

(申請製剤)を単回経口投与し、安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するための非盲検クロスオーバー試験が実施された。休薬期間は6日間とされた。

総投与症例数は12例で、有害事象(臨床検査値異常変動含む)として空腹時投与時に便秘1例、食後投与時に口渇1例が認められた。因果関係はいずれも否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4) 単回投与相試験 (KRP197-T101/5.3.3.1 #33 : 19■■年■■月~19■■年■■月)

健康成人男性(目標症例数:32例)を対象に、本薬の単回経口投与時の安全性及び薬物動態について検討するための非盲検試験が実施された。朝空腹時に、0.025、0.05、0.1、0.25又は0.5mgが単回経口投与された。

総投与症例数は32例で、有害事象(臨床検査値異常変動含む)が11例に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、因果関係の否定できない有害事象として、0.05mg群でshort run型心室性期外収縮の疑い1例、0.1mg群で上室性調律異常3例、尿沈渣白血球数増加1例、0.25mg群で口渇1例、0.5mg群で口渇3例、疲れ目1例、上室性期外収縮1例、心室性期外収縮2例、尿沈渣白血球数増加1例が認められた。

5) 反復投与試験 (KRP197-T103/5.3.3.1 #35 : 19■■年■■月)

健康成人男性(目標症例数:6例)を対象に、本薬0.25mg1日2回反復経口投与時の安全性及び薬物動態について検討するための非盲検試験が実施された。1回0.25mgを朝夕1日2回5日間経口投与された。

総投与症例数は6例で、有害事象(臨床検査値異常変動含む)が2例に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、34歳男性の1例が感冒症状で投与中止されたが、因果関係は否定された。因果関係の否定できない有害事象は、口渇、AST値上昇、ALT値上昇が各1例であった。

6) マスバランス試験 (175806/5.3.3.1 #36 : 20■■年■■月~20■■年■■月)

海外健康成人男性(目標症例数:6例)を対象に、本薬の¹⁴C標識体0.25mg(約1.7MBq)単回経口投与時の未変化体及び代謝物の薬物動態を検討するための非盲検試験が実施された。

総投与症例数は6例で、有害事象が2例に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、因果関係の否定できない有害事象は、口内乾燥及び咽喉頭疼痛1例、咽喉乾燥1例であった。

7) 高齢者における薬物動態試験 (KRP197-T104/5.3.3.3 #40 : 19■■年■■月~19■■年■■月)

高齢者(目標症例数:9例)を対象に、朝空腹時に本薬0.1mg単回経口投与時の安全性及び薬物動態について検討するための非盲検試験が実施された。

総投与症例数は9例(65~75歳、男性6例、女性3例)であり、有害事象(臨床検査値異常変動含む)は認められなかった。

8) 薬物相互作用: イトラコナゾール併用試験 (ONO-8025-09/5.3.3.4 #41 : 20■■年■■月~20■■年■■月)

健康成人男性(目標症例数:12例)を対象に、CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾールとの併用による本薬の安全性及び血漿中濃度への影響を検討するための非盲検試験が実施された。投与方法は以下のとおりで、休薬期間は6日間とされた。

	第Ⅰ期	休業	第Ⅱ期		
			イトラコナゾール 前投与	イトラコナゾール 併用投与	イトラコナゾール 後投与
	Day 1		Day 1~7	Day 8	Day 9
本薬投与量	0.1mg	—	—	0.1mg	—
イトラコナゾール投与量	—	—	200mg	200mg	200mg
投与方法	単回投与	—	1日1回投与		
投与条件	空腹時	—	朝食直後	空腹時	朝食直後

総投与症例数は12例で、有害事象（臨床検査値異常変動含む）が、第Ⅰ期に2例、第Ⅱ期イトラコナゾール前投与時（第Ⅱ期 Day 1~Day 8 投与前）に2例に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、第Ⅱ期イトラコナゾール前投与時（第Ⅱ期 Day 1~Day 8 投与前）に、単球百分率増加1例、白血球数増加、好中球百分率増加及びリンパ球百分率減少の1例が投与中止されたが、因果関係は否定された。因果関係の否定できない有害事象は、第Ⅰ期の頭痛1例、白血球数減少1例であった。

9) 薬物相互作用：ジゴキシン併用試験（ONO-8025-11/5.3.3.4 #42：20■■年■■月~20■■年■■月）

健康成人男性（目標症例数：14例）を対象に、本薬の反復経口投与時のジゴキシンとの併用の安全性及び薬物動態への影響を検討するための無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。2群を設定し、投与方法は以下のとおりで、休業期間は14日間とされた。

		第Ⅰ期		休業期間	第Ⅱ期	
		Day 1~2	Day 3~8		Day 1~2	Day 3~8
群1	ジゴキシン	0.25mg 1日1回	0.125mg 1日1回	—	0.25mg 1日1回	0.125mg 1日1回
	本薬	0.1mg 1日2回		—	—	—
群2	ジゴキシン	0.25mg 1日1回	0.125mg 1日1回	—	0.25mg 1日1回	0.125mg 1日1回
	本薬	—	—	—	0.1mg 1日2回	

総投与症例数は14例で、有害事象（臨床検査値異常変動含む）が、ジゴキシンと本薬併用投与時3例、ジゴキシン単独投与時5例、休業期間及び事後調査時2例に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、ジゴキシン単独投与後の休業期間中に29歳男性1例に頸部痛及び感覚減退が認められた。因果関係の否定できない有害事象は、ジゴキシンと本薬併用投与時の口渇1例、休業期間及び事後調査時の頸部痛及び感覚減退1例であった。

(2) 国内前期第Ⅱ相試験（KRP197-T201/5.3.5.1 #44：19■■年■■月~20■■年■■月）

無抑制収縮を有する神経因性膀胱及び不安定膀胱による頻尿・尿失禁患者（目標症例数：各群26例、計78例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価するため、無作為化非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）又は0.5mg/日（0.25mg錠×2回）が朝食後及び夕食後に経口投与された。治療期は28日間とされた。

73例（0.1mg群25例、0.2mg群25例、0.5mg群23例）が無作為化され、治験薬が投与され、これら全例を安全性解析対象とした。有効性解析対象はFAS（Full Analysis Set：0.1mg群24例、0.2mg群23例、0.5mg群20例）及びPPS（Per Protocol Set：0.1mg群21例、0.2mg群21例、0.5mg群20例）とし、PPSを主たる有効性解析対象とした。

