

結合形活性体濃度のAUC及びCmaxと尿失禁回数減少率（ベースラインに対する反復投与5～7日目の平均1日尿失禁回数の割合）及び残尿量（7日目投与後の12時間までの排尿後の平均残尿量）をプロットし、さらにCmax及びAUCについて、それぞれ1nM及び10nM・h毎の区間に分割し、尿失禁回数減少率は4区域（それぞれ25%以下、25～50%、50～75%、75～100%）、残尿量については6区域（それぞれ50mL以下、50～100mL、100～150mL、150～200mL、200～250mL、250mL以上）に分割し、Cmax及びAUCの各区間について総数に対する区域内のプロット数の割合を求めた。Cmaxについて、0～4nMの区間では50%以上及び75%以上の尿失禁回数減少率を示した症例数の割合は増加傾向を示し、25%以下の尿失禁回数減少率を示した症例数の割合は2～5nMではCmaxの増加に伴い減少傾向を示した。AUCでは尿失禁回数減少率の各区間の症例数の割合において本薬群とプラセボ群で差を認めたが、AUCと対応した傾向は認められなかった。また、Cmax又はAUCの増加に伴い50又は100mL以下の残尿量を示した症例数の割合は減少傾向を示したが、逆に100又は150mLを超える残尿量を示した患者数の割合は曝露量に依存して増加傾向を示した。口内乾燥（7日投与後に自発的に口内乾燥を報告した被験者の区間内の総数に対する割合）の頻度は、プラセボ群及びCmax0～1nMで約7%、1～3nM間で約20%、4～5nMで27.8%、5～6nMで75%、AUCについては、プラセボ群、0～10、10～20、20～30及び30～40nM・hでそれぞれ7.1%、10.2%、27.9%、22.7%及び30%であり、曝露量に対応し増加傾向を示した。

以上を踏まえると、尿失禁回数の減少率を指標とした場合には、見かけ上プラセボ群より本薬群において高い減少率が認められたが、曝露との相関は明らかではなく、これは投与期間が1週間であったことによると考える。このように本試験における尿失禁回数の観察は十分ではないが、本薬の臨床効果の用量反応性に関して何らかの推定が可能であると考ええる。残尿量は本薬の抗ムスカリン作用に基づいて変化する尿流動態であり、有効性を間接的に類推することができると考えた。残尿量は曝露の増加に伴い増加する傾向を示し、50mL以上の残尿量を示した患者数の割合は、2～4mgの投与量の増加時に対応するCmax及びAUCにおいて大きな上昇がみられ、4～6mgでは上昇はわずかであった。口内乾燥の頻度はCmaxにおいてより良好な相関関係が見かけ上認められ、これより、特に8mgでは頻度が増加することが予想された。

また、臨床試験において、OATA-040及び051試験のみ平衡透析法により投与後1.5～6時間の本薬及びDD01の非結合率を測定し血清中非結合形活性体濃度を算出したが、それ以外の試験では本薬及びDD01血清中濃度と α_1 酸性糖蛋白濃度より計算式を用いて非結合形活性体濃度を評価した。これについては、実測の蛋白非結合率より算出する方法との比較を行い、ほぼ同様の値が得られることを確認している。

審査センターは、本申請において、非結合形活性体濃度は有効性及び安全性の観点から重要なパラメータであるとの説明がなされていたことから、その根拠を確認したが、TOCR-002試験は薬力学的評価を主目的としており、本回答のみからは必ずしも非結合形濃度と臨床効果との関係が直接的に示されているとは言えず、臨床試験での非結合形濃度の評価は2試験以外は推定値であった。しかしながら、提出された試験において、未変化体及び代謝物の個々のデータの踏まえて評価されていること、計算式による値と実測データとの確認が行われていること等から、申請者の回答については了承できるものと判断した。

2) 薬物動態の国内外比較について

審査センターは、提出されたUR0-017試験では日本人と比較して韓国人における曝露量が高いが有害事象の種類及び頻度は韓国人で少ない点について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。URO-017試験では、韓国人36例に対する日本人36例の定常状態における非結合形活性体のAUC₀₋₂₄の幾何平均値の比は0.7（信頼区間：0.62-0.83）であった。過活動膀胱患者を対象としたURO-025試験では薬物動態の評価は行っていないが、同様の投与条件（4mg反復投与）における日本人及び韓国人のAUC₀₋₂₄の範囲はそれぞれ11.2～40.7及び14.7～52.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。有害事象については、URO-017では種類及び頻度とも韓国人が多い傾向を示したが、重症度が高度なものあるいは重篤なもの報告はなく、URO-025試験では逆に種類及び頻度は韓国人で少ない傾向であった。この理由については明確ではないが有害事象の報告状況が異なっていたと考えている（ト項参照）。URO-017試験成績からみて、韓国人で非結合形活性体の曝露量が高い可能性は否定できないが、URO-025試験結果からみて、この曝露の差は安全性に差が生じるほどのものではないと考える。

以上の回答に対し、審査センターは、URO-017試験におけるCYP2D6の遺伝子型について確認し、民族間の薬物動態の違いに及ぼすCYP2D6遺伝子の影響について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本試験ではCYP2D6の*3、*4、*5及び*10について解析を行い、同定されなかったものは*1として評価した。*3遺伝子を保有する被験者はいなかった。本解析による表現型として予想されるものは、PM（*4/*4）及びIM（intermediate metabolizer：*10/*10、*5/*10）であり、それ以外はEM又はIMであるとした（資料概要ではPM以外は全てEMとしている）。日本人では36例中4例11%がIM、それ以外はEM又はIMで89%、韓国人では36例中11例31%がIM、それ以外はEM又はIMで69%、欧米人で36例中2例6%がPM、それ以外はEM又はIMで94%であった。IMの内訳は日本人4例は全て*10/*10であり、韓国人11例は*10/*10が9例25%、2例6%が*5/*10であった。*10としての発現率は日本人で33%、韓国人で47%及び欧米人で1%であった。測定遺伝子が異なるなど条件が異なるため、公表されている結果との比較には限界があるが、日本人及び韓国人の*10の発現率やhomozygous及びheterozygousの発現率については公表されている値と類似していると考え。URO-017試験の結果において本薬とDD01の曝露量にEMとIMを区別できるほどの大きな差は認められず、IMの非結合形活性体の曝露量がEMと区別できるという結論は得られず、安全性との関連性についての検討からもIMとEMの間に臨床上有意味な相違は認められなかった。以上より、今回検討した各民族におけるCYP2D6遺伝子の構成比率は本薬の薬物動態に影響を与えないと考える。

以上の回答について、審査センターは、URO-025試験あるいはPMも含めて評価された欧米での数多くの臨床試験成績を踏まえると、URO-017試験における日本人と韓国人でみられた薬物動態の差が臨床的に影響しないとの説明については了承できるものと考え。しかし、URO-017試験において日本人と韓国人で認められた薬物動態の差の原因については不明であり、本薬の薬物動態に関与する代謝酵素に及ぼす遺伝多型等の影響の可能性も完全には否定できないのではないかと考えており、この点については専門委員の意見を伺いたいと考える。

3) 組織分布について

審査センターは、本薬の組織分布に関し、脳への移行性における類薬との比較及びメラニン親和性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。脳への移行性に関し、塩酸プロピペリン及び塩酸オキシブチニンとの比較を行った（薬物動態4;537-551,1989、医薬品研究15;519-535,1984）。¹⁴C標識体として、本薬4mg/kgをマウスに、塩酸プロピペリン100mg/kgをラットに、塩酸オキ

シブチニン1mg/kgをラットに投与したとき、脳又は大脳放射能濃度における血漿又は血液中放射能濃度の比は、それぞれ0～0.17、0.02～0.26、0.09～0.34であった。メラニン親和性に関し、標識体4mg/kgを有色又は白色マウスに単回経口投与したとき、有色マウスにおける眼球からの消失半減期(2～24時間で算出すると24時間、24～120時間では38時間)は、白色マウスでの6時間(0.5～24時間で算出)と比較して遅延したが、この値はメラニン親和性が高いことが知られている薬物のデータより小さい値であり、これら薬物と比較した場合、本薬のメラニンとの親和性は低いと考える。また、臨床試験において本薬のメラニン親和性に起因すると考えられる有害事象は報告されていない。

