

再審査報告書

平成 28 年 2 月 10 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ベシケア錠 2.5 mg ② ベシケア錠 5 mg ③ ベシケア OD 錠 2.5 mg ④ ベシケア OD 錠 5 mg
有効成分名	コハク酸ソリフェナシン
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10 mg までとする。
承認年月日	①②平成 18 年 4 月 20 日 ③④平成 22 年 10 月 25 日
再審査期間	①② 8 年* ③④ 残余期間（承認日から平成 26 年 4 月 19 日）
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

ベシケア錠 2.5 mg、同錠 5 mg、並びにベシケア OD 錠 2.5 mg、同錠 5 mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験として、以下の調査及び試験が実施された。

使用成績調査					
目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 19 年 1 月～平成 21 年 12 月	観察期間	12 週間
目標症例数	4000 例	施設数	962 施設	収集例数	5183 例
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目的	長期使用例での安全性を確認することを主目的とし、有効性についても検討する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 19 年 1 月～平成 21 年 6 月	観察期間	2 年間
目標症例数	2 年間観察例として 300 例 登録症例数として 1000 例以上	施設数	278 施設	収集例数	1295 例
特定使用成績調査（認知機能障害患者に対する調査）					
目的	認知機能障害患者における本剤の認知機能障害への影響について、認知機能評価スケールであるミニメンタルステート検査（以下、「MMSE」）を用いて検討する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 19 年 4 月～平成 22 年 3 月	観察期間	12 週間
目標症例数	100 例	施設数	19 施設	収集例数	111 例
特定使用成績調査（Quality of life（以下、「QOL」）に関する調査）					
目的	本剤の投与による QOL の改善効果について、過活動膀胱（以下、「OAB」）の症状及び QOL 質問票（以下、「OAB-q」）を用いて確認するとともに、OAB の症状改善が QOL に及ぼす影響について検討する。				

調査方式	中央登録方式	調査期間	平成22年6月～平成23年4月	観察期間	12週間
目標症例数	800例 (QOL解析症例数：300例)	施設数	242施設	収集例数	1158例
製造販売後臨床試験					
目的	α ₁ 受容体遮断薬で治療中の前立腺肥大症患者のOAB症状に対して、本剤を併用することによる有効性と安全性について検討する。				
試験デザイン	無作為化、 二重盲検	調査期間	平成20年10月～平成21年12月	投与期間	14週間
目標症例数	660例	施設数	76施設	収集例数	638例

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された5183例から、初回投与以降来院なし（有害事象なし）494例、登録期間外30例、有害事象の有無が不明確27例、契約期間外3例、本剤未使用2例、投与開始日が特定できない2例の計552例（重複あり）を除外した4631例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は14.0%（647/4631例）であり、承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験）を併合した際の副作用発現率45.5%（577/1267例）と比較して高くなかった。

主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「胃腸障害」7.6%（351例）、「臨床検査」2.4%（110例）、「腎および尿路障害」2.2%（101例）であった。また、主な副作用は、口内乾燥192件、便秘149件、残尿量増加72件、排尿困難54件、尿閉29件、霧視17件、浮動性めまい15件、膀胱炎13件であった。これらはいずれも添付文書の使用上の注意から予測できる副作用であった。

安全性解析除外症例552例において、有害事象が2例2件（口内乾燥及び白血球数増加各1件）に発現した。このうち口内乾燥1例1件は因果関係が否定されなかったが、口内乾燥及び白血球数増加のいずれも既知非重篤の事象であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、身長、体重、Body Mass Index（以下、「BMI」）、受診区分（入院・外来）、罹病期間、合併症（全体、種類別）の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、投与開始時の残尿量、OABの重症度、投与期間、1日投与回数、投与開始時1日投与量、最大1日投与量、平均1日投与量、総投与量、投与の中止の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無が検討された。

その結果、性別、年齢（年代別）、合併症（全体、その他（前立腺肥大症、認知機能障害、心機能障害等の循環器疾患を除く））の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、投与期間、総投与量、投与の中止の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらのうち、年齢及び併用薬剤の有無以外の要因の影響について、申請者は以下のように説明した。年齢の影響については、「2-3 重点調査項目」の「2-3-3 高齢者における安全性及び有効性」の項で、併用薬剤の影響については、「2-3-2 他剤併用時の本剤の安全性及び有効性」の項で述べる。

男女別の副作用発現率は、男性で15.2%（283/1859例）であり、女性の13.1%（364/2772例）に比べ高かった。高齢者における男女別の副作用発現率は男性で16.5%（238/1442例）であり、女性

の 13.9% (271/1951 例) に比べ有意に高く、非高齢者における男女別の副作用発現率に有意差は認められなかったことから、男性高齢者の副作用発現率が高かったことが性別で副作用発現率に有意差が出た一因と考える。男性高齢者の副作用発現率が高かった理由については、「2-3 重点調査項目」の高齢者の項で述べる。

合併症(全体)の有無別の副作用発現率は、「有」の患者で15.7% (503/3198例)であり、「無」の患者の10.0% (140/1407例)に比べ高かった。また、その他(前立腺肥大症、認知機能障害、心機能障害等の循環器疾患を除く)の合併症の有無別の副作用発現率は、「有」の患者で16.4% (354/2164例)であり、「無」の患者の11.8% (289/2441例)に比べ高かった。主な合併症のうち副作用発現率が高かった合併症と副作用発現率は、慢性胃炎20.7% (24/116例)、便秘症20.6% (29/141例)、前立腺癌20.6% (22/107例)であった。これらの合併症を有する症例で、3件以上認められた副作用は、慢性胃炎合併例で口内乾燥8件、便秘6件、残尿量増加4件、便秘症合併例で口内乾燥、便秘各11件、前立腺癌合併例で口内乾燥10件、便秘4件、排尿困難4件、残尿量増加3件であった。これらの事象はいずれも抗コリン剤に特有の副作用で添付文書の使用上の注意に記載のある副作用であり、副作用発現率が特に高い合併症に特別な傾向はなく、合併症毎の発現頻度も添付文書に記載された発現頻度と比較して特段高くなかった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「有」の患者で 18.3% (253/1380 例)であり、「無」の患者の 11.8% (353/2989 例)に比べ高かった。主な既往歴のうち副作用発現率が高かった既往歴と副作用発現率は、白内障 35.0% (14/40 例)、前立腺肥大症 27.1% (13/48 例)、子宮筋腫 23.2% (13/56 例)、虫垂炎 22.4% (11/49 例)、胃癌 22.0% (9/41 例)であった。これらの既往歴を有する症例で3件以上認められた副作用は、白内障既往症例で便秘4件、口内乾燥3件、前立腺肥大症既往症例で口内乾燥4件、子宮筋腫既往症例で便秘5件、口内乾燥4件、虫垂炎既往症例で口内乾燥3件、胃癌既往症例で口内乾燥4件、便秘3件であった。これらの事象はいずれも抗コリン剤に特有の副作用で添付文書の使用上の注意に記載のある副作用であり、副作用発現率が特に高い既往歴に特別な傾向はなく、既往歴毎の発現頻度も添付文書に記載された発現頻度と比較して特段高くなかった。

アレルギー歴の有無別の副作用発現率は、「有」の患者 23.7% (51/215 例)であり、「無」の患者の 13.4% (568/4247 例)に比べ高かった。アレルギーの原因別の副作用発現率は、薬剤 31.2% (24/77 例)、その他 21.9% (14/64 例)、不明 20.0% (16/80 例)であった。これらのアレルギーを有する症例で3件以上認められた副作用は、薬剤で口内乾燥6件、便秘及び尿閉各5件、排尿困難3件、その他で口内乾燥6件、便秘4件、不明で便秘5件、排尿困難3件であった。これらの事象は、いずれも添付文書の使用上の注意に記載のある副作用であり、アレルギー原因毎の発現頻度も添付文書に記載された発現頻度と比較して特段高くなかった。また、アレルギー歴「有」の患者で認められたアレルギーに関連する副作用は薬疹2件、蕁麻疹、発疹及び呼吸困難各1件であった。そのうち重篤な事象は薬疹と呼吸困難であり同一症例に認められ、薬疹については本剤中止により回復し、呼吸困難は本剤投与終了後に発現、転帰は回復であった。本症例について、呼吸困難自体に関する詳細な情報が不足しており、本剤と呼吸困難との直接的な因果関係を評価することは困難であるが、薬疹に続発していることから、呼吸困難は本剤に対する一連の過敏症状の一部であると考えられた。呼吸困難を含む過敏症状は、添付文書において使用上の注意の「重大な副作用」の項に注意喚起している。

投与期間別の副作用発現率は、1 週間未満 88.7% (102/115 例)、1 週間以上 2 週間未満 42.0% (87/207 例)、2 週間以上 4 週間未満 29.1% (164/564 例)、4 週間以上 8 週未満 22.6% (167/740 例)、8 週間以上 12 週間未満 10.1% (70/692 例) 及び 12 週間以上 2.3% (54/2310 例) であり、本剤の投与期間が短い患者で高かった。また、総投与量別の副作用発現率は、50 mg 未満 60.3% (173/287 例)、50 mg 以上 100 mg 未満 29.4% (136/462 例)、100 mg 以上 200 mg 未満 24.4% (160/655 例)、200 mg 以上 400 mg 未満 11.3% (118/1041 例)、400 mg 以上 800 mg 未満 2.6% (54/2086 例) 及び 800 mg 以上 3.1% (3/96 例) であり、総投与量が少ない患者で高くなる傾向が認められた。更に、投与の中止の有無別の副作用発現率は、「有」の患者 22.8% (385/1685 例) であり、「無」の患者 8.9% (262/2946 例) に比べ高く、副作用発現により投与中止した症例の割合は、投与期間 1 週間未満で 33.9% (39/115 例)、総投与量 50 mg 未満で 25.4% (73/287 例) であり、いずれも他層に比べ高かった。したがって、投与期間が短く、総投与量が少ない症例には、副作用の発現により投与中止となった症例が多く含まれることがこれらの患者で副作用発現率が高かった要因の一つと考える。

