

審議結果報告書

平成 25 年 3 月 15 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ネオキシテープ73.5 mg

〔一 般 名〕 オキシブチニン塩酸塩

〔申 請 者〕 久光製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成24年5月17日

〔審 議 結 果〕

平成 25 年 3 月 8 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年とし、製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 2 月 26 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]	ネオキシテープ 73.5 mg
[一 般 名]	オキシブチニン塩酸塩
[申 請 者 名]	久光製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 5 月 17 日
[剤形・含量]	1 枚中にオキシブチニン塩酸塩を 73.5 mg 含有する貼付剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品、(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 25 年 2 月 26 日

[販 売 名] ネオキシテープ 73.5 mg
[一 般 名] オキシブチニン塩酸塩
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 5 月 17 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ネオキシテープ 73.5 mg（以下、「本剤」）の過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、貼付部位における有害事象の発現状況を含めた長期投与時の安全性及び有効性、本剤から他剤への切り替えの理由、及び切り替え前後の安全性及び有効性等の情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
[用法・用量] 通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5 mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。

審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 8 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ネオキシテープ 73.5 mg
〔一 般 名〕	オキシブチニン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	久光製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 5 月 17 日
〔剤形・含量〕	1 枚中にオキシブチニン塩酸塩を 73.5 mg 含有する貼付剤
〔申請時効能・効果〕	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
〔申請時用法・用量〕	通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5 mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

オキシブチニン塩酸塩（以下、「本薬」）は、1963年に合成されたムスカリン受容体拮抗薬である。本薬は、抗ムスカリン作用の他に平滑筋直接弛緩作用を併せもち、膀胱排尿筋の収縮抑制及び排尿筋弛緩により、膀胱の過緊張状態を緩解させる。本薬の経口剤は、海外では米国において1975年に排尿障害治療薬として最初に承認され、また本邦においては「神経因性膀胱又は不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）における頻尿、尿意切迫感、尿失禁」を効能・効果として1988年に承認されている。

ムスカリン受容体拮抗薬は、過活動膀胱（over active bladder、以下、「OAB」）における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の治療における第一選択薬とされている一方、口内乾燥、便秘及び霧視等の抗ムスカリン作用に起因する副作用をもたらすこと、本薬の経口剤では、1日3回の投与が必要であること、抗ムスカリン作用に起因する副作用が他剤に比較して多いこと及び既承認のOAB治療薬は経口剤のみであることから、1日1回の投与で済み、抗ムスカリン作用に起因する副作用に忍容性がない患者及び経口摂取困難な患者に対しても使用可能な薬剤を臨床現場に提供することを目指して、2010年より久光製薬株式会社により本薬の経皮吸収型製剤（以下、「本剤」）を開発する臨床試験が開始された。

今般、本邦において、国内臨床試験成績に基づき、OABに対する効能・効果の取得を目的とした、ネオキシテープ73.5 mgの製造販売承認申請がなされた。海外においては、2003年以来、本薬のゲル剤及び本剤とは製剤学的な特徴が異なる貼付剤は承認されているが、2012年12月現在、本剤は承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるオキシブチニン塩酸塩は、既承認製剤で用いられている原薬（MF 登録番号 [REDACTED]）と同一である。

原薬の規格及び試験方法は、[REDACTED] について日本薬局方外医薬品規格「オキシブチニン塩酸塩」とは異なる規格及び試験方法が設定されており、その他の規格及び試験方法は日本薬局方外医薬品規格「オキシブチニン塩酸塩」に準ずる。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 枚（35 cm²）中に原薬 73.5 mg を含有し、支持体、有効成分を含む粘着層（膏体）及びライナーの 3 層からなる経皮吸収型製剤である。製剤の粘着層には、脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、[REDACTED] が添加剤として含まれ、支持体には基布、ライナーには [REDACTED] が使用されている。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED] により製造される。

上記全工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視及びにおい）、確認試験（定性反応、薄層クロマトグラフィー）、純度試験（類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、溶媒 A*（ガスクロマトグラフィー））、粘着力（[REDACTED]）、製剤均一性（含量均一性試験）、放出性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、未包装品は、光に不安定であったが、複合フィルム包装品は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	複合フィルム ^a 包装品	0、3、6、9、12、18 ヶ月
加速試験	パイロットスケール 3 ロット	40℃	75%RH		0、1、3、6 ヶ月

a: 外側（[REDACTED] / アルミニウム / [REDACTED]）内側

製剤の有効期間は、複合フィルム包装で室温保存するとき 18 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで実施される予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

(1) 溶媒A*（残留溶媒）に影響を及ぼす製造工程パラメータについて

申請者は、製剤の残留溶媒として設定されている溶媒A*の規格値について以下のように説明した。パイロットスケールで製造された製剤の[]溶媒A*の残留値の平均値は[]ppmであったものの、溶媒A*の残留値に影響を及ぼすと考えられる[]で検討した結果から、[]溶媒A*の残留値が[]ppmとなることが予測された。したがって、実生産での予測される溶媒A*の残留値を考慮し、[]ppm以下を規格値として設定した。なお、実生産においてもパイロットスケールと同様に[]は[]に分かれており、各[]それぞれについて[]を設定し、[]により管理可能であることを踏まえ、溶媒A*の残存量は、[]から管理する予定であり、[]とする。

機構は、上記の検討結果から[]の条件によっては溶媒A*の残留値が規格値である[]ppmを超える可能性が示されていることを踏まえ、実生産において規格値を超えない[]の組み合わせを設定するとの申請者の方針は受入れ可能であるが、溶媒A*の残留量は、実生産において[]により影響を受けることを踏まえ、[]を一部変更承認申請対象事項として医薬品製造販売承認申請書（以下、「申請書」）に記載するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。[]を一部変更承認申請対象事項として申請書に記載する。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 新添加剤について

製剤には、経皮吸収型製剤における使用前例量を超える新添加剤である[]及び[]が含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

[]は日本薬局方外医薬品規格適合品、[]は日本薬局方適合品であり、両添加剤の規格及び試験方法並びに両添加剤の安定性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

提出された資料から、いずれの添加剤についても今回の使用量及び使用方法において添加剤に起因する安全性上の問題が生じる可能性は極めて低く、本剤における両添加剤の使用において、特段の問題はないものと判断した。

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>

(1) 効力を裏付ける試験

1) ラットを用いたシストメトリー法による評価 (添付資料 4.2.1.1-1)

雄性 Sprague-Dawley (以下、「SD」) 系ラット (7 週齢、n=8/群) の背部に、本剤 10.5、21.0 及び 42.0 mg/body 又は本剤のプラセボを単回経皮投与 (24 時間貼付) した際の膀胱機能に対する作用を覚醒下でシストメトリー法により評価した。本剤投与 3、8 及び 24 時間後に膀胱内に生理食塩液を持続注入したとき、排尿までの時間は用量に依存して延長し、21.0 及び 42.0 mg/body 群では投与 3 時間、8 及び 24 時間後のいずれでもプラセボ群と比較して有意に長かった。また、最大排尿圧は用量に依存して減少し、21.0 mg/body 群では投与 3 時間後で、42.0 mg/body 群では投与 3、8 及び 24 時間後でプラセボ群と比較して有意に低かった。排尿閾値圧では、本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

①ラットの中枢神経系及び末梢神経系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-1)

雄性 SD 系ラット (6 週齢、n=6/群) に、本薬 (3、10、30 及び 100 mg/kg) 又は媒体を単回皮下投与したとき、本薬は、運動、行動、協調性、感覚/運動反射及び体温に明確な影響は及ぼさなかった。3 mg/kg 以上で散瞳と脱糞の減少、10 mg/kg 以上で瞳孔反射の消失、軽度の眼球突出及び眼瞼下垂が認められた。目・鼻分泌物、軽度の呼吸促進、下痢、ハンドリングに対する反応性の亢進がいずれかの投与群で 1 又は 2 例に認められたが、用量依存性は認められなかった。

②ラットを用いた受動的回避反応試験 (添付資料 4.2.1.3-5、非 GLP)

雄性 SD 系ラット (8 週齢、n=12/群) の背部に、本剤 10.5 mg/body を単回経皮投与 (24 時間貼付) 又は本薬 30 及び 50 mg/kg を単回経口投与し、本薬の学習・記憶に及ぼす影響について検討した。明室及び暗室の 2 室からなる Step-through 型の受動的回避反応装置を用い、ラットを明室に入れ、暗室に入った時点でフットショックを与える獲得試行を行い、その 24 時間後に動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間 (潜伏時間) を測定した。なお、対照群として、無処置の群を、擬似貼付群として、本剤の投与は行わずに経皮投与群と同様の保定操作のみ施す群を設定した。各薬剤の投与又は保定操作は、獲得試行の 24 時間前 (経皮投与群及び擬似貼付群) 又は 0.5 時間前 (経口投与群) に行った。経皮投与群の潜伏時間は、対照群と同程度であった。経口投与群では用量に依存して潜伏時間が減少し、30 及び 50 mg/kg 群では対照群と比較して有意な減少が認められた。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

①イヌの呼吸循環器系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-3)

雄性ビーグルイヌ (13~15 ヶ月齢、n=4/群) の背部に、本剤 (220.5、441 及び 882 mg/body) 又は本剤のプラセボを単回経皮投与 (48 時間貼付) した。いずれの投与群においても、血圧、心拍数及び心電図パラメータ (PR、QRS、QT 及び QTc) はプラセボ群と比較し明らかな差は認められなかった。血液

ガス分析において、PCO₂ 値はプラセボ群と比較して 220.5 mg/body 群では一過性に高値、882 mg/body 群では一過性に低値を示し、PO₂ 値は 220.5 及び 882 mg/body 群共にプラセボ群と比較して一過性に低値を示したが、これらの変化は本薬の用量との関連性は認められなかった。血液 pH には、いずれの測定ポイントにおいても本薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

②ラットの呼吸機能に対する作用（資料番号4.2.1.3-4）

雄性SD系ラット（7～8週齢、n=6/群）に、本薬3、10、30及び100 mg/kg又は媒体を皮下投与した。10 mg/kg以上の群で、投与0.5～2時間後に媒体投与群と比較して呼吸数が有意に多かった。また、3 mg/kg群では投与後0.5～1時間、10 mg/kg以上の群では投与0.5～2時間後の分時換気量が有意に多かった。1回換気量については、いずれの用量においても明らかな変化は認められず、呼吸波形の異常も観察されなかった。また、いずれの群においても、投与0.5～2時間後に探索行動又は身繕い等の体動が認められたが、投与4時間後では体動を示す個体は減少し、呼吸数及び分時換気量も媒体群とほぼ同じ値となった。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

ラットを用いた受動的回避反応試験（添付資料 4.2.1.3-5）において、本薬 36.5 mg/kg（本剤 10.5 mg/body）の経皮投与でラットの受動的回避学習（潜伏時間）に影響を及ぼさなかったのに対し、本薬 30 mg/kg 以上の経口投与時では潜伏時間の減少が認められたことから、申請者は、本薬の経皮投与では、経口投与したときよりも認知機能に対する影響が発現しにくい可能性が示唆されたと説明した。機構は、上記の試験において経皮投与では血漿中オキシブチニン濃度が高いにもかかわらず学習・記憶に及ぼす作用が少なかった理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた受動的回避反応試験において、経皮投与では血漿中オキシブチニン濃度が高くても学習・記憶に及ぼす影響が小さかった理由の詳細は不明である。一方、本薬の経口投与と経皮投与で薬理作用の発現が異なる現象は、唾液分泌に対する検討においても認められており、経皮投与では経口投与より軽度な抑制作用を示すことが報告されている（*J Pharmacol Exp Ther* 316: 1137-45, 2006）。これには経口投与に比較し、経皮投与ではオキシブチニンの代謝物である N-デスエチルオキシブチニンの生成が認められないことや、血漿中薬物濃度の立ち上がり速度が小さいこと等が関係しているものと考察されており（臨床薬理 40: 229-34, 2009）、受動的回避反応試験においても、同様の要因が影響した可能性がある。

機構は、以下のように考える。本薬の膀胱機能に対する作用は既に明らかになっており、提出された試験成績から、本薬を経皮投与しても、既承認の経口製剤と同質の有効性は示すことが期待されるものと判断した。一方、安全性薬理試験に関する上記の申請者の主張については、ラットを用いた受動的回避反応試験において経皮投与では経口投与に比べて学習・記憶に及ぼす作用が少なかったとしても、当該試験結果からはヒトにおいて経口投与に比較して経皮投与で中枢神経系に対する影響は小さくなるとまでは判断できず、ましてや認知機能や認知症に対する影響にどれほどの差があるのか考察することはできないものとする。認知機能に関する影響を含めた抗ムスカリン作用による有害事象の発現状況及び本剤の注意喚起の妥当性については、臨床の項で議論する必要がある（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>（3）安全性について、1）抗ムスカリン作用に基づ

く有害事象について」の項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びウサギの血漿中オキシブチニン濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム型マスマススペクトロメトリー (以下、「LC/MS/MS」) 法によって定量され、定量下限は 0.5 ng/mL であった。ラットの血漿中オキシブチニン及び活性代謝物である *N*-デスエチルオキシブチニン (以下、「DEO」) 濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法によって同時定量され、定量下限はいずれも 0.2 ng/mL であった。試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて定量された。標識化合物の代謝物は、薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離後バイオイメージングアナライザーによって定量された。本剤の投与量は個体当たりの用量が設定されたため、体重当たりの平均投与量を示す。また、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値±標準偏差で示す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.1.3-6、4.2.2.2-1~2、4.2.3.1-1~2)

雄性ラット (n=5/群) に本剤 35.7 mg/kg を単回経皮投与 (背部皮膚に 24 時間貼付) したとき及び本薬 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中オキシブチニン濃度の最高濃度到達時間 (以下、「 $t_{\max}$ 」) は 22.8±2.7 及び 0.4±0.1 時間、最高濃度 (以下、「 $C_{\max}$ 」) は 19.4±9.0 及び 13.1±3.3 ng/mL、投与 0 から無限大時間後までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 401±198 及び 48.2±17.2 ng·h/mL、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 2.9±0.3 (製剤剥離後) 及び 5.7±4.1 時間であった。血漿中 DEO 濃度は、経皮投与群では $t_{\max}$ は 21.6±12.1 時間、 $C_{\max}$ は 2.41±1.66 ng/mL であったが、ほとんどの採血時点では定量下限未満であり、経口投与群では、 $t_{\max}$ は 0.4±0.1 時間、 $C_{\max}$ は 5.73±1.78 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 29.8±12.8 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.1±10.2 時間であった。

正常皮膚雄性ラット及び背部の角質層を剥離した損傷皮膚雄性ラット (各 n=5/群) に本薬の ^{14}C -標識体を含む貼付剤 65.3 及び 66.6 mg/kg を単回経皮投与 (背部皮膚に 48 時間貼付) したとき、血液中放射能濃度の $t_{\max}$ は 28±5 及び 28±3 時間、 $C_{\max}$ は 260.5±150.6 及び 523.9±102.7 ng eq./mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 14.9±6.3 及び 35.9±9.7 µg eq.·h/mL であり、製剤剥離後の $t_{1/2}$ は 1.5±0.1 及び 1.5±0.1 日であった。

雄性ラット (n=3/群) に本剤 65.7、131.6 及び 261.5 mg/kg を単回経皮投与 (背部皮膚に 48 時間貼付) したとき、血漿中オキシブチニン濃度の $t_{\max}$ の平均値は 6、8 及び 8 時間、 $C_{\max}$ の平均値は 87.8、223 及び 342 ng/mL、投与 0 から 72 時間後までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-72} 」) の平均値は 2,642、6,385 及び 11,315 ng·h/mL であり、雌性ラット (n=3/群) に本剤 74.5、147.0 及び 290.7 mg/kg を単回経皮投与 (背部皮膚に 48 時間貼付) したとき、血漿中オキシブチニン濃度の $t_{\max}$ の平均値は 4、6 及び 6 時間、 $C_{\max}$ の平均値は 113、193 及び 364 ng/mL、 AUC_{0-72} の平均値は 3,055、4,826 及び 10,551 ng·h/mL であった。

雄性イヌ (n=3/群) に本剤 28.0、55.96 及び 110.5 mg/kg を単回経皮投与 (背部皮膚に 48 時間貼付) したとき、血漿中オキシブチニン濃度の $t_{\max}$ は 32±14、40±14 及び 24±0 時間、 $C_{\max}$ は 13.7±3.3、43.3±18.0 及び 86.1±43.1 ng/mL、 AUC_{0-72} は 587±151、2,001±893 及び 3,939±2,018 ng·h/mL であり、雌性イヌ (n=3/群) に本剤 28.1、57.0 及び 111.4 mg/kg を単回投与 (背部皮膚に 48 時間貼付) したとき、血漿中オキシブチニン濃度の $t_{\max}$ は 19±9、28±18 及び 24±0 時間、 $C_{\max}$ は 21.5±4.5、48.7±3.3 及び 64.7±11.6 ng/mL、 AUC_{0-72} は 913±119、2,271±46 及び 2,886±644 ng·h/mL であった。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.3.2-1~7)