審査センターは、本薬の脳への移行性に関しては、臨床での症例報告も踏まえ、特に長期使用時の影響について慎重に検討する必要があると考える(ホ及びト項参照)。

さらに、審査センターは、添付文書における薬物動態情報については、日本人におけるPRカプセルの成績を中心に、IR錠及びPRカプセルの別及び錠剤とカプセル間の生物学的同等性に関する情報も含め整理するよう指摘した。

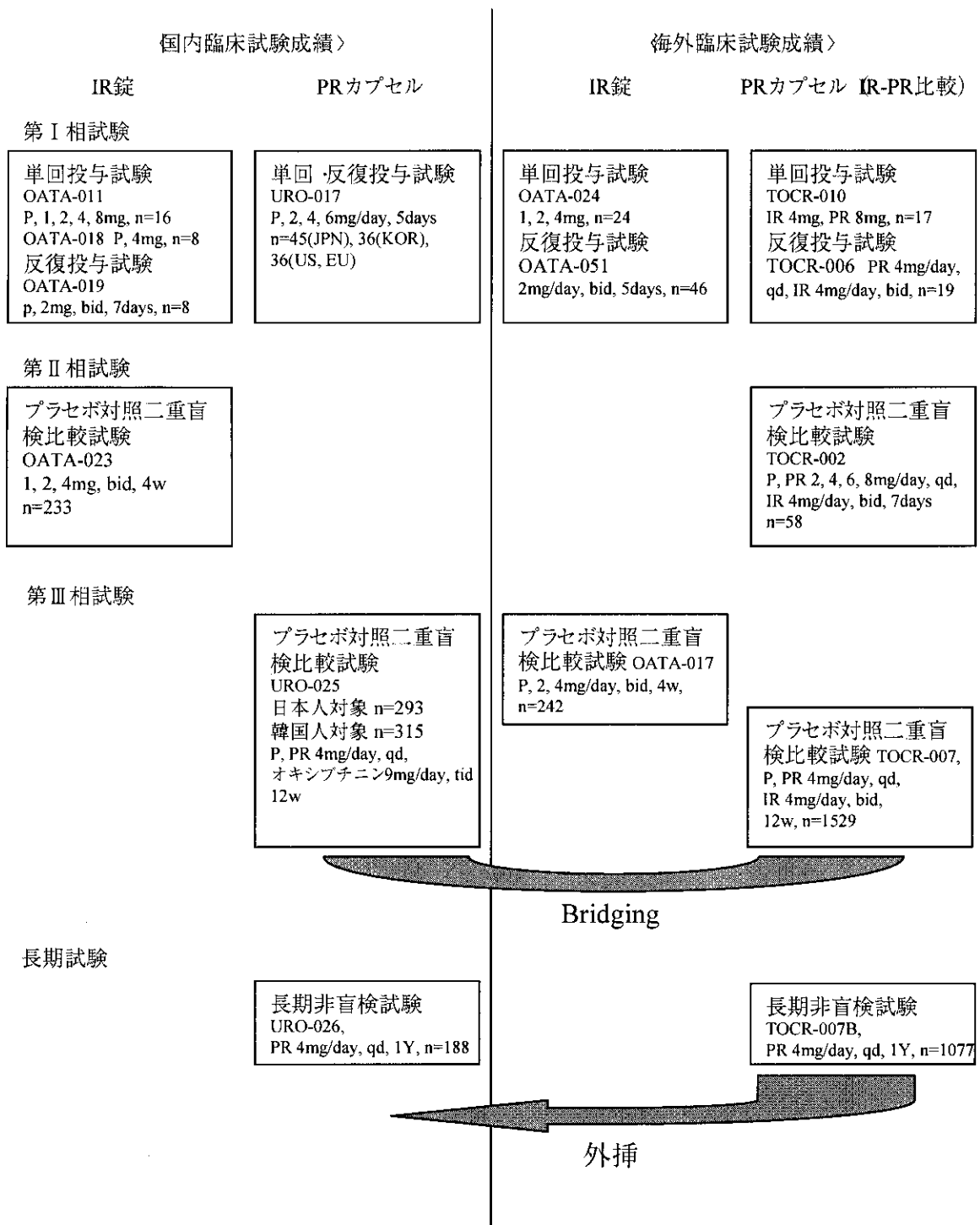
ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された臨床試験の概略

第Ⅰ相臨床試験として、国内で実施された4試験(日本、韓国及び欧米で実施されたPRカプセルの単回及び反復経口投与試験1試験、IR錠の単回及び反復投与試験3試験：ヘー46、23～25)、海外で実施されたPRカプセル及びIR錠の単回及び反復投与試験2試験(ヘー47、48)、第Ⅱ相臨床試験として、PRカプセル又はIR錠の海外用量設定試験2試験(トー2、3)、IR錠の国内用量設定試験1試験(トー1)、第Ⅲ相臨床試験として、PRカプセルの日本及び韓国共同比較試験1試験(トー4)、PRカプセル及びIR錠の海外比較試験1試験(トー5)、PRカプセルの国内及び海外長期投与試験2試験(トー6、7)、海外で実施された特別な集団を対象とした薬物動態試験5試験(ヘー33～35、37、38)及び薬物相互作用試験7試験(ヘー39～44、50)の計25試験並びにその他IR錠及びPRカプセルを用いた海外臨床試験が提出された。

なお、臨床試験成績の概略は、審査センターが考える臨床データパッケージ(図1)に従って、申請製剤であるPRカプセルを用いた試験成績の後にIR錠を用いた試験成績を記述し、また、国内外の順に試験成績を記述した。各試験における有害事象の重症度分類について、IR錠の国内試験では治験継続の可否が主な判断基準、海外及び国内外共同試験では日常活動が判断基準とされた。

図1. 臨床データパッケージ



第 I 相臨床試験

(1) 日本人、欧米人及び韓国人健康被験者における PR カプセルの単回及び反復経口投与試験 (URO-017:へ-46)

20■■年■■月～20■■年■■月に日本人、欧米人及び韓国人の健康成人 117 例を対象に、PR カプセル投与時の薬物動態と日本人での忍容性を検討することを目的として、プラセボ対照逐次漸増反復投与試験が実施された。日本人 45 例に PR カプセル 2、4 及び 6mg (各 12 例) 又はプラセボ (用量群に対し各 3 例) を、欧米人 36 例、韓国人 36 例に、用量群に対し各 12 例を試験 1 日目に単回経口投与し、さらに同じ用量で試験 3 日目より 1 日 1 回 5 日間反復投与した。本試験における脱落症例はなく全例が薬物動態及び安全性評価の対象とされた。被験者の年齢、身長、体重及び性別に民族間で不均衡はみられなかった。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象は 51 例に 90 件 (本剤群 47 例 86 件、プラセボ群 4 例 4 件) 認められ、本剤群では韓国人 27 例に 56 件、欧米人 17 例に 27 件及び日本人 3 例に 3 件発現した。主な有害事象は、口内乾燥 17 例 (2mg 群 1 例、4mg 群 3 例、6mg 群 13 例)、頭痛 NOS (not otherwise specified) 14 例 (プラセボ群 1 例、2mg 群 5 例、4mg 群 5 例、6mg 群 3 例)、傾眠 11 例 (2mg 群 3 例、4mg 群 1 例、6mg 群 7 例)、腹痛 6 例 (2mg 群 2 例、4mg 群 3 例、6mg 群 1 例)、下腹部痛 2 件 (6mg 群)、上腹部痛 1 件 (4mg 群)、軟便 5 例 (2mg 群 1 件、4mg 群 3 件、6mg 群 1 件)、浮動性めまい 4 件 (2mg 群 2 件、6mg 群 2 件)、眼痛 2 件 (4mg 群) であった。また、排尿困難 (4mg 群)、尿閉 (6mg 群)、眼乾燥 NEC (6mg 群)、錯感覚 NEC (not elsewhere classified) (4mg 群、日本人)、鎮静 (4mg 群) も 1 例ずつ認めた。臨床問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。投与前と投与後 (最終投与 4 及び 12 時間後) の心電図における QTc が比較検討されたが、本薬の用量と相関はなく、臨床問題となる QTc 延長は認められなかった。薬物動態についてはへ項参照のこと。

以上の結果から、PR カプセル 2、4 及び 6mg/日の忍容性に問題はなく、重篤な有害事象は認められなかったとされた。

(2) 日本人健康被験者における IR 錠の単回経口投与試験 (OATA-011、018:へ-23、24)