併用療法の有無別の副作用発現率は、「有」の患者 9.3% (34/365 例) であり、「無」の患者の 14.4% (613/4266 例) に比べ低かった。ほぼ全ての併用療法は OAB に対する療法（骨盤底筋体操、膀胱トレーニング等）であり、これらの療法を併用することにより副作用発現率を増加させることはなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性に関して問題となる新たな事項は認められなかったことから、現時点で新たな調査及び安全確保措置等は不要と考えると説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 4631 例から 2 例（初回投与以降来院なし 1 例、適応外使用 1 例）を除外した 4629 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、担当医師により OAB の症状の推移（臨床症状、OAB 症状質問票（以下、「OABSS」）等）について、本剤投与開始 12 週後（又は投与中止時）に本剤投与開始時と比較して、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で判定された。

有効性解析対象症例 4629 例のうち、「判定不能」とされた 515 例を除く症例での有効症例率（以下、「有効率」）は 87.7% (3610/4114 例) であった。承認時までの試験には、同様の有効性評価又は OABSS が無いことから、本調査と同じ 12 週間の観察期間で実施した第Ⅲ相試験における排尿日誌の平均尿意切迫感回数を用いて、本調査における有効性を承認時の第Ⅲ相試験における有効性と比較した。本調査の有効性解析対象症例 4629 例のうち、投与開始時の OABSS 質問 3（尿意切迫感）のスコアが 3 点以上で、本剤投与開始 12 週後のスコアが得られている 1437 例を対象として、本剤投与開始 12 週後の OABSS 質問 3 のスコアが 1 ポイント以上改善した症例率（以下、「改善率」）を算出した。その結果、本調査での改善率は 89.1% (1281/1437 例) であり、組入れ症例条件等が異なるため直接の比較は困難ではあるが、第Ⅲ相試験での改善率 74.2% (270/364 例) と比べ低くなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、身長、体重、BMI、受診区分（入院・外来）、罹病期間、合併症（全体、種類別）の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、投与開始時の残尿量、OAB の重症度、投与期間、1 日投与回数、投与開始時 1 日投与量、最大 1 日投与量、平均

1日投与量、併用療法の有無が検討された。その結果、性別、年齢（年代別）、OABの重症度、合併症（全体、その他（前立腺肥大症、認知機能障害及び心機能障害等の循環器疾患を除く））の有無、投与期間、最大1日投与量、平均1日投与量、併用療法の有無により有効率に有意差が認められた。これらのうち、年齢以外の要因の影響について、申請者は以下のように説明した。年齢の影響については、「2-3重点調査項目」の高齢者の項で述べる。

男女別の有効率は、男性の患者で84.0%（1376/1639例）であり、女性の患者の90.3%（2234/2475例）に比べ低かった。詳細な要因は不明であるが、他の抗コリン薬でも、男性において有効率が低い結果が報告されており（香本晃良ら. *Prog Med* 32: 1699-1708, 2012、伊藤国夫ら. *薬理と治療* 30: 1023-1036, 2002）、男性の下部尿路症状には前立腺の変化をはじめとする様々な疾患や病態が関与していることが要因の一つと考える。

OABの重症度別の有効率は、軽症で84.3%（660/783例）、中等症で89.0%（2171/2439例）、重症で88.7%（543/612例）であり、軽症の症例で有効率が低かった。軽症については12週後のOABSSの平均値は2.2であり、過活動膀胱診療ガイドラインで定義するOABの診断基準である「OABSS3点以上」より低い値であった。

以上の要因について、OABSSスコアは、いずれの層においても投与後に有意に改善しており、臨床的に重要な最少変化とされている（Gotoh M et al. *Urology* 78: 768-73, 2011）3ポイント以上の改善を認めたため、有効性に特に問題はないと考える。

合併症（全体）の有無別の有効率は、「有」の患者で86.6%（2450/2830例）であり、「無」の患者の90.6%（1143/1261例）に比べ低かった。また、合併症（その他（前立腺肥大症、認知機能障害及び心機能障害等の循環器疾患を除く））の有無別の有効率は、「有」の患者で86.7%（1650/1904例）であり、「無」の患者の88.8%（1943/2187例）に比べて低かった。合併症（全体）「有」の患者及び合併症（その他）「有」の患者の有効率は、いずれも有効性解析対象症例（「判定不能」の症例を除く）全体の有効率87.7%とほぼ同等であり、臨床的に意義のある差ではないと考える。

投与期間別の有効率は、1週間未満 50.0%（6/12例）、1週間以上2週間未満 73.9%（68/92例）、2週間以上4週間未満 70.9%（249/351例）、4週間以上8週間未満 75.9%（435/573例）、8週間以上12週間未満 89.1%（605/679例）、12週間以上 93.4%（2247/2407例）であり、投与期間が長い患者ほど高かった。投与期間の短い患者には、OAB症状の不変・悪化により投与中止となった症例が含まれることが、当該症例で有効率が低かった要因の一つと考える。

最大1日投与量別の有効率は、2.5 mgで87.7%（379/432例）、5.0 mgで88.4%（2950/3338例）、7.5 mgで89.5%（17/19例）、10.0 mgで81.2%（264/325例）であり、最大1日投与量が10.0 mgの症例で有効率が低かった。2.5 mg又は5.0 mgで効果不十分な場合に増量されることがあり、結果として最大1日投与量の多い症例の有効率が低くなったことが要因と考える。

平均1日投与量別の有効率は、2.5 mg未満で95.2%（20/21例）、2.5 mgで87.5%（372/425例）、2.5 mg超5.0 mg未満で92.5%（149/161例）、5.0 mgで88.2%（2793/3168例）、5.0 mg超10.0 mg未満で80.3%（151/188例）、10.0 mgで82.7%（124/150例）であり、5.0 mg超の症例で有効率が低かった。通常用量の5.0 mgで効果不十分な場合に増量され、一部の症例では効果が頭打ちし増量後も期待する効果が認められなかったことが一因と考える。しかしながら、いずれにおいても80%以上の有効率を示しており、臨床的に意義のある差ではないと考える。

併用療法の有無別の有効率は、「無」の患者で87.3%（3296/3774例）であり、「有」の患者の92.4%

(314/340例) に比べ低かった。OABに対する療法である骨盤底筋体操、膀胱トレーニング等の併用により、治療効果が高まることが要因の一つと考える。

有効性解析対象症例のうち、OABSS（頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感及び切迫性尿失禁）が調査できた症例での、投与開始時、投与4週後、8週後、12週後のOABSSの推移を検討したところ、いずれの項目及び全項目のスコアの総和においても投与開始時に比べ各時点において有意なスコアの改善が認められた。また、背景因子別（性別、年齢別、OABの重症度別、切迫性尿失禁有無別）のOABSSの推移を検討したところ、いずれの背景因子も質問1~4及び緩和について、登録開始時に比べ有意なスコアの改善が認められた。

以上より、申請者は、本剤の有効性について特に問題となる事項は認められなかったと説明し、機構は、これを了承した。

2-3 重点調査項目

重点調査対象とされた各項目について、申請者は以下のように説明した。

2-3-1 本剤の認知機能への影響、並びに認知機能に関連する有害事象

本剤投与後に認知機能障害の発現又は悪化が認められた症例の割合は0.2%（8/4631例）であり、発現又は悪化までの平均期間は本剤投与後66.8日であった。認知機能障害の発現又は悪化が認められた8例はいずれも女性であり、年齢は71~97歳であった。

当該8例に発現した認知機能に関連する有害事象は8件（認知症4件、記憶障害2件、譫妄及び攻撃性各1件）で、重篤な事象はなかった。認知症4件及び攻撃性1件は合併症に認知症を有する症例であり、譫妄1件は合併症に失見当識及び譫妄を有する症例であった。添付文書において使用上の注意の「慎重投与」の項に「認知症又は認知機能障害のある患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕」として注意喚起している。記憶障害2件のうち、1件は併用被疑薬（パロキセチン塩酸塩水和物、プロピペリン塩酸塩）が交絡因子として考えられる症例であり、1件は詳細な情報が不足しており評価困難な症例であった。記憶障害については、平成25年8月に添付文書において使用上の注意の「その他の副作用」の項に「認知機能障害」として追記対応済みであり、新たな対応は必要ないと考える。

2-3-2 他剤併用時の本剤の安全性及び有効性

安全性解析対象症例4631例のうち、他剤併用「有」の患者の副作用発現率は15.6%（404/2587例）であり、「無」の患者の11.9%（243/2044例）と比べ有意に高かった。併用薬剤別の副作用発現率は、抗コリン薬9.1%（2/22例）、CYP3A4誘導作用を有する薬剤30.8%（4/13例）、 α_1 遮断薬18.1%（167/923例）であった。CYP3A4阻害作用を有する薬剤併用例は4例収集されたが、副作用は認められなかった。

α_1 遮断薬併用例における副作用発現率は、非併用例の12.9%（480/3708例）と比べ有意に高かった。 α_1 遮断薬併用例で1%以上発現した副作用は、口内乾燥4.7%（43件）、残尿量増加3.7%（34件）、便秘及び排尿困難各2.6%（24件）、尿閉1.2%（11件）であり、排尿困難、尿閉、残尿量増加の割合がやや高い傾向が認められたが、 α_1 遮断薬併用例のほとんどが前立腺肥大症合併症例であり、添付文書において使用上の注意の「慎重投与」の項に「下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある〕」として注意喚起

している。抗コリン薬併用例で発現した副作用は、尿閉及び肝機能異常各 1 件であり、いずれも非重篤であった。また CYP3A4 誘導作用を有する薬剤併用例で発現した副作用は、尿閉及び便秘各 2 件、口内乾燥 1 件であり、抗コリン作用によるものと想定される副作用であるが、いずれも非重篤であった。

上記以外の薬剤で併用頻度の高い上位 10 薬剤のうち、併用例での副作用発現率が非併用例に比べて有意に高かった薬剤及びその副作用発現率は、酸化マグネシウム (併用例 24.6% (34/138 例)、非併用例 13.6% (613/4493 例)、以下同順)、ファモチジン (23.1% (27/117 例)、13.7% (620/4514 例))、プラバスタチンナトリウム (25.7% (28/109 例)、13.7% (619/4522 例)) であった。酸化マグネシウム併用例では、便秘の発現率が高い傾向が認められたが、便秘を発現した 10 例のうち 9 例は便秘、便秘症を合併していた症例であり、このことが要因の一つと考える。ファモチジン併用例では口内乾燥、プラバスタチンナトリウム併用例では便秘、口内乾燥の発現率が高い傾向が認められたが、本剤とファモチジン又はプラバスタチンナトリウムとの併用が要因であることを示唆するものではなく、本剤とこれら両剤の作用機序及び代謝において相互作用の可能性は低いと考えることから、これらの薬剤の併用により副作用発現のリスクが高まる可能性は低いと考える。

