いた565例（本薬群291例、プラセボ群274例）が、少なくとも1回治療期用治験薬が投与され、安全性解析対象症例とされた。なお、FASにおいて治療期間中に試験が中止された症例は、本薬群で13例（有害事象2件、治験中止の申し出又は同意撤回11件）、プラセボ群で13例（有害事象1件、治験中止の申し出又は同意撤回12件、医師の判断1件（効果不十分））の計26例であった。

有効性の主要評価項目は、観察期から投与終了時（12週又は中止時）までの24時間あたりの平均排尿回数の変化量とされた。

観察期及び投与終了時における、平均排尿回数（平均値±標準偏差）は、本薬群で11.03±2.16回及び9.17±2.07回、プラセボ群で11.10±2.52回及び9.74±2.42回であった。有効性の主要評価項目とされた、観察期から投与終了時までの平均排尿回数の変化量は、本薬群で-1.86±1.86回、プラセボ群で-1.36±1.67回であり、群間に有意差が認められた（ $p=0.001$ 、 $t$ 検定）。

有効性の副次評価項目の結果は表1のとおりであった。

表1 有効性の副次評価項目の結果（10036020試験、FAS）

		本薬群		プラセボ群	
		観察期	投与終了時	観察期	投与終了時
尿失禁を含めた平均排尿回数（回）	実測値	11.09±2.20	9.19±2.09	11.14±2.53	9.76±2.43
	変化量	-1.91±1.89 (284)		-1.38±1.68 (270)	
	p値*	p=0.001			
平均尿意切迫感回数（回）	実測値	4.33±2.92	1.49±2.13	4.17±3.01	2.18±2.78
	変化量	-2.84±2.52 (284)		-1.99±2.59 (270)	
	p値*	p<0.001			
平均切迫性尿失禁回数（回）	実測値	1.61±1.84	0.43±1.25	1.22±1.05	0.55±1.08
	変化量	-1.18±1.64 (231)		-0.68±1.04 (229)	
	p値*	p<0.001			
平均排尿量（mL/回）	実測値	158.50±50.31	183.98±54.65	161.62±53.41	169.79±57.72
	変化量	25.48±35.62 (284)		8.18±36.33 (270)	
	p値*	p<0.001			

		本薬群		プラセボ群	
		観察期	投与終了時	観察期	投与終了時
平均夜間排尿回数 (回)	実測値	1.30±1.01	1.01±0.97	1.40±1.12	1.15±1.07
	変化量	-0.29±0.61 (269)		-0.25±0.69 (260)	
	p 値*	p=0.471			
過活動膀胱症状質 問票合計スコア	実測値	8.4±2.6	4.7±2.9	8.2±2.3	5.8±3.0
	変化量	-3.7±2.7 (282)		-2.4±2.8 (267)	
	p 値*	p<0.001			
尿意切迫感質問票 (程度) スコア	実測値	1.7±0.6	1.0±0.6	1.6±0.6	1.1±0.6
	変化量	-0.7±0.8 (284)		-0.4±0.8 (269)	
	p 値*	p=0.001			

\*t 検定

\*\*実測値は平均値±標準偏差、変化量は平均値±標準偏差 (症例数)

また、キング健康調査票の領域ごとのスコアについて、観察期から投与終了時までの変化を両群で比較したところ (t 検定)、「生活への影響」、「仕事・家事の制限」、「身体的活動の制限」、「社会的活動の制限」、「心の問題」、「睡眠・活力」及び「重症度評価」では本薬群でプラセボ群に比べよりスコアが低下しており、群間に有意差が認められた。「全般的健康感」及び「個人的な人間関係」でも、本薬群でプラセボ群に比べスコアが低下していたが、有意差は認められなかった。

安全性について、本治験において死亡した症例はなかった。有害事象の発現率は本薬群で 51.2% (149/291 例)、プラセボ群で 40.9% (112/274 例) であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) は、本薬群で 27.5% (80/291 例)、プラセボ群で 9.9% (27/274 例) であった。いずれかの投与群で発現率 5% 以上であった有害事象とその発現率は、本薬群及びプラセボ群それぞれにおいて、口渇 19.9% (58/291 例) 及び 4.7% (13/274 例)、鼻咽頭炎 11.0% (32/291 例) 及び 13.1% (36/274 例)、便秘 6.2% (18/291 例) 及び 2.9% (8/274 例) であった。また、いずれかの投与群で発現率 5% 以上であった副作用とその発現率は、本薬群及びプラセボ群において、口渇 19.6% (57/291 例) 及び 3.6% (10/274 例)、便秘 6.2% (18/291 例) 及び 2.2% (6/274 例) であった。

重篤な有害事象は本薬群で眼内炎、肝機能異常、脳腫瘍、腰椎骨折が各 1 例、プラセボ群で喘息、脳梗塞が各 1 例認められた。また、観察期にはイレウスが 1 例認められた。このうち、本薬群の肝機能異常については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験の中止を要した有害事象とその内訳は、観察期に 1 例 1 件 (イレウス)、治療中に本薬群において 2 例 2 件 (肝機能異常、脳腫瘍各 1 例 1 件)、プラセボ群において 2 例 2 件 (喘息、脳梗塞各 1 例 1 件) であった。いずれの有害事象も重篤な有害事象に該当するものであった。

## (2) 第Ⅲ相高用量試験 (試験番号 10036030、添付資料番号 5.3.5.2.1、実施期間：20 年 月 日～20 年 月 日、評価資料)

OAB 患者を対象として、本薬の高用量 (40mg/日) の有効性及び安全性を確認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 32 施設にて実施された。