有効性評価項目の結果は以下のとおりであった。

表 1 日排尿回数の変化（投与開始時と投与終了時の差）

項目	単位	投与群	平均値	S.D.	例数	差の95% C.I.	p値*
PPS	(回)	0.1mg/日	-1.6	2.2	21	-2.6~-0.6	0.0041
FAS	(回)		-1.6	2.1	24	-2.5~-0.7	0.0012
部分集団1	(回)		-1.8	2.3	18	-2.9~-0.7	0.0035
PPS	(回)	0.2mg/日	-1.1	2.9	21	-2.4~0.2	0.0887
FAS	(回)		-0.9	2.8	23	-2.2~0.3	0.1253
部分集団1	(回)		-1.2	3.0	19	-2.7~0.2	0.0931
PPS	(回)	0.5mg/日	-2.8	2.4	20	-3.9~-1.7	<0.0001
FAS	(回)		-2.8	2.4	20	-3.9~-1.7	<0.0001
部分集団1	(回)		-3.0	2.4	18	-4.2~-1.8	0.0001

部分集団1：PPS採用例のうち、投与開始時の平均排尿が10回以上の被験者

*：対応のあるt検定

表 合計尿失禁回数の変化（投与開始時と投与終了時の差）

項目	単位	投与群	平均値	S.D.	例数	差の95% C.I.	p値*
PPS	(回)	0.1mg/日	-3.2	5.7	13	-6.6~0.3	0.0673
FAS	(回)		-3.1	5.4	14	-6.3~-0.0	0.0496
部分集団2	(回)		-4.3	7.1	8	-10.2~-1.7	0.1364
PPS	(回)	0.2mg/日	-4.6	4.1	16	-6.8~-2.5	0.0004
FAS	(回)		-5.1	4.1	18	-7.1~-3.0	0.0001
部分集団2	(回)		-5.0	4.2	14	-7.4~-2.6	0.0007
PPS	(回)	0.5mg/日	-4.1	6.6	16	-7.6~-0.5	0.0269
FAS	(回)		-4.1	6.6	16	-7.6~-0.5	0.0269
部分集団2	(回)		-5.3	7.2	12	-9.9~-0.7	0.0267

部分集団2：PPS採用例のうち、投与開始時の合計尿失禁回数が3回以上の被験者

*：対応のあるt検定

安全性解析対象のうち、有害事象（臨床検査異常を含む）は、0.1mg/日群で17/25例（68.0%）、0.2mg/日群で20/25例（80.0%）、0.5mg/日群で22/23例（95.7%）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は0.1mg/日群で15/25例（60.0%）、0.2mg/日群で19/25例（76.0%）、0.5mg/日群で16/23例（69.6%）に認められた。その主な事象（本薬群で5%以上）は、動悸（0.1mg/日群1例（4.0%）、0.2mg/日群2例（8.0%））、霧視（0.2mg/日群1例（4.0%）、0.5mg/日群2例（8.7%））、便秘（0.1mg/日群2例（8.0%）、0.2mg/日群4例（16.0%）、0.5mg/日群1例（4.3%））、下腹部痛（0.5mg/日群2例（8.7%））、口渴（0.1mg/日群11例（44.0%）、0.2mg/日群11例（44.0%）、0.5mg/日群12例（52.2%））、血中トリグリセリド増加（0.2mg/日群2例（8.0%））、残尿量増加（0.2mg/日群2例（8.0%））、血中乳酸脱水素酵素増加（0.2mg/日群2例（8.0%））、尿中蛋白陽性（0.2mg/日群2例（8.0%））、血中ビリルビン増加（0.5mg/日群2例（9.1%））、傾眠（0.2mg/日群1例（4.0%）、0.5mg/日群2例（8.7%））、浮動性めまい（0.2mg/日群3例（12.0%））、排尿困難（0.1mg/日群2例（8.0%）、0.2mg/日群3例（12.0%））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、0.1mg/日群で単発の心室性期外収縮が1例認められ、治験薬との因果関係が「多分関連あり」と判断されたが、軽度であり臨床上問題となる程度のもものではなかったとされた。

(3) 国内後期第Ⅱ相試験 (ONO8025-06/5.3.5.1 #45 : 20■■年■■月～20■■年■■月)

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ため、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。

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、治験薬が投与され、これら全例を安全性解析対象とした。有効性解析対象はFAS(プラセボ群99例、0.1mg/日群98例、0.2mg/日群98例、0.5mg/日群96例)及びPPS(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)とし、PPSを主たる有効性解析対象とした。

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であり、終了時(治療期12週間後又は中止時)の観察期終了時に対する変化率(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、プラセボに対する本薬の優越性が検証された(対比のt検定:対比(-3,1,1,1)、 $p<0.0001$)。プラセボ群を含む4群の用量反応パターンは単調増加型であった(対比のt検定:対比(-3,-1,1,3)、 $p<0.0001$)。副次的評価項目である、治療期12週間後又は中止時の1日あたりの平均排尿回数の観察期終了時に対する変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群-1.07±1.93回、0.1mg/日群-1.72±2.11回、0.2mg/日群-1.59±1.89回、0.5mg/日群-2.33±2.20回であり、プラセボに対する本薬の優越性が認められた(対比のt検定:対比(-3,1,1,1)、 $p=0.0014$)。

安全性解析対象のうち、有害事象(臨床検査異常を含む)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(肺炎)、0.1mg/日群で4例(胸痛、左膝関節内血腫、外傷、左頸部腫瘍)、0.2mg/日群で4例(痙攣発作、腹痛、白内障、胃癌)、0.5mg/日群で4例(膀胱腫瘍2例、右側腹部痛、胃癌)に認められた。このうち、56組5番(0.1mg/日群)は、投与開始2日後に胸痛を訴え異型狭心症が疑われ、本薬との因果関係は「関係ないともいえない」とされた。他の重篤な有害事象は因果関係を否定された。

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%))、目の違和感(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)) があった。

(4) 国内第Ⅲ相比較試験 (ONO8025-08/5.3.5.1 #46 : 20■■年■■月～20■■年■■月)

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ため、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。

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、治験薬を投与された。FAS (プラセボ群 143 例、本薬群 318 例、プロピペリン群 305 例) 及び PPS (プラセボ群 131 例、本薬群 300 例、プロピペリン群 278 例) が有効性解析対象とされ、安全性解析対象集団採用例数は 772 例 (プラセボ群 145 例、本薬群 321 例、プロピペリン群 306 例) であった。プロピペリン群に対する本薬群の非劣性の検証では、主たる解析対象集団は PPS とし、それ以外はプラセボ群に対する本薬群の優越性の検証を含め FAS とされた。

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であり、終了時 (治療期 12 週間後又は中止時) の観察期終了時に対する変化率 (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 (FAS、t 検定 : $p < 0.0001$)。また、1 週間あたりの合計尿失禁回数の観察期終了時に対する変化率 (平均値±標準偏差) は、プロピペリン群-73.08±43.15%、本薬群-68.54±36.58%、変化率の差と 95% 信頼区間は 4.54 (-1.98～11.06) であり、上側信頼限界が非劣性マージン 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。なお、非劣性マージンは本薬の後期第Ⅱ相試験で得られたプラセボ群と 0.2mg/日群との効果の差の 1/2 として設定されていた。

