

2.5 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 日自排尿量の変化 (mL) は、日本人において PR カプセル群 19.2 ± 31.4 、オキシブチニン群 32.2 ± 37.0 、プラセボ群 6.8 ± 29.6 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増加 (それぞれ $p=0.0236$ 、 $p<0.0001$ 、t 検定) を示し、PR カプセル群とオキシブチニン群の間に有意な差が認められた ($p=0.0032$ 、t 検定) が、韓国人において PR カプセル群 33.9 ± 57.6 、オキシブチニン群 36.3 ± 50.2 、プラセボ群 22.5 ± 39.4 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 日パッド交換回数の変化は、日本人において PR カプセル群 -0.7 ± 1.3 、オキシブチニン群 -0.9 ± 1.6 、プラセボ群 -0.3 ± 1.3 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 $p=0.0462$ 、 $p=0.0091$ 、t 検定) が、韓国人において PR カプセル群 -0.3 ± 1.6 、オキシブチニン群 -0.3 ± 1.5 、プラセボ群 -0.4 ± 1.3 で各投与群の間に有意差は認められなかった。

膀胱状態に対する患者の印象について、改善を示した症例は日本人において PR カプセル群 71.9% (82/114 例)、オキシブチニン群 73.8% (90/122 例)、プラセボ群 56.1% (32/57 例)、韓国人において PR カプセル群 71.2% (89/125 例)、オキシブチニン群 72.1% (88/122 例)、プラセボ群 61.5% (40/65 例) であった。尿意切迫感に対する患者の印象について、改善を示した症例は日本人において PR カプセル群 42.1% (48/114 例)、オキシブチニン群 57.4% (70/122 例)、プラセボ群 29.8% (17/57 例)、韓国人において PR カプセル群 56.0% (70/125 例)、オキシブチニン群 57.4% (70/122 例)、プラセボ群 38.5% (25/65 例) であった。治療効果に対する患者の印象について、「少し」または「大変」有益と回答した患者の割合は、日本人において PR カプセル群 79.0% (90/114 例)、オキシブチニン群 87.7% (107/122 例)、プラセボ群 70.2% (40/57 例)、韓国人において PR カプセル群 78.4% (98/125 例)、オキシブチニン群 74.6% (91/122 例)、プラセボ群 61.5% (40/65 例) であった。

安全性について、有害事象の国別検討では、投与群に関わらず韓国人において有害事象の種類と頻度が日本人より少ない傾向がみられた。発現率 5% 以上の有害事象は、日本人では口内乾燥、頭痛、腹痛、便秘、下痢、鼓腸放屁、口渇、傾眠、鼻炎、上気道炎、膀胱炎、排尿障害及び視力異常、韓国人では口内乾燥、腹痛、消化不良、排尿障害及び尿閉であった。両国とも口内乾燥が最も多く、発現率はオキシブチニン群で最も高かった (日本人: PR カプセル群 36.8%、オキシブチニン群 61.5%、プラセボ群 7.0%、韓国人: PR カプセル群 30.4%、オキシブチニン群 45.9%、プラセボ群 13.8%)。重篤な有害事象は日本人 11 例 12 件、韓国人 5 例 6 件で認められ、有害事象による中止率は、日本人で PR カプセル群 5.3%、オキシブチニン群 16.4%、プラセボ群 5.3%、韓国人で PR カプセル群 4.8%、オキシブチニン群 17.7%、プラセボ群 12.3% であった。臨床検査値については両国の検査センターで検査方法等が異なることから国別に集計された。基準値を超えて変動した症例の割合は日本人、韓国人ともに群間で差はなく、治験薬の影響は認められなかった。プラセボ群の 1 例 (日本人) 及び PR カプセル群の 2 例 (日本人、韓国人) で AST、ALT において基準値上限の 2 倍以上の高値が認められた。尿検査においても、異常値を示した症例の割合に群間差はなく、治験薬の影響は認められなかった。日本人患者を対象に、ベースライン及び最終投与日に 12 誘導心電図が記録された。12 週間投与後の変動に一定の傾向はなかったが、正常から異常に変わった症例の割合は、PR カプセル群で 3.5% (4/114 例)、オキシブチニン群で 2.5% (3/122 例)、プラセボ群で 5.3% (3/57 例) であった。

以上の結果から、過活動膀胱の症状を有する患者における PR カプセル 4mg/日のプラセボに対する優越性及びオキシブチニン 9mg/日に対する非劣性、PR カプセル 4mg/日はオ

キシブチニン 9mg/日に比較して優れた安全性を有すること、日本人と韓国人において、PR カプセル 4mg/日の有効性及び安全性において特に問題となるような差異は認められないことが示されたとされた。

(10) 海外における第Ⅲ相比較試験 (TOCR-007: トー 5、ブリッジング対象試験)

欧米人の過活動膀胱患者を対象に PR カプセル 4mg/日、IR 錠 4mg/日及びプラセボを 12 週間投与し、両製剤の有効性及び安全性をプラセボと比較検討することを目的として、19 年 月 月に米国、欧州及びオセアニアの 167 施設において無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。

対象は 18 歳以上の欧米人で、観察期間中、頻尿（排尿記録により 1 日排尿回数が 8 回以上）及び切迫性尿失禁（排尿記録により尿失禁回数/週が少なくとも 5 回以上）を有し、過活動膀胱の症状を 6 カ月以上有する患者 1529 例とされた。主要評価項目は、排尿記録に記載された尿失禁回数/週の変化とされた。副次評価項目は、排尿記録のその他の項目（1 日排尿回数、1 回自排尿量、1 日パッド交換回数）及び患者の印象（膀胱状態、切迫感）における変化、投与期間中の有害事象及び中止・脱落例数、ベースライン時及び投与終了時に実施された臨床検査及び心電図（65 歳以上）とされた。対象患者 1529 例は、2 週間以上の wash-out 及び観察期間の後、PR カプセル群（507 例）、IR 錠群（514 例）、プラセボ群（508 例）に割り付けられた。投与期間は 12 週間とされた。解析には、投与群、国及び投与群と国の交互作用を因子とした分散分析及びそれに基づく最小二乗平均が用いられた。多重性の調整には、Bonferroni 法が用いられた。

組み入れ症例 1529 例（ITT 解析対象集団；PR カプセル群 507 例、IR 錠群 514 例、プラセボ群 508 例）のうち、治験薬を服薬しなかった 5 例（PR カプセル群 2 例、IR 錠群 2 例、プラセボ群 1 例）を除いた 1524 例（PR カプセル群 505 例、IR 錠群 512 例、プラセボ群 507 例）が安全性評価対象とされた。「治験薬を服薬しなかった」以外の理由による中止・脱落例 187 例及び重大なプロトコール逸脱例 360 例を除いた 1169 例（PR カプセル群 398 例、IR 錠群 397 例、プラセボ群 374 例）が PP 解析対象とされた。中止・脱落例の内訳は、PR 群、IR 群及びプラセボ群において、有害事象：27 例（5.3%）、28 例（5.4%）及び 33 例（6.5%）、プロトコール逸脱：10 例（2.0%）、11 例（2.1%）及び 9 例（1.8%）、同意撤回：7 例（1.4%）、10 例（1.9%）及び 8 例（1.6%）、追跡不能 7 例（1.4%）、5 例（1.0%）及び 9 例（1.8%）効果不十分 6 例（1.2%）、7 例（1.4%）及び 9 例（1.8%）、IR 錠で不明 1 例（0.2%）であった。重大なプロトコール逸脱の内訳は、「一度も治験薬を服用しなかった」PR 群及び IR 群で各 2 例、プラセボ群 1 例、「ベースライン時の尿失禁回数/週 < 4.5」PR 群 13 例、IR 群 17 例及びプラセボ群 12 例、「排尿記録の紛失、記入漏れ、または不正確な記録」PR 群 88 例、IR 群 92 例及びプラセボ群 108 例、「併用禁止薬の使用」PR 群及び IR 群各 5 例、プラセボ群 11 例、「服薬遵守 < 75%」PR 群 21 例、IR 群 20 例及びプラセボ群 24 例であった。有効性の主要な解析対象は ITT 対象集団とされた。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。平均年齢は約 60 歳で患者の約 80% は女性であった。白人が約 95%、黒人は約 3.6% を占めていた。約 7% の患者が PM であった。

