

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成（一部2018に準拠）



剤形	テープ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	本剤1枚中にオキシブチニン塩酸塩 73.5mg を含有する。
一般名	和名：オキシブチニン塩酸塩 洋名：Oxybutynin hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年 3月 25日 製造販売一部変更承認年月日：2018年 10月 23日 (処方および製剤面積変更による) 薬価基準収載年月日：2013年 5月 24日 発売年月日：2013年 6月 27日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	久光製薬株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-381332 FAX. (03)5293-1723 医療関係者向けホームページ https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html

®：登録商標

本IFは2020年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-15 刺激性	6
I-1 開発の経緯	1	IV-16 その他	8
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	9
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	9
(1)和名	2	V-2 用法及び用量	9
(2)洋名	2	V-3 臨床成績	10
(3)名称の由来	2	(1)臨床データパッケージ	10
II-2 一般名	2	(2)臨床効果	10
(1)和名(命名法)	2	(3)臨床薬理試験：忍容性試験	11
(2)洋名(命名法)	2	(4)探索的試験：用量反応探索試験	12
(3)ステム	2	(5)検証的試験	14
II-3 構造式又は示性式	2	1)無作為化並行用量反応試験	14
II-4 分子式及び分子量	2	2)比較試験	14
II-5 化学名(命名法)	2	3)安全性試験	17
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4)患者・病態別試験	20
II-7 CAS登録番号	2	(6)治療の使用	20
III. 有効成分に関する項目	3	1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	20
III-1 物理化学的性質	3	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	20
(1)外観・性状	3		
(2)溶解性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	21
(3)吸湿性	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI-2 薬理作用	21
(5)酸塩基解離定数	3	(1)作用部位・作用機序	21
(6)分配係数	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	22
(7)その他の主な示性値	3	(3)作用発現時間・持続時間	22
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII. 薬物動態に関する項目	23
III-3 有効成分の確認試験法	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	23
III-4 有効成分の定量法	3	(1)治療上有効な血中濃度	23
IV. 製剤に関する項目	4	(2)最高血中濃度到達時間	23
IV-1 剤形	4	(3)臨床試験で確認された血中濃度	23
(1)投与経路	4	(4)中毒域	28
(2)剤形の区別、規格及び性状	4	(5)食事・併用薬の影響	28
(3)製剤の物性	4	(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	28
(4)識別コード	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	28
(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	4	(1)コンパートメントモデル	28
(6)無菌の有無	4	(2)吸収速度定数	28
IV-2 製剤の組成	4	(3)バイオアベイラビリティ	28
(1)有効成分(活性成分)の含量	4	(4)消失速度定数	28
(2)添加剤	4	(5)クリアランス	28
(3)添付溶解液の組成及び容量	4	(6)分布容積	28
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	5	(7)血漿蛋白結合率	28
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	VII-3 吸収	29
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	5	VII-4 分布	30
IV-6 溶解後の安定性	6	(1)血液-脳関門通過性	30
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	(2)血液-胎盤関門通過性	30
IV-8 溶性	6	(3)乳汁への移行性	30
IV-9 生物学的試験法	6	(4)髄液への移行性	30
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(5)その他の組織への移行性	30
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	6	VII-5 代謝	32
IV-12 力価	6	(1)代謝部位及び代謝経路	32
IV-13 混入する可能性のある夾雑物	6		
IV-14 治療上注意が必要な容器に関する情報	6		

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	32	(2)副次的薬理試験	51
(3)初回通過効果の有無及びその割合	32	(3)安全性薬理試験	51
(4)代謝物の活性の有無及び比率	33	IX-2 毒性試験	52
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	33	(1)単回投与毒性試験	52
VII-6 排泄	33	(2)反復投与毒性試験	52
(1)排泄部位及び経路	33	(3)生殖発生毒性試験	54
(2)排泄率	33	(4)その他の特殊毒性	55
(3)排泄速度	33	X. 管理的事項に関する項目	56
VII-7 透析等による除去率	33	X-1 規制区分	56
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34	X-2 有効期間又は使用期限	56
VIII-1 警告内容とその理由	34	X-3 貯法・保存条件	56
VIII-2 禁忌内容とその理由	34	X-4 薬剤取扱い上の注意点	56
VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由	35	(1)薬局での取扱いについて	56
VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由	35	(2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	56
VIII-5 重要な基本的注意とその理由	35	X-5 承認条件等	56
VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意	36	X-6 包装	56
(1)合併症・既往歴等のある患者	36	X-7 容器の材質	56
(2)腎機能障害患者	37	X-8 同一成分・同効薬	56
(3)肝機能障害患者	38	X-9 国際誕生年月日	56
(4)生殖能を有する者	38	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	56
(5)妊婦	38	X-11 薬価基準収載年月日	56
(6)授乳婦	39	X-12 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	56
(7)小児等	39	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
(8)高齢者	39	X-14 再審査期間	56
VIII-7 相互作用	40	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	56
(1)併用禁忌とその理由	40	X-16 各種コード	56
(2)併用注意とその理由	40	X-17 保険給付上の注意	56
VIII-8 副作用	41	XI. 文献	57
(1)重大な副作用と初期症状	41	XI-1 引用文献	57
(2)その他の副作用	43	XI-2 その他の参考文献	58
VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響	48	XII. 参考資料	59
VIII-10 過量投与	48	XII-1 主な外国での発売状況	59
VIII-11 適用上の注意	48	XII-2 海外における臨床支援情報	59
VIII-12 その他の注意	50	XIII. 備考	61
(1)臨床使用に基づく情報	50	その他の関連資料	61
(2)非臨床試験に基づく情報	50		
IX. 非臨床試験に関する項目	51		
IX-1 薬理試験	51		
(1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	51		

ネオキシ®テープ73.5mgのインタビューフォームのご利用にあたって

2013年にネオキシ®テープ73.5mg（59.9mm×59.9mm；以下、旧製剤）を発売し、2018年には製剤面積を1.5倍に拡大することで単位面積あたりの有効成分の含量を2/3とし、皮膚刺激低減を図った一変申請製剤ネオキシ®テープ73.5mg（73.0mm×73.0mm；以下、本剤）を開発した。

本剤は旧製剤と生物学的同等性が認められている。以下の項目に本剤のデータを追加した。

IV. 製剤に関する項目 5.製剤の各種条件下における安定性、15.刺激性

VII. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ネオキシ[®]テープ 73.5mg は久光製薬株式会社が開発したオキシブチニン塩酸塩を有効成分とする経皮吸収型製剤である。

オキシブチニン塩酸塩は 1963 年に合成され、抗ムスカリン作用および平滑筋直接弛緩作用を併せ持つ経口の排尿障害治療剤として 1975 年に米国で販売されており、本邦においては 1988 年に承認され、発売された。

過活動膀胱 (overactive bladder : OAB) の治療の中心は薬物療法で、本邦の過活動膀胱診療ガイドラインでは抗コリン薬が第一選択薬とされている¹⁾。

本邦で上市されている過活動膀胱治療薬は本剤を除き、経口剤のみである。抗コリン作用を有する薬剤は唾液腺や腸管、毛様体筋等のムスカリン受容体にも作用するため、口内乾燥や便秘、霧視等の副作用を発現することが知られている。

オキシブチニン塩酸塩は徐放化することにより、急激な血中濃度上昇が抑制され、抗コリン性副作用が低減できることが報告されている²⁾。また、経皮吸収型製剤は肝初回通過効果を回避できることから、経口剤と比較してオキシブチニン代謝物、*N*-desethyloxybutynin (以下、DEO)による抗コリン性副作用を低減できることが報告されている^{3,4)}。また、ネオキシ[®]テープ 73.5mg は経皮吸収型製剤であり安定した血中濃度が維持されることから通常の経口剤と比較し、抗コリン性副作用の低減が期待される。オキシブチニン塩酸塩の経皮吸収型製剤を開発することで、医療現場における過活動膀胱薬物治療の選択肢を広げることができると考えられた。以上のことから、久光製薬株式会社はオキシブチニン塩酸塩を有効成分とした旧製剤(59.9mm×59.9mm)の開発に着手し、2013年3月に製造販売承認を取得、同年6月に発売した。

