

審査報告書

平成 19 年 8 月 16 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]	マイセルフコーワ女性用、レディガードコーワ
[一般名]	フラボキサート塩酸塩
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 22 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (2)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 19 年 8 月 16 日作成

[販売名] マイセルフコーワ女性用、レディガードコーワ
[一般名] フラボキサート塩酸塩
[申請者] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 12 月 22 日
[成分・分量] 1 日量 3 錠中フラボキサート塩酸塩 600mg

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 女性における頻尿（排尿の回数が多い）、残尿感
[用法・用量] 成人女性（15歳以上）1回1錠、1日3回服用する。
服用間隔は4時間以上おくこと。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 19 年 8 月 16 日

1. 品目の概要

[販売名]	マイセルフコーワ女性用、レディガードコーワ
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 22 日
[成分・分量]	1 日量 3 錠中フラボキサート塩酸塩 600mg
[申請時の効能・効果]	女性における頻尿（尿の回数が多い）、軽い尿もれ、尿意切迫感（急に尿がしたくなり我慢できない感じ）、残尿感
[申請時の用法・用量]	成人女性（15 歳以上）1 回 1 錠、1 日 3 回服用する。 服用間隔は 4 時間以上おくこと。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 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

本剤は、医療用医薬品として神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎に伴う頻尿、残尿感の症状に対し使用されてきたフラボキサート塩酸塩を、一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品（以下、スイッチ OTC）である。フラボキサート塩酸塩は、1960 年頃に P.Da Re 等により一連のフラボン誘導体として初めて合成された化合物で、1967 年に医療用医薬品としてイタリアで承認されたのをはじめとして、アメリカ、イギリスなど現在 42 カ国以上で発売されている。また、ドイツ、オーストリア及びフランスで非処方箋薬が発売されていることが確認されている。我が国では 1970 年頃より日本新薬がイタリア Recordati 社と提携して開発を進め、医療用医薬品として昭和 53 年に「ブラダロン錠」の販売名で錠剤が承認され、その後昭和 59 年に顆粒剤の剤型が追加された。ブラダロン錠の再評価については、「昭和 42 年 10 月以降承認の新医薬品等の再評価に係る基礎資料の提出について」（昭和 59 年 4 月 9 日薬安第 27 号厚生省薬務局安全課長通知）及び「新医薬品の再評価に係る調査対象医薬品の範囲について—その 2」（昭和 59 年 9 月 6 日厚生省薬務局安全課事務連絡）の通知により、有効性及び安全性等に関する資料が提出（昭和 59 年 12 月 6 日、昭和 60 年 4 月 25 日、昭和 60 年 10 月 14 日）され審議された結果、再評価指定はなされなかった。

申請者は、本剤を一般用医薬品とする有用性を以下のように述べている。

- 1) 今後の高齢化社会に伴い頻尿を訴える患者数は増大することが予想されており、一般用医薬品としての需要は高いと考えられること。
- 2) 医療用「ブラダロン錠」は発売以来 20 年以上の使用実績を有する成分であり、現在でも多数処方されていること。一方、医療用申請時の臨床試験成績及び市販後調査における副作用発現率は 2.9% (227/7,728) であり、一般用医薬品としても有効性及び安全性が十分に確保できる成分であると考えられること。
- 3) 薬物相互作用による副作用の発現報告が確認されていないため、一般用医薬品としての使用に適していると考えられること。

これらの理由により、本剤の申請に至ったものである。

申請者は、フラボキサート塩酸塩を一般用医薬品とするにあたり、有効性、安全性の検討を行った結果、医療用の臨床試験成績及び市販後の安全性調査の結果より一般用医薬品としても有効性、安全性が確保できる成分であると判断したが、医療用製剤は「下部尿路に高度の通過障害のある患者」には禁忌とされていることから、前立腺肥大症の男性が服用することを避けるため、女性用の頻尿の改善薬とすることが適切と考えたとしている。

総合機構は医療用の適用対象である頻尿・残尿感を伴う疾患（神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎）のうち、一般用として適用対象となる疾患をどう考えるか、申請者に説明を求めた。これに対し申請者は、次のように回答した。

神経性頻尿は精神的な緊張や不安が原因となる疾患であるため、対症療法のみで対処可能であり、症状が治まれば長期に継続服用されることはなく、一般用医薬品の対象疾患として妥当である。慢性膀胱炎は感染症が原因となっていることが多く、対症療法のみならず、抗菌剤等による原因治療が必要となる場合があることから、一般用医薬品の対象としては適切ではないと考えている（なお、慢性前立腺炎は、男性の疾患であるため、本剤は適用されない。）。

