

再審査報告書

令和2年11月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ネオキシテープ 73.5 mg
有 効 成 分 名	オキシブチニン塩酸塩
申 請 者 名	久光製薬株式会社
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。
承 認 年 月 日	平成25年3月25日
再 審 査 期 間	6年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ネオキシテープ 73.5 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書¹⁾において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 適用部位皮膚炎、適用部位紅斑 - 抗コリン作用に基づく有害事象（口内乾燥、便秘、排尿困難、霧視、麻痺性イレウス、尿閉） - 血小板減少	該当なし	- 不整脈のある患者、うっ血性心不全の患者、甲状腺機能亢進症の患者、潰瘍性大腸炎の患者、認知症又は認知機能障害のある患者、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、重篤な肝障害又は腎障害のある患者、α_1遮断薬を併用している患者 - 長期使用における安全性 - 本剤から他剤への切り替え理由及び切り替え前後の安全性
有効性に関する検討事項		
実臨床での使用方法における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査	特定使用成績調査	- 医療関係者向け資料の作成及び提供 - 患者向け資料の作成及び提供 - 薬袋へ貼付部位変更を説明するイラストの挿入を行うことによる啓蒙

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤の - 長期使用（104 週）実態下での有害事象発現状況 12 週間の観察期間において、臨床試験で示された本剤の有効性の再現性を確認する。
安全性検討事項	- 適用部位皮膚炎、適用部位紅斑 - 抗コリン作用に基づく有害事象（口内乾燥、便秘、排尿困難、霧視、麻痺性イレウス、尿閉） - 血小板減少

¹⁾ 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づく、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はしていない。

	・不整脈のある患者、うっ血性心不全の患者、甲状腺機能亢進症の患者、潰瘍性大腸炎の患者、認知症又は認知機能障害のある患者、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 ・長期使用における安全性 ・本剤から他剤への切り替え理由及び切り替え前後の安全性
有効性に関する検討事項	実臨床での使用方法における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の症状を有する患者
実施期間	平成 26 年 1 月～平成 31 年 1 月
目標症例数	2,005 例
観察期間	104 週間 中止・脱落した場合は再来院時（貼付中止・脱落后 1 カ月以内）まで
実施施設数	370 施設
収集症例数	2,193 例
安全性解析対象症例数	2,035 例
有効性解析対象症例数	2,001 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4、表 5 及び表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療関係者向け資材の作成及び提供の概要

医療関係者向け資材の作成及び提供	
目的	貼付時における注意喚起を行い、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑を予防する。
安全性検討事項	適用部位皮膚炎、適用部位紅斑
具体的な方法	・納入時等に医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療関係者へ提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・自社ホームページに掲載して情報提供を行う。
実施期間	販売開始時から継続中

表 5 患者向け資材の作成及び提供の概要

患者向け資材の作成及び提供	
目的	貼付時における注意喚起を行い、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑を予防する。
安全性検討事項	適用部位皮膚炎、適用部位紅斑
具体的な方法	・貼付時の注意事項を記載した患者指導箋を製品に同梱することにより、患者へ提供する。 ・MR が医療機関へ直接提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	販売開始時から継続中

表 6 薬袋へ貼付部位変更を説明するイラストの挿入を行うことによる啓蒙の概要

薬袋へ貼付部位変更を説明するイラストの挿入を行うことによる啓蒙	
目的	貼付時における注意喚起を行い、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑を予防する。
安全性検討事項	適用部位皮膚炎、適用部位紅斑
具体的な方法	・薬袋へイラストの挿入を行うことにより、確実に貼付時の注意事項を患者へ提供する。
実施期間	販売開始時から継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 2,035 例のうち、795 例に副作用が認められ、主な副作用は適用部位皮膚炎 275 例、接触皮膚炎 150 例、適用部位そう痒感 147 例及び適用部位紅斑 116 例で

あった。副作用発現割合は 39.1% (795/2,035 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 63.6% (743/1,169 例) に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の特定使用成績調査での発現状況は表 7 のとおりであり、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べて顕著な変化はなく、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 7 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	2,035 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
適用部位皮膚炎、適用部位紅斑※1	0	637 (31.3%)
抗コリン作用に基づく有害事象※2 (口内乾燥、便秘、排尿困難、霧視、麻痺性イレウス、尿閉)	1 (0.0%)	137 (6.7%)
血小板減少※3	1 (0.0%)	0