旧製剤は承認時までの臨床試験や製造販売後の特定使用成績調査において適用部位皮膚炎等の皮膚症状がみられたことから、医療現場で皮膚刺激の低減が要望されていた。旧製剤でみられた適用部位の皮膚症状は、基剤よりも有効成分であるオキシブチニン塩酸塩に起因するものと考えられた。

そこで、旧製剤の皮膚刺激低減を目的として、オキシブチニン塩酸塩の含量(1枚 73.5mg)を変更することなく処方を変更し、製剤面積を 1.5 倍に拡大することで単位面積あたりの有効成分の含量を 2/3 とした本剤 (73.0mm×73.0mm)を開発し、2018年10月に一部変更承認を取得した。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

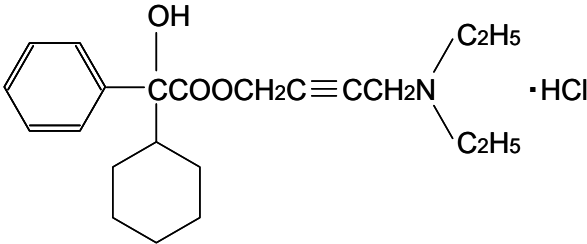
1. 日本初の経皮吸収型過活動膀胱治療剤である。(P1 参照)
2. 過活動膀胱の主症状 (尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁) に対し改善効果を示す。(P14~17 参照)
3. 有効成分であるオキシブチニン塩酸塩は、向神経作用 (抗ムスカリン作用) に加え、平滑筋直接弛緩作用 (カルシウム拮抗作用) を有している。(P21 参照)
4. 1日1回貼付のテープ剤である。(P9 参照)
5. 安全性 (P41~47 参照)

総症例 1,169 例中、743 例 (63.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは適用部位皮膚炎 545 例 (46.6%)、口内乾燥 98 例 (8.4%)、適用部位紅斑 53 例 (4.5%)、適用部位そう痒感 29 例 (2.5%)、便秘 25 例 (2.1%)、好酸球百分率増加 36 例 (3.1%) 等であった。(承認時)

また、重大な副作用として、血小板減少、麻痺性イレウス、尿閉があらわれることがある。(頻度不明)

特定使用成績調査における安全性解析対象 2,035 例の副作用発現割合は 39.07% (795/2,035 例) であった。主な副作用は「適用部位皮膚炎」が 13.51% (275/2,035 例)、「接触皮膚炎」7.37% (150/2,035 例)、「適用部位そう痒感」7.22% (147/2,035 例)、「適用部位紅斑」5.70% (116/2,035 例)、「口内乾燥」4.08% (83/2,035 例)であった。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ネオキシ®テープ 73.5mg
(2) 洋名	NEOXY® Tapes 73.5mg
(3) 名称の由来	特になし
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	オキシブチニン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Oxybutynin hydrochloride (JAN)
(3) ステム	パパベリン様作用を持つ鎮痙薬：-verine
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₂ H ₃₁ NO ₃ ·HCl 分子量：393.95
II-5. 化学名 (命名法)	4-diethylamino-2-butynyl(±)-α-cyclohexyl-α-phenylglycollate hydrochloride (JAN)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：HP-3090 <参考> 旧製剤の治験番号：HOB-294
II-7. CAS登録番号	1508-65-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：124～129℃
(5) 酸塩基解離定数	pKa：6.4
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光度：水溶液(1→50)は旋光性を示さない。 酸塩基解離定数：水溶液(1→20)のpHは3.5～4.5である。
Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法	該当資料なし
Ⅲ-4. 有効成分の定量法	電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 投与経路

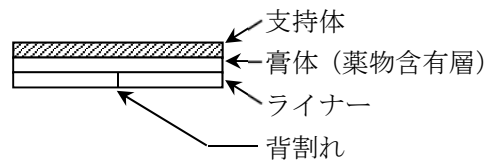
経皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

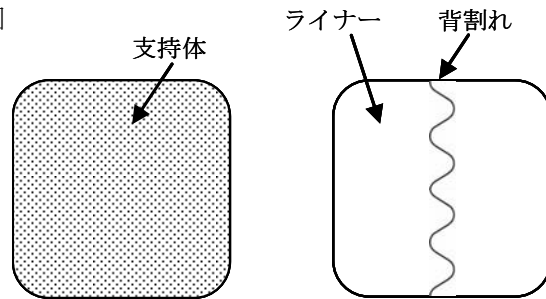
剤形：テープ剤

外観・性状：淡褐色～褐色の支持体に膏体が展延されたテープ剤である。
本品からライナーを取り除き、直ちに観察するとき、膏体は半透明で特異なおいがある。

断面図



平面図



大きさ：73.0mm×73.0mm

面積：52.5cm²

(3) 剤形の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

HP3191T

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

IV-2. 剤形の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤1枚中にオキシブチニン塩酸塩73.5mgを含有する。

(2) 添加剤

香料（フェニルエチルアルコール）、脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、ポリイソブチレン、その他4成分

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

- IV-3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 該当しない
- IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 該当しない
- IV-5. 製剤の各種条件下における安定性
1. 旧製剤
アルミニウムを主体とした包装袋で長期保存試験を行った結果、定量値（含量）は経時的に低下し、類縁物質及び放出性は経時的に増加する傾向が認められたが、36 ヶ月で明確な品質の変化は認められず、規格内の品質を保持していた。
2. 本剤
アルミニウムを主体とした包装袋で加速試験を行った結果、類縁物質の経時的な増加が認められたが、6 ヶ月まで明確な品質の変化は認められず、規格内の品質を保持していた。したがって、本剤は旧製剤と同様に、室温下に保存するとき、有効期間（36 ヶ月）を通じて安定であると推測された。
- また、開封後、開口部のチャックを閉じた状態で 25℃±2℃、60%RH±5%RH の条件下に保存し、開封試験を行った結果、放出性の若干の増加が認められたが、14 日まで明確な品質の変化は認められず、規格内の品質を保持していた。したがって、開封後もジップを閉じた状態で保存することで、14 日後まで本剤の品質を保つことが可能であることが示唆された。

製剤名	試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
旧製剤	長期保存試験	25℃ 60%RH	包装袋 ^{a)}	36 ヶ月	変化なし
	中間的試験	30℃ 75%RH	包装袋 ^{a)}	12 ヶ月	変化なし
	加速試験	40℃ 75%RH	包装袋 ^{a)}	6 ヶ月	規格外の放出性の増加を認めた。
	熱	50℃ 75%RH	包装袋 ^{a)}	3 ヶ月	規格外の類縁物質の増加及び放出性の増加を認めた。 60℃で規格外の定量値の低下を認めた。
		60℃ 75%RH	包装袋 ^{a)}	2 ヶ月	
	苛酷試験 湿度	25℃ 90%RH	包装袋 (開口部開放)	1 ヶ月	規格外の放出性の低下を認めた。
		25℃ 60%RH	包装袋 (開口部開放)	1 ヶ月	
		25℃ 30%RH	包装袋 (開口部開放)	1 ヶ月	変化なし
	光	25℃ 光 D ₆₅	未包装	120 万 lx・h 及び 200W・hr/m ²	規格外の類縁物質の増加と定量値、粘着性及び放出性の低下を認めた。
			包装袋 ^{a)}	120 万 lx・h 及び 200W・hr/m ²	変化なし
本剤	加速試験	40℃ 75%RH	包装袋 ^{b)}	6 ヶ月	変化なし
	開封試験 ^{c)}	25℃ 60%RH	包装袋 ^{b)}	14 日	変化なし