主な選択基準として、本薬通常量 (1 日 1 回 20mg 食後経口投与) を 10 週間以上服薬中であり、かつ増量を希望した患者で、観察期終了前 7 日間の 24 時間あたりの排尿回数が平均 8.0 回以上であり、①1 週間あたりの切迫性尿失禁が平均 4.0 回以上、もしくは②1 週間あたりの尿意切迫感が平均 4.0 回以上を有する患者、の条件を少なくとも一つ満たす患者、同意取得時における年齢が 20 歳以上の外来

患者等が設定された。

本治験の用法・用量は、本薬 20mg1 日 1 錠 2 週間、朝食後に経口投与する観察期の後、本薬 20mg 錠を 1 日 2 錠 12 週間、朝食後及び夕食後に経口投与することとされた。目標症例数は本登録例として 40 例、有効性評価対象例として 36 例であった。

本治験には 53 例が観察期に登録され、観察期脱落症例 8 例を除く 45 例が本登録された。このうち、選択除外基準違反の 1 例を除く 44 例が FAS 及び PPS とされ、有効性解析対象症例とされた。また、本登録された 45 例全てが、少なくとも 1 回治療期用治験薬が投与され、安全性解析対象症例とされた。なお、FAS において治療期間中に試験が中止された症例は 3 例（有害事象 1 例、治験中止の申し出又は同意撤回 2 例）であった。

有効性の主要評価項目は、観察期から投与終了時（12 週又は中止時）までの 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量とされた。

観察期及び投与終了時における、平均排尿回数（平均値±標準偏差）は、10.64±2.36 回及び 8.96±1.93 回であった。主要評価項目とされた、観察期から投与終了時までの平均排尿回数の変化量は、-1.68±1.95 回であり、観察期と投与終了時における前後比較では有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、1 標本 t 検定、有意水準：片側 5%）。

有効性の副次的な評価項目は表 2 のとおりであった。

表 2 有効性の副次評価項目についての結果（10036030 試験、FAS）

	観察期	投与終了時	変化量	p 値*
尿意切迫感回数（回）	26.68±22.16 (44)	14.83±16.12 (44)	-11.85±19.45 (44)	$p < 0.001$
切迫性尿失禁回数（回）	9.13±11.48 (31)	3.23±6.26 (31)	-5.90±10.45 (31)	$p = 0.002$
平均排尿量（mL/回）	167.08±48.46 (44)	188.74±58.21 (44)	21.66±34.37 (44)	$p < 0.001$
平均夜間排尿回数（回）	1.74±1.49 (41)	1.21±1.05 (41)	-0.52±0.76 (41)	$p < 0.001$
過活動膀胱症状質問票合計スコア	8.0±3.0 (44)	5.0±2.8 (44)	-3.0±2.9 (44)	$p < 0.001$
尿意切迫感質問票（程度）スコア	1.6±0.5 (44)	1.1±0.7 (44)	-0.5±0.8 (44)	$p < 0.001$

\*1 標本 t 検定（有意水準：片側 5%）

\*\*値は平均値±標準偏差（症例数）

また、観察期と投与終了時におけるキング健康調査票の領域ごとのスコアをそれぞれ前後比較したところ（1 標本 t 検定、有意水準：片側 5%）、「生活への影響」、「仕事・家事の制限」、「身体的活動の制限」、「社会的活動の制限」、「個人的な人間関係」、「心の問題」、「睡眠・活力」及び「重症度評価」では治療期前後でスコアが低下しており、有意差が認められた。

安全性について、本治験において死亡した症例はなかった。発現した有害事象は 60.0%（27/45 例）であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、42.2%（19/45 例）であった。また、発現率 5%以上であった有害事象及び副作用とその発現率は、いずれも口渇 24.4%（11/45 例）、便秘 15.6%（7/45 例）であった。

重篤な有害事象は、結節性紅斑が 1 例 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験の中止を要した有害事象は、結節性紅斑の 1 例 1 件であり、重篤な有害事象に該当するものであった。

## <審査の概要>



#### (1) 過活動膀胱に対する開発の必要性について

申請者は、本申請に至った経緯について次のように説明している。

本薬は、本邦において1993年に「神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）における頻尿、尿失禁」を効能・効果として承認され、排尿障害治療剤として広く使用されている。

排尿障害の診断方法として、従来は下部尿路の機能を調べるための尿流動態検査が重要とされてきたが、症状と排尿筋の不随意収縮の検査所見が必ずしも一致しない点や、また検査自体も侵襲的であるという欠点が指摘されていたことから、OABの概念が提唱され（Urol 50: 1-3, 1997）、国際尿失禁会議や国際禁制学会を通じて定義の普及がなされた。OABの定義は、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁で構成される症状症候群を呈する病的状態であり、国際禁制学会の用語標準化委員会にて編集されたThe Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function（下部尿路機能に関する用語基準、Neurourol Urodyn 21: 167-178, 2002）にOABという用語が新規に加えられた。本邦においても、2003年に日本排尿機能学会より翻訳された当該用語集が公表されるとともに、過活動膀胱診療ガイドライン（第1版 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会 2005）や過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発第0628001号平成18年6月28日）が公表された。2006年4月にはコハク酸ソリフェナシン及び酒石酸トルテロジンが、2007年4月にはイミダフェナシンがOABを適応症として承認され、診断名としてのOABも定着してきた。

OABの必須症状である尿意切迫感には排尿筋の不随意収縮が関与していると考えられ、これは排尿筋過活動そのものであることから、OABの病態は従来の尿流動態検査によって診断された疾患と同じと考えられる。よって、OAB治療薬として抗コリン作用を有する薬剤が用いられており、抗コリン作用を有する本薬も過活動膀胱診療ガイドラインでは「推奨グレードA」とされている（改訂ダイジェスト版 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 2008）。本薬はコハク酸ソリフェナシン及びイミダフェナシンのOABの適応症取得の際に実施された臨床試験において比較対照薬として選定され、排尿回数、切迫性尿失禁回数、尿意切迫感回数等のOAB症状に対してプラセボと比較し有意に改善する結果が得られている。