日本人健康成人男子 24 例を対象に、IR 錠単回経口投与時の安全性、薬物動態における用量相関性及び食事の影響が検討された。

19■■年■■月～■■月に日本人健康成人男子 16 例に対し、単盲検プラセボ対照単回経口投与試験 (OATA-011) が実施された。本試験では 8 例に対し第 1 段階として IR 錠 1mg を空腹時投与、第 2 段階として IR 錠 2mg を空腹時 (4 例) あるいは食後 (4 例) 投与された。第 3 及び第 4 段階としては IR 錠 2mg を空腹時又は食後投与 2 例ずつとプラセボ空腹時投与 4 例のクロスオーバー法により投与された。また、他の 8 例に対し、第 5 段階として IR 錠 4mg を空腹時投与、第 6 及び第 7 段階として IR 錠 8mg を空腹時投与 4 例とプラセボ空腹時投与 4 例のクロスオーバー法による投与がなされた。各段階での wash-out 期間は 1 週間以上に設定された。第 5～第 7 段階において薬剤ボトルのラベル貼付けミスが判明したため、これらの段階の症例は薬物動態評価から除外された。そこでさらに 19■■年■■月～■■月に他の 8 例に対し、同様のプロトコールで IR 錠 4mg のみの投与を行う試験 (OATA-018) が実施され、全例が評価の対象とされた。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象は、OATA-011 試験において 1mg 及び 2mg 空腹時投与群の各 2 例 (同一症例) に軽度の頭痛が

認められた。OATA-018 試験において 4mg 空腹時投与群の 1 例に軽度の口内乾燥、プラセボ空腹時投与群の 1 例に軽度の上腹部違和感及び右上腹部圧痛が認められた。臨床検査値の異常変動は、白血球数増加（投与前 $7200/\text{mm}^3 \rightarrow$ 投与後 $10400/\text{mm}^3$ ）が 2mg 空腹時投与群の 1 例にみられた。12 誘導心電図では、1mg 及び 2mg 投与群で投与 8 時間後に有意な心拍数上昇と QT 間隔短縮がみられたが、生活リズム及び環境等に起因したものと判断された。4mg 及びプラセボ投与群で、T 波/R 波波高比がベースラインから有意に減少したが、両群とも同じような変動であった。なお、薬物動態の詳細についてはへ項参照のこと。

以上の結果から、IR 錠 1mg～4mg の単回投与時の安全性が確認できたとされた。

(3) 日本人健康被験者における IR 錠の反復経口投与試験 (OATA-019: へ-25)

19 年 月 に日本人健康成人男子 12 例を対象に、IR 錠又はプラセボの 7 日間反復経口投与における安全性及び忍容性並びに薬物動態を検討することを目的として、二重盲検比較試験が実施された。被験者は IR 錠 4mg/日投与群 8 例、プラセボ群 4 例に無作為に割り付けられた。用法用量は、投与初日及び 7 日目は IR 錠 2mg あるいはプラセボが 1 日 1 回、2～6 日目は IR 錠 2mg あるいはプラセボが 1 日 2 回投与された。IR 錠群の 1 例が 6 日目の朝、治験薬を服用後に個人的な理由で治験参加を中止したが、薬物動態及び安全性評価の対象とされ、生理学的検査、心電図及び臨床検査値の評価からは除外された。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象は IR 錠群の 3 例に 5 件認められ、左右眼の焦点距離のずれ、喉の渇き、悪寒、喉の痛み及び頭痛であった。被験薬との関連性が否定できない臨床検査値の変動は、ALT、AST の上昇（基準値内）及び一過性の TSH の上昇が各 1 件認められた。IR 錠群では、投与初日に T 波/R 波波高比が減少したが、プラセボ群にも同様な変動を示す症例があり、生理的変動あるいは環境的要因によるものと判断された。その他に有意な変動を示す項目がみられたが、基準値を逸脱する変動はなく、臨床的に問題となるものではないとされた。血圧、心拍数、体温、瞳孔径及び近点距離の検査についても、臨床的に問題となる変化はないとされた。薬物動態についてはへ項参照のこと。

以上の結果から、IR 錠 2mg、1 日 2 回反復投与時の安全性が確認できたとされた。

(4) PR カプセル及び IR 錠を比較した海外第 I 相試験

1) 単回投与試験 (TOCR-010: へ-47)

19 年 月～ 月 に米国において、健康成人 17 例を対象として PR カプセル単回投与時の薬物動態及び食事の影響を IR 錠と比較する目的で、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施され、1 週間以上の wash-out 期間において 3 回の単回投与期にそれぞれ A (PR カプセル 8mg を標準高脂肪食摂取後 30 分に経口投与)、B (PR カプセル 8mg を空腹時経口投与)、C (IR 錠 4mg を空腹時経口投与) のいずれかの方法で投与された。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象は、11 例に計 14 件認められ、PR カプセルの食後投与で 6 例（頭痛 4 例、めまい 1 例、嘔気 1 例）、PR カプセルの空腹時投与で 3 例（頭痛 2 例、上気道感染 1 例）、IR 錠で 5 例（頭痛 2 例、めまい、嘔気、皮膚結節各 1 例）であった。臨床検査値の基準値からの逸脱は 11 件認められたが、臨床上問題なしとされた。薬物動態についてはへ項参照のこと。

2) 反復投与試験 (TOCR-006: へ-48)

19 年 月～ 月 に米国において、健康成人 19 例を対象に、PR カプセル反復投与時の薬物動態、唾液分泌量及び安全性を IR 錠と比較検討する目的で、無作為化非盲検 2 期クロ

スオーバー反復投与試験が実施された。被験者 19 例は 2 組に振り分けられ、7 日以上の wash-out 期間をおいた 2 投与期にそれぞれ PR カプセル 4mg が 1 日 1 回 6 日間又は IR 錠 2mg が 1 日 2 回 6 日間投与された。

PR カプセル 4mg 及び IR 錠 2mg 投与後 12 時間の唾液分泌量を測定し、唾液曲線の AUC (AUCs) 及び Δ AUCs と唾液分泌のベースラインからの最大変動値 (Δ Smax) について、PR カプセル/IR 錠比が検討され、AUCs で 0.91、 Δ Smax で 1.11 であった。ベースラインに対する AUCs の変化 (Δ AUCs) は PR カプセルで 1.3 ± 1.4 g/min·h、IR 錠で Δ AUCs は 0.6 ± 1.7 g/min·h であった。唾液分泌量 (中央値) の推移からは、本薬投与後約 2 時間の唾液分泌への影響が製剤間で異なることが示唆されたが、パラメータ上では差が認められず、唾液分泌に関する各パラメータより PR カプセルと IR 錠の作用は同様であることが示唆された。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象は PR カプセル投与時で 8 例に 15 件、IR 錠投与時で 13 例に 20 件認められた。主な有害事象は、頭痛 8 件 (PR カプセル投与時に 3 件、IR 錠投与時に 5 件)、口内乾燥 7 件 (PR カプセル投与時に 2 件、IR 錠投与時に 5 件) みられた。また、視力障害が 2 件 (IR 錠投与時)、眼刺激 (PR カプセル投与時)、眼球乾燥 (PR カプセル投与時)、めまい (IR 錠投与時)、消化不良 (PR カプセル投与時) も 1 例づつ認められた。5 例の PM のうち 3 例に 4 件の有害事象が認められたが、有害事象の種類及び重症度は EM と同様とされた。臨床検査値の基準値からの逸脱は 3 件認められたが臨床上問題なしとされた。薬物動態についてはへ項参照のこと。

以上の結果から、PR カプセル 4mg 1 日 1 回投与は安全性において問題なく、IR 錠 2mg 1 日 2 回投与に代替できることが確認できたとされた。

(5) IR 錠、経口水溶液及び注射用製剤を用いた海外第 I 相試験

19 年 月～19 年 月にスウェーデンにおいて健康成人を対象に、IR 錠、経口水溶液及び注射剤を用いて本薬の薬物動態及び安全性評価を目的に 7 試験が実施された (へー 26～32)。なお、薬物動態についてはへ項参照のこと。

1) 単回投与時の薬物動態の検討 (OATA-024：へー 26)