また、他剤併用例で発現した重篤な副作用は 13 例であった。他剤併用例 13 例のうち 3 例以上で併用された薬剤及びその発現症例数は、タムスロシン塩酸塩 4 例 (薬疹・呼吸困難、心筋梗塞、急性腎不全・尿閉、肝機能障害)、テルミサルタン 3 例 (薬疹・呼吸困難、慢性腎不全、完全房室ブロック)、ファモチジン (脳梗塞、慢性腎不全、急性腎不全・尿閉) であった。タムスロシン塩酸塩及びテルミサルタン併用例における重篤副作用については、それぞれ事象が異なり、特段の傾向は認められなかった。ファモチジンについては慢性腎不全及び急性腎不全が各 1 例ずつ認められたが、いずれも本剤との因果関係は小と報告されており、他要因による発現が考えられた。各併用例で発現した事象に特段の傾向は認められなかった。以上より、他剤併用例で発現した重篤な副作用について、本剤と特定の他剤を併用したことが要因となる事象は考え難く、現時点で新たな対応は不要と考えた。

他剤併用「有」の患者 2592 例から有効性評価「判定不能」298 例を除外した症例での有効率は 86.0% (1972/2294 例) であり、併用「無」の患者 2037 例から有効性評価「判定不能」217 例を除外した症例での有効率 90.0% (1638/1820 例) と比べ有意に低かった。併用薬剤の有効率を併用薬剤別にみると、抗コリン薬 94.7% (18/19 例)、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 100% (4/4 例)、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 90.0% (9/10 例)、 α_1 遮断薬 82.1% (677/825 例) であった。

α_1 遮断薬併用例の有効率は、非併用例の 89.2% (2933/3289 例) と比べ有意に低かった。併用例のほとんどが前立腺肥大症合併症例であり、 α_1 遮断薬を投与してもなお残る蓄尿症状に対して本剤が投与されていると考えられる。前立腺体積や症状等の前立腺肥大症に関する詳細な情報はないが、前立腺肥大症を合併しない OAB 患者とは病態が異なる症例も含まれている可能性があり、有効性に有意差が生じる一因と考える。なお、上記以外の薬剤で併用頻度の高い上位 10 薬剤において、併用例での有効性が非併用例に比べて有意に低かった薬剤はなかった。

2-3-3 高齢者における安全性及び有効性

高齢者 (65 歳以上) の副作用発現率 15.0% (509/3393 例) は、非高齢者の 11.1% (138/1238 例)

に比べて有意に高かった。男女別の高齢者及び非高齢者の副作用発現率は、男性で高齢者 16.5% (238/1442 例)、非高齢者 10.8% (45/417 例)、女性で高齢者 13.9% (271/1951 例)、非高齢者 11.3% (93/821 例) であり、男性においてのみ、高齢者と非高齢者の間で副作用発現率に有意差が認められた。男性高齢者の副作用発現率が高くなる要因の一つとして、前立腺肥大症合併が想定されたため、前立腺肥大症合併有無別における年代別の副作用発現状況を検討したところ、前立腺肥大症の合併の有無にかかわらず年齢と共に副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。前立腺肥大症合併症例における副作用発現率は 17.5% (186/1060 例) であり、非合併症例の 12.2% (97/796 例) に比べて有意に高かったことから、男性高齢者においては前立腺肥大症合併症例が多かったことが、男性高齢者において副作用発現率が高くなる要因の一つと考える。

高齢者3392例から有効性評価「判定不能」355例を除外した症例での有効率は86.7% (2633/3037 例) であり、非高齢者1237例から有効性評価「判定不能」160例を除外した症例での有効率90.7% (977/1077例) と比べ有意に低かった。また、年齢が高くなるほど有効率が低くなる傾向が認められた。他の抗コリン剤においても高齢者の有効率が非高齢者に比較して低いことが報告されており (香本晃良ら. *Prog Med* 32: 1699-1708, 2012、伊藤国夫ら. *薬理と治療*30: 1023-1036, 2002)、高齢者では下部尿路症状の原因が多様であることが一因であると考え。なお、本剤のOABSSの変化量は、59歳以下、60歳以上69歳以下、70歳以上79歳以下、80歳以上のいずれの年齢区分においても投与後に有意に改善しており、また臨床的に重要な最少変化とされている3ポイント以上の改善を認めた。男女別にみると、男性高齢者及び男性非高齢者の有効率はそれぞれ82.6% (1054/1276 例) 及び88.7% (322/363例)、女性高齢者及び女性非高齢者の有効率はそれぞれ89.7% (1579/1761 例) 及び91.7% (655/714例) であり、男性高齢者と男性非高齢者との間でのみ有効率に有意差が認められた。詳細な要因は不明であるが、他の抗コリン薬でも、男性高齢者において有効率が低い結果が報告されており、男性高齢者の下部尿路症状には前立腺の変化をはじめとする様々な疾患や病態が関与していることが要因の一つと考える。

2-3-4 肝機能障害患者における安全性及び有効性

肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 16.7% (22/132 例) であり、「無」の患者の 13.5% (287/2132 例) との間で有意差は認められなかった。重症度別副作用発現率は、軽度 15.1% (18/119 例)、中等度 33.3% (4/12 例) であり、重度の 1 例には副作用は認められなかった。

肝機能障害「有」の患者 132 例から有効性評価「判定不能」16 例を除外した症例での有効率は 82.8% (96/116 例) であり、「無」の患者 2131 例から有効性評価「判定不能」215 例を除外した症例での有効率 87.7% (1681/1916 例) との間で有意差は認められなかった。

2-3-5 腎機能障害患者における安全性及び有効性

腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 20.9% (38/182 例) であり、「無」の患者の 13.1% (286/2187 例) に比べて有意に高かった。重症度別副作用発現率は、軽度 20.4% (32/157 例)、中等度 25.0% (6/24 例) であり、重度の 1 例には副作用の発現は認められなかった。腎機能障害「有」の患者の多くが高齢者であり、副作用発現率は 65 歳以上の高齢者で 21.5% (37/172 例)、65 歳未満で 10.0% (1/10 例) であったことが、「有」の患者において副作用発現率が高かった一因であると考え。高齢者は、添付文書において使用上の注意の「高齢者への投与」の項に記載している

とおり、肝機能及び腎機能が低下していることが多く、血中濃度が上昇することが予想され、結果として、口内乾燥、残尿量増加といった抗コリン剤特有の副作用が多く発現したと考える。

腎機能障害「有」の患者 182 例から有効性評価「判定不能」25 例を除外した症例での有効率は 82.8% (130/157 例) であり、「無」の患者 2186 例から有効性評価「判定不能」215 例を除外した症例での有効率 87.6% (1726/1971 例) との間に有意差は認められなかった。

2-3-6 前立腺肥大合併症患者における安全性及び有効性

前立腺肥大合併症例の副作用発現率は 17.5% (186/1060 例) であり、非合併症例の 12.2% (97/796 例) に比べて有意に高かった。前立腺肥大合併症例では排尿困難、尿閉、残尿量増加の発現率が非合併症例よりやや高かったが、添付文書において使用上の注意の「慎重投与」の項に「下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある〕」と記載していることから予測される範囲内であった。また、これらの副作用発現率が高かった一因として、前立腺肥大症を含む下部尿路閉塞疾患を合併している症例は、抗コリン作用により尿閉や排尿困難等の発現の可能性があると考ええる。

前立腺肥大合併症例 1060 例から有効性評価「判定不能」117 例を除外した症例での有効率は 80.9% (763/943 例) であり、非合併症例 795 例から有効性評価「判定不能」102 例を除外した症例での有効率 88.2% (611/693 例) と比べ有意に低かった。前立腺肥大合併症例のほとんどが α_1 遮断薬を併用しており、「2-3-2 他剤併用時の本剤の安全性及び有効性」の項で前述したとおり、前立腺肥大症を合併しない OAB 患者とは病態が異なる症例も含まれている可能性があり、当該症例における有効率が低かった要因の一つと考える。

2-3-7 心機能障害等の循環器疾患合併症患者における安全性及び有効性

心機能障害等の循環器疾患合併症例の副作用発現率は 16.0% (249/1559 例) であり、非合併症例の 12.9% (394/3046 例) に比べて有意に高かった。循環器疾患合併症例における主な合併症は、高血圧 704 例、高血圧症 549 例、狭心症 144 例、脳梗塞 115 例、不整脈 48 例及び脳梗塞後遺症 44 例であった。各合併症における主な副作用（発現率が 5%以上）は口内乾燥、残尿量増加及び便秘であり、いずれも循環器疾患に起因する副作用とは考えにくく、抗コリン作用による副作用と考えられた。循環器疾患合併症例 1559 例の多くが高齢者であり（65 歳以上 1344 例、65 歳未満 215 例）、「2-3-5 腎機能障害患者における安全性及び有効性」の項で前述したとおり、高齢者では血中濃度が上昇することが予想され、結果として抗コリン作用による副作用が多くなった可能性があると考ええる。

循環器疾患合併症例 1558 例から有効性評価「判定不能」173 例を除外した症例での有効率は 88.7% (1228/1385 例) であり、非合併症例 3045 例から有効性評価「判定不能」339 例を除外した症例での有効率 87.4% (2365/2706 例) との間に有意差は認められなかった。

2-3-8 2.5 mg/日の使用実態（投与状況、患者背景）の把握、並びにその安全性

本剤の承認審査において、本剤 2.5 mg/日の有効性及び安全性、開始用量を 2.5 mg と設定することが望ましい患者集団の有無等について情報収集が必要とされたことから、安全性解析対象症例 4631 例のうち本剤初回投与量が 2.5 mg/日の症例 602 例における、患者背景（性別、年齢、肝機能