有効性について、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 22.1±22.3 及び 10.4±17.4、IR 錠群 23.2±22.5 及び 12.6±19.2、プラセボ群 23.3±20.7 及び 16.4±20.1、変化量は PR カプセル群 -11.8±17.8、IR 錠群 -10.6±16.9、プラセボ群 -6.9±15.4 で、PR カプセル群及び IR 錠群がプラセボ群に比

べて有意な減少を示した（それぞれ $p=0.0001$ 、 $p=0.0005$ ）。PR カプセル群と IR 錠群の間には統計学的有意差は認められなかった。PP 解析の結果も同様であった。

副次評価項目については以下のような結果であった。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 10.9 ± 4.2 及び 9.1 ± 3.4 、IR 錠群 11.1 ± 4.0 及び 9.3 ± 3.8 、プラセボ群 11.3 ± 3.8 、 10.0 ± 3.8 、変化量は PR カプセル群 -1.8 ± 3.4 、IR 錠群 -1.7 ± 3.3 、プラセボ群 -1.2 ± 2.9 で、PR カプセル群及び IR 錠群はプラセボ群に比べて有意な減少を示した（それぞれ $p=0.0047$ 、 $p=0.0079$ ）。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 140.5 ± 43.3 及び 174.6 ± 66.7 、IR 錠群 137.0 ± 40.5 及び 166.1 ± 62.3 、プラセボ群 135.7 ± 42.3 及び 149.7 ± 56.1 、変化量は PR カプセル群 34.1 ± 50.5 、IR 錠群 29.1 ± 47.0 、プラセボ群 13.9 ± 41.3 で、PR カプセル群及び IR 錠群がプラセボ群に比べて有意な増加を示した（いずれも $p=0.0001$ ）。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 1.4 ± 2.0 及び 0.9 ± 1.7 、IR 錠群 1.4 ± 2.2 及び 0.9 ± 1.5 、プラセボ群 1.5 ± 2.3 、 1.3 ± 2.1 、変化量は PR カプセル群 -0.5 ± 1.4 、IR 錠群 -0.5 ± 1.8 、プラセボ群 -0.2 ± 1.4 で、PR カプセル群及び IR 錠群はプラセボ群に比べて有意な減少を示した（それぞれ $p=0.0145$ 、 $p=0.0035$ ）。いずれの項目においても、PR カプセル群及び IR 錠群の間に有意な差は認められなかった。PP 解析の結果も同様であった。

背景因子による層別解析において、性別（男性 294 例、女性 1235 例）では、女性において 1 回自排尿量は PR カプセル群、IR 錠群の方がプラセボ群に比し有意に増加したが、男性では差がなかった。尿失禁回数/週及び 1 日排尿回数は性別間で差がなかった。年齢別（高齢者 643 例、非高齢者 885 例）でみると、PR カプセル群では年齢による影響は認められなかったが、IR 錠群では尿失禁回数/週は高齢者の方が減少し、1 回自排尿量は非高齢者の方が増加した。人種別（白人 1450 例、非白人 79 例）及び代謝酵素表現型別（EM1179 例、PM86 例）では、非白人及び PM が極めて少数であったため比較はできなかった。PM において、尿失禁回数/週の変化は PR カプセル群で -13.0 回、IR 錠群で -12.0 回、プラセボ群で -9.1 回、1 日排尿回数の変化は PR カプセル群で -2.4 回、IR 錠群で -1.2 回、プラセボ群で -1.8 回で、1 回自排尿量は PR カプセル群で 27.5mL 、IR 錠群で 21.5mL 、プラセボ群で 5.8mL 増加した。

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、改善を示した症例の割合は PR カプセル群 57.6%、IR 錠群 60.9%、プラセボ群 42.9%であった。PP 解析の結果も同様であった。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、改善を示した症例の割合は PR カプセル群 38.9%、IR 錠群 40.1%、プラセボ群 25.8%であった。PP 解析において、改善を示した症例の割合は PR カプセル群 43.5%、IR 錠群 44.8%、プラセボ群 31.6%であった。治療効果に対する患者の印象について、「少し」または「大変」有益と回答した患者の割合は、PR カプセル群 71.0%、IR 錠群 71.6%、プラセボ群 49.6%であった。

King's 健康質問表第 7 版（1993）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。本試験では、「仕事・家事の制限」及び「排尿の問題の生活への影響」が事前に主要評価領域とされた。評価可能であった PR カプセル群（487 例）、IR 錠群（494 例）及びプラセボ群（488 例）について、「仕事・家事の制限」において、PR カプセル群及び IR 錠群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を認め、「排尿の問題の生活への影響」において、PR カプセル群及び IR 錠群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を認めた。投与群間の差の臨床的有意性は、Juniper らの手法を

参考に基準値を設定して判定されたが、「仕事・家事の制限」において、PR カプセル群及び IR 錠群が、「排尿の問題の生活への影響」においては IR 錠群がプラセボ群に比べて臨床的に有意な改善を示した。その他、「重症度（対処）の評価」において、PR 群がプラセボ群に比べて有意な改善を示した。「心の問題」においては、IR 群がプラセボ群に比べて有意な改善を示した。「睡眠・活力（エネルギー）」及び「症状の重症度」においては、トルテロジン両群がプラセボ群に比べて有意な改善を示した

安全性について、死亡は 2 例認められ、1 例はプラセボ群の症例（84 歳女性）で、血管血栓症による腸（管）虚血、もう 1 例は PR カプセル群の症例（54 歳女性）で、潰瘍を伴った冠動脈硬化症（検死時診断：当初は突然死と報告された）で死亡した。いずれも治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、投与群間中 37 例、投与終了後/中止では死亡例を含め 9 例認められた。その内訳は、投与群間中 PR カプセル群 1.4% (7/505 例)、IR 錠群 2.3% (12/512 例)、プラセボ群 3.6% (8/507 例) で、治験薬と関連ありと判定された事象は PR カプセル群 2 例（腸閉塞及び心悸亢進）、IR 錠群 2 例（投薬過誤及び心房細動）であった。投与終了後/中止の内訳は、PR カプセル群 2 例、IR 群 3 例、プラセボ群 4 例であった。有害事象はプラセボ群に 48.5% (246/507 例 447 件)、PR カプセル群に 52.1% (263/505 例 580 件)、IR 錠群に 57.2% (293/512 例 608 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 カプセル群及び IR 錠群で、口内乾燥：7.7% (39 例)、23.4% (118 例) 及び 30.5% (156 例)、口渇：0.4% (2 例)、0.2% (1 例) 及び 0%、便秘：4.3% (22 例)、5.9% (30 例) 及び 6.8% (35 例)、腹痛：1.6% (8 例)、3.6% (18 例) 及び 2.5% (13 例)、下痢：2.2% (11 例)、2.0% (10 例) 及び 3.1% (16 例)、消化不良：1.4% (7 例)、3.0% (15 例) 及び 3.1% (16 例)、排尿困難：0.2% (1 例)、1.0% (5 例) 及び 1.6% (8 例)、排尿障害：0.2% (1 例)、0.2% (1 例) 及び 0.4% (2 例)、尿閉：0.2% (1 例)、0.4% (2 例) 及び 0.2% (1 例)、尿路感染症：3.9% (20 例)、3.2% (16 例) 及び 2.5% (13 例)、膀胱炎：1.0% (5 例)、0.8% (4 件例) 及び 0.8% (4 例)、頭痛：4.5% (23 例)、6.3% (32 例) 及び 3.7% (19 例)、偏頭痛：0.4% (2 例)、0.4% (2 例) 及び 0%、眼球乾燥：2.0% (10 例)、3.4% (17 例) 及び 2.3% (12 例)、傾眠：1.8% (9 例)、2.8% (14 例) 及び 2.5% (13 例)、めまい：1.0% (5 例)、2.2% (11 例) 及び 1.8% (9 例)、眩暈：0%、0.6% (3 例) 及び 0%、上気道感染：2.6% (13 例)、2.8% (14 例) 及び 2.7% (14 例)、感染：0.2% (1 例)、0.8% (4 例) 及び 0.6% (3 例) であった。その他の主な泌尿器系有害事象は、膀胱違和感がプラセボ群で 2 件、PR カプセル群で 3 件及び IR 錠群で 1 件、血尿がプラセボ群で 1 件及び PR カプセル群で 3 件、出血性膀胱炎が IR 錠群で 1 件、水腎症が IR 錠群で 1 件、尿異常が IR 錠群で 2 件認められた。その他、発熱がプラセボ群で 2 件及び IR 錠群で 1 件、眼の異常が IR 錠群で 1 件、眼痛が PR カプセル群で 1 件、涙液異常がプラセボ群で 1 件及び PR カプセル群で 1 件、視力異常がプラセボ群で 2 件、PR カプセル群で 6 件及び IR 錠群で 4 件、音声障害がプラセボ群で 1 件、PR カプセル群で 1 件及び IR 錠群で 1 件、昏睡が IR 錠群で 1 件、痙攣がプラセボ群で 1 件及び PR カプセル群で 2 件、昏迷が IR 錠群で 1 件、振戦が PR カプセル群で 1 件、激越がプラセボ群で 1 件、PR カプセル群で 1 件及び IR 錠群で 1 件、健忘がプラセボ群で 1 件、PR カプセル群で 2 件及び IR 錠群で 1 件、集中力障害が PR カプセル群で 1 件、うつ病がプラセボ群で 1 件、PR カプセル群で 3 件及び IR 錠群で 3 件、神経症が PR カプセル群で 1 件、自殺企画が PR カプセル群で 1 件及び IR 錠群で 1 件、失神がプラセボ群で 1 件及び PR カプセル群で 1 件、腸管閉塞がプラセボ群で 1 件及び PR カプセル群で 1 件、心悸亢進が PR カプセル群で 3 件及び IR 錠群で 3 件、心不全が PR カプセル群で 2 件及び IR 錠群で 1 件、

