

2. 概要

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
治験の標題：YM905 第Ⅲ相試験 ー二重盲検比較対照試験ー		
治験識別番号：79051/OCT1		
治験責任医師名： ████████ 他 計 155 名		
治験実施医療機関： ██████████ 他 計 155 施設 (付録 16.1.4.参照)		
公表文献：未公表		
治験期間：10 カ月間 開始日：2003 年 6 月 3 日～終了日：2004 年 4 月 2 日	開発のフェーズ：第Ⅲ相試験	
目的：過活動膀胱外来患者を対象に YM905 5mg, 10mg, 塩酸プロピペリン 20mg またはプラセボを 12 週間経口投与し, 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量に基づく YM905 の有効性 (YM905 の塩酸プロピペリンに対する非劣性, YM905 のプラセボに対する優越性) 及び YM905 の安全性を検討することを目的とした。		
試験方法：多施設共同二重盲検群間比較試験		
被験者数 (計画時及び解析時)： 計画時：1 群 350 例以上 合計 1400 例以上 解析時：登録例 2049 例, うち観察期脱落例 456 例, 治療期移行例 1593 例 FAS 解析対象例 1533 例, PPS 解析対象例 1507 例, 安全性解析対象例 1582 例, QOL 解析対象例 1514 例		
診断及び主な組入れ基準： 下記の選択基準を全て満たし, かつ除外基準のいずれにも抵触しない過活動膀胱の患者を対象とした。 【選択基準】 1) 同意取得時における年齢が 20 歳以上の外来患者, 性別不問。 2) 24 時間あたりの排尿回数が平均 8 回以上の患者で, 以下の条件を少なくとも 1 つ以上満たす患者 (観察期 3 日間の患者日誌より確認)。 ・平均して, 24 時間あたり少なくとも 1 回の切迫性尿失禁を有する。 ・平均して, 24 時間あたり少なくとも 1 回の尿意切迫感を有する。 3) 観察期開始前 6 カ月以上にわたり過活動膀胱の症状を有する患者。 4) 介助なしに自分で歩いてトイレに行くことができ, 自分で排尿量を測定できる患者。 5) 本人から文書での同意を得られた患者。 【除外基準】 1) 過活動膀胱の罹病期間内に切迫性尿失禁の経験がない患者。 2) 明らかな腹圧性尿失禁患者。 3) 1 日平均排尿量が 3000mL を超える多尿の患者 (観察期の患者日誌より確認)。 4) 観察期間中に実施した残尿量測定により, 100mL 以上の残尿量が確認された患者。または, 臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患 (前立腺肥大症等) のある患者。 5) 観察期開始前 4 週間以内に下部尿路閉塞疾患 (前立腺肥大症等) の治療のために薬剤 (α_1 遮断薬等) が投与された患者。		

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
<p>6) 過活動膀胱と疑われる症状(頻尿, 切迫性尿失禁, 尿意切迫感)の発現が一過性(薬剤性, 心因性等)である患者.</p> <p>7) カテーテル留置を実施している患者, または間欠的自己導尿を実施している患者.</p> <p>8) 尿路感染症(前立腺炎, 膀胱炎等), 尿路結石(尿管結石, 尿道結石, 膀胱結石等), 間質性膀胱炎を合併する患者, または再発性尿路感染症(同意取得前6カ月以内に3回以上発症)の既往がある患者.</p> <p>9) 膀胱腫瘍を合併している, または既往がある患者.</p> <p>10) 前立腺全摘出術を受けた患者, 尿路機能に影響を及ぼす放射線療法を受けた患者, または前立腺肥大症に対する温熱療法を受けた患者.</p> <p>11) 観察期開始前12週間以内に, 尿路機能に影響を及ぼす可能性のある外科的療法(TUR-P, レーザー療法等)を受けた患者.</p> <p>12) 観察期開始前4週間以内に, 電気刺激法, バイオフィードバック法, 膀胱トレーニングまたは骨盤底筋体操等の非薬物療法を実施した患者.</p> <p>13) 抗コリン剤投与が禁忌である患者(緑内障, 麻痺性イレウス, 胃または腸管アトニー, 重症筋無力症, 腸閉塞の患者等).</p> <p>14) 臨床上問題となる重篤な心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 免疫学的疾患, 肺疾患等を有する患者. または悪性腫瘍を有する患者(但し, 観察期開始前5年以上悪性腫瘍の治療が行われず再発が無いと判断された患者は対象としてもよい).</p> <p>15) 臨床上問題となる重篤な臨床検査値の異常を有する患者.</p> <p>16) 抗コリン剤, ラクトースに対する薬物過敏症を有する患者.</p> <p>17) 過去5年以内に薬物またはアルコール中毒歴を有する患者, またはこの1年以内に薬物またはアルコール濫用歴がある患者.</p> <p>18) 同意取得前12週間以内に, 他の治験薬を服用した患者.</p> <p>19) 以前にYM905の治験薬を服用した患者.</p> <p>20) 観察期用治験薬処方日前4週間以内に塩酸プロピペリンを服用した患者.</p> <p>21) 妊婦, 授乳中の女性または治験期間中の妊娠を希望する女性(妊娠の可能性のある患者には, 検査により妊娠の有無を確認すること).</p> <p>22) その他, 治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者.</p>		
<p>被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号:</p> <p>1) 被験薬:</p> <p>①YM905 5mg錠: 1錠中にYM905として5mg含有する. 本剤はごくうすい黄色のフィルムコーティングを施した錠剤である. またYM905 5mg プラセボ錠と外観上識別不能な錠剤である.</p> <p>②YM905 10mg錠: 1錠中にYM905として10mg含有する. 本剤はごくうすいピンク色のフィルムコーティングを施した錠剤である. またYM905 10mg プラセボ錠と外観上識別不能な錠剤である.</p> <p>③YM905 5mg プラセボ錠: YM905を含有しないYM905 5mg錠と外観上識別不能な乳糖からなる錠剤である. 本剤はごくうすい黄色のフィルムコーティングを施した錠剤である.</p> <p>④YM905 10mg プラセボ錠: YM905を含有しないYM905 10mg錠と外観上識別不能な乳糖からなる錠剤である. 本剤はごくうすいピンク色のフィルムコーティングを施した錠剤</p>		

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

である。

- ⑤塩酸プロピペリン 20mg 錠：1錠中に塩酸プロピペリン 20 mg 含有する。本剤は白色扁平球状のフィルムコーティング錠である。また塩酸プロピペリンプラセボ錠と外観上識別不能な錠剤である。
- ⑥塩酸プロピペリンプラセボ錠：塩酸プロピペリンを含有しない塩酸プロピペリン 20mg 錠と外観上識別不能な乳糖からなる錠剤である。本剤は白色扁平球状のフィルムコーティング錠である。

2) 投与方法：1日1回朝食後に下記の3錠を服用した。

投与群	観察期	治療期
プラセボ	○+□+△	○+□+△
YM905 5mg		●+□+△
YM905 10mg		○+■+△
塩酸プロピペリン		○+□+▲

- (●) YM905 5 mg 錠
(○) YM905 5 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠
(■) YM905 10 mg 錠
(□) YM905 10 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠
(▲) 塩酸プロピペリン 20mg 錠
(△) 塩酸プロピペリン 20mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠

3) ロット番号：観察期用治験薬： ██████████
治療期用治験薬： ██████████

治験実施計画書で規定された治験薬投与期間：観察期（2週間），治療期（12週間）

併用薬及び非薬物療法：

【併用薬】

- ・表 1.に記載した併用禁止薬は、観察期用治験薬処方時から治療期終了時まで併用を禁止とした。ただし、経皮剤及び市販薬（感冒薬や胃腸薬等）は併用可能とした。また、塩酸プロピペリンについては、観察期用治験薬処方日 4 週間前から治療期終了時までその併用を禁止した。
- ・表 1.に記載した下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）の治療のための薬剤（ α_1 遮断薬等）が、観察期開始前 4 週間以内に投与された患者は、本治験に組み入れることはできないこととした。
- ・感冒等に対する抗ヒスタミン剤あるいは抗ヒスタミン配合剤，抗コリン剤を含む消化性潰瘍薬（合剤），リン酸コデイン等の短期間の併用は可能だが、観察期用治験薬処方時から治療期終了時までの間に合計 15 日間以上の併用は禁止とした。また、患者日誌記載期間はその併用を禁止とした。
- ・健康診断等の消化管検査の前処置目的に使用する副交感神経抑制・遮断薬の一時的な併用は可能とした。ただし、患者日誌記載期間はその併用を禁止とした。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 1. 併用禁止薬

尿失禁・頻尿治療薬	
抗コリン作用剤/抗痙攣剤	β2アドレナリン受容体刺激剤
抗コリン作用を有する薬剤	
麻薬	副交感神経抑制・遮断薬
抗うつ薬 (三環系及び四環系)	パーキンソン治療薬
抗ヒスタミン剤	抗コリン剤を含む消化性潰瘍薬
タイプI抗不整脈薬	
その他の薬物	
前立腺肥大症治療薬	CYP3A4 誘導剤
漢方薬 (蓄排尿障害に対する)	コリン作動薬
MAO 阻害薬	コリンエステラーゼ阻害薬
フェノチアジン系精神安定剤	ループ利尿薬

【非薬物療法】

- ・電気刺激法, バイオフィードバック法, 膀胱トレーニングまたは骨盤底筋体操等の非薬物療法は, 観察期開始の4週間前から治療期終了時までその実施を禁止とした.

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

評価基準：

治験スケジュール

時期	観察期間		治療期間		
	第1 来院日	第2 来院日	第3 来院日	第4 来院日	第5 来院日 (中止時)
文書同意	◎				
適格性確認	◎	◎			
症例登録		◎			
観察期用治験薬処方	◎				
治療期用治験薬処方		◎	◎	◎	
患者日誌配布	◎	◎	◎	◎	
患者日誌回収		◎	◎	◎	◎
服薬状況確認		◎	◎	◎	◎
被験者背景調査	◎				
キング健康調査票		◎			◎
残尿量確認	◎ (観察期間中*)				
臨床検査	◎	◎	◎		◎
薬物血漿中濃度測定					◎
12誘導心電図	◎ (観察期間中*)				◎
坐位血圧・脈拍数	◎	◎	◎		◎
妊娠検査	▲				
前治療薬・併用薬調査	◎	◎	◎	◎	◎
有害事象	◎	◎	◎	◎	◎

◎：実施

▲：対象となる女性患者にのみ実施

(観察期間中*)：観察期間中(観察期用治験薬処方日から治療期用治験薬処方日まで)

1. 有効性

(1) 主要評価項目：

主要評価項目は、観察期から最終評価来院時の24時間あたりの平均排尿回数の変化量(最終評価時排尿回数変化量)とした。

最終評価時期は第5来院日のデータとするが、第5来院日のデータが欠測の場合は、それ以前のデータで第5来院日に最も近いデータを最終評価時のデータとした。

(2) 副次評価項目：

副次評価項目は24時間あたりの平均排尿回数(尿失禁のみを含めた排尿回数)の変化量、24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、1回あたりの平均排尿量の変化量、及び平均夜間排尿回数の変化量とした。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

(3) QOL スコア：

QOL 評価は第 2 来院日，第 5 来院日（または中止時）のキング健康調査票に記載されている Quality of Life スコアのドメインスコアの変化量を評価項目とした。