2007年7月9日に実施した機構との対面助言において、本薬の適応症である神経因性膀胱と不安定膀胱をOABに読み替えることの妥当性について議論したところ、OABは尿意切迫感を必須とした症状症候群であるのに対し、神経因性膀胱及び不安定膀胱は尿流動態検査所見により診断される疾患であり両者の疾患概念が異なること、OAB患者と神経因性膀胱及び不安定膀胱患者を患者集団としてとらえた場合に両者は必ずしも一致しないこと、類薬のOABの適応取得を目的として実施された臨床試験において実対照薬とされた本薬の成績を本薬の有効性の主要な根拠とすることは適切でないこと等の理由から、本薬の効能・効果の変更のためには、国内でOAB患者を対象とする臨床試験の実施が必要、との機構見解を得た（薬機審長発第0904001号平成19年9月4日）。以上を踏まえ、申請者は、本薬のOAB効能追加のための臨床試験を実施することとした。

機構は、次のように考える。本薬は排尿障害に関する効能を有しており、日本人における有効性・安全性の情報及び使用経験が蓄積されている状況ではあるが、排尿障害に関連する疾患の診断方法が、他覚所見や理学的所見を中心とした診断から、主として自覚症状に基づいた診断へと変遷していく中で、既承認効能・効果における投与対象の中にはOABと診断される患者は存在するものの、両者は必ずしも同一の患者集団ではないことから、OABと診断された患者に対する本薬の有効性及び安全性

を評価するために新たに臨床試験を実施した意義は高いものと判断している。今般の審査にあたり、OAB 患者を対象として実施された臨床試験を中心として、本薬の OAB に対する有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について検討を行うこととした。なお、安全性については、既承認効能・効果のもとで蓄積された情報も併せて検討することとした。

## (2) 有効性について

### 1) 臨床データパッケージについて

今般の申請においては、本薬 20mg/日の有効性及び安全性をプラセボと比較した第Ⅲ相比較試験と、20mg/日で効果不十分であった症例を対象として 40mg/日の有効性及び安全性を非対照で検討した第Ⅲ相高用量試験の成績が提出されている。

申請者は、臨床現場における本薬の使用実態及び臨床データパッケージの妥当性について、次のように説明した。本薬の既承認効能・効果での再審査期間に実施された使用成績調査で最大投与量が 40mg/日であった患者割合は 3.5%であり、また、調査会社による 2005 年～2008 年の本薬の処方実態の調査結果では 40mg/日を使用していた患者割合は全体の 2.2～2.7%で推移していた。さらに、第Ⅲ相比較試験実施時に 58 施設を対象に申請者が行った実態調査では、回答が得られた 52 施設のうち、本薬 40mg/日を使用したことがあるのは 34 施設であり、そのうち、31 施設では、40mg/日を投与する場合は「必ず低用量 (20mg など) で効果や安全性を確かめてから、40mg に増量する。」との回答が得られた。よって、臨床現場においては、本薬 40mg/日の処方頻度は比較的低いと思われる、また、本薬 40mg/日が投与される場合、本薬 40mg/日が初回投与時から処方されることはないものと考えている。これら調査結果を踏まえると、本薬 20mg/日投与に関してはプラセボ対照の比較試験を、本薬 40mg/日投与に関しては本薬 20mg/日投与で効果不十分な OAB 患者を対象に本薬 40mg/日を 2 回分割にて投与する非対照試験を実施したことは妥当であったと考える。

機構は、次のように考える。「(1) 過活動膀胱に対する開発の必要性について」においても述べたとおり、OAB 患者を対象として本薬の有効性を検証する臨床試験の実施は必要であると判断しているが、既承認効能・効果での投与対象にも OAB 患者は相応に含まれることを考慮した場合、既承認効能・効果での有効性及び安全性の情報や使用実態も踏まえた開発計画が考慮される必要があると考える。既承認効能・効果においてはほとんどの患者が 20mg/日を使用しており、40mg/日は 20mg/日で効果不十分な場合に選択されていることがほとんどであるという本薬の使用実態を踏まえると、OAB 患者における本薬の有効性の評価を、20mg/日を中心に行うことは理解できるものであり、今般の開発において用量設定試験を実施しなかったことは許容可能と判断している。

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。

なお、第Ⅲ相比較試験のデザイン及び本薬 20mg/日の有効性については「2) 第Ⅲ相比較試験の試験デザイン及び有効性について」の項で、第Ⅲ相高用量試験のデザイン及び本薬 40mg/日に増量した際の有効性については、「3) 増量時の有効性について」の項で、また、長期投与時の安全性については「(5) 安全性について 3) 長期投与時の安全性について」の項で述べる。

### 2) 第Ⅲ相比較試験の試験デザイン及び有効性について

第Ⅲ相比較試験は、OAB 患者を対象とし、プラセボを対照として本薬 20mg/日の有効性及び安全性が検討された。申請者は、第Ⅲ相比較試験の試験デザインについて次のように説明している。

過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 18 年 6 月 28 日付薬食審査発第 0628001 号、以下、OAB 臨床評価ガイドライン）において「治験の評価においては、排尿日誌に基づいた排尿回数もしくは尿失禁回数又はその両者が、適切な観察項目として推奨される。」と記載されている。このうち尿失禁はタイプとして切迫性と腹圧性があり、OAB の治療対象は切迫性尿失禁であるが、切迫性尿失禁は得られるデータにばらつきがあるため、排尿回数の方が信頼性のあるデータであると考えられることから、排尿日誌に基づく排尿回数を有効性の主要評価項目に設定した。また、尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数、夜間排尿回数及び尿意切迫感の程度等を有効性の副次評価項目と設定した。同ガイドラインにおいて、排尿日誌の記録期間は「排尿回数のみを観察する場合は 3 日間以上が、尿失禁回数を観察する場合は 1 週間程度が望ましい。」と記載されており、副次評価項目として切迫性尿失禁も評価することから、7 日間の記録期間を設定した。なお、症状問診票として OABSS を、QOL 評価としてキング健康調査表を各々用いて評価を行った。