不整脈が PR カプセル群で 1 件及び IR 錠群で 1 件、心房細動が IR 錠群で 3 件、心ブロックが IR 錠群で 1 件、甲状腺刺激ホルモン減少が IR 錠群で 1 件などもみられた。有害事象のため治験が中止されたのは 88 例（プラセボ群 33 例、PR カプセル群 27 例及び IR 錠群 28 例）で、口内乾燥、頭痛、嘔気・嘔吐及び腹痛が多く、14 例が重篤な有害事象であった。

臨床検査において、ヘモグロビンの減少を示した症例がプラセボ群（22 例）で PR カプセル群（9 例）及び IR 錠群（11 例）より多く認められたのを除き、各投与群間で特記すべき差は認められず、治験薬の影響や臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

米国で登録された 174 例に対し、ベースライン及び最終投与日（12 週間後または中止時）に朝の投与から 3～9 時間後の 12 誘導心電図が記録された。プロトコルの記載に反し、174 例のうち 20 例が 65 歳未満であったが、これらの患者を除外して解析を行っても結果に違いが認められず、全 174 例が解析対象とされた。心拍数（拍動/分）の変動（平均変動±SD、以下同じ）は、PR カプセル群 -1.4 ± 8.2 、IR 錠群 3.7 ± 10.2 、プラセボ群 -1.6 ± 8.8 で、いずれの群もほとんど変動しなかった。Bazett's formula を使って補正した QTc 間隔（ms）は、PR カプセル群 2.7 ± 21.1 、IR 錠群 3.5 ± 26.3 、プラセボ群 -3.5 ± 18.0 であった。QTc dispersion（最長及び最短 QT 間隔の差、ms）は、PR カプセル群 -6.1 ± 24.5 、IR 錠群 -12.0 ± 27.2 、プラセボ群 -9.9 ± 25.5 で、全群において短縮した。個々の QTc 間隔を欧州のガイドライン（Committee for Proprietary Medicinal Products Document: The Assessment of the Potential for QT Interval Prolongation by non-Cardiovascular Medicinal Products）に従って分類し（成人男性：正常 ≤ 430 ms、境界域 431 – 450 ms、延長 >450 ms、成人女性：正常 ≤ 450 ms、境界域 451 – 470 ms、延長 >470 ms）、ベースラインからの変動を評価した。12 週間投与後、PR カプセル群の 3 例、IR 錠群の 3 例、計 6 例で QTc 間隔の延長が認められたが、そのうちの 5 例はベースラインにおいても QTc 間隔の延長を示していた。これら 5 例における投与期間中の QTc 間隔の変動をみると、3 例で短縮し、2 例でさらに延長していた。1 例（IR 錠群）はベースラインでは正常（408 ms）であったが、IR 錠を一度服用したあと治験を中止し、治験薬服用から 13 日後に心電図が記録され、QTc 間隔が延長（453 ms）していた。いずれの投与群においても QTc 間隔の一貫した変動は認められず、群間の差も認められなかった。

IR 錠群の 2 例が 60 ms を超える QTc 間隔の変動を見せたが、2 例とも心血管系の基礎疾患を有していた。500 ms を超える QTc 間隔を示した症例はなかった。

以上の結果から、過活動膀胱患者において PR カプセル 4mg/日及び IR 錠 4mg/日はプラセボに比べて有意な改善を示し、PR カプセル 4mg/日の安全性及び忍容性が確認されたとされた。

(11) PR カプセルの国内長期投与試験（URO-026：ト-6）

日本人及び韓国人における第Ⅲ相比較試験（URO-025）を終了した日本人患者を対象に PR カプセル 4 mg/日を 12 カ月投与する非盲検非対照試験が実施された。第Ⅲ相比較試験を終了した日本人患者は 259 例であり、そのうち 188 例が本試験に参加した。治験期間は 20 年 月 から 20 年 月 までで先行の第Ⅲ相比較試験で PR カプセル群に組み込まれた患者では通算で最長 15 カ月投与された。

主要評価項目は、12 カ月間投与における有害事象の発現、投与中止例の発現及び 15 カ月間投与における臨床検査値の変化とされた。副次評価項目は 15 カ月間投与における尿失禁回数/週の変化率、1 日排尿回数の変化、1 回自排尿量の変化、患者の印象（膀胱状態、尿意切迫感）の変化、患者の印象（治療効果）及び QOL スコアの変化とされた。URO-

025 試験の第 5 来院日より 7 日間の wash-out 期間（発現した有害事象が継続してみられる場合には 14 日間とし、21 日間で限度とする）の後、PR カプセル 4mg/日（減量して投与する場合は 2mg/日）が 12 カ月間経口投与された。

組み入れられた 188 例（URO-025 試験のプラセボ群から 34 例、PR カプセル群から 80 例、オキシブチニン群から 74 例）のうち、全例が ITT 解析及び安全性評価対象とされた。10 例が投与開始後 28 日以内に 2mg/日に減量され、7 例は治験期間中 2mg/日で投与され、3 例（2 例は効果不十分、1 例は副作用のため）は投与が中止された。中止・脱落例は 43 例で、内訳は有害事象 19 例（10.1%）、同意撤回 7 例（3.7%）、効果不十分 15 例（8.0%、うち 2 例は 2mg/日に減量した症例）、プロトコル逸脱 1 例（0.5%）及び追跡不能 1 例（0.5%例）であった。この 43 例の中止・脱落例を除いた 145 例が投与完了集団とされ、有効性に関して ITT 集団と同様の解析がなされた。ITT 集団及び投与完了集団の患者背景で特に問題となるような不均衡は認められなかった。URO-025 試験と本試験を通した PR カプセルの投与期間は、80 例（47.9%）が 12 カ月間以上、うち 11 例（5.9%）は 15 カ月以上であった。ITT 集団及び投与完了集団の各 95%以上の症例が服薬を遵守（75%以上の治験薬を服用）した。

有効性に関して、URO-025 試験の投与開始日の値をベースラインとして、本長期投与試験の開始後 6 及び 12 カ月目の成績がベースラインと比較された。排尿記録について、尿失禁回数/週（平均±SD、以下同じ）は 20.6±18.4→10.7±18.0→9.0±18.5（ベースライン→6 カ月→12 カ月、以下同じ）、1 日排尿回数は 11.9±3.1→10.3±3.0→9.7±3.2、1 回自排尿量は 122.4±34.9→150.9±49.4→142.6±49.4 と変化し、ITT 集団では、投与 6 及び 12 カ月目に尿失禁回数/週及び 1 日排尿回数が減少し、1 回自排尿量が増加した。

