

験においては第Ⅱ相試験から、排尿日記の記載日数は主に7日間としており、これは患者の社会的環境の変化（就業日、休日等）によるばらつきを軽減することができるとして設定されていた。最近の研究でも、患者の負担軽減のために3、4日間の記録でも評価は可能であるが、7日間の排尿記録が望ましいとされている。記録期間を長くすると信頼性が上がる可能性はあるが、患者のコンプライアンスの低下、記録自体が膀胱訓練として作用することによる治療効果を招く可能性があることから、必要以上に長期間記録を行うことも望ましくなく、7日間という記録期間は妥当と考える。

審査センターでは、排尿日記に関する以上の回答を了承した。

## 2) 用法・用量について

審査センターは、国内で実施されたIR錠の用量設定試験（OATA-023、ト-1）で用量反応関係が認められなかったにもかかわらず、PRカプセルの本邦での開発において用量設定試験を実施せず、最終的に至適用量は4mg/日と設定されていることから、日本人における用量の妥当性について説明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。日本人におけるIR錠の用量設定試験（OATA-023）では、主要評価項目であった全般改善度において本薬群はプラセボ群との間で有意差が認められず、用量反応性も認められなかったが、最大膀胱容量は4mg/日群でプラセボ群に比し有意な増加がみられたことから、4mg/日が至適用量であることが示唆されたと考えている。海外においては、IR錠の用量設定試験（OATA-002、003、005、006）（参考資料ト-1）においてプラセボ、1、2、4及び8mg/日の用量反応性が検討された結果、尿失禁回数や排尿回数の臨床症状、最大膀胱容量などの尿流動態パラメータで用量反応性が認められ、8mg/日では尿閉の発現率が高かったことから至適用量は4mg/日以下と考えられた。さらに、第Ⅲ相試験（OATA-017、ト-2）でIR錠2mg/日及び4mg/日とプラセボが比較され、有効性、安全性の面から海外におけるIR錠の至適用量は4mg/日と設定された。この試験と日本人の用量設定試験（OATA-023）との比較で、最大膀胱容量の投与前からの変化の分布が同様であったことから、IR錠の用量反応性は日本人と欧米人で類似していることが薬力学的に推定されたと考えている。なお、日本人では4mg/日を超える用量の使用経験はないが、欧米人と日本人におけるIR錠の薬物動態において、AUC、Cmax及び血清中濃度の推移が類似している（OATA-011、019、024及び051）ことが示されていることから、安全性の面で日本人においても4mg/日が上限と判断された。海外でのPRカプセルの用量に関しては、海外におけるIR錠とPRカプセルを比較した試験（TOCR-002）において、PRカプセル3.7mg/日がIR錠4mg/日に相当すると推定され、第Ⅲ相試験（TOCR-007）において、PRカプセル4mg/日とIR錠4mg/日で臨床症状の改善に差がないことから、PRカプセルに関しても4mg/日が至適用量であることが確認された。また、PRカプセルの薬物動態において、AUCは日本人、欧米人のいずれにおいても、IR錠と同様であること（OATA-019、URO-017、TOCR-006）が示されていたことから、日本人におけるPRカプセルの至適用量も4mg/日であることが予想された。これを踏まえ、日本人のPRカプセルの第Ⅲ相試験（URO-025）において、PRカプセル4mg/日がプラセボに比し有意な臨床症状の改善を示し、また海外における第Ⅲ相試験（TOCR-007）と類似した成績を示したことから、PRカプセル4mg/日の臨床効果は、日本人と欧米人で類似しており、日本人におけるPRカプセルの至適用量も海外と同様、4mg/日であると考察された。また、日本人におけるPRカプセル4mg/日の検証試験と位置付けられるURO-025とOATA-023とは患者の選択基準、排尿記録の記録法、評価項目である尿失禁の測定法、投与開始後の評価項目測定ポイントが異なるため両試験の直接比較は困難であるが、参考

として海外の IR 錠の第Ⅲ相試験 (OATA-009、OATA-008 及び OATA-010) における有効性評価項目の経時的推移を OATA-023 及びURO-025 と対比し間接的に比較すると、臨床効果は類似しており、日本人における PR カプセルの至適用量も IR 錠同様 4mg/日であることが示唆された。

審査センターでは、海外における IR 錠の至適用量が 4mg と設定された経緯、薬力学的指標を用いて IR 錠の至適用量との関係から設定され、さらに IR 錠 4mg との比較試験により検証された PR カプセルの至適用量 4mg についても、その設定の経緯は海外においては妥当なものであると判断している。しかし、日本人に対する用量に関しては「臨床データパッケージについて」の項において述べたように、申請者の、ブリッジングによる海外用量設定試験の外挿に基づいて日本人における PR カプセルの至適用量を 4mg であるとする主張は、妥当ではないと判断している。申請者はまた、追加参考資料として提出した海外臨床試験を介した国内 IR 錠用量設定試験 (OATA-023) と PR カプセルの第Ⅲ相試験 (URO-025 試験) の間接的な比較から、日本人においても PR カプセルについて 4mg が至適用量であることが示唆されるとしている。これに対しては審査センターとしては、国内 IR 錠用量設定試験 (OATA-023) は、対象選択基準を始め、排尿記録の記録法等、デザイン上の相違が大きく、これら臨床試験の比較は困難であることから、その主張は設定根拠とはなり得ないと考えている。ただし、海外で至適用量とされた PR カプセル 4mg については、日本人及び韓国人を対象とした第Ⅲ相試験 (URO-025) において、全集団及び日本人集団のみのいずれにおいても、有効性に関してプラセボに対する優越性及び同種同効薬オキシブチニンに対する非劣性が示されていること、安全性に関しては、日本で実施された長期投与試験を含めても症例数は限られるが、海外で同一用量を用いた場合と比較して重篤な有害事象が発現していないことから、日本人において有効性及び安全性は示されていると考えられる。よって、日本人における用量反応関係が検討されていないことから、PR カプセル 4mg は日本人に対する至適用量であるかどうかは明らかにされていないものの、日本人に対して有効性が示されかつ安全に使用することが可能であると考えられる。この点については、さらに専門協議において議論されるべきであると考えられる。

#### (4) 安全性について

##### 1) 本薬の薬理効果による有害事象について

審査センターは、PR カプセル 4mg/日投与の薬理効果によると考えられる有害事象を列挙し、日本人及び韓国人における第Ⅲ相比較試験、長期投与試験、外国で実施した第Ⅲ相試験、長期投与試験での発生頻度とその詳細及びその際の対応について説明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。分泌腺抑制症状として口内乾燥、眼球乾燥、口渇及び皮膚乾燥、消化器症状として腹痛、便秘、下痢、消化不良及び鼓腸放屁、中枢症状としてめまい及び傾眠、循環系の症状として高血圧、頻脈及び心悸亢進、眼に対する作用として視力異常、泌尿器系の症状として排尿困難、排尿障害及び尿閉が考えられる。日本人及び韓国人における第Ⅲ相比較試験、国内長期投与試験、外国で実施した第Ⅲ相試験、長期投与試験において、口内乾燥は 16.1~39.8% で最も頻度が高く、ついで腹痛 2.0~8.0%、便秘 4.7~12.5%、消化不良 2.6~6.8%、めまい 1.7~3.4%、高血圧 1.3~4.5%、視力異常 1.0~5.7%、眼球乾燥 1.3~3.4% などで、他に頻脈 0.7% が海外長期投与試験において、心悸亢進 0.3~0.6% が海外第Ⅲ相試験及び長期投与試験において認められたが日本人及び韓国人における第Ⅲ相比較試験ではみられなかった。