副次的評価項目である、治療期 12 週間後又は中止時の 1 日あたりの平均排尿回数の観察期終了時に対する変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群-1.08±1.62 回に対し、本薬群-1.52±1.70 回、プロピペリン群-1.80±1.86 回であり、本薬群はプラセボ群に比べ有意に減少した (t 検定 : $p = 0.0112$)。治療期 12 週間後又は中止時の 1 日あたりの尿意切迫感の平均回数の観察期終了時に対する変化率 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群-35.63±53.71% に対し、本薬群-53.39±41.35%、プロピペリン群-59.68±54.73% であり、本薬群はプラセボ群に比べ有意に減少した (t 検定 : $p = 0.0002$)。治療期 12 週間後又は中止時の 1 週間あたりの合計切迫性尿失禁回数の観察期終了時に対する変化率 (%) (平均値±標準偏差) は、プラセボ群-49.23±66.92 に対し、本薬群-69.47±37.94、プロピペリン群-75.53±44.03 であり、本薬群はプラセボ群に比べ有意に減少した (t 検定 : $p < 0.0001$)。キング健康調査票により終了時の QOL が評価され、本薬群では、3 ドメイン (身体的制限、個人的な人間関係、自覚的重症度) でプラセボ群に

比べ有意な改善 (t 検定：それぞれ p=0.0104、0.0291、0.0230) が認められた。

安全性解析対象のうち、有害事象(臨床検査異常を含む)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 1 例認められ、110 組 4 番、65 歳女性で、胸部大動脈瘤破裂による左胸腔内出血であったが、本薬との因果関係は「関係なし」とされた。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)、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、肺炎)、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 を認めた症例は本薬群で 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。

収縮期血圧及び拡張期血圧には、臨床上問題となる変化はなかったとされた。脈拍数は、治療期終了時 (治療期 12 週後又は中止時) の脈拍数の観察期終了時に対する差 (回/分) (平均値±標準偏差) はプラセボ群-1.0±9.6、本薬群-0.8±9.6、プロピペリン群 4.4±9.2 であり、プロピペリン群では観察期終了時に比して有意な増加が認められた (対応のある t 検定：p<0.0001)。

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。QTc の観察期からの差の分布は以下のとおりであった。

時期	投与群	例数	観察期からの変化量 (%)		
			30ms 未満	30ms 以上 60ms 未満	60ms 以上
治療期 12 週後	本薬群	298	276 (92.6)	22 (7.4)	0 (0.0)
	プロピペリン群	275	235 (85.5)	38 (13.8)	2 (0.7)
	プラセボ群	130	120 (92.3)	10 (7.7)	0 (0.0)
治療期 終了時	本薬群	310	288 (92.9)	22 (7.1)	0 (0.0)
	プロピペリン群	288	246 (85.4)	40 (13.9)	2 (0.7)
	プラセボ群	136	126 (92.6)	10 (7.4)	0 (0.0)

(5) 国内長期投与試験 (ONO-8025-07/5.3.5.1 #47 : 20 年 月 ~ 20 年 月)

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ため、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。治療期間は 52 週間とされた。

479 例に治験薬が投与された。有効性解析対象は FAS 474 例及び PPS 364 例、安全性解析対象集団採用例数は 478 例であった。

有効性について、1週間あたりの合計尿失禁回数の観察期終了時に対する変化率（%）（PPS：平均±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±35.48の減少、1日あたりの平均排尿回数の観察期終了時に対する変化量（回）（PPS：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の減少であった。

安全性解析対象のうち、有害事象（臨床検査異常を含む）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件に認められた。内訳は、白内障（右眼白内障を含む）が4件、胃腸炎（急性胃腸炎及び感染性胃腸炎）が2件、変形性膝関節症（右膝）、右橈骨遠位端骨折、意識消失発作、虚血性心疾患による心不全、回転性めまい、変形性腰椎症・膝関節症、眼瞼下垂、急性虫垂炎、両下肢浮腫、発熱、右足熱傷、両膝関節痛の増悪、子宮筋腫、肺癌（腺癌）、気管支炎、右眼急性緑内障、胆嚢結石及び胆嚢腺筋症、内外痔核、肺水腫、脳梗塞（脳血栓症）、発作性高血圧症、大腸ポリープ、うつ症状、気管支肺炎、脳梗塞後遺症（歩行障害の悪化）、咯血、第12胸椎・第2腰椎圧迫骨折、前立腺炎、裂孔原性網膜剥離、下顎骨骨折、肺腫瘍転移（左肺）、左急性腎盂腎炎（発熱疼痛）、腰椎椎間板ヘルニア、肺炎、右鎖骨骨折が各1件であり、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。

臨床検査値異常のうち、グレード3を認めた症例として、白血球数減少、ヘモグロビン減少が各1例認められたが、因果関係は否定された。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数について、臨床上問題となる変化は認められなかった。

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60ms以上延長した症例が6例認められたが、QTcの最大値は478.6msであった。QTcの要約統計量は以下のとおりである。

評価時期	項目	症例数	平均±標準偏差	中央値	p値*
観察期終了時	絶対値	477	402.30±24.44	400.18	-
投与12週後	絶対値	437	402.83±25.11	400.56	-
	差	436	0.75±21.67	1.64	p=0.4682
投与28週後	絶対値	412	399.41±25.43	398.29	-
	差	412	-2.15±22.09	-2.06	p=0.0490
投与52週後	絶対値	374	397.05±23.85	396.18	-
	差	374	-3.67±24.28	-2.81	p=0.0037
投与52週後 又は中止時	絶対値	444	399.00±24.66	397.98	-
	差	444	-3.50±24.37	-2.81	p=0.0026

*：対応のあるt検定

<審査の概略>

(1) 疾患概念について

尿意切迫感や頻尿、切迫性尿失禁を訴える患者において、これらの症状と尿流動態検査(UDS)の結果として見られる排尿筋過活動(detrusor overactivity)が必ずしも一致しないことから、2002年国際禁制学会(International Continence Society:ICS)において、尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿を、ときに切迫性尿失禁を伴う症状症候群として過活動膀胱(Overactive Bladder:OAB)が定義された。過活動膀胱を発症すると社会的活動やQOL(Quality of Life)が著しく損なわれ、高齢化社会への移行に伴い、その患者数は先進各国で増加し、国内では約810万人と推定されている(日本排尿機能学会誌 14:266-277,2003)。