障害の有無、腎機能障害の有無等)別の使用実態を検討した。その結果、65歳以上の高齢者(73.9%(445/602例))及び前立腺肥大症合併患者(31.2%(188/602例))の割合が高かった。本剤初回投与量が2.5 mg/日の症例において、高齢者及び前立腺肥大症合併患者の割合が特に高く、安全性と有効性のバランスの観点から医師の裁量により慎重に投与されたものと考えており、適正使用の観点で特に問題はないと考える。

本剤初回投与量が2.5 mg/日の症例において、15.6%(94/602例)に副作用が認められた。副作用発現時の本剤投与量別の副作用発現症例数は2.5 mg/日69例、5 mg/日15例、0 mg/日(投与中止・休薬)9例、10 mg/日1例であった。

有効性解析対象症例4629例のうち、本剤初回投与量が2.5 mg/日の症例は13.0%(602例)であり、そのうち最終投与量別の症例割合は、2.5 mg/日80.9%(487例)、5.0 mg/日17.4%(105例)、7.5 mg/日0.3%(2例)、10 mg/日0.8%(5例)であった。最終投与量2.5 mg/日の487例から有効性評価「判定不能」52例を除外した症例での有効率は87.8%(382/435例)、最終投与量5.0 mg/日の105例から有効性評価「判定不能」8例を除外した症例での有効率は89.7%(87/97例)であった。初回投与量が2.5 mg/日であり2.5 mg/日で継続した症例でも80%を超える有効率を示した。

以上の重点調査項目に関して、安全性については現時点で新たな対応を必要とする問題はなく、有効性についてもいずれの層においても80%以上の有効率を示していることから、現時点で特に問題はなく、新たな対応は必要ないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、妊産婦)は、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者については、「2-3 重点調査項目」の項で前述したとおりである。

小児(15歳未満)：小児への投与例は4例であった。年齢は、7歳が2例、5歳、9歳が各1例であった。副作用として5歳の1例に1件便秘(非重篤)が認められたが、本剤は減量せずに投与継続し、食事療法により軽快した。担当医による有効性評価は、3例は「有効」、1例は「無効」であった。「無効」と判定された1例(9歳)について、投与開始時のOABSSは質問1、3、4でいずれも「0」であり、投与中止時も同様の結果であった。なお、投与開始時のOABSSのスコアに関し診断名がOABであるか再調査を行ったところ、本症例ではOABを合併した夜尿症に使用されていた。

妊産婦：妊婦への投与例は1例あったが、副作用は認められなかった。本症例は、妊娠が判明したため患者の希望により投与開始後41日で投与中止した。分娩後に追跡調査を依頼したが、来院がなく、分娩の状況、新生児への影響は不明であった。担当医による中止時の有効性評価は「有効」であった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者において、現時点で問題となるような事項は認められなかったと説明し、機構は、これを了承した。

3. 特定使用成績調査

3-1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

3-1-1 安全性

収集された 1295 例から 168 例（初回投与以降来院なし 141 例（有害事象なし）、有害事象の有無が不明確 18 例、登録期間外 7 例、本剤未使用 1 例、投与開始日が特定できない 1 例）を除外した 1127 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は 16.2%（183/1127 例）であり、承認時までの長期投与試験における副作用発現率 61.1%と比較して高くなく、本剤の使用成績調査における副作用発現率 14.0%（647/4631 例）と同程度であった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「胃腸障害」9.0%（101 例）、「臨床検査」2.5%（28 例）、「腎および尿路障害」2.4%（27 例）、「神経系障害」1.1%（12 例）であった。また、主な副作用は、口内乾燥 58 件、便秘 48 件、残尿量増加 20 件、排尿困難 16 件であった。

なお、安全性解析除外症例に発現した有害事象は 1 件（調節障害）であり、既知、非重篤であり、本剤との因果関係は否定されなかった。

本調査の安全性について、申請者は以下のように説明した。

本調査で発現した副作用はいずれも添付文書の使用上の注意に既に記載されている事象であり、その発現頻度も記載の範囲内であった。承認時までの臨床試験で認められず、本調査において認められた主な副作用は、残尿量増加 20 件及び尿閉 7 件であった。承認時までに担当医から残尿量増加として報告された事象は、集計当時の MedDRA/J で排尿困難として集計されているため、残尿量増加は承認時までに既に認められた副作用である。

安全性解析対象症例 1127 例で認められた重篤な副作用は、死亡 2 件、うっ血性心不全、突然死、間質性肺疾患、便秘、嘔吐、食欲減退、尿管結石、血中クレアチニンホスホキナーゼ（以下、「CPK」）増加及び徐脈各 1 件であった。投与期間が 1 年を超えてから発現した重篤な副作用は、死亡及びうっ血性心不全各 1 件であった。死亡に至った 3 例（死亡 2 例、突然死 1 例）について、申請者は以下のように説明した。

71 歳女性、本剤投与後 2 年目に入り症状が安定していたが、その後死亡した旨家族から連絡を受けた。死亡の原因、経過等について情報が得られなかったことより、担当医は本剤の服薬状況や因果関係について「不明」と判定した。

76 歳女性、本剤投与後 8 日目に自宅にて突然死した。担当医は、合併症である心疾患によるものと推察したが、心疾患については重症と認知しておらず、本剤との因果関係は「不明」と判定した。

80 歳女性、本剤投与後 217 日目に、発熱、急性腸炎にて他院へ転院するとともに、本剤を含む内服薬は全て投与を中止された。その後死亡したが、他院での死亡のため詳細は不明であり、担当医は本剤との因果関係を「不明」と判定した。

発現時期別（1 年以下、1 年超）の副作用発現率は、1 年超で 4.9%（22/446 例）であり、1 年以下での 15.2%（171/1127 例）と比べて低かった。1 年を超えた時期にのみ発現した副作用は、高脂血症、狭心症、うっ血性心不全、動脈閉塞性疾患、びらん性胃炎、湿疹、出血性膀胱炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少各 1 件であった。これらの副作用のうち、うっ血性心不全、動脈閉塞性疾患、出血性膀胱炎、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少以外は添付文書の使用上の注意に既に記載されている副作用であった。更に、発現時期別（3 ヶ月毎）で検討したところ、副作用発現率は

投与開始～3 ヶ月以下 11.1% (125/1127 例) から 1 年 9 ヶ月超 2 年以下 1.5% (5/327 例) まで経時的に減少した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、身長、体重、BMI、受診区分(入院・外来)、罹病期間、アレルギー歴の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、投与開始時の残尿量、合併症(全体、種類別)の有無、既往歴の有無、投与期間、1 日投与回数、投与開始時 1 日投与量、最大 1 日投与量、平均 1 日投与量、総投与量、投与の中止の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無が検討された。

その結果、合併症(その他(前立腺肥大症、認知機能障害及び心機能障害等の循環器疾患を除く))の有無、投与期間、総投与量、投与の中止の有無、アスピリン併用の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

その他(前立腺肥大症、認知機能障害、心機能障害等の循環器疾患を除く)の合併症の有無別の副作用発現率は、「有」の患者で 19.3% (100/519 例) であり、「無」の患者の 13.4% (81/604 例) に比べて高かった。主な合併症のうち副作用発現率が高かった合併症と副作用発現率は、逆流性食道炎 29.7% (11/37 例)、不眠症 26.9% (18/67 例)、前立腺癌 26.1% (6/23 例)、高尿酸血症 19.0% (4/21 例)、慢性胃炎 18.9% (7/37 例)、胃潰瘍 17.4% (4/23 例)、高脂血症 16.4% (18/110 例) であった。これらの合併症を有する症例において投与開始後 1 年超で認められた副作用は、出血性膀胱炎、動脈閉塞性疾患及びうっ血性心不全各 1 件を除きいずれも添付文書の使用上の注意に記載済みの副作用であった。出血性膀胱炎、動脈閉塞性疾患、うっ血性心不全はいずれも本剤継続中又は休薬にて回復・軽快した。また、各合併症において 5% 以上発現した副作用は、口内乾燥、便秘、残尿量増加、排尿困難及び嘔吐であり、嘔吐以外はいずれも抗コリン作用による副作用であると考えられた。これらの合併症例における高齢者の割合が 71.5% と高かったこと、及び「2-3-5 腎機能障害患者における安全性及び有効性」の項で前述したとおり、高齢者は血中濃度が上昇することが予想され、結果として抗コリン作用による副作用が多くなったことが発現率に有意差が生じた一因と考える。

投与期間別の副作用発現率は、1 ヶ月未満 33.5% (76/227 例)、1 ヶ月以上 3 ヶ月未満 20.0% (44/220 例)、3 ヶ月以上 6 ヶ月未満 16.2% (22/136 例)、6 ヶ月以上 1 年未満 13.7% (21/153 例)、1 年以上 1 年 6 ヶ月未満 8.6% (6/70 例)、1 年 6 ヶ月以上 2 年未満 3.4% (5/145 例)、2 年以上 0.6% (1/168 例) であり、投与期間が短いほど副作用発現率が高かった。また、総投与量別の副作用発現率は、900 mg 未満 24.3% (145/596 例)、900 mg 以上 1800 mg 未満 10.9% (15/137 例)、1800 mg 以上 3600 mg 未満 6.3% (11/175 例)、3600 mg 以上 1.9% (4/211 例) であり、総投与量が少ないほど副作用発現率が高かった。更に、投与の中止の有無別の副作用発現率は、「有」の患者で 18.3% (151/825 例) であり、「無」の患者の 10.6% (32/302 例) に比べて高かった。投与期間別、総投与量別及び投与の中止の有無別において、副作用発現率に有意差が認められた要因の一つとして、副作用により早期に投与中止となった症例が多く含まれていたことが考えられる。

アスピリン併用の有無別の副作用発現率は、「有」の患者で 30.0% (9/30 例) であり、「無」の患者の 15.9% (174/1097 例) に比べて高かった。アスピリン併用「有」の患者において 5% 以上発現した副作用は、排尿困難(残尿量増加を含む) 13.3% 及び尿閉 6.7% であった。合併症(その他)の有無と同様に、アスピリン併用「有」の患者における高齢者の割合が 96.7% と高かったことが副作用発現率に有意差が生じた一因と考える。また、残尿量増加 2 例及び尿閉 1 例は前立腺肥大症を合

併しており、これらの症例については、合併症も要因であると考ええる。

以上より、申請者は、本剤の長期使用実態下における安全性に関して特に問題となる新たな事項は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3-1-2 有効性