2. 安全性

(1) 有害事象

当該治験薬との関連性の有無は問わず，治験薬投与開始から治験薬投与終了時の検査・観察が終了するまでに起こる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値等の検査の異常を含む），症状または病気について有害事象として取り上げた。ただし，有害事象の発現日が観察期のもの（観察期有害事象）と治療期のもの（治療期有害事象）を区別しておこなった。なお，合併症あるいは観察期有害事象が，治療期用治験薬投与開始後に通常の経過を超え明らかに悪化した場合は，観察期有害事象の悪化あるいは合併症の悪化として治療期有害事象に取り上げることとした。ただし，本治験では原疾患の悪化は有害事象とはしなかった。

なお，有害事象の程度の判定には「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレードを参考とし，この基準に規定されていない項目については，下記の【有害事象の程度の目安】を参考として判定した。

【有害事象の程度の目安】

軽 度：日常的活動が妨げられないもの
中等度：日常的活動が妨げられるもの
重 度：日常的活動が不能となるもの

また，有害事象は，下記の【治験薬との因果関係判定基準】に従い治験薬との関連性を判定した。

【治験薬との因果関係判定基準】

因果関係	判定基準
関連なし	治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係が成立しない場合，あるいは，原疾患，合併症，併用薬，併用処置等，他の要因によると考えられる場合。
関連ないともいえない	治験薬投与と事象発現に明らかな時間的順序関係が成立し，原疾患，合併症，併用薬，併用処置等，他の要因によると推測できるが，治験薬による可能性も否定できない場合。
多分関連あり	治験薬投与と事象発現に明らかな時間的順序関係が成立し，且つ，原疾患，合併症，併用薬，併用処置等，治験薬以外の要因が，ほぼ除外される場合。
明らかに関連あり	治験薬投与と事象発現に明らかな時間的順序関係が成立し，例えば，下記のいずれかに該当する場合など 明らかに治験薬の薬理作用に基づく場合 再投与により，同様の所見を認める場合 等

* 「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」のいずれかに該当したものを，「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義し，副作用として取り扱った。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
<p>(2) 臨床検査</p> <p>1) 異常変動判定 (観察期)：</p> <p>治験責任 (分担) 医師は、第1来院日に実施された臨床検査 (血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査) の検査値を基準とし、第2来院日に実施された臨床検査値から、下記の【観察期臨床検査値異常変動判定の基準】に従い異常変動の有無を判定した。異常変動有の場合、前述した【有害事象の程度の日安】を参考にその程度を判断した。</p> <p style="text-align: center;">【観察期臨床検査値異常変動判定の基準】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ・第1来院日の測定値が正常値であり、第2来院日の測定値が異常値となった場合で、第2来院日の異常値が第1来院日の測定値に比べ20%以上悪化した場合。 ・第1来院日の測定値、第2来院日の測定値がともに異常値であるが、第2来院日の異常値が第1来院日の値に比べ20%以上悪化した場合。 </div> <p>2) 異常変動 (治療期)：</p> <p>治験責任 (分担) 医師は、第2来院日 (治療期用治験薬投与直前) に実施された臨床検査 (血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査) の検査値を基準とし、治療期用治験薬投与後に実施された臨床検査値から、下記の【治療期臨床検査値異常変動判定の基準】に従い、異常変動の有無を症例報告書に記載した。異常変動有の場合、前述した【有害事象の程度の日安】を参考にその程度を判断した。</p> <p style="text-align: center;">【治療期臨床検査値異常変動判定の基準】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期開始直前の測定値が正常値であり、治療期の測定値が異常値となった場合で、治療期の異常値が治療期開始直前の測定値に比べ20%以上悪化した場合。 ・治療期開始直前の測定値、治療期の測定値がともに異常値であるが、治療期の異常値が治療期開始直前の値に比べ20%以上悪化した場合。 </div> <p>3) 治験薬との関連性：</p> <p>治験責任 (分担) 医師は、異常変動 (治療期) について、被験者の状態、合併症、併用薬、併用処置、治験薬投与との時間的關係等を勘案して、前述した【治験薬との因果関係判定基準】に従い治験薬との関連性を4段階で判定した。</p> <p>(3) バイタルサイン</p> <p>第1来院日、第2来院日、第3来院日及び第5来院日 (あるいは中止日) にバイタルサインとして、座位血圧及び脈拍数を測定した。治験責任 (分担) 医師は、第1来院日に実施された検査値を基準とし第2来院日に実施された検査値から、観察期の異常変動判定を、また、第2来院日に実施された検査値を基準とし第3来院日及び第5来院日 (あるいは中止日) に実施された検査値から、治療期の異常変動判定を行った。異常変動判定は、治験責任 (分担) 医師が個々の患者の状態等を勘案して行うこととした。</p> <p>異常変動の治験薬との関連性については、臨床検査値の異常変動と同様とした。</p>		

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
<p>(4) 12 誘導心電図</p> <p>1) 心電図異常変動： 観察期間中(観察期用治験薬処方日から治療期用治験薬処方日まで)及び第5来院日(あるいは中止時)に各1回、12誘導心電図を測定した。 測定した心電図は、心電図判定委員が一括して確認した。 心電図判定委員は、各々の心電図について正常異常の判読を行い、観察期の心電図結果に比較し第5来院日(あるいは中止時)の心電図結果に臨床上問題となる変動があるか否かを判断し、心電図判定用紙に記載した。臨床上問題となる変動が認められると判断した場合、心電図判定委員はその内容、及び重篤度を判定した。 すべての判定結果は、治験実施施設へフィードバックされ、そのうち臨床上問題となる変動が認められた場合には、治験責任(分担)医師は、その内容、発現日、重篤度、処置、転帰とともに、前述した【治験薬との因果関係判定基準】に従い治験薬との関連性を4段階で判定した。 なお、心電図所見では程度の判断は行わないこととした。</p> <p>2) 心電図パラメータ (QTc)： 本治験における心電図パラメーターの計測及びその付帯業務は、治験依頼者から委託を受けた株式会社三菱化学ビーシーエル及び株式会社メディカルシステム研究所が実施した。また、心電図盲検化業務及び心電図マッチング業務は、同様に株式会社ベルシステム 24が実施した。なお、心電図判定委員は本業務全般の推進に対し適宜アドバイスを行うと共に、計測及びデータについての確認及び判定を行った。</p> <p>統計手法： 医学統計アドバイザーと協議のもと、下記の方針で解析を行った。また、開鍵前までに統計解析の詳細を記した統計解析計画書を作成した。全ての統計解析及び要約は、統計解析計画書に従って作成された。統計解析計画書からの逸脱は総括報告書に記載した。なお、下記の方針について主要な特徴の変更を行う場合には、治験実施計画書を改訂することとした。</p> <p>(1) 解析対象集団の定義 原則として下記の方針とするが、症例の取り扱いは医学専門家及び医学統計アドバイザーの意見・助言を参考とし、開鍵前に症例検討を行い決定した。</p> <p>1) 有効性解析対象</p> <p>① Full Analysis Set (FAS) 治療期用治験薬を1回以上服薬し、有効性に関する評価項目(主要評価項目、副次評価項目を問わず)が、治療期開始前及び治療期に1項目でも測定されている症例をFASとした。</p> <p>② Per Protocol Set (PPS) 治験実施計画書に定めた重要な選択基準・除外基準を満たす症例とし、以下に記載した条件にあてはまる場合は、PPSから除外することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期用及び治療期用治験薬投与の服薬率が70%未満または115%を越える場合。 <p>ただし、服薬率=実際に服用した錠剤数/期間中に服用すべき錠剤数×100とし、服薬</p>		

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

率に関する情報は症例報告書に記載された情報を基にした。

以下に記載した条件にあてはまる場合は、その該当するポイントを PPS から除外した。

- ・併用禁止薬が投与された場合、併用禁止療法が実施された場合。
- ・来院毎に持参される患者日誌上で、記載されるべき連続した3日間分の症状の記載のうち2日間分以上の記載がなされなかった場合。

2) 安全性解析対象

治療期用治験薬を1回以上服薬し、治療期に安全性に関する情報が得られている症例を安全性解析対象例とした。また、QTc 評価は安全性解析対象例のうち心電図判定委員会において被験薬投与前後の心電図チャートが共に採用とされた症例について行った。

3) QOL 解析対象

FAS のうち、1 ドメイン以上のドメインスコアが算出できて、治療期用治験薬の投与期間が14日以上を QOL 解析対象例とした。

4) 薬物動態解析対象

第5来院日(または中止時)に12誘導心電図と血漿中濃度データを有する症例を、薬物動態解析対象とした。

(2) 患者背景及び基準値の解析

FAS, PPS 及び安全性解析対象について解析を行った。

投与群間で比較可能性を評価するために、データの性質に応じた適切な検定方法 (χ^2 検定, H 検定, 分散分析) を用い、投与群間の不均衡を検討した。有意水準は両側 15% を目安とした。なお、投与群間に不均衡が認められた項目で効果に影響を及ぼすと考えられる因子については主要評価項目の解析において部分集団別の解析及び調整解析を行い、その影響を考察することとした。

(3) 有効性の解析

主要評価項目及び副次評価項目に関しては FAS を主たる解析対象集団とし、副次的に PPS についても解析を行った。

1) 主要評価項目

①主解析

最終評価時における平均排尿回数変化量について、要約統計量を算出した。

YM905 の塩酸プロピペリンに対する非劣性、YM905 のプラセボに対する優越性を検証するため、最終評価時排尿回数変化量について以下の手順で解析を行った。なお、以下の平均値の差の両側 95% 信頼区間の算出及び t 検定では4群の併合分散を用いた。

(i) YM905 10mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証するために、プラセボ群と YM905 10mg 群の比較を t 検定を用いて行った。有意水準は片側 2.5% とした。

(ii) (i) で YM905 10mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた場合のみ、YM905 10mg 群の塩酸プロピペリン群に対する非劣性を検証するために、YM905 10mg 群と塩酸プロピペリン群の平均値の差の両側 95% 信頼区間を算出した。信頼区間の上限

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

が 0.6 を下回った場合、YM905 10mg 群の塩酸プロピペリン群に対する非劣性が認められたと判断することとした。

(iii) (i) で YM905 10mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた場合のみ、YM905 5mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証するために、プラセボ群と YM905 5mg 群の比較を t 検定を用いて行った。有意水準は片側 2.5% とした。

(iv) (ii) で YM905 10mg 群の塩酸プロピペリン群に対する非劣性が認められ、かつ、(iii) で YM905 5mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた場合のみ、YM905 5mg 群の塩酸プロピペリン群に対する非劣性を検証するために、YM905 5mg 群と塩酸プロピペリン群の平均値の差の両側 95% 信頼区間を算出した。信頼区間の上限が 0.6 を下回った場合、YM905 5mg 群の塩酸プロピペリン群に対する非劣性が認められたと判断することとした。

なお、投与群間の統計学的検定並びに差の信頼区間の算出も行った。
これらの解析は、第 2 来院時及び第 5 来院時の評価がともに行われた症例についても同様に行った。

各投与群内で第 2 来院時に対する最終評価時期の平均排尿回数の比較を対応のある t 検定を用いて行った。また、縦軸に平均排尿回数、横軸に測定時期をとり、投与群別に、症例ごとの推移及び投与群ごとの平均値±標準偏差を折れ線グラフで示した。