総合機構は、上記のように本剤を一般用として神経性頻尿における頻尿、残尿感などの症状に用いようとした場合、頻尿、残尿感を伴う他疾患に誤用される可能性はないか、また、誤用された場合に疾患の悪化が見られたり、重大な病態がマスクングされて治療機会を逸失するなどの問題が起きないか考察を求めた。

これに対し、申請者は頻尿・残尿感を伴う疾患として細菌性膀胱炎、膀胱腫瘍、間質性膀胱炎、ウイルス性膀胱炎、放射線性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、膀胱結石、尿道結石、神経因性膀胱、加齢が原因となる過活動膀胱、腹圧性尿失禁等を挙げ、血尿、排尿痛、膀胱痛などの症状を持つ場合に適用外とすることなどにより除外できる疾患（細菌性膀胱炎、膀胱腫瘍、間質性膀胱炎、ウイルス性膀胱炎、放射線性膀胱炎、膀胱結石、尿道結石等）があり、その他の疾患についても本剤の使用により悪化が見られることはなく「1 週間使用して効果が見られない場合」に泌尿器科の専門医への受診を勧奨することにより、治療機会

を逸失することはないと回答した。

総合機構は以上の申請者の回答について複数の泌尿器の専門医も含めた専門協議で検討した結果、下記の場合は適用除外とすべきであることを具体的にわかりやすく情報伝達し、一定期間（1週間）用いた段階で効果が見られない場合や再発を繰り返す場合は泌尿器科の専門医への受診を勧奨するなどの方策を適切に講じることにより、本剤を女性のみを対象とした一般用医薬品とすることは可能であると判断した。

<適用除外すべき場合>

- ① 血尿、尿失禁、排尿痛、膀胱痛、夜間頻尿（昼間の頻尿がない）の場合
- ② 発症が急性（発症後1カ月以内）の場合
- ③ 脳梗塞や神経疾患を合併している場合や下腹部の手術の既往歴のある場合

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は医療用医薬品の「ブラダロン錠」と同一処方・分量の製剤である。本剤の規格及び試験方法は、平成■年■月■日及び平成■年■月■日の医療用医薬品一部変更承認時の規格及び試験方法を基に、現在の科学水準を考慮し改めて3ロット3回の試験を実施し検討された。医療用医薬品との主な違いは、確認試験において有害試薬であるクロロホルムを使用しない方法に変更した点、質量偏差試験を新たに設定した点、溶出試験において局外規塩酸フラボキサート錠の試験法を準用した点及び定量法のシステム適合性を新たに設定した点である。

総合機構は、確認試験について、2種の定性的な試験を規定しているが特異性に欠けるため、「定量用フラボキサート塩酸塩」を用いた薄層クロマトグラフィーの適用を検討するよう求めた。申請者は、本剤の配合成分の約78%がフラボキサート塩酸塩であることを考慮し、より簡便かつ迅速な分析が可能な■を設定すると回答した。提出されたデータより■の影響が認められなかったことから、総合機構は■とすることで問題ないと判断した。

総合機構は、溶出試験で使用する塩酸フラボキサート標準品について、公的機関より供給されるものではないことから、試薬として規定するか「定量用フラボキサート塩酸塩」への変更を求めた。申請者から「定量用フラボキサート塩酸塩」を用いるとの回答があり、総合機構は了承した。

その他、申請書の記載を第十五改正日本薬局方に準拠した表現に改めるよう求め、適切に対応された。

ハ. 安定性に関する資料

本申請に際して、PTP包装（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）しOPP（ポリエチレン・ポリ

プロピレンの多層フィルム) 袋に入れた製剤 3 ロットについて、加速試験 (40℃、相対湿度 75%条件下、6 カ月) が実施された。その結果、性状、確認試験、質量偏差試験及び含量は保存期間中に特段の変化は認められず、溶出試験について溶出率の低下が認められたが、規格に適合する範囲であった。申請者はこれらの結果から、本剤は通常の流通期間において品質を十分に保証し得ると考察している。

総合機構は、溶出率の低下に関する考察を求めた。申請者は、錠剤の [REDACTED] が原因と推察したが、室温条件下での 3 年～6 年の長期保存品において特段の低下が認められなかったことから、通常の流通期間において安定性に問題はないと回答した。総合機構はこれを了承した。

ニ. 毒性に関する資料

医療用「ブラダロン錠」の承認申請時の資料に基づき、毒性に関する内容が資料概要中にまとめられており、新たな試験は実施されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