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質他）、粘着性、製剤均一性、放出性、定量

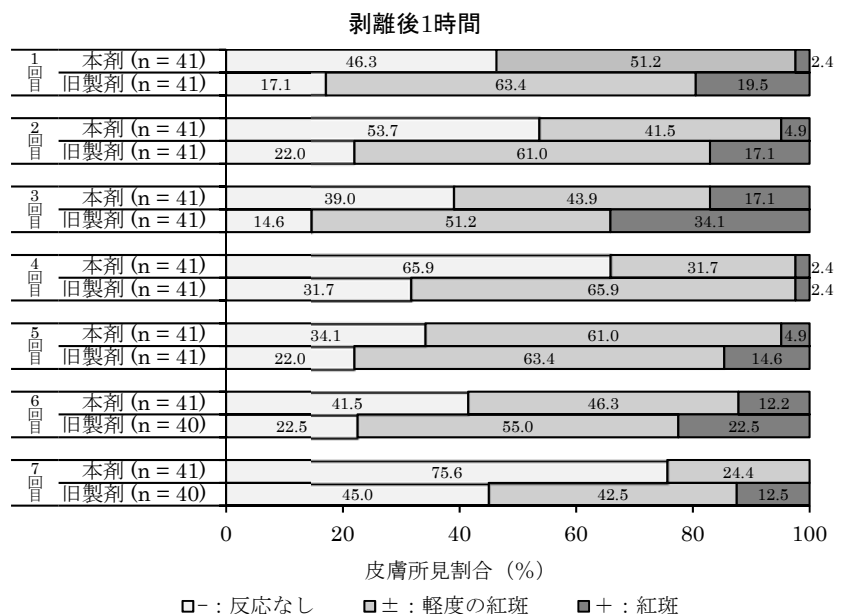
a：1 枚/包装袋

b：7 枚/包装袋 c：開封後、包装袋の開口部チャックを閉じて保存

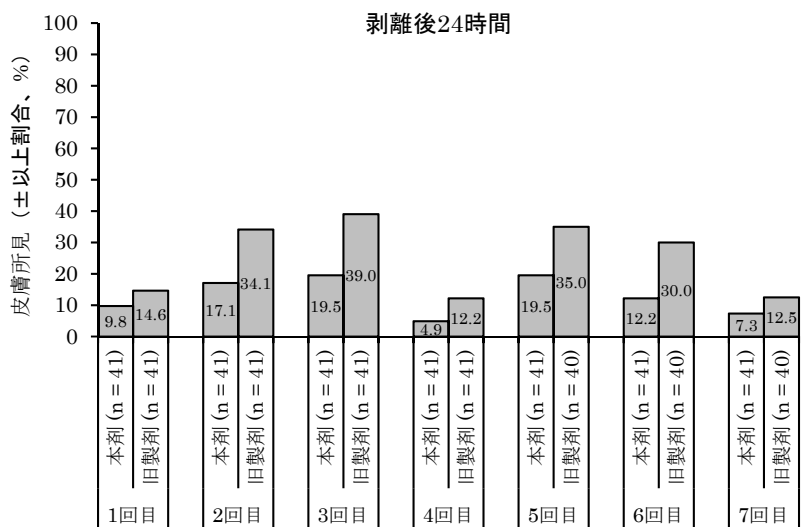
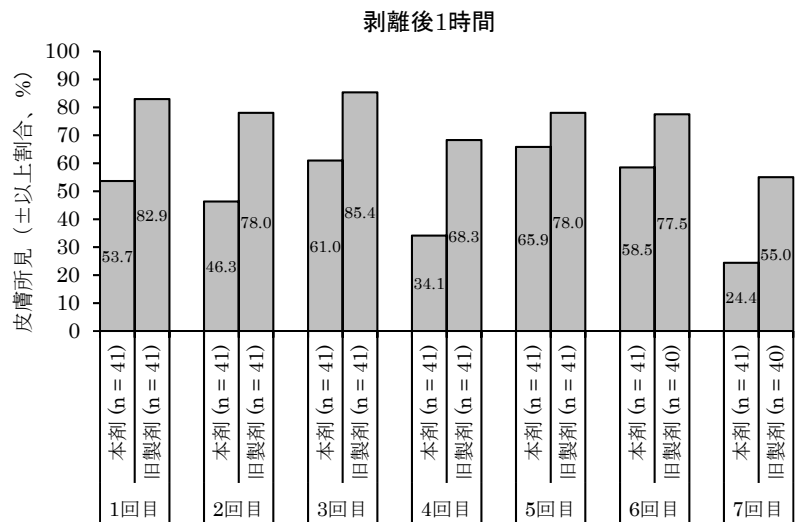
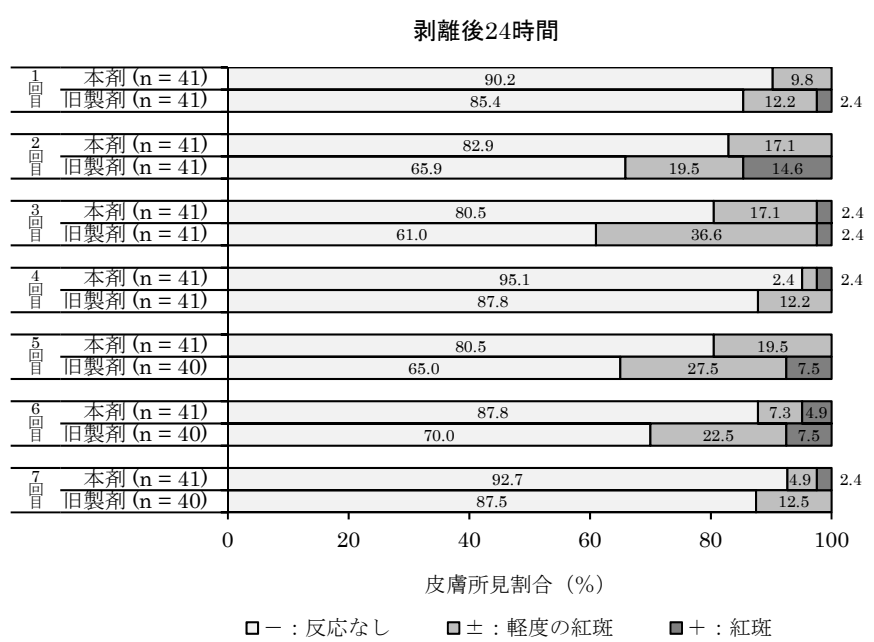
IV-6.	溶解後の安定性	該当しない
IV-7.	他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない
IV-8.	溶出性	該当しない
IV-9.	生物学的試験法	該当しない
IV-10.	製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) 塩化コバルト溶液, ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム試液による 呈色沈殿反応 (2) ライネック塩試液による呈色沈殿反応 (3) 日局薄層クロマトグラフィー
IV-11.	製剤中の有効成分の 定量法	日局液体クロマトグラフィー
IV-12.	力価	該当しない
IV-13.	混入する可能性のある 夾雑物	分解物として、フェニルシクロヘキシルグリコール酸が生成された。
IV-14.	治療上注意が必要な 容器に関する情報	該当資料なし
IV-15.	刺激性	

1. 第Ⅲ相生物学的同等性試験⁵⁾

- ・第Ⅲ相生物学的同等性試験において、旧製剤 7 日間反復投与時の治験薬投与部位の有害事象発現率は、100.0% (41/41 例) であり、その内訳は適用部位紅斑 100.0% (41/41 例)、適用部位そう痒感 36.6% (15/41 例)、適用部位刺激感、適用部位丘疹が各 2.4% (1/41 例) であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたものの、軽度で投与継続が可能であり、無治療で速やかに消失した。
- ・本剤 7 日間反復投与時の治験薬投与部位の有害事象発現率は、90.2% (37/41 例) であり、その内訳は適用部位紅斑 90.2% (37/41 例)、適用部位そう痒感 19.5% (8/41 例)、適用部位熱感 4.9% (2/41 例)、適用部位丘疹 2.4% (1/41 例) であった。これらの有害事象においても全て治験薬との因果関係が否定されなかったものの、軽度で投与継続が可能であり、無治療で速やかに消失した。



IV-15. 刺激性 (つづき)



IV-15. 刺激性（つづき）

2. 非臨床試験（旧製剤） 6,7,8,9,10

試験の種類	動物種	投与経路 /方法	投与量 (製剤サイズ) *	試験結果
皮膚一次 刺激性	ウサギ	経皮 /Draize 法 (48時間投与)	0, 13.125mg (2.5cm×2.5cm)	中等度刺激物 (皮膚一次刺 激指数: 2.1)
皮膚累積 刺激性	ウサギ	経皮 /24時間投与 ×14日間	0, 13.125mg (2.5cm×2.5cm)	皮膚累積 刺激性あり
皮膚感作性	モルモット	経皮 /Buehler 法	0, 8.4mg (2cm×2cm)	陰性
皮膚光毒性	モルモット	経皮 /Morikawa 法	0, 4.725mg (1.5cm×1.5cm)	陰性
皮膚光感作性	モルモット	経皮 /Adjuvant andStrip 法	光感作: 0, 16.8mg/body (2cm×4cm) 光惹起: 0, 4.725mg/body (1.5cm×1.5cm)	陰性