機構は、過活動膀胱の疾患概念における本薬の適応範囲について、既存の抗コリン薬とも比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。例えば、オキシブチニンの効能・効果は「下記疾患または状態における頻尿、尿意切迫感、尿失禁：神経因性膀胱、不安定膀胱(無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態)」であり、過活動膀胱は、自覚症状(尿意切迫感)を確認して診断されるのに対して、神経因性膀胱や不安定膀胱は、膀胱内圧測定により排尿筋過活動を確認して診断されるため、尿意切迫感を有する患者でも排尿筋過活動が確認できない場合には、本薬の適応範囲となりうるが、オキシブチニンの適応範囲とはならないと考えられる。また、自覚症状を明確に認識できない完全な脊髄断裂を伴う脊髄損傷の患者や症状を自覚できない痴呆患者は、膀胱内圧測定により排尿筋過活動を認め、神経因性膀胱又は不安定膀胱と診断された場合はオキシブチニンの適応範囲となりうるが、症状を自覚できないため、過活動膀胱とは診断されず本薬の適応範囲とはならない。

機構は、過活動膀胱の総説(N Engl J Med 350:786-799,2004)、日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会による「過活動膀胱診療ガイドライン」(2005年8月発行)、「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日薬食審査発第0628001号、以下「臨床評価ガイドライン」)の通知、過活動膀胱を効能・効果に持つ薬剤の国内承認(酒石酸トルテロジン及びコハク酸ソリフェナシン)等により、過活動膀胱は、国内臨床現場でも浸透しつつある疾患概念と理解しているが、疾患概念が正しく理解され、本薬の投与対象とならない患者に投与されることがないよう臨床現場で適切な診断がなされる必要があり、そのためにも適切な情報提供が必要と考える。

(2) 有効性について

1) 有効性の評価項目について

有効性の評価項目として、後期第Ⅱ相試験以降は1週間あたりの合計尿失禁回数の変化率が用いられている。臨床評価ガイドラインでは、現時点で過活動性膀胱の臨床試験における観察項目について、排尿日誌に基づいた排尿回数若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ている。機構は、主要評価項目を尿失禁回数とすることについては特に問題ないとするものの、尿失禁回数の変化量ではなく変化率を採用した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。投与前値と投与前後の変化量との関係において、投与

前値が大きいほど変化量が大きくなる傾向が認められた場合、群間での投与前値の分布の差がバイアスの原因となり、変化量による評価は適切でないことがある。また、投与前値と投与後値の散布図に関して、原点を通る直線の回りに扇状にプロットが並ぶとき、変化率による評価は投与前値の影響を受けない。以上の点を踏まえ、前期第Ⅱ相試験のデータの考察から、後期第Ⅱ相試験以降の尿失禁評価の方法について決定した。前期第Ⅱ相試験における3日間あたりの合計尿失禁回数の投与前値と変化量の関係について、変化量は投与前値の大きさに依存して増加する傾向が認められた。尿失禁回数の観察期終了時の測定値（投与前値）と治療期終了時の測定値との散布図において、投与前後の測定値に関する回帰直線は原点を通る直線に近く、プロットはこれらの直線の回りに扇状に並んでいた。よって、尿失禁回数の投与前後の変化率は投与前の測定値による影響を受けにくいことが推察された。以上の検討から、後期第Ⅱ相試験以降では、尿失禁回数に対して、変化量ではなく変化率を用いた評価とすることとした。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 過活動膀胱に対する有効性について

過活動膀胱に対する本薬の有効性について、用量反応試験である後期第Ⅱ相試験において、主要評価項目を1週間あたりの合計尿失禁回数の変化率として、本薬0.1、0.2及び0.5mg/日におけるプラセボに対する優越性が示されており、用量増加に伴い有効性も増加する傾向があった。また、この傾向は副次評価項目である1日あたりの平均排尿回数についても認められている。第Ⅲ相比較試験は、本薬0.2mg/日、プラセボ及びプロピペリンとの二重盲検無作為化並行群間比較試験が実施され、主要評価項目の1週間あたりの合計尿失禁回数の変化率は、プラセボ群で-49.50%、本薬0.2mg/日群で-68.24%であり、プラセボに対する本薬0.2mg/日の優越性が検証されている。また、プロピペリンに対する本薬0.2mg/日の非劣性が検証されている。さらに、本薬0.2mg/日のプラセボに対する優越性は、過活動膀胱の主な臨床症状であり、副次評価項目とされている1日あたりの平均排尿回数についても示されている。

機構は、これらの結果から、本薬0.2mg/日の過活動膀胱に対する一定の有効性は示されていると判断する。第Ⅲ相比較試験における本薬の用量は一用量であり、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るが、点推定値では各評価項目ともプロピペリンの方が良好な成績であり、より高用量における本薬の有効性及び安全性に関しても検討する余地があると考える。この点に関しては、「用法・用量」の項において詳述する。

(3) 安全性について

1) 全般的な安全性について

機構は、国内臨床試験の結果から、本薬0.2mg/日の安全性について、第Ⅲ相比較試験での対照薬であるプロピペリン20mgと比較して有害事象及び副作用の発現率が高い傾向にはないことは認められると考えるが、抗ムスカリン作用による有害事象は用量依存的に出現することに十分留意する必要があると考える。

2) 尿閉、排尿困難等の下部尿路閉塞について

機構は、臨床試験における尿閉及び排尿困難等の下部尿路閉塞症状に関し、中止に至った症例や有害事象を呈した症例について検討した上で、臨床現場で同様の事象の発生を最小限

にするための方策を示すよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿閉は、前立腺肥大症を合併した 0.5mg/日群の 1 例に認められたが、0.2mg/日群では認められていない。排尿困難は、前期第Ⅱ相試験の 0.1mg/日群及び 0.2mg/日群において発現率が高かったが、0.5mg/日群では発現しておらず、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。後期第Ⅱ相試験では、尿閉及び排尿困難の有害事象発現率は用量依存的にわずかに増加する傾向が認められたが、第Ⅲ相比較試験では、尿閉及び排尿困難の有害事象発現率はプラセボとほぼ同率であった。長期投与試験において、投与期間に応じた発現率の増加や程度の重症化も認められなかった。さらに、前期第Ⅱ相試験以降で、本薬 0.2mg/日における下部尿路閉塞に関連する有害事象による投与中止例は女性で 4 例認められたが、排尿困難の発現率が高い傾向を示した前立腺肥大症を合併する患者で中止例は認められなかった。前立腺肥大症を合併する患者については、0.5mg/日群で尿閉 1 例、排尿困難による投与中止 1 例が認められ、前立腺肥大症の非合併例に比べ排尿困難の発現率も高い傾向を示したことから、本薬も 0.2mg/日の用量を超えて、投与量が高くなれば、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞性疾患を合併する患者においては、尿閉や排尿困難の発現のリスクが予測されるため、下部尿路が閉塞している患者を禁忌、排尿困難のある患者を慎重投与に設定し、注意喚起した。さらに、臨床試験において、投与開始時に残尿量が少ないにもかかわらず、残尿量が増加し、治験薬の投与を中止した症例が 3 例認められたことから、残尿量の増加に注意することで、尿閉等重大な副作用を未然に防ぎ、抗コリン薬による治療がより安全に行われると考え、使用上の注意の重要な基本的注意の項に、前立腺肥大症などの下部尿路閉塞症状を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的検査な検査を実施する旨、また、投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行う旨を記載し、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞症状を有している症例に対して本薬を使用した際に尿閉、排尿困難等の下部尿路閉塞に関連する事象の発生を最小限に抑えるように対応することとした。