医療用「ブラダロン錠」の承認申請時の資料に基づき、薬理作用に関する内容が資料概要中にまとめられており、新たな試験は実施されていない。

へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

医療用「ブラダロン錠」の承認申請時の資料に基づき、吸収・分布・代謝・排泄作用に関する内容が資料概要中にまとめられており、新たな試験は実施されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用製剤申請時の臨床試験データ (プラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験、実薬対照二重盲検比較試験 2 試験、実薬及びプラセボを対照とした二重盲検比較試験 1 試験、一般臨床試験) が添付され、新たな資料は提出されていない。また、医療用の承認後に行われた市販後調査の結果と市販後の副作用自発報告例が添付されている。

医療用申請時の臨床試験の概要は次のとおりである。

(1) 頻尿、残尿感、尿意促迫、排尿時不快感を主訴とする膀胱神経症、神経性頻尿、膀胱炎症候群患者 120 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (投与期間: 1 週間)

総合効果は「有効」以上の有効率が本剤群 48.3% (29/60)、プラセボ群 35.0% (21/60) でプラセボに対し、有意に高かった。また、一般用の対象である女性に限定した場合も 42.9% (18/42)、プラセボ群 35.9% (14/39) で同様の結果であった。症状別効果では、観察項目のうち、頻尿 (排尿回数)、排尿時不快感はプラセボに比し改善率が有意に高かった

(U-検定) が、残尿感、尿意促迫については有意な差はなかった。

本剤群で副作用は見られなかった。

(2) 頻尿、残尿感、排尿時不快感、排尿痛を主訴とする神経性頻尿、前立腺肥大症、慢性前立腺炎、膀胱炎治癒後の膀胱刺激状態にある患者 105 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (投与期間: 1 週間)

総合効果は「有効」以上の有効率が本剤群 59.3% (32/54)、プラセボ群 29.4% (15/51) でプラセボに対し、有意に高かった。また、一般用の対象である女性に限定した場合も 74.2% (23/31)、プラセボ群 31.4% (11/35) で同様の結果であった。症状別効果では、観察項目のうち、頻尿、残尿感はプラセボに比し改善率が有意に高かった (Wilcoxon の順位検定) が、排尿時不快感、排尿痛については有意な差はなかった。

本剤で見られた副作用は胃腸障害 2 件、疲れ目 1 件であった。

(3) 頻尿、残尿感、排尿時痛あるいは排尿時不快感、下腹部痛あるいは下腹部不快感などの膀胱刺激症状を訴えた尿道三角部炎、神経性頻尿、尿道ポリープの成人女性 44 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (投与期間: 2 週間)

総合効果は「有効」以上の有効率が本剤群 61.9% (13/21)、プラセボ群 21.7% (5/23) でプラセボに対し、有意に高かった。症状別効果では、症状を「重篤、中等度、軽度、なし」の 4 段階に分けて推移を観察した結果、頻尿感、残尿感では 2 段階以上の改善が見られた率がプラセボに比較し有意に高かった (U-検定)。排尿痛、下腹部痛等では有意な差は見られなかった。排尿回数は排尿の回数の推移により「改善、軽快、不変、悪化」の 4 段階で評価が行われ、プラセボに比較して有意な改善が見られた (U-検定)

本剤群で副作用は見られなかった。

(4) 慢性前立腺炎における頻尿等の排尿異常患者 92 例を対象とした実薬 (セルニチンポーレンエキス) 対照二重盲検試験 (投与期間: 2 週間)

一般薬の対象外である男性を対象とした試験であるが、総合効果 (「有効」以上の有効率) と、症状別効果の排尿回数 (頻尿)、会陰部不快感、排尿痛、排尿困難でプラセボに対し有意な改善が見られた。本剤群で副作用は見られなかった。

(5) 神経因性膀胱の患者 104 例を対象とした実薬 (臭化ブチルスコポラミン: BS)、プラセボ対照二重盲検試験 (投与期間: 1 週間)

神経因性膀胱は一般薬としての本剤の対象外疾患である。また、女性被験者は本剤群 3 例、BS 群 8 例、プラセボ群 4 例と少数であったが、総合効果では本剤群はプラセボに比較して有意な改善が見られたものの、症状別改善度では尿失禁、尿意促迫感、残尿感などの評価項目に対して、プラセボとの有意な差は見られなかった。