雄性ラット (n=3/群) に本剤 62.7、128 及び 263 mg/kg、雌性ラット (n=3/群) に本剤 66.9、134 及び 271 mg/kg を 1 日 1 回 (腹部から背部の皮膚に 20~24 時間貼付)、2 週間反復経皮投与したとき、各用量群の雌雄における投与 6 日目の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び投与 0 から 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は、初回投与時に比べ 1.4~2.4 倍に上昇したが、投与 13 日目では、投与 6 日目と比べ 0.9~1.4 倍の上昇であった。雌雄ラット (各 n=3/群) に本剤 31.5、63 及び 126 mg/kg を 1 日 1 回 (腹部から背部の皮膚に 20~24 時間貼付)、4 週間反復経皮投与したとき、各用量群の雌雄における投与 14 日目の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、初回投与時に比べ 1.7~2.7 倍に上昇したが、投与 27 日目では、投与 14 日目と比べ 1.0~1.6 倍の上昇であった。雌雄ラット (各 n=3/群) に本剤 31.5、63 及び 126 mg/kg を 1 日 1 回 (腹部から背部の皮膚に 20~24 時間貼付)、13 週間反復経皮投与したとき、各用量群の雌雄における投与 27 日目の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、初回投与時に比べ 1.9~3.2 倍に上昇したが、投与 55 及び 90 日目では、投与 27 日目とほぼ同じであった。いずれの試験においても、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、雌雄の全身曝露量に明らかな差はみられなかった。

雄性イヌ (n=3/群) に本剤 30.1、60.0 及び 127.7 mg/kg、雌性イヌ (n=3/群) に本剤 32.1、65.7 及び 130.4 mg/kg を 1 日 1 回 (腹部から背部の皮膚に 20~24 時間貼付)、2 週間反復経皮投与したとき、各用量群の雌雄における投与 6 日目の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、初回投与時に比べ 2.9~7.0 倍に上昇したが、投与 13 日目では、投与 6 日目と比べ 0.9~1.5 倍の上昇であった。雌雄イヌに本剤 15.75 (各 n=5)、31.5 (各 n=3) 及び 63 (各 n=5) mg/kg を 1 日 1 回 (腹部から背部の皮膚に 20~24 時間貼付)、4 週間反復経皮投与したとき、各用量群の雌雄における投与 13 日目の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、初回投与時に比べ 0.9~3.0 倍に上昇したが、投与 27 日目の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、投与 13 日目と同程度であった。雌雄イヌ (各 n=3/群) に本剤 15.75、31.5 及び 63 mg/kg を 1 日 1 回 (腹部から背部の皮膚に 20~24 時間貼付)、13 週間反復経皮投与したとき、各用量群の雌雄における投与 27 日目の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、初回投与時に比べ 1.4~2.5 倍に上昇したが、投与 55 及び 90 日目の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、投与 27 日目と同程度であった。雌雄イヌに本剤 7.875 (各 n=4)、15.75 (各 n=4) 及び 31.5 (各 n=6) mg/kg を 1 日 1 回 (腹部から背部の皮膚に 20~24 時間貼付)、39 週間反復経皮投与したとき、各用量群の雌雄における投与 90 日目の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、初回投与時に比べ 3.2~7.9 倍に上昇したが、投与 181 及び 272 日目の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、投与 90 日目と同程度であった。いずれの試験においても、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は雌雄とも投与量の増加に伴って増大し、雌雄の全身曝露量に明らかな差はみられなかった。

(2) 分布

1) 組織分布 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.3-1)

雄性ラット (n=5/時点) に本薬の ^{14}C -標識体を含有する貼付剤 65.3~75.2 mg/kg を単回経皮投与 (背部皮膚に 48 時間貼付) し、投与開始 8、24、48、72、96 及び 168 時間後の組織中放射能濃度を測定した。組織中放射能濃度は、血漿、血液、眼球、肝臓、腎臓、白色脂肪、皮膚、大動脈、腸間膜リンパ節、精巣上体、前立腺、小腸、大腸及び膀胱が投与開始 24 時間後に、その他の組織では最初の測定時点である投与開始 8 時間後に最高放射能濃度を示した。投与部位皮膚で最も高い放射能濃度を示し (投与放射能量の 2.25%)、次いで白色脂肪、ハーダー腺、肝臓、大腸、小腸、副腎、褐色脂肪の順で高く、投与部

位皮膚を除くこれらの組織において、最も高い濃度の時点での組織内放射能濃度は、最高血漿中放射能濃度の約4～10倍であった。大脳、小脳、眼球、胸腺、心臓、骨格筋、骨髄、大動脈、胃では血漿中放射能濃度よりも低い濃度を示した。投与開始168時間後では、投与部位皮膚中放射能濃度は最高放射能濃度の0.23倍に減少し（投与放射エネルギーの0.70%）、投与部位皮膚を除く組織では最高放射能濃度の0.15倍以下に低下した。

雄性ラット（n=5/時点）に本薬の¹⁴C-標識体を含有する貼付剤9.9～10.7 mg/kgを1日1回（背部皮膚に24時間貼付）、1、3、5及び7日間経皮投与し、1、3、5及び7回目の投与終了24時間後並びに7回目の投与終了3、5、9及び16日後の投与部位皮膚中放射能濃度を検討した。1回目の投与終了24時間後には、投与放射エネルギーの1.72±0.46%が投与部位皮膚中に分布し、3、5及び7回目の投与終了24時間後には1回目の投与終了24時間後の放射能濃度のそれぞれ1.5、2.0及び1.4倍の濃度を示した。7回目の投与終了3及び16日後では、7回投与終了24時間後の8及び4%に減少した。

2) 血球移行性（添付資料4.2.2.2-1）

雄性ラット（n=5/時点）に本薬の¹⁴C-標識体を含有する貼付剤65.3～75.2 mg/kgを単回経皮投与（48時間貼付）したとき、放射能の血球移行率は投与開始8～96時間後では8.1～21.7%で推移したが、168時間後では45.4%であった。

（3）代謝

1) *In vitro* 代謝（添付資料4.2.2.4-2）

ラット及びイヌ皮膚ホモジネートに本薬の¹⁴C-標識体10及び100 µmol/L（最終濃度）を添加し、32℃で1～60分間インキュベートしたとき、代謝物あるいは分解物の生成量はいずれの試験条件でも試料中放射能の2%未満であった。

2) *In vivo* 代謝（添付資料4.2.2.4-1）

①血漿中代謝物

雄性ラット（n=1/時点）に本薬の¹⁴C 標識体を含有する貼付剤70.7～73.9 mg/kgを単回経皮投与（背部皮膚に48時間貼付）したとき、投与開始24、48及び56時間後の血漿中放射能濃度に対する血漿中オキシブチニン濃度の割合は12.0、15.8及び4.2%、オキシブチニンの活性代謝物であるDEO濃度の割合は1.8、2.3及び1.8%、抗ムスカリン作用を有さない、オキシブチニン及びDEOの代謝物であるフェニルシクロヘキシルグリコール酸（以下、「PCHG」）濃度の割合は59.6、41.6及び60.1%であった。

②尿中代謝物

雄性ラット（n=1）に本薬の¹⁴C-標識体を含有する貼付剤73.8 mg/kgを単回経皮投与（背部皮膚に48時間貼付）したとき、投与開始72時間後までの尿中にはオキシブチニンはほとんど検出されず、DEO、PCHGもわずかであり、これらの抱合体やその他の極性が高い代謝物が検出された。

③胆汁中代謝物

雄性ラット（n=1）に本薬の¹⁴C 標識体を含有する貼付剤68.7 mg/kgを48時間経皮投与したとき、投与開始48時間後までの胆汁中にはオキシブチニン、DEO及びPCHGはいずれもほとんど検出されず、これらの抱合体やその他の極性が高い代謝物が検出された。

④投与部位皮膚中代謝物

雄性ラット（n=1/時点）に本薬の ^{14}C -標識体を含有する貼付剤 70.7～73.9 mg/kg を単回経皮投与（背部皮膚に 48 時間貼付）したとき、投与開始 24、48 及び 56 時間後の皮膚中放射能濃度に対する皮膚中オキシブチニン濃度の割合は 97.4、96.4 及び 95.6%であった。

（4）排泄

1) 尿及び糞中への排泄（添付資料 4.2.2.2-1）

正常皮膚雄性ラット及び背部の角質層を剥離した損傷皮膚雄性ラット（各 n=3）に本薬の ^{14}C -標識体を含有する貼付剤 63.6 mg/kg 及び 65.9 mg/kg を単回経皮投与（背部皮膚に 48 時間貼付）したとき、正常皮膚ラットの尿及び糞中には、投与開始 168 時間後までに投与放射能の 5.4 及び 18.0%が排泄され、投与開始 168 時間後における投与部位皮膚残存率は投与放射能の 1.4%、投与部位皮膚を除く体内残存率は投与放射能の 0.1%であった。損傷皮膚ラットの尿及び糞中には、投与開始 168 時間後までに投与放射能の 10.2 及び 28.6%が排泄され、投与開始 168 時間後における投与部位皮膚残存率は 0.9%、投与部位皮膚を除く体内残存率は投与放射能の 0.1%であった。なお、投与開始 48 時間後に回収された製剤中には、正常皮膚ラットでは投与量の 76.5%、損傷皮膚ラットでは 60.8%の放射能が残存していた。

<審査の概略>

1) 本剤投与時の薬物動態について

申請者は、非臨床薬物動態試験の成績を踏まえて、本剤投与時の薬物動態について以下のように説明した。本剤を経皮投与したとき、本薬を経口投与したときと比較して本薬の血漿中濃度の立ち上がりは緩徐になり、初回通過効果が回避されるため活性代謝物である DEO の生成率は低かった。また、皮膚損傷ラットでは、皮膚正常ラットに比べ $C_{\max}$ 及び AUC が 2.0 及び 2.4 倍であり、損傷皮膚においては正常皮膚に比べ吸収が増大することが示唆され、創傷部位への貼付は避けるべきであると考えられた。単回投与時の血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC はほぼ用量比例的に増加し、反復投与時の蓄積は示唆されておらず、薬物動態に性差も認められなかった。7 日間反復投与後の投与部位皮膚中の放射能濃度は投与終了 3 日後には 7 回投与後の 8%に減少し、それ以降は半減期 12 日で消失していたことから、投与部位皮膚中において薬物は緩慢に消失することが示された。オキシブチニンは皮膚中では代謝を受けにくいため、皮膚に残存するのは主に未変化体と考えられた。本剤投与後の体内に吸収されたオキシブチニンは主に PCHG に変換され、その他 DEO 等に変換されたのち、さらに水酸化及び抱合化を受けた後、尿中又は胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。投与 48 時間後に回収された製剤中に、正常皮膚ラットでは投与量の 76.5%が、損傷皮膚ラットでは投与量の 60.8%が残留していた。

機構は、ラットにおいて反復投与終了後本剤を剥がしても長期間皮膚中に本薬が残存していた理由及び皮膚中に本薬の残留があることが安全性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。経皮投与時の薬物は、皮膚に分配されるとその一部が皮膚中に滞留すると一般的に考えられており（*Pharm Tech Japan* 7:37-51, 1991）、皮膚の構成成分に結合することが影響すると報告されている（*Percutaneous Absorption* 2nd ed.121-133, 1989）。本薬がどのような構成成分に結合するかについての知見は得ていないが、このことが長期間皮膚中に本薬が残存した要因と考えている。ラットを用いた反復経皮投与後の投与部位皮膚中濃度の検討（「<提出された試験の概略>（2）分布、1）組織分布」の項参照）において、反復投与 7 日目では投与部位皮膚中放射能濃度は低下してお

り蓄積性は認められておらず、製剤剥離後2日目には投与部位皮膚中放射能濃度は90%以上消失していた。また、ラットを用いた2、4及び13週間反復経皮投与毒性試験並びにイヌを用いた2、4、13及び39週間反復経皮投与毒性試験（「(iii) 毒性試験成績の概要、＜提出された試験の概略＞(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において、投与部位皮膚に認められた所見は、いずれも軽度かつ可逆性の変化であり、投与期間が長くなることによりその程度が増悪することもなく、発現頻度が増加する傾向も認められなかった。以上の非臨床試験の結果から、本薬の皮膚中での残留による安全性への影響は小さいものと考えている。

機構は、以下のように考える。本薬は経口剤として広く使用されているものの、非臨床薬物動態試験において、本剤経皮投与時と本薬を経口投与したときの血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 DEO 濃度推移及び薬物動態パラメータが異なることが示されていることから、このような薬物動態プロファイルの違いも踏まえて本剤投与時の安全性を評価する必要がある。また、本剤は、48時間貼付後も製剤中に本薬が少なくとも60%以上残留することを踏まえ、剥がし忘れてさらに貼付した場合のリスクを予測し、注意喚起の内容を検討する必要があると考える。さらに、損傷皮膚に貼付した場合に血漿中濃度が上昇するリスクについても注意喚起する必要があると考える。皮膚に本薬が長期間残留することを踏まえた注意喚起の必要性については、臨床試験成績も踏まえて検討する必要があると考える。これらの点については、「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験の概要、＜審査の概略＞及び(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞」の項において引き続き検討する。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性試験及び新添加物の毒性試験）が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料4.2.3.1-1～4.2.3.1-2）

単回投与毒性試験として、雌雄SDラット及び雌雄ビーグルイヌにおける経皮投与毒性試験が実施された。本薬の概略の致死量は、ラットにおいては雄で261.5 mg/kg超、雌で290.7 mg/kg超、イヌにおいては雄で110.5 mg/kg超、雌で111.4 mg/kg超と判断された。投与後の所見として、散瞳（ラット）及び投与部位皮膚の紅斑が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

主な毒性試験として、本剤を用いて、ラット（2、4及び13週間）及びイヌ（2、4、13及び39週間）における反復経皮投与毒性試験が実施された。認められた主な所見は本薬の抗ムスカリン作用やその二次的影響に起因する、散瞳、体重及び摂餌量の減少、涙量減少に伴う角膜への影響等であった。また、本剤及びプラセボ貼付剤（対照）により投与部位皮膚の紅斑等が認められた。なお、げっ歯類における26週間反復投与毒性試験については、ラット及びイヌにおいて全身性及び投与部位皮膚の毒性に明らかな差異は認められず、長期反復経皮投与における安全性については、申請者はイヌを用いた39週間反復経皮投与毒性試験において評価されたと考え実施されていない。

ラット13週間及びイヌ39週間反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24} ）は、本剤73.5 mg をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量〔定常状態での平均血漿中オキシブチニン濃度：5.6ng/mL、推定 AUC_{0-24} ：134.4ng・hr/mL（ $= 5.6 \times 24$ ）、第Ⅲ相長期投与試験〕と比較して、

C_{max} で 4.2～16 倍、AUC₀₋₂₄ で 3.7～11 倍であった。

各試験の成績は以下に示すとおりである。

1) ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-1)

雌雄SDラット (各n=10/群) を用い、本剤を、雄に0 (高用量群と同面積の基剤、以下の試験において同じ)、13.0、26.0及び52.1 mg/body/日、雌に0、10.3、20.6及び41.2 mg/body/日、1日1回 (20～24時間貼付)、2週間反復経皮投与したとき、本剤投与群全例で散瞳、体重の減少又は減少傾向、及び投与期間初期の一過性の体重増加抑制が、本剤投与群の雄で投与期間初期の一過性の摂餌量の減少が認められた。高用量群の雌雄で赤血球数及び血液尿素窒素 (以下、「BUN」) の高値、雄で総蛋白質、アルブミンの高値及び α_1 -グロブリンの低値が認められた。

投与部位皮膚への影響として、基剤対照群を含むすべての投与群でうっ血、軽度ないし中等度の扁平上皮細胞過形成 (表皮の肥厚) 及び細胞浸潤が認められ、さらに基剤対照群では糜爛や赤色化が、本剤投与群では、紅斑、鱗屑、浮腫及び肥厚が認められた。

以上より、本試験条件下における無毒性量は、雄で 13.0 mg/body/日 (62.7 mg/kg/日) 未満、雌で 10.3 mg/body/日 (66.9 mg/kg/日) 未満と判断された。

2) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-2)

雌雄SDラット (各n=10/群) に、本剤0、31.5、63及び126 mg/kg/日を1日1回 (20～24時間貼付)、4週間反復経皮投与したとき、31.5 mg/kg以上の群の雄で散瞳が認められた。63 mg/kg以上の群の雌で、散瞳、体重の減少、雄でPTの延長が認められ、126 mg/kg群の雌雄で、摂餌量の減少、雄で体重の減少が認められた。投与部位皮膚への影響として、すべての投与群及び基剤対照群で、軽度の扁平上皮細胞過形成 (表皮の肥厚) が認められた。基剤対照群の雌、31.5 mg/kg以上の群の雌及び31.5mg/kg 群の雄で糜爛、基剤対照群及び31.5 mg/kg群の雌で痂皮が認められ、31.5 mg/kg以上の群の雌雄で、紅斑、鱗屑、細胞浸潤、雌でうっ血、浮腫が認められた。63 mg/kg以上の群の雄で浮腫、126 mg/kg/日群の雄でうっ血が認められた。投与期間中に認められた所見は4週間の回復期間後には認められなかった。以上より、無毒性量は、雌雄ともに31.5 mg/kg/日と判断された。

3) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラット (各 n=10/群) に、本剤 0、31.5、63 及び 126 mg/kg/日を 1 日 1 回 (20～24 時間貼付)、13 週間反復経皮投与したとき、31.5 mg/kg 群の雌で投与期間初期及び後期に体重減少が認められたが、投与 3 日目以降に体重増加抑制は認められなかったことから、後期の体重減少は投与初期の体重減少の影響によるものであり毒性学的意義は低いと判断された。63 mg/kg 以上の群の雌雄で散瞳、体重の減少、尿量の増加傾向、尿浸透圧の低値、雄で α_1 -グロブリン比の低値、尿比重の低値、雌で BUN の高値、角膜上皮細胞の過形成が認められた。126 mg/kg 群の雌雄で角膜の血管新生が、雄で摂水量の増加、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、アルブミン比、BUN 及びクロライドの高値が認められ、雌で無機リン及びグルコースの高値並びに総コレステロールの低値、角膜の好中球浸潤が認められた。投与部位皮膚への影響として、本剤剥離時の皮膚刺激性が 31.5 mg/kg/日群の雌及び 63 mg/kg 以上の群の雌雄に認められた。投与期間初期に本薬投与全群で紅斑及び鱗屑が、126 mg/kg/日群の雌雄でうっ血が認められたが、その発現例数は投与期間中徐々に減少する傾向にあった。また、本剤投与群で、軽度の扁平上皮細胞過形成 (表皮の肥厚) が認められた。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに 31.5 mg/kg/日と判断された。31.5 mg/kg/日における最終投与日（投与 90 日目）の血漿中オキシブチニン濃度の C_{max} は、雄が 92.3 ng/mL、雌が 78.5 ng/mL であり、 AUC_{0-24} は雄が 1,491 ng·hr/mL、雌が 1,287 ng·hr/mL であった。本剤 73.5 mg をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量[定常状態での平均血漿中オキシブチニン濃度: 5.6 ng/mL、推定 AUC_{0-24} : 134.4 ng·hr/mL ($= 5.6 \times 24$)、第Ⅲ相長期投与試験] に対して、31.5 mg/kg/日では C_{max} で 14~16 倍、 AUC_{0-24} で 9.6~11 倍であった。

4) イヌ 2 週間経皮投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-4）

雌雄ビーグルイヌ（各 $n=3$ /群）に、本剤 0、220.5、441 及び 882 mg/body/日を 1 日 1 回（20~24 時間貼付）、2 週間反復経皮投与したとき、220.5 mg/body 以上の群の雌雄で散瞳及び鼻端の乾燥、舌下腺の粘液細胞の肥大が、雌で顎下腺の相対重量の高値が認められた。441 mg/body 以上の群の雌雄で体重増加抑制が、雄で摂餌量の減少傾向、舌下腺の漿液細胞の萎縮が認められた。882 mg/body/日群の雌雄で体重の減少傾向、摂餌量の減少又は減少傾向、舌下腺の漿液細胞の萎縮、雄で眼脂、心拍数の上昇及び QTc の延長、尿量の減少傾向及びクロライド排泄の減少、顎下腺の相対重量の高値傾向、顎下腺の粘液細胞の肥大が認められた。投与部位皮膚への影響として、基剤対照群、220.5 及び 441 mg/body/日群の雌雄及び 882 mg/body/日群の雌で紅斑、基剤対照群の雌雄及び 220.5 mg/body 以上の群の雌で丘疹が認められた。基剤対照群及び本剤投与群の雌雄で扁平上皮細胞の過形成（表皮の肥厚）が、基剤対照群の雌及び本剤投与群の雌雄で細胞浸潤が認められた。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに 220.5 mg/body/日（雄：30.1 mg/kg/日、雌：32.1 mg/kg/日）と判断された。

5) イヌ 4 週間経皮投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-5）

雌雄ビーグルイヌ（各 $n=3$ /群）に、本剤 0、15.75、31.5 及び 63 mg/kg/日を 1 日 1 回（20~24 時間貼付）、4 週間反復経皮投与したとき、15.75 mg/kg 以上の群の雌雄で散瞳が、31.5 mg/kg 以上の群の雌雄で舌下腺の粘液細胞の肥大、雄で鼻端の乾燥が認められ、63 mg/kg/日群の雌雄で体重及び摂餌量の減少、鼻端の乾燥が認められた。投与部位皮膚への影響として、基剤対照群を含む全群に、刈剃毛処置部分の皮膚黒色化、扁平上皮細胞過形成（表皮の肥厚）が認められた。基剤対照群及び 15.75 mg/kg/日群の雄で紅斑が、基剤対照群の雌雄、15.75 及び 31.5 mg/kg/日群の雄で丘疹、基剤対照群及び本剤投与群では、基剤対照群の雌及び 63 mg/kg/日群の雄で細胞浸潤が認められた。皮膚黒色化については、メラニン又は外因性の色素沈着のような形態学的変化は認められず、また、4 週間の回復期間後では、15.75 mg/kg/日群の雌の皮膚黒色化を除き、回復性が認められた。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに 31.5 mg/kg/日と判断された。

6) イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-6）

雌雄ビーグルイヌ（各 $n=3$ /群）に、本剤 0、15.75、31.5 及び 63 mg/kg/日を 1 日 1 回（20~24 時間貼付）、13 週間反復経皮投与したとき、15.75 mg/kg 以上の群の雌雄で本薬の抗ムスカリン作用による散瞳が認められた。31.5 mg/kg 以上の群の雌で血小板数の高値、胆嚢の膨満（胆汁貯留）が、雄で舌下腺の粘液細胞の肥大が認められた。63 mg/kg/日群の雌雄で鼻端の乾燥及び眼脂、舌下腺の粘液細胞の肥大、雄で、一過性の体重減少、角膜の混濁、眼瞼下垂、角膜の血管新生が、雌で体重増加抑制傾向が認められた。投与部位皮膚への影響として、基剤対照群を含む全群で扁平上皮細胞の過形成（表皮の肥厚）が

認められた。基剤対照群の雌雄、31.5 mg/kg 以上の群の雄で紅斑が、基剤対照群及び 31.5 mg/kg/群の雄に丘疹が認められ、基剤対照群、15.75 mg/kg 群の雌雄及び 31.5 mg/kg/日群の雄で細胞浸潤が認められた。以上より、無毒性量は、雄で 31.5 mg/kg/日、雌で 15.75 mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 39 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-7)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=4/群) に、本剤 0 (擬処置及び基剤)、7.875、15.75 及び 31.5 mg/kg/日を 1 日 1 回 (20~25 時間貼付)、39 週間反復経皮投与したとき、15.75 mg/kg 以上の群の雌雄で散瞳が、雄で前立腺部尿道腔内の顆粒状様結石、並びに 15.75 mg/kg の雄で赤色尿、尿検査における潜血及び蛋白陽性、膀胱結石、膀胱の移行上皮の過形成、膀胱の粘膜固有層の炎症性細胞浸潤及び出血、前立腺部尿道腔内の顆粒状様結石、前立腺部尿道の移行上皮の過形成が認められた。31.5 mg/kg/日群の雌雄で、投与初期から中期に体重増加抑制が認められたが、投与期間終了時には基剤対照群と比較して明らかな差は認められなかった。膀胱結石は、薬理作用による膀胱内の尿停滞に起因した二次的影響であると考えられ、膀胱や尿道で認められた炎症反応は結石形成に関連した変化と考えられた。投与部位皮膚への影響として、投与期間初期に基剤対照群の雌雄で丘疹、基剤対照群及び 15.75 mg/kg 以上の群の雄で紅斑が認められた。全群の雌雄で表皮の肥厚が、基剤対照群、7.875 mg/kg/日群の雄及び 31.5 mg/kg/日群の雌雄で表皮への炎症性細胞浸潤が認められた。これらの所見は、投与手技による皮膚への物理的刺激に関連した軽度な皮膚所見と考えられた。

4 週間の回復期間終了時の剖検では、膀胱結石、膀胱の移行上皮の過形成、前立腺部尿道の移行上皮の過形成及び炎症性細胞浸潤が認められた。その他の所見には回復性が認められた。

以上より、無毒性量は、雄で 7.875 mg/kg/日、雌で 15.75 mg/kg/日と判断され、無毒性量における最終投与日の血漿中オキシブチニンの C_{max} は、雄が 23.6 ng/mL、雌が 49.4 ng/mL であり、 AUC_{0-24} は雄が 498 ng·hr/mL、雌が 1,050 ng·hr/mL であった。本剤 73.5 mg をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量 [定常状態での平均血漿中オキシブチニン濃度: 5.6ng/mL、推定 AUC_{0-24} : 134.4ng·hr/mL (= 5.6 × 24)、第Ⅲ相長期投与試験] に対して、 C_{max} は雄で 4.2 倍、雌で 8.8 倍、 AUC_{0-24} は雄で 3.7 倍、雌で 7.8 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当する試験成績は提出されていない。

(4) がん原性試験

該当する試験成績は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験を実施した。いずれの試験でも、投与には本剤を使用し、刈剃毛した背部皮膚に 1 日 1 回 (24 時間貼付)、反復経皮投与した。

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1-2)

雌雄SDラット (各 n=20/群) を用い、本剤 0、6.93、21 及び 63 mg/kg/日を、雄には交配 2 週間前から剖検

日まで、雌には交配2週間前から妊娠7日目まで経皮投与したとき、6.93 mg/kg以上の群の雌雄で投与部位皮膚の紅斑、雌で散腫、21 mg/kg以上の群の雄で散腫が、63 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制、雌で性周期の異常（発情期が1回以下）が認められた。また、63 mg/kg/日群では、交尾率、授精率及び受胎率の低値傾向が認められた。以上より、無毒性量は、雌雄親動物における一般毒性及び生殖機能に関して21 mg/kg/日、初期胚発生に関して63 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.2-2）

妊娠 SD ラット（各 n=17～20/群）に、本剤 0、6.93、21 及び 63 mg/kg/日を、妊娠 7 日目から妊娠 17 日目まで反復経皮投与したとき、6.93 mg/kg 以上の群で投与部位皮膚の紅斑、21 mg/kg 以上の群で散腫、63 mg/kg 群において体重増加抑制が認められた。胚・胎児発生及び生存胎児に影響は認められず、本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 21 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関して 63 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.2-4）

妊娠 NZW ウサギ（各 n=12～19/群）に、本剤 0（擬処置及び基剤）、4.2、8.4 及び 16.8 mg/kg/日を、妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで反復経皮投与した。また、更に高用量の本薬として、0（基剤）及び 33.6 mg/kg/日を投与し追加検討を行った。妊娠 28 日目に 8.4 mg/kg/日群の 1 例に早期分娩が認められたが、その他の投与群では認められず、分娩時の行動指標とされる胎盤食が観察されたことから、自然発生の分娩と考えられた。基剤対照群の 1 例、8.4 mg/kg 群の 1 例及び 16.8 mg/kg 群の 2 例で流産が認められたが、投与手技による動物への負荷により、投与期間中、擬処置対照群を含むすべての投与群で体重及び摂餌量が減少傾向にあり、流産が認められたこれらの母動物では特にその傾向が強かったことが原因と考えられた。擬処置及び基剤対照群を含めた全群で排糞量の減少又は無排糞が認められた。16.8 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、33.6 mg/kg 群で体重の減少が認められた。投与部位皮膚では、基剤対照群及び全投与群で紅斑が、33.6 mg/kg 群では痂皮及び鱗屑が認められた。

胚・胎児発生及び生存胎児に影響は認められず、本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 8.4 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関して 33.6 mg/kg/日と判断された。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料4.2.3.5.3-2）

妊娠 SD ラット（各 n=18～20/群）に、本剤 0（擬処置及び基剤）、6.93、21 及び 63 mg/kg/日を、妊娠 7 日目から授乳 20 日目まで反復経皮投与したとき、母動物では、6.93 mg/kg 以上の群で散腫が認められた。基剤対照群及び全投与群において投与部位皮膚の紅斑が認められ、63 mg/kg/日群では表皮剥離も認められた。また、21 mg/kg 以上の群で体重増加抑制が認められた。出生児に影響は認められず、無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 6.93 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び出生児に関して 63 mg/kg/日と判断された。なお、予備試験（添付資料 4.2.3.5.3-1、参考資料）では、出生児の生存率低下及び体重増加量の低値が認められている。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験（添付資料 4.2.3.6-1）

雌性 JW ウサギ（n=6/群）に、本剤、本剤のプラセボ及び日局絆創膏を 48 時間貼付し、Draize 基準により皮膚一次刺激性を評価したとき、皮膚一次刺激指数は、それぞれ 2.1（中等度刺激物）、0.8（軽度

刺激物) 及び 1.1 (軽度刺激物) であった。

2) ウサギ14日間皮膚累積刺激性試験 (添付資料4.2.3.6-2)

雌性JWウサギ (n=6/群) に本剤、本剤のプラセボ及び日局絆創膏を、1日24時間、14日間投与し、Draize基準により皮膚累積刺激性を評価したとき、最高総平均評点は、それぞれ10.7、7.0及び6.7であり、最終投与終了後の総平均評点は、それぞれ6.3、5.2及び5.3であった。以上より、本剤は皮膚累積刺激性を有すると判断された。

(7) その他の毒性試験

1) モルモット皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験 (添付資料 4.2.3.6-3～4.2.3.6-5)

雌性Hartleyモルモットに本剤及び本剤のプラセボを投与し、Buehler法による皮膚感作性試験、Morikawa法による皮膚光毒性試験及びAdjuvant and Strip法による皮膚光感作性試験が実施され、いずれの試験でも陰性結果が得られた。

<審査の概略>

機構は、本薬の経皮投与によるがん原性試験を実施せずに、投与局所におけるがん原性が評価可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。がん原性については、公表されている本薬の既承認経口剤の遺伝毒性試験情報及びがん原性試験情報、本剤及び欧米既承認オキシブチニン経皮吸収型製剤¹ (以下、海外経皮製剤) の製剤比較、本剤及び海外経皮製剤をヘアレスラットの腹側部皮膚に貼付した際の製剤からのオキシブチニン放出量及び皮膚中オキシブチニン濃度の比較、海外経皮製剤の製造販売後の報告、並びに本剤のラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験成績から総合的に以下のとおり考察した。

本薬の既承認経口剤の公表情報によると、本薬に遺伝毒性の報告はなく、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性試験ではがん原性を示唆する変化は認められていない。また、本剤と海外経皮製剤を比較すると、製剤中オキシブチニン濃度は海外経皮製剤の方が■、本剤の単位面積あたりのオキシブチニン含量は海外経皮製剤の約2倍であるものの、臨床試験における製剤中薬物残存量測定結果より算出した24時間でのオキシブチニン放出量は、本剤で0.15 mg/cm²/24hr、海外経皮製剤で0.10 mg/cm²/24hrであり、本剤の24時間での単位面積あたりの製剤からのオキシブチニン放出量、及び投与部位皮膚へのオキシブチニンの曝露も海外経皮製剤と大きな差はないと考えられる。また、ヘアレスラットの腹側部皮膚に本剤及び海外経皮製剤を12時間貼付したときの製剤からのオキシブチニン放出量及び皮膚中オキシブチニン濃度を比較した結果、製剤からのオキシブチニン放出量は、海外経皮製剤で■mg (■mg/cm²/12hr)、本剤で■mg (■mg/cm²/12hr)、皮膚中オキシブチニン濃度は海外経皮製剤で■±■µg/g、本剤で■±■µg/gであり、製剤からのオキシブチニン放出量と皮膚中オキシブチニン濃度に相関があると考えられ、ヒト皮膚中オキシブチニン濃度についても本剤が海外経皮製剤を大きく上回ることはないと考えられた。本剤及び海外経皮製剤の各用法を考慮すると、本剤は24時間、海外経皮製剤は96時間連続して同一箇所がオキシブチニンに曝露されることから、オキシブチニンに関連した投与部位

¹米国で2003年に、EUで2004年に承認されたオキシブチニン経皮吸収型製剤であり、製剤中オキシブチニン濃度は15.4%、製剤1枚中 (39 cm²) にオキシブチニンを36 mg (0.92 mg/cm²) 含有し、通常、成人に対し3～4日に1回、1枚を貼付する。

皮膚における安全性上のリスクは、本剤が海外経皮製剤を上回ることはないと考えた。なお、海外経皮製剤については、米国の最新の添付文書改訂の状況及び主要国の行政措置情報にも皮膚への発がん性に関連する報告はない。

ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験は本剤をヒトに投与したときの平均薬物放出率を上回る条件下で評価しており、投与部位皮膚の扁平上皮細胞の過形成が認められたものの、本所見は有棘細胞の増数によるび漫性の表皮の肥厚（Acanthosis）であり、細胞配列の方向性（極性）の乱れはなく、細胞や核の多形及び異型も認められなかった。また、有棘細胞の分裂は正常細胞同様、基底層にごくわずかに認められたのみであり、真皮への浸潤も認められておらず、認められた病理所見は前がん病変ではないと考えられた。これらは、投与期間に相関して増悪することはなく休薬により回復する可逆性の変化であった。なお、本剤のラットにおける組織分布試験及び反復経皮投与後の投与部位皮膚中濃度の検討結果から、オキシブチニンの投与部位皮膚からの緩慢な消失が確認されているものの、最終投与後の皮膚中オキシブチニン濃度を 100%とすると、最終投与後 2 日目では 8%まで減少していた。また、ラットを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験における本剤投与時の皮膚中オキシブチニン濃度をシミュレーションした結果、投与後 40 日付近では定常に達していることから、定常状態での本剤の投与部位皮膚の安全性が十分に評価されていると考えられた。以上より本剤の全身性及び投与部位皮膚への発がん性リスクは低いと考えた。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、イヌ 39 週間反復投与毒性試験の雄で認められた泌尿器系への結石がヒトで発現する可能性はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。雄で認められた膀胱結石は本薬の抗ムスカリン作用による膀胱内の尿停滞に起因した二次的影響であると考えられ、同様の所見がムスカリン受容体拮抗薬のイヌを用いた慢性毒性試験においても認められており、同効薬に共通の変化であると考えられた。本剤 73.5 mg をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量に対して C_{max} で 9.2~17 倍、 AUC_{0-24} で 8.6~15 倍上回る条件下で惹起された変化であり、本剤の OAB 患者を対象とした臨床試験の 3 試験（第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験））において本剤投与群で結石を示唆する所見が認められなかったことを踏まえると、ヒトで結石が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