表 下部尿路閉塞に関連する有害事象の用量別の発現率

	投与群	例数	尿閉 ¹⁾		排尿困難		残尿 ¹⁾ ・残尿感 ¹⁾ 残尿量		膀胱炎		急性腎盂腎炎	
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
前期第Ⅱ相試験	0.1 mg/日	25	0	0.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	0.2 mg/日	25	0	0.0	4	16.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0
	0.5 mg/日	23	0	0.0	0	0.0	1	4.3	1	4.3	0	0.0
後期第Ⅱ相試験	プラセボ	101	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
	0.1 mg/日	99	0	0.0	0	0.0	2	2.0	4	4.0	0	0.0
	0.2 mg/日	100	0	0.0	1	1.0	2	2.0	3	3.0	0	0.0
第Ⅲ相比較試験	0.5 mg/日	101	1	1.0	2	2.0	2	2.0	4	4.0	0	0.0
	プラセボ	145	0	0.0	1	0.7	2	1.4	1	0.7	0	0.0
	0.2 mg/日	321	0	0.0	3	0.9	3	0.9	6	1.9	0	0.0
長期投与試験	塩酸プロピペリン	306	0	0.0	6	2.0	5	1.6	6	2.0	0	0.0
	投与0～12週	478	0	0.0	2	0.4	3	0.6	11	2.3	0	0.0
	投与12～28週	440	0	0.0	1	0.2	2	0.5	10	2.3	1	0.2
	投与28～52週	405	0	0.0	1	0.2	3	0.7	10	2.5	0	0.0
全試験併合	投与0～52週	478	0	0.0	4	0.8	8	1.7	31	6.5	1	0.2
	プラセボ	246	0	0.0	1	0.4	2	0.8	2	0.8	0	0.0
	0.2 mg/日	924	0	0.0	12	1.3	15	1.6	40	4.3	1	0.1
全投与量		1172	1	0.1	16	1.4	20	1.7	49	4.2	1	0.1
1)医師記載の有害事象名による集計												

表 下部尿路閉塞に関連する有害事象の前立腺肥大症の合併の有無での発現率（本薬投与群）

	前立腺肥大症合併	例数	尿閉 ¹⁾		排尿困難		残尿 ¹⁾ ・残尿感 ¹⁾ 残尿量		膀胱炎		急性腎盂腎炎	
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
前期第Ⅱ相試験	有	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無	47	0	0.0	5	10.6	1	2.1	0	0.0	0	0.0
	全体	52	0	0.0	5	9.6	1	1.9	0	0.0	0	0.0
後期第Ⅱ相試験	有	32	1	3.1	1	3.1	2	6.3	2	6.3	0	0.0
	無	62	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全体	94	1	1.1	2	2.1	2	2.1	2	2.1	0	0.0
第Ⅲ相比較試験	有	4	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無	37	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全体	41	0	0.0	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
長期投与試験	有	43	0	0.0	2	4.7	1	2.3	0	0.0	0	0.0
	無	65	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全体	108	0	0.0	2	1.9	1	0.9	0	0.0	0	0.0
全投与量	有	84	1	1.2	4	4.8	3	3.6	2	2.4	0	0.0
	無	211	0	0.0	7	3.3	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	全体	295	1	0.3	11	3.7	4	1.4	2	0.7	0	0.0

1)医師記載の有害事象名による集計

「過活動膀胱診療ガイドライン」においては、エビデンスはないとしながらも、一般医家での初期治療において専門家へ紹介する際の残尿量の目安として 50mL という数値が記載されていることを踏まえ、機構は、残尿量 50mL 未満及び 50mL 以上の群における下部尿路閉塞に関連する有害事象発現率について検討を行うよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。下部尿路閉塞に関連する有害事象は、尿閉、排尿困難、残尿、残尿感、残尿量、膀胱炎及び急性腎盂腎炎として、残尿量 50mL 未満及び 50mL 以上の層に分けて各項目の発現状況について検討した。尿閉は、後期第Ⅱ相試験の 0.5mg/日の残尿量 50mL 未満で 1 例認められ、残尿量 50mL 以上では 1 例も認められなかった。排尿困難は、前期第Ⅱ相試験の 0.1mg/日群の 2 例、0.2mg/日群の 4 例、後期第Ⅱ相試験の 0.2mg/日群の 1 例、0.5mg/日群の 2 例、第Ⅲ相比較試験のプラセボ群の 1 例、0.2mg/日群の 3 例、塩酸プロピペリン群の 6 例、長期投与試験の 4 例で認められた。残尿量 50mL 以上では、第Ⅲ相比較試験の塩酸プロピペリン群の 1 例があり、その他はいずれも残尿量 50mL 未満で発現しており、本薬投与群の残尿量 50mL 以上で排尿困難は 1 例もなかった。残尿、残尿感、残尿量、膀胱炎、急性腎盂腎炎についても同様に検討し、いずれの有害事象も投与前の残尿量（50mL 未満と 50mL 以上）に応じた有害事象発現率の増加は認められず、用量依存的な発現率の増加も見られず、長期投与試験の投与期間別の発現率の検討においても、残尿量 50mL 以上で投与期間に起因した発現率の増加は見られなかった。したがって、過活動膀胱診療ガイドラインの記載を踏まえて、投与前の残尿量 50mL 未満と 50mL 以上に分けて臨床試験成績を再検討したが、投与前の残尿量により下部尿路閉塞に関連する有害事象発現を予測できる可能性を支持する結果は得られなかった。一般に、過活動膀胱患者のうち、下部尿路閉塞による排出障害のある患者、あるいは加齢に伴い膀胱平滑筋の収縮力が低下している排出障害の患者では、残尿量の増加している症例が存在し、そのような患者では抗コリン薬の投与により排尿筋が弛緩し、尿閉、排尿困難等の排出障害の悪化が危惧される。このため、本薬投与前に残尿量測定を実施すること、投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うことは重要と考え、重要な基本的注意の項において、その旨の注意喚起を行っている。

機構は、国内臨床試験の結果から、投与前の残尿量の測定に関し具体的数値を示すことは困難と考えるが、残尿量の測定は下部尿路閉塞を除外する重要な検査の一つであり、本薬が適正に使用されるために留意すべき重要な事項であると考え、申請者の対応を妥当なものとして判断した。