男性 11 例、女性 13 例を対象に、IR 錠 1mg、2mg 及び 4mg の各用量を単回経口投与する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象は 24 例中 13 例にみられたが、重篤なものはなかった。主なものは頭痛 11 例、口内乾燥 5 例であり、排尿困難が 1 例 (4mg 群) 報告された。臨床上問題となる臨床検査値の異常変動はなかった。

2) 経口及び静脈内投与時の薬物動態及び忍溶性の検討 (TRN90-023：へー 27)

男性 17 例を対象に、投与期 A には本薬水溶液 0.2～12.8mg の 7 用量を漸増経口投与、投与期 B には心拍数に対する作用発現最少量 6.4mg 及びその 2 倍量を経口投与、投与期 C には作用発現最少量の 1/10 及び 1/5 の 2 用量を静脈内投与する無作為化非盲検試験が実施された。

心拍数の変化は 3.2mg 以上でみられ、用量 3.2mg、6.4mg 及び 12.8mg では、20% を越える心拍数の増加を示した症例は 3 例、6 例及び 7 例、最大変化値 (平均値) は 10%、25% 及び 35% であった。有害事象は、経口投与 3.2～12.8mg 及び静脈内投与 1.28mg で口内乾燥が各々 8 例中 6 例、7 例、8 例及び 3 例に認められた。排尿困難は経口投与量 12.8mg 及び静脈内投与量 1.28mg でそれぞれ 8 例中 6 例及び 2 例に認められた。臨床検査値に関し

ては、投与前後の AST 値が基準値を逸脱していた 1 例を除き、異常変動は認められなかった。

3) バイオアベイラビリティに対する食事の影響の検討 (OATA-022:ヘー28)

男女各 12 例を対象に、IR 錠 2mg を空腹時及び食後単回経口投与する、非盲検クロスオーバー試験 (wash-out 期間 1 週間) が実施された。

有害事象は、両投与期合わせて 33 件 (食後 17 件、空腹時 16 件) 報告された。頭痛は各投与期で 6 例に認められた。重篤な有害事象として腹部筋肉系の緊張及び炎症の 1 例が報告され治験薬の投与が中止された (関連なし)。臨床上問題となる臨床検査値の異常はなかったとされた。

4) デブリンソキンの PM 及び EM における検討 (OATA-004:ヘー29)

デブリンソキン に対し PM 及び EM の男性各 8 例を対象に、IR 錠 4mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与 (投与期 A) 及び本薬 1.8mg の静脈内投与 (投与期 B) する非盲検比較試験が実施された。

有害事象は、投与期 A で 40 件、投与期 B で 6 件認められた。口内乾燥、頭痛及び目の調節異常の頻度が高かった。重篤な有害事象はなかった。臨床上問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。心電図では、投与期 A で、心拍数、QT、QTc のベースラインからの変化 (平均) において EM と PM の間に統計的に有意差 (各々 25% 以下、-10% 以内、-4% 以内) が認められた。

5) 心臓に対する電気生理学的影響及び薬物動態の検討 (OATA-001B:ヘー30)

男性 34 例を 3 群に分け、A 群 (11 例) は生理食塩水の 5 回静脈内投与とプラセボの 1 日 2 回 7 日間反復投与、B 群 (12 例) 及び C 群 (11 例) はアトロピン 0.5mg を 5 回静脈内投与と IR 錠 2mg 又は 4mg の 1 日 2 回 7 日間反復投与する、単盲検プラセボ対照群間比較試験が行われた。

有害事象は、プラセボ群で 6 例、2mg 投与群で 8 例、4mg 投与群で 10 例認められ、口内乾燥と頭痛の頻度が高かった。重篤な有害事象はみられなかった。心電図では、4mg 投与群において心拍数の増加 (7~13 拍/分、ベースライン値の 20% 以内) が Cmax にあたる時間に認められた。臨床上問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

6) 反復投与時の忍容性及び薬物動態の検討 (TRN 91-007-00:ヘー31)

男性 4 例を対象に、IR 錠 2、4、6mg の各用量を 1 日 2 回 5 日間反復投与する非盲検クロスオーバー試験が実施された。

有害事象は、4mg/日群の 2 例に排尿困難、8mg/日群全例に口内乾燥、3 例に排尿困難、1 例に眼球乾燥、12mg/日群 3 例全例に口内乾燥及び排尿障害、2 例に胃腸障害が認められた。心拍及び血圧に問題は認められず、臨床検査値は、TSH 高値を呈した症例が 1 例みられた。

7) ¹⁴C-トルテロジン経口投与時の代謝及び排泄の検討 (TRN 90-126-00:ヘー32)

健康成人男性 6 例を対象に、¹⁴C-トルテロジン 5mg を単回経口投与する非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は、6 例全例に口内乾燥が認められ、頭痛、紅潮及び排尿障害が各 1 例認められた。臨床上問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

第 II 相臨床試験

(6) PR カプセルの海外用量反応試験 (TOCR-002:トー3)

過活動膀胱患者を対象に、PR カプセルの用量反応相関性と薬物動態を IR 錠 4mg/日と比

較し、IR錠の至適用量に相当するPRカプセルの用量を検討する目的で、19■■年■■月～■■月にフィンランド、ノルウェー及びスウェーデンの7医療機関で無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

対象は18歳以上の過活動膀胱患者で、選択基準（尿意切迫感を有する、過活動膀胱の症状が6ヵ月以上ある、観察期間中平均1回排尿量が200mL以下であることを排尿記録から確認できる、観察期間中1日平均8回以上の頻尿あるいは1日平均1回以上の切迫性尿失禁を有することが排尿記録から確認できる等）を満たす58例であった。試験の主要目的はIR錠4mg/日投与と同等な薬理作用を示すPRカプセルの用量を定常状態（薬物投与7日後）における用量と残尿量の相関性から検討することであり、主要評価項目は残尿量の用量反応相関性とされた。副次評価項目は、排尿回数、尿失禁回数、唾液分泌量、尿流、排尿量、それぞれの用量相関性、用量—薬物濃度の相関性、安全性（有害事象、臨床検査値）とされた。被験者には6通りの治験薬（PRカプセル2、4、6、8mg/日、IR錠4mg/日、プラセボ）のうち3通りが3期に無作為に割り付けられた。各投与期の間には1週間のwash-out期間が設けられ、投与終了2週後の追跡調査が行われた。IR錠投与前に脱落した1例を除外したIR錠4mg/日群28例、PRカプセル2mg/日群29例、PR錠4mg/日群30例、PRカプセル6mg/日群29例、PRカプセル8mg/日群29例、プラセボ群28例が安全性評価対象とされた。登録された58例のうち、服薬遵守状況不良のため治験を中止したIR錠4mg/日群及びPRカプセル8mg/日群の各1例を除く56例が治験を終了した。プロトコール違反のため3例の患者における計5回（IR錠4mg/日、PRカプセル4mg/日、PRカプセル8mg/日各1回、プラセボ2回）の投与がPer-protocol（PP）解析から除外された。割り付けを行ったすべての患者がITT解析の対象とされ、治験中止例については中止後の投与期のみ解析から除外された。選択基準及び除外基準からの大きな逸脱がなく、プロトコールどおりに治験を終了したIR錠4mg/日群27例、PRカプセル2mg/日群29例、PRカプセル4mg/日群29例、PRカプセル6mg/日群29例、PRカプセル8mg/日群27例、プラセボ群26例がPP集団とされた。

有効性について、主要評価項目である残尿量は、各投与期の最終日の投与後12時間、排尿後毎に超音波で測定された。患者、投与期及び剤型を母数因子とし、用量を共変量とした共分散分析から求めた平均残尿量（mL）は、IR錠4mg/日群62、PRカプセル2mg/日群40、PRカプセル4mg/日群59、PRカプセル6mg/日群69、PRカプセル8mg/日群77、プラセボ群29で、PRカプセルにおいて用量反応相関性が認められ、IR錠4mgと同等な作用を示すPRカプセルの用量は4.7mg/日であった。最終製剤に対するBAの補正（尿流動態に対する補正として、12時間後の非結合形活性体の生物利用率79%を用いた）後では、IR錠4mg/日に相当するPRカプセルの用量は3.7mg/日であった。