以上、本剤を用いた主たる毒性試験で認められた所見は薬理作用に起因するものであり、本剤がヒトにおいて OAB 治療に用いる既存のムスカリン受容体拮抗薬で認められない新たな有害事象を発現する可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要

<提出された資料の概略>

血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン（以下、「DEO」）濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム型マススペクトロメトリー（以下、「LC/MS/MS」）法を用いて測定

され、定量下限はいずれも 50 pg/mL であり、尿中オキシブチニン、DEO、4-水酸化 DEO（以下、「4-OH-DEO」）、フェニルシクロヘキシルグリコール酸（以下、「PCHG」）及び4-水酸化 PCHG（以下、「4-OH-PCHG」）濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限はいずれも 2 ng/mL であった。

評価資料として提出された臨床試験で使用された製剤は、申請製剤と同一処方の製剤であり、35 cm² あたり本薬 73.5 mg を含有する。ただし、第 I 相反復投与試験（1）実施後、製造条件の変更を行い、第 II 相貼付部位検討試験以降の臨床試験で用いた製剤と申請製剤は同様の条件で製造されている。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）ヒト生体試料を用いた試験（添付資料 4.2.2.4-2）

ヒト皮膚ホモジネートに本薬の ¹⁴C-標識体 10 及び 100 µmol/L（最終濃度）を添加し、32℃で 1～60 分間インキュベートしたとき、試料中放射能に占める代謝物あるいは分解物由来の放射能の割合はいずれの試験条件でも 2%未満であった。

（2）健康成人を対象とした試験

1) 第 I 相単回投与試験（HOB-294-01-JP、添付資料 5.3.3.1-1）

健康成人男性 12 例を対象とし、本剤 21 mg、63 mg 及び 105 mg を漸次増量により単回経皮投与（下腹部に 48 時間貼付）し、投与開始 96 時間後までの薬物動態が検討された（休薬期間 120 時間）。薬物動態解析対象例は、21 mg、63 mg 及び 105 mg でそれぞれ 11 例、11 例及び 10 例であった。21 mg、63 mg 及び 105 mg 群の血漿中オキシブチニン濃度の最高濃度到達時間（以下、「t_{max}」）の最頻値は、24.0、24.0 及び 24.0 時間、最高濃度（以下、「C_{max}」）は 1.1±0.4、3.2±1.0 及び 4.9±1.0 ng/mL、投与 0 から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-t}」）は 39.9±13.2、121.2±40.4 及び 181.6±45.4 ng·h/mL であり、製剤剥離後の消失半減期（以下、「t_{1/2}」）は 6.8±1.6、10.6±3.6 及び 12.2±5.1 時間であった。血漿中 DEO 濃度の t_{max} の最頻値は、24.0、24.0 及び 24.0 時間、C_{max} は 0.9±0.4、2.9±1.0 及び 4.4±1.3 ng/mL、AUC_{0-t} は 36.8±13.8、121.8±45.9 及び 181.1±55.9 ng·h/mL であり、製剤剥離後の t_{1/2} は 7.4±4.4、9.7±1.8 及び 11.9±3.6 時間であった。剥離後の各治験薬中の本薬残存量より算出した推定吸収量は、1.076±0.499、4.296±1.168 及び 7.334±1.957 mg であった。

2) 第 I 相反復投与試験（1）（HOB-294-02-JP、添付資料 5.3.3.1-2）

健康成人男性 16 例（各群 8 例）に、本剤 52.5 mg 及び 105 mg を 1 日 1 回（下腹部に 23.5 時間貼付）7 日間反復経皮投与したとき、1 回目投与後の血漿中オキシブチニン濃度の t_{max} の最頻値は 23.5 及び 23.5 時間、C_{max} は 2.6±1.0 及び 11.0±4.5 ng/mL、投与 0 から 23.5 時間後までの濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-23.5}」）は 37.6±15.3 及び 160.2±80.5 ng·h/mL、血漿中 DEO 濃度の t_{max} の最頻値は 23.5 及び 23.5 時間、C_{max} は 1.5±0.7 及び 7.5±3.6 ng/mL、AUC_{0-23.5} は 19.7±9.4 及び 103.3±68.4 ng·h/mL であった。7 回目投与後の血漿中オキシブチニン濃度の t_{max} の最頻値は 12.0 及び 8.0 時間、C_{max} は 2.5±1.0 及び 13.9±3.9 ng/mL、AUC_{0-23.5} は 50.4±21.4 及び 277.3±53.4 ng·h/mL、血漿中 DEO 濃度の t_{max} の最頻値は 4.0 及び 12.0 時間、C_{max} は 1.7±0.7 及び 11.0±3.5 ng/mL、AUC_{0-23.5} は 36.8±16.3 及び 223.0±69.1 ng·h/mL であった。

3) 第Ⅰ相反復投与試験 (2) (HOB-294-03-JP、添付資料 5.3.3.1-3)

健康成人男性 16 例 (各群 8 例) に、本剤 52.5 mg 及び 105 mg を 1 日 1 回 (下腹部に 23.5 時間貼付) 7 日間反復経皮投与したとき、薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 健康成人男性における本剤反復投与時のオキシブチニン及び DEO の薬物動態パラメータ

	投与量 (例数)	投与回数	AUC _{0-23.5} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)
オキシブチニン	52.5 mg (n=8)	1 回目	46.8±22.2	3.2±1.2	23.5	15.1±3.4
		4 回目	66.7±23.8	3.3±1.2	23.5	
		7 回目	98.6±31.2	4.8±1.3	23.5	
	105 mg (n=8)	1 回目	80.9±35.2	5.5±1.9	23.5	19.0±7.4
		4 回目	130.2±52.3	6.6±2.1	23.5	
		7 回目	198.2±98.7	9.6±4.8	12.0	
DEO	52.5 mg (n=8)	1 回目	33.6±14.3	2.7±1.1	23.5	17.6±7.2
		4 回目	60.6±21.2	3.0±1.2	23.5	
		7 回目	88.3±36.6	4.3±1.7	23.5	
	105 mg (n=8)	1 回目	64.3±38.0	5.3±2.8	23.5	18.8±6.3
		4 回目	131.5±60.7	6.6±3.0	23.5	
		7 回目	185.5±104.8	9.4±5.0	23.5	

平均値±標準偏差、t_{max} は最頻値

4) 第Ⅱ相貼付部位検討試験 (HOB-294-JP-06、添付資料 5.3.3.1-4)

健康成人男女 16 例 (各 8 例) を対象とし、本剤 73.5 mg を下腹部、腰部、大腿部及び上腕部に単回経皮投与 (24 時間貼付) する 4 群 4 期 (4 投与順序) のクロスオーバー試験 (各投与期の休薬期間: 6 日間) にて、投与開始 72 時間後までの血漿中濃度を測定したときのオキシブチニンの薬物動態パラメータを表 3 に、DEO の薬物動態パラメータを表 4 に示す。

表 3 各投与部位におけるオキシブチニンの薬物動態パラメータ

投与部位	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)
下腹部	男性 (n=8)	4.0±2.2	96.9±52.2	18.0	14.5±3.2
	女性 (n=8)	6.5±2.1	170.5±65.5	18.0	16.1±2.4
	全体 (n=16)	5.2±2.4	133.7±68.6	18.0	15.3±2.9
腰部	男性 (n=8)	6.9±1.9	164.0±43.6	18.0	15.4±4.1
	女性 (n=8)	8.4±2.2	202.9±53.6	8.0	18.3±3.1
	全体 (n=16)	7.7±2.1	183.4±51.3	18.0	16.8±3.8
大腿部	男性 (n=8)	6.6±2.4	148.6±49.4	18.0, 24.0	14.3±3.9
	女性 (n=8)	10.4±1.2	248.1±36.7	18.0	19.4±2.3
	全体 (n=16)	8.5±2.7	198.4±66.4	18.0	16.9±4.0
上腕部	男性 (n=8)	8.7±4.0	199.5±91.7	24.0	15.7±4.4
	女性 (n=8)	11.5±3.7	285.3±98.8	18.0	18.7±2.7
	全体 (n=16)	10.1±4.0	242.4±102.2	18.0	17.2±3.9

平均値±標準偏差、t_{max} では最頻値

下腹部に対する腰部、大腿部及び上腕部のオキシブチニンの C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.586 [1.314~1.913]、1.729 [1.432~2.086] 及び 1.983 [1.644~2.393]、AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.516 [1.254~1.833]、1.603 [1.326~1.93.9] 及び 1.884 [1.558~2.278] であった。各投与部位における剥離後の製剤中に残存する本薬量より算出した平均推定吸収率は、下腹部、腰部、

大腿部及び上腕部で、男性では 5.4、7.6、6.8 及び 8.8%、女性では 7.9、8.7、11.1 及び 11.5%であった。

表 4 各投与部位における DEO の薬物動態パラメータ

投与部位	性別 (例数)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-1} (ng・h/mL)	$t_{\max}$ (時間)	$t_{1/2}$ (時間)
下腹部	男性 (n=8)	4.2±3.1	108.3±73.3	24.0	14.0±3.7
	女性 (n=8)	5.7±3.4	163.5±113.5	24.0	16.8±4.8
	全体 (n=16)	5.0±3.3	135.9±96.6	24.0	15.4±4.4
腰部	男性 (n=8)	6.8±3.0	173.8±67.4	24.0	13.8±3.4
	女性 (n=8)	7.1±4.1	186.4±98.8	12.0, 24.0	19.7±4.9
	全体 (n=16)	7.0±3.5	180.1±82.0	24.0	16.8±5.1
大腿部	男性 (n=8)	6.4±3.3	160.7±75.9	24.0	16.3±4.8
	女性 (n=8)	10.1±5.3	266.2±134.1	24.0	17.5±3.0
	全体 (n=16)	8.3±4.7	213.5±118.5	24.0	16.9±3.9
上腕部	男性 (n=8)	7.9±4.4	204.9±118.2	24.0	16.2±4.7
	女性 (n=8)	10.6±6.3	285.0±175.9	24.0	19.6±2.3
	全体 (n=16)	9.3±5.4	245.0±150.6	24.0	17.9±4.0

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ では最頻値

(3) 過活動膀胱患者を対象とした試験 (HOB-294-JP-08 試験、添付資料 5.3.5.2-1)

OAB 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (HOB-294-JP-08 試験) において、本剤 73.5 mg を下腹部、腰部及び大腿部に 1 日 1 回 52 週間反復経皮投与したときの血漿中オキシブチニン濃度及び DEO 濃度が 372 例で測定された。投与 12、28 及び 52 週間後の血漿中オキシブチニン濃度は 6.0±4.7、5.6±5.4 及び 5.3±5.7 ng/mL、血漿中 DEO 濃度は 8.9±8.3、7.3±8.4 及び 6.7±7.8 ng/mL であった。

(4) 母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.5.3-1)

第Ⅰ相単回投与試験 (HOB-294-01-JP 試験)、第Ⅰ相反復投与試験 (2) (HOB-294-03-JP 試験) 及び第Ⅱ相貼付部位検討試験 (HOB-294-JP-06 試験) における健康成人 44 例 (採血ポイント数: 1,119 点)、第Ⅲ相長期投与試験 (HOB-294-JP-08 試験) における OAB 患者 371 例 (採血ポイント数: 883 点) の血漿中オキシブチニン濃度を用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。

解析対象の主な背景は、年齢 52.7±13.9 歳、体重 56.2±9.2 kg、アスパラギン酸 2-オキソグルタル酸アミノ基転移酵素 (以下、「AST」) 20.0±6.6 IU/L、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 16.9±8.6 IU/L、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (以下、「 γ -GTP」) 24.1±26.1 IU/L、アルカリフォスファターゼ (以下、「ALP」) 215±71 IU/L、総ビリルビン (以下、「BIL」) 0.543±0.229 mg/dL、クレアチニンクリアランス (以下、「CCR」) 94.8±25.7 mL/min、血中尿素窒素 (以下、「BUN」) 13.7±3.4 mg/dL であり、男性 54 人、女性 361 人、健康成人 44 人、OAB 患者 371 人であった。以上の背景因子に加え、第Ⅲ相長期投与試験 (HOB-294-JP-08 試験) で収集された採血前 3 回分の投与部位情報も共変量候補とされた。

血漿中オキシブチニン濃度を表現する薬物動態の最終モデルは、CL/F (みかけのクリアランス)、 k_a (吸収速度定数) 及び F (下腹部に対する相対的生物学的利用率) に個体間変動を仮定した 1 次吸収及び吸収のラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルで記述された。個体間変動及び個体内変動は指数誤差モデルとされた。共変量探索において、F 及び k_a に対する投与部位による影響、CL/F に対する体

重、性別、年齢、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、BIL、BUN、CCR の影響、F に対する体重、性別、年齢の影響、 k_a に対する体重、性別、年齢の影響を検討した結果、F に対する投与部位が共変量として選択された。最終モデルにおける CL/F、V/F、 k_a 及び lag の母集団推定値 [95%信頼区間] は 680 [616~744] L/hr、11,707 [10,221~13,193] L、0.0828 [0.0656~0.100] hr⁻¹ 及び 1.78 [1.69~1.87] hr、CL/F、F 及び k_a の変動係数は 26.7%、48.9%及び 50.7%、個体内変動の変動係数は 46.2%、F は下腹部投与時に比べ、腰部、大腿部及び上腕部投与時で 1.21 [1.05~1.36]、1.28 [1.11~1.45] 及び 1.62 [1.37~1.87] 倍であった。なお、申請者は、本剤投与 24 時間後に本剤を剥がして新たな製剤を貼付する場合の吸収過程は、1 次吸収及び吸収のラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルの吸収過程と厳密には異なるため、 C_{max} 付近（投与 16 及び 24 時間後）の予測精度が低くなり、予測中央値が実測値を下回る傾向を示しているものの、最終モデルで推定された薬物動態パラメータは第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）の実測値から算出したパラメータと大きな乖離は認められていないと説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の同一箇所への繰り返し投与及び損傷皮膚への貼付時のリスクについて

機構は、第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）において、本剤の投与 7 回目で投与 4 回目と比較してオキシブチニン及び DEO の C_{max} 及び $AUC_{0-23.5}$ が高かった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）では、下腹部の左右 2 ヲ所に交互に繰り返し投与を行ったため、投与 4 回目では同一箇所に 2 回貼付しているのに対し、投与 7 回目では同一箇所に 4 回貼付している。ラットの損傷皮膚に投与した場合には正常皮膚と比べて血中濃度が増加したことから、投与 7 回目では同一箇所への繰り返し投与により、皮膚の角質層が少しずつ剥離され、投与 7 回目で投与 4 回目と比較してオキシブチニン及び DEO の C_{max} 及び $AUC_{0-23.5}$ が高い傾向を示したものと考える。同一箇所への連続あるいは頻回の貼付をしないよう規定していた第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）においては、血漿中オキシブチニン濃度はおおむね第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）での血漿中オキシブチニン濃度の最大値から予測される範囲内であり、投与後 12 週、28 週及び 52 週で同程度であったことから、同一箇所へ頻回貼付を避けることで第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）の投与 7 回目で認められたような血中濃度の増加は回避できるものと考えている。以上を踏まえ、添付文書（案）に「皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。」と記載した。

機構は、以下のように考える。本剤を同一箇所に繰り返し貼付し、本剤の貼付・剥離によって皮膚が損傷した場合はオキシブチニン及び DEO の血漿中濃度が上昇することから、本剤を同一箇所に繰り返し投与しないよう注意喚起すると申請者の説明は妥当と考えるが、加えて、皮膚の損傷面に貼付しないよう注意喚起することも重要と考える。注意喚起の方法や内容については専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(2) 本剤の剥がし忘れのリスクについて