なお、当該試験の目標症例数については、OAB 患者を対象として過去に実施された類薬の臨床試験におけるプラセボ群の成績と実対照薬とされた本薬群の成績を参考に、プラセボ群及び本薬群での 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量の平均値をそれぞれ 1.0 回及び 1.8 回、各群の標準偏差をいずれも 2.7 回と見積もったところ、有意水準両側 5%、検出力 90%での必要症例数は 1 群あたり 240 例となり、中止・脱落症例数を考慮して、本登録例として 500 例（1 群あたり 250 例）を目標症例数と設定した。

機構は、第Ⅲ相比較試験の評価項目、検証仮説等の設定は妥当なものであり、当該試験において、主要評価項目である排尿回数に関して本薬の有効性が検証されたこと、副次評価項目についてもプラセボ群と比較して本薬群で有効性が認められており、いずれも臨床的意義が期待できるものであったことから、本薬 20mg/日の OAB に対する有効性は示されたと判断した。

### 3) 増量時の有効性について

本薬 20mg/日から 40mg/日への増量時の有効性及び安全性の検討にあたっては、本薬 20mg/日で効果不十分な OAB 患者を対象に本薬 40mg/日を投与する、非盲検非対照の第Ⅲ相高用量試験が実施された。

機構は、40mg/日への増量時の有効性について、次のように考える。「1) 臨床データパッケージについて」で述べたとおり、既承認効能・効果での使用実態を踏まえると、本申請に際しては、OAB 患者における本薬 20mg/日の有効性を中心に検討するという申請者の開発方針は理解できるものである。第Ⅲ相高用量試験では、本薬 20mg/日投与で効果不十分な全ての被験者に対して本薬 40mg/日が投与されたことから、40mg/日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 20mg/日から 40mg/日の有効性に関する増量効果についてプラセボ効果や時期効果等を分離して厳密に評価することは困難であった。一方で、第Ⅲ相比較試験の結果から本薬 20mg/日は OAB 患者の排尿障害のいずれの症状に対しても有効性が示されており、本薬の OAB に対する有効性は既承認効能・効果での排尿障害に対する有効性と同様に期待できると考えられる。よって、OAB 患者においても 40mg/日へ増量した場合の有効性は期待されるものと考えられ、また、第Ⅲ相高用量試験で得られた有効性の結果はこれを否定するものではないと考える。以上を総合的に勘案し、機構は、OAB 患者においても、20mg/日で効果不十分かつ安全性に問題がない場合に 40mg/日に増量することは治療選択肢として有用であると判断した。

この機構の判断については、専門協議で議論を行いたい。

### (3) 効能・効果について

機構は、OAB 患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、主要評価項目である平均排尿回数の変化量に関して本薬群ではプラセボ群に対して優越性が示されたこと、副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量でも本薬群ではプラセボ群と比較して減少が認められ、平均排尿量の変化量も本薬群ではプラセボ群と比較して増加していたことから、症状症候群である OAB のいずれの症状に関しても本薬の有効性は示されていると判断している。したがって、効能・効果として、申請効能・効果のとおり、「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」と設定することは妥当と判断した。

### (4) 用法・用量について

#### 1) 用量について

申請用法・用量は、「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、最高投与量として 20mg を 1 日 2 回までとする。」と設定されている。

機構は、OAB 患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、本薬 20mg/日の OAB の各症状に対する有効性が示されていることから、本薬の 1 日用量として 20mg/日を設定することは可能と判断している。また、機構は、「(2) 有効性について、3) 増量時の有効性について」の項で述べたとおり、本薬 20mg/日で効果不十分な OAB 患者に対して、本薬 40mg/日に増量することは治療の選択肢として有用であると考えられる。

#### 2) 40mg/日への増量時の用法（1 日投与回数）について

既承認効能・効果及び今般の申請効能・効果ともに、20mg/日投与の用法は 1 日 1 回投与であるが、今般申請の効能・効果で 40mg/日に増量した際の用法は 1 日 2 回に分割投与とされている。申請者は、第Ⅲ相高用量試験において、効果不十分例への投与量を 40mg/日と設定し、1 日 2 回の分割投与とした理由及びその妥当性について次のように説明している。

既承認効能・効果申請時に実施された第Ⅱ相試験では、抗コリン作用に伴う副作用（排尿困難、尿閉、眼調節障害）の発現率が 40mg/日投与で 15.1%（14/93 例）と、20mg/日投与の 4.0%（4/100 例）に比べ有意に高かったため、初回から 40mg/日投与を行うことで、多くの副作用が発現することが懸念された。そこで、今般の申請にかかる OAB 患者を対象とした臨床試験を医療機関に打診する際に、申請者が既承認効能・効果での本薬 40mg/日投与の使用実態を調査したところ、医師からは安全性を考慮すると 40mg/日投与を初回投与時から処方することはなく、また投与方法も 2 回分割とするとの意見が多かった。既承認効能・効果における本薬 40mg/日の使用実態の再確認のため、第Ⅲ相比較試験実施中に泌尿器科の開業医を中心とした治験参加 58 施設を対象に実施したアンケート調査では、回答が得られた 52 施設のうち、本薬 40mg/日を使用したことがあったのは 34 施設（65.4%）であった。このうち 31 施設で本薬 20mg/日で効果が不十分であった症例に対して本薬 40mg/日を使用すると回答し、その際の用法はすべての施設で 1 日 2 回であった。さらに、既承認効能・効果での再審査期間（1993 年 4 月 2 日～1999 年 4 月 1 日）中に本薬の使用成績調査が実施され、10,367 例の情報を集積したが、このうち最大投与量が 40mg/日であった患者は 366 例（3.5%）であり、その用法の内訳は 40mg×1 回