※1：MedDRA 基本語 (PT) 適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、又は使用上の注意の「適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹」の記載から予測できる副作用

※2：MedDRA PT 口内乾燥、便秘、排尿困難、霧視、麻痺性イレウス、尿閉、又は使用上の注意の「口内乾燥、便秘、排尿困難、霧視、麻痺性イレウス、尿閉」の記載から予測できる副作用

※3：MedDRA PT 血小板減少症、又は使用上の注意の「血小板減少」の記載から予測できる副作用

重要な不足情報に関して、不整脈のある患者、うつ血性心不全の患者、甲状腺機能亢進症の患者、潰瘍性大腸炎の患者、認知症又は認知機能障害のある患者、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、重篤な肝障害又は腎障害のある患者、 α_1 遮断薬を併用している患者における副作用発現状況を特定使用成績調査で検討した結果、認知症又は認知機能障害のある患者、下部尿路閉塞疾患を合併している患者及び肝障害のある患者における副作用発現割合に、それぞれ、そうでない患者における副作用発現割合との間に差が認められた。認知症又は認知機能障害「あり」の患者での副作用発現割合 (21.7% (15/69 例)) が、「なし」の患者での副作用発現割合 (39.7% (780/1,966 例)) より低かった理由の一つとして、口内乾燥等の患者本人の訴えによる副作用が収集できていなかった可能性が考えられた。下部尿路閉塞疾患「あり」の患者での副作用発現割合 (43.6% (266/610 例)) が、「なし」の患者での副作用発現割合 (37.1% (529/1,425 例)) より高かったことには、下部尿路閉塞疾患に関連する排尿困難や尿閉等が認められたことが影響していると考ええる。なお、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症）を合併する患者で尿閉を誘発するおそれがあることは、本剤の添付文書の「使用上の注意」に記載して注意喚起している。肝障害「あり」の患者での副作用発現割合 (53.2% (25/47 例)) は、「なし」の患者での副作用発現割合 (38.7% (770/1,988 例)) より高く、特に抗コリン作用に基づく事象である口内乾燥や排尿困難の発現割合が異なっていた。本剤は主に肝臓で代謝されることから、肝障害「あり」の患者で代謝が遅れ、抗コリン作用に基づく事象が発現しやすいものと考ええる。なお、重篤な肝障害のある患者で副作用が発現しやすくなるおそれがあることは、本剤の添付文書の「使用上の注意」に記載して注意喚起している。

特定使用成績調査の安全性解析対象における、本剤の貼付開始から「12 週以内」、「12 週超 52 週以内」及び「52 週超」の副作用発現割合はそれぞれ 25.9% (528/2,035 例)、15.2% (173/1,139 例) 及び 6.0% (28/470 例) であった。いずれの期間においても適用部位皮膚炎等の適用部位における副作用が主で、発現した副作用の種類に違いは認められず、長期投与にあたって安全性に特段の

問題は認められなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、本剤の貼付を中止後、他剤への切り替えを行った症例は 580 例であり、本剤の中止理由が「有害事象の発現」であった症例（50.2%（291/580 例））及び「効果不十分」であった症例（40.7%（236/580 例））が多かった。本剤の中止理由が「有害事象の発現」であった 291 例について、発現日が他剤への切り替え前で、転帰日が他剤への切り替え後である副作用は 187 例に 218 件認められたが、それらの転帰は、回復したが後遺症ありの 1 件（後遺症は適用部位の色素沈着）を除き、いずれも回復又は軽快であり、切り替え前後の安全性に特段の問題は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 12 例 13 件、予測できない重篤な副作用は 11 例 13 件、予測できない非重篤な副作用は 175 例 196 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 8 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例が集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	185	209	11	13	175	196
神経系障害	23	23	0	0	23	23
頭痛	8	8	0	0	8	8
心臓障害	12	12	3	3	9	9
動悸	6	6	1	1	5	5
胃腸障害	26	28	3	3	24	25
悪心	7	7	0	0	7	7
腹部不快感	6	6	0	0	6	6
腎および尿路障害	22	23	1	1	21	22
頻尿	11	11	0	0	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	41	41	2	2	39	39
異常感	5	5	0	0	5	5
口渇	10	10	0	0	10	10
臨床検査	11	11	0	0	11	11
血圧上昇	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象 2,001 例のうち、1 日あたりの平均排尿回数、尿意切迫感回数及び切迫性尿失禁回数について、本剤貼付開始時（ベースライン）及び各観察時期の観察値が得られている症例を対象とした結果は表 9 のとおりであり、本剤貼付開始 12 週後における 1 日あたりの平均排尿回数、尿意切迫感回数及び切迫性尿失禁回数のいずれにも、貼付開始時（ベースライン）に比べて