機構は、本剤を 48 時間貼付した第Ⅰ相単回投与試験（HOB-294-01-JP 試験）において、貼付剤中に本剤が残存しているにもかかわらず吸収がほぼ 24 時間で完了した理由を説明した上で、本剤を剥がし忘れて追加で貼付した場合に、オキシブチニン及び DEO の血中濃度が上昇し、副作用が生じるリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。貼付剤中に本薬が残存しているにもかかわらず吸収がほぼ 24 時間で完了した理由は、貼付期間中の基剤構成成分比の変化及び貼付剤特有の密封効果による皮膚水和等により基剤及び皮膚の特性が変化し、薬物の基剤/皮膚分配係数が低下することにより薬物吸収速度が低下するためと考えている。本剤の臨床試験において、本剤を剥がし忘れて追加貼付した症例は認められていないことから、本剤を剥がし忘れて追加貼付した場合の血漿中濃度の上昇の程度を予測した。本剤を 48 時間貼付した第 I 相単回投与試験 (HOB-294-01-JP 試験) の 63 mg 投与時の成績を用い、重ね合わせ法により予測したところ、本剤を剥がし忘れて追加で貼付した場合の C_{max} は、24 時間毎に貼り替えた場合の C_{max} に比べ、オキシブチニンでは 1.14~1.18 倍、DEO では 1.34~1.36 倍になると推定された。本剤 73.5mg 投与時における血漿中濃度の 1.36 倍の上昇は本剤 99.96 mg の投与に相当する。本剤 73.5 mg 及び 105 mg を 1 日 1 回 8 週間投与した第 II 相試験 (HOB-294-05-JP 試験) では、本剤 73.5 mg 投与群と比較して、本剤 105 mg 投与群で適用部位皮膚炎の発現割合の上昇は観察されたものの、血漿中濃度の上昇に起因する明らかな副作用発現率の上昇は認められなかったことから、本剤を剥がし忘れて追加で貼付した場合に副作用のリスクが大きく上昇することはないと考えられる。なお、添付文書 (案) に「9. 適用上の注意 貼付時 (3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。」と記載し、患者自身が投与部位を意識しやすい入浴時に貼り替えを推奨することにより、できる限り剥がし忘れがないように配慮する。また、剥がした本剤にも本薬が残存していることを踏まえて、添付文書 (案) で「10. その他の注意 (3) 使用済みの本剤を廃棄する際には、本薬をまだ含んでいるため、それを他者が使用できないように廃棄すること。特に小児の誤使用には注意する。」と注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤には、投与終了後も吸収されずに多くの有効成分が残留するものの、本剤を 48 時間貼付した第 I 相単回投与試験成績 (HOB-294-01-JP 試験) から、本剤貼付開始 24 時間後以降には血中濃度が減少に転じることが明らかになっていることから、剥がし忘れてさらに本剤を貼付した際に処方量の 2 倍以上に達する大きな血中濃度の増加が起こる可能性は低いと考えられる。一方で、本剤を剥がし忘れてさらに新たな本剤を貼付した場合には、本剤 1 枚を貼付した場合より曝露量が増加することには違いなく、口内乾燥及び便秘等、用量に依存して発現し易くなる副作用の発現リスクが上昇することから、本剤を 1 日毎に貼り替えて使用する旨を用法・用量において明記することが適切であると考ええる。また、剥がし忘れのリスクについては、患者及び医療従事者向けの情報資材等も利用し、周知する必要があると考える。

(3) 製剤のロットの違いが薬物動態に及ぼす影響について

機構は、申請者は第 I 相反復投与試験 (1) (HOB-294-02-JP 試験) において用量比以上に血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度が上昇した原因として、異なるロットでは製剤性能が違うことを挙げていたことから、申請製剤投与時にはロットの違いに基づく血中濃度の違いは生じないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第 I 相反復投与試験 (1) (HOB-294-02-JP 試験) で使用した治験薬 52.5 mg (ロット番号 [REDACTED]) 及び 105 mg (ロット番号 [REDACTED]) の製造過程では、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を [REDACTED] した際の [REDACTED] に違いがあり、この違いが本薬の [REDACTED] に影響を及ぼしたと考える。[REDACTED] のロット間再現性が得られるよう変更した [REDACTED] 条件下では、各ロットの [REDACTED] は同様であり、実際に、[REDACTED] 条件を変更した製剤を用いた第 I 相反復投与試験 (2) (HOB-294-03-JP 試験) では血漿中濃度の用量比例性が認められた。製造スケールアップのた

めに、第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）の治験薬の製造にあたり、第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）から製造条件を変更したが、第Ⅰ相単回投与試験（HOB-294-01-JP 試験）、第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）、第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）で、投与量（mg/kg）で調整した $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} を比較したところ、個別値の分布及びその平均値は各試験間でほぼ同様の値を示しており、各試験で用いた異なるロット間で製剤性能が異なることを確認した。第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）は、第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）や第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）と投与部位や採血条件等が異なることから、これらの試験間で薬物動態パラメータを厳密に比較することはできないものの、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）で得られた血漿中オキシブチニン濃度を統合した上で、第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）における投与量（mg/kg）で調整した血漿中オキシブチニン濃度と比較した結果、両試験で用いられた製剤間で大きな違いはなかったと考えられる。なお、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）では、複数のロットを用いて実施されており、投与量で調整した血漿中オキシブチニン濃度にロット間での大きな違いは認められなかった。また、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）の治験薬の放出性にロット間で違いはなかった。申請製剤の製造方法は、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）の製造方法とほぼ同様であり、放出性は安定すると考えられることから、申請製剤投与時には、ロットの違いに基づく血中濃度の違いは生じないと考えている。

機構は、以下のように考える。第Ⅰ相反復投与試験（1）（HOB-294-02-JP 試験）において用量比以上に血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度が上昇した原因として、本薬の放出性がロット間で異なったことが考えられたことから、放出性の違いが本剤投与時の薬物動態に影響を及ぼすことが懸念されるものの、第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）以降に実施された臨床試験の製剤は、放出性が一定となるよう製造方法が変更されており、製剤のロットの違いにより血中濃度が用量比を超えて大きく変動することが示唆されるデータは示されていないこと、さらに申請製剤においても本薬の放出性が一定の範囲となるよう担保されていることから、申請製剤について異なるロット間で本薬の薬物動態が大きく異なる可能性は低いと判断した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、第Ⅰ相試験 3 試験、第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。

（1）第Ⅰ相試験

1) 第Ⅰ相単回投与試験（添付資料 5.3.3.1-1、試験番号 HOB-294-01-JP、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

日本人健康成人男性を対象として、本剤を単回投与したときの忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検用量漸増試験（目標被験者数：12 例）が、国内の単一施設で実施された。同一被験者に本剤 21、63 及び 105 mg（10、30 及び 50 cm^2 ）が漸次増量投与された（下腹部に 1 回 48 時間貼付、休薬期間：120 時間）。12 例が治験薬の投与を受けた。有害事象の発現割合は、21 mg 投与時 8.3%（1/12 例）、63 mg 投与時 25.0%（3/12 例）、105 mg 投与時 25.0%（3/12 例）であった。発現した有害事象はいずれも軟便であり、重症度は軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

2) 第Ⅰ相反復投与試験(1) (添付資料 5.3.3.1-2、試験番号 HOB-294-02-JP、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料)

日本人健康成人男性を対象として、本剤を反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：16 例、各群 8 例）が、国内の単一施設で実施された。本剤 52.5 mg 及び 105 mg (25 及び 50 cm²) が、1 日 1 回 7 日間、下腹部に貼付された。16 例が治験薬の投与を受けた。有害事象の発現割合は、本剤 52.5 mg 群 12.5% (1/8 例)、本剤 105 mg 群 37.5% (3/8 例) であった。発現した有害事象は、本剤 52.5 mg 群で投与部位紅斑及び投与部位そう痒感が各 1 例 2 件、105 mg 群で投与部位紅斑が 1 例 2 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例 2 件であり、重症度はいずれも軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

3) 第Ⅰ相反復投与試験(2) (添付資料 5.3.3.1-3、試験番号 HOB-294-03-JP、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料)

日本人健康成人男性を対象として、本剤を反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：16 例、各群 8 例）が、国内の単一施設で実施された。本剤 52.5 mg 及び 105 mg (25 及び 50 cm²) が、1 日 1 回 7 日間、下腹部に貼付された。16 例が治験薬の投与を受けた。有害事象の発現割合は、本剤 52.5 mg 群 50.0% (4/8 例)、本剤 105 mg 群 37.5% (3/8 例) であった。発現した有害事象は、本剤 52.5 mg 群で投与部位紅斑が 2 例 2 件、投与部位そう痒感が 1 例 2 件、腹痛が 1 例 1 件、異常便が 2 例 4 件、下痢が 1 例 2 件、本剤 105 mg 群で投与部位紅斑が 2 例 3 件、投与部位そう痒感が 2 例 5 件、下痢が 1 例 3 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中トリグリセリド増加が各 1 例 1 件であり、重症度はいずれも軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 貼付部位検討試験 (添付資料 5.3.3.1-4、試験番号 HOB-294-JP-06、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料)

日本人健康成人を対象に、本剤 73.5 mg (35 cm²) の投与部位（下腹部、腰部、大腿部又は上腕部）が薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検の 4 投与部位の 4 群 4 期のクロスオーバー試験（目標被験者数：16 例）が、国内の単一施設で実施された（休薬期間：1 週間）。16 例が治験薬の投与を受けた。有害事象は、下腹部投与時に頭痛が 1 例 1 件、腰部投与時に適用部位紅斑が 1 例 1 件、下痢が 1 例 1 件、大腿部投与時に適用部位紅斑が 1 例 1 件、頭痛が 2 例 2 件、月経困難症が 1 例 1 件、上腕部投与時に下痢が 1 例 1 件、悪心が 1 例 1 件に認められ、いずれの有害事象も軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

2) 第Ⅱ相試験 (添付資料 5.3.5.1-1、試験番号 HOB-294-05-JP、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料)

過活動膀胱（以下、「OAB」）患者を対象として、本剤 73.5 mg 及び 105 mg (35 及び 50 cm²) 又はプラセボを投与したときの有効性（用量反応性）及び安全性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：治療期移行症例数として 420 例、解析対象例数として各群 110 例、計 330 例）が、国内 42 施設で実施された。

仮登録時の主な選択基準は、同意取得時の24週間以上前からOABの症状を有する20歳以上の外来患者とされ、仮登録後、2週間の観察期間では単盲検下でプラセボ製剤が1日1回原則として下腹部に貼付された。本登録時に、観察期3日間の患者日誌より、1日あたりの排尿回数が平均8回以上で、「1日あたりの尿意切迫感の平均回数が1回/日以上」、「1日あたりの切迫性尿失禁の平均回数が1回/日以上」の少なくとも1つを満たす患者が治療期に移行することとされた。

治療期の用法・用量は、プラセボ群：プラセボ15 cm²製剤2枚及びプラセボ20 cm²製剤1枚、本剤35 cm²群：本剤15 cm²製剤、本剤20 cm²製剤及びプラセボ15 cm²製剤各1枚、本剤50 cm²群：本剤15 cm²製剤2枚及び本剤20 cm²製剤1枚を1日1回原則として下腹部に貼付することとされ、投与期間は8週間とされた。

572例が仮登録され、観察期移行前に3例（治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した症例1例及びその他2例）、観察期に74例（選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した症例47例、被験者より治験中止の申し出があった症例11例、有害事象（観察期用治験薬投与に伴う皮膚症状）が発現した8例等）が脱落し、495例が無作為化（プラセボ群164例、本剤73.5 mg群166例、本剤105 mg群165例、以下同順）された。被験者の都合により来院できない等の理由で治験実施計画書から逸脱した1例を除く、494例（164例、165例、165例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち、有効性データがなかった症例等の10例を除く484例（160例、161例、163例）がFull Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、さらに観察・検査方法、時期違反等による64例を除いた420例（147例、133例、140例）がPer Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPSが有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治療期に治験を中止した症例は52例（10例、26例、16例）であり、主な中止理由は有害事象22例、被験者より治験中止の申し出16例、選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明10例であった。

有効性について、主要評価項目とされた1日あたりの平均排尿回数の変化量（最終評価時－ベースライン）は表5のとおりであり、主解析とされた、プラセボ群、本剤73.5 mg群、本剤105 mg群に対して対比係数を[1, 0, -1]及び[2, -1, -1]とした最大対比法に基づく検定の結果、対比[1, 0, -1]では $p=0.0039$ 、[2, -1, -1]では $p=0.0006$ といずれも統計学的に有意であった（標本再抽出法により検定の多重性を調整した p 値、有意水準片側2.5%）。

表5 平均排尿回数（PPS）

	プラセボ群 (n=147)	本剤73.5 mg群 (n=133)	本剤105 mg群 (n=140)
ベースライン	10.99±2.24	11.12±2.34	11.30±2.38
最終評価時	9.80±2.23	9.25±2.18	9.50±2.59
変化量（最終評価時－ベースライン）	-1.19±1.80	-1.87±1.93	-1.80±1.76
p値*（プラセボ群との比較）	—	0.0025	0.0039

平均値±標準偏差

*：t検定

主な副次評価項目について、1日あたりの平均尿失禁回数、1日あたりの平均切迫性尿失禁回数、1日あたりの平均尿意切迫感回数に関する結果は表6のとおりであった。

表6 主な有効性の副次評価項目の結果 (PPS)

項目	プラセボ群	本剤73.5 mg群	本剤105 mg群
平均尿失禁回数	n=147	n=133	n=140
ベースライン	1.11±1.28	1.11±1.42	1.43±1.77
最終評価時	0.62±1.02	0.28±0.58	0.43±0.87
変化量(最終評価時-ベースライン)	-0.49±1.01	-0.84±1.28	-1.00±1.37
p値* (プラセボ群との比較)	—	p=0.0124	p=0.0003
平均切迫性尿失禁回数	n=147	n=133	n=140
ベースライン	1.00±1.20	1.05±1.36	1.23±1.26
最終評価時	0.56±0.97	0.22±0.51	0.34±0.76
変化量(最終評価時-ベースライン)	-0.45±0.93	-0.82±1.24	-0.88±1.00
p値* (プラセボ群との比較)	—	p=0.0042	p=0.0002
平均尿意切迫感回数	n=147	n=133	n=140
ベースライン	3.33±2.39	3.41±2.15	3.50±2.44
最終評価時	2.35±2.96	1.48±1.82	1.67±2.41
変化量(最終評価時-ベースライン)	-0.98±2.07	-1.93±1.94	-1.83±2.01
p値* (プラセボ群との比較)	—	p=0.0001	p=0.0005

平均値±標準偏差

*: t検定

安全性について、治療期にいずれかの群で5例以上発現した有害事象は表7のとおりであった。死亡例は認められなかった。治療期における重篤な有害事象の発現割合とその内訳は、プラセボ群0/164例、本剤73.5 mg群1/165例（網膜剥離及び増殖性網膜症各1件）、本剤105 mg群2/165例（胆管癌、食道癌及び脳梗塞各1例）であった。

表7 治療期の主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (n=164)	本剤73.5 mg群 (n=165)	本剤105 mg群 (n=165)
全ての有害事象	84 (51.2)	120 (72.7)	129 (78.2)
適用部位皮膚炎	3 (1.8)	44 (26.7)	66 (40.0)
鼻咽頭炎	30 (18.3)	26 (15.8)	21 (12.7)
口内乾燥	4 (2.4)	20 (12.1)	22 (13.3)
好酸球百分率増加	6 (3.7)	7 (4.2)	14 (8.5)
適用部位紅斑	4 (2.4)	12 (7.3)	10 (6.1)
膀胱炎	2 (1.2)	8 (4.8)	2 (1.2)
単球百分率増加	3 (1.8)	8 (4.8)	7 (4.2)
リンパ球百分率減少	5 (3.0)	4 (2.4)	8 (4.8)
白血球数減少	8 (4.9)	5 (3.0)	5 (3.0)
適用部位そう痒感	4 (2.4)	7 (4.2)	3 (1.8)
白血球数増加	1 (0.6)	5 (3.0)	7 (4.2)
尿中白血球陽性	2 (1.2)	7 (4.2)	3 (1.8)
便秘	6 (3.7)	5 (3.0)	2 (1.2)
血中コレステロール増加	6 (3.7)	0 (0)	5 (3.0)
下痢	1 (0.6)	5 (3.0)	2 (1.2)
好中球百分率増加	4 (2.4)	4 (2.4)	5 (3.0)

値は、症例数 (%) を示す

いずれかの投与群で5例以上発現した有害事象

治療期に投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群1/164例、本剤73.5 mg群12/165例、本剤105 mg群9/165例であった。このうち、いずれかの本剤群で2例以上に認められたものは、適用部位皮膚炎（本剤73.5 mg群、本剤105 mg群各8例）であった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-2、試験番号 HOB-294-JP-07、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

OAB患者を対象として、本剤73.5 mg (35 cm²)、プロピペリン塩酸塩（以下、「プロピペリン」）20 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：同意取得例数として1,450例、解析対象例数として本剤群及びプロピペリン群各460例、プラセボ群307例、計1,227例）が、国内112施設で実施された。

仮登録時の主な選択基準は、同意取得時の24週間以上前からOABの症状を有する20歳以上の外来患者とされ、仮登録後、2週間の観察期間では単盲検下で本剤のプラセボ製剤が1日1回下腹部、腰部又は大腿部に貼付され、プロピペリンのプラセボ錠が1日1回経口投与された。本登録時に、観察期3日間の患者日誌より、1日あたりの排尿回数が平均8回以上で、「1日あたりの尿意切迫感の平均回数が1回/日以上」、「1日あたりの切迫性尿失禁の平均回数が1回/日以上」の少なくとも1つを満たす患者が治療期に移行することとされた。

治療期の用法・用量は、プラセボ群：本剤のプラセボ製剤1枚を1日1回、下腹部、腰部又は大腿部に貼付、プロピペリンのプラセボ錠1錠を1日1回、食後経口投与、本剤群：本剤35 cm²製剤1枚を1日1回、下腹部、腰部又は大腿部に貼付、プロピペリンのプラセボ錠1錠を1日1回、食後経口投与、プロピペリン群：本剤のプラセボ製剤1枚を1日1回、下腹部、腰部又は大腿部に貼付、プロピペリン20 mg錠1錠を1日1回、食後経口投与とされ、投与期間は12週間とされた。