②副次解析

i) 最終評価時平均排尿回数の変化量について、第 2 来院時の平均排尿回数で調整した解析を行った。投与群間の比較は、主解析と同様とした。

ii) 測定時期 (第 3 来院時、第 4 来院時、第 5 来院時) 別に平均排尿回数変化量の要約統計量及び両側 95% 信頼区間を算出し、作図を行った。

iii) 投与群内で、第 2 来院時に対する第 3 来院時、第 4 来院時及び第 5 来院時の平均排尿回数を対応のある t 検定を用いて比較した。ただし、検定の多重性は考慮しないこととした。

iv) 測定時期 (第 2 来院時、第 3 来院時、第 4 来院時、第 5 来院時) 別に平均排尿回数の要約統計量を算出し、作図を行った。

v) 最終評価時に、平均排尿回数が 8 回未満になった(正常化した)症例割合を算出した。測定時点別に同様の解析を行った。

2) 副次評価項目
副次評価項目は以下の項目とした。

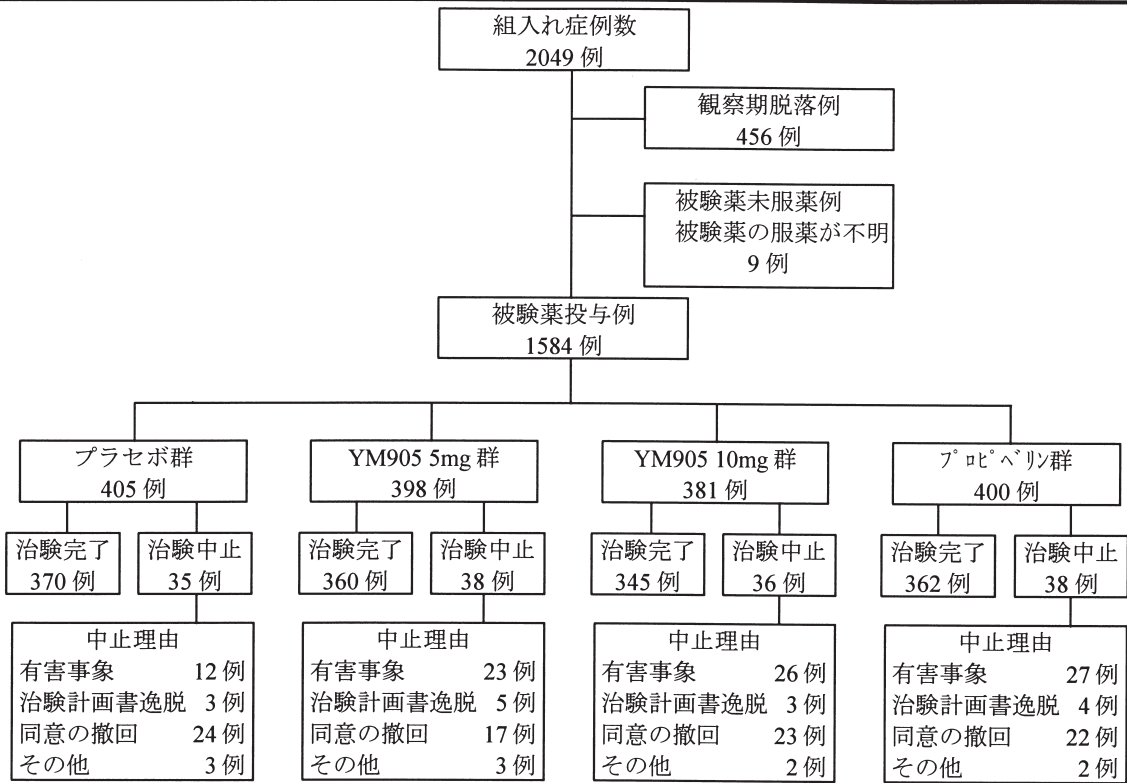
①平均排尿回数(尿失禁のみを含める)
②平均尿意切迫感回数
③平均尿失禁回数
④平均切迫性尿失禁回数
⑤平均排尿量
⑥平均夜間排尿回数

①～⑥の副次評価項目について以下の解析を行った。ここで、測定値とは、上記の①～⑥の平均回数(または量)のことを指す。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
<p>i) 最終評価時の各変化量について、要約統計量を算出するとともに、投与群間の比較をt検定を用いて行った。あわせて投与群間の平均値の差の両側95%信頼区間を計算した。各投与群内で第2来院時に対する最終評価時期の各評価項目の測定値を対応のあるt検定を用いて比較した。また、各副次評価項目について、必要に応じ、第2来院日のデータを投与前値として調整した解析を行った。 これらの解析は、第2来院時及び第5来院時の評価がともに行われた症例についても同様に行った。</p> <p>ii) 測定時期(第3来院日、第4来院日、第5来院日)別に各評価項目の変化量の要約統計量及び両側95%信頼区間を算出し、作図を行った。</p> <p>iii) 投与群内で、第2来院日に対する第3来院日、第4来院日及び第5来院日の各評価項目の測定値を対応のあるt検定を用いて比較した。</p> <p>iv) 測定時期(第2来院日、第3来院日、第4来院日、第5来院日)別に各評価項目の測定値の要約統計量を算出し、作図を行った。</p> <p>v) 最終評価時点の平均尿失禁回数及び平均尿意切迫感回数について0回になった(正常化した)症例割合を算出した。ただし、観察期にその事象の測定値が存在し、かつ、各測定時期において測定値が存在する症例を対象とした。測定時点別に同様の解析を行った。</p> <p>3) QOLスコアの解析 QOLスコアに関してはQOL解析対象例を主たる解析対象集団とし、副次的にFASについても解析を行った。</p> <p>①群間におけるドメインスコア変化量の比較 測定時点毎のドメインスコア変化量の要約統計量と両側95%信頼区間を算出した。 最終評価時の変化量を投与群間で比較した。プラセボ群、YM905 5mg群、YM905 10mg群については、傾向性検定により用量依存性を検討した。有意水準は片側2.5%とした。プラセボ群、YM905 5mg群、YM905 10mg群及び塩酸プロピペリン群の対比較は、t検定により行った。有意水準は両側5%とした。 また、縦軸に変化量、横軸にドメイン(番号順)をとり、投与群ごとに平均値±標準偏差を示した。 なお、多重性の調整は行わなかった。</p> <p>②群内における投与前後でのドメインスコアの比較 測定時点毎のドメインスコアの測定値の要約統計量と両側95%信頼区間を算出した。縦軸に測定値、横軸に測定時期をとり、症例ごとの推移及び投与群ごとの平均値±標準偏差を折れ線グラフで示した。 各投与群内で第2来院時に対する最終評価時の測定値の比較を対応のあるt検定を用いて行った。</p> <p>(4) 安全性の解析 安全性解析対象例について解析を行った。有害事象の解析には、MedDRA7.0のSOC(System Organ Class)とPT(Preferred Term)の分類を用いた。</p>		

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
<p>有害事象発現頻度を集計し、発現率とその両側 95%信頼区間を算出するとともに、発現率の投与群間の比較を行った。プラセボ群, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群の発現率については, Cochran-Armitage 検定により用量依存性を検討した。有意水準は片側 2.5%とした。プラセボ群, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群の対比較は, Fisher の Exact 検定により行った。有意水準は両側 5%とした。副作用についても同様に解析を行った。</p> <p>臨床検査値異常変動, 心電図の異常変動についても, 同様に発現率を算出し, 用量依存性の検討並びに群間比較を行った。</p> <p>バイタルサインの異常変動については発現率の算出のみ行った。</p> <p>QTc については心電図パラメータを集計し, 投与前後の変化量と, その両側 95%信頼区間を算出した。また, 有害事象と同様に用量依存性の検討, 群間比較を行った。さらに, 血漿中濃度データとの関係を検討した。</p> <p>なお, 多重性の調整をしなかった。</p>		
<p>症例の内訳：</p> <p>組入れ症例の内訳を図 1 に示した。本治験に組入れられた症例数は 2049 例であった。このうち観察期脱落例の 456 例, 被験薬を割り付けられたにもかかわらず未服薬であった 8 例, 並びに被験薬の服薬が不明であり, 被験薬投与後の有効性及び安全性の評価項目が全て未測定であった 1 例を除く 1584 例を被験薬投与例とした。被験薬投与例の内訳はプラセボ群 405 例, YM905 5mg 群 398 例, YM905 10mg 群 381 例及び塩酸プロピペリン群 400 例であった。</p> <p>(1) 有効性解析対象例</p> <p>1) FAS 解析対象例</p> <p>安全性解析対象例のうち, 被験薬を 1 回以上服薬し, 有効性に関する評価項目 (主要評価項目, 副次評価項目を問わず) が, 治療期開始前及び治療期に 1 項目でも測定されている症例を対象とした。FAS 解析対象例数は 1533 例 (プラセボ群 395 例, YM905 5mg 群 383 例, YM905 10mg 群 371 例, 塩酸プロピペリン群 384 例) であった。</p> <p>2) PPS 解析対象例</p> <p>FAS 解析対象例のうち治験実施計画書を遵守した症例を対象とした。PPS 解析対象例数は 1507 例 (プラセボ群 390 例, YM905 5mg 群 379 例, YM905 10mg 群 359 例, 塩酸プロピペリン群 379 例) であった。</p> <p>(2) 安全性解析対象例</p> <p>被験薬を 1 回以上服薬し, 投薬後の安全性に関する情報が得られている症例を対象とした。安全性解析対象例数は 1582 例 (プラセボ群 405 例, YM905 5mg 群 396 例, YM905 10mg 群 381 例, 塩酸プロピペリン群 400 例) であった。</p> <p>(3) QOL 解析対象例</p> <p>FAS 解析対象例のうち, 1 ドメイン以上のドメインスコアが算出でき, 被験薬の投与期間が 14 日以上 of 症例を対象とした。QOL 解析対象例数は 1514 例 (プラセボ群 394 例, YM905 5mg 群 375 例, YM905 10mg 群 367 例, 塩酸プロピペリン群 378 例) であった。</p>		

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	



中止理由は複数の項目に該当する症例あり

図1 組入れ症例の内訳

有効性の結果：

主要評価項目及び副次評価項目についてはFAS解析対象例における結果を示した。QOLスコアについては、QOL解析対象例における結果を示した。

(1) 主要評価項目（平均排尿回数）

各投与群の最終評価時における平均排尿回数の変化量を算出し、YM905のプラセボに対する優越性並びにYM905の塩酸プロピペリンに対する非劣性を検討した。なお、主要評価項目である排尿回数の算出には尿失禁のみの場合を算入しないこととした。

最終評価時の平均排尿回数変化量はプラセボ群、YM905 5mg群、YM905 10mg群及び塩酸プロピペリン群において、それぞれ-0.94回、-1.93回、-2.19回、-1.87回であった(表2)。

表2. 最終評価時の平均排尿回数変化量 (FAS)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	395	-0.94	2.286	-1.164	-0.712
YM905 5mg	383	-1.93	1.974	-2.133	-1.736
YM905 10mg	371	-2.19	2.090	-2.406	-1.979
塩酸プロピペリン	384	-1.87	2.702	-2.140	-1.598

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

プラセボ群と YM905 10mg 群の比較を t 検定を用いて行った (有意水準片側 2.5%)。その結果、プラセボ群に対する YM905 10mg 群の優越性が検証されたと判断した ($p < 0.0001$)。