*: オキシブチニン塩酸塩として記載。オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤又はその
プラセボ経皮製剤を経皮投与した。

- ・オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、プラセボ経皮製剤及び市販品である絆創膏より強い中等度の刺激性（オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤、プラセボ経皮製剤及び絆創膏の皮膚一次刺激指数は、それぞれ2.1、0.8及び1.1）が認められた。
- ・オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤のウサギを用いた14日間皮膚累積刺激性試験において、プラセボ経皮製剤及び絆創膏よりわずかに強い皮膚累積刺激性が認められた。
- ・オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler法）、皮膚光毒性試験（Morikawa法）及び皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip法）において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤に皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。

IV-16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
- 5.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。
- 5.3 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使用対象とはならない。

（解説）

- 5.1 OABの診断は臨床症状に基づいた確認に加え、過活動膀胱診療ガイドライン（日本排尿機能学会編）に「OABの診断は、症状の確認と他の疾患の除外でなされる」と記載されているように¹¹⁾、OABと類似した症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等）の鑑別、除外が必要とされている。類薬を参考に、本剤を使用すべきでない疾患について注意喚起するために設定した。
- 5.2 前立腺肥大症などの下部尿路閉塞疾患を合併している患者では、抗コリン薬投与により排尿筋が弛緩し、尿閉、排尿困難などの排出障害の悪化が危惧される。下部尿路閉塞疾患を合併しているOAB患者に対する初期治療が安全に行われるよう注意喚起するために、類薬を参考に設定した。
- 5.3 過活動膀胱診療ガイドラインに、OABとは「尿意切迫感を有し、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともあれば伴わないこともある状態。」と定義されている¹²⁾。このため、過活動膀胱の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過活動膀胱と診断されず、本剤の投与対象とはならない。

V-2. 用法及び用量

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73.5mg）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。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名	試験デザイン	対象	投与期間	投与量、投与部位	薬物動態	有効性	安全性
第Ⅰ相単回投与試験	非盲検試験	健康成人男子	単回 48時間	21mg、63mg、105mg 下腹部	○		○
第Ⅰ相反復投与試験 (1)	非盲検試験	健康成人男子	7日間	52.5mg、105mg 下腹部 (左右2ヵ所交互)	○		○
第Ⅰ相反復投与試験 (2)	非盲検試験	健康成人男子	7日間	52.5mg、105mg 下腹部 (左右2ヵ所交互)	○		○
第Ⅱ相比較試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	OAB患者	2週間 ^{a)} 8週間 ^{b)}	プラセボ、73.5mg、 105mg 下腹部		○	○
第Ⅱ相貼付部位検討試験	非盲検試験	健康成人男女	単回 24時間	73.5mg 下腹部、腰部、 大腿部、上腕部	○		○
第Ⅲ相比較試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	OAB患者	2週間 ^{a)} 12週間 ^{b)}	プラセボ、73.5mg 下腹部、腰部、大腿部		○	○
第Ⅲ相長期投与試験	非盲検非対照試験	OAB患者	2週間 ^{a)} 52週間 ^{b)}	73.5mg 下腹部、腰部、大腿部	○	○	○
第Ⅲ相生物学的同等性試験	非盲検試験	健康中高年女性	7日間	73.5mg 下腹部、腰部、大腿部	○		○

a : 観察期、b : 治療期

(2) 臨床効果

旧製剤の臨床成績

1. 国内第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)¹³⁾

過活動膀胱患者を対象に旧製剤 1日1回、1枚 (オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg) を 12週間貼付した結果、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、プラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。また、平均尿意切迫感回数の変化量においても同様にプラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。

投与群 (例数)	投与 前値	最終 評価時	変化量	プラセボ との比較 (t検定)
1日あたりの平均排尿回数				
プラセボ群 (373)	11.31 ±2.37	9.87 ±2.44	-1.44 ±2.23	p=0.0015
旧製剤群 (555)	11.18 ±2.37	9.29 ±2.38	-1.89 ±2.04	
1日あたりの平均尿意切迫感回数				
プラセボ群 (373)	3.68 ±2.43	2.17 ±2.52	-1.51 ±2.33	p=0.0069
旧製剤群 (555)	3.66 ±2.34	1.74 ±2.22	-1.92 ±2.21	
1日あたりの平均切迫性尿失禁回数				
プラセボ群 (373)	1.13 ±1.56	0.52 ±1.13	-0.61 ±1.32	p=0.3409
旧製剤群 (555)	1.04 ±1.30	0.35 ±0.87	-0.69 ±1.14	

平均値±標準偏差

単位：回/日

副作用発現頻度は旧製剤群で 51.2% (293/572 例) であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎 31.8% (182/572 例)、口内乾燥 6.3% (36/572 例) 及び適用部位紅斑 5.6% (32/572 例) であった。

引用文献：13) 久光製薬社内資料、ネオキシ[®]テープ 73.5mg 承認時評価資料、第Ⅲ相比較試験。

(2) 臨床効果（つづき）

2. 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）¹⁴⁾

過活動膀胱患者を対象に旧製剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を 52 週間貼付した結果、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、貼付前のベースラインに対する改善効果が認められ、その効果は減弱することなく 52 週間持続した。また、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても同様に貼付前のベースラインに対する改善効果が認められた。

評価項目	例数	投与前値	最終評価時	変化量
1 日あたりの平均排尿回数	422	11.21 ±2.31	8.91 ±2.28	-2.31 ±2.35
1 日あたりの平均尿意切迫感回数	422	3.95 ±2.49	1.51 ±1.87	-2.43 ±2.45
1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数	317	1.64 ±1.33	0.42 ±1.09	-1.22 ±1.30

平均値±標準偏差

単位：回/日

副作用発現頻度は 83.8%（362/432 例）であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎 73.8%（319/432 例）、口内乾燥 9.7%（42/432 例）及び好酸球百分率増加 5.6%（24/432 例）であった。

引用文献：14) 久光製薬社内資料. ネオキシ[®]テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第Ⅲ相長期投与試験.

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1. 単回投与試験¹⁵⁾

健康成人男子 12 例を対象として、オキシブチニン塩酸塩 21、63 及び 105mg を含有する経皮製剤を同一被験者に各々 48 時間単回投与し、安全性及び薬物動態を検討した結果、有害事象が 21mg 群 1 例、63mg 群 3 例、105mg 群 3 例に認められたが、いずれも軽度であった。また、臨床的に問題となる有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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73.5mg）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。」である。

引用文献：15) 久光製薬社内資料. ネオキシ[®]テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第Ⅰ相単回投与試験.

2. 反復投与試験¹⁶⁾

健康成人男子 16 例を対象として、オキシブチニン塩酸塩 52.5mg 又は 105mg を含有する経皮製剤をそれぞれ 1 日 1 回（23.5 時間投与）、7 日間反復投与した結果、有害事象が 52.5mg 群 8 例、105mg 群 8 例に認められたが、いずれも軽度であった。また、オキシブチニン塩酸塩の抗コリン作用に起因する散瞳及び口内乾燥等の副作用は認められず、貼付部位に発現した投与部位紅斑及び投与部位そう痒感が認められた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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73.5mg）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。」である。

引用文献：16) 久光製薬社内資料. ネオキシ[®]テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第Ⅰ相反復投与試験.

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験（つづき）

3. 貼付部位検討試験¹⁷⁾

健康成人男女 16 例を対象に、旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg を含有）を同一被験者の下腹部、腰部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した。有害事象が腰部 1 例、大腿部 1 例でみとめられたが、すべて軽度であり、臨床上問題となる副作用は認められなかった。各投与部位の AUC_{0-t} 及び C_{max} を比較した結果、下腹部投与時よりも腰部、大腿部、上腕部で高値を示した。オキシブチニン、DEO とともに最も高値を示した部位は上腕部であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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73.5mg）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。」である。

引用文献：17) 久光製薬社内資料. ネオキシ[®]テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第II相貼付部位検討試験.