これらの有害事象のうち臨床的に大きな問題となりうるのは尿閉であり、尿閉が生じた場合は速やかに導尿を実施する必要がある。また、海外では頻脈が報告されており、頻脈が発現した場合には $\beta$ 遮断薬を投与する。その他の有害事象については直ちに大きな問題を生じる恐れはないが、重度な場合や軽度でも患者が忍容できない場合は対処療法も可能であるが、休薬あるいは減量が基本的な対処法である。日本人における長期投与試験ではプロトコルで投与開始後1か月以内に限り4mg/日から2mg/日への減量が認められており、8例が本薬によると考えられる有害事象により減量された。減量にもかかわらず有害事象で中止されたのは1例のみで減量が治療継続に有用であることが示された。

審査センターは、本薬の薬理作用からみて口内乾燥が最も多い有害事象であるが、尿閉と頻脈が臨床的に問題となり、それに対しては導尿や $\beta$ 遮断薬での対処が必要とした申請者の回答に対し、これらの有害事象の頻度が投与期間が長引くにつれ増加することがないか、海外長期投与試験（TOCR-007B）において有害事象の発現時期及び累積発現率、有害事象による中止・脱落の発生時期について累積発現率を示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。口内乾燥、便秘、尿閉などの本薬の薬理作用に基づくと考えられる有害事象は投与初期に発現しており、長期投与により異なる種類の有害事象が多発することはなかった。全有害事象の発現件数についても長期投与により急増する傾向はなく、半数は3か月までの中止・脱落であった。

審査センターは、薬理作用に基づくと考えられる有害事象のほとんどは投与初期に発現し、中止・脱落の半数は3か月以内であったとした申請者の回答を了承するが、泌尿器系有害事象（尿閉や排尿困難）に伴う腎盂腎炎等の尿路感染が累積的に増加していることから、長期投与時には尿路感染に対し注意喚起が必要と考える。

## 2) 泌尿器系有害事象について

審査センターは、長期投与に伴い背部痛と尿路感染症が増加していることに関し、膀胱尿管逆流や水腎症の増悪、腎盂炎をきたした症例はなかったか、白血球数やCRP、尿所見も含めて説明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。海外の第Ⅲ相比較試験（TOCR-007）及び長期投与試験（TOCR-007B）において、投与期間中にPRカプセル4mg/日群で背部痛がそれぞれ4例（0.8%）、40例（3.7%）、尿路感染症が16例（3.2%）及び62例（5.8%）、膀胱炎が4例（0.8%）、30例（2.8%）及び腎盂腎炎がTOCR-007Bにおいて1例（0.1%）に認められたが、いずれの臨床試験においても膀胱尿管逆流やそれに伴う水腎症の増悪や腎盂腎炎をきたした症例はなかった。白血球数の上限以上の増加は、TOCR-007試験における尿路感染症の1例並びにTOCR-007Bにおける尿路感染症の2例及び背部痛の2例に認められた。URO-025及び国内長期投与試験（URO-026）において、投与期間中にPRカプセル4mg/日群で背部痛がそれぞれ4例（1.7%）及び12例（6.4%）、尿路感染症がURO-026試験において6例（3.2%）、膀胱炎が5例（2.1%）及び11例（5.9%）並びに腎盂腎炎が4例（1.7%）及び1例（0.5%）に認められたが、膀胱尿管逆流やそれに伴う水腎症の増悪及び腎盂腎炎をきたした症例は認められなかった。白血球数の上限以上の増加は、URO-026における膀胱炎の1例のみに認められた。CRPは測定していない。

審査センターは、申請者は泌尿器系有害事象を発現した症例で膀胱尿管逆流現象や水腎症の増悪を認めた症例はなかったと回答しているが、国内外いずれにおいても長期投与試験において尿路感染症や背部痛の頻度が増加していることから、背部痛や尿路感染症が残尿量と関係なかったか申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本薬の抗ムスカリン作用による排尿筋の収縮が過度に抑制され排出障害をきたし残尿量を増加させうる。そのため尿路感染症やその症状として背部痛が発現する可能性も予想される。この可能性を検討するため、尿路感染症及び背部痛の発現率を本薬投与群とプラセボ群と1カ月及び3カ月時点でどの程度増加するか、さらに長期投与試験の発現率と比較し考察したところ、尿路感染症及び背部痛の発現率は、二重盲検試験では本薬とプラセボで平均値で若干の差がみられたが、本薬の発現率がプラセボを上回ることを示唆するような一定の傾向は認められず、3カ月投与の二重盲検試験における本薬投与群の発現率は長期投与試験の3カ月までの成績とほぼ同程度で、その後の長期投与でもその発現率は増加しないことが示唆された。

審査センターは、長期投与において残尿量増加に伴う尿路感染症の発現率が増加する傾向はないという申請者の回答を概ね了承するが、投与初期から発現する尿閉や排尿困難だけでなく本薬の抗ムスカリン作用に基づく残尿量の増加は長期投与に伴い尿路感染症を増加させる可能性は否定しきれず、長期投与にあたっては尿検査を定期的に行うなど十分な注意喚起が必要と考える。

### 3) 肝及び腎障害患者に対する安全性について

審査センターは、肝及び腎障害患者に対する安全性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。肝硬変患者におけるIR錠2mg単回投与試験において、非結合形活性体濃度は肝機能が正常な成人と比較して約25～50%上昇しているものと予想される。また、腎不全患者におけるIR錠2mg単回投与試験において、非結合形活性体のAUCは健康成人と比較して約2倍高値を示した。しかし、有害事象、臨床検査、心電図及びバイタルサインにおいて安全性上問題となる変化はなかったこと、さらにPRカプセルを用いた第Ⅲ相試験（URO-025、TOCR-007）及び長期投与試験（URO-026、TOCR-007B）で投与前肝機能検査及び腎機能検査（血清クレアチニン値）が上限値を超えていた過活動膀胱患者において総有害事象発現率や主な有害事象の発現率、有害事象による試験中止率が特に高いということはなかったことから、肝及び腎障害患者に対する投与は、PRカプセル2mgを投与量とすることで問題はないと判断した。

審査センターは、肝及び腎障害患者における薬物動態の結果からは投与量を減ずることが必要と考えるが、投与量を2mgとすることが妥当であるかどうかは明らかにされていないと考える。この点については、専門協議で検討されることが必要と考える。