患者の印象に関し、膀胱状態について改善を示した症例は、投与 6 及び 12 カ月でそれぞれ 107 例（56.9%）及び 134 例（71.3%）であり、尿意切迫感については同様に 63 例（33.5%）、90 例（47.9%）であった。QOL に関し、ITT 集団の KHQ スコアの変化は、10 項目全てにおいてベースラインからの減少が認められた。

安全性について、死亡は 1 例報告された（心筋梗塞：79 歳女性、関連なし）。重篤な有害事象は死亡例を含めた 16 例（22 件）で認められ、5 例は治験を中止した。治験薬と関連性ありと判断された事象は 1 件（高血糖）であった。有害事象は組み入れ時に継続の有害事象 22.9%（43/188 例 59 件）、本試験中（12 カ月の投与期間及び 1 週間の追跡調査期間）に発現した有害事象 86.7%（163/188 例 587 件）であった。高頻度に認められた有害事象は、組み入れ時に継続及び本試験中で口内乾燥：4.3%（8 例）及び 33.5%（63 例）、上気道感染：0%及び 26.6%（50 例）、便秘：2.1%（4 例）及び 8.5%（16 例）、下痢：0%及び 17.4%（14 例）、関節痛：0.5%（1 例）及び 5.9%（11 例）、背部痛：1.2%（2 例）及び 6.4%（12 例）、頭痛：0.5%（1 例）及び 5.3%（10 例）であった。主な泌尿器系有害事象は、膀胱炎：1.1%（2 例）及び 5.9%（11 例）、腎盂腎炎：0.5%（1 例）及び 0.5%（1 例）、尿路感染症：0%及び 3.2%（6 例）、排尿困難：0%及び 2.7%（5 例）、排尿障害：0.5%（1 例）及び 4.3%（8 例）、尿路感染：0%及び 3.2%（6 例）であった。その他、眼の異常：0%及び 1.6%（3 例）、眼痛：0%及び 0.5%（1 例）、緑内障：0%及び 1.1%（2 例）、視力異常：1.6%（3 例）及び 5.9%（11 例）、眼球乾燥：0.5%（1 例）及び 2.7%（5 例）、めまい：0%及び 2.1%（4 例）、眩暈：0%及び 1.1%（2 例）、口渇：0%及び 2.1%（4 例）、音声障害：0%及び 1.6%（3 例）、激越：0%及び 1.1%（2 例）、うつ病：0%及び 1.6%（3 例）、神経症：0%及び 0.5%（1 例）、傾眠：0%及び 2.1%（4 例）、失語症：0%及び 0.5%（1 例）、腹痛：0%及び 5.9%（11 例）、消化不良：0.5%（1 例）及び 4.3%

(8例)、心不全：0%及び0.5%(1例)、特異的心電図異常：0%及び2.7%(5例)、不整脈：0%及び0.5%(1例)、AVブロック：0%及び1.1%(2例)、徐脈：0%及び0.5%(1例)、期外収縮：0%及び1.1%(2例)、心悸亢進：0%及び1.1%(2例)、頻脈：0%及び0.5%(1例)、上室性頻脈：0%及び0.5%(1例)、甲状腺機能低下(症)：0%及び1.1%(2例)、TSH上昇：0.5%(1例)及び4.8%(9例)なども認められた。

本治験の投与開始後12週間及び24週間の臨床検査値のベースラインからの推移は、赤血球数において減少傾向、TSHにおいて増加傾向がみられた以外、その他の検査項目において特定の変動傾向は認められなかった。

以上より、PRカプセルの12か月間投与で得られた全体的な安全性プロファイルは先行した第Ⅲ相比較試験(URO-025、ト-4)と同様であり、有効性は本試験期間を通して維持されたものと考えられ、また、海外における長期投与試験(TOCR-007B、ト-7)とも同様の結果であったとされた。

(12) PRカプセルの海外長期投与試験(TOCR-007B：ト-7)

海外における第Ⅲ相比較試験(TOCR-007、ト-5)を終了した欧米人患者を対象に、7日間のwash-out期間においてPRカプセル4mg/日を12か月投与する非盲検非対照試験が実施された。TOCR-007試験を終了した患者は1337例であり、そのうち1077例が本試験に参加した。治験期間は19■■年■■月から20■■年■■月までで、先行のTOCR-007試験でPRカプセル群に組み込まれた患者では通算で最長15か月投与された。

主要評価項目は、12か月間投与における有害事象の発現、投与中止例の発現及び15か月間投与期間(TOCR-007試験の投与期間3か月を含む)における臨床検査値の変化とされた。副次評価項目は、15か月間投与における尿失禁回数/週の変化率と、1日排尿回数、1回自排尿量、患者の印象(膀胱状態、尿意切迫感)、及びQOLスコアの変化とされた。

組み入れられた1077例(TOCR-007試験のプラセボ群から339例、PRカプセル群から368例、IR錠群から370例、ITT解析対象)のうち、治験薬が投与されなかった2例を除いた1075例が安全性評価対象とされた。本治験から中止・脱落したのは316例で、主な理由は有害事象107例(10.0%)及び効果不十分108例(10.0%)であり、これらを理由とした中止・脱落は3か月以内が最も多かった。その他の理由としてはプロトコル逸脱14例(1.3%)、同意撤回46例(4.3%)、追跡不能41例(3.8%)があった。この316例の中止・脱落例を除いた759例が投与完了集団とされ、有効性に関してITT集団と同様の解析がなされた。ITT集団及び投与完了集団の患者背景で特に問題となるような不均衡は認められなかった。TOCR-007試験と本試験を通じたPRカプセルの投与期間について、被験者1075例のうち608例(56.6%)が12か月間PRカプセルを服用し、122例(11.3%)が15か月以上服用した。ITT集団及び投与完了集団の各85%以上の症例が服薬を遵守(75%以上の治験薬を服用)した。

有効性に関しては、TOCR-007試験の投与開始日の値をベースラインとして、本長期投与試験の開始後3か月目及び12か月目の成績がベースラインと比較された。

排尿記録について、尿失禁回数/週(平均±SD、以下同じ)はベースライン、投与3ヶ月及び12ヶ月でそれぞれ23.0±21.1、11.4±17.9、13.8±20.5、1日排尿回数は同様に11.3±3.7、9.0±3.3、9.3±3.6、1回自排尿量は137.8±41.6、172.1±68.3、169.1±68.1と変化しており、ITT集団では、投与3か月目及び12か月目に尿失禁回数/週及び1日排尿回数が減少し、1回自排尿量が増加した。

患者の印象において、膀胱状態について改善を示した症例は、投与3ヶ月及び12ヶ月

でそれぞれ 690 例 (64.1%)、670 例 (62.2%) であり、尿意切迫感については同様に 468 例 (43.5%)、443 例 (41.1%) であった。QOL に関して、ITT 集団の KHQ スコアの変化は、投与 3 か月目では「全般的な健康状態に対する印象」を除く 9 領域において改善が認められ、これらの改善は投与 12 か月目でも維持されていた。投与完了集団においても同様の結果が得られた。