1,765例が仮登録され、観察期に233例（選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した症例125例、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された症例44例、被験者より治験中止の申し出があった症例34例、有害事象（観察期用治験薬投与に伴う皮膚症状）が発現した20例等）が脱落し、1,530例がプラセボ群、本剤群及びプロピペリン群にそれぞれ2：3：3の比で無作為化（プラセボ群381例、本剤群573例、プロピペリン群576例、以下同順）された。このうち、被験者より治験中止の申し出があった1例及び治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された2例の計3例を除く、1,527例（381例、572例、574例）に治療期用治験薬が投与された。治療期用治験薬が投与された集団に、観察期終了後に治療期用治験薬が投与されたが本登録されなかった2例を加えた1,529例（381例、572例、576例）が安全性解析対象集団とされた。また、治療期用治験薬が投与された1,527例のうち、治療期用治験薬使用後の症例日誌データが得られていない等による40例を除く1,487例（373例、555例、559例）がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治療期に治験を中止した症例は146例（22例、82例、42例）であり、主な中止理由は被験者より治験中止の申し出55例、有害事象53例であった。

有効性について、主要評価項目は1日あたりの平均排尿回数の変化量（最終評価時－ベースライン）とされた。初めに本剤のプラセボに対する優越性の評価を行い、有意差が認められた場合には、本剤のプロピペリンに対する非劣性を評価するという閉手順により評価することとされた。結果は表8のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p=0.0015$ 、 t 検定）。また、本剤群及びプロピペリン群の最終評価時における平均排尿回数の変化量の平均値の差（本剤群－プロピペリン群）〔両側95%信頼区間〕は-0.04 [-0.28～0.21] 回であり、両側95%信頼区間の上限値はあらかじめ設定した非劣性の限界値である0.37回を下回っており、本剤のプロピペリンに対する非劣性が示された。

表8 平均排尿回数 (FAS)

	プラセボ群 (n=373)	本剤群 (n=555)	プロピペリン群 (n=559)
ベースライン	11.31±2.37	11.18±2.37	11.04±2.31
最終評価時	9.87±2.44	9.29±2.38	9.18±2.32
変化量 (最終評価時－ベースライン)	-1.44±2.23	-1.89±2.04	-1.85±2.10
p値* (プラセボ群との比較)	—	0.0015	0.0040

平均値±標準偏差

*: t検定

主な副次評価項目について、1日あたりの平均尿失禁回数、1日あたりの平均尿意切迫感回数、1日あたりの平均尿意切迫感回数に関する結果は表9のとおりであった。

表9 主な有効性の副次評価項目の結果 (FAS)

項目	プラセボ群 n=373	本剤群 n=555	プロピペリン群 n=559
平均尿失禁回数	n=373	n=555	n=559
ベースライン	1.26±1.71	1.21±1.53	1.27±1.64
最終評価時	0.61±1.23	0.44±1.04	0.51±1.12
変化量 (最終評価時－ベースライン)	-0.65±1.39	-0.77±1.29	-0.75±1.33
p値* (プラセボ群との比較)	—	p=0.1676	p=0.2306
平均切迫性尿失禁回数	n=373	n=555	n=559
ベースライン	1.13±1.56	1.04±1.30	1.12±1.46
最終評価時	0.52±1.13	0.35±0.87	0.40±0.91
変化量 (最終評価時－ベースライン)	-0.61±1.32	-0.69±1.14	-0.72±1.17
p値* (プラセボ群との比較)	—	p=0.3409	p=0.1912
平均尿意切迫感回数	n=373	n=555	n=559
ベースライン	3.68±2.43	3.66±2.34	3.74±2.51
最終評価時	2.17±2.52	1.74±2.22	1.80±2.07
変化量 (最終評価時－ベースライン)	-1.51±2.33	-1.92±2.21	-1.94±2.45
p値* (プラセボ群との比較)	—	p=0.0069	p=0.0080

平均値±標準偏差

*: t検定

安全性について、治療期にいずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象は表10のとおりであった。プロピペリン群に死亡が1例（溺死）認められた。患者が高齢であることから、反射的動作の遅れ等による浴槽内での転倒等が起因となり生じたものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群に3例4件（大腿骨骨折、肺炎、血中アミラーゼ増加、腎機能障害）、本剤群に1例1件（急性腎盂腎炎）、プロピペリン群に5例5件（膝蓋骨骨折、統合失調症、溺死、イレウス、出血性関節症）認められた。また、観察期において、本剤群に重篤な有害事象として硬膜下血腫が1例1件認められた。治療期に認められた投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群6/381例、本剤群38/572例、プロピペリン群9/576例であった。

表10 治療期の主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (n=381)	本剤群 (n=572)	プロピペリン群 (n=576)
全ての有害事象	215 (56.4)	428 (74.8)	374 (64.9)
適用部位皮膚炎	20 (5.2)	182 (31.8)	34 (5.9)
口内乾燥	7 (1.8)	37 (6.5)	76 (13.2)
鼻咽頭炎	46 (12.1)	57 (10.0)	61 (10.6)
単球百分率増加	27 (7.1)	32 (5.6)	31 (5.4)
適用部位紅斑	4 (1.0)	32 (5.6)	7 (1.2)
リンパ球百分率減少	11 (2.9)	29 (5.1)	22 (3.8)
便秘	4 (1.0)	4 (0.7)	29 (5.0)

値は、症例数 (%) を示す

いずれかの投与群で発現割合5%以上であった有害事象

(4) 第Ⅲ相長期投与試験（添付資料 5.3.5.2-1、試験番号 HOB-294-JP-08、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

OAB患者を対象として、本剤73.5 mg (35 cm²) の長期投与時における安全性、有効性及び薬物動態を評価することを目的とした非盲検非対照試験（目標被験者数：同意取得例数として400例）が、国内22施設で実施された。

仮登録時の主な選択基準は、同意取得時の24週間以上前からOABの症状を有する20歳以上の外来患者とされ、本登録時に、観察期3日間の患者日誌より、1日あたりの排尿回数が平均8回以上で、「1日あたりの尿意切迫感の平均回数が1回/日以上」、「1日あたりの切迫性尿失禁の平均回数が1回/日以上」の少なくとも1つを満たす患者が治療期に移行することとされた。

治療期の用法・用量は、本剤35 cm²製剤1枚を1日1回、下腹部、腰部又は大腿部に貼付することとされ、投与期間は52週間とされた。

477例が仮登録され、観察期に45例（選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した症例32例、被験者より治験中止の申し出があった症例6例等）が脱落し、432例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬使用後の症状日誌データが得られていない等による10例を除く422例がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治療期に治験を中止した症例は119例であり、主な中止理由は被験者より治験中止の申し出63例、有害事象49例であった。

安全性について、発現割合が5%以上であった有害事象は表11のとおりであった。死亡が1例（大動脈瘤破裂による）認められたが、治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、14例15件（転移性肺癌、子宮頸部上皮異形成、胆石症、手根管除圧、突発難聴、乳癌、頸髄症、リンパ腫、頭位性回転性めまい、大動脈瘤破裂、脳梗塞、兎径ヘルニア、咽頭炎、心房細動、尺骨骨折各1件）認められた。有害事象により中止となった症例は49例であった。

表11 治療期の主な有害事象（安全性解析対象集団）

	n=432
全ての有害事象	417 (96.5)
適用部位皮膚炎	319 (73.8)
鼻咽頭炎	84 (19.4)
好酸球百分率増加	58 (13.4)
口内乾燥	43 (10.0)
膀胱炎	42 (9.7)
尿中白血球陽性	41 (9.5)
単球百分率増加	40 (9.3)
尿中蛋白陽性	34 (7.9)
細菌検査陽性	32 (7.4)
血中コレステロール増加	31 (7.2)
リンパ球百分率減少	27 (6.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	23 (5.3)
白血球数増加	22 (5.1)

値は、症例数 (%)

発現割合5%以上であった有害事象

有効性について、1日あたりの平均排尿回数、1日あたりの平均尿失禁回数、1日あたりの平均切迫性尿失禁回数、1日あたりの平均尿意切迫感回数の各変化量が評価項目とされ、その結果は表12のとおりであった。

表12 主な有効性の評価項目の結果（FAS）

	症例数	平均値±標準偏差
平均排尿回数		
ベースライン	422	11.21±2.31
12週来院時	372	9.56±2.25
最終評価時	422	8.91±2.28
変化量（最終評価時－ベースライン）	422	-2.31±2.35
平均尿失禁回数		
ベースライン	324	1.83±1.56
12週来院時	291	0.76±1.36
最終評価時	324	0.56±1.33
変化量（最終評価時－ベースライン）	324	-1.28±1.28
平均切迫性尿失禁回数		
ベースライン	317	1.64±1.33
12週来院時	284	0.59±1.11
最終評価時	317	0.42±1.09
変化量（最終評価時－ベースライン）	317	-1.22±1.30
平均尿意切迫感回数		
ベースライン	422	3.95±2.49
12週来院時	372	2.09±2.31
最終評価時	422	1.51±1.87
変化量（最終評価時－ベースライン）	422	-2.43±2.45

平均値±標準偏差

平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数についてはベースラインにそれぞれ尿失禁または切迫性尿失禁を有していた症例の成績を示す

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、既承認の過活動膀胱（以下、「OAB」）治療薬と比較した本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OAB 治療の中心は薬物療法であり、膀胱の不随意収縮にコリン作動性の機序が関与していることから、オキシブチニン塩酸塩やプロピペリン塩酸塩（以下、「プロピペリン」）等のムスカリン受容体拮抗薬が OAB 治療の第一選択薬とされている。一方で、ムスカリン受容体拮抗薬の経口剤は、唾液腺、腸管及び毛様体筋等のムスカリン受容体にも作用するため、口内乾燥、便秘及び霧視等の副作用をもたらすことが知られており、特に口内乾燥は服用コンプライアンスの低下を招く等、OAB の治療上の問題となっている。本剤は既承認の経口投与製剤とは異なり、オキシブチニン塩酸塩の経皮吸収型製剤であり、1 日 1 回の用法で安定した薬物血中濃度が維持される。本剤と有効成分が同じオキシブチニン塩酸塩の徐放錠では急激な血中濃度の上昇が抑制されることより、抗ムスカリン性副作用を低減できることが報告されていることから（*Br J Clin Pharmacol* 52: 409-17, 2001）、本剤についても、オキシブチニン速放錠と比較し抗ムスカリン性副作用の低減が期待できる。また、オキシブチニンの代謝物の *N*-desethyloxybutynin（以下、「DEO」）は抗ムスカリン性副作用の要因の一つとされており、経皮吸収型製剤である本剤では、初回通過効果を回避することにより、DEO に起因する抗ムスカリン性副作用の低減も期待できる。国内第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）において、本剤群ではプラセボ群に比較して OAB の諸症状の有意な改善が認められ、本剤の有効性は経口投与されたプロピペリンと同程度であった。さらに本剤群での口内乾燥及び便秘の発現割合はいずれもプロピペリン群と比較して低かった。

また、OAB 患者は、加齢に伴い増加することから、嚥下障害を合併しやすいことが報告されているが（*日老医誌* 47: 390-2, 2010、誤嚥性肺炎の疫学、*総合リハビリテーション* 37: 105-9, 2009）、経皮吸収型製剤である本剤は、嚥下困難な患者や誤嚥リスクのある患者へ安全に使用することが可能、介護が必要な高齢患者では与薬が簡便となり介護者による服薬状況の確認が容易といった剤形上のメリットを有する。欧米では前述の経口剤の問題点である抗ムスカリン性副作用及び嚥下障害患者への投与を解決したオキシブチニンのゲル剤及び本剤とは製剤学的な特徴が異なる貼付剤が承認されており、患者の要望に応じた剤形の選択が可能となっている。本邦で上市されている OAB 治療薬は、経口剤のみであり、欧米に比べると患者の要望に応じた治療選択の幅が狭い状況である。

なお、本剤のリスクとして貼付部位の皮膚症状が挙げられ、国内臨床試験では「適用部位皮膚炎」の有害事象が 46.6%の被験者で認められた。しかしながら、大部分の被験者で重症度が軽度であり、皮膚症状が発現した箇所への連続投与を避けることにより治療の継続が可能であった。本剤による皮膚症状の発現リスクを可能な限り抑えるため、添付文書において注意喚起及び適切な処置を行うことにより本剤を安全に使用できると考える。

以上より、本剤を臨床現場に提供することにより、口内乾燥や便秘等の副作用が治療継続上の課題になっている患者や、嚥下困難な患者等に対しても OAB 治療の選択肢を拡げることができると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から本剤について既承認の抗ムスカリン薬と同様の有効性及び抗ムスカリン性副作用の低減が認められ、さらに治験薬貼付部位の有害事象は本剤適用上の問題になるものの適切な対応を取れば臨床的に許容可能と判断できるため（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）、申請者が主張するように、本剤を新たな OAB 治療薬の選択肢の一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断できる。

（2）有効性について

1) 第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）のデザインについて

申請者は、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）のデザインについて、以下のとおり説明した。

有効性の評価項目について、「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）では、有効性評価の適切な観察項目として、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方が推奨されていることから、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）において、排尿回数及び尿失禁回数の両方を評価する必要があると判断した。また、臨床試験の対象を、切迫性尿失禁を伴う過活動膀胱患者（wet OAB）に限定せず、すべての OAB 患者としたため、全 OAB 患者が症状を有する「頻尿」について検討することが適切と考え、主要評価項目を平均排尿回数の変化量とした。平均尿意切迫感回数の変化量、平均切迫性尿失禁回数の変化量、平均尿失禁回数の変化量及び平均夜間排尿回数の変化量等は副次評価項目とした。第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）では本剤のプラセボに対する優越性を検討したほか、本剤の臨床的位置付けを検討するため、国内で汎用されている 1 日 1 回投与の経口抗ムスカリン薬であり、且つ他の抗ムスカリン薬開発時の対照薬としてのデータの蓄積があるプロピペリンに対する本剤の非劣性についても検討した。なお、非劣性マージンは、類薬の第Ⅲ相比較試験の成績を参考に推定した、プロピペリンの平均排尿回数の変化量（-1.85 回）とプラセボの平均排尿回数の変化量（-1.11 回）の差の 1/2 である 0.37 回とした。

第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の検討用法・用量は、以下のとおり設定した。第Ⅰ相単回投与試験（HOB-294-01-JP 試験）及び第Ⅰ相反復投与試験（2）（HOB-294-03-JP 試験）の結果から、オキシブチニン経口剤の承認用量である 6 及び 9 mg/日と同程度の血漿中薬物濃度を示すと推定される本剤の用法・用量は、それぞれ 1 日 1 回 73.5 及び 105 mg の貼付と推定された。以上を踏まえ、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）では、OAB 患者を対象に本剤 73.5 mg、105 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与し用量反応性を検討した結果、平均排尿回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿意切迫感回数の変化量について本剤 73.5 mg 群及び 105 mg 群共にプラセボと比較して有意な改善が認められたものの、本剤 73.5 及び 105 mg 群では有効性には明らかな差は認められなかった。一方で、安全性について、本剤 105 mg 群では適用部位皮膚炎の発現割合が本剤 73.5 mg 群よりも高かったことから、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の検討用量として 73.5 mg が適切と判断した。また、第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）において、下腹部投与時よりも腰部、大腿部及び上腕部で血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 DEO 濃度の AUC_{0-1} 及び C_{max} が高い傾向がみられたが、毎回投与部位（下腹部、腰部及び大腿部の 3 部位）を変えた反復投与シミュレーションで、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）で安全性及び忍容性が確認されている本剤 105 mg を反復投与した際に予想される血漿中薬物濃度を上回らないと推定できる結果が得られたことから、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における投与部位を下腹部、腰部及び大腿部とした。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の有効性の評価項目、プラセボに加えプロピペリンを対照として本剤の有効性を検討するデザインとした申請者の考えは妥当と考える。また、本剤のプロピペリンに対する非劣性を検証する際の非劣性マージンも妥当であると判断した。さらに、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）における有効性及び安全性の成績を踏まえて第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の検討用量を 73.5 mg としたこと、及び第Ⅱ相貼付部位検討試験（HOB-294-JP-06 試験）の結果から、貼付部位を下腹部、腰部及び大腿部に投与したことは妥当と判断した。

2) 第Ⅲ相試験における有効性について

①本剤群とプラセボ群の群間差について

第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）における平均排尿回数の変化量（表8）について、試験計画時に参照した第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP試験）のFASにおける結果（プラセボ群、本剤73.5 mg群でそれぞれ-1.10回/日、-1.71回/日）と比較すると、プラセボ群と本剤群の群間差が絶対値で下回り、平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿意切迫感回数の各変化量の群間差についても同様の傾向であったことを踏まえ、機構は、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）の結果が事前の想定と異なった理由を説明した上で、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）で得られた各評価項目の結果から本剤の有効性に臨床的意義があると判断できるのか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相試験（HOB-294-JP-07試験）において、本剤群の変化量は、平均排尿回数、平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿意切迫感回数のいずれの評価項目においてもおおむね第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP試験）の結果から予想される効果を示した。一方、プラセボ群の変化量はいずれの評価項目においても第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP試験）の結果と絶対値で比較した場合に大きく上回る値を示した。したがって、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）での本剤群とプラセボ群の群間差が第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP試験）での結果を絶対値で下回った理由は、プラセボ効果発現の挙動が両試験間で異なっていたためと推察する。OABに対する治療効果は症状の評価に基づいて判定されるが、症状の評価は患者自身が行うためプラセボ効果が大きくなること、また症状を観察する排尿日誌の記載が行動療法としての効果がある可能性もあることから、プラセボ効果の大きさは試験間でばらつくことが考えられる。また、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）では実薬対照として既承認のOAB治療薬の経口剤群が設定され、貼付剤と経口剤のダブルダミー法で実施されていたこと等、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP試験）と試験計画が異なったことも試験間の成績の差異に影響したと考えられる。