3) 高齢者における安全性について

本薬の投与対象である過活動膀胱患者には高齢者も多く、また、PPK 解析では本薬の経口クリアランスには加齢の影響が認められていることから、機構は、本薬の高齢者に対する安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、患者を対象とした全4試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）について、以下のように回答した。有害事象発現率は、各試験における本薬 0.2mg/日の各サブグループ（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）において、本薬投与群で加齢に伴って増加あるいは低下し、各試験で共通した一定の傾向は認められていない。第Ⅲ相比較試験の副作用発現率は、65歳未満で43.4%、65歳～75歳未満で36.8%、75歳以上で28.6%、口渇の有害事象発現率は、65歳未満で33.7%、65歳～75歳未満で30.5%、75歳以上で14.3%であり、加齢に伴って低下する傾向が認められたが、プラセボ群も同様の傾向を示している。また、他の3試験では、本薬投与群及びプラセボ投与群において加齢に伴って副作用発現率及び口渇の有害事象発現率が低下する傾向は認められていない。残尿量の変化量は、第Ⅲ相比較試験の本薬投与群では、65歳未満で0.67mL、65歳～75歳未満で2.06mL、75歳以上で2.77mL、長期投与試験では、65歳未満で0.32mL、65歳～75歳未満で5.05mL、75歳以上で6.01mLであり、加齢に伴って残尿量の変化量が増加する傾向が認められたが、平均値で約5mL程度の増加であり、臨床的に問題となる増加ではないと考えられる。以上より、本薬 0.1～0.5mg/日の用量範囲では、加齢により有害事象及び副作用の発現率や程度が悪化する傾向は見られない。ただし、一般に高齢者では肝機能等が低下していると考えられることから、高齢者への投与については、使用上の注意の高齢者への投与の項において、一般に高齢者では生理機能が低下しているため慎重に投与する旨を記載し、注意喚起している。

解析対象集団：安全性解析対象集団

試験	年齢	投与群	症例数	軽度	中等度	高度	合計	
前期第Ⅱ相試験	65歳未満	0.1 mg/日	11	6 (54.5)	1 (9.1)		7 (63.6)	
		0.2 mg/日	7	4 (57.1)	2 (28.6)		6 (85.7)	
		0.5 mg/日	9	8 (88.9)	1 (11.1)		9 (100.0)	
	65~75歳未満	0.1 mg/日	8	3 (37.5)	2 (25.0)		5 (62.5)	
		0.2 mg/日	12	9 (75.0)	1 (8.3)		10 (83.3)	
		0.5 mg/日	10	4 (40.0)	5 (50.0)		9 (90.0)	
	75歳以上	0.1 mg/日	6	3 (50.0)	2 (33.3)		5 (83.3)	
		0.2 mg/日	6	3 (50.0)	1 (16.7)		4 (66.7)	
		0.5 mg/日	4	3 (75.0)	1 (25.0)		4 (100.0)	
後期第Ⅱ相試験	65歳未満	0.1 mg/日	50	25 (50.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	33 (66.0)	
		0.2 mg/日	40	18 (45.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	26 (65.0)	
		0.5 mg/日	43	20 (46.5)	11 (25.6)	4 (9.3)	35 (81.4)	
		プラセボ	53	20 (37.7)	8 (15.1)		28 (52.8)	
	65~75歳未満	0.1 mg/日	33	15 (45.5)	6 (18.2)	2 (6.1)	23 (69.7)	
		0.2 mg/日	29	17 (58.6)	3 (10.3)	1 (3.4)	21 (72.4)	
		0.5 mg/日	40	22 (55.0)	11 (27.5)	2 (5.0)	35 (87.5)	
		プラセボ	33	17 (51.5)	4 (12.1)		21 (63.6)	
	75歳以上	0.1 mg/日	16	6 (37.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	9 (56.3)	
		0.2 mg/日	31	17 (54.8)	2 (6.5)		19 (61.3)	
		0.5 mg/日	18	10 (55.6)	4 (22.2)	1 (5.6)	15 (83.3)	
		プラセボ	15	5 (33.3)	2 (13.3)		7 (46.7)	
	第Ⅲ相比較試験	65歳未満	イミダフェナシン	205	122 (59.5)	30 (14.6)		152 (74.1)
			プロピベリン	183	117 (63.9)	31 (16.9)		148 (80.9)
			プラセボ	91	51 (56.0)	11 (12.1)		62 (68.1)
65~75歳未満		イミダフェナシン	95	53 (55.8)	14 (14.7)	1 (1.1)	68 (71.6)	
		プロピベリン	101	60 (59.4)	21 (20.8)	3 (3.0)	84 (83.2)	
		プラセボ	39	21 (53.8)	6 (15.4)		27 (69.2)	
75歳以上		イミダフェナシン	21	11 (52.4)	3 (14.3)		14 (66.7)	
		プロピベリン	22	10 (45.5)	7 (31.8)	1 (4.5)	18 (81.8)	
		プラセボ	15	9 (60.0)	1 (6.7)		10 (66.7)	
長期投与試験		65歳未満	0.2 mg/日	286	171 (59.8)	79 (27.6)	6 (2.1)	256 (89.5)
		65~75歳未満	0.2 mg/日	139	77 (55.4)	46 (33.1)	4 (2.9)	127 (91.4)
		75歳以上	0.2 mg/日	53	30 (56.6)	14 (26.4)	5 (9.4)	49 (92.5)

表中の表示：例数（発現率）

機構は、国内臨床試験成績では本薬 0.2mg/日における高齢者のリスクが高い傾向は見られないことは了承した。また、後期第Ⅱ相試験では用量依存的に有害事象が増加しており、高齢者では血中濃度上昇の可能性もあることから、現時点で、申請者が設定した高齢者に関する注意喚起も妥当なものと判断する。

4) 肝機能障害患者における安全性について

本薬の薬物動態並びに国内臨床試験の PPK 解析結果を踏まえると、肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇すると考えられる。肝機能障害患者を対象に薬物動態及び安全性を検討した試験は実施されていないこと、類薬で肝機能障害の副作用が報告されていること等から、機構は、本薬投与による肝機能増悪の可能性も含め、肝機能障害患者における安全性について、類薬と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相比較試験の肝機能パラメータとして AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビン、ALP 及び LDH の各項目の異常変動の検討を行ったところ、肝機能に関する臨床検査値の異常変動が認められた症例は本薬群で 16/321 例 (5.0%)、プロピベリン群で 13/306 例 (4.2%)、プラセボ群で 4/145 例 (2.8%) であり、本薬群の発現率は、プラセボ群及びプロピベリン群と比較して高い傾向を示したが、その程度はいずれも軽度であった。前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の全 4 試験の本薬投与群において、肝機能パラメータの投与前値が正常であった症例と異常であった症例で層別して用量別の異常変動の発現率の検討を行ったところ、投与前値が正常であった症例に比べて、肝機能パラメータの投与前値が異常であった症例の異常変動の発現率が高い肝機能パラメータがあったが、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。