副次評価項目については以下のような結果であった。各投与期の最終3日間に記入した排尿記録をもとに1日排尿回数、1日尿失禁回数及び1回自排尿量が評価され、1日排尿回数に用量相関性は認められなかった。IR錠4mgと同等な作用を示すPRカプセルの用量は3.2mg/日（最終製剤に対するBAの補正後では2.3mg/日）であった。時期効果として、第1投与期から第3投与期にかけて平均1回の1日排尿回数の減少がみられた。1日尿失禁回数及び1回自排尿量については用量反応相関は認められなかったが、時期効果として、第1投与期から第3投与期にかけて平均2回の1日尿失禁回数の減少と平均12mLの自排尿量の増加が認められた。なお、尿失禁回数に関してはベースラインにおいて尿失禁のみられた症例のみについて評価されている。唾液分泌量（各投与期の最終日の投与後12時間、歯科用綿球を用いて測定）においては用量反応性が認められ、IR錠4mgと同等な作用を

示す PR カプセルの用量は 3.3mg/日（最終製剤に対する BA の補正後では 2.6mg/日）であった。時期効果として、第 1 投与期から第 3 投与期にかけて平均 0.07g/min の唾液分泌量の減少がみられた。最大尿流量は各投与期の最終日の投与後 12 時間測定され、用量反応性は認められなかった。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象はみられなかった。有害事象はプラセボ群、PR カプセル 2mg/日群、4mg/日群、6mg/日群、8mg/日群及び IR 錠 4mg/日群でそれぞれ 35.7%（10/28 例 17 件）、20.7%（6/29 例 13 件）、20.0%（6/30 例 9 件）、51.7%（15/29 例 25 件）、51.7%（15/29 例 23 件）及び 50.0%（14/28 例 19 件）であった。高頻度に認められた有害事象は、プラセボ群、PR カプセル 2mg/日群、4mg/日群、6mg/日群、8mg/日群及び IR 錠 4mg/日群で、口内乾燥：7.1%（2 件）、3.4%（1 件）、10%（3 件）、31%（9 件）、31%（9 件）及び 31%（9 件）、頭痛：7.1%（2 件）、13.8%（4 件）、3.3%（1 件）、13.8%（4 件）、17.2%（5 件）及び 10.7%（3 件）、調節異常：3.6%（1 件）、0%、3.3%（1 件）、3.4%（1 件）、3.4%（1 件）及び 3.6%（1 件）であった。また、尿閉が PR カプセル 4mg/日群に 1 件、PR カプセル 8mg/日群に 2 件、排尿障害が PR カプセル 4mg/日群に 1 件、PR カプセル 6mg/日群に 1 件、めまいがプラセボ群に 2 件、PR カプセル 2mg/日群に 1 件、IR 錠 4mg/日群に 1 件、傾眠が PR カプセル 4mg/日群に 1 件、PR カプセル 6mg/日群に 1 件、腹痛が PR カプセル 6mg/日群に 1 件、IR 錠 4mg/日群に 2 件、下痢がプラセボ群に 2 件、PR カプセル 2mg/日群に 1 件、PR カプセル 8mg/日群に 1 件、便秘が PR カプセル 6mg/日群に 1 件、心悸亢進が PR カプセル 6mg/日群に 1 件、不整脈がプラセボ群に 1 件、IR 錠 4mg/日群に 1 件みられた。臨床上問題となる、臨床検査値の異常変動は認められなかった。本治験では因果関係は判定されていない。薬物動態の詳細についてはへ項参照のこと。

以上より、IR 錠の至適用量 4mg/日に相当する PR カプセルの用量は 3.7mg/日と推定され、また、安全性の点で、PR カプセル 6~8mg/日では問題を生じる可能性が示唆されたため、PR カプセルの至適用量は IR 錠と同様 4mg/日と推定された。しかし、本試験は薬力学的検討を目的とした 1 週間の短期投与試験であるため、PR カプセルの第Ⅲ相試験でプラセボ及び IR 錠の至適用量との比較試験（TOCR-007、ト-5）が行われた。

(7) IR 錠の海外比較試験（OATA-017：ト-2）

切迫性尿失禁、尿意切迫感及び頻尿を伴う排尿筋過活動患者を対象に、IR 錠 2mg/日、4mg/日又はプラセボを 4 週間投与し、各用量の有効性をプラセボと比較することにより至適用量を考察する目的で、19■■年■■月~19■■年■■月にオーストリア、ドイツ、スウェーデンの 58 施設で無作為化二重盲検比較試験が実施された。

対象は 18 歳以上で、過去 3 カ月以内に排尿筋の過活動を示す所見が認められる、観察期間中 1 日平均排尿回数が 8 回以上の頻尿が認められる患者あるいは 1 日平均尿失禁回数が 1 回以上の切迫性尿失禁か尿意切迫感を認める等の選択基準を満たす患者とされた。有効性の主要評価項目は、4 週間投与後の 1 日排尿回数とされ、副次評価項目は 1 日尿失禁回数、1 回自排尿量、膀胱の状態に対する患者の印象等であった。安全性は、有害事象、臨床検査値、血圧により評価された。解析には、投与群、患者、来院及び群と来院の交互作用を要因とした分散分析が用いられた。

242 例が本試験に登録され、99 例が 2mg/日、99 例が 4mg/日、44 例がプラセボ群に割り付けられ Intension-to-treat (ITT) 集団とされたが、治験薬を服薬しなかった 1 例（2mg/日群）を除いた 241 例が安全性の評価対象とされた。また、2mg/日の 9 例、4mg/日の 4 例、

プラセボ群の5例の計18例が中止・脱落とされ、その理由は、有害事象9例、服薬不遵守1例、不適格3例、同意撤回4例、その他1例であった。この他4mg/日の1例が有害事象のため治験を中止したが、PP解析の対象とされた。さらに重大なプロトコール違反が80例あり、中止・脱落例として取り扱われた12例(2mg/日群7例、4mg/日群3例、プラセボ群2例)を除いた68例(2mg/日群24例、4mg/日群32例、プラセボ群12例)が有効性解析から除外された。中止・脱落例及び重大なプロトコール違反例を除いた155例(2mg/日群65例、4mg/日群63例、プラセボ群27例)がPP集団とされた。主要な解析対象はITT集団とされた。なお、1施設において内部監査で重大なGCP逸脱が判明し、排尿記録に基づく評価項目及び患者の印象については当該施設の症例20例(2mg/日群8例、4mg/日群8例、プラセボ群4例)が除外され、ITT解析及びPP解析が実施された。

有効性について、ベースライン及び4週間投与終了時の各連続7日間にわたり患者が記入した排尿記録をもとに、1日排尿回数(平均)、1日尿失禁回数(平均)及び1日自排尿量(平均)の変化が評価された。

ベースライン及び4週間後の1日排尿回数(ベースライン→4週間後、平均±SD、以下同じ)は、2mg/日群(90例)11.0±3.2→9.6±3.6、4mg/日群(91例)10.7±3.3→8.9±3.0、プラセボ群(40例)11.5±3.6→11.0±4.6、変化量は2mg/日群-1.4±2.4、4mg/日群-1.7±2.4、プラセボ群-0.6±2.0で、本薬群がプラセボ群に比して有意な減少を示した(ITT解析、2mg/日群:p=0.024、4mg/日群:p=0.0023)。PP解析でも同様の結果であった。