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

第II相並行群間比較試験¹⁸⁾

過活動膀胱患者 495 例を対象とし、旧製剤の有効性及び安全性を検討するとともに、用量反応性に関する情報を得るため、旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg を含有）、オキシブチニン塩酸塩 105mg を含有する経皮製剤又はプラセボ経皮製剤を 1 日 1 回 8 週間投与するランダム化並行群間二重盲検比較試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	過活動膀胱患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過活動膀胱の症状が同意取得時の 24 週間以上前からある患者 ・同意取得時の年齢が 20 歳以上の外来患者（性別不問） ・観察期の症状日誌から、下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①1 日あたりの排尿の平均回数が 8 回/日以上 ②1 日あたりの尿意切迫感の平均回数が 1 回以上又は 1 日あたりの切迫性尿失禁の平均回数が 1 回以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・真性腹圧性尿失禁患者 ・1 日あたりの平均排尿量が 3000mL を超える多尿患者 ・カテーテル留置又は間欠的自己導尿を実施している患者 ・尿路結石、間質性膀胱炎、尿路感染症等、評価に影響を及ぼす疾患を合併する患者 ・下部尿路閉塞性疾患（前立腺肥大症等）による排尿困難、尿閉等を有する患者 ・残尿量が 100mL を超える患者 ・抗コリン剤の投与が禁忌である患者
試験方法	ネオキシ [®] テープ 73.5mg（旧製剤）、オキシブチニン塩酸塩 105mg 含有貼付剤又はプラセボを 1 日 1 回、下腹部に 8 週間投与した。
評価基準	<p><有効性></p> <p>主要評価項目：1 日あたりの平均排尿回数の変化量</p> <p>副次評価項目：1 日あたりの平均尿意切迫感回数の変化量及び変化率、1 日あたりの平均尿失禁回数の変化量及び変化率、1 回あたりの平均排尿量の変化量、キング健康調査票による QOL スコアのドメインスコアの変化量、等</p> <p><安全性></p> <p>副作用の内容および発現率、等</p>

(4) 探索的試験：用量反応探索試験（つづき）

＜結果＞

最終評価時の平均排尿回数の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-1.19±1.80 回/日、73.5mg 群-1.87±1.93 回/日及び 105mg 群-1.80±1.76 回/日であった。

最大対比法により用量反応性を検討した結果（有意水準片側 2.5%）、対比（プラセボ：73.5mg：105mg=1：0：-1）と仮定した場合 $p=0.0039$ 、対比（プラセボ：73.5mg：105mg=2：-1：-1）と仮定した場合 $p=0.0006$ であり、対比（プラセボ：73.5mg：105mg=2：-1：-1）の用量反応性が認められた。

最終評価時の 1 日あたりの平均排尿回数の変化量について t 検定によりプラセボ群との群間比較を検討した結果（有意水準両側 5%）、73.5mg 群、105mg 群ともにプラセボ群と比較して有意に減少した（それぞれ $p=0.0025$ 、 $p=0.0039$ ）。

また、副次評価項目である 1 日あたりの平均尿意切迫感回数、1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数、1 日あたりの平均尿失禁回数、1 回あたりの平均排尿量及び 1 日あたりの平均夜間排尿回数の変化量（最終評価時）においても 1 日あたりの平均排尿回数の変化量と同様な用量反応性が認められ、t 検定（有意水準両側 5%）により 73.5mg 群（vs プラセボ： $p=0.0001$ 、 0.0042 、 0.0124 、 0.0080 及び 0.0065 ）、105mg 群（vs プラセボ： $p=0.0005$ 、 0.0002 、 0.0003 、 0.0013 及び 0.0189 ）ともにプラセボ群と比較して有意な差が認められた。

キング健康調査票による QOL スコアのドメインスコア（最終評価時）では、「仕事・家事の制限」、「社会的活動の制限」、「心の問題」、「睡眠・活力（エネルギー）」及び「自覚的重症度」のドメインスコア変化量において、t 検定（有意水準両側 5%）により 73.5mg 群（vs プラセボ： $p=0.0014$ 、 0.0184 、 0.0085 、 0.0148 及び 0.0381 ）、105mg 群（vs プラセボ： $p=0.0030$ 、 0.0221 、 0.0280 、 0.0002 及び 0.0008 ）ともプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。「個人的な人間関係」では 73.5mg 群（vs プラセボ： $p=0.0237$ ）において、「生活への影響」では 105mg 群（vs プラセボ： $p=0.0208$ ）においてプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

副作用発現率はプラセボ群 18.3% (30/164 例)、73.5mg 群 53.3% (88/165 例) 及び 105mg 群 63.0% (104/165 例) であった。副作用のうち、治験薬貼付部位に発現した副作用の発現率は、プラセボ群 6.7% (11/164 例)、73.5mg 群 39.4% (65/165 例) 及び 105mg 群 51.5% (85/165 例) であった。治験薬貼付部位に発現した副作用は、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感等の貼付剤で一般的にみられる症状であり、いずれも軽度又は中等度であった。

抗コリン作用による症状として、主に口内乾燥がみられ、その副作用発現率はプラセボ群 2.4% (4/164 例)、73.5mg 群 12.1% (20/165 例) 及び 105mg 群 13.3% (22/165 例) であった。また、便秘の副作用発現率はプラセボ群 3.7% (6/133 例)、73.5mg 群 3.0% (5/165 例) および 105mg 群 1.2% (2/165 例) であった。

1日あたりの平均排尿回数の変化量の記述統計量および検定結果（解析対象集団：PPS）

群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	147	-1.19	1.80	-7.30	-1.00	3.0
73.5mg群	133	-1.87	1.93	-9.00	-2.00	3.7
105mg群	140	-1.80	1.76	-6.70	-1.67	3.3

単位：回/日

t検定 (終了時/中止時)	プラセボ vs 73.5mg	プラセボ vs 105mg
	0.0025	0.0039

最大対比法 (終了時/中止時)	対比 (P:L:H)	t統計量	未調整p値	調整p値
	1:0:-1	2.83	0.0025	0.0039
	2:-1:-1	3.45	0.0003	0.0006

P:プラセボ群、L:73.5mg群、H:105mg群

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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73.5mg）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。」である。

引用文献：18) 久光製薬社内資料、ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料、第Ⅱ相並行群間比較試験。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

第Ⅲ相並行群間比較試験¹³⁾

過活動膀胱患者954例を対象とし、旧製剤の有効性について、プラセボに対する優越性の検証、並びに安全性の検討を目的として、プラセボを対照とした1日1回12週間投与のランダム化並行群間二重盲検比較試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	過活動膀胱患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 過活動膀胱の症状が同意取得時の24週間以上前からある患者 同意取得時の年齢が20歳以上の外来患者（性別不問） 観察期の症状日誌から、下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①1日あたりの排尿の平均回数が8回/日以上 ②1日あたりの尿意切迫感の平均回数が1回以上又は1日あたりの切迫性尿失禁の平均回数が1回以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 真性腹圧性尿失禁患者 1日あたりの平均排尿量が3000mLを超える多尿患者 カテーテル留置又は間欠的自己導尿を実施している患者 尿路結石、腎結石、間質性膀胱炎、尿路感染症等、評価に影響を及ぼす疾患を合併する患者 下部尿路閉塞性疾患（前立腺肥大症等）による排尿困難、尿閉等を有する患者 残尿量が100mLを超える患者 抗コリン剤の投与が禁忌である患者
試験方法	ネオキシ®テープ 73.5mg（旧製剤）又はプラセボを1日1回、1回につき1枚を下腹部、腰部又は大腿部に12週間投与した。
評価基準	<p><有効性></p> <p>主要評価項目：1日あたりの平均排尿回数の変化量 副次評価項目：1日あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、1日あたりの平均尿失禁回数の変化量、1回あたりの平均排尿量の変化量、キング健康調査票によるQOLスコアのドメインスコアの変化量、等</p> <p><安全性></p> <p>副作用の内容および発現率、等</p>

2) 比較試験 (つづき)

<結果>

最終評価時の平均排尿回数の変化量(平均値±標準偏差)は、旧製剤群-1.89±2.04回/日、プラセボ群-1.44±2.23回/日であった。旧製剤群はプラセボ群と比較して有意に減少し(p=0.0015、t検定)、旧製剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