用量別の肝機能パラメータの投与前値の正常・異常毎の異常変動発現率
(前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験)

(mg/日)	0.1		0.2		0.5	
投与前値	正常	異常	正常	異常	正常	異常
AST	0/107(0.0)	0/10(0.0)	14/873(1.6)	1/48(2.1)	1/108(0.9)	0/6(0.0)
ALT	0/107(0.0)	0/10(0.0)	17/863(2.0)	4/58(6.9)	1/111(0.9)	0/3(0.0)
γ-GTP	2/101(2.0)	1/16(6.3)	15/736(2.0)	17/185(9.2)	1/94(1.1)	0/19(0.0)
総ビリルビン	2/113(1.8)	0/4(0.0)	0/903(0.0)	0/18(0.0)	2/113(1.8)	0/1(0.0)
Al-P	0/101(0.0)	0/16(0.0)	9/837(1.1)	5/83(6.0)	1/100(1.0)	0/14(0.0)
LDH	0/102(0.0)	0/14(0.0)	13/809(1.6)	0/106(0.0)	0/99(0.0)	0/15(0.0)

例数 (%)

AST、ALT、γ-GTP 及び Al-P の最大異常値のグレード分類

検査項目	有害事象 発現例数	投与前値の グレード	治験薬投与中における最大異常値のグレード			
			グレード1 未満	グレード1	グレード2	グレード3
AST	1	グレード1			1	
ALT	4	グレード1未満		3		
		グレード1			1	
γ-GTP	18	グレード1未満		8		
		グレード1		10		
Al-P	5	グレード1未満	1	1		
		グレード1		3		

投与前値が異常な症例のうち肝機能パラメータの異常変動を発現した本薬投与群の 23 例に、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安発第 80 号）のグレード 3 に分類される異常値は認められず、いずれの症例にも黄疸等の肝機能障害の自覚症状・他覚所見は認められなかった。長期投与試験の最終成績からも投与期間に伴って肝機能パラメータの異常変動の発現率の増加や程度の重症化は認められなかった。2 例は中等度であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。したがって、本薬による肝機能障害のリスクは臨床的に特別な注意を要する程のものではないと考える。ただし、本薬は肝代謝型の薬剤であり、肝機能障害を誘発するリスクは完全には否定できないため、使用上の注意の「副作用」の項に、γ-GTP、Al-P、ALT、ビリルビンの上昇が現れることがある旨を記載し、肝機能障害のある患者を慎重投与に記載し、注意喚起している。

機構は、本薬の肝機能障害発現リスクはプロピペリンと比較して高いとは判断できず、適切に注意喚起されていると考えるが、製造販売後の情報収集は必要と判断する。

5) 心機能に与える影響について

機構は、本薬の QT 延長に関する詳細な臨床薬理的検討は行われておらず、非臨床及び臨床試験での心電図の検討が提出されていたため、QT 延長が見られた症例の有害事象についても検討した上で、QT 延長及び関連する有害事象の発現リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。IKr 発現系細胞である HEK293 細胞を用いた検討で、本薬は、 1×10^{-8} 及び 1×10^{-7} mol/L (32ng/mL に相当) で hERG 電流に影響を及ぼさず、 1×10^{-6} mol/L

で hERG 電流を 33.9% 抑制した。健康成人に本薬 0.1mg を経口投与した時の定常状態における推定 Cmax は 0.648ng/mL であり、ヒトにおける蛋白結合率 88.8% を考慮すると、非結合形濃度は 0.073ng/mL と推測され、臨床用量での血漿中濃度の関係から、本薬が臨床において hERG 電流抑制を介して QT 間隔を延長させる可能性は低いと考える。

長期投与試験で、治療期 28 週あるいは 52 週の血漿中濃度が、本薬 0.1mg 経口投与後の推定 Cmax (0.648ng/mL) の 2 倍 (1.30ng/mL) を超える症例を抽出し、観察期からの QTc の変化量 (ms) 及び QTc の絶対値を確認した。その結果、該当症例 7 例の血漿中濃度の幅は 1.32 ~ 1.76ng/mL で、最高濃度 1.76ng/mL は健康成人の Cmax の 2.7 倍に相当したが、QTc の変化量が 30ms を超える症例及び QTc の絶対値が 450ms を超える症例はなく、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。

健康成人を対象とした国内外臨床薬理試験計 6 試験において QTc を計測したが、実測値で 500ms を超える症例あるいは投与前の QTc からの差が 60ms 以上の症例は認められなかった。

海外臨床薬理試験 3 試験 (絶対的バイオアベイラビリティ試験、単回投与試験、反復投与及び食事の影響試験) において、Cmax 付近の QT 間隔を評価しており、血漿中濃度と QT 延長の関係の考察を目的に PK/PD 解析を実施した。解析に用いたデータの内訳は、21~45 歳の健康成人男性 50 例における血漿中濃度及び QTc データがそれぞれ 394 点で、本薬の投与用量は、単回投与試験で 0.1mg~1mg/回、反復投与試験で 0.25mg~0.5mg/回 1 日 2 回投与であった。絶対的バイオアベイラビリティ試験における静脈内持続注入投与時及び経口投与時の Cmax はそれぞれ 0.476ng/mL 及び 0.416ng/mL と類似し、静脈内持続注入投与時の情報も本解析に加え、一次線形モデルを当てはめて解析した。その結果、血漿中濃度と QTc の傾きは 0.00130ms・mL/pg と緩やかで、0.1mg (0.2mg/日) 投与時には 0.8ms 延長すると推定され (健康成人に最終製剤 0.1mg を食後経口投与した時の Cmax : 0.648ng/mL より)、同様に 0.2mg (0.4mg/日) では 1.6ms 延長すると推定された。

第Ⅲ相比較試験において、プロピペリン群では観察期からの QTc の有意な延長が認められたが、本薬群はプラセボ群と同様、観察期からの QTc の延長は認められなかった。観察期からの QTc の差が 60ms 以上の症例はプロピペリン群では 2 例 (0.7%) あったが、本薬群及びプラセボ群において 1 例もなく、差が 30ms 以上 60ms 未満の症例の割合は、本薬群はプラセボ群と同程度であり、プロピペリン群の約 1/2 であった。本薬群に治療期 12 週後に QTc が 500ms を超える延長を示した症例が 1 例認められた。治療期 12 週後に 511.5ms を示したが、観察期に 474.5ms と比較的高い値を示した症例で、QT 間隔は観察期及び治療期 12 週後で 440.0ms と変動はなく、PR は観察期 860.0ms から治療期 12 週後に 740.0ms に短縮しており、心電図の異常変動あるいは QT 延長に関連する有害事象は認められなかったことから、本症例で認められた QTc の変動は、臨床問題となるものではないと考えられた。また、QT 延長に関連する有害事象 (失神、意識消失、てんかん発作及び突然死) は本薬群に認められなかった。長期投与試験において、いずれの投与時期においても有意な QTc の延長は認められず、QTc の観察期からの差が 30ms 以上 60ms 未満の症例の割合、及び 60ms 以上延長した症例の割合が、投与期間の延長に伴い増加することはなかった。治療期 12 週後、28 週後及び 52 週後の測定で QTc の観察期からの差が 60ms 以上を 1 回でも示した症例は 6 例あったが、QTc