安全性に関して、死亡は 4 例報告された (突然死：70 歳女性、脳血管障害：65 歳女性、敗血症：69 歳女性、打撲傷：43 歳女性、いずれも関連なし)。12 か月の投与期間中に重篤な有害事象は死亡 2 例を含めた 79 例 (96 件) で認められた。14 例は治験を中止した。治験薬に関連ありと判断された事象は 4 件 (1 例で尿閉及び多発性硬化症悪化の 2 件、尿閉、投薬過誤が各 1 件) であった。投与期間終了後の追跡調査期間中に重篤な有害事象が死亡例を 2 例含めた 10 例 (11 件) で認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。有害事象は組み入れ時に継続の有害事象 15.1% (162/1075 例 229 件)、本試験中 (12 カ月の投与期間及び 1 週間の追跡調査期間) に発現した有害事象 63.2% (679/1075 例 1646 件) であった。高頻度に認められた有害事象は、組み入れ時に継続及び本試験中で口内乾燥：2.5% (27 例) 及び 16.1% (173 例)、尿路感染：0.5% (5 例) 及び 5.8% (62 例)、上気道感染：0.5% (5 例) 及び 5.2% (56 例)、便秘：0.5% (6 例) 及び 4.7% (50 例)、インフルエンザ様症候群：0.3% (3 例) 及び 4.0% (43 例)、背部痛：0.8% (9 例) 及び 3.7% (40 例)、気管支炎：0.2% (2 例) 及び 3.3% (36 例)、頭痛：0.3% (3 例) 及び 3.4% (34 例) (3.2%) であった。その他の主な泌尿器系有害事象は、膀胱炎：0.3% (3 例) 及び 2.8% (30 例)、腎盂腎炎：0% 及び 0.1% (1 例)、排尿困難：0.2% (2 例) 及び 1.2% (13 例)、排尿障害：0 及び 0.5% (5 例)、尿閉：0% 及び 0.7% (8 例) であった。その他、感染：0.4% (4 例) 及び 1.5% (16 例)、眼の異常：0% 及び 0.1% (1 例)、眼痛：0% 及び 0.1% (1 例)、視力異常：1.0% (11 例) 及び 5.9% (11 例)、眼球乾燥：0.7% (7 例) 及び 1.7% (18 例)、(視覚) 調節異常：0% 及び 0.1% (1 例)、めまい：0.2% (2 例) 及び 1.8% (19 例)、眩暈：0% 及び 0.4% (4 例)、音声障害：0.1% (1 例) 及び 0.1% (1 例)、激越：0% 及び 0.1% (1 例)、うつ病：0.2% (2 例) 及び 2.6% (28 例)、傾眠：0.5% (5 例) 及び 0.9% (10 例)、健忘症：0.1% (1 例) 及び 0.3% (3 例)、集中力障害：0.1% (1 例) 及び 0%、錯乱：0% 及び 0.1% (1 例)、失神：0% 及び 0.2% (2 例)、腹痛：0.3% (3 例) 及び 2.0% (22 例)、下痢：0.2% (2 例) 及び 1.3% (28 例)、消化不良：0.7% (7 例) 及び 2.5% (27 例)、心不全：0.1% (1 例) 及び 0.3% (3 例)、心悸亢進：0% 及び 0.2% (2 例)、心室性不整脈：0% 及び 0.1% (1 例)、心房細動：0% 及び 0.3% (3 例)、頻脈：0% 及び 0.7% (8 例)、甲状腺機能亢進症：0% 及び 0.3% (3 例)、甲状腺機能低下 (症)：0% 及び 0.3% (3 例)、TSH 上昇：0.1% (1 例) 及び 0.3% (3 例)、甲状腺疾患：0% 及び 0.1% (1 例) などとも認められた。有害事象を理由に治験を中止されたのは 107 例で、主な中止の理由は、口内乾燥 (33 例)、頭痛 (13 例)、腹痛 (11 例)、消化不良 (10 例)、便秘 (9 例)、眼球乾燥 (9 例) であった。

本治験の投与 3 か月目及び 12 か月目に臨床検査が実施され、検査値の各時点におけるベースライン (TOCR-007 試験の第 1 来院日) からの推移が評価された。いずれの検査項目、検査時期においても基準値逸脱値の発現率が 3% を超えることはなかった。また、ほとんどの逸脱値が PR カプセル投与の長期化に伴い大きく増加することはなかったが、唯一、白血球数の高値を示した症例が投与 3 か月目の 17 例 (1.6%) から投与 12 か月目に 28 例 (2.6%) へ増加した。

以上より、PR カプセルは 12 か月間の長期投与においても過活動膀胱に対する改善が認

められ、長期投与において有害事象の発現が増加する傾向もみられなかったことより、過活動膀胱の長期治療に有用な薬剤であると考えられるとされた。

(13) IR錠を用いた特別な集団における海外臨床薬物動態試験

海外で特別な集団における IR錠を用いた試験が実施され、薬物動態及び安全性について検討がなされた。薬物動態の詳細についてはへ項を参照のこと。

1) 高齢者における単回及び反復投与試験 (OATA-007:へ-34)

19■■年■■月～■■月にスウェーデンにおいて、年齢 64～80 歳の健康高齢者 26 例（男性 8 例、女性 18 例）を対象に、用法・用量は、IR錠 1mg、2mg、4mg 又はプラセボの単回経口投与後、5 日間の wash-out 期間において IR錠 4mg/日又はプラセボを 5 日間反復経口投与する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。

有害事象は単回投与において、プラセボ群に 50.0% (3/6 例 5 件)、IR錠 1mg 群に 16.7% (1/6 例 2 件)、IR錠 2mg 群に 66.7% (4/6 例 6 件)、IR錠 4mg 群に 66.7% (4/6 例 6 件)、IR錠 2mg (PM) 群に 100% (2/2 例 3 件)、反復投与において、プラセボ群に 50.0% (6/12 例 6 件)、IR錠 4mg/日群に 25.0% (3/12 例 5 件)、IR錠 2mg/日 (PM) 群に 50.0% (1/2 例 2 件) であった。重篤な有害事象は認められなかった。頻度の高い有害事象として頭痛が単回及び反復投与期でそれぞれ 10 及び 5 件認められた。また、めまい 1 件（単回投与期）、失神 1 件（反復投与期）も認められた。また、インフルエンザのため 3 例が治験を中止した。臨床検査値、心電図、血圧・心拍数において臨床上問題となるような所見は認められなかった。

以上の結果から、健康高齢者に IR錠 1 mg、2 mg 及び 4 mg を単回投与並びに IR錠 4 mg/日を 5 日間反復投与した時の安全性に関しては臨床上問題ないと考えられたとされた。

2) 高齢者における反復投与試験 (OATA-013:へ-35)

19■■年■■月～19■■年■■月に米国において、年齢 70 歳以上の健康高齢者 33 例（少なくとも 50%が 75 歳以上）を対象に、用法・用量は、IR錠 2mg/日及び 4mg/日又はプラセボの 28 日間反復経口投与する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。主要目的としての薬物動態、有害事象の発現、臨床検査値、心電図及び血圧・心拍数の変動の評価に加え、副次目的として本薬及び DD01 の血清中濃度の測定及びこの年齢群における排尿記録記載の可否が評価された。

治験中止例を除いた全被験者が排尿記録用紙を所定枚数、適切に記入したことから、70 歳以上の高齢者でも排尿記録を適切に記入できることが示されたとされた。

有害事象はプラセボ群に 42.9% (3/7 例 9 件)、IR錠 2mg/日群に 57.1% (8/14 例 11 件)、IR用 4mg/日群に 66.7% (8/12 例 20 件) であった。重篤な有害事象はなかった。主な有害事象は、プラセボ群で頭痛 2 例、眩暈 1 例、便秘 1 例、尿路感染症 1 例、IR 2 mg/日群で頭痛 1 例、めまい 3 例、腹痛 1 例、心電図異常 1 例、IR 4 mg/日群で口内乾燥 3 例、音声障害 1 例、腹痛 1 例、便秘 1 例、下痢 2 例、消化不良 2 例であった。IR 2 mg/日群の 1 例が 7 日目朝の投与前に PQ (PR) 間隔の微細な変動 (0.2 sec → 0.21 sec) を呈したため試験を中止されたが、2 週間後の主治医による検査及び本試験の追跡調査においても無症候であった。心電図、血圧・心拍数、臨床検査値において臨床上有意な変動は認められなかった。

以上の結果より、70 歳以上の高齢者に IR 2 mg/日または 4 mg/日を 28 日間反復投与した時の安全性及び忍容性に関しては臨床上問題ないとされた。

3) 肝硬変患者における検討 (OATA-026:へ-38)

19■■年■■月～19■■年■■月に米国において、Child-Pugh 肝疾患重症度分類においてクラス A 又は B の肝硬変患者あるいは肝生検や 99mTc-硫黄コロイド肝脾スキャンにより肝硬変と診断された患者、肝硬変の既往歴を有する患者 16 例（EM14 例、PM2 例）を対象に IR 錠を 2 mg 単回投与する非盲検試験が実施された。

有害事象は 12.5%（2/16 例 3 件、いずれも EM）で認められた。重篤な有害事象は認められなかった。発疹、腹痛及び嘔吐が 1 例ずつで認められた。臨床検査値、心電図、血圧・心拍数においても臨床上有意な所見は認められなかった。

以上の結果から、肝硬変患者に IR 錠 2 mg を単回投与した時の安全性に問題はないと考えられたとされた。

4) 腎不全患者における検討（OATA-040：へー37）

19■■年■■月～19■■年■■月に英国において、非盲検群間比較試験（年齢による matched pair 法）が実施された。最大糸球体濾過速度が 30mL/min（イヌリンクリアランス）の腎障害を有する患者 12 例及び健康成人 12 例を対象に IR 錠を 2 mg 単回経口投与する非盲検群間比較試験（年齢による matched pair 法）が実施された。