副次評価項目については以下のような結果であった(ITT解析)。1日尿失禁回数はベースライン時に尿失禁が認められなかった41例(2mg/日群19例、4mg/日群16例、プラセボ群6例)及びベースライン時の排尿記録が欠測している1例(2mg/日群)を除外した180例が対象とされた。ベースラインと4週間投与後の比較による1日尿失禁回数の変化量は2mg/日群-1.1±2.0、4mg/日群-1.6±2.1、プラセボ群-1.5±2.0であり、本薬群とプラセボ群との比較では有意差は認められず、PP解析でも同様の結果であった。1回自排尿量は、欠測例数を除いた1日自排尿量の変化量(mL)は2mg/日群20±43、4mg/日群20±38、プラセボ群11±35であり、本薬群とプラセボ群との比較では有意差はみられず、PP解析でも同様の結果であった。膀胱状態に対する患者の印象は、ベースライン時及び4週間投与後(又は中止・脱落時)に6段階スケールを用いて評価され、「改善」、「不変」又は「悪化」に分類された。「改善」とされた症例は、2mg/日群で47%(43/91例)、4mg/日群で53%(48/91例)、プラセボ群では38%(15/40例)で、4mg/日群とプラセボ群との間に有意差(p=0.05)が認められた。PP解析でも同様の結果であった。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群の1例で尿路感染(中等度、中止例)及び2mg/日群の1例で腰椎部椎間板病変(高度、関連不明、投与終了後回復)が認められた。有害事象は、プラセボ群、2mg/日群及び4mg/日群でそれぞれ38.6%(17/44例25件)、31.6%(31/98例38件)及び32.3%(32/99例46件)認められた。高頻度に認められた有害事象は、プラセボ群、2mg/日群及び4mg/日群で、口内乾燥:2.3%(1件)、8.2%(8件)及び10.1%(10件)、尿路感染症:2.5%(2件)、5.1%(5件)及び2.0%(2件)、(視覚)調節異常:0%、3.1%(3件)及び5.1%(5件)、頭痛:2.3%(1件)、3.1%(3件)及び3.0%(3件)、便秘:4.5%(2件)、2.0%(2件)及び3.0%(3件)あった。また、尿閉が4mg/日群で1件、排尿困難がプラセボ群で1件、めまいがプラセボ群で1件及び4mg/日群で1件、激越が4mg/日群で1件、腹痛が2mg/日群で1件及び4mg/日群で1件、下痢が2mg/日群で1件及び4mg/日群で1件、心悸亢進がプラセボ群で1件及び2mg/日群で1件、頻脈がプラセボ群で1件及び4mg/日群で1件であった。有害事象

による中止例はプラセボ群 3 例、2mg/日群 4 例及び 4mg/日群 3 例であり、原因で頻度が高かったものは頭痛（2 例）であった。臨床検査値の異常変動は、4mg/日群で白血球数の減少 1 例、赤血球数及びヘモグロビンの減少 1 例が有害事象として報告されたが、いずれの群においてもベースラインからの有意な変動は認められなかった。本治験では重篤な有害事象以外は因果関係の判定は行われていない。

ベースライン及び投与 4 週間後の血圧の推移が評価され、ベースラインの収縮期血圧において、2mg/日群とプラセボ群の間で有意差が認められたが、収縮期圧及び拡張期圧の推移においては、いずれの群もベースラインから有意な変化はなく、群間差も認められなかった。

以上から、有効性の面から 2mg/日に比べて 4mg/日が優れることが示され、安全性の面では 4mg/日より高用量では問題が生じる可能性が示唆されたことから、IR 錠の至適用量は 4mg/日であると考えられた。

(8) IR 錠の国内用量設定試験 (OATA-023 : トー 1)

日本人の神経因性膀胱及び不安定膀胱患者を対象に、19■■年■■月～19■■年■■月に、IR 錠の有効性及び安全性をプラセボ対照に比較し至適用量を設定する目的で二重盲検比較試験が実施された。

対象は 20 歳以上 75 歳未満の神経因性膀胱及び不安定膀胱患者（排尿回数/日が 10 回以上あるいは尿失禁回数/日が 1 回以上の患者）233 例とされた。用法・用量は、IR 錠 0.5mg、1mg、2mg またはプラセボを 1 日 2 回、28 日間投与とされた。主要評価項目は、排尿日記の評価項目（排尿回数、尿失禁回数、パッド使用数及び下着の交換数）と尿流動態に基づく全般改善度と、有害事象、血圧、臨床検査値及び心電図から評価される安全性とされた。排尿記録は、3 日間以上の観察期間を含め 4 週間の投与期間中継続して記録された。尿流動態の測定は原則として水法によるとされ、一部施設ではガス法が用いられたが、水法による測定値のみ集計された。測定項目は最大無抑制収縮圧、最大膀胱容量、残尿量等とされた。残尿量はすべての施設において測定された。

登録された 233 例中、治験薬が投与されなかった 5 例、過量投与の 1 例及び来院しなかった 1 例の計 7 例を除いた 226 例を安全性解析集団 (FA 集団) とし、さらに基準不適合 3 例、中止 19 例、プロトコール違反 3 例及び服薬遵守状況不良 3 例の計 28 例を除く 198 例 (1mg/日群 46 例、2mg/日群 49 例、4mg/日群 48 例、プラセボ群 55 例) が有効性解析集団 (PP 集団) とされ、主要な解析対象とされた。患者背景には統計学的に有意な群間差を認めなかった。

主要評価項目である全般改善度は、排尿日記及び尿流動態の結果から治験責任医師により 5 段階評価された。「中等度改善」以上の割合は、1mg/日群 42% (18/43 例)、2mg/日群 46% (19/41 例)、4mg/日群 54% (25/46 例)、プラセボ群 42% (21/50 例) で、本薬群とプラセボ群に統計学的有意差は認められなかった (Dunnett 多重比較検定)。

全般改善度に関連する排尿日記における個別項目として、1 日排尿回数 (回、平均±SD、以下同じ) はベースライン及び 4 週間後で、1mg/日群 12.7±4.1 及び 10.8±3.4、2mg/日群 12.5±3.6 及び 10.9±3.7、4mg/日群 13.3±4.7 及び 11.3±4.7、プラセボ群 14.7±7.6 及び 12.8±7.6、変化量はそれぞれ -1.9±3.2、-1.5±2.4、-1.8±2.7、-2.0±3.5 で、プラセボ群と本薬群との間に有意差は認められなかった (Dunnett 多重比較検定)。昼間及び夜間の排尿回数においても 1 日排尿回数と同様であった。また、ベースラインにおいて尿失禁、パッド使用、下着交換が認められた症例について同様に、1 日尿失禁回数 (回) は、1mg/日群

(26例) 3.5 ± 3.9 及び 2.8 ± 4.2 、2mg/日群 (33例) 2.9 ± 2.8 及び 1.4 ± 2.5 、4mg/日群 (27例) 3.1 ± 2.4 及び 1.7 ± 1.7 、プラセボ群 (35例) 2.0 ± 1.4 及び 0.8 ± 1.0 、変化量はそれぞれ -0.7 ± 2.1 、 -1.4 ± 1.8 、 -1.4 ± 1.8 、 -1.2 ± 1.6 であった。1日パッド使用数(個)は同様に、1mg/日群 (18例) 3.8 ± 3.8 及び 2.8 ± 4.0 、2mg/日群 (13例) 3.0 ± 2.0 及び 1.5 ± 1.7 、4mg/日群 (17例) 3.0 ± 2.4 及び 1.9 ± 1.7 、プラセボ群 (19例) 1.4 ± 1.0 及び 0.7 ± 1.0 、変化量はそれぞれ -0.9 ± 1.7 、 -1.5 ± 2.1 、 -1.1 ± 2.2 、 -0.8 ± 1.0 であった。1日下着交換数(回)は同様に、1mg/日群 (17例) 1.6 ± 1.0 及び 1.0 ± 1.0 、2mg/日群 (24例) 1.2 ± 0.8 及び 0.5 ± 0.6 、4mg/日群 (18例) 1.7 ± 1.3 及び 1.1 ± 0.9 、プラセボ群 (22例) 1.4 ± 1.1 及び 0.6 ± 1.0 、変化量はそれぞれ -0.6 ± 0.6 、 -0.7 ± 0.8 、 -0.5 ± 1.2 、 -0.9 ± 1.2 であった。全ての項目でプラセボ群と本薬群との間に有意差は認められず (Dunnett 多重比較検定)、昼間及び夜間においても同様の結果であった。