安全性解析対象症例 1127 例から 3 例（初回投与以降来院なし 2 例（有害事象あり）、適応外使用 1 例）を除外した 1124 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、本剤投与開始から 1 及び 2 年後（又は投与中止時）において使用成績調査と同様に評価された。有効性解析対象症例 1124 例のうち、有効性評価が「判定不能」とされた 179 例を除く症例での有効率は 84.8%（801/945 例）であった。また、投与開始からの期間別の有効率は、1 年以内（1 年以内の中止症例を含む）85.5%（825/965 例）、1 年超（1 年超 2 年以内での中止症例を含む）95.5%（385/403 例）であった。投与 2 年継続症例（701 日以降継続症例）での有効性解析対象症例 308 例のうち、有効性評価が「判定不能」とされた症例を除く症例における有効率は、それぞれ本剤投与開始から 1 年後で 96.1%（292/304 例）、2 年後で 97.0%（293/302 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、身長、体重、BMI、受診区分（入院、外来）、罹病期間、アレルギー歴の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、投与開始時の残尿量、合併症（全体、種類別）の有無、既往歴の有無、投与期間、1日投与回数、投与開始時1日投与量、最大1日投与量、平均1日投与量、併用薬剤の有無、併用療法の有無が検討され、性別、罹病期間、投与開始時の残尿量、投与期間、平均1日投与量により有効率に有意差が認められたが、投与期間を除いたいずれの要因においても約80%を超える有効率を示した。

男女別の有効率は、男性で80.2%（295/368例）であり、女性の87.7%（506/577例）に比べ低かった。詳細な要因は不明であるが、他の抗コリン薬でも、男性において有効率が低い結果が報告されており、男性の下部尿路症状には前立腺の変化をはじめとする様々な疾患や病態が関与していることが要因の一つと考える。

罹病期間別の有効率は、3ヵ月未満93.2%（69/74例）、3ヵ月以上1年未満90.3%（139/154例）、1年以上3年未満85.5%（189/221例）、3年以上84.7%（144/170例）であり、罹病期間が長い患者で有効率が低かった。罹病期間が長い患者では一般的に膀胱状態が悪化している症例が多いためと考える。

開始時残尿量別の有効率は、25 mL未満87.1%（484/556例）、25 mL以上50 mL未満78.4%（80/102例）、50 mL以上80.0%（28/35例）であり、開始時残尿量が多いほど有効率が低い傾向が認められた。要因は不明であるが、排尿筋過活動が進行すると排尿筋低活動へ進行する可能性がある旨の報告があることから（Resnick NM et al., JAMA. 257: 3076-3081, 1987）、長期の観察においてOABが進行し排尿筋低活動を併発又は排尿筋低活動に移行し病態が変化した可能性も考えられた。

投与期間別の有効率は、1ヵ月未満59.8%（70/117例）、1ヵ月以上3ヵ月未満77.4%（123/159例）、3ヵ月以上6ヵ月未満82.7%（105/127例）、6ヵ月以上1年未満85.8%（121/141例）、1年以上1年6ヵ月未満90.8%（59/65例）、1年6ヵ月以上2年未満94.0%（140/149例）、2年以上97.9%（183/187例）であり、投与期間が長い患者ほど有効率が高かった。投与期間の短い患者には、OAB症状の不変・悪化により投与中止となった症例が含まれることが、投与期間の短い患者の有効率が低い要因の一つと考える。

平均1日投与量別の有効率は、2.5 mg未満100% (14/14例)、2.5 mg 87.5% (63/72例)、2.5 mg超5 mg未満95.6% (65/68例)、5 mg 83.5% (536/642例)、5 mg超10 mg未満82.1% (78/95例)、10 mg 83.3% (45/54例)であり、平均1日投与量の多い患者で有効率が低い傾向が認められた。本剤は2.5 mg又は5 mgで効果不十分な場合に増量されることがあり、結果として投与量の多い症例の有効率が低くなったことが要因と考える。

投与開始時、投与3ヵ月後、6ヵ月後、1年後、1年6ヵ月後、2年後のOABSSの推移を検討したところ、OABSS各項目(頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁)及び総和のいずれについても投与開始時に比べ、各時点においてスコアの有意な改善が認められた。

以上より、申請者は、本剤の長期使用実態下における有効性に関して特に問題となる事項は認められなかったことから、新たな対応は不要と説明し、機構は、これを了承した。

3-2 特定使用成績調査(認知機能障害患者に対する調査)の概要

3-2-1 安全性

3-2-1-1 MMSEスコアへの影響

本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において「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剤の投与対象とはならない。」としていることから、本調査では、OABの症状を明確に認識できる「MMSEスコア24点以上」が症例登録条件とされた。また、認知機能障害の自然経過による悪化も想定されるため、本剤の認知機能への影響を検出できる観察期間として12週間が設定された。収集された111例から5例(初回投与以降来院なし3例(有害事象なし)、登録期間外1例、有害事象の有無が不明確1例)を除外した106例が安全性解析対象症例とされた。投与開始時、投与4週後、8週後及び12週後のMMSEスコアの平均値±標準偏差は26.1±1.9、26.5±2.3、26.4±2.5及び26.5±2.5であり、MMSEスコアの低下は認められなかった。また、各観察ポイントにおける投与開始時からのMMSEスコアの変化量について、いずれの観察ポイントにおいてもMMSEの有意な低下は認められなかった。更に年齢別、認知機能障害の種類別、投与開始時のMMSE別及びドネペジル塩酸塩併用の有無別のMMSEスコア及びその変化量を確認したところ、いずれの項目においても、各部分集団でMMSEの有意な低下は認められなかった。

3-2-1-2 副作用

安全性解析対象症例106例における副作用発現率は11.3%(12/106例)であった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「胃腸障害」5.7%(6例)、「臨床検査」3.8%(4例)、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各0.9%(各1例)であった。また、主な副作用は、口内乾燥3件、白血球数減少2件、高カリウム血症、高脂血症、認知症、腹部膨満、消化不良、悪心、全身性そう痒症、血中CPK増加、血中乳酸脱水素酵素(以下、「LDH」)増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少及びMMSE異常各1件であった。安全性解析除外症例に有害事象は認められなかった。

本調査で発現した主な副作用のうち、血中LDH増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少は添付文書の使用上の注意から予測出来ない副作用であり、重篤な副作用は1例3件(高カリウム血症、高脂血症、血中LDH増加)であった。本症例は、認知機能障害(アルツハ

イマー型認知症) 以外に、不眠症、高血圧症、高脂血症、うつ病を合併し、発現した高カリウム血症、高脂血症、血中 LDH 増加の 3 事象はいずれも本剤投与開始 36 日後の臨床検査より判明し、かかりつけの医師 (内科) により全て重篤と判断された。いずれの事象も転帰は不明であったが、本調査の担当医師 (精神科) は主な要因として「原疾患・合併症」を挙げた。ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少についても、血中 LDH 増加同様に、いずれも本剤との関連性が疑われておらず、集積件数も少ないことから、申請者は新たな対応は不要と判断した。

3-1-1-3 認知機能に関する副作用

安全性解析対象症例 106 例のうち、3 例 (2.8%) に 3 件の認知機能の悪化 (MMSE 異常、認知症及び認知障害各 1 件) が認められたが、いずれも非重篤であった。このうち担当医により 2 例 2 件 (認知症及び MMSE 異常各 1 件) が副作用と判定された。これらの認知機能に関する副作用の発現後も本剤の投与は継続され、当該副作用は回復した。本剤による認知機能の悪化については、添付文書において使用上の注意の「慎重投与」の項に「認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。]」と記載し、注意喚起を行っている。

3-2-2 有効性

安全性解析対象症例 106 例から有効性評価が不明確 19 例を除外した 87 例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例における投与開始時及び投与 12 週後の OABSS スコアの合計 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 8.3 ± 3.1 及び 5.2 ± 2.9 であり、投与開始時に比べて投与 12 週後で有意な改善がみられた。また、OABSS 各項目 (頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁) のいずれについても、投与開始時に比べて投与 12 週後で有意な改善がみられた。

以上より、申請者は、本剤の認知機能への影響について、特段の問題はなく、新たな安全確保措置は不要と考えるが、認知機能に関する副作用と判定された事象が 2 例 2 件認められていることから今後も継続して現行の添付文書に従った適正使用の推進に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-3 特定使用成績調査 (QOL に関する調査) の概要

3-3-1 安全性

収集された 1158 例から初回投与以降来院なし (有害事象なし) 174 例、登録違反 13 例、OAB 診断での除外疾患の合併 6 例、有害事象の有無が不明 1 例の計 191 例 (重複あり) を除外した 967 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は、11.5% (111/967 例) であった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「胃腸障害」8.2% (79 例) であった。また、主な副作用は、口内乾燥 54 件、便秘 28 件であり、いずれも添付文書の使用上の注意から予測できる副作用であった。添付文書の使用上の注意から予測できない副作用は、振戦、光視症及び異物感各 1 件であった。なお、安全性解析除外症例において、副作用が 1 件 (心窩部不快感) 発現したが、既知非重篤 (転帰は不明) の事象であった。申請者は以下のように説明した。使用上の注意から予測できない副作用のうち、振戦の症例は、高血圧を合併し、本剤投与開始 5 日目に振戦が発現し、本薬投与中止後 5 日目に回復していることから、本剤投与による可能性が高い

が、振戦が左手のみの発現であること及び持続性か否か等事象の詳細が不明であり、本剤以外の要因の可能性も否定できないと考える。光視症の症例は、うつ病を合併し、本剤投与開始 5 日目に光視症が発現し、本剤のみ投与中止後 4 日目に回復しており、本剤による可能性が高いと考える。異物感の症例は、シェーグレン病及び線維筋痛症を合併し、本剤投与後 6 日目に異物感を発現、本剤投与中止後軽快しており、関連性は否定できないが、軽快まで 3 週間を要していることから、患者素因（合併症による唾液分泌減少）による影響も考える。振戦については、本剤との関連性が評価困難な症例がほとんどであること、光視症、異物感については、いずれも集積件数が少ないことから、現時点で安全対策の必要性はないと考える。