また、副次評価項目である1日あたりの平均尿意切迫感回数及び1回あたりの平均排尿量の変化量(最終評価時)においても旧製剤群はプラセボ群と比較してt検定(有意水準両側5%)により有意な改善が認められた(p<0.0015及び0.0069)。

一方、1日あたりの平均尿失禁回数の変化量はプラセボと比較してt検定(有意水準両側5%)では有意差は認められなかった(p=0.1676)。開錠後の医学専門家からの指摘により、投与前に尿失禁が認められた症例を対象に追加解析を行い、最終評価時の1日あたりの平均尿失禁回数の変化量に対し、投与群を因子とし、投与前値を共変量とした共分散分析を行った。その結果、最終評価時の1日あたりの平均尿失禁回数の変化量に投与前値が影響していることが確認され(p<0.0001)、旧製剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた(p=0.0146)。

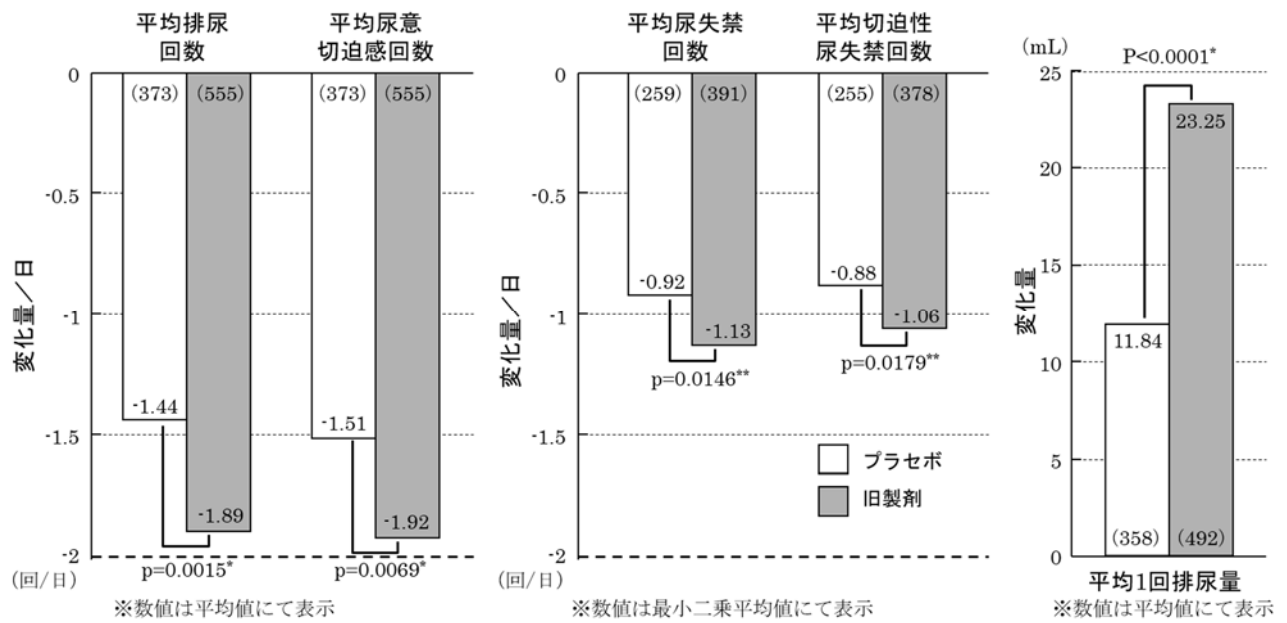
また、1日あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量はプラセボと比較してt検定(有意水準両側5%)では有意差は認められなかった(p=0.3409)。開錠後の医学専門家からの指摘により、投与前に切迫性尿失禁が認められた症例を対象に追加解析を行い、最終評価時の1日あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量に対し、投与群を因子とし、投与前値を共変量とした共分散分析を行った。その結果、最終評価時の1日あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量に投与前値が影響していることが確認され(p<0.0001)、旧製剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた(p=0.0179)。

キング健康調査票によるQOLスコアのドメインスコア(最終評価時)では、旧製剤群のドメインスコア変化量がプラセボ群と比較して有意に改善した項目は、9項目のうち「全般的健康感」を除く8項目(「生活への影響」、「仕事・家事の制限」、「身体的活動の制限」、「社会的活動の制限」、「個人的な人間関係」、「心の問題」、「睡眠・活力(エネルギー)」及び「自覚的重症度」)であった(下図参照)。

副作用発現率は旧製剤群51.2%(293/572例)、プラセボ群20.2%(77/381例)であった。副作用のうち、治験薬貼付部位に発現した副作用の発現率は、旧製剤群40.2%(230/572例)、プラセボ群8.9%(34/381例)であった。治験薬貼付部位に発現した副作用は、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感等の貼付剤で一般的にみられる副作用症状であり、本事象による投与中止例がみられるものの、大部分が軽度であり重度なものはない。

抗コリン作用による症状として、主に口内乾燥がみられ、口内乾燥の副作用発現率は、旧製剤群6.3%(36/572例)、プラセボ群1.6%(6/381例)であった。また、便秘の副作用発現率は、旧製剤群0.7%(4/572例)、プラセボ群0.8%(3/381例)であった。

過活動膀胱における諸症状に対する効果（最終評価時における変化量）

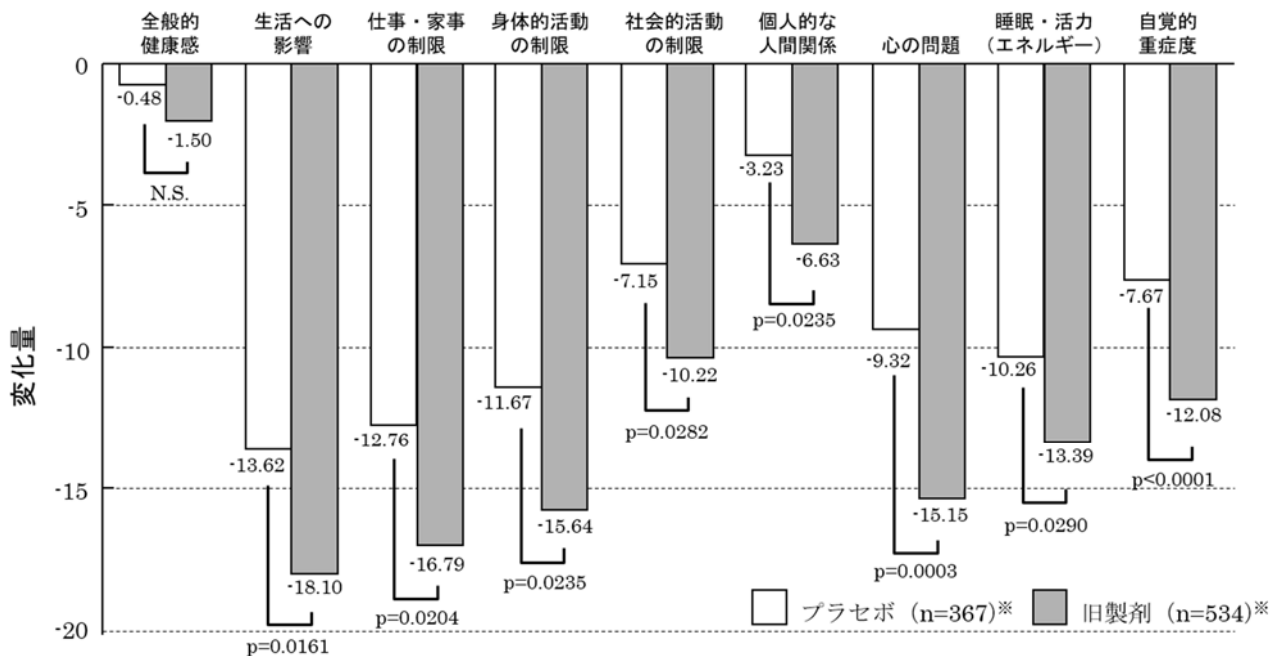


() : 例数

* : t 検定、有意水準両側 5%

** : 共分散分析（共変量：投与前値）、有意水準両側 5%

キング健康調査票による QOL スコアのドメインスコアの変化量（最終評価時）



t 検定、有意水準両側 5%

(数値は平均値にて表示)

※「個人的な人間関係」の対象症例数のみ、プラセボ (n=191)、旧製剤 (n=299)

主な副作用発現率

投与群	副作用	解析対象 例数	発現 例数	発現 件数	発現率 (%)
ネオキシ [®] テープ 73.5mg (旧製剤) 群	全体	572	293	397	51.2
	口内乾燥	572	36	36	6.3
	便秘	572	4	4	0.7
	適用部位皮膚炎	572	182	186	31.8
プラセボ群	全体	381	77	91	20.2
	口内乾燥	381	6	6	1.6
	便秘	381	3	3	0.8
	適用部位皮膚炎	381	20	20	5.2

引用文献：13) 久光製薬社内資料. ネオキシ[®]テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第Ⅲ相比較試験.