が 53/366 例 (14.5%)、20mg×2 回が 307/366 例 (83.9%)、10mg×4 回が 6/366 例 (1.6%) であり、20mg×2 回を使用していた患者が多かった。

機構は、使用実態等を踏まえて 40mg/日の用法を 1 日 2 回の分割投与と設定したことは許容可能であり、当該試験での有効性及び安全性の結果から 20mg/日で効果不十分時の用法・用量を 40mg/日を 1 日 2 回分割投与と設定することは可能と判断した。

以上 1) 及び 2) の検討を行った結果、機構は、OAB 患者に対する用量として、20mg/日で投与を開始すること、及び、20mg/日で効果不十分の場合に 1 回 20mg を 1 日 2 回に増量するとの内容で設定することが妥当と判断した。

したがって、機構は、本薬の OAB に対する用法・用量として、「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。」と設定することが適切と判断した。また、20mg/日投与で効果不十分かつ安全性に問題がない場合に 40mg/日への増量を検討すべきである旨を、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

この機構の判断については、専門協議で議論を行いたい。

#### (5) 安全性について

機構は、安全性の評価においては、OAB 患者を対象として実施された臨床試験を中心に検討を行うこととした。また、既承認効能・効果の対象患者と OAB 患者は完全に同一ではないものの、同様の患者背景をもつ、排尿異常を有する患者であることも踏まえ、既承認効能・効果の承認審査時の情報及び製造販売後に集積された副作用情報も併せて評価することとした。

機構は、OAB 患者を対象とした臨床試験成績から、OAB 患者における本薬の忍容性は認められるものと判断した。また、OAB 患者での安全性プロファイルは既承認効能・効果で蓄積されてきた既存の情報と同様であることから、現在本薬の添付文書に記載されている安全性に関する注意喚起については、OAB 患者でも同様に留意すべきものとする。

#### 1) 有害事象の発現状況及び頻度の高い副作用について

第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相高用量試験の有害事象の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 3 有害事象の要約 (第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相高用量試験、安全性解析対象集団)

投与群	第Ⅲ相比較試験		第Ⅲ相高用量試験
	本薬群 (20mg/日) 291 例	プラセボ群 274 例	本薬群 (40mg/日) 45 例
有害事象発現例	149例 (51.2%)	112例 (40.9%)	27例 (60.0%)
重篤な有害事象発現例	4例	2例	1例
有害事象による投与中止例	2例	2例	1例
副作用発現例	80例 (27.5%)	27例 (9.9%)	19例 (42.2%)
重篤な副作用発現例	1例	0例	0例
副作用による投与中止例	1例	0例	0例

主な副作用 (発現率が 5%以上) は、第Ⅲ相比較試験では、口渇 (本薬群 57 例 (19.6%) 及びプラセボ群 10 例 (3.6%))、及び便秘 (本薬群 18 例 (6.2%) 及びプラセボ群 6 例 (2.2%))、第Ⅲ相高用量試験では口渇 11 例 (24.4%) 及び便秘 7 例 (15.6%) であり、抗コリン作用による副作用の発現率が

高かった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは第Ⅲ相比較試験の本薬群の1例(肝機能異常)であり、C型肝炎に起因した症状とも考えられる旨申請者は説明している。

## 2) 心電図異常について

心臓関連の副作用は、第Ⅲ相比較試験では、本薬群で心房細動及び心電図QT延長が各2例、血圧上昇及び高血圧が各1例、第Ⅲ相高用量試験では、心室性期外収縮及び血圧上昇が各1例に認められている。12誘導心電図での異常変動の発現率は、第Ⅲ相比較試験では本薬群で1.0% (3/287例)、プラセボ群で1.1% (3/266例)であり、第Ⅲ相高用量試験では2.2% (1/45例)であった。

第Ⅲ相比較試験における観察期から投与終了時までのQTc (Bazett) の変化量の平均値(両側95%信頼区間)は本薬群2.8 (0.2~5.3) msec、プラセボ群1.2 (-1.5~4.0) msecであり、変化量が60msecを超える延長は本薬群の1例にのみ認められた。QTcが30msec超60msec以下の延長を示した患者数(発現率)は、本薬群で25/287例(8.7%)、プラセボ群で22/266例(8.3%)であり、両群とも同様の結果であった。観察期450msec以下から投与終了時(12週又は中止時)450msec超480msec以下となった患者は、本薬群7例、プラセボ群14例、観察期450msec超480msec以下から投与終了時480msec超500msec以下となった患者はプラセボ群の1例のみであった。なお、QTc (Fridericia) による評価でも同様の結果がみられている。

第Ⅲ相高用量試験では、QTc (Bazett) の変化量の平均値(両側95%信頼区間)は治療期4週で7.4 (0.7~14.1) msec、投与終了時(12週又は中止時)で6.2 (0.5~11.8) msecであった。変化量が60msecを超える延長は、治療期4週、投与終了時(12週又は中止時)ともに認められなかった。30msec超60msec以下の延長を示した患者数(発現率)は、治療期4週では3例(7.0%)、投与終了時(12週又は中止時)では4例(8.9%)であった。観察期450msec以下から治療期4週で450msec超480msec以下となった患者は3例、投与終了時(12週又は中止時)で480msec超500msec以下となった患者は1例に認められた。なお、QTc (Fridericia) による評価でも同様の結果がみられている。申請者は、これらの結果を踏まえ、OAB患者において本薬がQTcに及ぼす影響は少ないと考える旨説明している。

機構は、本薬の添付文書では「不整脈又はその既往症がある患者」は慎重投与とされており、また、重大な副作用として「QT延長、心室性頻拍」が記載されていることから、OAB患者においてもQTcを中心とした心電図異常に留意する必要があると考える。