### 4) 心電図（QT 間隔延長）に与える影響について

審査センターは、本薬により QT 延長を起こす機序及び提出された試験で QT 延長を起こした症例の詳細を述べ、問題がなかったか説明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。イヌを用いた非臨床試験で  $Q_{tca}$  間隔の延長が報告されているが、これは心室再分極過程を担うカリウム電流のうち、薬剤由来の QT 間隔延長と深く関わっていると考えられている  $I_{Kr}$  を抑制することにより心室再分極過程に影響を及ぼすためと考えられる。臨床試験においては本薬に起因すると考えられる QT 間隔の延長や不整脈は認められず、市販後調査でも本薬と関係のある不整脈関連の副作用は報告されていない。PR カプセルによる臨床試験においては、海外での TOCR-007 試験及び TOCR-011 試験、日本人、韓国人及び欧米人の健康成人を対象にした URO-017 試験、日本人及び韓国人を対象とした URO-025 試験において心電図が記録されたが、TOCR-007 試験及び TOCR-011 試験において  $Q_{Tc}$  延長が認められた。TOCR-007 試験では、投与前の心電図でプラセボ群 54 例中 0 例、PR4mg/日群 59 例中 4 例、IR4mg/日群 61 例中 3 例に、投与終了後の心電図でプラセボ群 0 例、PR 群 3 例（うち 2 例は投与前に認め

られた症例)、IR 群 3 例(うち 2 例は投与前に認められた症例)に QTc 延長が認められた。TOCR-011 試験では投与前と 4 週間の投与終了時または中止時に記録され、PR8mg/日投与群の 64 例中 2 例で 60m 秒以上の QTc 間隔の延長が認められた。2 例とも T 波平坦、T 波逆転がみられ、うち 1 例は心筋梗塞の既往があり、有害事象として治験責任医師により重篤な心房細動と報告された。21 週後の心電図で回復しており、治験責任医師により本薬との因果関係ありとされた。本症例以外には、本薬投与により臨床上問題となる結果は認められなかった。本薬が QT 間隔に及ぼす影響については、米国において臨床薬理試験を実施し、プラセボ及び陽性対照を設定し、IR 錠を用いて通常臨床用量(4mg/日)投与時より血中濃度が高値を示す症例に対する安全性の確保を主たる目的とした検討を行う予定である。

審査センターは、申請者が本薬投与により臨床上問題となる QTc 延長は認められなかったとの回答について、非臨床試験でも QTc 間隔の延長をきたす可能性が示され、臨床試験においても本薬投与後に QTc 間隔延長をきたした症例がみられていることから、本薬使用にあたっては重篤な不整脈をきたしうる QTc 間隔の延長に対し、十分な注意喚起を行う必要があると考える。

#### 5) 認知機能に及ぼす影響について

審査センターは、本薬による有害事象として、認知機能障害を示す臨床例(N Engl J Med 349:2274,2003、Arch Neurol 60:771,2003)が報告されていることを踏まえ、本薬が認知機能に及ぼす影響について申請者に尋ねた(ホ項参照)。

申請者は以下のように回答した。本薬の海外臨床試験において、第 I 相試験での高用量(12.8mg)投与時に中枢神経に対する影響は認められず、推奨用量の 2 倍(8mg/日)を投与した健康成人、神経因性膀胱及び不安定膀胱患者、過活動膀胱患者においても認知機能に関する有害事象は報告されなかった。海外第 III 相臨床試験(TOCR-007)において発現した認知機能に関連する有害事象は、プラセボ群で 507 例中 1 例に高度の言語障害、集中力障害が PR カプセル群で 505 例中 1 例(中等度)、健忘症がプラセボ群 507 例中 1 例(中等度)、PR カプセル群で 505 例中 2 例(中等度及び軽度各 1 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。長期投与試験(TOCR-007B)では、言語障害の有害事象はみとめられず、1075 例中健忘症が 3 例(中等度 1 例、軽度 2 例)、錯乱が 1 例(軽度)認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

日本及び韓国で 605 例の過活動膀胱患者を対象に実施された第 III 相臨床試験(URO-025)では、いずれの群においても言語障害等の認知機能に関連する有害事象は報告されなかった。国内長期投与試験(URO-026)の対象 188 例中、重篤な有害事象として脳梗塞が 1 例みられ、失語症を伴ったが、本患者は脳梗塞の既往があり、患者の基礎疾患(高血圧症、狭心症合併)による可能性が高く、治験薬との因果関係はないと判定された。これら有害事象以外に言語障害など認知機能に関連する有害事象は認められなかった。

海外市販後臨床試験において、プラセボを対照に本薬、オキシブチニン及び塩化トロスピウムの中枢神経系に対する作用を脳波への影響を指標に健康人で検討した結果、オキシブチニンにより中枢神経系の直接作用が示唆されたが、本薬及び塩化トロスピウムでは同程度の  $\theta$  波の僅かな減弱が観察されたのみであった(J Clin Pharmacol 41:636,2001)。また、健康人を対象とした本薬、オキシブチニン、塩化トロスピウム及びプラセボでの二重盲検比較試験では REM 睡眠等が検討され、オキシブチニンには睡眠への影響(REM 睡眠時間の抑制)が認められたが、本薬及び塩化トロスピウムでは睡眠及び心理試験のいずれにおいてもプラセボと同程度であった(Clin Drug Invest 23:395,2003)。臨床試験中及

び自発報告による有害事象は、認知障害 4 件（非重篤）、集中困難 8 件（非重篤）、集中力欠如（重篤 1 件、非重篤 3 件）、痴呆 2 件（非重篤）、記憶障害 15 件（非重篤）、記憶喪失 11 件（重篤 1 件、非重篤 10 件）、不明瞭発語 5 件（重篤 1 件、非重篤 4 件）、会話障害 2 件（重篤、非重篤各 1 件）、会話に伴う障害 9 件（非重篤）であった。

以上、本薬についての非臨床試験結果（ホ項参照）、臨床試験結果及び市販後使用成績を考慮すると、本薬の臨床推奨用量である 4mg/日では、認知機能、記憶及び言語障害に影響を及ぼす可能性は、オキシブチニン等のより脂溶性の高い薬剤と比較して低いと考える。

審査センターは、抗コリン薬による認知機能障害は以前より知られており、本薬による臨床例がすでに報告されていることから、本薬による認知機能障害に焦点をあてた非臨床・臨床における検討が必要であると考え（ホ項参照）。この点について専門協議において議論されるべきと考え。