3-3-2 有効性

安全性解析対象症例 967 例から 298 例（有効性評価が不明確 297 例、初回投与以降来院なし 1 例（有害事象あり））を除外した 669 例が有効性解析対象（1）症例とされた。有効性解析対象（1）症例 669 例のうち、①「本剤観察期間中に 1 日 5 mg 未満、1 日 10 mg 超又は 1 日投与回数 1 回以外の投与経験がない症例」、②「12 週間投与継続症例」、及び③「OAB の適応を有する、又は OAB 症状に影響を与えることが想定される薬剤が併用されない症例」の①～③の条件を全て満たす症例 482 例が有効性解析対象（2）症例とされた。有効性解析対象（1）及び（2）症例における OAB-q サブスケール、OABSS、排尿の症状に関する満足度スコア（以下、「満足度スコア」）の推移及び変化量はそれぞれ表 1 及び 2 のとおりであり、申請者は以下のように説明した。

表 1 有効性解析対象（1）症例における OAB-q サブスケール、OABSS、満足度スコア

		投与開始時	投与 12 週後 (又は中止時)	変化量
OAB-q サブスケ ール	困った程度	51.9±22.7 (669)	22.0±19.0 (669)	-29.9±22.8 (669)
	対処	58.0±25.0 (669)	78.1±21.7 (665)	20.1±22.6 (665)
	心配	60.7±22.7 (669)	83.8±18.9 (666)	23.0±21.4 (666)
	睡眠	62.1±24.7 (669)	79.3±19.2 (666)	17.2±20.7 (666)
	社会的活動	80.4±20.5 (669)	90.2±14.6 (665)	9.7±16.9 (665)
	HRQL 総スコア	64.1±19.7 (669)	82.3±16.9 (665)	18.2±17.6 (665)
OABSS 総スコア		9.1±2.7 (669)	4.7±3.1 (669)	-4.4±2.9 (669)
満足度スコア		5.2±0.9 (669)	2.7±1.6 (666)	-2.4±1.7 (666)

平均値±標準偏差（例数）

表 2 有効性解析対象（2）症例における OAB-q サブスケール、OABSS、満足度スコア

		投与開始時	投与 12 週後 (又は中止時)	変化量
OAB-q サブスケ ール	困った程度	51.8±21.5 (482)	22.2±17.7 (482)	-29.5±22.2 (482)
	対処	57.9±24.1 (482)	77.3±21.6 (482)	19.4±22.5 (482)
	心配	61.3±22.1 (482)	83.5±17.9 (482)	22.2±20.8 (482)
	睡眠	62.9±23.8 (482)	79.1±17.9 (482)	16.2±19.5 (482)
	社会的活動	80.7±20.0 (482)	89.7±14.8 (482)	9.0±16.7 (482)
	HRQL 総スコア	64.4±18.8 (482)	81.9±16.4 (482)	17.5±17.0 (482)
OABSS 総スコア		9.0±2.6 (482)	4.8±3.0 (482)	-4.2±2.9 (482)
満足度スコア		5.1±0.9 (482)	2.7±1.5 (480)	-2.4±1.7 (480)

平均値±標準偏差（例数）

OAB-q は OAB の症状・QOL 質問票で、「(症状で) 患者の困った程度」を測定する 8 項目と「患者の QOL が症状によって影響を受けている頻度」を測定する 25 項目の計 33 項で構成される。それぞれの項目について 6 段階 (1~6) で評価され、因子毎の合計スコアから 0~100 点に換算し QOL を評価した。「(症状で) 患者の困った程度」を測定する 8 項目は「困った程度」としてサブスケールスコアを算出し、「患者の QOL が症状によって影響を受けている頻度」を測定する 25 項目は、「対処」、「心配」、「睡眠」、「社会的活動」の 4 因子に分けて「まったくなかった (1 点)」~「いつもあった (6 点)」の 6 段階で評価され、各因子のサブスケールスコアを算出し、更に 4 因子の算出スコアより「健康関連 QOL (HRQL) 総スコア」を算出して評価された。いずれのサブスケールスコアも投与開始時と比較して有意に改善し、その変化量は、「社会的活動」を除き、最小重要差として推奨される 10 ポイントを越えて改善した。

満足度スコアは、国際前立腺症状スコア (以下、「IPSS」) の QOL に関する 1 項目の質問を一部改編したもので、排尿の症状の満足度について「とても満足 (0 点)」~「とてもいやだ (6 点)」の 7 段階で評価された。投与開始時と比較して有意に改善した。

また、年齢別、OAB 重症度別、OAB 症状別 (昼間頻尿症状、夜間頻尿症状、切迫性尿失禁症状 (DRY (尿失禁なし) /WET (尿失禁あり))、OABSS 総スコア改善/非改善別に、OAB-q、OABSS、満足度スコアの推移及び変化量が検討された。

年齢別では、有効性解析対象 (2) 症例の 80 歳以上の症例における OAB-q の 2 項目 (16 及び 31) を除いて、いずれの年齢層においても OAB-q、OABSS、満足度スコアが有意に改善した。

OAB 重症度別では、軽症の患者における OAB-q の 2 項目 (16 及び 31) 及び OABSS (夜間頻尿、有効性解析対象 (2) 症例のみ) を除いて、いずれの重症度においても OAB-q、OABSS、満足度スコアが有意に改善した。

昼間頻尿の有無別では、「無」の患者の OAB-q の 8 項目 (10、18、21、26、27、28、31、33 (10、18、21、26 は有効性解析対象 (2) 症例のみ)) を除いて、いずれの層においても OAB-q、OABSS、満足度スコアの変化量が有意に改善した。

夜間頻尿の有無別では、「無」の患者の OAB-q の 10 項目 (5、6、15、16、17、20、24、28、30、31 (15、20 は有効性解析対象 (2) 症例のみ)) 及び OABSS (夜間頻尿) を除いて、いずれの層においても OAB-q、OABSS、満足度スコアの変化量が有意に改善した。

切迫性尿失禁症状別では、「DRY」の OAB-q の 2 項目 (16 及び 31) を除いて、いずれの層においても OAB-q、OABSS、満足度スコアの変化量が有意に改善した。

OABSS 総スコア改善群/非改善別では、「非改善」の OABSS (昼間頻尿、切迫性尿失禁) 及び OAB-q の 3 項目 (16、28、31、有効性解析対象 (2) 症例のみ) を除きいずれの層においても OAB-q、OABSS、満足度スコアの変化量が有意に改善した。

有意な改善が認められなかった OAB-q の項目の多くは、症状が「ない」ことによりスコアがもともと低い項目であり変化量が小さかったことが要因の一つと考える。また、QOL に影響を与える因子について、年齢、OAB 罹病期間、投与開始時の OABSS (4 項目) 及び OABSS 変化量 (4 項目) のうち、夜間頻尿の OABSS 変化量及び切迫性尿失禁の OABSS 変化量が OAB-q の多くの項目に影響を与える因子であることが示唆され、特にこれらの症状を抑えることが QOL 改善に大きく寄与する可能性があると考えられる。

以上より、申請者は、本調査の結果から新たな対応が必要な特段の問題となる事項は認められないと判断したと説明し、機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

タムスロシン塩酸塩 0.2 mg で治療中の前立腺肥大症患者の OAB 症状に対して、本剤 2.5 mg 又は 5.0 mg を併用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て、プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施された。試験期間は、観察期 2 週間（単盲検）、治療期 12 週間（二重盲検）の計 14 週間とされた。観察期は、タムスロシン塩酸塩 0.2 mg のみ投与し、治療期では、タムスロシン塩酸塩 0.2 mg にプラセボを追加した群（以下、「タムスロシン群」）又は、タムスロシン塩酸塩 0.2 mg と本剤 2.5 mg を併用した群（以下、「2.5 mg 群」）、タムスロシン塩酸塩 0.2 mg と本剤 5.0 mg を併用した群（以下、「5.0 mg 群」）の 3 群に割り付けるデザインとされた。

4-1 安全性

収集された 638 例から治療期用試験薬未服用 1 例を除外した 637 例が安全性解析対象症例とされた。タムスロシン群、2.5 mg 群及び 5.0 mg 群における副作用発現率は、それぞれ 15.0% (32/214 例)、24.3% (51/210 例) 及び 34.7% (74/213 例) であり、本剤の併用により副作用発現率は上昇する傾向が認められたが、承認時までの臨床試験における副作用発現率 45.5% (577/1267 例) と比較して高くなかった。申請者は以下のように説明した。タムスロシン群と比較して本剤併用投与群において発現率の高かった副作用のほとんどは既知の副作用であった。未知の副作用としては、尿中血陽性（タムスロシン群 0%、2.5 mg 群 0%、5.0 mg 群 0.9%、以下同順）、嚥下障害、排尿異常（尿勢低下）、頻尿及び皮下出血（0%、0%、0.5%）、間質性肺疾患（0%、0.5%、0%）であり、間質性肺疾患のみ重篤であった。未知副作用には、発現頻度が高いものはなかった。以上より、本試験で認められた副作用において新たな安全性の懸念はないと考え、新たな対応は必要ないと判断した。

4-2 有効性

安全性解析対象症例 637 例から有効性評価の記載が全くない 2 例を除外し、有効性評価が 1 項目でも測定された症例 635 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の主要評価項目は、24 時間あたりの尿意切迫感の平均回数の変化量（最終表示のベースラインからの変化量）とされ、投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて解析された。24 時間あたりの尿意切迫感の平均回数の変化量（最終評価時のベースラインからの変化量）の調整済み平均値 [95%信頼区間] は、タムスロシン群、2.5 mg 群及び 5.0 mg 群で、それぞれ -1.9 [-2.2, -1.6]、-2.2 [-2.5, -1.9] 及び -2.4 [-2.7, -2.1] 回であった。5.0 mg 群では、タムスロシン群と比較してベースラインからの減少量は有意に大きく、調整済み平均値の差 [95%信頼区間] は -0.4 [-0.9, -0.0] 回であり、タムスロシン単独投与に対する本剤 5 mg 併用の優越性が示された。タムスロシン群と 2.5 mg 群の間に有意差は認められなかった。

副次評価項目として、24 時間あたりの平均排尿回数（以下、「平均排尿回数」）、平均夜間排尿回数、平均昼間排尿回数、24 時間あたりの平均尿失禁回数（以下、「平均尿失禁回数」）及び 24 時間