## 3) 長期投与時の安全性について

今般の申請においては、OAB患者における本薬の長期投与時の有効性及び安全性を検討した臨床試験が実施されていない。機構は、OAB患者に本薬を長期間投与した際の安全性について説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

本申請においてはOAB患者を対象とした長期投与試験を実施していないが、既承認効能・効果の再審査期間(1993年4月2日~1999年4月1日)中に「長期使用時(48週以上を投与目標)に対する有効性・安全性を検討する調査」(以下、長期使用に関する特別調査)を実施している。当該調査の安全性解析対象は450例で、うち11例が本薬40mg/日を使用していた。本薬20mg/日投与を使用していた患者のうち、神経因性膀胱及び不安定膀胱を有する患者は240例(重複疾患を含む)であり、そのうち168例が20mg×1回が投与されていた。20mg×1回を投与された患者における副作用は34例38件にみとめられ、副作用発現率は20.2% (34/168例)であった。これら副作用の発現時期を件数からみると、4週間未満までに44.7% (17/38件)、12週間未満までに65.8% (25/38件)が発現しており、

投与開始 12 週間未満までに半数以上が発現していた。既承認効能・効果の再審査期間に実施した使用成績調査で、神経因性膀胱及び不安定膀胱を有する患者は 5,261 例（重複疾患を含む）であったが、本調査では投薬期間を定めていないため、全てのデータが長期使用によるものではない。副作用は 486 例 548 件に認められ、副作用発現率は 9.2%（486/5,261 例）であった。これら副作用の発現時期を件数からみても、4 週間未満までに 64.6%（354/548 件）、12 週間未満までに 88.9%（487/548 件）が発現しており、12 週間未満までにほとんどの副作用が発現していた。

今回実施した第Ⅲ相高用量試験で発現した副作用の発現時期を件数からみると、4 週間未満までに 78.6%（22/28 件）、12 週間未満までに 82.1%（23/28 件）が発現しており、投与開始 12 週間未満までにほとんどの副作用が発現していた。また、長期試用に関する特別調査において本薬 40mg/日が投与された 11 例のうち、病態が OAB と同様と考えられる神経因性膀胱及び不安定膀胱を有する患者は 8 例であり、いずれの患者も初回投与量は 20mg/日（20mg×1 回 6 例、10mg×2 回 1 例）又は 30mg/日（10mg×3 回 1 例）であったが、その後 40mg/日に増量されていた。なお、20mg×1 回から 20mg×2 回に増量された患者は 5 例であった。本薬 40mg/日を使用していた 11 例のうち、不安定膀胱を有する患者 1 例に副作用として口渇が認められたが、その転帰は軽快であった。

なお、本薬の通常用量（20mg/日）において、既承認効能・効果申請時に実施した長期投与試験で 1 日排尿回数の変化量及び尿失禁回数の変化量は 12 週頃よりほぼ定常状態となり、24 週間効果が持続するとの結果が得られている。更に、長期使用に関する特別調査では昼間排尿回数に対する効果が 8 週頃よりほぼ定常状態となり、1 年間効果が持続していた。今回 OAB 患者を対象として実施した第Ⅲ相比較試験でも排尿回数、尿意切迫感、切迫性尿失禁の効果は 8 週頃でほぼ定常状態であったことから、投与開始 8～12 週後に定常状態となり、その後効果の減弱は認められないと考える。

以上の結果から、本薬を使用した場合に発現する副作用の多くは、12 週間未満までに発現することが推定できる。また、患者数は少ないものの、既承認効能・効果で実施した製造販売後調査から得られた、本薬 40mg/日での長期投与時のデータからも、特に問題となる副作用は認められていないと考える。

機構は、今般の申請で長期投与試験は実施されていないが、既承認効能・効果における投与対象患者と、OAB 患者の患者背景は大きく異なるとは考えにくいことも踏まえ、申請者の示した既存の情報から、OAB 患者においても長期投与時の安全性は期待できると判断した。

#### 4) 製造販売後に集積された安全性情報について

申請者は、前回承認以降に集積された安全性情報について次のとおり説明している。

プロピペリン塩酸塩は本邦で尿失禁・頻尿治療剤として 1993 年 4 月に承認され、製造販売後約 15 年間で約 750 万人の患者に使用されたと推定されている。使用成績調査は 1993 年 5 月～1997 年 5 月に実施され、全国 862 施設から安全性解析対象として 10,367 例の調査票を収集した。調査期間中の副作用発現率は 9.3%（966/10,367 例）であり、承認時の発現率 20.9%（195/932 例）より高くはなかった。器官分類別の副作用発現率で最も高かったのは、口渇（481 件）、便秘（89 件）等の「消化管障害」6.1%（628/10,367 例）、排尿困難（168 件）、残尿感（55 件）等の「泌尿器系障害」2.5%（261/10,367 例）、肝機能異常（11 件）等の「肝臓・胆管系障害」0.2%（24/10,367 例）、そう痒（10 件）等の「皮膚・皮膚付属器障害」0.2%（22/10,367 例）であり、この結果は承認時までに認められていた副作用と同様であった。

使用成績調査では、6,970 例の高齢者（65 歳以上）に本薬が使用され、副作用発現率は 9.8%（684/6,970

例)であり、成人(16~64歳)の副作用発現率8.3%(278/3,339例)に比べ高かったが、高齢者のみに特異な副作用の発現、高齢者で特異的に発現率が上昇した副作用は認められず、副作用の重篤化も認められなかった。442例の肝機能障害を有する患者に本薬が使用され、副作用発現率は11.8%(52/442例)であり、肝機能が正常な患者の副作用発現率8.0%(441/5,503例)に比べやや高かったが、有害事象の発現状況は大きく異なるものでなく、重篤な副作用はなかった。360例の腎機能障害を有する患者に本薬が使用され、副作用発現率は12.5%(45/360例)であり、腎機能が正常な患者の副作用発現率8.4%(485/5,782例)に比べ高かった。副作用として排尿困難、残尿感、尿閉等の発現が特に高く、腎機能障害を有する患者は腎排泄が減少し、副作用が発現しやすくなった可能性が考えられた。