#### (6) 第Ⅲ相比較試験における日本人と韓国人の試験成績について

審査センターは、日本人及び韓国人における第Ⅲ相比較試験（URO-025）において、日本人における成績と韓国人における成績を比較し、両患者集団の背景因子の違いと本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすと考えられる要因を具体的にあげて説明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。性別、身長、体重、BMI は両患者集団で同様であった。平均年齢は、日本人（64.0±10.6 歳）では韓国人（58.6±12.4 歳）より高かった。一般に若い年齢層では混合型尿失禁の頻度が高く、混合型尿失禁では本薬の効果は減弱すると推察される。韓国人では若い年齢層が比較的多く、混合型尿失禁患者が含まれていた結果、臨床効果が減弱したと考えられた。コンプライアンスについて、コンプライアンス 75%以上の患者の割合は、日本人（100%）が韓国人（95.2%）より高かった。韓国人において尿失禁回数/週が投与後に増加した患者の背景を検討したところ、韓国人全体と比較してコンプライアンスの悪い患者の割合が高かった。韓国人においてコンプライアンスの低かったことが、臨床効果の発現が日本人ほど明らかでなかった理由の一つと考えられた。過活動膀胱の治療歴は韓国人のほうが日本人より多かった（30.4%vs19.3%）。これが韓国人患者で薬物療法に対する反応性が低かった理由の一つと考えられたが、層別解析では前治療の有無の影響は見られなかった。

主要評価項目である尿失禁回数/週を含む排尿記録のベースライン（治療前）値の影響について、日本人において尿失禁回数/週が若干少なく、1 回自排尿量は若干多い傾向がみられたが明らかな影響はなく、また、1 日パッド交換数は日本人の方が多かったが、これによる影響は無視できないと考えられた。尿失禁回数/週の変化率において韓国で外れ値が多く、外れ値を除外すると平均±SD は日本人の値に近づいた。1 日排尿回数も外れ値を除くと日本人に近づいたが、1 回自排尿量は外れ値を除いても日本人の値と若干差があり、外れ値以外の要因が示唆された。

安全性について、有害事象の総発現率は日本人 70.2%、韓国人 48.0%と日本人で高く、有害事象の種類も日本人 54 種類に対して韓国人 17 種類で日本人に多かったが、これは日本人では本薬との因果関係がない有害事象を含めて広い範囲で有害事象を報告しており、口内乾燥等でみられた比較的軽度のものも多く報告されたと考え。したがって日本人で有害事象の総発現率が高いことが、韓国人に比べて安全性上問題があることを意味するものではないと考える。本薬の薬理作用や他の臨床試験から予想される主な有害事象は日韓で共通していることから、本薬の本質的な安全性は日本人でも韓国人でも同様であると考

える。韓国で有害事象の報告が少なかった理由として、韓国の医療環境及び社会環境（有害事象調査の積極性の違い）が影響していると予想されたが具体的に特定できなかった。

以上の回答について、審査センターは以下のように考える。有効性における日本人と韓国人の結果の差異に、年齢、コンプライアンス、過活動膀胱の治療歴及び1日パッド交換数等が影響した可能性がある。また、安全性について、有害事象の種類や頻度の差は民族差でなく有害事象調査の積極性の違いとした申請者の回答を審査センターは了承する。一方で、韓国におけるGCP査察の経験より、治験担当医師や被験者の治験に対する認識において日韓で違いがあり、それが被験者のコンプライアンスの低下や有害事象報告含の差となっていることが示唆された。したがって、複数の地域において共同治験を行うにあたっては、このような治験担当医師や被験者の治験に対する認識の差がある状況についても考慮に入れ、治験実施における種々の管理や複数の地域集団のデータを併合して解析することの妥当性の検討等についても十分留意すべきと考える。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

国内及び韓国において実施したGCP実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 審査センターとしての総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

審査センターは、ブリッジング試験として実施した日本人及び韓国人におけるPRカプセルの第Ⅲ相比較試験と欧米人を対象とした海外第Ⅲ相比較試験の成績より、ブリッジングについては成立し、日本人におけるPRカプセル4mgの有効性に関して、プラセボに対する優越性及び同種同効薬オキシブチニンに対する非劣性は示され、安全性に関しては、提出された資料において症例数は限られるが、海外での成績と比較して重篤な有害事象は発現していないことから、申請用法・用量での日本人における有効性及び安全性は提出された資料から示されていると考える。しかしながら日本人においてPRカプセルの用量の検討は行われず、PRカプセル4mgが日本人における至適用量であるかどうかは提出された資料からは明らかにされていない。この点を含め、申請用法・用量の妥当性については、有害事象発現時やリスク・ベネフィットを考慮した集団における用量調節の議論もあわせて専門協議で検討される必要があると考える。

長期使用時の安全性に関して、特に本薬による認知機能障害及び循環器への影響に関連した注意喚起の必要性及びその内容について、専門協議で検討される必要があると考える。

## 審査報告 (2)

平成 18 年 1 月 17 日

### 1. 申請品目

- [販 売 名] デトロールカプセル 2mg、同 4mg (デトルシトールカプセル 2mg、同 4mg  
に変更予定)
- [一 般 名] 酒石酸トルテロジン
- [申 請 者] ファルマシア株式会社 (現 ファイザー株式会社)
- [申請年月日] 平成 14 年 2 月 28 日 (輸入承認申請)

### 2. 審査内容

平成 16 年 4 月 1 日、審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。

専門協議での議論及びその後の検討を踏まえた審査結果を報告する。

#### (1) 臨床データパッケージについて

機構は、日本及び韓国共同で実施された第Ⅲ相臨床試験 (URO-025) の成績より、過活動膀胱の症状の改善について、PR カプセルのプラセボに対する優越性及び対照薬との非劣性が示され、日本人の成績と試験全体の成績は同様の傾向であり、日本人と韓国人の間で認められた試験成績の違いは、日本人における PR カプセルの有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えるものではないと判断した。したがって、本試験をブリッジング試験とし、海外第Ⅲ相臨床試験 (TOCR-007、ブリッジング対象試験) の成績も含めた評価により、国内における用量の検討は必ずしも十分ではないが、申請用法・用量での PR カプセルの有効性及び安全性は示されていると判断した ((3) 用法・用量について参照)。

以上の機構の判断については、専門委員より支持された。

#### (2) 効能・効果について

専門協議において、提出された臨床試験は過活動膀胱患者を対象として実施されているが、原因疾患によっては本薬の有害事象として残尿量増加や尿路感染が出現することがあると考えられることから、本薬による治療の対象及び除外すべき集団を明確にする必要があり、本薬の投与にあたっては原因疾患の確認、さらに経過観察の上、尿検査の実施や尿路感染症状の確認を適宜行うことが必要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、第Ⅲ相臨床試験 (URO-025) に関し、除外すべき疾患等に関する基準及び除外診断の方法並びに有害事象の発現症例の評価を踏まえた当該除外基準の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅲ相臨床試験 (URO-025) では、患者の第 1 来院日に適格性のスクリーニングを開始、臨床検査を実施し、前治療薬の効果等について確認し、第 2 来院日に全ての合併症、患者が記録した排尿記録の確認、問診による膀胱の状態、尿意切迫感の評価を行うこととしており、両来院日に診断・鑑別が行われたと考える。治療実施計画書上、膀胱及び膀胱周囲の異常、前立腺・尿道の異常について、除外基準とし