の絶対値で臨床的に懸念される 500ms を超える延長を示した症例はなく、心不全（本薬との因果関係は「関連なし」と判断されている）の 1 例を除き、心電図の異常変動は認められず、QT 延長に関連する有害事象も認められなかったことから、これらの症例における QTc の変動は临床上問題となるものではないと考えられた。QT 延長に関連する有害事象として意識消失が 4 例、虚血性心不全による突然死が 1 例認められ、いずれも有害事象の発現時における QTc は計測されていない。意識消失の 1 例では、その後、QTc の 60ms 以上の延長が認められているが、本薬との因果関係は「関連なし」と判断されている。さらに、過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験における成績から、QT 延長のリスクが高まる可能性のある状況下として、1) 観察期における QTc が延長している場合、2) 観察期において心電図異常を認めた場合、3) リスクの高い背景因子（高齢者、女性、心疾患の既往・合併）を有する場合、及び 4) QT 延長作用を有する薬剤を併用した場合、における本薬の QT 間隔への影響についてサブグループ解析を実施した結果、いずれの場合においても本薬の QT 間隔に対する影響を増長させる可能性は示されなかった。以上の検討結果より、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、本薬では QT 延長に関する詳細な臨床薬理的検討は行われておらず、高用量における検討等は必ずしも十分ではないが、臨床試験等の成績から、本薬 0.2mg/日投与により QT 延長を来す可能性は高いとは言えないと考える。本件については、失神、意識消失等の有害事象の発生状況も含め、製造販売後の調査等での検討は必要であり、製造販売後の調査等の内容も含め、専門協議における議論を踏まえて、更に検討したい。

6) 認知機能に及ぼす影響について

本薬は M1 受容体に対しても高い親和性を有すること、類薬において認知機能障害の臨床例（N Engl J Med 349:2274-5,2003 等）が報告されていること等を踏まえ、非臨床及び臨床試験成績に基づいて本薬が認知機能に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットの水迷路学習に対し、オキシブチニン¹はラット律動的膀胱収縮の抑制作用における ED₃₀ (3.2mg/kg, i.g.) の約 30 倍である 100mg/kg (p.o.) において有意な学習記憶障害を引き起こし、プロピペリンは ED₃₀ (15mg/kg, i.g.) の約 7 倍である 100mg/kg (p.o.) の用量で有意な学習記憶障害は引き起こさなかった。本薬の認知機能に及ぼす影響についても、ラットの水迷路学習を指標として記憶学習障害を評価しており、ラット律動的膀胱収縮の抑制作用における ED₃₀ (0.17mg/kg, i.g.) の約 60 倍である 10mg/kg (p.o.) においても影響は認められていない。また、水迷路学習の用量である本薬 10mg/kg (p.o.) をラットに投与した時の C_{max} は 42.1ng/mL であり、申請用量 (0.1mg) での C_{max} (0.623ng/mL) の約 70 倍に相当しており、申請用量での PPK 解析における C_{max} の個体差 (最大値 1.76ng/mL) を考慮しても 24 倍の乖離がある。これらのことから、本薬でヒトにおいて認知機能障害を引き起こす可能性は低いと推測される。

国内で行われた臨床試験においても、過活動膀胱患者 1172 例中 1 例に「健忘」を認めた以外に認知機能障害に関連する有害事象は認められていない。第Ⅲ相比較試験で認められた健忘の 1 例は、43 歳の女性であり、合併症はなく、投与 58 日後に軽度の健忘が認められ、無処置にて治験薬の投与は継続された。投与終了 2 日後の経過は不変であったが、治験担当医師は、「疲労によるものと考えられ、因果関係はなし」とコメントしており、治験薬との因果

関係は「関連なし」と判定され、追跡調査は実施されなかった。

機構は、市販後には高齢者への投与が多くなることが予想され、本薬の認知機能、精神症状に及ぼす影響については製造販売後の調査において検討する必要があると考える。

さらに、機構は、過活動膀胱の定義を踏まえ、自覚症状を明確に認識できない認知症、認知機能障害患者への本薬の適応について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。過活動膀胱は、尿意切迫感を必須の臨床症状として、頻尿、切迫性尿失禁を伴う症状症候群として定義されていることより、自覚症状を明確に認識できない患者は過活動膀胱と診断されず、本薬の投与対象外と考えられる。また、添付文書においても、基本的な注意事項において、過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本薬の投与対象とはならない旨を記載している。

機構は、以上の回答を了承するが、過活動膀胱は症状を主体に診断される症状症候群であり、自覚症状を明確に認識できない、又は症状を訴えられない患者は過活動膀胱と診断できないこと、及び本薬を投与することで認知症患者の認知機能障害をより悪化させる可能性があることに十分留意すべきであり、本薬が認知機能に及ぼす影響については、製造販売後の調査において検討すべきと考える。これらの点については専門協議における議論を踏まえて、さらに検討したい（「(7) 製造販売後の調査について」の項参照）。

(4) 臨床試験での性差について

機構は、提出された国内臨床試験は被験者の性別で女性の割合が多かったため、その理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。後期第Ⅱ相試験では、除外基準「残尿量が100mL以上の患者」、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験では、除外基準「残尿量が100mL以上の患者、又は臨床的に問題となる前立腺肥大症等の下部尿路閉塞性疾患を合併する患者」を設定したことから、これらの除外基準に抵触する、あるいは抵触する可能性のある男性特有の前立腺肥大症を合併する患者等の男性被験者の組み入れが少なくなり、結果として、後期第Ⅱ相試験以降の国内臨床試験において、男性に比べて女性の割合が多くなったと推察された。また、類薬である酒石酸トルテロジン徐放製剤及びコハク酸ソリフェナシンの国内第Ⅲ相試験（酒石酸トルテロジン徐放性製剤は日本及び韓国での成績）においても、女性の割合が67～86%であり、本薬の後期第Ⅱ相試験以降の国内臨床試験と同様に女性の被験者の割合が多かった。

機構は、男女では尿路の解剖学的な差異があることから、有効性及び安全性に性差がなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性については、性別によらず、いずれもプラセボ群を上回った数値を示しており、同程度の一貫した有効性を示した。また、長期投与試験においては、投与52週後まで男性及び女性で同程度の有効性を示した。