3) 安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験¹⁴⁾

過活動膀胱患者 432 例とし、旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg を含有）を長期投与したときの安全性及び有効性の検討を目的として、1 日 1 回 52 週間投与の非対照非盲検試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検非対照試験、長期投与試験
対象	過活動膀胱患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 過活動膀胱の症状が同意取得時の 24 週間以上前からある患者 同意取得時の年齢が 20 歳以上の外来患者（性別不問） 観察期の症状日誌から、下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①1 日あたりの排尿の平均回数が 8 回/日以上 ②1 日あたりの尿意切迫感の平均回数が 1 回以上又は 1 日あたりの切迫性尿失禁の平均回数が 1 回以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 真性腹圧性尿失禁患者 1 日あたりの平均排尿量が 3000mL を超える多尿患者 カテーテル留置又は間欠的自己導尿を実施している患者 尿路結石、腎結石、間質性膀胱炎、尿路感染症等、評価に影響を及ぼす疾患を合併する患者 下部尿路閉塞性疾患（前立腺肥大症等）による排尿困難、尿閉等を有する患者 残尿量が 100mL を超える患者 抗コリン剤の投与が禁忌である患者
試験方法	ネオキシ [®] テープ 73.5mg (旧製剤) を 1 日 1 回、1 回につき 1 枚を下腹部、腰部又は大腿部に 52 週間投与した。
評価基準	<p><安全性> 副作用の内容および発現率、等</p> <p><有効性> 主要評価項目：1 日あたりの平均排尿回数の変化量 副次評価項目：1 日あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、1 日あたりの平均尿失禁回数の変化量、1 回あたりの平均排尿量の変化量、キング健康調査票による QOL スコアのドメインスコアの変化量等</p>

3) 安全性試験 (つづき)

<結果>

最終評価時の 1 日あたりの平均排尿回数の変化量 (平均値±標準偏差) は、 -2.31 ± 2.35 回/日であった。1 日あたりの平均排尿回数の変化量の経時的推移をみると、投与後 4 週には改善が認められ、その後 28 週まで経時的に改善し、投与後 52 週においてもその効果は持続した。

有効性の副次評価項目である 1 日あたりの平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数及び平均夜間排尿回数の変化量においても投与後 4 週には改善が認められ、その後、投与後 52 週まで改善又は効果の持続が認められた。また、平均排尿量の変化量においても投与後 52 週まで経時的に改善が認められた。

キング健康調査票による QOL スコアのドメインスコア変化量では、投与前と比較して改善した項目は、9 項目のうち「全般的健康感」を除く 8 項目 (「生活への影響」、「仕事・家事の制限」、「身体的活動の制限」、「社会的活動の制限」、「個人的な人間関係」、「心の問題」、「睡眠・活力 (エネルギー)」及び「自覚的重症度」) であった。

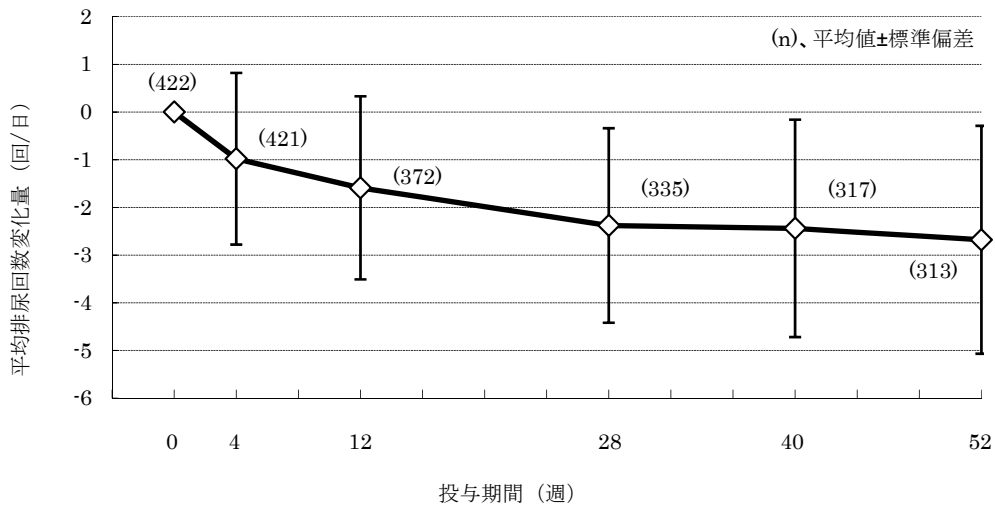
副作用発現率は全体で 83.8% (362/432 例) であった。このうち、自覚症状・他覚所見の副作用の発現率は、旧製剤貼付部位では 75.7% (327/432 例)、旧製剤貼付部位以外では 20.8% (90/432 例)、臨床検査値異常変動の副作用の発現率は 22.9% (99/432 例) であった。

最も発現率の高かった副作用は、適用部位皮膚炎 73.8% (319/432 例) であり、その他、発現率 2%以上の副作用は、口内乾燥 9.7% (42/432 例)、好酸球百分率増加 5.6% (24/432 例)、便秘 3.7% (16/432 例)、単球百分率増加 2.3% (10/432 例)、適用部位紅斑及び血中乳酸脱水素酵素増加各 2.1% (9/432 例) であった。

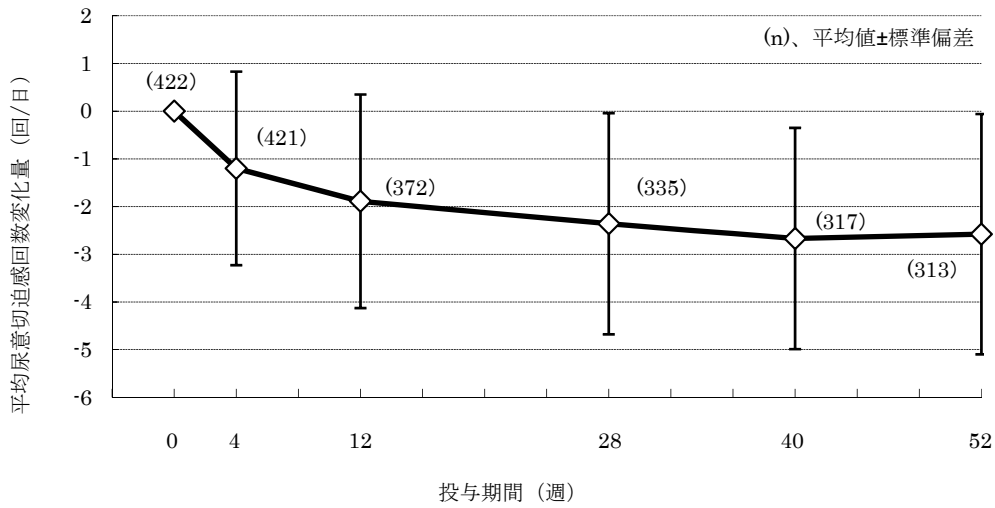
重症度別の副作用発現率は、軽度 75.2% (325/432 例)、中等度 8.8% (38/432 例)、高度 0% (0/432 例) であった。