主要評価項目である平均排尿回数の変化量の本剤群とプラセボ群の群間差について、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）では本剤のプロピペリンに対する非劣性が検証されており、本剤群とプラセボ群との群間差は非劣性マージンを上回るものであった。平均排尿回数の変化量以外の有効性評価項目については、いずれも点推定値の比較で本剤群とプロピペリン群で同程度の結果であった。第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）におけるプロピペリン群の平均排尿回数の変化量は-1.85回/日であり、これは既承認の抗ムスカリン薬の検証試験におけるプロピペリン群の成績と相違なかった。既承認の抗ムスカリン薬の検証試験における実薬群とプラセボ群の群間差は-0.44～-0.99回/日であり（ベシケア錠2.5 mg及び同錠5 mg申請資料概要、ウリトス錠0.1 mg及びステーブラ錠0.1 mg申請資料概要、バップフォー錠10、同錠20、同細粒2%添付文書）、試験間で異なるものの、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）の本剤群とプラセボ群の群間差（-0.45回/日）は、これら既承認の抗ムスカリン薬の検証試験における実薬群とプラセボ群の群間差に比し大きく劣るものではなかった。以上のことから、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）における本剤の有効性の成績は、既承認の抗ムスカリン薬と同程度であると考ええる。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）と第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP試験）について、提出された資料からは試験間で被験者背景に大きな差異はないことが確認でき、申請者の主張のように試験デザインの差異や評価項目の性質に基づき、両試験の有効性の結果に異なる影響が現われた可能性はあると考えられるものの、結果に差異が生じた理由は明確ではない。一方、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07試験）の主要評価項目において、本剤群のプラセボ群に対する優越性及び本剤群のプロピペリンに対する非劣性が検証されたこと、及び次項で述べる副次評価項目に関する考察から、本剤が既承認のOAB治療薬と同程度の有効性を示す可能性は示唆されている。また、異なる試験間の成

績の比較であるため考察には限界があるものの、申請者の説明のように第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における本剤群とプラセボ群の平均排尿回数の群間差は既承認の抗ムスカリン薬の第Ⅲ相試験における実薬群とプラセボ群の群間差に比べ大きく劣るものではなかったこと、並びに第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）におけるプラセボ群及びプロピペリン群の平均排尿回数の変化量の成績が既承認の抗ムスカリン薬の第Ⅲ相試験の成績に比べ齟齬はなかったこと等を踏まえると、実臨床においても本剤により既承認の抗ムスカリン薬と同等の有効性が期待できると判断することは可能と考える。

②副次評価項目でみられた本剤の有効性について

申請者は、主な副次評価項目でみられた本剤の有効性について以下のように説明した。

第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）において、当初、FAS を対象として平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量に関する解析を行ったが、開錠後の医学専門家からの指摘を踏まえ、ベースラインからの改善方向への変化を評価する際に、治験薬投与前に症状のない症例を含めることは妥当ではないと判断し、FAS のうちベースライン時に尿失禁又は切迫性尿失禁を有した症例のみを対象とした追加解析を行ったが、FAS での解析結果（表 9）と同様、本剤群とプラセボ群に有意差は認められなかった（表 13）。

表13 主な有効性の副次評価項目の追加解析結果（FAS：HOB-294-JP-07試験）

項目	プラセボ群	本剤群	プロピペリン群
平均尿失禁回数**	n=259	n=391	n=401
ベースライン	1.81±1.79	1.71±1.56	1.76±1.70
最終評価時	0.86±1.40	0.61±1.20	0.69±1.26
変化量（最終評価時－ベースライン）	-0.95±1.57	-1.10±1.40	-1.07±1.44
p値*（プラセボ群との比較）	—	p=0.1966	p=0.3036
平均切迫性尿失禁回数***	n=255	n=378	n=393
ベースライン	1.65±1.64	1.52±1.32	1.59±1.51
最終評価時	0.73±1.31	0.50±1.01	0.55±1.04
変化量（最終評価時－ベースライン）	-0.92±1.49	-1.02±1.24	-1.04±1.25
p値*（プラセボ群との比較）	—	p=0.3481	p=0.2688

平均値±標準偏差

*：t検定

**：ベースライン（第2来院日の直前3日間）に尿失禁が認められた症例

***：ベースライン（第2来院日の直前3日間）に切迫性尿失禁が認められた症例

また、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量に関しては、各評価項目のベースライン値が影響を及ぼしていると考えられたため、更なる追加解析として、FAS のうちベースライン時に尿失禁又は切迫性尿失禁を有した症例を対象として、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の各変化量について、投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づき群間比較した結果、本剤群とプラセボ群の差（最小二乗平均値 [両側 95%信頼区間]）は、平均尿失禁回数で-0.21 [-0.38～-0.04] 回/日、平均切迫性尿失禁回数で-0.18 [-0.33～-0.03] 回/日であり、共に本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（それぞれ、 $p=0.0146$ 、 $p=0.0179$ 、追加解析結果）。なお、FAS 全例を対象とした上記と同様の共分散分析モデルによる群間比較においても本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（追加解析）。また、他の副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量については、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（表 9）。

以上の結果も踏まえ、本剤の OAB に対する有効性は確認されたものと考ええる。

機構は、以下のように考える。平均尿意切迫感回数の変化量においては改善効果が示されていることや（表 9）、事後的な追加解析の結果ではあるものの、治験薬投与前に各症状が認められた症例のみを解析対象とした平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量についても本剤の有効性を示唆している結果であることから、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における有効性の副次評価項目で得られた成績はいずれも主要評価項目の結果を支持しているものと考ええる。

以上の検討結果、及び第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）における平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁の変化量の結果も踏まえると、本剤の OAB に対する有効性は期待できるものと考ええる。

（3）安全性について

1) 抗ムスカリン作用に基づく有害事象について

申請者は、本剤の臨床試験で認められた抗ムスカリン作用に基づく有害事象について、以下のように説明した。

口内乾燥について、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の併合結果における発現割合は、プラセボ群 2.0%（11/545 例）、本剤 73.5 mg 群 7.7%（57/737 例）、本剤 105 mg 群 13.3%（22/165 例）、プロピペリン群 13.2%（76/576 例）であり、本剤の投与量の増加に伴って発現割合が上昇する傾向がみられたものの、本剤 73.5 mg 群の発現割合はプロピペリン群よりも低い傾向であった。また、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）の本剤 73.5 mg 群において発現した口内乾燥については、中等度が 1 例みられたものの、その他の症例ではいずれも軽度であった。第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における口内乾燥の発現割合は、プラセボ群 1.8%（7/381 例）、本剤 73.5 mg 群 6.5%（37/572 例）、プロピペリン群 13.2%（76/576 例）であり、本剤 73.5 mg 群での発現割合はプラセボ群よりも高かったがプロピペリン群よりも低かった。第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）における口内乾燥の発現割合は、10.0%（43/432 例）であり、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の併合結果での本剤 73.5 mg 群と比較して発現割合が著明に上昇する傾向はみられなかった。

便秘について、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の併合結果における発現割合は、プラセボ群 1.8%（10/545 例）、本剤 73.5 mg 群 1.2%（9/737 例）、本剤 105 mg 群 1.2%（2/165 例）、プロピペリン群 5.0%（29/576 例）であった。本剤 73.5 及び 105 mg 群での発現割合はプラセボ群と同程度であり、プロピペリン群よりも低い傾向であった。第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における便秘の発現割合は、プラセボ群 1.0%（4/381 例）、本剤 73.5 mg 群 0.7%（4/572 例）、プロピペリン群 5.0%（29/576 例）であり、本剤 73.5 mg 群とプラセボ群では差は認められず、プロピペリン群よりも低かった。また、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）における便秘の発現割合は、3.9%（17/432 例）であり、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の併合結果での本剤 73.5 mg 群と比較して発現割合が著明に上昇する傾向はみられなかった。

排尿困難について、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）2 試験併合における有害事象発現割合は、プラセボ群 0.2%（1/545 例）、本剤 73.5 mg 群 0.4%（3/737 例）、本剤 105 mg 群 0%（0/165 例）、プロピペリン群 0.3%（2/576 例）であり、排尿困難の発現割合に、本剤 73.5 mg 群とプラセボ群及びプロピペリン群で著しい違いはなかった。なお、排尿困難が発現した症例のうち、残尿量の増加がみられた症例はプロピペリン群の 1 例のみであった。また、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）における排尿困難の有害事象発現割合は、1.6%（7/432 例）であり、第Ⅱ相試験

(HOB-294-05-JP 試験) 及び第Ⅲ相試験 (HOB-294-JP-07 試験) の併合結果での本剤 73.5 mg 群と比較して発現割合が著明に上昇する傾向はみられなかった。なお、排尿困難が発現した症例において、残尿量の増加はみられなかった。

霧視について、第Ⅱ相試験 (HOB-294-05-JP 試験) 及び第Ⅲ相試験 (HOB-294-JP-07 試験) 2 試験併合において、プラセボ群、本剤 73.5 mg 群及びプロピペリン群ではみられず、本剤 105 mg 群において 1 例みられたのみであった。また、第Ⅲ相長期投与試験 (HOB-294-JP-08 試験) では、霧視の発現はみられなかった。

なお、抗ムスカリン薬で懸念される他の事象について、OAB 患者を対象とした本剤の臨床試験において、認知機能障害及びそれを疑わせる有害事象の発現は認められず、麻痺性イレウスについても本剤群での発現はみられなかった。尿閉が第Ⅱ相試験 (HOB-294-05-JP 試験) の本剤 105 mg 群に 1 例、及び第Ⅲ相長期投与試験 (HOB-294-JP-08 試験) に 2 例認められたものの、いずれも MedDRA Ver14.1 で「尿閉」と読み替えられた事象であり、医師記載名はそれぞれ「残尿感の悪化」又は「残尿感」であった。また、いずれも軽度であり残尿量の異常変動はみられておらず、導尿処置等も不要であり、既承認 OAB 治療薬で「重大な副作用」として注意喚起されている「尿閉」とは異なる症状であった。以上より、臨床特段の注意を要するものではないと判断した。

機構は、本剤及びオキシブチニン経口剤において、抗ムスカリン作用に基づく有害事象の発現状況を比較した上で、オキシブチニン経口剤の添付文書に記載されている注意喚起に加えてさらなる注意喚起の必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OAB 患者を対象とした既承認抗ムスカリン薬の第Ⅲ相試験において、対照薬として設定されていたオキシブチニン経口剤 (9 mg/日、12 週間投与) のデータを調査した結果、抗ムスカリン作用に基づく主な有害事象として、口内乾燥 61.5% (75/122 例)、便秘 8.2% (10/122 例)、排尿困難 9.8% (12/122 例) が認められた。一方、本剤の第Ⅱ相試験 (HOB-294-05-JP 試験)、第Ⅲ相試験 (HOB-294-JP-07 試験) 及び第Ⅲ相長期投与試験 (HOB-294-JP-08 試験) の 3 試験の併合結果での本剤 73.5 mg 群においては、口内乾燥 8.6% (100/1,169 例)、便秘 2.2% (26/1,169 例)、排尿困難 0.9% (10/1,169 例)、尿閉 0.2% (2/1,169 例) であった。以上の比較から、本剤を投与した際に認められた抗ムスカリン作用に基づく有害事象の種類は、オキシブチニン経口剤を投与した際の有害事象と同様であり、その発現割合も同程度もしくは本剤の方が低い傾向が認められたことから、本剤による抗ムスカリン作用に基づく有害事象に関して、オキシブチニン経口剤の添付文書に記載されている注意喚起に加えてさらなる注意喚起を行う必要はないものと判断した。

機構は、本剤の抗ムスカリン作用に基づく有害事象の関する安全性と注意喚起について以下のように考える。第Ⅲ相試験 (HOB-294-JP-07 試験) ではプロピペリン群と比較して、本剤 73.5 mg 群では口内乾燥及び便秘の発現割合は低く、その他の抗ムスカリン作用に基づく有害事象の発現状況については、本剤群でプロピペリン群と特段異なる傾向は認められていないこと、更に本剤とオキシブチニン経口剤との抗ムスカリン作用に基づく有害事象の比較結果も踏まえると、オキシブチニン経口剤を含む既承認 OAB 治療薬と比較して抗ムスカリン作用に基づく有害事象に関する新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。したがって、現時点では、本剤の添付文書 (案) においてオキシブチニン経口剤の添付文書に記載されている注意喚起に加えて更なる注意喚起は必要ないと考え、既承認の抗ムスカリン薬と同様に、本剤の添付文書 (案) においても口内乾燥、便秘及び尿閉等に関連する有害事象に関

する注意喚起を行い、本剤の主たる薬効である抗ムスカリン作用に基づく有害事象が発現する可能性があることを考慮して本剤を使用する必要があると判断した。また、認知機能障害及びそれを疑わせる有害事象は本剤の臨床試験では認められていないものの、既承認のオキシブチニン経口剤の添付文書で慎重投与とされている認知症又は認知機能障害を有する患者を、本剤についても慎重投与とすることが適切と判断した。注意喚起の妥当性については、専門協議も踏まえ最終的に判断したい。

2) 治験薬貼付部位の有害事象について

機構は、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）の本剤群で治験薬貼付部位での有害事象が高頻度に認められたことを踏まえ、当該事象の発現により投与中止に至った症例における症状、重症度、処置の有無等の詳細を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。投与中止に至った治験薬貼付部位の有害事象発現例数は、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）ではプラセボ群 0/164 例、本剤 73.5 mg 群 9/165 例、本剤 105 mg 群 8/165 例、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）ではプラセボ群 1/381 例、本剤 73.5 mg 群 31/572 例、プロピペリン群 1/576 例、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）では 32/432 例であり、大部分が本剤 73.5 mg 群又は本剤 105 mg 群であった。上記 3 試験の本剤 73.5 mg 群で投与中止に至った治験薬貼付部位の有害事象が発現した計 72 例において、発現した有害事象名は「適用部位紅斑」4 例を除き、すべて「適用部位皮膚炎」であった。主な症状は紅斑（発赤）及びそう痒感（痒み）であり、その他の症状としては、ヒリヒリした痛み、発疹、色素沈着、疼痛、かぶれ、水疱、ひりひりする感じ、みみず腫れ、腫脹（腫れ）、膨隆、痂皮形成、浮腫、表皮剥離がみられた。重症度は 72 例中「軽度」35 例、「中等度」37 例、「高度」0 例であった。転帰は、72 例全例で「消失」又は「軽快」であった。治験薬の中止日から「消失」又は「軽快」までの期間（中央値）は 23 日であり、大部分が中止後 42 日（6 週）までにステロイド含有外用剤、ヘパリン類似物質の外用剤、抗ヒスタミン薬の外用又は経口剤、ビタミン C の経口剤等の薬物治療又は無治療で消失又は追跡調査が必要ないと考えられる程度まで軽快した。第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）で本剤 105 mg 群の投与中止に至った治験薬貼付部位の有害事象発現例でも同様の傾向がみられた。

第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）のうち、本剤 73.5 mg 群 11 例及び本剤 105 mg 群の 1 例では治験薬の中止日から「消失」又は「軽快」までの期間が 60 日超と長期間であったものの、いずれも軽度又は中等度の「適用部位皮膚炎」であり、個々の症状は担当医師のコメントより主に紅斑及びそう痒感であった。また、悪化により潰瘍等の症状に至ることはなく、皮膚炎で一般的にみられる症状が観察されたのみで、その後「消失」又は「軽快」していた。更に、上記のように第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）において、治験薬の中止日から「消失」又は「軽快」までの期間が 60 日超と長期間となった本剤 73.5 mg 群の 11 例及び本剤 105 mg 群の 1 例の計 12 例のうち 7 例において、担当医師によるコメントに色素沈着の記載がみられることから、「消失」又は「軽快」までの期間が長期間となった一因として、色素沈着の消失に時間を要したことが考えられた。

なお、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）のいずれにおいても複数の貼付部位で発現した有害事象が同一である場合は 1 つの有害事象として情報収集していたため、1 ヲ所あたりの症状消失までの期間が不明であった。

そこで第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）において、1 ヶ所あたりの症状消失までの期間を調査した。治験薬貼付部位の有害事象が発現した 327 例中、症状消失が確認され、かつ皮膚症状 1 ヶ所あたりの消失までの期間の調査が可能であった症例は 228 例であり、治験薬貼付部位の有害事象の症状消失までの期間（中央値）は、3.0 日であった。3 日間毎の集計では「1～3 日」が最も多く、1 ヶ所あたりの症状消失までの期間の調査が可能であった患者の約 85%では 7 日以内に消失していた。さらに、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）の本剤 73.5 mg 群で治験薬貼付部位の有害事象が発現した症例について、担当医師のコメントに記載されている皮膚症状毎に集計した場合も、大部分が紅斑又はそう痒感を発現した症例であった。

以上のとおり、治験薬貼付部位の有害事象について、いずれも、紅斑から始まり丘疹、小水疱、膿疱、びらん、痂皮、鱗屑を形成して治癒に向かう又は色素沈着を残すといった一般的な皮膚炎の症状の経過の中で示されるいずれかの症状、又はこれらに伴うそう痒感（痒み）であった。また、皮膚潰瘍等の重度の症状に至った症例、又は症状の遷延や軽快後の再燃を認めた症例も認められず、一般的な治療で「消失」又は「軽快」まで対応することが可能であった。したがって、本剤により貼付部位の有害事象が発現した場合、薬剤の投与を中止し、必要に応じて治療をする必要があると判断した。