全般改善度に関連する尿流動態における個別項目として、最大無収縮抑制圧 (cmH₂O) はベースライン及び投与4週間後で、1mg/日群 (28例) 53 ± 34 及び 44 ± 38 、2mg/日群 (31例) 62 ± 36 及び 46 ± 41 、4mg/日群 (33例) 61 ± 37 及び 46 ± 36 、プラセボ群 (35例) 48 ± 26 及び 35 ± 28 、変化量はそれぞれ -10 ± 20 、 -16 ± 26 、 -16 ± 26 、 -13 ± 29 で、プラセボ群と本薬群との間に有意差は認められなかった (Dunnett 多重比較検定)。同様に最大膀胱容量 (ml) は、1mg/日群 (28例) 177 ± 106 及び 199 ± 88 、2mg/日群 (31例) 163 ± 94 及び 211 ± 97 、4mg/日群 (33例) 169 ± 84 及び 232 ± 119 、プラセボ群 (35例) 187 ± 114 及び 205 ± 113 、変化量はそれぞれ 22 ± 79 、 48 ± 63 、 63 ± 92 、 18 ± 66 で、プラセボ群と本薬群との間に有意差は認められなかった (Dunnett 多重比較検定)。ただし、FA 集団に対する解析では、4mg/日群とプラセボ群の間に有意差が認められたとされた。残尿量 (ml) は、1mg/日群 15 ± 16 (42例) 及び 24 ± 28 (40例)、2mg/日群 18 ± 23 (36例) 及び 36 ± 46 (33例)、4mg/日群 13 ± 16 (43例) 及び 27 ± 44 (44例)、プラセボ群 20 ± 28 (47例) 及び 23 ± 24 (43例)、変化量はそれぞれ 9 ± 25 、 20 ± 30 、 13 ± 35 、 2 ± 30 で、2mg/日群とプラセボ群との間に有意差 ($p=0.0078$) が認められた (Dunnett 多重比較検定)。その他のパラメータでは、投与前と投与4週間後の差において本薬群とプラセボ群に有意差は認められなかった。

安全性について、死亡例が1例 (74歳男性) 認められた。1mg/日群に割り付けられ、治験開始19日後に脳梗塞のため死亡した (関連性無し)。重篤な有害事象は死亡例を含めた2例に認められた。死亡例以外には4mg/日群の1例で投与初日に腎盂腎炎 (関連あるかもしれない) が発現した。有害事象は、プラセボ群 33.3% (19/57例 30件)、1mg/日群 29.8% (17/57例 22件)、2mg/日群 32.7% (18/55例 28件)、4mg/日群 35.1% (20/57例 34件) に認められた。高頻度に認められた有害事象は、プラセボ群、1mg/日群、2mg/日群及び4mg/日群で、口内乾燥: 21.1% (12件)、19.3% (11件)、20.0% (11件) 及び 21.1% (12件)、頭痛: 5.2% (3件)、0%、3.6% (2件) 及び 3.5% (2件)、便秘: 0%、3.5% (2件)、1.8% (1件) 及び 3.5% (2件) であった。また、排尿困難が4mg/日群で3件、尿閉が4mg/日群で1件、膀胱炎4mg/日群で2件、腎盂腎炎が4mg/日群で1件、排尿痛が4mg/日群で1件、膿尿が1mg/日群で1件、かすみ目が4mg/日群で2件、視力異常が2mg/日群で1件、眼球乾燥がプラセボ群で1件、めまいが2mg/日群で1件及び4mg/日群で1件、眩暈が2mg/日群で1件、腹痛がプラセボ群で1件、2mg/日群で1件及び4mg/日群で1件、腹部不快感が2mg/日群で1件及び4mg/日群で2件、下痢がプラセボ群で1件及び1mg/日群で1件、頻脈が2mg/日群で1件みられた。有害事象による中止例は、プラセボ群2例、1mg/日群1例、2mg/日群1例及び4mg/日群2例であり、中止の原因は口

内乾燥（3件）、頭痛（2件）の頻度が高かった。臨床検査値の異常変動は、各投与群の評価の対象となった症例の0～8%にみられ、プラセボ群のAST、ALT、ALP及びLDHの上昇各1件が有害事象として報告された。収縮期血圧はいずれの投与群においても有意な変動はなく、拡張期血圧は1mg/日投与群で有意な変動（ -2 ± 9 mmHg）がみられたが臨床的に問題となる変化ではないとされた。心電図は治験薬投与前と投与最終日に記録されたが、治験薬に関連すると思われる異常所見は認められないとされた。

以上より、神経因性膀胱または不安定膀胱を有する日本人患者に対する本薬4週間投与は安全で、最大膀胱容量に関する結果を踏まえ、IR錠の至適用量は海外同様4mg/日（2mg/日2回）であるとされた。

第Ⅲ相臨床試験

(9) 日本人及び韓国人における PR カプセルの第Ⅲ相比較試験（URO-025：ト-4、ブリッジング試験）

20██年██月～██月に、過活動膀胱の症状（頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁）を有する20歳以上の日本人及び韓国人の患者を対象に、PRカプセル4mg/日、塩酸オキシブチニン9mg/日及びプラセボを12週間投与し、アジア人におけるPRカプセルの有効性及び安全性についてプラセボ及びオキシブチニンと比較する目的で無作為化二重盲検比較試験が、日本58施設及び韓国12施設で実施された。

対象は、尿意切迫感を有し、観察期間中に切迫性尿失禁（排尿記録により尿失禁回数/週が少なくとも5回）があり、観察期間中に頻尿（排尿記録により1日排尿回数が8回以上）を有し、過活動膀胱の症状が6カ月以上の患者608例（日本人293例、韓国人315例）であり、PRカプセル群（240例）、オキシブチニン群（246例）、プラセボ群（122例）に割り付けられた。主要評価項目は、12週間投与における尿失禁回数/週（評価日前の5日間以上の平均より1週間当たりの回数として算出）の変化率（%）とされ、副次評価項目は、1日排尿回数の変化、1回自排尿量の変化、1日パッド交換回数の変化、患者の印象（治療効果、膀胱状態、尿意切迫感）の変化、King's健康質問表で評価したQOLスコアの変化（日本のみ実施）、有害事象の発現、服薬遵守状況及び臨床検査値の変化とされた。排尿記録は、投与前の観察期間と投与終了直前の各1週間のみ記録された。解析には、投与群、国（1日パッド交換回数については投与群と国の交互作用を含む）を因子とした分散分析とそれによる最小二乗平均が用いられた。

組み入れ症例608例のうち、治験薬を服薬しなかった3例（PR群1例、オキシブチニン群2例）を除いた605例（PRカプセル群239例、オキシブチニン群244例、プラセボ群122例）が安全性評価及びITT有効性解析対象とされ、主要な解析対象とされた。「治験薬を服薬しなかった」以外の理由による中止・脱落例99例（PRカプセル群24例、オキシブチニン群55例、プラセボ群20例）、及び重大なプロトコール逸脱例41例（PRカプセル群21例、オキシブチニン群11例、プラセボ群9例）を除いた465例（PRカプセル群194例、オキシブチニン群178例、プラセボ群93例）がPP有効性評価対象とされた。中止・脱落例の内訳は、PRカプセル群において、有害事象12例（5.0%）、プロトコール逸脱1例（0.4%）、同意撤回4例（1.7%）、追跡不能4例（1.7%）、効果不十分3例（1.3%）、その他1例（0.4%）、計25例（10.4%）、オキシブチニン群において、有害事象42例（17.1%）、プロトコール逸脱3例（1.2%）、同意撤回6例（2.4%）、追跡不能2例（0.8%）、効果不十分4例（1.6%）、計57例（23.2%）、プラセボ群において、有害事象11例（9.0%）、プロトコール逸脱1例（0.8%）、同意撤回1例（0.8%）、追跡不能3例

(2.5%)、効果不十分4例(3.3%)、計20例(16.4%)であった。ITT集団の患者背景について、各投与群間で問題となるような不均衡はみられなかった。平均年齢は59.3歳で患者の約70%は女性であった。日本人と韓国人の患者背景を比較すると、韓国人の平均年齢(53.1~58.6歳)は日本人(62.4~64.5歳)より低く、体重は重く(韓国人:59.7~60.9kg、日本人:57.7~58.4kg)、男性の割合は少なかった(韓国人:23.0~31.2%、日本人:32.0~36.8%)。

有効性 (ITT解析) について、ベースライン及び12週間後の尿失禁回数/週(回)(平均±SD、以下同じ)は、PRカプセル群20.3±20.6、9.1±16.9、オキシブチニン群21.8±19.8、8.5±14.4、プラセボ群19.0±15.5、11.4±16.4、変化率はPRカプセル群-58.7±58.3%、オキシブチニン群-59.3±43.9%、プラセボ群-40.9±62.2%で、PRカプセル群及びオキシブチニン群がプラセボ群に比べて有意な減少を示した(それぞれp=0.0031、p=0.0024)。PRカプセル群及びオキシブチニン群の間には有意差は認められなかった。PRカプセル群とプラセボ群の変化率の差の95%信頼区間は[-29.4、-6.0]であり、PRカプセル4mg/日のプラセボに対する優越性が確認された。PRカプセル群とオキシブチニン群の変化率の差の95%信頼区間は[-9.2、10.0]であり、信頼限界上限が事前に設定された非劣性マージン15%より小さいことから、PRカプセル4mg/日のオキシブチニン9mg/日に対する非劣性が検証された。なお、非劣性マージンは先行して実施された海外における第Ⅲ相比較試験(TOCR-007、ト-5)でのPRカプセル群、プラセボ群それぞれの尿失禁回数変化率の平均値を算出し、その差の1/2の値を参考に設定された。