プラセボ群に対する YM905 10mg 群の優越性が検証されたことから、YM905 10mg 群と塩酸プロピペリン群の最終評価時排尿回数変化量の差 (YM905 10mg 群 - 塩酸プロピペリン群) および両側 95%信頼区間を算出した。その結果、両側 95%信頼区間は -0.6492~0.0025 であり、信頼区間の上限が事前に治験実施計画書で規定した非劣性の限界値である 0.6 を下回ったことから、塩酸プロピペリン群に対する YM905 10mg 群の非劣性が検証されたと判断した。

プラセボ群に対する YM905 10mg 群の優越性が検証されたことから、プラセボ群と YM905 5mg 群の比較を t 検定を用いて行った (有意水準片側 2.5%)。その結果、プラセボ群に対する YM905 5mg 群の優越性が検証されたと判断した ($p < 0.0001$)。

塩酸プロピペリン群に対する YM905 10mg 群の非劣性及びプラセボ群に対する YM905 5mg 群の優越性が検証されたことから、YM905 5mg 群と塩酸プロピペリン群の最終評価時排尿回数変化量の差 (YM905 5mg 群 - 塩酸プロピペリン群) および両側 95%信頼区間を算出した。その結果、両側 95%信頼区間は -0.3882~0.2583 であり、信頼区間の上限が事前に治験実施計画書で規定した非劣性の限界値である 0.6 を下回ったことから、塩酸プロピペリン群に対する YM905 5mg 群の非劣性が検証されたと判断した。

投与群間における最終評価時の平均排尿回数変化量の比較を t 検定を用いて行った (表 3.)。

表 3. 平均排尿回数変化量の群間比較 (FAS)

投与群	平均値の差	両側 95%信頼区間	t 値	片側 p 値*
プラセボ vs. YM905 10mg	-1.255	-1.5783~-0.9311	-7.6058	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 10mg	-0.323	-0.6492~0.0025	-1.9467	0.0259
プラセボ vs. YM905 5mg	-0.996	-1.3173~-0.6753	-6.0887	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.065	-0.3882~0.2583	-0.3941	0.3468
プラセボ vs. プロピペリン	-0.931	-1.2521~-0.6106	-5.6956	<0.0001

*: 有意水準片側 2.5%

最終評価時の平均排尿回数が 8 回未満になった症例の割合 (正常化率) はプラセボ群 21.0%(83/395 例), YM905 5mg 群 28.5%(109/383 例), YM905 10mg 群 36.9%(137/371 例) 及び塩酸プロピペリン群 26.3%(101/384 例) であり, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群は塩酸プロピペリン群を上回る正常化率を示した。

(2) 副次評価項目

1) 平均排尿回数 (尿失禁のみを含める) の変化量

尿失禁のみが認められる場合も排尿回数に算入した際の最終評価時における変化量について検討した結果, 尿失禁のみが認められる場合を排尿回数に算入しない場合と同様の結果であった (表 4., 表 5.)。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 4. 最終評価時の平均排尿回数 (尿失禁のみを含める) 変化量 (FAS)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間
プラセボ	395	-0.97	2.314	-1.196~-0.738
YM905 5mg	383	-2.03	1.972	-2.228~-1.832
YM905 10mg	371	-2.24	2.107	-2.455~-2.025
塩酸プロピペリン	384	-1.95	2.611	-2.216~-1.692

表 5. 平均排尿回数 (尿失禁のみを含める) 変化量の群間比較 (FAS)

投与群	平均値の差	両側 95%信頼区間	t 値	片側 p 値*
プラセボ vs. YM905 10mg	-1.274	-1.5950~-0.9524	-7.7755	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 10mg	-0.287	-0.6103~0.0367	-1.7387	0.0411
プラセボ vs. YM905 5mg	-1.063	-1.3821~-0.7447	-6.5447	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.076	-0.3974~0.2445	-0.4674	0.3201
プラセボ vs. プロピペリン	-0.987	-1.3054~-0.6684	-6.0781	<0.0001

*: 有意水準片側 2.5%

2) 平均尿意切迫感回数の変化量

最終評価時における平均尿意切迫感回数の変化量は、プラセボ群、YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群において、それぞれ-1.28 回、-2.41 回、-2.78 回及び-2.30 回であった (表 6)。

投与群間における平均尿意切迫感回数変化量の比較を t 検定を用いて行った (有意水準片側 2.5%)。その結果、プラセボ群と比較し YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群において、統計的に有意な減少が認められた。また、YM905 10mg 群は塩酸プロピペリン群と比較し、統計的に有意な減少が認められた (表 7)。

表 6. 最終評価時の平均尿意切迫感回数変化量 (FAS)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間
プラセボ	395	-1.28	2.899	-1.563~-0.989
YM905 5mg	383	-2.41	2.877	-2.697~-2.119
YM905 10mg	371	-2.78	2.819	-3.072~-2.497
塩酸プロピペリン	384	-2.30	3.080	-2.613~-1.995

表 7. 平均尿意切迫感回数変化量の群間比較 (FAS)

投与群	平均値の差	両側 95%信頼区間	t 値	片側 p 値*
プラセボ vs. YM905 10mg	-1.508	-1.9226~-1.0942	-7.1427	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 10mg	-0.480	-0.8972~-0.0630	-2.2579	0.0120
プラセボ vs. YM905 5mg	-1.132	-1.5427~-0.7209	-5.4032	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.103	-0.5173~0.3103	-0.4906	0.3119
プラセボ vs. プロピペリン	-1.028	-1.4389~-0.6177	-4.9124	<0.0001

*: 有意水準片側 2.5%

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

最終評価時の平均尿意切迫感回数が0回になった症例の割合(正常化率)はプラセボ群20.8%(82/395例), YM905 5mg群32.9%(126/383例), YM905 10mg群37.2%(138/371例)及び塩酸プロピペリン群33.3%(128/384例)であり, YM905 10mg群が最も高かった。

3) 平均尿失禁回数の変化量

最終評価時における平均尿失禁回数の変化量は, プラセボ群, YM905 5mg群, YM905 10mg群及び塩酸プロピペリン群において, それぞれ-0.72回, -1.59回, -1.60回及び-1.25回であった(表8)。

投与群間における平均尿失禁回数変化量の比較を, t検定を用いて行った(有意水準片側2.5%)。その結果, プラセボ群と比較しYM905 5mg群, YM905 10mg群及び塩酸プロピペリン群において, 統計的に有意な減少が認められた(表9)。

表8. 最終評価時の平均尿失禁回数変化量 (FAS)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間
プラセボ	283	-0.72	1.951	-0.950 ~ -0.493
YM905 5mg	274	-1.59	2.117	-1.843 ~ -1.339
YM905 10mg	270	-1.60	1.810	-1.817 ~ -1.383
塩酸プロピペリン	295	-1.25	2.793	-1.566 ~ -0.926

表9. 平均尿失禁回数変化量の群間比較 (FAS)

投与群	平均値の差	両側95%信頼区間	t値	片側p値*
プラセボ vs. YM905 10mg	-0.879	-1.2478 ~ -0.5093	-4.6687	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 10mg	-0.354	-0.7192 ~ 0.0119	-1.8984	0.0290
プラセボ vs. YM905 5mg	-0.870	-1.2376 ~ -0.5020	-4.6395	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.345	-0.7091 ~ 0.0192	-1.8585	0.0317
プラセボ vs. プロピペリン	-0.525	-0.8860 ~ -0.1638	-2.8518	0.0022

*: 有意水準片側2.5%

観察期間中に尿失禁が認められた症例において, 最終評価時の平均尿失禁回数が0回になった症例の割合(正常化率)はプラセボ群37.1%(105/283例), YM905 5mg群56.2%(154/274例), YM905 10mg群59.6%(161/270例)及び塩酸プロピペリン群55.9%(165/295例)であり, YM905 10mg群が最も高かった。

4) 平均切迫性尿失禁回数の変化量

最終評価時における平均切迫性尿失禁回数の変化量は, プラセボ群, YM905 5mg群, YM905 10mg群及び塩酸プロピペリン群において, それぞれ-0.69回, -1.45回, -1.52回及び-1.19回であった(表10)。

投与群間における平均切迫性尿失禁回数変化量の比較を, t検定を用いて行った(有意水準片側2.5%)。その結果, プラセボ群と比較しYM905 5mg群, YM905 10mg群及び塩酸プロピペリン群において, 統計的に有意な減少が認められた(表11)。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 10. 最終評価時の平均切迫性尿失禁回数変化量 (FAS)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間
プラセボ	260	-0.69	2.002	-0.932 ~ -0.443
YM905 5mg	235	-1.45	1.886	-1.688 ~ -1.204
YM905 10mg	255	-1.52	1.771	-1.735 ~ -1.298
塩酸プロピペリン	262	-1.19	2.195	-1.452 ~ -0.918

表 11. 平均切迫性尿失禁回数変化量の群間比較 (FAS)

投与群	平均値の差	両側 95%信頼区間	t 値	片側 p 値*
プラセボ vs. YM905 10mg	-0.829	-1.1698 ~ -0.4872	-4.7638	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 10mg	-0.331	-0.6719 ~ 0.0094	-1.9081	0.0283
プラセボ vs. YM905 5mg	-0.758	-1.1068 ~ -0.4097	-4.2692	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.261	-0.6089 ~ 0.0869	-1.4721	0.0707
プラセボ vs. プロピペリン	-0.497	-0.8363 ~ -0.1583	-2.8788	0.0020

* : 有意水準片側 2.5%

5) 1回あたりの平均排尿量の変化量

最終評価時における 1 回あたりの平均排尿量の変化量は、プラセボ群、YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群において、それぞれ+11.67ml, +35.78ml, +43.59ml 及び+36.62ml であった (表 12.) .

投与群間における 1 回あたりの平均排尿量変化量の比較を、t 検定を用いて行った (有意水準片側 2.5%) . その結果、プラセボ群と比較し YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群において統計的に有意な増加が認められた。また、YM905 10mg 群は塩酸プロピペリン群と比較し、統計的に有意な増加が認められた (表 13.) .

表 12. 最終評価時の平均排尿量変化量 (FAS)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間
プラセボ	393	11.67	33.740	8.328 ~ 15.020
YM905 5mg	381	35.78	43.385	31.406 ~ 40.147
YM905 10mg	369	43.59	44.519	39.037 ~ 48.151
塩酸プロピペリン	383	36.62	37.989	32.807 ~ 40.441

表 13. 平均排尿量変化量の群間比較 (FAS)

投与群	平均値の差	両側 95%信頼区間	t 値	片側 p 値*
プラセボ vs. YM905 10mg	-31.920	-37.6157 ~ -26.2245	-10.9931	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 10mg	-6.970	-12.7014 ~ -1.2384	-2.3853	0.0086
プラセボ vs. YM905 5mg	-24.102	-29.7515 ~ -18.4532	-8.3689	<0.0001
プロピペリン vs. YM905 5mg	0.848	-4.8375 ~ 6.5332	0.2925	0.6150
プラセボ vs. プロピペリン	-24.950	-30.5919 ~ -19.3086	-8.6748	<0.0001

* : 有意水準片側 2.5%

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

6) 平均夜間排尿回数の変化量

最終評価時における平均夜間排尿回数の変化量は、プラセボ群、YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群において、それぞれ-0.30 回、-0.41 回、-0.46 回及び-0.43 回であった (表 14.) .