機構は、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）において、本剤群で治験薬貼付部位での有害事象が高頻度に認められたこと、貼付部位の有害事象は、本薬自体の皮膚への刺激性にも起因している可能性があること（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞」の項参照）を踏まえると、添付文書（案）にあるように用法・用量に関連する使用上の注意での「本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。」と注意喚起することのみでは不十分と考え、本剤により貼付部位での有害事象が発現する可能性があることや、当該有害事象に対する処置の方法等についても、添付文書の適切な箇所に記載するよう求めた。

申請者は、以下のように添付文書上で注意喚起すると回答した。

- ・ 「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。〔臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。〕（「副作用」の項参照）」と記載する。
- ・ 「重要な基本的注意」の項に、「本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載する。
- ・ 「適用上の注意、貼り替え時」の項に「皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。」と記載する。

機構は、以下のように考える。臨床試験で認められた貼付部位での有害事象の重症度はほとんどが軽度で投与継続が可能であったこと、貼付部位の有害事象により投与中止に至った症例では全例が投与中止後には回復が確認されたこと等を踏まえると、本剤による貼付部位の有害事象は臨床上許容可能な程度と考える。しかしながら、本剤群の貼付部位の有害事象の発現割合は明らかにプラセボ群より高いことから、当該リスクについては添付文書で十分な注意喚起を行うと共に、皮膚症状を回避するための貼付方法並びに皮膚症状が発現した場合の適切な処置方法を情報提供する必要があると考える。以上の点について、申請者により新たに追記された注意喚起内容はおおむね妥当と考えるが、注意喚起の内容

の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。また、貼付部位の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

3) その他の有害事象について

申請者は、抗ムスカリン作用に基づく有害事象及び本剤貼付部位の有害事象以外の有害事象に関する臨床試験での発現状況と注意喚起の必要性について以下のように説明した。

第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）2試験併合での本剤 73.5 mg 群において 5%以上の患者に発現した有害事象は、適用部位皮膚炎、鼻咽頭炎、口内乾燥、適用部位紅斑、単球百分率増加であった。適用部位皮膚炎、鼻咽頭炎、口内乾燥、適用部位紅斑の大部分は軽度であり、高度の有害事象はみられなかった。単球百分率増加はすべて Grade 1 であり、鼻咽頭炎、単球百分率増加の発現割合はプラセボ群及びプロピペリン群と同程度であった。また、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）では、適用部位皮膚炎、好酸球百分率増加、鼻咽頭炎、膀胱炎、尿中白血球陽性、尿中蛋白陽性、細菌検査陽性、血中コレステロール増加に関しては、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）2試験併合での本剤 73.5 mg 群と比較して発現割合が 5%以上高かったものの、高い発現割合であった有害事象の種類は、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）と第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）2試験併合での本剤 73.5 mg 群で類似していた。適用部位皮膚炎、鼻咽頭炎、膀胱炎の大部分は軽度であり、高度の有害事象はみられなかった。好酸球百分率増加、尿中白血球陽性、尿中蛋白陽性、細菌検査陽性、血中コレステロール増加では、尿中蛋白陽性で Grade 3 の異常変動が 1 例みられたものの、大部分は Grade 1 であった。

第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）において、好酸球百分率増加の発現割合が 13.4%と高かったことから、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）において、好酸球百分率が増加した症例のうち、好酸球数が 700/ μ L 以上となった症例を抽出したところ、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）の本剤 73.5 mg 群では認められず、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）の本剤 105 mg 群 2/14 例、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の本剤 73.5 mg 群 4/27 例、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）4/58 例と少数であった。いずれの症例においても、好酸球数は 1,500/ μ L 以下であり、重大な症状又は臨床検査値の異常変動は認められなかった。

また、OAB 患者を対象に近年行われた既承認の抗ムスカリン薬の第Ⅲ相比較試験において、対照薬とされていたオキシブチニン経口剤のデータを参照し、安全性プロファイルの比較を行った結果、適用部位皮膚炎等の皮膚症状を除いては本剤及びオキシブチニン経口剤を投与した際の有害事象の発現状況に特筆すべき異同はないことから、適用部位皮膚炎を除きオキシブチニン経口剤の添付文書で記載されている以上の注意喚起は必要ないものと考えた。

機構は、以下のように考える。オキシブチニンは経口剤として国内外で広く使用されているものの、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）で好酸球百分率が増加した症例のうち好酸球数 700/ μ L 以上となった 10 症例中 7 例で、治験薬貼付部位の有害事象の発現が認められており、好酸球の変動に本剤の使用が影響を及ぼしている可能性は否定できないことから、添付文書（案）において当該副作用の発現割合を記載し、適切に注意喚起を行う必要があると考える。また、第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）及び第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）では、鼻咽頭炎及び単球百分率増加の発現割合が高かったものの、本剤群での

発現状況とプラセボ群及びプロピペリン群の発現状況との間に大きな差異は認められなかったこと、第Ⅲ相長期投与試験（HOB-294-JP-08 試験）において発現割合が高かった有害事象のほとんどが軽度又は Grade 1 であったことから、抗ムスカリン作用に基づく有害事象及び本剤貼付部位の有害事象以外の有害事象について、現時点では、申請者が提出した添付文書（案）に追加して注意喚起すべき事項はないものと判断した。

（4）効能・効果について

機構は、「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項で述べたように提出された臨床試験成績を踏まえ、また、既承認 OAB 治療薬の有効性及び安全性も参考にして、本剤の OAB 治療における有効性及び臨床上許容できる安全性が示されていると判断できることから、既承認 OAB 治療薬の効能・効果も考慮して、本剤の効能・効果は「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」とすることが適切であると判断した。

（5）用法・用量について

機構は、以下のように考える。本剤 73.5 mg を 1 日 1 回下腹部、腰部及び大腿部のいずれかに本剤を貼付し、24 時間毎に貼り替えることとした第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）において、本剤 73.5 mg 群の有効性が検証された。また、臨床試験において貼付部位の有害事象が高頻度に認められたものの、重症度や投与中止後の回復性等を踏まえると、本剤 73.5 mg 投与による安全性は臨床上許容可能と考える。以上より、本剤の用法・用量は以下のとおりとすることが妥当と考える。本剤の用法・用量については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

〔用法・用量〕

通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5 mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。

（6）医薬品リスク管理計画を踏まえた製造販売後調査の計画について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、観察期間を 12 週間とした予定症例数 1,300 例の使用成績調査を実施する。本調査において、患者背景、併用薬剤、中止脱落状況、臨床経過（1 日あたりの平均排尿回数、尿意切迫感及び切迫性尿失禁の変化等）を情報収集する。また、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発第 0411 第 2 号）に沿って本剤の「重要な特定されたリスク」と判断した適用部位における有害事象の発現状況について情報収集すると共に、「重要な潜在的リスク」と判断したオキシブチニン経口剤の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている血小板減少、麻痺性イレウス及び尿閉の発現状況を情報収集する。また、「重要な不足情報」としては設定しないものの、ムスカリン受容体拮抗薬の使用で注意が必要とされる不整脈、うっ血性心不全、甲状腺機能亢進症、潰瘍性大腸炎、認知症又は認知機能障害、パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者、重篤な肝障害や腎障害のある患者及び下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）の治療薬である α_1 遮断薬等を投与された患者での副作用発現状況並びに過量投与の状況を使用成績調査で収集する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験で貼付部位の有害事象が高頻度に発現し、当該事象に

伴う中止例も認められていることから、申請者が提示した調査項目に加えて、中止脱落の理由、本剤から他剤への切り替えの理由、及び切り替え前後の安全性及び有効性についても情報収集する必要があると考える。また、臨床使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性についても収集する必要があると考える。以上を踏まえて、予定症例数及び観察期間を検討する必要があるものと考え。製造販売後調査の詳細については、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（被験者の登録及び治験薬交付に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の OAB に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤には、貼付部位の有害事象という経口剤にない安全性の問題点があるが、本剤は既承認の抗ムスカリン薬と同様の有効性を有し、既承認の抗ムスカリン薬よりも抗ムスカリン性副作用が少ない可能性が示され、また貼付剤という既承認の OAB 治療薬にない剤形であることから、OAB 治療薬の選択肢の一つとして本剤を臨床現場に提供することは有用であると考え。なお、本剤の中止理由、本剤から他剤へ切り替えの理由、切り替え前後の安全性及び有効性、及び本剤長期投与時の安全性及び有効性について、適切な製造販売後の情報収集が必要であると考え。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 26 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ネオキシテープ 73.5 mg
〔一 般 名〕	オキシブチニン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	久光製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 5 月 17 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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. 臨床的位置付けについて

提出された臨床試験成績から本剤による既承認の抗ムスカリン薬と同様の有効性が示されている。また、安全性について、口内乾燥及び便秘といった抗ムスカリン性副作用の発現率は既承認の抗ムスカリン薬より低いことが示され、治験薬貼付部位における有害事象も適切な対応を取れば回避できることも多いことから、臨床的に許容可能と判断できる。以上より、本剤を新たな過活動膀胱（以下、「OAB」）治療薬の選択肢の一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

(1) 主要評価項目でみられた本剤の有効性について

第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）の主要評価項目とされた平均排尿回数の変化量の本剤群とプラセボ群の群間差について、事前の想定より小さかったものの、本剤のプラセボに対する優越性とプロピペリンに対する非劣性が検証されたこと、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における本剤群とプラセボ群の群間差は、既承認の抗ムスカリン薬の開発時の第Ⅲ相試験における実薬群とプラセボ群の群間差に比べ大きく劣るものではなかったこと等から、本剤により既承認の抗ムスカリン薬と同等の有効性が期待できるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）は本剤と既承認抗ムスカリン薬の同等性の検証を目的とした試験ではないことから、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）結果からは、本剤と既承認の抗ムスカリン薬の有効性が同等であるとは判断できないものの、平均排尿回数の変化量について、当該試験では本剤群のプラセボ群に対する優越性が確認されたこと、並びに当該試験における本剤群とプラセボ群の群間差の両側 95%信頼区間 $[-0.73, -0.17]$ がプロピペリン群とプラセボ群の群間差の両側 95%信頼区間 $[-0.70, -0.13]$ 及び既承認の抗ムスカリン薬の開発時の第Ⅲ相試験における実薬群とプラセボ群の群間差の両側 95%信頼区間と大きく異ならないことから、本剤の有効性は期待できるとの意見が出さ

れた。また、平均排尿回数の改善について臨床的有用性が確立しているプロピペリンに対する本剤の非劣性が検証されたこと等から、本剤の有効性は認められているとの意見が出され、本剤の有効性は既承認の抗ムスカリン薬に劣らないことが期待できるとの意見で専門委員の意見は一致した。

(2) 副次評価項目でみられた本剤の有効性について

第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における有効性の副次評価項目について、平均尿意切迫感回数の変化量においては改善効果が適切に示されていること、事後的に実施された追加解析の結果ではあるものの、治験薬投与前に各症状が認められた症例のみを解析対象とした平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量も本剤の有効性を示唆している結果であること、並びに第Ⅱ相試験（HOB-294-05-JP 試験）における平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量の結果も踏まえ、本剤の OAB に対する有効性は期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

(1) 抗ムスカリン作用に基づく有害事象について

本剤の使用においても既承認の抗ムスカリン薬と同様に、口内乾燥、便秘及び尿閉等に関連する有害事象に関する注意喚起を行う必要があるものの、第Ⅲ相試験（HOB-294-JP-07 試験）における抗ムスカリン作用に基づく有害事象の発現状況、及び本剤とオキシブチニン経口剤との抗ムスカリン作用に基づく有害事象の比較結果も踏まえると、現時点では、本剤の添付文書においてオキシブチニン経口剤の添付文書で記載されている注意喚起に加えて新たな注意喚起を記載する必要はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 治験薬貼付部位の有害事象

臨床試験においては、本剤群での貼付部位の有害事象の発現割合は明らかにプラセボ群より高かったものの、認められた貼付部位での有害事象の重症度はほとんどが軽度で投与継続が可能であったこと、及び貼付部位の有害事象により投与中止に至った症例においても全例で投与中止後には回復が確認されたこと等を踏まえると、本剤による貼付部位の有害事象は臨床上許容可能な範囲内である。ただし、当該リスクや皮膚症状を回避するための貼付方法並びに皮膚症状が発現した場合の適切な処置方法等について、添付文書上で以下のとおり注意喚起することが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 「本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。[臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。]（「副作用」の項参照）」

<重要な基本的注意>

- ・ 「本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。」

(3) その他の有害事象について

4. 効能・効果について

〔効能・効果〕

5. 用法・用量について

〔用法・用量〕

6. 本剤の貼付方法に関する注意喚起について

45

返し投与しないことに加えて皮膚の損傷面に貼付しないよう、添付文書（案）で以下の注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

＜適用上の注意＞

- ・ 「創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。」
- ・ 「皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。」

また、本剤を剥がし忘れてさらに新たな本剤を貼付した場合には、本剤 1 枚を貼付した場合よりもオキシブチニン及び DEO の曝露量が 1.14～1.18 倍及び 1.34～1.36 倍に増加し、用量に依存して発現し易くなる副作用の発現リスクが上昇することから、他の貼付剤と同様に本剤の用法・用量において 1 日毎に貼り替えて使用する旨を明確に情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持され、上記の注意喚起内容も含め、患者向け及び医療従事者向けの情報資材等も利用して周知する必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。

7. 医薬品リスク管理計画を踏まえた製造販売後調査の計画について

申請者より提出された使用成績調査について、本剤の臨床試験で貼付部位の有害事象が高頻度に発現し、当該事象に伴う中止例も認められていることから、申請者が提示した調査項目に加えて、中止理由、本剤から他剤への切り替えの理由、及び切り替え前後の安全性及び有効性についても情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、臨床使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性についても情報収集する必要があるとした機構の判断について、専門委員より、非臨床試験からは本剤が長期間皮膚中に残存することが示されていること、及び治療が長期に及ぶ場合には同一部位への再貼付も起こりうることから、特に貼付部位の有害事象の発現状況を収集するべきとの意見が出された。以上より、貼付部位の有害事象の発現状況を含め長期投与時の安全性及び有効性が検討できるよう適切な症例数で、製造販売後調査計画を実施する必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。

また、提出された非臨床試験成績、臨床試験成績及びオキシブチニン経口剤を含む既承認の抗ムスカリン薬における安全性情報を踏まえ、本調査においては、重要な特定されたリスクとされている事象（口内乾燥、便秘、尿閉、麻痺性イレウス等の抗ムスカリン作用に基づく有害事象、及び血小板減少）、並びに重要な不足情報とされている事項（不整脈、うっ血性心不全、甲状腺機能亢進症、潰瘍性大腸炎、認知症、認知機能障害、パーキンソン症状、脳血管障害又は下部尿路閉塞疾患を合併している患者、重篤な肝障害や腎障害のある患者及び下部尿路閉塞疾患の治療薬である α_1 遮断薬等を投与されている患者での副作用発現状況）に関する情報を収集することが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

さらに、追加のリスク最小化活動として、「3. 安全性について、（2）治験薬貼付部位の有害事象」の項及び「6. 本剤の貼付方法に関する注意喚起について」の項で議論したとおり、皮膚症状を回避するための貼付方法、皮膚症状が発現した場合の適切な処置方法、損傷皮膚への貼付時のリスク及び剥がし忘れのリスクについて適切に情報提供できるよう、患者及び介護者向けの情報提供資材、並びに医療従事者向けの情報提供資材を作成し、臨床現場に周知する必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。

機構は、以上の専門協議の議論を踏まえた製造販売後調査の計画（案）及び医薬品リスク管理計画書（案）を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査の計画（案）について、本調査の登録症例数を 1,300 例とし、12 週間の観察期間において本剤の有効性を検討すると共に、一部の患者では本剤の 104 週までの長期使用下における安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施する。本剤の長期使用時の安全性を評価するにあたり、52 週投与例については 300 例確保し、104 週投与例については 100 例確保することが可能と考える。本調査で本剤の投与中止が認められた場合には、中止理由を確認し、中止理由が有害事象である場合にはその転帰等を確認する。本剤から他剤へ切り替えた症例については、切り替え理由を確認すると共に、次回来院時を目処に医師による切り替え後の過活動膀胱に対する効果判定（有効、不変、悪化等）を行う。皮膚症状発現時の本剤貼付状況（発現時の貼付部位、貼付箇所変更の遵守状況及び発現部位への連続貼付の有無）についても情報収集する。また、医薬品リスク管理計画の一環として、患者及び介護者向けの情報提供資材、並びに医療従事者向けの情報提供資材を適切に整備・作成する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
12	22	その他の毒性試験（不純物の毒性試験及び新添加物の毒性試験）	その他の毒性試験（新添加物の毒性試験）
29	5	1 日あたりの平均尿意切迫感回数、1 日あたりの平均尿意切迫感回数に関する結果	1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数、1 日あたりの平均尿意切迫感回数に関する結果
33	23	明らかな差は認めらなかった。	明らかな差は認められなかった。
33	37	貼付部位を下腹部、腰部及び大腿部に投与したこと	貼付部位を下腹部、腰部及び大腿部としたこと
36	7	平均切迫性尿失禁の変化量	平均切迫性尿失禁回数の変化量
37	32	抗ムスカリン作用に基づく有害事象に関する安全性	抗ムスカリン作用に基づく有害事象に関する安全性

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・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 6 年と設定することが妥当であり、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

〔用法・用量〕 通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5 mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。