有害事象は腎不全患者 41.7%（5/12 例 9 件）、健康成人 50.0%（6/12 例 9 件）に認められた。重篤な有害事象は報告されなかった。頭痛が各群 3 例、口内乾燥が各群 1 例、眼通が健康成人 1 例に認められた。臨床検査値、血圧・心拍数及び心電図において臨床上有意な所見は認められなかった。

以上より、腎不全患者に IR 錠 2 mg を単回経口投与したときの安全性に関して特に問題がないことが示されたとされた。

5) 白人と黒人の薬物動態の比較（OATA-051：へー33）

19■■年■■月に米国において、黒人及び白人健康成人 22 例及び 24 例を対象に IR 錠を 4 mg/日で 5 日間反復投与する非盲検群間比較試験（性、年齢及び体重による matched pair 法）が実施された。

有害事象は黒人群に 68.2%（15/22 例 26 件）、白人群に 58.3%（14/24 例 30 件）認められたが、重篤なものはなかった。高頻度の有害事象は頭痛が各群 6 例、口内乾燥が黒人 5 例、白人 6 例であった。また、黒人において排尿障害、眼球乾燥、傾眠、失神、下痢が各 1 例、白人において排尿障害、めまい、傾眠、失神、異常感覚、腹痛、消化不良が各 1 例であった。臨床上問題となるような検査値の変動も認められなかった。

以上より、IR 4 mg/日を 5 日間投与した時の安全性は白人と黒人において臨床上問題なく、人種間の差は存在しないことが示されたとされた。

(14) 海外における薬物相互作用試験

海外で IR 錠と他剤を併用した 6 試験及び PR カプセルと他剤を併用した 1 試験が実施され、薬理的検討及び安全性についての検討がなされた。いずれの試験に関しても、薬物動態の詳細についてはへ項を参照のこと。

1) P450 に対する本薬の影響の検討（OATA-020：へー39）

19■■年■■月～■■月にスウェーデンにおいて、健康成人男性 12 例を対象に、用法・用量は、IR 錠 8mg/日を第 2 投与期の 6 日間反復投与し、併用薬物デブリスキン 10mg/日、オメプラゾール 20mg/日、カフェイン 100mg/日を第 1～3 投与期 3 日間（各薬物 1 日ずつ）投与する無作為化非盲検試験が実施された。

有害事象は本薬非投与期に 8.3%（1/12 例 1 件）、本薬単独期に 75.0%（9/12 例 18 件）、本薬＋デブリスキン投与期に 16.7%（2/12 例 3 件）、本薬＋カフェイン投与期に 8.3%（1/12

例 1 件) であり、オメプラゾール併用時には有害事象は認められなかった。主な有害事象は口内乾燥 8 例 (本薬単独期)、調節異常 3 例 (本薬単独期)、排尿障害 2 例 (本薬単独期)、頭痛 2 例 (本薬+デブリソキン投与期及び本薬+カフェイン投与期) みられた。また、腹痛、便秘、下痢が本薬単独期に 1 例づつ認められた。重篤な有害事象はなく、臨床検査値、心拍数及び血圧に関して臨床上問題となる所見は認められなかった。

2) ワルファリンとの薬物相互作用の検討 (OATA-025: へ-40)

19■■年■■月～■■月に米国において、健康成人男性 20 例を対象に、ワルファリン 25mg を投与し、3 週間観察した後、2 週間の wash-out 期間をはさんで第 1 及び第 2 投与期として IR 錠 4mg/日又はプラセボを投与する無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が実施された。

血清プロトロンビン時間 (PT) 及び第 VII 因子活性について、本薬投与期とプラセボ投与期における平均 AUC₀₋₉₆ の差は PT で 4.5% 未満、第 VII 因子で 7.5% 未満であり、最大作用値はプラセボ投与期で PT10.82 秒及び第 VII 因子 80.1%、本薬投与期で PT10.62 秒及び第 VII 因子 75.1% であり、有意差は認められなかった。

有害事象はワルファリン単独投与期に 10.0% (2/20 例 2 件)、プラセボ投与期に 10.0% (2/20 例 2 件)、本薬投与期に 35.0% (7/20 例 22 件) 認められた。主な有害事象は、頭痛 6 例 (本薬投与期 4 例、プラセボ投与期及びワルファリン単独投与期各 1 例)、口内乾燥 1 例 (本薬投与期)、腹痛 2 例 (本薬投与期)、下痢 1 例 (本薬投与期) であった。重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、本薬投与期のワルファリン投与 48 時間後に白血球数と血小板数の変化が認められたが、追跡調査の結果、明確な差はなかった。両投与期において 48 時間後もしくは追跡調査時にビリルビン、グロブリン、BUN、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数及び好塩基球数に有意な変化がみられワルファリンに関連するものと考えられた。好酸球において本薬投与期とプラセボ投与期の間に有意差がみられた。これらの臨床検査値はすべて基準値内の変動であった。

心電図の評価において、QT 間隔 (II 誘導) の投与前後の変化は有意であったが (373ms → 386ms)、その変化は 4% 未満であり、それ以外の QTmax、QTc Bazett's、QRS 及び T 波波高 V 誘導にベースラインと投与後で有意な変化はみられなかった。血圧及び心拍数においては臨床上問題となるような変化は認められなかった。

以上より、本薬とワルファリンの併用は臨床上安全であることが示唆されたとされた。

3) 経口避妊薬との薬物相互作用の検討 (OATA-027: へ-41)

19■■年■■月～■■月にスウェーデンにおいて、健康成人女性 24 例を対象に、経口避妊薬単独投与 (1 錠中エチニールエストラジオール 30 μg 及びレボノルゲステロン 150 μg 含有、21 日間投与) 及び併用投与 (IR 錠 4mg/日の 14 日間及び経口避妊薬 21 日間投与) する無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

有害事象は本薬非投与期に 12.5% (3/24 例 4 件)、併用投与期に 66.7% (16/24 例 26 件) であった。主な有害事象は、口内乾燥 9 例、腹痛 3 例、排尿障害 2 例、尿路感染 1 例、消化不良 1 例、めまい 1 例 (以上すべて併用投与期)、頭痛 4 例 (本薬非投与期 1 例、併用投与期 3 例) であった。重篤な有害事象はみられなかった。臨床検査値に臨床上問題となる所見は認められなかった。

4) フルオキセチンとの薬物相互作用の検討 (OATA-030: ト-42)

19■■年■■月～■■月にスウェーデンにおいて、うつ病又は不安症候群かつ尿失禁を自覚する患者 13 例を対象に、用法・用量は、IR 錠 4mg/日を 3 日間投与した (第 1 投与期) 後、

第2投与期としてフルオキセチン 20mg/日の3週間投与後に IR錠 4mg/日を3日間併用投与する非盲検単群試験が実施された。

安全性について、婦人科系腫瘍が見つかったために治験を中止した症例が1例認められ、重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は「おそらく関連性なし」と判断された。有害事象は第2投与期（IR錠とフルオキセチン併用期）のみ報告され、61.5%（8/13例 17件）であり、主なものは頭痛6例、異常感覚1例、眩暈1例、頻脈1例、下痢1例であった。臨床検査値、心電図、心拍数及び血圧において臨床上問題となる変化は認められなかった。

5) チアジド系利尿薬との薬物相互作用の検討（OATA-033：へー43）

19■■年■■月～■■月に英国において、チアジド系利尿薬を服用中の患者12例を対象に、7日間の wash-out 期間をはさむ第1投与期及び第2投与期に各群に IR錠 4mg/日あるいはプラセボを7日間投与する無作為化二重盲検プラセボ対照2期クロスオーバー試験が実施された。

心電図検査は、治験薬投与前と第1投与期、wash-out、第2投与期のそれぞれ7日目及び追跡調査時に記録された。PP集団（n=10）における両投与期7日目、治験薬投与2時間後の QT_c 及びベースラインからの変化（平均±SD）は本薬群でそれぞれ 441±20ms、2.5±21ms^{1/2}、プラセボ群で 431±28ms、-8.7±20ms^{1/2}であり、QT dispersion は本薬投与期、プラセボ投与期に有意な差はみられなかった。本薬投与に関連した QRS 幅、T波波高等の心電図の変化はなく、T波異常も発生しなかった。