副作用は本剤群の 37 例中 5 例 (13.5%) に認められ、発現した副作用は胃腸障害、悪心、下痢、不眠、痙攣が各 1 件であった。痙攣については、医師により原疾患に基づくとみられる自律神経症状とコメントされており、プラセボ群、BS 群でも見られている。

(6) 神経性頻尿及び刺激膀胱の患者 101 例を対象とした実薬 (臭化ブチルスコポラミン:

BS) 対照二重盲検試験 (投与期間 1 週間)

総合効果は、「有効」以上の有効率が本剤群 37.3% (19/51)、BS 群 28.0% (14/50) であった。両群間の差は有意ではなかった (U-検定)。一般用の対象である女性に限定した場合は 32.4% (11/34)、BS 群 34.5% (10/29) であった。症状別効果では、「有効」以上が頻尿 40.0% (20/50)、尿意促迫感 28.6% (14/49)、残尿感 31.0% (13/42)、排尿後不快感 27.5% (11/40)、尿失禁 10.0% (1/10) であった。

副作用は、本剤群 51 例中 10 例 (19.6%) に 12 件見られ、発現した副作用は、胃腸障害 7 件、悪心、口渇、眠気、胸不快感、頭痛が各 1 件であった。

一般臨床試験は、医療機関 20 施設で神経性頻尿、膀胱神経症、刺激膀胱、神経因性膀胱等 486 例を対象に行われている。総合効果は「有効」以上の有効率が 50.4% (245/486)、女性では 52.8% (152/288) であった。疾患別では神経性頻尿・膀胱神経症が 53.4% (102/191)、刺激膀胱 48.0% (122/254)、神経因性膀胱 44.4% (12/27) であった。

一般臨床試験における副作用は、17 例 (3.5%) に 17 件見られ、発現した副作用は、胃腸障害 6 件、悪心 3 件、口渇 2 件、下痢、眠気、便秘、発疹、めまい、腰部熱感各 1 件であった。

総合機構は、当初「女性における頻尿 (尿の回数が多い)、軽い尿もれ、尿意切迫感 (急に尿がしたくなり我慢できない感じ)、残尿感」の効能・効果で申請されていたことに対し、提出された医療用申請時の臨床試験では尿失禁 (尿もれ)、尿意切迫感に対する有効性が示されていないこと、また、当該臨床試験に基づき評価された医療用製剤では「尿失禁、尿意切迫感」の症状への効果が承認されておらず、「頻尿、残尿感」のみであることから、当該効能・効果で申請する妥当性について説明を求めた。

その結果、申請者からは尿失禁、尿意切迫感についての効能を削除し、「女性における頻尿 (排尿の回数が多い)、残尿感」の効能・効果とするとの回答がなされたため、これを了承した。

安全性に関しては、上記の臨床試験で見られた副作用の他、承認後昭和 56 年 9 月 30 日まで行われた副作用頻度調査において、6,952 例の症例が収集され、副作用は 192 例 (2.8%)、223 件に見られた。副作用の種類は、胃腸障害、胃部不快感、悪心、口渇、下痢、便秘などの消化器症状 168 件、発疹等の過敏症 20 件、不眠、頭痛、ふらふら感などの精神神経症状 14 件等であった。

自発報告例における重篤な副作用は 38 例であり、内訳はアナフィラキシーショック・アナフィラキシー様反応 8 例、肝機能障害関連 20 例、その他の 10 例は薬疹 2 例、発疹・瘙痒感・水疱・口腔内潰瘍・発熱 1 例、無顆粒球症・敗血症 1 例、鉄欠乏性貧血 1 例、頻脈・動悸 1 例、胸内苦悶感・冷汗・嘔気・暗黒感 1 例、呼吸困難・発赤・瘙癢 1 例、紅皮症 1

例、腹部不快感・嘔吐・腹痛 1 例であった。

アナフィラキシーショックは重篤な 8 例を合わせて 10 例が報告されているが、使用上の注意案の重篤な副作用症状として記載しており、申請者は関連する症状が発現した場合に直ちに服用を中止し、医療機関の受診を促せると考察している。

肝機能障害については重篤な症例 20 例を合わせて 47 例が報告されており、80 歳女性の 1 例は死亡例であるが、他剤併用されており、本剤との関係は明らかではない。その他の症例は回復又は軽快している。肝機能障害については使用上の注意案の重篤な副作用症状として記載されており、全身のだるさなどの症状が発現した場合に直ちに服用中止し、医療機関の受診を促す記載がなされている。