自発報告について、1993年4月2日~2008年11月30日までの約15年間に国内外で集積された重篤な副作用一覧を集計したところ、承認後、申請者が入手した約1,500例の自発報告中、重篤な副作用症例は236例353件であった。器官分類別で最も多かったものは、幻覚(24例24件)、譫妄(9例9件)を含む「精神障害」(40例56件)であり、次いで「神経系障害」(45例51件)、尿閉(31例32件)を含む「腎および尿路障害」(45例48件)であった。尿閉については発現した31例32件のうち22例23件が男性に認められ、女性より多かった。「胃腸障害」では、重篤な副作用が32例35件認められ、そのうち口渇は(口内乾燥を含めて)4例4件であった。便秘は1例1件のみであったが、重症化したイレウス、亜イレウス、麻痺性イレウス、腸閉塞を含めると、18例18件であった。また、心臓関連の重篤な副作用が21例24件に報告された。その内訳は、高血圧及び頻脈が各3例3件、不整脈、完全房室ブロック、心筋梗塞、洞不全症候群及び心室性頻脈が各2例2件、狭心症、心房細動、心不全、心嚢液貯留、洞性徐脈、心室性不整脈、血圧上昇及び心電図QT延長が各1例1件であった。

機構は、今般提出されたOAB患者を対象とした臨床試験成績で示された安全性プロファイルは、前回承認及びそれ以降までに得られた安全性情報と異なるものではないこと、及び、これらの情報は添付文書に反映されており、必要な注意喚起がなされていることを確認した。OAB患者においても、高齢者や腎機能及び肝機能障害を有する患者では、慎重な管理が必要であり、また、今後とも自発報告等を中心とした安全性情報の集積が継続される必要があると考える。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、今般の申請において、本薬の投与経路に変更がなく、従来得られている本薬の安全性プロファイルと今回申請する疾患での安全性プロファイルに違いはないと説明し、製造販売後調査を計画していない。

機構は、本薬は既承認効能・効果において排尿異常を有する患者への投与経験が蓄積され、使用成績調査の実施等により、40mg/日増量時も含め安全性の情報は一定以上得られていること、既承認効能・効果での投与対象患者とOAB患者の患者背景は大きく異なるとは考えにくいこと、今般提出されたOAB患者を対象とした臨床試験で得られた安全性プロファイルは、既承認効能・効果のもとで集積されてきた既存の情報と異なるものではなかったことを踏まえると、製造販売後に新効能・効果に関する調査を実施することの意義は低く、自発報告の収集、文献調査、海外情報等の通常の安全監視体制で情報収集を行うことで対応可能と考える。

以上の機構の判断及び製造販売後における情報収集のあり方については、専門協議において議論を行いたい。



### Ⅲ. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に関する本薬の有効性及び安全性は認められるものであり、承認可能と判断している。以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて最終的な判断を行いたい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

## 審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 11 日

### I. 申請品目

【販 売 名】	1. バップフォー錠10 2. バップフォー錠20 3. バップフォー細粒2%
【一 般 名】	プロピペリン塩酸塩
【申 請 者】	大鵬薬品工業株式会社
【申請年月日】	平成 21 年 2 月 26 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)

### 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

機構は、既承認効能・効果における投与対象の中には OAB と診断される患者は存在するものの、両者は必ずしも同一の患者集団ではないことも踏まえると、OAB と診断された患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価するために新たに臨床試験を実施した意義は高いものと判断し、OAB 患者を対象に実施された臨床試験を中心として有効性の評価を行うこととした。

申請者は、既承認効能・効果においてはほとんどの患者が本薬 20mg/日を使用しており、本薬 40mg/日は基本的に 20mg/日で効果不十分な場合に選択されているという使用実態を踏まえ、OAB 患者を対象に本薬 20mg/日を投与する二重盲検プラセボ対照の第Ⅲ相比較試験、及び、本薬 20mg/日で効果不十分な OAB 患者を対象に本薬 40mg/日を投与する非盲検非対照の第Ⅲ相高用量試験をそれぞれ実施した。

機構は、本薬の使用実態を踏まえて OAB 患者における本薬の有効性の評価を 20mg/日を中心に行ったことは理解できるものであり、提出された臨床試験成績から、本薬 20mg/日の OAB に対する有効性は示されたと判断した。また、安全性に問題がなく本薬 20mg/日で効果不十分な場合に 40mg/日に増量する際の有効性は期待でき、本薬 40mg/日に増量することは治療選択肢として有用であると判断した。

以上の機構の審査方針及び有効性に関する判断は、専門委員により支持された。

#### 2. 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえ、用法・用量を次のとおり設定することが適切と判断した。

「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。効果不十分な場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。」

また、増量にあたっては、20mg/日で効果不十分であり、かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すべきである旨を、添付文書に記載し注意喚起する必要があると判断した。この機構の判断は、専門委員によって支持されたが、専門協議では用法・用量に関連して次の2点についても議論を行った。

#### 1) 「適宜増減」の記載の要否について

申請時の用法・用量では「年齢、症状により適宜増減する」との記載も含まれていたが、今般提出された臨床試験では年齢と症状による「適宜増減」が行われていないこと、20mg/日未満での有効性の検討は行われていないことから当該記載は不要と機構は判断した。しかしながら、本薬には10mg錠や細粒も承認されており投与量の増減は可能であること、既承認効能・効果では、添付文書の「高齢者への投与」の項において、高齢者に対しては「安全性を考慮して10mg/日より投与を開始するなど慎重に投与すること」との注意喚起がなされていることから、既承認効能・効果においては患者の状態を考慮しつつ投与量を「適宜増減」されながら使用されてきたことが推察される。専門協議においては、このような状況を鑑み、既承認効能・効果での投与対象とOAB患者の背景は多くが重複していることも考慮し、OABにおいても、「年齢、症状により適宜増減する」との記載を残す方が好ましいとの意見で一致した。