投与群間における平均夜間排尿回数の比較をt検定を用いて行った (有意水準片側2.5%) . その結果、プラセボ群と比較し YM905 10mg 群において統計的に有意な減少が認められた (表 15.) .

表 14. 最終評価時の平均夜間排尿回数変化量 (FAS)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間
プラセボ	361	-0.30	0.909	-0.396~-0.208
YM905 5mg	344	-0.41	0.962	-0.515~-0.311
YM905 10mg	334	-0.46	0.898	-0.553~-0.360
塩酸プロピペリン	348	-0.43	1.208	-0.561~-0.307

表 15. 平均夜間排尿回数変化量の群間比較 (FAS)

投与群	平均値の差	両側 95%信頼区間	t 値	片側 p 値*
プラセボ vs. YM905 10mg	-0.155	-0.3039~-0.0054	-2.0321	0.0212
プロピペリン vs. YM905 10mg	-0.023	-0.1733~0.1279	-0.2954	0.3839
プラセボ vs. YM905 5mg	-0.111	-0.2590~0.0373	-1.4677	0.0712
プロピペリン vs. YM905 5mg	0.021	-0.1284~0.1706	0.2771	0.6091
プラセボ vs. プロピペリン	-0.132	-0.2797~0.0158	-1.7525	0.0400

* : 有意水準片側 2.5%

(3) QOL スコア

各投与群における最終評価時の各 QOL ドメインスコア変化量の要約統計量並びに、プラセボ群、YM905 5mg 群及び YM905 10mg 群の用量依存性について、Jonckheere-Terpstra 検定により有意水準片側 2.5%にて検討した結果を表 16.に示した。「全般的な健康状態」を除く QOL ドメインにおいて、プラセボ群、YM905 5mg 群及び YM905 10mg 群に用量依存性が認められた。

投与群間における QOL ドメインスコア変化量の比較を t 検定を用いて行った (有意水準両側 5%) . その結果、「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」、「重症度」において、YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群は、プラセボ群と比較して統計的に有意なドメインスコアの減少 (QOL スコアの改善) が認められ、「全般的な健康状態」において YM905 5mg 群及び塩酸プロピペリン群は、プラセボ群と比較して統計的に有意なドメインスコアの減少が、「個人的な人間関係」において YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群は、プラセボ群と比較して統計的に有意なドメインスコアの減少が認められた (表 17.) . また、「重症度」において、YM905 10mg 群は塩酸プロピペリン群と比較し、統計的に有意なドメインスコアの減少 (QOL スコアの改善) が認められた。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 16. 最終評価時の QOL ドメインスコア変化量 (QOL 解析対象)

ドメイン	投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	片側 p 値*
全般的な健康状態 (ドメイン 1)	プラセボ	394	-0.7	20.28	-2.71~1.31	0.0606
	YM905 5mg	375	-4.0	20.70	-6.10~-1.90	
	YM905 10mg	367	-3.1	20.89	-5.21~-0.92	
	プロピペリン	378	-4.2	20.30	-6.22~-2.11	
生活への影響 (ドメイン 2)	プラセボ	394	-8.0	29.39	-10.86~-5.04	<0.0001
	YM905 5mg	375	-20.5	32.09	-23.79~-17.27	
	YM905 10mg	367	-19.4	32.28	-22.75~-16.12	
	プロピペリン	378	-16.9	31.02	-20.07~-13.79	
仕事・家事の制限 (ドメイン 3)	プラセボ	394	-7.3	26.57	-9.95~-4.69	<0.0001
	YM905 5mg	375	-15.3	26.29	-17.96~-12.62	
	YM905 10mg	367	-17.3	26.46	-20.06~-14.63	
	プロピペリン	378	-14.4	25.42	-16.94~-11.80	
身体的活動の制限 (ドメイン 4)	プラセボ	394	-6.9	25.93	-9.42~-4.28	<0.0001
	YM905 5mg	375	-15.2	26.03	-17.84~-12.56	
	YM905 10mg	367	-16.8	26.42	-19.56~-14.14	
	プロピペリン	378	-13.4	27.88	-16.27~-10.63	
社会的活動の制限 (ドメイン 5)	プラセボ	394	-5.2	19.61	-7.19~-3.30	0.0001
	YM905 5mg	375	-8.7	22.01	-10.92~-6.45	
	YM905 10mg	367	-10.1	20.63	-12.24~-8.01	
	プロピペリン	378	-8.7	21.85	-10.88~-6.46	
個人的な人間関係 (ドメイン 6)	プラセボ	292	-1.2	17.02	-3.16~0.76	0.0015
	YM905 5mg	272	-3.7	20.27	-6.10~-1.26	
	YM905 10mg	255	-6.4	18.54	-8.69~-4.12	
	プロピペリン	279	-4.8	20.07	-7.14~-2.41	
心の問題 (ドメイン 7)	プラセボ	394	-8.6	23.29	-10.94~-6.32	<0.0001
	YM905 5mg	375	-16.3	25.82	-18.92~-13.67	
	YM905 10mg	367	-19.9	26.66	-22.63~-17.15	
	プロピペリン	378	-18.4	26.08	-21.07~-15.79	
睡眠・活力 (エネルギー) (ドメイン 8)	プラセボ	394	-7.3	20.40	-9.30~-5.26	<0.0001
	YM905 5mg	375	-12.6	22.12	-14.87~-10.38	
	YM905 10mg	367	-14.4	22.38	-16.65~-12.05	
	プロピペリン	378	-12.1	23.83	-14.54~-9.71	
重症度 (ドメイン 9)	プラセボ	394	-5.9	17.14	-7.62~-4.22	<0.0001
	YM905 5mg	375	-13.7	18.33	-15.55~-11.83	
	YM905 10mg	367	-15.8	19.21	-17.74~-13.80	
	プロピペリン	378	-12.8	17.88	-14.65~-11.03	

* : プラセボ群, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群の Jonckheere-Terpstra 検定(有意水準片側 2.5%)

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 17. QOL ドメインスコア変化量の群間比較 (QOL 解析対象)

ドメイン	投与群	平均値の差	両側 p 値*
全般的な健康状態 (ドメイン 1)	プラセボ vs. YM905 10mg	-2.37	0.1123
	プロピペリン vs. YM905 10mg	1.10	0.4645
	プラセボ vs. YM905 5mg	-3.30	0.0260
	プロピペリン vs. YM905 5mg	0.17	0.9114
	プラセボ vs. プロピペリン	-3.47	0.0191
生活への影響 (ドメイン 2)	プラセボ vs. YM905 10mg	-11.48	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-2.51	0.2731
	プラセボ vs. YM905 5mg	-12.58	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 5mg	-3.60	0.1133
	プラセボ vs. プロピペリン	-8.98	0.0001
仕事・家事の制限 (ドメイン 3)	プラセボ vs. YM905 10mg	-10.03	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-2.97	0.1215
	プラセボ vs. YM905 5mg	-7.97	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.91	0.6318
	プラセボ vs. プロピペリン	-7.06	0.0002
身体的活動の制限 (ドメイン 4)	プラセボ vs. YM905 10mg	-10.00	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-3.40	0.0810
	プラセボ vs. YM905 5mg	-8.35	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 5mg	-1.75	0.3658
	プラセボ vs. プロピペリン	-6.60	0.0006
社会的活動の制限 (ドメイン 5)	プラセボ vs. YM905 10mg	-4.88	0.0014
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-1.46	0.3450
	プラセボ vs. YM905 5mg	-3.44	0.0237
	プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.01	0.9947
	プラセボ vs. プロピペリン	-3.43	0.0238
個人的な人間関係 (ドメイン 6)	プラセボ vs. YM905 10mg	-5.21	0.0014
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-1.63	0.3234
	プラセボ vs. YM905 5mg	-2.48	0.1220
	プロピペリン vs. YM905 5mg	1.10	0.4960
	プラセボ vs. プロピペリン	-3.58	0.0246
心の問題 (ドメイン 7)	プラセボ vs. YM905 10mg	-11.26	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-1.46	0.4339
	プラセボ vs. YM905 5mg	-7.67	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 5mg	2.13	0.2504
	プラセボ vs. プロピペリン	-9.80	<0.0001
睡眠・活力 (エネルギー) (ドメイン 8)	プラセボ vs. YM905 10mg	-7.07	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-2.23	0.1715
	プラセボ vs. YM905 5mg	-5.35	0.0009
	プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.50	0.7587
	プラセボ vs. プロピペリン	-4.85	0.0025
重症度 (ドメイン 9)	プラセボ vs. YM905 10mg	-9.85	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 10mg	-2.93	0.0278
	プラセボ vs. YM905 5mg	-7.77	<0.0001
	プロピペリン vs. YM905 5mg	-0.85	0.5206
	プラセボ vs. プロピペリン	-6.92	<0.0001

* : 有意水準両側 5%

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

安全性の結果：

本治験における有害事象の要約を表 18.に示した。

有害事象の解析では、MedDRA7.0のSOC (System Organ Class) とPT (Preferred Term) の分類を使用した。なお、器官別大分類別の検討にはSOC、症状別の検討にはPTを使用した。

表 18.有害事象の要約 (安全性解析対象例)

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン
安全性解析対象症例数	405	396	381	400
死亡例数	0	1/396 (0.3%)	0	0
重篤な有害事象発現率	5/405 (1.2%)	11/396 (2.8%)	5/381 (1.3%)	6/400 (1.5%)
投与中止を引き起こした有害事象発現率	11/405 (2.7%)	20/396 (5.1%)	26/381 (6.8%)	26/400 (6.5%)
投与中止を引き起こした副作用発現率	3/405 (0.7%)	14/396 (3.5%)	21/381 (5.5%)	19/400 (4.8%)
有害事象発現率	189/405 (46.7%)	224/396 (56.6%)	275/381 (72.2%)	253/400 (63.3%)
副作用発現率	68/405 (16.8%)	133/396 (33.6%)	201/381 (52.8%)	168/400 (42.0%)
重度な有害事象発現率	3/405 (0.7%)	7/396 (1.8%)	4/381 (1.0%)	4/400 (1.0%)
重度な副作用発現率	0	3/396 (0.8%)	2/381 (0.5%)	0
臨床検査値異常変動発現率	224/405 (55.3%)	205/394 (52.0%)	217/381 (57.0%)	215/399 (53.9%)
被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現率	57/405 (14.1%)	44/394 (11.2%)	48/381 (12.6%)	52/399 (13.0%)

発現例数/解析対象例数
(発現率)

(1) 有害事象の表示

有害事象全事象発現率はプラセボ群 46.7%、YM905 5mg 群 56.6%、YM905 10mg 群 72.2% 及び塩酸プロピペリン群 63.3%であった。プラセボ群を除く投与群のうち発現率が最も低かったのは、YM905 5mg 群であった。

ムスカリン受容体拮抗薬に比較的好くみられる有害事象である口内乾燥はプラセボ群 5.7%、YM905 5mg 群 16.9%、YM905 10mg 群 34.1%及び塩酸プロピペリン群 25.8%に認められた。便秘はプラセボ群 4.0%、YM905 5mg 群 10.6%、YM905 10mg 群 18.9%及び塩酸プロピペリン群 11.3%に認められた。霧視はプラセボ群 2.0%、YM905 5mg 群 1.8%、YM905 10mg 群 4.2%及び塩酸プロピペリン群 3.8%に認められた。排尿困難はプラセボ群 1.0%、YM905 5mg 群 1.8%、YM905 10mg 群 3.9%及び塩酸プロピペリン群 3.3%に認められた。