有害事象はプラセボ投与期に 33.3%（4/12例 10件）、本薬投与期に 66.7%（8/12例 14件）であった。重篤な有害事象は1例認められ最終投与8日後に深部静脈血栓のため入院し、2か月後にはほぼ回復し、因果関係は「関連ないらしい」と判断された。主な有害事象は、頭痛が5例（本薬投与期3例、プラセボ投与期2例）、口内乾燥4例（本薬投与期）、口渇1例（本薬投与期）、めまい2例（プラセボ投与期）、眼球乾燥1例（プラセボ投与期）、錯乱1例（本薬投与期）、傾眠1例（本薬投与期）であった。臨床検査値においては、治験中及び追跡調査時にプラセボ投与期10件、本薬投与期5件の計15件が臨床上問題ありと判断されたが、カリウム値低下の1例を除き因果関係はなしとされた。本薬投与期に APTT 時間の統計学的に有意なベースラインからの変動がみられたが、プラセボ投与期との有意差はなく、血圧においてもプラセボとの間で有意差はみられなかった。

以上より、チアジド系利尿薬と本薬との併用は臨床上問題ないことが示されたとされた。

6) ケトコナゾールとの薬物相互作用の検討（OATA-036：へー44）

19■■年■■月～■■月にスウェーデンにおいて、CYP2D6のPMの健康成人8例を対象に、用法・用量は、第1投与期に IR錠 2mg/日を単回投与、2日以上 wash-out 期間の後の第2投与期にケトコナゾール 200mg/日を4日間投与、その2日目に IR錠 2mg/日を単回投与、さらに30日間以上の wash-out 期間の後の第3投与期に IR錠 2mg/日あるいは 1mg/日を5日間投与、その3日目からケトコナゾール 200mg/日を5日間投与する非盲検単群試験が実施された。

有害事象は第1投与期に 50.0%（4/8例 6件）、第2投与期に 62.5%（5/8例 10件）、第3投与期に 62.5%（5/8例 16件）、フォローアップ期間に 50.0%（4/8例 4件）であった。重篤な有害事象はみられなかった。主な有害事象は、頭痛10例（第1、2及び3投与期：3例、4例及び3例）、めまい3例（第1及び2投与期：2例及び1例）、視覚調節異常3例（第1、2及び3投与期：各1例）、口内乾燥3例（第2及び3投与期：1例及び2例）、腹痛2例（第2及び3投与期：1例及び2例）、排尿障害1例（第3投与期）、音声障害1

例（第2投与期）であった。心電図上、1例において第3投与期5日目にT波異常が認められ、心臓内科医は5日目の心エコー及び臨床検査の結果は正常と判断したが、本薬との関連性は否定できず治験は中止された。

以上より、臨床検査値を含め、安全性においてトルテロジンとケトコナゾール併用の影響は認められなかったとされた。

7) 制酸剤及びプロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用の検討（URO-038：へー50）

20●●年●●月～●●月に米国において、CYP2D6のEMである健康成人24例を対象に、7日間のwash-out期間をおいた3投与期にA：PRカプセル4mg単回・単独投与、B：マーロックス20mL服用10分後にPRカプセル4mg単回投与、C：オメプラゾール40mg1日1回5日間投与し、5日目の服用約90分後にPRカプセル4mg単回投与する無作為化3期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象はPRカプセル単独投与期に33.3%（8/24例10件）、マーロックス併用期に12.5%（3/24例3件）、オメプラゾール併用期に44.0%（11/25例15件）認められた。主な有害事象は、頭痛NOS5例、軟便3例、浮動性めまい2例、便秘1例、消化不良1例であった。重篤な有害事象及び有害事象による脱落例はなく、バイタルサイン及び臨床検査においても臨床上問題となる変化は認められなかった。

2. 審査センターにおける審査の概要

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

1) 疾患概念について

申請者は、効能・効果である過活動膀胱について以下のように説明した。

過活動膀胱は比較的最近、定義された症状症候群であり、「症状として尿意切迫感を訴え、通常は頻尿や夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を合併することもあるが、これらの症状を説明する感染や他の明らかな疾患がないもの」と定義されている（*Neurology & Urodynamics* 21:167-178, 2002）。以前は、尿意切迫感、切迫性尿失禁及び頻尿を訴える患者は、個々の症状名で診断されていたが、尿流動態測定を導入により排尿筋の過活動に起因してこれらの症状が発現することが明らかになった。その結果、これらの愁訴を持つ患者は、膀胱内圧測定により膀胱排尿筋の不随意収縮による膀胱内圧の上昇が認められる場合、神経因性膀胱あるいは不安定膀胱と診断されてきた（*排尿障害プラクティス* 8:109, 2000）。しかし、最近、診断のために侵襲的な検査を行うことが困難なことから、患者の愁訴のみで診断される方向になり、過活動膀胱は、症状症候群としてこのような愁訴を持つ患者の診断名として用いられている。2001年に国際禁制学会（ICS：International Continence Society）で、2002年にはWHOで承認され、2006年にはICD-10に正式に掲載されることが決定されている（*World Health Organization*, 2002）。本邦においても、2000年頃より国際的な診断基準に従った過活動膀胱という診断名で統一が図られている。

審査センターは、過活動膀胱は最近、疾患概念が再検討され、症状症候群として定められるようになり、尿意切迫感・頻尿・切迫性尿失禁で構成される症状症候群を呈する病的状態であると理解している。除外が必要な疾患としては、下部尿路の炎症・感染、下部尿路の新生物、尿路結石、腹圧性尿失禁、多尿などが挙げられる。現在、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（日本泌尿器学会、厚生労働省）も作成中であり、今後、過活動膀胱の概念が医療現場により一層浸透していくものと考ええる。

2) 臨床評価について

申請者は、過活動膀胱の臨床評価について以下のように説明した。

過活動膀胱に対する有効性は主に患者の症状によって評価されるべきであると考え、定量的で再現性が高い指標として、尿失禁回数、排尿回数及び自排尿量を選択した。これらの指標は、患者自身が記録する排尿記録から得られ、患者の日常生活における排尿状態が記録できるため、患者の診断や有効性の評価に有用と考えられる。本邦においては、主要な有効性の評価項目として、従来、全般改善度が用いられることが多く、類薬（オキシブチニン、プロピペリン）においても全般改善度が主な有効性の評価項目とされている。本薬も、国内のIR錠の第Ⅱ相試験（OATA-023）では、主要評価項目として全般改善度を採用したが、その後、PRカプセルの第Ⅲ相試験（URO-025）では、尿失禁回数を主要評価項目としている。尿意切迫感については、選択基準としては必須としたものの、定量性のあるバリデートされた評価法が存在しないため、有効性の評価項目として検討されていない。QOLに対する効果については、バリデートされた質問表があり、海外と日本人における第Ⅲ相試験においてQOLが測定されている。

審査センターは、過活動膀胱の臨床評価について過活動膀胱が症状によって定義されることから、評価にあたっては症状が最も重要であると考え。評価すべき症状とその関連項目は、過活動膀胱と関連性が高く、その変化が患者にとって重要であることが必要であり、尿意切迫感、排尿回数、排尿量、尿失禁回数、パッド使用枚数、尿失禁量などが挙げられる。これらの症状を総合的に観察する項目としては、症状質問票、排尿状態に関する患者の印象などが考えられる。尿意切迫感は過活動膀胱の中心的な症状であり、また、症状質問票や患者の印象は総合的な症状の評価が可能であるが、これらの項目には現在のところ妥当性の確認された観察方法がない。審査センターは、現時点では尿意切迫感や尿意切迫感・頻尿・切迫性尿失禁を含めた症状症候群に関する妥当な観察方法が存在しないことから、臨床試験の評価においては、患者が記録する排尿日誌に基づいた排尿回数または尿失禁回数又はその両者が、適切な観察項目であり、尿意切迫感については、質問票などを用いるなど、何らかの方法で観察しておくことが望ましいと考える。

3) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように説明した。

過活動膀胱の治療には、安全性及び忍容性が求められ、薬物療法が現在の治療の最も基本的なものとされている。排尿筋の収縮はムスカリン受容体活性化により行われるため、ムスカリン受容体拮抗剤が有効と考えられている。一方、副作用としては、ムスカリン受容体拮抗剤はムスカリン受容体が存在する他の器官系にも作用するため、口内乾燥、視覚障害、便秘などが問題となる。従来の標準的治療薬であるオキシブチニンやその後開発されたプロピペリンの対象疾患は神経因性膀胱及び不安定膀胱であるが、これらの疾患は過活動膀胱に含まれると考えられ、本薬、オキシブチニン及びプロピペリンの対象疾患は実質的に同様であると考えられる。本薬はオキシブチニンと同様の有効性を有し、安全性については口内乾燥などの副作用が軽減されており、長期にわたり十分な治療効果が期待できると考えられる。また、尿閉の危険性は、他の代表的な抗ムスカリン剤と同程度かそれ以下と推察される。従って、本薬は、過活動膀胱に対する有効かつ安全で、忍容性に優れた治療薬であると位置付けられるものとする。

審査センターは、日本人と韓国人を対象にした第Ⅲ相比較試験（URO-025）において主要評価項目である尿失禁回数についてオキシブチニンに対して非劣性であることは示されていると考える。しかし、今回提出された資料のうち本薬と既承認の同種同効薬との比較試験は本試験のみであり、症例数も限られていることより、口内乾燥などの副作用の発現および尿閉の危険性については、他の代表的な抗ムスカリン薬と同程度であると推察する

ものの、同種同効薬よりも優れているか否かについては不明確であると考えている。

(2) 臨床データパッケージについて

申請者は、臨床データパッケージについて、日本人、韓国人及び欧米人における IR 錠及び PR カプセルの薬物動態試験及び臨床試験成績を総合的に評価し、①IR 錠の薬物動態は日本人と欧米人で類似し、IR 錠と PR カプセルでは薬効に寄与する非結合形活性体 (AUC) の値が同等であったこと、②過活動膀胱の診断及び治療は日本及び欧米で類似していること、③IR 錠の臨床試験成績から、尿流動態パラメータ (最大膀胱容量) で用量依存的な効果が認められ、日本人と欧米人で類似性を確認したこと、④欧米人において IR 錠 4.0mg/日と PR カプセル 4.0mg の有効性及び安全性は類似していたこと、⑤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) をブリッジング試験として実施し、欧米人を対象とした海外第Ⅲ相比較試験 (TOCR-007、ト-5) の成績と比較し、日本人と韓国人を併合した過活動膀胱の症状に対しての有効性及び安全性は欧米人での成績と同様であり、さらに日本人と韓国人及び日本人と欧米人との間でも同様の傾向が認められたことから、PR カプセルの用量設定の根拠となる海外臨床試験成績、海外長期投与試験成績及びIR錠及びPRカプセルを用いて実施した薬物動態試験及び臨床試験成績の本邦への外挿は可能であると説明した。

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 (URO-025、ト-4) と欧米人を対象とした海外第Ⅲ相比較試験 (TOCR-007、ト-5) の成績より、日本人と韓国人を併合した過活動膀胱の症状に対しての有効性及び安全性は欧米人での成績と同様であること、日本人のみの成績についても併合した場合と同様の傾向であること、日本人と韓国人の間で認められた試験成績の違いが日本人における本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与える可能性は低いと考えることから、ブリッジングについては成立すると判断している。しかしながら、外挿する海外臨床試験については、日本人では PR カプセルの用量の検討は実施されていないこと、IR 錠の国内用量設定試験において用量反応性が示されなかったこと、日本人及び韓国人における PR カプセル第Ⅲ相比較試験の本薬群は 1 用量 (4mg) のみの成績であることから、PR カプセルの至適用量を定めるため実施された海外用量設定試験を申請者の主張に基づいて本邦へ外挿することは妥当ではないと判断している。図 1 は審査センターが考える臨床データパッケージであり、申請者が示した本申請の臨床データパッケージにおいて、海外長期投与試験 (TOCR-007B、ト-7) のデータのみ外挿可能と判断する。また、IR 錠及び PR カプセルを用いて実施した臨床薬物動態試験成績 (特別な集団における薬物動態試験、薬物相互作用試験) については参考資料として評価した。

(3) 有効性について

1) 有効性の評価項目について

審査センターは、各臨床試験により異なる主要評価項目が設定されていたことから、各設定の妥当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。海外の臨床試験における主要評価項目として、IR 錠の開発 (OATA-017、ト-2) では排尿回数を用いた。排尿回数は、過活動膀胱の症状の 1 つである頻尿に対する臨床効果を定量的に観察する方法であり、尿失禁に比べ回数が多いことから、定量的な比較がしやすいと考えられたためと思われる。しかしながら、尿失禁からの開放は患者本人を含めた家族 (介護人を含む) 全体の QOL の改善につながるもの

であり、臨床的意義も高いと考えられたことから、IR錠に引き続いて開発されたPRカプセルでは、主要評価項目として尿失禁回数を採用した（TOCR-007、ト-5及び007B、ト-7）。ただし、海外におけるPRカプセルの用量比較試験（TOCR-002、ト-3）はIR錠の至適用量に相当するPRカプセルの用量を薬力学的に検討する目的で実施されており、早期に薬効を定量的に観察できるように残尿量を主要評価項目として用いた。本邦におけるIR錠を用いた第Ⅱ相試験（OATA-023、ト-1）では、当時の同種同効薬の臨床試験に合わせて全般改善度を有効性に関する主要評価項目とした。しかし全般改善度は医師または患者の主観的判定と強く相関し、評価者間の評価のばらつきを補正することが困難であり検出感度が劣ると考えられた。よって国内PRカプセルの第Ⅲ相試験（URO-025、ト-4）では、ブリッジングのために海外第Ⅲ相試験（TOCR-007）と評価方法を合わせる必要もあり尿失禁回数を主要評価項目とした。国内長期投与試験（URO-026、ト-6）でも同様の評価項目を用いた。

これに対し審査センターは、国内IR錠用量設定試験（OATA-023、ト-1）において、有効性に関する主要評価項目を全般改善度としたにもかかわらず、結論において最大膀胱容量を「有効性を最も反映する」としていた理由について申請者に尋ねた。

申請者は、抗コリン作用を有する過活動膀胱治療薬の薬効評価において、薬効があればまず膀胱容量が増加すると考えられ、膀胱容量が増加すれば自排尿量が増加し尿失禁回数が減少すると考えられるので、膀胱容量は薬理作用と臨床効果を繋ぐ重要な薬力学的指標といえると回答した。

審査センターは、抗コリン作用を有する過活動膀胱治療薬の薬理作用から、薬効があれば膀胱容量が増加するのは理解できるが、OATA-023では膀胱容量が増加しても臨床症状の全般改善度においてプラセボと有意差が認められておらず、必ずしも臨床効果に繋がる指標とはなっていないと判断する。審査センターは、「本薬の臨床的位置付けについて」の項において述べたように、過活動膀胱の臨床評価においては、尿流動態よりも臨床症状が重要であり、評価されるべきと考えている。そのような観点からは、海外臨床試験及び国内PRカプセルの第Ⅲ相試験（URO-025、ト-4）で用いられた有効性の主要評価項目は妥当であったと考えている。

また、審査センターでは、IR錠の用量設定試験（OATA-023、ト-1）において、主要評価項目等で用量反応関係が認められなかった理由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。当該試験において本薬群とプラセボ群で差が見られなかった理由としては、海外臨床試験と比較してプラセボ効果が高かったこと、また、より確実に臨床効果を捕捉するには投与期間が比較的短かったこと（4週間）があげられる。プラセボ効果が高かった原因としては、排尿記録を治験期間中毎日記入することによる学習効果が現れ、膀胱訓練の一つとなったことから、プラセボ群でも排尿症状が改善された可能性が考えられた。

審査センターでは、排尿記録の記入により排尿障害が改善されることに関連し、排尿記録は排尿回数等の評価項目の根拠となるものであることから、臨床試験における排尿日記の記入時期、日数、方法等の適切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。排尿日記は、海外で実施された臨床試験、日本人と韓国人を対象とした第Ⅲ相試験（URO-025）、国内長期投与試験（URO-026）においては同様のフォーマットを用いており、次回来院前の決められた日数の間記載することとされていた。また、被験者に対する記入方法及び記入の際の注意点の説明も、治験責任/分担医師または治験協力者により適切になされていたと考える。記録日数について、海外臨床試