て具体的な疾患名を記載しなかったが、本試験の参加医師は泌尿器又は尿失禁の専門家であったことを踏まえると、「その他、治験責任/分担医師により当該治験への参加が不適と判断された患者」との規定により除外は適切になされていたと考える。尿流動態検査等の専門的な検査についても治験実施計画書上は規定しなかったが、治験責任/分担医師の判断で必要に応じて実施することは可能であったと考える。残尿量増加や尿路感染はほとんど見られず、泌尿器科系の有害事象が見られた症例において、鑑別すべき疾患・症状に該当する合併症を有した症例は見られなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった排尿困難等の有害事象は、薬理作用として発現したもので、患者選択に際しての除外基準の問題ではないと判断している。前立腺肥大症については、治験実施計画書上「臨床的に明らかな下部尿路閉塞性障害を有する患者」との基準を設けたが、具体的な判断基準は定義せず、治験責任/分担医師が合併症、尿排出障害の程度、残尿量の結果等から総合的に判断した。第Ⅲ相臨床試験（URO-025）も含め本基準のもとで実施された臨床試験4試験において、排尿困難等の有害事象が発現した症例74例のうち2例が良性前立腺肥大を有していたが、症状は安定しており、発現した有害事象が悪化し尿閉が発現する等の重大な問題は発生しなかった。したがって、当該除外基準は適切に運用されていたと考える。

また、機構は、過活動膀胱の症状を呈する患者は、既承認の同種同効薬の治療対象と必ずしも一致はしないことから、本薬の投与対象を明確にし、投与すべきでない疾患・状態に関する注意喚起について、申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。溢流性尿失禁や弛緩性膀胱等の排出期の膀胱障害では、本薬の投与により症状悪化や残尿量増加による副作用の危険がある。過活動膀胱診療ガイドライン（日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会）では、種々の疾患が過活動膀胱と類似した症状を呈することから、初期診療及び専門診療の過程で、膀胱の異常（膀胱癌、膀胱結石、間質性膀胱炎）、膀胱周囲の異常（子宮内膜症、尿膜管の炎症）、前立腺・尿道の異常（前立腺癌、尿道結石）、尿路感染症、その他（尿閉、多尿、心因性頻尿）の疾患・病態を鑑別する必要があるとされている。初期診療の段階では問診、理学的検査、尿検査、残尿量測定、排尿記録による評価を行い、その結果に基づいて薬物療法等による初期治療を行うこと、下部尿路閉塞が疑われる場合及び適切な初期治療に反応しない場合等において、尿流動態検査等を実施し専門的な診断を行うことが提唱されている。以上を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において、過活動膀胱と類似した症状を示す疾患・病態と前立腺肥大症とを分けて、本薬の投与にあたり、問診、尿検査等から症状を悪化させる原因となる疾患等を可能な限り特定し原因疾患に対して適切な処置を行う旨を記載して注意喚起を行う。また、重要な基本的注意として、尿流動態検査等の専門的な検査は、問診のみでは尿失禁の病態や原因の診断が困難な患者を対象に詳しい病態を知り、除外すべき疾患の鑑別を目的として必要に応じて実施する旨、本薬の投与で効果が認められない場合に漫然と使用すべきでない旨、及び尿検査等により投与中の尿路感染症の有無等を確認する旨を記載する。

さらに、機構は、過活動膀胱は比較的新しい疾患概念であり、自覚症状に基づいて診断され、泌尿器科専門医のみならず一般臨床医が診断する場合も想定されることから、適切な情報提供がなされるよう申請者に対応を求めた。

申請者は以下のように回答した。過活動膀胱に対する的確な理解を図り、特に初期評価にて残尿を認める場合は専門医の受診を徹底することが重要であると考え、使用上の注意の解説として、過活動膀胱の診断・診療の留意点を記載し、留意点の一つとして、超音波検査等にて残尿の有無を確認し、明らかな残尿が見られる場合は専門医による診療を受け

る旨を記載する。また、過活動膀胱を紹介する小冊子の作成及び日本排尿機能学会作成の過活動膀胱診療ガイドラインやビデオ等を活用し、本薬の適正使用のための活動を行う。

以上を踏まえ、機構は、過活動膀胱の定義が尿意切迫感を必須とし、頻尿及び切迫性尿失禁を呈する症状症候群であることを踏まえ、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」との設定が適当であると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、効能・効果を下記に変更すると回答した。

「過活動性膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」

機構は、以上の回答について了承した。

### (3) 用法・用量について

専門協議において、国内では IR 錠で用量反応関係が示されておらず PR カプセルでは 2mg/日の用量が検討されていないこと、欧米人の至適用量として 4mg/日は妥当であるが日本人については十分な情報が無いこと、国内では 2mg/日投与例は少数であり、減量が必要な理由及び減量後の有効性の判断が困難であることが指摘され、2mg と 4mg の比較試験の必要性も含め 2mg の臨床的位置付けについて説明が必要であるとの意見、2mg と 4mg の差を的確に評価できるような市販後の調査が必要であるとの意見、腎障害及び肝硬変患者では血中濃度が上昇することから減量が必要で、2mg/日は適当な量と考えるが投与例数が少ないことから市販後の情報収集が必要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、国内長期投与試験における 2mg への減量例の背景情報の詳細を示し、4mg 投与が継続された症例との比較を行うとともに、国内外のデータに基づき、忍容性に問題がある場合の用量調節の方法について、また、2mg/日の位置付けについて、4mg/日との比較が可能となる市販後の調査内容について示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験での 2mg/日投与例は、治験実施計画書において減量を認めていた長期投与試験での 10 例のみであり、4mg/日投与を継続した症例と 2mg/日に減量された症例の体格等の背景情報に違いは認められなかった。2mg/日への減量理由として、有害事象による減量が 7 例（口内乾燥 2 件、傾眠、口乾、味覚異常、頻尿、排尿困難、視力異常、頭痛各 1 件）に見られ、これらは抗ムスカリン作用によるものと考えられ、2mg/日への減量は妥当であったと考える。その他、2 例は長期投与により起こり得る有害事象軽減のため、1 例は飲み忘れ時の尿失禁のコントロールが良好であったためであった。2mg/日の情報は限られており、現在までに得られている成績では、2mg/日では 4mg/日ほど明らかな有効性は示されていない。しかしながら、患者の血中濃度や反応性の違いにより、4mg/日では忍容性に問題が生じる可能性がある場合において、2mg/日に減量した場合でも一定の効果を維持できる場合があると考え。また、肝及び腎機能障害を有する患者、CYP3A4 阻害薬を併用している患者では、本薬及び活性代謝物（DD01）の血清中濃度が増加する可能性があり、推奨用量は 2mg/日と考える。国内の 2mg/日投与例は 10 例のみであることから、2mg/日の臨床的位置付けについては、市販後の使用成績調査において有効性及び安全性のデータを収集し、4mg/日のデータとも比較の上、再度検討することとする。