重度な有害事象はプラセボ群 0.7%、YM905 5mg 群 1.8%、YM905 10mg 群 1.0%及び塩酸プロピペリン群 1.0%に認められた。

YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群のいずれかにおいて、1%以上の発現率が認められた有害事象の器官別大分類別・症状別発現率を表 19.に示した。

また、器官別大分類別の有害事象発現率を表 20.に示した。プラセボ群、YM905 5mg 群、

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

YM905 10mg 群の用量依存性について、Cochran-Armitage 検定を用いて検討した結果（有意水準片側 2.5%）、有害事象全事象発現率に用量依存性が認められ、器官別大分類別では眼障害、胃腸障害、腎及び尿路障害において用量依存性が認められた。

表 19. 器官別大分類別・症状別の有害事象発現率（発現率 1%以上）（安全性解析対象例）

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン
安全性解析対象例数	405	396	381	400
有害事象全事象	189 (46.7%)	224 (56.6%)	275 (72.2%)	253 (63.3%)
心臓障害				
上室性期外収縮	5 (1.2%)	3 (0.8%)	4 (1.0%)	3 (0.8%)
眼障害				
白内障	1 (0.2%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0
霧視	8 (2.0%)	7 (1.8%)	16 (4.2%)	15 (3.8%)
胃腸障害				
上腹部痛	1 (0.2%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	6 (1.5%)
便秘	16 (4.0%)	42 (10.6%)	72 (18.9%)	45 (11.3%)
下痢	13 (3.2%)	2 (0.5%)	6 (1.6%)	14 (3.5%)
口内乾燥	23 (5.7%)	67 (16.9%)	130 (34.1%)	103 (25.8%)
消化不良	1 (0.2%)	3 (0.8%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)
胃炎	2 (0.5%)	4 (1.0%)	3 (0.8%)	5 (1.3%)
歯肉炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)
悪心	2 (0.5%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)
胃不快感	3 (0.7%)	7 (1.8%)	3 (0.8%)	7 (1.8%)
口内炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)
嘔吐	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	8 (2.0%)
全身障害及び投与局所様態				
胸痛	0	4 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
免疫系障害				
季節性アレルギー	2 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (1.3%)	3 (0.8%)
感染症及び寄生虫症				
膀胱炎	11 (2.7%)	18 (4.5%)	24 (6.3%)	15 (3.8%)
鼻咽頭炎	41 (10.1%)	51 (12.9%)	37 (9.7%)	51 (12.8%)
上気道感染	13 (3.2%)	6 (1.5%)	6 (1.6%)	3 (0.8%)
尿路感染	2 (0.5%)	0	5 (1.3%)	2 (0.5%)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	0	0	0	4 (1.0%)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	8 (2.0%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	7 (1.8%)
神経系障害				
浮動性めまい	3 (0.7%)	3 (0.8%)	6 (1.6%)	2 (0.5%)
頭痛	7 (1.7%)	10 (2.5%)	12 (3.1%)	17 (4.3%)
腎及び尿路障害				
排尿困難	4 (1.0%)	7 (1.8%)	15 (3.9%)	13 (3.3%)
皮膚及び皮下組織障害				
接触性皮膚炎	0	1 (0.3%)	4 (1.0%)	3 (0.8%)
湿疹	5 (1.2%)	6 (1.5%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.2%)	2 (0.5%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)

発現例数（発現率）

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 20. 器官別大分類別の有害事象発現率 (安全性解析対象例)

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン	片側 p 値*
安全性解析対象例数	405	396	381	400	
有害事象全事象	189(46.7%) 41.72~51.66	224(56.6%) 51.52~61.51	275(72.2%) 67.39~76.62	253(63.3%) 58.32~67.99	<0.0001
血液及びリンパ系障害	1(0.2%) 0.01~1.37	0	0	1(0.3%) 0.01~1.38	—
心臓障害	11(2.7%) 1.36~4.81	9(2.3%) 1.04~4.27	9(2.4%) 1.09~4.44	9(2.3%) 1.03~4.23	0.6693
耳及び迷路障害	0	4(1.0%) 0.28~2.57	4(1.0%) 0.29~2.67	4(1.0%) 0.27~2.54	0.0553
内分泌障害	0	0	1(0.3%) 0.01~1.45	0	0.3223
眼障害	15(3.7%) 2.09~6.04	20(5.1%) 3.11~7.69	31(8.1%) 5.60~11.35	24(6.0%) 3.88~8.80	0.0044
胃腸障害	68(16.8%) 13.28~20.79	126(31.8%) 27.26~36.66	181(47.5%) 42.40~52.65	167(41.8%) 36.87~46.75	<0.0001
全身障害及び投与局所様態	10(2.5%) 1.19~4.49	8(2.0%) 0.88~3.94	8(2.1%) 0.91~4.10	8(2.0%) 0.87~3.90	0.6832
肝胆道系障害	2(0.5%) 0.06~1.77	1(0.3%) 0.01~1.40	1(0.3%) 0.01~1.45	1(0.3%) 0.01~1.38	0.8018
免疫系障害	3(0.7%) 0.15~2.15	4(1.0%) 0.28~2.57	7(1.8%) 0.74~3.75	3(0.8%) 0.15~2.18	0.1067
感染症及び寄生虫症	74(18.3%) 14.63~22.39	81(20.5%) 16.59~24.77	79(20.7%) 16.77~25.16	82(20.5%) 16.65~24.79	0.2038
傷害, 中毒及び処置合併症	6(1.5%) 0.55~3.20	7(1.8%) 0.71~3.61	13(3.4%) 1.83~5.76	8(2.0%) 0.87~3.90	0.0436
臨床検査	2(0.5%) 0.06~1.77	5(1.3%) 0.41~2.92	3(0.8%) 0.16~2.28	1(0.3%) 0.01~1.38	0.3927
代謝及び栄養障害	0	0	1(0.3%) 0.01~1.45	5(1.3%) 0.41~2.89	0.3223
筋骨格系及び結合組織障害	17(4.2%) 2.46~6.64	13(3.3%) 1.76~5.55	9(2.4%) 1.09~4.44	17(4.3%) 2.49~6.72	0.9384
良性, 悪性及び詳細不明の 新生物(嚢胞及びポリープ を含む)	2(0.5%) 0.06~1.77	2(0.5%) 0.06~1.81	2(0.5%) 0.06~1.88	1(0.3%) 0.01~1.38	0.5727
神経系障害	17(4.2%) 2.46~6.64	19(4.8%) 2.91~7.39	23(6.0%) 3.86~8.92	23(5.8%) 3.68~8.50	0.1365
妊娠, 産褥及び周産期の状 態	0	1(0.3%) 0.01~1.40	0	0	0.6574
精神障害	4(1.0%) 0.27~2.51	2(0.5%) 0.06~1.81	1(0.3%) 0.01~1.45	4(1.0%) 0.27~2.54	0.9418
腎及び尿路障害	6(1.5%) 0.55~3.20	10(2.5%) 1.22~4.59	16(4.2%) 2.42~6.73	17(4.3%) 2.49~6.72	0.0126
生殖系及び乳房障害	6(1.5%) 0.55~3.20	0	5(1.3%) 0.43~3.04	0	0.6800
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	12(3.0%) 1.54~5.12	5(1.3%) 0.41~2.92	10(2.6%) 1.27~4.77	10(2.5%) 1.21~4.55	0.6784
皮膚及び皮下組織障害	15(3.7%) 2.09~6.04	21(5.3%) 3.31~7.99	24(6.3%) 4.08~9.23	10(2.5%) 1.21~4.55	0.0572
血管障害	3(0.7%) 0.15~2.15	4(1.0%) 0.28~2.57	2(0.5%) 0.06~1.88	3(0.8%) 0.15~2.18	0.7027

* : プラセボ群, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群の Cochran-Armitage 検定(有意水準片側 2.5%)

発現例数(発現率)
両側 95%信頼区間

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

(2) 被験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）の表示

副作用発現率はプラセボ群 16.8%，YM905 5mg 群 33.6%，YM905 10mg 群 52.8%及び塩酸プロピペリン群 42.0%であった。

また、重度と判定された副作用が、YM905 5mg 群で3例に4件（回転性眩暈1件，悪心1件，死亡1件，流産1件），YM905 10mg 群で2例に2件（狭心症1件，急性肝炎1件），認められた。死亡例を除き，いずれの事象も消失が確認されている。

YM905 5mg 群，YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群のいずれかにおいて，1%以上の発現率が認められた副作用の器官別大分類別・症状別発現率を表 21.に示した。

また，器官別大分類別の副作用発現率を表 22.に示した。プラセボ群，YM905 5mg 群，YM905 10mg 群の用量依存性について，Cochran-Armitage 検定を用いて検討した結果（有意水準片側 2.5%），副作用全事象発現率に用量依存性が認められ，器官別大分類別では眼障害，胃腸障害，感染症及び寄生虫症，腎及び尿路障害において用量依存性が認められた。

表 21. 器官別大分類別・症状別の副作用発現率（発現率 1%以上）（安全性解析対象例）

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン
安全性解析対象例数	405	396	381	400
副作用全事象	68 (16.8%)	133 (33.6%)	201 (52.8%)	168 (42.0%)
眼障害				
霧視	4 (1.0%)	7 (1.8%)	15 (3.9%)	15 (3.8%)
胃腸障害				
便秘	15 (3.7%)	41 (10.4%)	71 (18.6%)	44 (11.0%)
口内乾燥	22 (5.4%)	66 (16.7%)	130 (34.1%)	102 (25.5%)
消化不良	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	4 (1.0%)
悪心	1 (0.2%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
胃不快感	2 (0.5%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	6 (1.5%)
嘔吐	1 (0.2%)	0	0	4 (1.0%)
感染症及び寄生虫症				
膀胱炎	1 (0.2%)	5 (1.3%)	7 (1.8%)	2 (0.5%)
神経系障害				
頭痛	2 (0.5%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	5 (1.3%)
腎及び尿路障害				
排尿困難	2 (0.5%)	6 (1.5%)	15 (3.9%)	11 (2.8%)

発現例数（発現率）

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 22. 器官別大分類別の副作用発現率 (安全性解析対象例)