#### 2) 40mg/日増量時の用法について

機構は、20mg/日で効果不十分時の用法・用量として40mg/日を1日2回分割投与と設定することは可能と判断した。なお、既承認効能・効果での40mg/日の用法は、添付文書の用法・用量の項に「1日最高投与量は40mg」と記載されているのみであり、40mg/日の投与回数が明記されていない。OABでの開発にあたり申請者が行った調査等によると、本薬40mg/日の投与経験のある施設のほとんどでは40mg/日の1日2回分割投与がなされていたとの結果が得られ、この調査結果から第Ⅲ相高用量試験及び申請用法・用量におけるOAB患者での増量時の投与回数が決定されている。専門協議において、既承認効能・効果での増量時の用法・用量の記載を、OAB患者と同様に、20mgを1日2回までと明記することの必要性について議論を行ったところ、投与実態も踏まえると同一の用法・用量と設定することは許容できるものであり、また、効能・効果別に投与回数が不明確な記載と1日2回分割投与との記載を設定し添付文書上に併記するよりは、既承認効能・効果とOABとで同一の用法・用量を設定することが妥当との意見で一致した。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、OABに対する用法・用量を「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として20mgを1日1回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mgを1日2回まで増量できる。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、増量にあたっては、20mg/日で効果不十分であり、かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すべきである旨を記載すること、また、既承認効能・効果に対する用法・用量をOABと同様に記載整備するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

#### 3. 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえ、既承認効能・効果に加え、効能・効果として「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」を設定することは可能と判断した。

この機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 4. 安全性及び製造販売後の検討事項について

機構は、OAB 患者を対象とした臨床試験では、抗コリン作用による有害事象の発現が多く認められたが、当該試験における安全性成績は既承認効能・効果における安全性プロファイルの範囲を超えるものではなかったことから、本薬の OAB 患者における忍容性は認められると判断した。なお、OAB 患者に対しても、既承認効能・効果のもとで行っている注意喚起を同様にを行う必要があると判断した。

また、既承認効能・効果のもとで排尿異常を有する患者への本薬の投与経験は蓄積されていること、既承認効能・効果での投与対象患者と OAB 患者の患者背景は大きく異なるとは考えにくく、今般提出された OAB 患者を対象とした臨床試験で得られた安全性プロファイルは、これまで集積されてきた既存の情報と異なるものではなかったことを踏まえ、引き続き自発報告の収集、文献調査、海外情報の収集等の通常の安全監視体制での情報収集は必要であるが、新効能・効果に関する製造販売後調査を実施することの意義は低く、調査の実施は不要と判断した。

この機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 5. 審査報告 (1) の訂正

- 4 頁 8 行目 改訂ダイジェスト版 日本排尿機能学会過活動膀胱診断ガイドライン作成委員会 2008  
→ 第 1 版 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会 2005
- 8 頁 20 行目 \*\*値は平均値±標準偏差 (症例数)  
→ \*\*実測値及び変化量は平均値±標準偏差 (症例数)
- 9 頁 22 行目 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会  
→ 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会
- 10 頁 20 行目 処方されることはないもの → 処方されることは少ないもの
- 11 頁 10 行目 なお、症状問診票として OABSS を、QOL 評価としてキング健康調査表を各々用いて評価を行った。  
→ なお、症状質問票として OABSS を、QOL 評価としてキング健康調査票を各々用いて評価を行った。
- 11 頁 29 行目 本薬 20mg/日投与で効果不十分な全ての被験者に対して  
→ 本薬 20mg/日投与で効果不十分で増量を希望する全ての被験者に対して
- 12 頁 33 行目 40mg/日投与を初回投与時から → 40mg/日を初回投与時から
- 13 頁 33 行目 便秘 (本薬群 18 例 (6.2%) 及びプラセボ群 6 例 (2.2%)、  
→ 便秘 (本薬群 18 例 (6.2%) 及びプラセボ群 6 例 (2.2%)、
- 14 頁 5 行目 血圧上昇及び高血圧が各 1 例、第Ⅲ相高用量試験では、心室性期外収縮及び血圧上昇が各 1 例に認められている。  
→ 血圧上昇及び高血圧が各 1 例に認められ、第Ⅲ相高用量試験では認められていない。
- 14 頁 15 行目 なお、QTc (Fridericia) による評価でも同様の結果がみられている。  
→ また、QTc (Fridericia) による評価でも同様の結果がみられている。なお、500msec 超となった患者は認められなかった。
- 14 頁 23 行目 なお、QTc (Fridericia) による評価でも同様の結果がみられている。  
→ また、QTc (Fridericia) による評価でも同様の結果がみられている。なお、500msec

超となった患者は認められなかった。

15 頁 9 行目 長期試用 → 長期使用

15 頁 27 行目 安全性は期待できる → 安全性は忍容できる

16 頁 4 行目 有害事象の発現状況 → 副作用の発現状況

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（5.3.5.1.1 及び 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の実施医療機関においては、治験実施計画書からの逸脱（仮登録前の観察期用治験薬の投与）、症例報告書と原資料との不整合（有害事象の未記載）が認められた。また、治験依頼者においては、重篤で予測できない副作用等の情報を入手してから、治験責任医師及び治験実施医療機関の長へ速やかな通知がなされなかった事例、及び上記の症例報告書と原資料の不整合に関しモニタリングに従事する者による治験責任医師への改善を求める等の適切な措置が講じられなかった事例が認められたが、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。

### 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変更し、承認して差し支えないと判断する。

#### 【効能・効果】

・下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）

・過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

（下線部今回追加）

#### 【用法・用量】

通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。