機構は、2mg/日に対する情報が得られるよう、症例数も含め、市販後の調査計画の具体的な内容について確認の上、以上の回答について了承した（(5) 市販後の調査計画について参照）。

### (4) 安全性について

## 1) 毒性試験について

申請者は、毒性試験の評価に関し、薬理作用の過剰な発現と毒性の違いについて、抗ムスカリン作用によらない事象に加え、本作用によるものであっても目的としない事象、また、目的とする排尿の抑制作用であっても過剰な事象については毒性変化であるとの判断基準に従い、毒性評価について見直しを行った。

以上を踏まえ、機構は、本薬の毒性試験全般について、改めて試験を実施する必要はないと判断した。

## 2) 認知機能に及ぼす影響について

専門協議において、本薬の投与により発現した認知機能障害の臨床報告例 (N Engl J Med. 349:2274-2275,2003 等) を引用の上、認知機能に及ぼす本薬の影響について添付文書で情報提供が必要であるとの意見、認知機能に及ぼす本薬の影響に関する非臨床及び臨床での更なる検討が必要であるとの意見、臨床現場への情報提供の具体策について検討する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、本薬がムスカリン受容体拮抗作用を有することから、認知機能への悪影響の可能性は否定できず、関連の非臨床及び臨床データを示した上で、認知機能に及ぼす本薬の影響及び長期投与による脳内への蓄積の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。非臨床において、長期投与による脳への蓄積を検討した結果はないが、ヒトと類似の代謝様式を有するマウスに 12mg/kg を投与した薬物動態試験において、脳内放射能を本薬と仮定し算出した非結合形濃度は本薬のムスカリン受容体に対する  $K_i$  値より高濃度を示しており、この用量では脳内ムスカリン受容体に影響を及ぼす可能性が考えられる。マウスを用いた一般薬理試験では、15mg/kg 以上の用量で中枢興奮作用が認められているが、臨床用量とほぼ等しい血中濃度が得られる用量では中枢への影響は認められていない。認知機能に及ぼす本薬の影響に関する非臨床の検討として、マウスを用いた受動回避試験を実施する。

新たに入手した臨床データとして、海外で実施された市販後臨床試験では、健康高齢者において、主要評価項目の REM 睡眠の割合 (減少率: 中央値) は、オキシブチニン及び本薬ではプラセボと有意な差を認めしたが、入眠から REM 睡眠出現までの時間は、本薬及びオキシブチニンともにプラセボ及びトロスピウムと比較して有意差は認められず、認知機能試験では影響を及ぼさなかった (BJU International 95:346-349,2005)、軽度から中等度の認知機能障害を有する高齢者を対象とし、Mini-Mental State Examination (MMSE) 等を用いて認知機能に及ぼす影響をプロスペクティブに検討した臨床試験において、本薬では MMSE のスコアが減少する傾向が認められたが、その他のテストも含め本薬及びオキシブチニンともに認知機能に対して有意な影響を及ぼさなかった (Amy Beeman et al.:55<sup>th</sup> Gerontological Society of America Annual Meeting, 2002) との報告がある。一方、認知機能障害に関連した症例報告として、本薬投与による一過性の記憶障害、記憶喪失が発現したとの報告がある (N Engl J Med 349:2274-2275,2003, Arch Neurol 60:771-773,2003)。これらの報告を引用の上、添付文書に、健忘等が発現した場合には投与を中止する等適切な処置を行う旨の記載を行うとともに、その他の副作用として健忘を追加記載する。

機構は、過活動膀胱の定義を踏まえると、認知機能障害を有する患者では、尿意切迫感等の症状の自覚が不可能な場合が想定されることから、認知機能障害を有する患者への本薬の投与について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。過活動膀胱の診断では、尿意切迫感を主体とする蓄尿症状の有無を適切に確認する必要がある。過活動膀胱診療ガイドラインにおいて、脳血管障害、パーキンソン病、認知症等の神経疾患による過活動膀胱は、適切な治療のために一度は泌尿器科専門医の診察を受けることが推奨されている。過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症等の患者では介護・看護者からの状況聴取等、過活動膀胱の症状把握が困難な場合も想定され、泌尿器科専門医の診察を受け、本薬の適用になるか否かの診断を行う必要があると考える。過活動膀胱の自覚症状の把握が困難である等、診断に疑問がある場合には泌尿器科専門医による診察を受けるよう、添付文書上で注意喚起を行う。

機構は、認知症は過活動膀胱の原因疾患の一つに分類され、尿意切迫感等の過活動膀胱に特有の症状を自覚できる患者は本薬の適応となると考える。症状に基づいて過活動膀胱の診断及び本薬の投与が行われる以上、既承認の類薬と本薬の適応対象は必ずしも一致はせず、加えて、抗コリン薬により認知機能障害の悪化やせん妄が誘発されること (Textbook of Psychiatry 8<sup>th</sup> ed., Sadock BJ & Sadock VA eds., Lippincott Williams & Wilkins, 2005)、本薬の投与による認知機能障害悪化の臨床報告もあることから、本薬の適正使用のためにも、自覚症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本薬の投与対象とはならない旨を添付文書において注意喚起を行い、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における情報提供、注意喚起について再度検討を求めた。

申請者は、認知症又は認知機能障害患者を慎重投与に設定し、重要な基本的注意としてこれらの患者で自覚症状の把握が困難な場合は本薬の投与対象とはならない旨を記載し注意喚起を行うと回答した。

機構は、以上の回答について了承した。

### 3) 循環器に対する影響について

専門委員より、本薬の循環器に対する影響に関しては、本薬投与後に頻脈及びQT間隔延長例が見られ、狭心症等の虚血性心疾患では頻脈が生じ心筋虚血を憎悪させる可能性があることから、適切に注意喚起を行うとともに市販後に重点的に調査を行う必要があるとの意見が出された。

機構は、本薬による有害事象及び海外で実施されたQT間隔に対する影響を検討した臨床薬理試験(追加資料として提出、A6121003:ト-8)の成績も踏まえ、心疾患を有する患者への投与について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。QT間隔に対する影響を検討した臨床薬理試験(A6121003:ト-8)の主要目的は、Fridericia法により補正したQT間隔(QTcF)について、本薬のTmaxにおけるベースラインからの変化を、本薬(IR錠2mg及び4mgBID)とプラセボ間で検討するため、二重盲検のプラセボ及び実薬対照試験として20██年██月~20██年██月に実施された。評価者の判読及び機器読み取りによるFridericia法により補正したQTcF値(プラセボとの差、msec)のベースラインからの変化の平均値(95%信頼区間)は、IR錠2mgBIDで5.01(0.28,9.74)及び1.16(-2.99,5.30)、同4mgBIDで11.84(7.11,16.58)及び5.63(1.48,9.77)であった。安全性について、死亡を含む重篤な有害事象、高度の有害事象は報告されず、本薬に関連する有害事象で投与中止に至った症例はなく、頭痛、口内乾燥、悪心が最も多かった。本試験結果及びこれまでに報告された循環器系に関連する有害事象の再評価並びに海外市販後の安全性データにより本薬のQT間隔延長のリスクについて再評価を行い、結果を海外規制当局に提出し、添付文書の改訂を実施した。以上を