副次評価項目については以下のような結果であった(ITT解析)。ベースライン及び12週間後の1日排尿回数(回)は、PRカプセル群11.7±3.6、9.4±3.3、オキシブチニン群11.6±3.1、9.4±3.3、プラセボ群11.1±3.0、9.6±3.0、変化量はPRカプセル群-2.3±2.5、オキシブチニン群-2.1±2.6、プラセボ群-1.5±2.5で、PRカプセル群及びオキシブチニン群がプラセボ群に比べて有意な減少を示した(それぞれp=0.0026、p=0.0164)。ベースライン及び12週間後の1日自排尿量(mL)は、PRカプセル群125.8±38.1、152.7±59.6、オキシブチニン群122.3±36.3、156.5±54.9、プラセボ群130.7±35.3、145.8±51.1、変化量はPRカプセル群26.9±47.5、オキシブチニン群34.3±44.1、プラセボ群15.2±35.9で、PRカプセル群及びオキシブチニン群がプラセボ群に比べて有意な増加を示した(それぞれp=0.0153、p<0.0001)。ベースライン及び12週間後の1日パッド交換回数(回)は、PRカプセル群0.8±1.7、0.3±0.8、オキシブチニン群1.1±2.1、0.5±1.4、プラセボ群0.9±1.6、0.6±1.5、変化量はPRカプセル群-0.5±1.5、オキシブチニン群-0.6±1.5、プラセボ群-0.3±1.3で、プラセボ群との比較で統計学的な有意差は認められなかった。また、いずれの項目においても、PRカプセル群及びオキシブチニン群の間に有意な差は認められなかった。

患者の印象について、6段階スケールを用いて判定された膀胱状態に対する患者の印象において、改善を示した症例はPRカプセル群71.5%(171/239例)、オキシブチニン群73.0%(178/244例)、プラセボ群59.0%(72/122例)であった。3段階スケールを用いて判定された尿意切迫感に対する患者の印象において、改善を示した症例はPRカプセル群49.4%(118/239例)、オキシブチニン群57.4%(140/244例)、プラセボ群34.4%(42/122例)であった。治療効果に対する患者の印象について、「少し」又は「大変」有益と回答した患者の割合は、PRカプセル群78.7%(188/239例)、オキシブチニン群81.2%(198/244例)、プラセボ群65.6%(80/122例)であった。

日本人において、King's健康質問表第7版(1993)(以下KHQ)を用いて、投与開始前

及び投与終了時に患者の健康関連 QOL 及び症状の重症度が評価された。PR カプセル群は「全般的な健康状態に対する印象」を除く 10 項目中 9 項目でベースラインから改善を示し、「心の問題」と「全般的な健康状態に対する印象」を除く項目でプラセボ群との間に有意差が認められた。オキシブチニン群では、「全般的な健康状態に対する印象」を除く 10 項目中 9 項目でプラセボ群との間に有意差が認められた。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象は、PR カプセル群の 10 例（投与中 8 例、投与終了/中止後 2 例）及びオキシブチニン群の 8 例（投与中 7 例、投与終了/中止後 1 例）で認められた。内訳は、PR カプセル群において腎盂腎炎 2 例、高血圧、肥満、骨折、発熱及び頭痛、片麻痺、偶発的損傷（関節捻挫）、汎血球減少、肝炎が各 1 例で、オキシブチニン群では腰椎部椎間板病変、性器出血、脳良性腫瘍、胃腸炎、心不全及び肺炎、高血圧、骨折、胆嚢炎が 1 例ずつであり、心不全以外は治験薬と関連なしとされた。有害事象はプラセボ群で 44.3% (54/122 例 97 件)、PR カプセル群で 58.6% (140/239 例 296 件)、オキシブチニン群で 77.9% (190/244 例 469 件) にみられた。高頻度に認められた有害事象は、プラセボ群、PR カプセル群及びオキシブチニン群で、口内乾燥：10.7% (13 例)、33.5% (80 例) 及び 53.7% (131 例)、頭痛：6.6% (8 例)、4.2% (10 例) 及び 4.5% (11 例)、便秘：5.7% (7 例)、7.5% (18 例) 及び 6.6% (16 例)、消化不良：3.3% (4 例)、3.8% (9 例) 及び 8.2% (20 例)、腹痛：3.3% (4 例)、5.9% (14 例) 及び 4.9% (12 例) であった。泌尿器系有害事象の主なものは、排尿障害：1.6% (2 例)、1.7% (4 例) 及び 9.0% (22 例)、排尿困難：0%、1.7% (4 例) 及び 1.6% (4 例)、尿閉：0%、0.4% (1 例) 及び 3.3% (8 例)、乏尿：0%、0%、0.8% (2 例)、膀胱炎：0.8% (1 例)、2.1% (5 例) 及び 2.9% (7 例)、腎盂腎炎：0%、1.7% (4 例) 及び 0.4% (1 例) であった。その他、発熱：0%、2.1% (5 例) 及び 0.4% (1 例)、上気道感染：2.5% (3 例)、2.9% (7 例) 及び 2.9% (7 例)、視力異常：0.8% (1 例)、2.9% (7 例) 及び 4.5% (11 例)、眼痛：0%、0% 及び 0.4% (1 件)、めまい：1.6% (2 例)、1.7% (4 例) 及び 2.5% (6 例)、眩暈：0.8% (1 例)、0.8% (2 例) 及び 0.8% (2 例)、音声障害：0%、0.4% (1 例) 及び 1.6% (4 例)、うつ病：0.8% (1 例)、0.4% (1 例) 及び 0%、傾眠：4.9% (6 例)、0.4% (1 例) 及び 3.7% (9 例)、下痢：0.8% (1 例)、2.5% (6 例) 及び 1.6% (4 例)、心悸亢進：0%、0% 及び 0.8% (2 例)、心不全：0%、0% 及び 0.4% (1 例)、心電図異常：0.8% (1 例)、0.4% (1 例) 及び 0.8% (2 例)、不整脈：0.8% (1 例)、0% 及び 0.4% (1 例)、心房性不整脈：0%、0% 及び 0.4% (1 例)、期外収縮：0.8% (1 例)、0% 及び 0.4% (1 例)、心室性頻脈：0%、0% 及び 0.4% (1 例)、甲状腺疾患：0.8% (1 例)、0% 及び 0.4% (1 例) なども認められた。

国別解析の結果は以下とおりであった。

有効性について、ベースラインにおいて、日本人の 1 日パッド交換回数が韓国人より多かったことを除いて、日本人と韓国人の間に差を認めなかった。

12 週間後の尿失禁回数/週の変化率は、日本人において PR カプセル群 $-68.5 \pm 39.8\%$ 、オキシブチニン群 $-65.9 \pm 43.4\%$ 、プラセボ群 $-42.9 \pm 63.6\%$ で、PR カプセル群及びオキシブチニン群がプラセボ群に比べて有意な減少を示した（それぞれ $p=0.0009$ 、 $p=0.0025$ 、 t 検定）が、韓国人において PR カプセル群 $-49.8 \pm 69.9\%$ 、オキシブチニン群 $-52.9 \pm 43.6\%$ 、プラセボ群 $-39.1 \pm 61.3\%$ で各投与群の間に有意差は認められなかった。12 週間後の 1 日排尿回数（回）の変化は、日本人において PR カプセル群 -2.4 ± 2.4 、オキシブチニン群 -2.1 ± 2.3 、プラセボ群 -1.1 ± 2.6 で、PR カプセル群及びオキシブチニン群がプラセボ群に比べて有意な減少を示した（それぞれ $p=0.0020$ 、 $p=0.0140$ 、 t 検定）が、韓国人において PR カプセル群 -2.3 ± 2.6 、オキシブチニン群 -2.2 ± 2.9 、プラセボ群 $-1.7 \pm$