有意な低下が認められていた。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期投与試験）における貼付開始 52 週後の平均排尿回数、尿意切迫感回数及び切迫性尿失禁回数の変化量（平均値±標準偏差（例数））は、それぞれ -2.68 ± 2.39 回/日（313 例）、 -2.58 ± 2.52 回/日（313 例）、 -1.31 ± 1.34 回/日（237 例）であったことから、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 9 臨床経過（平均排尿回数等）

評価時期	平均排尿回数（回）			尿意切迫感回数（回）			切迫性尿失禁回数（回）		
	例数	観察値	変化量	例数	観察値	変化量	例数	観察値	変化量
貼付開始時	1,620	11.8 ± 3.3	—	1,609	3.4 ± 3.3	—	1,615	1.6 ± 2.2	—
4 週後	1,411	9.9 ± 2.9	-2.0 ± 2.5	1,397	1.9 ± 2.4	-1.5 ± 2.4	1,402	0.7 ± 1.5	-0.8 ± 1.5
12 週後	922	9.2 ± 2.8	-2.9 ± 3.0	914	1.4 ± 2.2	-2.1 ± 2.7	918	0.5 ± 1.3	-1.1 ± 1.7
24 週後	511	9.4 ± 2.6	-2.5 ± 2.8	514	1.7 ± 2.4	-1.9 ± 2.6	512	0.7 ± 1.4	-1.0 ± 1.9
52 週後	345	8.9 ± 2.5	-2.8 ± 2.6	343	1.3 ± 2.1	-2.3 ± 2.5	345	0.5 ± 1.5	-1.2 ± 1.7
104 週後	201	8.8 ± 2.3	-3.1 ± 2.9	199	1.0 ± 1.4	-2.7 ± 3.0	202	0.4 ± 1.1	-1.3 ± 2.1

平均排尿回数、尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数の観察値及び変化量はいずれも平均値±標準偏差。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 5 件であった（表 10）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会が、オキシブチニンを含む経皮製剤の医薬品市販承認取得者に対し、製品情報に高齢者、小児についての注意の追記、及び精神系、中枢神経系副作用に関する幅広い改訂を勧告したとの報告（平成 28 年 2 月）
研究報告	① トルコにおいて過活動膀胱の治療に使用されている抗ムスカリン様作用薬 3 剤を比較した研究で、他の 2 剤と比較してオキシブチニンは口内乾燥、不眠症のリスクが有意に高いことが示唆されたとの報告（平成 25 年 4 月） ② 過活動膀胱の小児を対象にトルコで実施された研究において、オキシブチニン投与前と比較し投与後で QT 波のばらつきが有意に高いことが示唆されたとの報告（平成 25 年 8 月） ③ フランスの自発報告データベースを用いた薬物の曝露と幻覚の報告との関連性を検討した調査において、オキシブチニンと幻覚の関連性が統計学的に有意であったとの報告（平成 27 年 8 月） ④ 米国で閉経後健康女性を対象に行ったプラセボ対照二重盲検試験において、プラセボ群と比較して、本剤群で口内乾燥、消化不良、下痢、尿路感染の発現頻度が有意に高かったとの報告（平成 29 年 1 月） ⑤ 糖尿病患者における抗コリン作用薬と認知症との関連性を調べた台湾のコホート研究において、オキシブチニンの投与が糖尿病患者における認知症リスクと関連していることが示唆されたとの報告（平成 29 年 5 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上