踏まえ、重篤な心疾患を有する患者を禁忌、狭心症等の虚血性心疾患のある患者及びクラス IA/III の抗不整脈薬を投与中の患者を含む QT 延長症候群患者を慎重投与とし、QT 延長症候群患者では必要に応じて心電図を測定することが望ましい旨を添付文書の重要な基本的注意に記載する。また、添付文書の過量投与及び薬物動態の項に本試験結果の記載を行う。さらに、市販後に心疾患を伴う患者における副作用発現状況について検討する。

機構は、新たに提出された臨床薬理試験の成績、海外での添付文書改訂等の経緯及びそれらを踏まえた国内添付文書での情報提供について確認し、申請者の回答について了承した。

#### 4) CYP2D6 の遺伝多型の影響について

専門協議において、本薬の代謝における CYP2D6 の影響は大きく、EM では本薬の効果の主要な部分は DD01 であり、PM では逆に未変化体が寄与していると考えられ、EM と PM における臨床効果について、用量-作用についての比較試験が行われていれば結果を示して説明することとの意見が出され、機構は、申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。EM と PM における比較試験は実施していないが、表現型の情報が収集された IR 錠の海外用量設定試験 (OATA-002、003、005、006) では、PM の例数が少なく、用量反応について十分な評価はできないものの、臨床効果、尿流動態パラメータ及び安全性に差は確認されなかった。

機構は、QT 間隔に対する影響の検討試験 (A6121003) において、同一用量 (2mg BID) の QTc 間隔延長は PM が EM の約 2 倍との成績であり、PM と EM の活性本体の寄与の違いも踏まえ、循環器に対する遺伝多型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。QT 間隔に対する影響の検討試験 (A6121003) では、集団補正した機器読み取りの結果 (QTcP) を用いて検討した結果、本薬の Tmax での QTcP 間隔延長は IR 錠 4mg/日及び 8mg/日において、EM で 2.59 及び 5.13 msec、PM で 5.44 及び 11.1 msec と推定され、同一用量を投与した際の QTc 間隔の延長は PM で EM の約 2 倍と推定された。非結合形の未変化体及び DD01 濃度を用いた PK/PD 解析を踏まえると、PR カプセルの臨床推奨用量 (4mg/日) では、EM 及び PM ともに QTc 間隔の延長は 5msec 未満と推定された。PM においては、強力な CYP3A4 阻害薬と本薬を併用した場合には、QTc 間隔の延長は 5msec 以上と推定されたが、添付文書において、強力な CYP3A4 阻害薬併用時の用量に関する記載を行っており、申請用法・用量の範囲では、QT 間隔延長に関連した循環器に対する安全性について、遺伝多型の影響はないと考える。EM と PM における未変化体及び活性代謝物の薬物動態情報及び薬理作用への寄与については、添付文書の薬物動態の項において情報提供を行う。

機構は、以上の回答について了承した。

#### 5) 本薬の薬理作用に関連した注意喚起について

申請者は、本薬の臨床試験、海外市販後の報告及び既承認の同種同効薬の最新の添付文書情報の検討に基づき、本薬の薬理作用に関連した注意喚起について、添付文書の記載の見直しを行い、麻痺性イレウスのある患者、重症筋無力症の患者等を禁忌とする等の改訂がなされ、機構は、提出された記載内容について了承した。

#### (5) 市販後の調査計画について

申請者より、市販後の調査計画の骨子として、以下が提出されている。

使用成績調査は、1 症例あたりの観察期間を 12 週間とし、調査期間 3 年、目標症例数 10,000 例で実施する。目的は、本薬の使用実態下における副作用発現状況、安全性に影響を与えると考えられる要因の把握及び有効性の情報収集に加え、特に以下の点について情報を収集する。

- ① 2mg/日投与例及び 4mg/日投与例における安全性及び有効性
- ② 投与量変更の情報として、4mg/日及び 2mg/日開始例毎の継続例、中止例とその理由、2mg/日減量及び 4mg/日増量後の継続例、2mg/日減量及び 4mg/日増量後中止例とその理由
- ③ 心疾患、肝機能障害、腎機能障害、認知機能障害、パーキンソン症候群を伴う患者における副作用発現状況

長期使用に関する特定使用成績調査は、1 症例あたりの観察期間を 1 年間とし、調査期間 3 年半、目標症例数 100 例（1 年間投与された症例）にて、長期使用時の副作用発現状況、安全性に影響を与えると考えられる要因の把握及び有効性について検討する。

機構は、以上の回答について了承した。

#### (6) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

- 4 頁 11 行目 [重金属、強熱残分、 → [重金属、類縁物質、光学異性体、
- 4 頁 12 行目 類縁物質、光学異性体 → 乾燥減量、強熱残分
- 4 頁 18 行目 確認試験（赤外吸収スペクトル） → 純度、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁器共鳴スペクトル）
- 4 頁 35 行目 制酸剤 → 制酸剤及びプロトンポンプ阻害剤
- 5 頁 37 行目 204Hh/m<sup>2</sup> → 204Wh/m<sup>2</sup>
- 5 頁 42 行目 包装、 → 包装（PVC/アルミ及び PVC・PVDC/アルミ）及び PE ボトル、
- 6 頁 11、12 行目 ██████████% → ██████████%、中間試験 → 中間的試験
- 6 頁 13～14 行目 ██████████% → ██████████%
- 6 頁 18 行目 ██████████%及び ██████████% → ██████████%及び ██████████%
- 6 頁 19、39 行目 ██████████% → ██████████%、30～40mg/kg/日以上 → 30 及び 40mg/kg/日
- 6 頁 43 行目 ██████████ → ██████████
- 8 頁 42、43 行目 濃度 → 用量、0.02mg/kg → 0.020mg/kg
- 9 頁 39 行目 心拍出量 → 心拍数
- 10 頁 35 行目 CYP2D6 → PR カプセル 4mg 投与時の CYP2D6
- 10 頁 37 行目 N-脱アルキルトロテロジン → 本薬
- 11 頁 12 行目、30 行目 1.3µg/mL → 1.3µg/L、平均血清中 → 血清中
- 11 頁 38 行目 海外の臨床試験 → 日本人及び韓国人を対象とした第Ⅲ相臨床試験
- 11 頁 39 行目 有害事象 → 副作用
- 12 頁 38 行目 >3.3)。 → >3.3)。
- 13 頁 1、35、43 行目 0.68µgeq./g → 0.68µgeq./mL、4mg → 4mg/kg、2mg/kg → 12mg/kg
- 14 頁 7 行目 肝硬変患者 → 2mg 単回投与時の肝硬変患者
- 15 頁 12、29 行目 1.5 → 1.50、0.7 → 0.70
- 15 頁 23 行目 未変化体及び DD01 → 未変化体、DD01 及び非結合形活性体
- 15 頁 27～28、28 行目 無作為に抽出した EM4 例 → EM13 例、4 例（全例） → 4 例