あたりの平均切迫性尿失禁回数（以下、「平均切迫性尿失禁回数」、IPSS によるスコア（総合計点数、蓄尿症状点数、排尿症状点数及び各項目の点数）、IPSS-QOL によるスコア、OABSS の合計スコア並びに各項目のベースラインからの変化量が検討された。

平均排尿回数、平均夜間排尿回数、平均昼間排尿回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数、IPSS、IPSS-QOL によるスコア、OABSS の合計スコア並びに各項目のいずれの評価項目も、全ての投与群で本剤投与 4 週時から 12 週時まで改善していた。

平均排尿回数及び平均昼間排尿回数の最終評価時のベースラインからの変化量は、表 3 のとおりである。2.5 mg 群及び 5.0 mg 群ともにタムスロシン群と比較してベースラインからの減少量は有意に大きかった。

表 3 平均排尿回数及び平均昼間排尿回数の最終評価時におけるベースラインからの変化量

項目	タムスロシン群	2.5 mg 群	5.0 mg 群
平均排尿回数	-0.2 [-0.5, 0.1] (209)	-1.3 [-1.6, -1.0] (210)	-1.1 [-1.3, -0.8] (208)
平均昼間排尿回数	-0.1 [-0.3, 0.2] (209)	-1.1 [-1.3, -0.8] (209)	-0.9 [-1.1, -0.6] (207)

調整済み平均値 [95%信頼区間] (例数)

平均夜間排尿回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の最終評価時のベースラインからの変化量では、2.5 mg 群及び 5.0 mg 群ともにタムスロシン群との間に有意差は認められなかった。平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数では、ベースラインが 0 でない被験者を解析対象としたため、解析対象被験者数が他の項目と比較して少なかった。

IPSS 及び IPSS-QOL の最終評価時のベースラインからの変化量は表 4 のとおりである。IPSS のうち蓄尿症状点数の最終評価時のベースラインからの変化量では、2.5 mg 群及び 5.0 mg 群ともにタムスロシン群と比較して大きな改善が認められた。

表 4 IPSS 及び IPSS-QOL の最終評価時におけるベースラインからの変化量

項目	タムスロシン群 (n=212)	2.5 mg 群 (n=210)	5.0 mg 群 (n=213)
IPSS の総合計点数	-3.1 [-3.7, -2.5]	-3.5 [-4.1, -2.9]	-3.1 [-3.7, -2.5]
IPSS の蓄尿症状点数	-1.8 [-2.1, -1.5]	-2.3 [-2.6, -2.0]	-2.4 [-2.7, -2.1]
IPSS の排尿症状点数	-0.9 [-1.2, -0.6]	-0.9 [-1.2, -0.6]	-0.4 [-0.8, -0.1]
IPSS-QOL によるスコア	-1.0 [-1.1, -0.8]	-1.1 [-1.3, -0.9]	-1.1 [-1.3, -1.0]

調整済み平均値 [95%信頼区間]

OABSS 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量は、表 5 のとおりであり、2.5 mg 群及び 5.0 mg 群ともにタムスロシン群より大きな改善が認められた。

表 5 OABSS 合計スコアの最終評価時におけるベースラインからの変化量

項目	タムスロシン群 (n=212)	2.5 mg 群 (n=210)	5.0 mg 群 (n=213)
OABSS の合計スコア	-2.3 [-2.7, -2.0]	-3.2 [-3.5, -2.9]	-3.1 [-3.5, -2.8]

調整済み平均値 [95%信頼区間]

24 時間あたりの尿意切迫感の平均回数の変化量（最終評価時のベースラインからの変化量）について、年齢別、前立腺容積別、タムスロシン塩酸塩の投与期間別及び前立腺特異抗原別に部

分集団解析を行ったところ、2.5 mg 群及び 5.0 mg 群とタムスロシン群との調整済み平均値の差は、65 歳未満の非高齢者（2.5 mg 群：-0.09 回、5.0 mg 群：-0.03 回）と比較して 65 歳以上の高齢者（2.5 mg 群：-0.3 回、5.0 mg 群：-0.5 回）で大きかった。申請者は、この要因について以下のように説明した。高齢者は非高齢者と比較してベースラインの尿意切迫感回数が高く（65 歳未満のタムスロシン群、2.5 mg 群、5.0 mg 群はそれぞれ 3.6、3.7、4.1 回、65 歳以上ではそれぞれ 4.0、4.2、4.3 回）、改善する余地が大きかったこと、及び 65 歳未満のタムスロシン群の尿意切迫感の変化量が大きかった（-2.2 回）ことが理由として考えられる。本試験の尿意切迫感の評価では高齢者の方でより有効性が高いことが示唆されたものの、排尿回数の結果は高齢者と非高齢者で同様であったことや、これまでの臨床試験及び使用成績調査の結果を総合的に検討すると、非高齢者に有効性が期待されないとは言えず、新たな対応等は必要ないと考える。その他の被験者背景項目では、いずれの部分集団間にも明確な傾向はみられなかった。

以上より、申請者は、タムスロシン塩酸塩で治療中の患者に対する本剤の併用投与における安全性及び有効性に特に大きな問題はないと説明し、機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された副作用は、440 例 561 件（使用成績調査 24 例 29 件、特定使用成績調査 15 例 19 件、製造販売後臨床試験 6 例 6 件、治験¹⁾ 1 例 1 件、自発報告 394 例 506 件）であった。

再審査期間中に収集された添付文書の使用上の注意から予測できない副作用は 1086 例 1259 件であり、このうち重篤な副作用は 275 例 351 件であった。5 件以上発現した重篤な副作用は、眼圧上昇 11 件、認知症及び間質性肺疾患各 10 件、口内乾燥、心不全及び横紋筋融解症各 7 件、便秘 6 件、腎盂腎炎、高カリウム血症、意識消失、狭心症、心房細動、嘔吐及び筋力低下各 5 件であった。転帰死亡の症例は 9 例 10 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

92 歳・女性、本剤投与開始 8 週間後に完全房室ブロックが発現し死亡した。本剤投与後に発現したことから本剤との関連性を否定できないが、本剤投与前後の心機能に関するデータはなく、情報不足のため評価困難な症例であった。また、超高齢であることから患者素因の影響も考えられた。

96 歳・女性、神経因性膀胱、2 型糖尿病、慢性心不全、慢性腎臓病、高血圧症、高コレステロール血症、便秘症及び脳梗塞後遺症を合併し、本剤投与開始約 3 ヶ月後に房室ブロック及び高度徐脈が発現し、本剤投与を中止したがその 12 日後に死亡した。本剤投与後に発現したことから本剤との関連性を否定できないが、本剤投与前より心不全等を合併しており、患者素因や併用薬の影響も考えられた。

上記いずれの症例も超高齢の患者に発現した事象であり、患者素因によるものと考えられるものの、詳細な情報が不足しており、評価困難な症例であった。なお、房室ブロック等については、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項において既に注意喚起を行っている。

86 歳・男性、前立腺肥大症、不整脈、内径動脈閉塞を合併し、本剤投与開始 1 ヶ月後に嘔吐物

¹⁾ 他剤の治験において本剤が併用された例

を詰まらせ死亡した。発現前及び発現時の状況、患者背景等の情報が得られず、評価困難な症例であった。

72歳・女性、腹圧性尿失禁、高血圧症、脊椎すべり症、脳動脈瘤を合併する子宮脱手術後の症例であり、本剤投与開始約1年半後に死亡した。死因や死に至るまでの経緯等詳細な情報が不足していることから、評価困難な症例であった。

80歳・女性、高血圧症、気管支喘息、腰痛症を合併し、本剤投与開始の翌年に死亡した。死亡時に治療が行われていた医療機関にて調査ができず、死因を含む事象の詳細及び死亡に至った詳細な経緯等の情報が不足していることから、評価困難な症例であった。

89歳・女性、高血圧性心疾患（硝酸イソソルビド服用中）、アルツハイマー型認知症、腎機能障害を合併し、本剤投与開始2ヵ月後に突然死した。担当医師は本剤との因果関係は不明としたが、合併症や高齢等の患者素因によるものと考えられた。

76歳・女性、高血圧、骨粗鬆症、逆流性食道炎、狭心症、皮膚掻痒症、不整脈を合併し、本剤投与開始7日後に突然死した。合併症の心疾患が死因である可能性が大きいものの、死因が特定されず、経緯等の詳細な情報が不足していることから、評価困難な症例であった。

90歳・男性、心不全、逆流性食道炎、変形性腰痛症を合併し、本剤投与開始8日後に心不全の悪化が発現し、さらに20日後に死亡した。本剤投与後に心不全の悪化が発現していることから関連性は否定できないが、詳細な情報が不足していることから評価困難であった。また、原疾患や高齢等の患者素因による影響も考えられた。

50歳・女性、胃癌、糖尿病を合併し、本剤投与開始1ヵ月後に胃癌の悪化が発現し、その1ヵ月後に本剤投与を中止したが、さらに約3ヵ月後に死亡した。胃癌患者であり、癌の自然進行の可能性も考えられるが、詳細な情報が不足していることから評価困難な症例であった。

添付文書の使用上の注意から予測できない重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

緑内障関連の副作用は、眼圧上昇11件、緑内障4件、閉塞隅角緑内障1件の計16件であった。眼圧上昇の1件は、本剤投与中に発現し、投与中止により回復していることから、本剤との関連性が考えられた。その他の症例は、原疾患、合併症等の患者素因、併用薬等の交絡因子の影響が考えられる症例や情報不足により本剤との関連性が評価困難な症例等であった。緑内障については、平成23年8月の企業中核安全性情報（以下、「CCDS」）改訂に伴い添付文書への追記について検討したが、根拠となる症例が少ないことから追記不要との判断に至った。その後、新たな知見を入手しておらず、現時点で安全対策を講じる必要はないと判断したが、今後も同様の事象の発現に注視し、必要に応じて安全対策を検討する。

認知症関連の副作用は、認知症10件、認知障害3件、記憶障害2件の計15件であった。このうち3件は、本剤投与後に発現し、中止により回復したことから本剤との関連性が疑われた。この他は原疾患や合併症の影響が疑われる症例や情報不足により評価困難な症例等であった。本剤による認知機能の悪化については、添付文書において使用上の注意の「慎重投与」の項で「認知症又は認知機能障害のある患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕」、「その他の副作用」の項で「認知機能障害」と記載し、注意喚起を行っていることから、現時点で追加の安全対策の必要性はないと考える。