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン	片側 p 値*
安全性解析対象例数	405	396	381	400	
副作用全事象	68(16.8%) 13.28~20.79	133(33.6%) 28.95~38.47	201(52.8%) 47.61~57.86	168(42.0%) 37.11~47.01	<0.0001
血液及びリンパ系障害	0	0	0	1(0.3%) 0.01~1.38	—
心臓障害	3(0.7%) 0.15~2.15	3(0.8%) 0.16~2.20	5(1.3%) 0.43~3.04	3(0.8%) 0.15~2.18	0.2626
耳及び迷路障害	0	1(0.3%) 0.01~1.40	1(0.3%) 0.01~1.45	2(0.5%) 0.06~1.79	0.3199
眼障害	4(1.0%) 0.27~2.51	12(3.0%) 1.58~5.23	23(6.0%) 3.86~8.92	18(4.5%) 2.69~7.02	<0.0001
胃腸障害	46(11.4%) 8.44~14.86	106(26.8%) 22.47~31.42	167(43.8%) 38.78~48.98	144(36.0%) 31.29~40.92	<0.0001
全身障害及び投与局所様態	3(0.7%) 0.15~2.15	2(0.5%) 0.06~1.81	4(1.0%) 0.29~2.67	1(0.3%) 0.01~1.38	0.3904
肝胆道系障害	1(0.2%) 0.01~1.37	0	1(0.3%) 0.01~1.45	1(0.3%) 0.01~1.38	0.6530
感染症及び寄生虫症	1(0.2%) 0.01~1.37	9(2.3%) 1.04~4.27	12(3.1%) 1.64~5.44	4(1.0%) 0.27~2.54	0.0017
臨床検査	0	1(0.3%) 0.01~1.40	2(0.5%) 0.06~1.88	0	0.1377
代謝及び栄養障害	0	0	0	3(0.8%) 0.15~2.18	—
筋骨格系及び結合組織障害	1(0.2%) 0.01~1.37	2(0.5%) 0.06~1.81	0	0	0.8420
神経系障害	5(1.2%) 0.40~2.86	7(1.8%) 0.71~3.61	10(2.6%) 1.27~4.77	8(2.0%) 0.87~3.90	0.0962
妊娠、産褥及び周産期の状態	0	1(0.3%) 0.01~1.40	0	0	0.6574
精神障害	0	0	0	3(0.8%) 0.15~2.18	—
腎及び尿路障害	3(0.7%) 0.15~2.15	8(2.0%) 0.88~3.94	16(4.2%) 2.42~6.73	14(3.5%) 1.93~5.80	0.0008
生殖系及び乳房障害	1(0.2%) 0.01~1.37	0	1(0.3%) 0.01~1.45	0	0.6530
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3(0.7%) 0.15~2.15	3(0.8%) 0.16~2.20	5(1.3%) 0.43~3.04	1(0.3%) 0.01~1.38	0.2626
皮膚及び皮下組織障害	5(1.2%) 0.40~2.86	7(1.8%) 0.71~3.61	4(1.0%) 0.29~2.67	2(0.5%) 0.06~1.79	0.6401
血管障害	0	2(0.5%) 0.06~1.81	0	0	0.6530

* : プラセボ群, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群の Cochran-Armitage 検定 (有意水準片側 2.5%) 発現例数(発現率) 両側 95%信頼区間

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
<p>(3) 重篤な有害事象</p> <p>治療期中の死亡例が YM905 5mg 群に 1 例認められた。本例は被験薬服用後 29 日目に死亡し、死因に関する情報入手について、被験者遺族の同意が得られなかったことから、死因不明のまま治験中止となった。このため被験薬との関連性について治験担当医師は「関連ないともいえない」と判定している。また、治験中に発現した重篤な有害事象（急性気管支炎）により治験中止後に死亡した症例が塩酸プロピペリン群に 1 例認められている。</p> <p>被験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象が、プラセボ群で 5 例に 5 件（脊椎症 1 件、B 型肝炎 1 件、乳癌 1 件、間代性痙攣 1 件、前立腺炎 1 件）、YM905 5mg 群で 11 例に 13 件（回転性眩暈 2 件、顔面麻痺 1 件、胃癌 1 件、帯状疱疹 1 件、死亡 1 件、流産 1 件、肺の悪性新生物 1 件、嘔吐 1 件、頭位性眩暈 1 件、悪心 1 件、関節脱臼 1 件、血便排泄 1 件）、YM905 10mg 群で 5 例に 7 件（足骨折 1 件、下肢の圧挫 1 件、蜂巣炎 1 件、鼻咽頭炎 1 件、外傷性血腫 1 件、乳房新生物 1 件、急性肝炎 1 件）及び塩酸プロピペリン群で 6 例に 6 件（ウイルス性胃腸炎 1 件、肺炎 1 件、坐骨神経痛 1 件、胸痛 1 件、急性気管支炎 1 件、便秘 1 件）に認められた。このうち被験薬との関連性が否定できない事象が、YM905 5mg 群で 3 例に 4 件（死亡 1 件、流産 1 件、回転性眩暈 1 件、悪心 1 件）、YM905 10mg 群で 1 例に 1 件（急性肝炎 1 件）及び塩酸プロピペリン群で 1 例に 1 件（便秘 1 件）に認められたが、死亡の 1 例以外は、いずれの事象も消失が確認された。</p> <p>(4) 投与中止を引き起こした有害事象</p> <p>投与中止を引き起こした有害事象の発現率は、プラセボ群 2.7%、YM905 5mg 群 5.1%、YM905 10mg 群 6.8%及び塩酸プロピペリン群 6.5%であり、プラセボ群を除き、投与中止を引き起こした有害事象の器官別大分類別では、胃腸障害の発現率が最も高かった。</p> <p>(5) 臨床検査値の異常変動</p> <p>全臨床検査値異常変動発現率はプラセボ群 55.3%、YM905 5mg 群 52.0%、YM905 10mg 群 57.0%及び塩酸プロピペリン群 53.9%であった。</p> <p>臨床検査値異常変動の種類による発現率を検討した結果を表 23.に示した。YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群のいずれかで発現率が 5%以上であった臨床検査値異常変動の種類は、γ-GTP 下降、CPK 上昇、BUN 上昇、尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿沈渣陽性であった。いずれの項目についても、YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群の発現率はプラセボ群と同程度であった。</p> <p>被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動の種類による発現率を表 24.に示した。YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群のいずれかで発現率が 2%以上であった臨床検査値異常変動は、GPT 上昇、CPK 上昇、BUN 上昇、尿沈渣陽性であった。</p> <p>被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動（CPK 上昇）により中止になった症例が YM905 10mg 群に 1 例認められた。</p>		

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 23. 臨床検査値の異常変動種類 (関連性不問) (安全性解析対象例)

			プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン
血液学検査	白血球数	上昇	5/405(1.2%)	1/393(0.3%)	5/381(1.3%)	5/399(1.3%)
		下降	11/405(2.7%)	11/393(2.8%)	3/381(0.8%)	8/399(2.0%)
	ヘモグロビン	下降	0	0	0	1/399(0.3%)
	ヘマトクリット	上昇	0	0	1/381(0.3%)	0
	血小板数	上昇	4/405(1.0%)	1/393(0.3%)	3/379(0.8%)	4/399(1.0%)
下降		5/405(1.2%)	4/393(1.0%)	6/379(1.6%)	3/399(0.8%)	
血液生化学検査	GOT	上昇	17/405(4.2%)	8/394(2.0%)	9/381(2.4%)	10/399(2.5%)
		下降	0	0	1/381(0.3%)	0
	GPT	上昇	18/405(4.4%)	17/394(4.3%)	10/381(2.6%)	12/399(3.0%)
		下降	0	1/394(0.3%)	0	0
	γ-GTP	上昇	12/405(3.0%)	14/394(3.6%)	12/381(3.1%)	11/399(2.8%)
		下降	17/405(4.2%)	14/394(3.6%)	25/381(6.6%)	7/399(1.8%)
	ALP	上昇	10/405(2.5%)	6/394(1.5%)	6/381(1.6%)	8/399(2.0%)
	CPK	上昇	27/405(6.7%)	12/394(3.0%)	14/381(3.7%)	21/399(5.3%)
		下降	7/405(1.7%)	15/394(3.8%)	11/381(2.9%)	14/399(3.5%)
	クレアチニン	上昇	4/405(1.0%)	3/394(0.8%)	13/381(3.4%)	6/399(1.5%)
		下降	2/405(0.5%)	2/394(0.5%)	1/381(0.3%)	2/399(0.5%)
	総ビリルビン	上昇	9/405(2.2%)	9/394(2.3%)	12/381(3.1%)	4/399(1.0%)
		下降	0	2/394(0.5%)	0	0
	BUN	上昇	37/405(9.1%)	33/394(8.4%)	30/381(7.9%)	32/399(8.0%)
		下降	3/405(0.7%)	2/394(0.5%)	4/381(1.0%)	2/399(0.5%)
	尿酸	上昇	3/405(0.7%)	6/394(1.5%)	1/381(0.3%)	3/399(0.8%)
		下降	1/405(0.2%)	0	0	0
	総蛋白	上昇	0	0	0	1/399(0.3%)
	総コレステロール	上昇	10/405(2.5%)	10/394(2.5%)	6/381(1.6%)	15/399(3.8%)
		下降	0	2/394(0.5%)	1/381(0.3%)	0
変動		1/405(0.2%)	0	0	0	
K	上昇	5/405(1.2%)	8/394(2.0%)	3/381(0.8%)	3/399(0.8%)	
	下降	2/405(0.5%)	0	0	0	
尿検査	尿糖	陽性	27/405(6.7%)	15/394(3.8%)	12/381(3.1%)	26/398(6.5%)
	尿蛋白	陽性	41/405(10.1%)	24/394(6.1%)	35/381(9.2%)	35/398(8.8%)
	尿沈渣	陽性	104/405(25.7%)	101/394(25.6%)	111/381(29.1%)	98/398(24.6%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 24. 関連性が否定できない臨床検査値各項目の異常変動種類 (安全性解析対象例)

			プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン	
血液学検査	白血球	上昇	1/405(0.2%)	0	1/381(0.3%)	2/399(0.5%)	
		下降	4/405(1.0%)	5/393(1.3%)	1/381(0.3%)	2/399(0.5%)	
	ヘモグロビン	下降	0	0	0	1/399(0.3%)	
		血小板数	上昇	0	1/393(0.3%)	1/379(0.3%)	0
	血液生化学検査	GOT	上昇	9/405(2.2%)	6/394(1.5%)	6/381(1.6%)	4/399(1.0%)
			下降	2/405(0.5%)	2/393(0.5%)	1/379(0.3%)	1/399(0.3%)
GPT		上昇	10/405(2.5%)	9/394(2.3%)	7/381(1.8%)	9/399(2.3%)	
		下降	0	0	0	0	
γ-GTP		上昇	9/405(2.2%)	5/394(1.3%)	4/381(1.0%)	6/399(1.5%)	
		下降	0	1/394(0.3%)	0	0	
ALP		上昇	6/405(1.5%)	3/394(0.8%)	3/381(0.8%)	3/399(0.8%)	
		下降	0	1/394(0.3%)	0	2/399(0.5%)	
CPK		上昇	8/405(2.0%)	2/394(0.5%)	8/381(2.1%)	8/399(2.0%)	
		下降	0	1/394(0.3%)	0	2/399(0.5%)	
クレアチニン		上昇	1/405(0.2%)	2/394(0.5%)	3/381(0.8%)	0	
		下降	0	0	0	1/399(0.3%)	
総ビリルビン		上昇	3/405(0.7%)	1/394(0.3%)	4/381(1.0%)	0	
BUN		上昇	11/405(2.7%)	8/394(2.0%)	7/381(1.8%)	8/399(2.0%)	
尿酸	上昇	0	2/394(0.5%)	1/381(0.3%)	0		
総コレステロール	上昇	1/405(0.2%)	0	2/381(0.5%)	2/399(0.5%)		
K	上昇	1/405(0.2%)	1/394(0.3%)	2/381(0.5%)	1/399(0.3%)		
尿検査	尿糖	陽性	9/405(2.2%)	3/394(0.8%)	2/381(0.5%)	6/398(1.5%)	
	尿蛋白	陽性	10/405(2.5%)	2/394(0.5%)	3/381(0.8%)	3/398(0.8%)	
	尿沈渣	陽性	4/405(1.0%)	5/394(1.3%)	13/381(3.4%)	6/398(1.5%)	

発現例数/解析対象例数(発現率)