上述のその他の重篤な副作用 10 例のうち、無顆粒球症・敗血症を発現した症例は死亡例であるが、本剤との因果関係は不明である。なお、その他の本剤の血液関連の副作用としては、白血球減少 3 例、好酸球増加 2 例があるが、発現頻度は低く、重篤なものではなかった。

発疹・口腔内潰瘍などの 1 例は副作用症状は回復したが、皮膚色素沈着が後遺症として残った症例であるが、他剤も併用されており、本剤との因果関係は明らかではない。

鉄欠乏性貧血の 1 例は鉄剤等の投与により改善、悪化が見られなかった例であるが、本剤との関係は明らかではない。

その他の 7 例については、軽快、回復している。

以上の副作用の頻度、程度を踏まえ、総合機構は本剤の一般用医薬品としての安全性は確保できると判断した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果については、ト項で述べたとおりである。

用法・用量は、医療用と同じ 1 日 3 錠で申請されているが、既に述べたとおり、使用者を女性に限定している。服用間隔（4 時間以上）については、本剤の単回投与試験の血中薬物動態より 4 時間服用と食後服用の血中動態をシミュレートし比較した結果、4 時間間隔でも C_{max} の大きな上昇は見られず、4 時間以上の間隔で服用すれば安全性の問題はないと考えたため、としている。総合機構は以上の考察を含め、妥当な用量であると判断した。

使用上の注意（案）は、医療用「ブラダロン錠」の添付文書を基に、平成 11 年 8 月 12 日医薬発第 983 号「一般用医薬品の使用上の注意記載要領について」、同医薬発第 984 号「一般用医薬品の添付文書記載要領について」、平成 14 年 8 月 29 日医薬安発第 0829001 号・医薬審発第 0829001 号「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について」等に準拠して設定された。また、医療用の添付文書に記載されている副作用のうち、痒痒、顔面熱感、嘔声、口渴については、一般使用者に理解しやすい表現に読み替えられた。

また、申請者はイ項で述べた経緯を踏まえ、本案に適用を除外すべき病態を明記するとともに、該当する場合には泌尿器科の専門医への受診を勧奨する旨を追記している。さらに、本剤の適用の可否について適切な情報提供を行うため、薬局薬剤師及び一般使用者のそれぞれを対象とした情報提供ツール案が提示された。

使用期間に関しては、他疾患に誤用した場合を含め、効果が見られない場合の使用中止時期の目安として、申請当初は2週間を設定していたが、専門協議において、頻尿等をきたす疾患は非常に多岐にわたること、医療用医薬品承認時の臨床試験データより1週間である程度の効果が実感できると考えられることなどから、改善が見られない場合の中止時期は1週間が妥当であろうとの指摘があったことを踏まえ、1週間とすべきではないか検討を求めた。また、効果があった場合の長期連用の目安期間を明らかにするよう求めた。申請者は、これに対し、効果が見られない場合の中止時期を1週間とすると回答した。長期連用の目安期間は、医療機関におけるブラダロン錠の平均処方日数が23日であることを参考に1カ月と設定され、それ以上の連用を続ける場合には医師又は薬剤師に相談する旨の注意喚起が盛り込まれた。総合機構は回答を了承した。

総合機構は、包装単位について想定している使用期間と整合したサイズとするよう検討を求めた。申請者は、改善が見られない場合の中止時期が1週間であること、長期連用の場合の目安期間が1カ月であることを考慮し、1週間程度（20～24錠）のいわゆるトライアルサイズを設定するとともに、1週間服用して効果が見られた使用者を対象とした1週間以上1カ月以内のサイズの2種類とすると回答した。なお、初めて本剤を服用する患者がトライアルサイズ以外の包装を購入しないよう、薬剤師に対しては薬局薬剤師向け情報提供ツールに記載するなどして徹底し、使用者に対しては外箱表示により注意喚起を促すと説明しており、総合機構は回答を了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、総合機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断する。

- [効能・効果] 女性における頻尿（排尿の回数が多い）、残尿感
- [用法・用量] 成人女性（15歳以上）1回1錠、1日3回服用する。
服用間隔は4時間以上おくこと。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告(2)

平成 19 年 11 月 22 日

1. 品目の概要

[販売名] マイセルフコーワ女性用、レディガードコーワ
[申請者] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 12 月 22 日

2. 審査報告の訂正

審査報告を以下の通り訂正する。なお、これらの変更によっても、審査報告の結論に影響がないことを確認した。(下線部は訂正箇所)

7 頁 27 行目 副作用は 192 例 (2.8%)、223 件 → 副作用は 192 例 (2.8%)、224件