間質性肺疾患関連の副作用は、間質性肺疾患10件、肺障害2件、器質化肺炎及び肺線維症各1

件の計 14 件であった。いずれも原疾患、合併症等の患者素因、併用薬等の交絡因子の影響が考えられる症例、又は情報不足により本剤との関連性が評価困難な症例であり、現時点で安全対策の必要性はないと考える。

心不全関連の副作用は、心不全 7 件、うっ血性心不全 1 件の計 8 件（転帰死亡の 1 件（心不全）を含む）であった。いずれの症例も高齢であり、原疾患に高血圧や心疾患を有していることから、患者素因の影響が考えられる症例であり、本剤との関連性は低いと判断し、現時点で安全対策の必要性はないと考える。

横紋筋融解症関連の副作用は、横紋筋融解症 7 件、筋力低下 5 件の計 12 件であった。横紋筋融解症 7 件のうち、本剤投与中に発現し本剤との関連性は否定できないが併用薬の影響も考えられる症例が 2 件、外傷、脱水、低カリウム血症や手術後感染等の患者素因によると考えられる症例が 3 件、情報不足のため本剤との関連性が評価困難な症例が 1 件あった。この他は本剤中止から約 3 ヶ月後に発現しており、本剤との関連性は低いと考えられた症例であり、現時点で注意喚起等の新たな対応が必要と判断する十分な根拠はないと考える。筋力低下については、本剤投与中に発現し、投与中止後に回復していることから本剤との関連性が高いと考えられる症例が 1 件、原疾患、年齢等の患者素因、併用薬等の交絡因子の影響の可能性が否定できない症例が 4 件あった。筋力低下については、添付文書において使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載済みであることから、現時点で追加の安全対策の必要性はないと考える。

腎盂腎炎は 6 件（急性腎盂腎炎 1 件を含む）であった。偶発的な尿路感染による可能性も考えられるものの、本剤のみ投与で発現したことから本剤との関連性が高い症例、偶発的な尿路感染の可能性が高い症例、及び患者素因の可能性が考えられる症例が各 1 件あった。この他は本剤投与後に発現しているが、抗生剤により速やかに改善していることから本剤との関連性は低いと考えられる症例が 1 件、情報不足により本剤との関連性が評価困難な症例が 2 件であり、現段階では注意喚起等の新たな対応等が必要であると判断する十分な根拠はないと考える。

意識障害関連の副作用は、意識消失 5 件、意識変容状態 2 件、意識レベルの低下及び失神各 1 件の計 9 件であった。本剤との関連性は否定できないが、過量投与の影響が考えられる症例が 2 件、患者素因や併用薬等の交絡因子の影響が考えられる症例が 4 件、情報不足等により本剤との関連性が評価困難な症例が 3 件であり、現時点で安全対策の必要性はないと考える。

以上より、現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと判断したが、報告件数や本剤以外の要因を勘案すると、本剤との因果関係を評価する上では、さらに情報の収集が必要であると考え、上記以外の副作用も含め、今後とも情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意することとする。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用が 14 例 15 件報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

メペンゾラート臭化物との併用により残尿量が増加した症例、メペンゾラート臭化物との併用により倦怠感、筋力低下、頭痛が発現した症例、パロキセチン塩酸塩水和物との併用によりうつ病が悪化した症例、チメピジウム臭化物水和物との併用により食欲減退が発現した症例、オキシ

ブチニン塩酸塩及びフラボキサート塩酸塩との併用によりイレウス、尿閉が発現した症例、麻酔薬との併用により知覚過敏、麻酔合併症が発現した症例、ゾニサミドとの併用により痙攣、口唇のひび割れ、ゾニサミドの血中濃度増加が発現した症例、酸化マグネシウムとの併用により下痢が発現した症例、ゾルピデム酒石酸塩との併用により複視が発現した症例、ベラパミル塩酸塩との併用により徐脈性心房細動が発現した症例、ミラベグロンとの併用により尿閉が発現した症例、クレンブテロール塩酸塩との併用によりトルサード ド ポアント、洞不全症候群が発現した症例、セレコキシブとの併用により疼痛が発現した症例、及びドネペジル塩酸塩との併用により心室性頻脈、心電図 QT 延長が発現した症例の各 1 例であった。

抗コリン剤（メペンゾラート臭化物、チメピジウム臭化物、オキシブチニン塩酸塩）との併用例 4 例については、添付文書において使用上の注意の「相互作用・併用注意」の項にて既に注意喚起を行っており新たな安全対策の必要性はない。パロキセチン塩酸塩水和物は抗コリン作用を有していることが知られており、抗コリン剤との薬物相互作用については、添付文書において使用上の注意の「相互作用・併用注意」の項にて既に注意喚起を行っていることから、新たな安全対策の必要性はない。その他の症例に関しては、いずれも累計報告件数が少なく、また相互作用の有無が明確ではなく、本剤との関連性が明確な症例がないことから、現時点では新たな安全対策の必要性はないと考える。本剤との因果関係を評価する上においては更なる情報収集が必要であると思われるため、今後も同様の症例の報告に留意する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 26 年 4 月時点で 85 カ国にて承認され、78 カ国で販売されている。再審査期間中に、国内では緊急安全性情報の配布等の安全性に関する重大な措置はとられなかったが、海外における措置に関する機構への報告は 6 件であった。申請者は、これらの報告について、以下のように説明した。

1 件は、米国添付文書の「Adverse Reactions Post-Marketing Surveillance」の項に QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する注意喚起が追記されたという報告であった。国内においては本剤と関連性が明確な当該事象の報告はなく、本措置報告当時においては新たな対応の必要性はないと判断した。しかしながら、その後国内においても「QT 延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、徐脈（高度なものを含む）」の副作用報告がみられたことから、平成 22 年 9 月に添付文書の「重大な副作用」の項に「QT 延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈：QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈（いずれも頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を記載し注意喚起を行っている。

1 件は、欧州規制当局からの指示により欧州 SPC（Summary of Product Characteristics）の「Undesirable effects」の項に「錯乱状態、多形紅斑、QT 延長、トルサード ド ポアント」が追記されたという報告であった。QT 延長及びトルサード ド ポアントについては、前述のとおり、国内においても平成 22 年 9 月に添付文書改訂を実施し注意喚起を行っている。錯乱状態及び多形紅斑については、本措置報告以降に、本剤との関連性が否定できない副作用報告がみられたことから、錯乱状態については平成 23 年 2 月に「せん妄」として CCDS に追記され、多形紅斑について

は平成 23 年 6 月に CCDS に追記された。国内においても平成 23 年 11 月に添付文書の「重大な副作用」の項に「幻覚・せん妄」、「その他の副作用」の項に「多形紅斑」を記載し注意喚起を行っている。

1 件は、米国添付文書の「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「血管浮腫」が追記されたという報告であった。平成 22 年 4 月に「血管浮腫」が CCDS に追記され、国内においても平成 22 年 9 月に添付文書の「その他の副作用」の項に「血管浮腫」を追記した。

1 件は、米国添付文書の「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「アナフィラキシー反応」、「Post-Marketing Experience」の項に「アナフィラキシー反応」及び「皮膚反応」（剥離性皮膚炎、多形性紅斑）が追記され、また、カナダの添付文書の「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「血管浮腫、アナフィラキシー反応、QT 延長、トルサード ド ポアント」が追記され、「Post-Marketing Adverse Drug Reactions」の項に事象名（「トルサード ド ポアント、ショック・アナフィラキシー様症状、QT 延長、血管浮腫、剥離性皮膚炎、多形紅斑等」）が追記されたという報告であった。米国での改訂内容は既に平成 23 年 6 月に CCDS に追記済みであり、国内においても添付文書に記載されている内容の範囲内と考えられたことから新たな対応の必要性はないと判断した。カナダでの改訂内容は、緑内障を除いて、国内添付文書に記載済みの事象であり、本措置報告当時においては更なる安全対策を講じる必要はないと判断した。緑内障については、「5. 副作用及び感染症」の項で前述のとおり追記の検討を行ったが、追記不要と判断した。その後、新たな知見を入手しておらず、現時点で安全対策を講じる必要はないと判断したが、今後も同様の事象の発現に注視し、必要な安全対策を検討していく。

1 件は、タイの添付文書、「Effects on ability to drive and use machines」の項に、傾眠及び疲労による注意喚起が追記されたという報告であった。自動車運転中の傾眠の報告があることから、添付文書の改訂が必要と判断され、平成 24 年 4 月に CCDS へ追記され、国内においては平成 25 年 8 月に添付文書の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に自動車の運転等に関する注意が追記された。

1 件は、米国添付文書の「Post-Marketing Experience」の項に「緑内障」及び「イレウス」が追記されたという報告であった。イレウスについては、国内添付文書の「重大な副作用」の項に「麻痺性イレウス：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載し、注意喚起していることから新たな対応の必要性はないと判断した。また、緑内障については、前述のとおり現時点で新たな対応は不要と判断した。今後も同様の事象の発現に注視し、必要な安全対策を検討していく。

機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に安全性に関する研究報告 1 報が機構に報告された。幼若マウス（生後 10 日）に 12 週間の反復投与を行った結果、生後 16～41 日に陰性対照及び本剤 10 mg/kg/日群と比較し、本剤 30、60 mg/kg/日群で用量依存的な死亡率の上昇が確認された。生後 41 日以降では死亡は確認されず、60 mg/kg/日を 12 週間投与してもいずれの臓器系の発達にも影響を及ぼさなかった。生後 21 日に投与を開始した幼若動物による試験においては、用量依存性の死亡率の上昇は認められな

かった。以上の研究結果から、幼若マウスでは曝露量が高く、感受性が上昇しており、2歳児でCYP酵素系が成熟することを踏まえると、2歳未満の小児への本剤の投与は推奨できないと考えられた。申請者は、本研究報告の内容については、現行添付文書の「小児等への投与」の項において「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)」と記載し、本剤の小児へ使用を推奨していないことから、現時点で更なる安全対策を講じる必要はないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上