(6) バイタルサイン

投与群別にバイタルサインの異常変動発現率を表 25.に示した。被験薬との関連性が否定できない異常変動発現率を表 26.に示した。各投与群において坐位血圧，脈拍数の異常変動発現率は同程度であった。

表 25. バイタルサインの異常変動発現率 (関連性不問) (安全性解析対象例)

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン
坐位血圧	20/405 (4.9%)	19/394 (4.8%)	20/381 (5.2%)	20/399 (5.0%)
脈拍数	4/405 (1.0%)	4/393 (1.0%)	1/381 (0.3%)	6/399 (1.5%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

表 26. 関連性が否定できないバイタルサインの異常変動発現率 (安全性解析対象例)

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン
坐位血圧	1/405 (0.2%)	3/394 (0.8%)	3/381 (0.8%)	2/399 (0.5%)
脈拍数	1/405 (0.2%)	0	1/381 (0.3%)	3/399 (0.8%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

(7) 12 誘導心電図

1) 心電図異常変動

投与群別に心電図の異常変動発現率を表 27.に示した。各投与群において心電図の異常変動発現率はほぼ同程度であった。

表 27. 心電図異常変動の発現率

	プラセボ	YM905 5mg	YM905 10mg	プロピペリン
心電図異常変動	10/405 (2.5%)	7/391 (1.8%)	7/381 (1.8%)	8/396 (2.0%)

発現例数/解析対象例数
(発現率)

2) 心電図パラメータ (QTc)

観察期および最終評価時における全誘導 (平均) の各心電図パラメータ [心拍数, RR 間隔, PQ 間隔, QRS 時間, QT 間隔, QTc (Bazett) 及び QTc (Fridericia)] の平均測定値及び最終評価時の平均変化量を表 28.に示した。

最終評価時における心拍数の平均変化量は, プラセボ群 1.39 回/分, YM905 5mg 群 1.31 回/分, YM905 10mg 群 0.91 回/分及び塩酸プロピペリン群 5.56 回/分であり, 塩酸プロピペリン群において増加が認められた。また, 最終評価時における RR 間隔の平均変化量については, プラセボ群-19.04msec, YM905 5mg 群-18.81msec, YM905 10mg 群-13.40msec 及び塩酸プロピペリン群-72.39msec であり, 塩酸プロピペリン群において減少が認められた。

最終評価時における PQ 間隔及び QRS 時間の平均測定値及び平均変化量は, 投与群間に大きな差は認められなかった。

最終評価時における QTc (Bazett) 測定値の平均変化量は, プラセボ群 0.45msec, YM905 5mg 群 3.17msec 及び YM905 10mg 群 6.46msec であり, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群においてわずかな延長が認められた。

最終評価時の QTc (Fridericia) 測定値の平均変化量についても, プラセボ群-0.92msec, YM905 5mg 群 1.82msec 及び YM905 10mg 群 5.40msec であり, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群において, わずかな延長が認められた。最終評価時の QTc (Bazett) 並びに QTc (Fridericia) の平均変化量について, 投与群間の比較を t 検定を用いて行った (有意水準両側 5%)。その結果, プラセボ群と比較し YM905 5mg 群, YM905 10mg 群において統計的に有意な差が認められた。なお, YM905 5mg 群, YM905 10mg 群における最終評価時の QTc (Bazett) 及び QTc (Fridericia) 平均測定値は, いずれも正常範囲内であった。

第 II 誘導 (平均) 評価においても, 心電図パラメータの平均測定値及び平均変化量は, 全誘導における評価と同様の結果であった。

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 28. 心電図パラメータの平均測定値及び平均変化量

項目		プラセボ	YM905		プロピペリン
			5mg	10mg	
解析対象例数		357	328	330	343
心拍数 (回/分)	前値	66.12	65.77	66.78	65.00
	最終値	67.51	67.08	67.69	70.56
	変化量	1.39	1.31	0.91	5.56
	標準偏差	7.908	6.712	8.051	8.026
RR (msec)	前値	923.84	927.57	914.74	939.65
	最終値	904.79	908.75	901.34	867.26
	変化量	-19.04	-18.81	-13.40	-72.39
	標準偏差	102.624	90.482	104.957	102.633
PQ (msec)	前値	159.83	159.18	159.76	160.20
	最終値	160.89	159.74	161.88	158.64
	変化量	1.06	0.55	2.12	-1.56
	標準偏差	10.967	11.311	10.288	11.468
QRS (msec)	前値	92.72	92.27	91.81	92.81
	最終値	93.49	93.27	93.56	92.67
	変化量	0.77	1.00	1.75	-0.14
	標準偏差	5.954	5.990	5.883	5.362
QT 間隔 (msec)	前値	388.70	390.25	389.10	392.67
	最終値	385.17	389.46	392.47	379.32
	変化量	-3.53	-0.79	3.37	-13.36
	標準偏差	19.166	19.323	19.512	19.846
QTc (Bazett) (msec)	前値	405.86	406.58	408.23	406.56
	最終値	406.31	409.76	414.69	408.96
	変化量	0.45	3.17	6.46	2.41
	標準偏差	17.390	15.165	16.001	14.514
QTc (Fridericia) (msec)	前値	399.86	400.87	401.55	401.67
	最終値	398.94	402.70	406.95	398.61
	変化量	-0.92	1.82	5.40	-3.06
	標準偏差	14.557	13.930	13.422	12.674

前値；観察期測定値，最終値；最終評価時測定値，変化量；最終評価時-観察期

個々の QTc (Bazett) 測定値の CPMP*クライテリアにおける各カテゴリー毎の症例数及び割合を表 29.に示した。

QTc (Bazett) 測定値が 500msec を超える「临床上重要な延長」に分類された症例は認められなかった。また，最終評価時の QTc (Bazett) 測定値が「延長」に分類された症例数は，プラセボ群 3 例(0.8%)，YM905 5mg 群 5 例(1.5%)及び 10mg 群 4 例(1.2%)であり，いずれの投与群も発現例数に大きな差は認められなかった。なお，「延長」に分類された YM905 5mg 群 5 例，YM905 10mg 群 4 例において，いずれも最終評価時の変化量が 60msec を超えた症例は無く，また，不整脈に関連する有害事象の発現も認められなかった。

*：欧州医薬品審査庁 (European Medicines Evaluation Agency ; EMEA) の Committee for Proprietary Medicinal Products ・ Points to Consider (CPMP/986/96 ; CPMP)

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	

表 29. QTc (Bazett) 測定値の CPMP クライテリアによるカテゴリー別例数

CPMP クライテリア		プラセボ	YM905		プロピペ リン
			5mg	10mg	
解析対象例数		357	328	330	343
臨床上重要な延長 500msec を超える	前値	0	0	0	0
	最終値	0	0	0	0
延長 450msec を超え 500msec 以下 (男性)	前値	3(0.8%)	2(0.6%)	1(0.3%)	1(0.3%)
	最終値	3(0.8%)	5(1.5%)	4(1.2%)	3(0.9%)
境界域 430msec を超え 450msec 以下 (男性)	前値	12(3.4%)	9(2.7%)	12(3.6%)	6(1.7%)
	最終値	10(2.8%)	9(2.7%)	18(5.5%)	12(3.5%)

例数 (割合)

QTc (Bazett) 変化量を CPMP クライテリアに従って分類した結果を表 30. に示した。

最終評価時の QTc (Bazett) 変化量において、「60msec を超える延長」に分類される症例はプラセボ群で 1 例(0.3%)認められ、YM905 5mg 群及び YM905 10mg 群には認められなかった。「30msec 以上 60msec 以下の延長」に分類される症例は、プラセボ群で 15 例(4.2%)、YM905 5mg 群で 13 例(4.0%)、YM905 10mg 群で 17 例(5.2%)に認められたものの、いずれの投与群も発現例数に大きな差は認められなかった。

なお、「30msec 以上 60msec 以下の延長」に分類された YM905 5mg 群 13 例、YM905 10mg 群 17 例のうち、YM905 10mg 群の 1 例が最終評価時 488.0msec と測定値の「延長」に分類されたが、本例において不整脈に関する有害事象は発現していなかった。本症例以外に測定値が「臨床上重要な延長」及び「延長」に分類された症例はなかった。また、不整脈に関連する有害事象として、YM905 10mg 群に上室性期外収縮が 1 例、心室性期外収縮が 1 例認められたものの、両症例とも最終評価時の測定値は正常範囲内であった。

表 30. QTc (Bazett) 測定値の CPMP クライテリアによるカテゴリー別例数

CPMP クライテリア	プラセボ	YM905		プロピペ リン
		5mg	10mg	
解析対象例数	357	328	330	343
60msec を超える延長	1(0.3%)	0	0	0
30msec 以上 60msec 以下の延長	15(4.2%)	13(4.0%)	17(5.2%)	11(3.2%)

例数 (割合)

3) 血漿中濃度と QTc 値の関連

最終評価時の QTc 変化量と YM905 血漿中濃度との関連性について直線モデルを用いて検討した結果、血漿中未変化体濃度の 10 ng/mL 上昇に対する QTc 変化量の増加は、QTc (Bazett) で 1.06 msec、QTc (Fridericia) で 1.16 msec と推定された。屈曲点を有する 2 直線を用いた解析において、血漿中未変化体濃度が 50 ng/mL を超えると QTc 変化量は概ね

治験依頼者名： 山之内製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名： YM905 (コハク酸ソリフェナシン)	分冊番号：未定 ページ：未定	
定常値に達することが示され、そのときの QTc 変化の最大作用および最大変化量はいずれも 10 msec 未満であった。		
<p>結論：</p> <p>有効性においては、本治験の主たる解析対象集団である FAS 解析対象例において、最終評価時の平均排尿回数を主要評価項目として検討した結果、YM905 5mg 群、YM905 10mg 群のプラセボに対する優越性と、塩酸プロピペリン群に対する非劣性が検証されたと判断した。また、副次評価項目では平均排尿回数（尿失禁を含む）変化量、平均尿意切迫感回数変化量、平均尿失禁回数変化量、平均切迫性尿失禁回数変化量、平均排尿量変化量について、プラセボ群と比較し YM905 5mg 群、YM905 10mg 群及び塩酸プロピペリン群において、統計的に有意な改善が認められた。主要評価項目および副次評価項目のいずれにおいても、YM905 10mg 群の変化量が最も大きく、YM905 5mg 群は塩酸プロピペリン群と同程度であった。</p> <p>一方、安全性において、有害事象の発現率は YM905 10mg 群、塩酸プロピペリン群よりも YM905 5mg 群が低く、被験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）においても同様であった。臨床検査値異常変動の発現率については、投与群間に著しい差は認められなかった。また、各投与群において発現した口内乾燥、便秘、霧視、排尿困難の程度が重度と判定された症例はなかった。これらの発現率についてもプラセボ群を除き、YM905 5mg 群が最も低かった。なお、発現率が最も高かった YM905 10mg 群においても、発現した殆どの有害事象の程度は軽度であった。投与群間の重篤な有害事象の発現率に著しい偏りは認められなかった。また、YM905 5mg 群、YM905 10mg 群において、QTc のわずかな延長を認められるものの、YM905 投与後の QTc 平均測定値は正常範囲内であり、個々の症例においても臨床上重要な QTc 延長は認めず、また、QTc 延長に関連する有害事象の発現率もほぼ同程度であった。</p>		
報告書の日付：2005 年 12 月 2 日		