15 頁 30～31 行目 0.6 → 0.60、0.7 → 0.70  
 15 頁 33、42 行目 75% → 74%、EM (24 例) → EM (21 例)  
 16 頁 1、8 行目 12.6mg → 12.8mg、113L → 133L  
 16 頁 11 行目 TNR-007 → TRN-007  
 16 頁 26 行目 013、026、040 → 013、022、024、026、028、040  
 16 頁 27 行目、37 行目 へ 33～35、37 → へ 33～37、55.7 → 57.7  
 17 頁 5、21 行目 4mg → 2mg、6 試験 → 7 試験  
 18 頁 15～16 行目 1～3nM 間で約 20%、4～5nM で 27.8%、5～6nM → 1～2 及び 2～3nM  
で約 20%、3～4nM で 27.8%、4～5nM  
 20 頁 18～20 行目 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：へ-46、23～25、) → 3 試験  
(IR 錠の単回及び反復投与試験 3 試験：へ-23～25)、海外で実施された日本人、韓国人  
及び欧米人を対象とした PR カプセルの単回及び反復経口投与試験 1 試験 (へ-46)  
 21 頁図 1 p, 2mg, bid, 7days → P, 4mg/day, bid, 7days, 2mg/day, bid, 5days → 4mg/day, bid, 5days,  
1, 2, 4mg, bid → 1, 2, 4mg/day, bid、比較試験 TOCR-002 → 交叉試験 TOCR-002  
 22 頁 17～18 行目 件 → 例  
 22 頁 20、39 行目 づつ → ずつ、薬物動態評価 → 安全性評価及び薬物動態評価  
 23 頁 37～39 行目 例 → 件  
 24 頁 15、34 行目 視力障害 → 視力異常、忍溶性 → 忍容性  
 25 頁 7、12 行目 6 例 → 6 件ずつ、1.8mg の → 1.8mg を  
 26 頁 30、43 行目 IR 錠 4mg → IR 錠 4mg/日  
 26 頁 36～37 行目 IR 錠 4mg～であった。 → (削除)  
 27 頁 8、32 行目 あった。 → あった。 6 月 → 7 月  
 28 頁 5 行目 有効性 → PP  
 28 頁 12、25 行目、32 頁 25 行目、34 頁 1 行目、36 頁 7 行目 1 日自排尿量 → 1 回自排尿  
量  
 28 頁 37 行目 2.5% → 4.5%  
 30 頁 12、35 行目 最大無収縮抑制圧 → 最大無抑制収縮圧、5.2% → 5.3%  
 30 頁 37 行目 膀胱炎 4mg/日群 → 膀胱炎が 4mg/日群  
 31 頁 31 行目 PR 群 → PR カプセル群  
 32 頁 19 行目 尿失禁回数変化率 → 尿失禁回数/週の変化率  
 32 頁 22 行目、41 行目 3.3 → 3.1、81.2% → 81.1%  
 33 頁 11、19 行目 心不全 → 肝炎及び心不全、1.6% (4 例) → 2.5% (6 例)  
 34 頁 25 行目 発現率 → 何れかの群で発現率  
 34 頁 31 行目 11 例 12 件 → 12 例 13 件、5 例 6 件 → 6 例 7 件  
 35 頁 30 行目 (1.8%) 効果不十分 → (1.8%)、効果不十分  
 37 頁 12、14 行目 8/507 → 18/507、状群 → 群、IR 群 → IR 錠群  
 37 頁 19、23、24 行目 3.6% (18 例) → 3.8% (19 例)、尿路感染症 → 尿路感染、件例  
 → 件  
 37 頁 27、28、43 行目 2.5 → 2.5、及び 0% → 及び 0.2% (1 例)、2 件 → 1 件  
 38 頁 38 行目 2 月 → 5 月  
 39 頁 7、10、13 行目 副作用 → 有害事象、(0.5% 例) → (0.5%)、80 例 → 90 例  
 39 頁 33 行目 17.4% → 7.4%、1.2% → 1.1%  
 39 頁 36 行目 尿路感染症 0% 及び 3.2% (6 例) → (削除)  
 39 頁 41 行目 1.1% (2 例) → 0.5% (1 例)

40 頁 6 行目 12 週間及び 24 週間 → 3 カ月目、6 カ月目及び 12 カ月目  
40 頁 22、40 行目 尿失禁回数/週の変化率 → 尿失禁回数/週、11.3 → 11.0  
41 頁 16 行目 0.5% (6 例) → 0.6% (6 例)  
41 頁 18、18~19 行目 3.7% (40 例) → 3.8% (41 例)、34 例 (3.2%) → 3.4% (37 例)  
41 頁 21、23 行目 0.7% (8 例) → 0.8% (9 例)、1.0% (11 例) 及び 5.9% → 0% 及び 1.0%  
41 頁 23~24、29 行目 1.7% (18 例) → 1.9% (20 例)、2.0% (22 例) → 2.1% (23 例)  
41 頁 29、30~31 行目 28 例 → 14 例、0.2% (2 例) → 0.3% (3 例)  
41 頁 31 行目 心室性不整脈 → 心房性不整脈  
42 頁 17、33 行目 5 件 → 6 件、IR 用 → IR 錠  
43 頁 16 行目 眼通 → 眼痛  
44 頁 13、33 行目 10.62 秒 → 10.96 秒、レボノルゲステロン → レボノルゲストレル  
45 頁 16、17 行目 ms → ms<sup>1/2</sup>  
45 頁 22 行目 関連ないらしい → おそらく関連性なし  
45 頁 24 行目 2 例 (プラセボ投与期) → 3 例 (本薬投与期 1 例、プラセボ投与期 2 例)  
45 頁 43 行目 (第 2 及び 3 投与期：1 例及び 2 例) → (第 2 及び 3 投与期：各 1 例)  
48 頁 10 行目 4.0mg → 4.0mg/日  
52 頁 32 行目 1 例 → 2 例  
53 頁 40 行目 URO-025 試験に → URO-025 試験 (URO-017 試験及び URO-025 試験では日本人のみ心電図を測定) 及び日本人を対象とした URO-026 試験に  
54 頁 3、5 行目 64 例 → 54 例、21 週後 → 21 日後  
56 頁 8 行目 有害事象報告盒 → 有害事象報告

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本薬の輸入を承認して差し支えないと判断した。なお、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年間とすることが妥当であると判断する。また、原体及び製剤 (ただし 1 カプセル中 4mg 以下を含有する製剤を除く) は劇薬に該当し、生物由来製品・特定生物由来製品に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、成人には酒石酸トルテロジンとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。