発現時期 (4 週間隔) 別副作用発現率は時期の経過とともに減少するか、又は大きな変動はみられなかった。

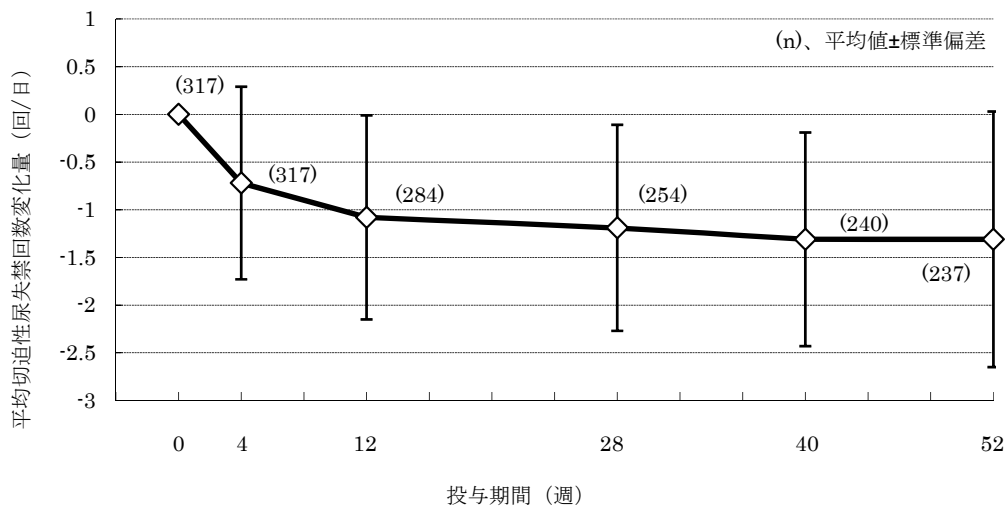
1日あたりの平均排尿回数の変化量の推移



1日あたりの平均尿意切迫感回数の変化量の推移



1日あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の推移



引用文献：14) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第Ⅲ相長期投与試験.

4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	<p>本剤の12週間の観察期間における臨床試験で示された本剤の有効性の再現性および長期使用（104週）実態下での有害事象発現状況について確認する為、特定使用成績調査を実施した。</p> <p>① 有効性 有効性解析対象2,001例のうち、貼付開始12週後の有効性（排尿回数）解析対象は922例、有効性（尿意切迫感回数）解析対象は914例、有効性（切迫性尿失禁回数）解析対象は918例であった。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変化量は、いずれも貼付開始時（ベースライン）に比して有意な低下が認められた。 貼付開始4週後から観察期間終了時期である貼付開始104週後までの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貼付開始時（ベースライン）からの変化量について、観察期間を通して貼付開始時（ベースライン）に比して有意な低下が認められた。</p> <p>② 安全性 安全性解析対象2,035例の副作用発現割合は39.07%（795/2,035例）であった。主な副作用は「適用部位皮膚炎」が13.51%（275/2,035例）、「接触皮膚炎」7.37%（150/2,035例）、「適用部位そう痒感」7.22%（147/2,035例）、「適用部位紅斑」5.70%（116/2,035例）、「口内乾燥」4.08%（83/2,035例）であった。重篤な有害事象発現割合は、2.16%（44/2,035例）であった。</p>
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロピペリン塩酸塩、酒石酸トルテロジン、イミダフェナシン、コハク酸ソリフェナシン、フェソテロジンフマル酸塩

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

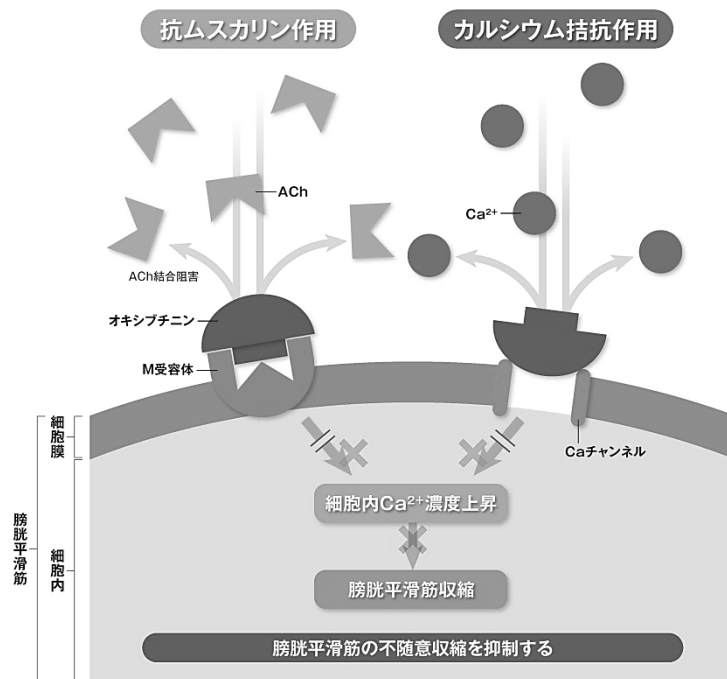
オキシブチニン塩酸塩は、向神経作用（抗ムスカリン作用）に加え、平滑筋直接弛緩作用（カルシウム拮抗作用）を有し、膀胱に協力的に作用することにより、膀胱の過緊張状態を抑制すると考えられている。

1. ムスカリン受容体に対する親和性¹⁹⁾

ヒトムスカリン受容体（M₁、M₂、M₃、M₄及びM₅）を用いた結合実験において、オキシブチニンは³H]Nメチルスコポラミン結合を競合的に阻害し、ムスカリンM₃及びM₄受容体に対して高い親和性を示した（*in vitro*）。

2. 摘出平滑筋に対する作用^{20,21,22,23)}

ラット、モルモット及びヒトの摘出膀胱平滑筋を用いた試験で、オキシブチニンはアセチルコリン及びカルバコールによる収縮を抑制し（抗コリン作用）、また、高用量でカリウム収縮を抑制した（カルシウム拮抗作用）。代謝物であるDEO（N-desethyloxybutynin）はオキシブチニンと同様に抗コリン作用及び膀胱平滑筋直接作用（カルシウム拮抗作用）を示した（*in vitro*）。



監修：吉田 正貴 先生 国立長寿医療研究センター 手術・集中治療部長

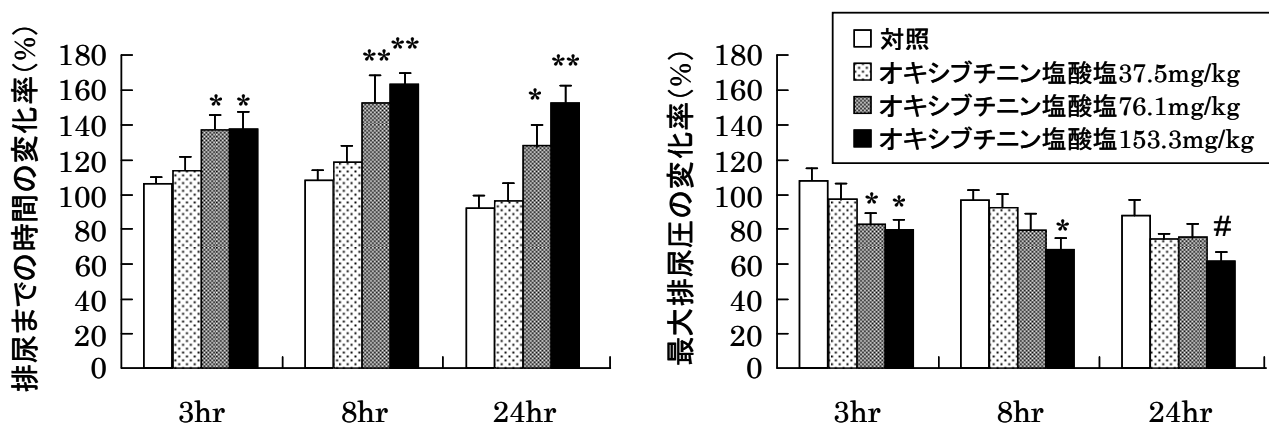
- 膀胱の異常な収縮を抑制するため、尿をためる機能を改善する。
- 尿意切迫感や頻尿などの症状を改善する。

ACh：アセチルコリン
M受容体：ムスカリン受容体

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 排尿機能に対する作用²⁴⁾

覚醒下ラットの膀胱内圧測定試験（シストメトリー）において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤は 76.1mg/kg 以上の投与量で排尿までの時間を投与後 24 時間まで延長させ、また最大排尿圧を低下させた。しかし、排尿閾値圧には明らかな影響を示さなかった。



ラット排尿機能に対する作用（平均値±標準誤差、n=8）

* : p<0.05、** : p<0.01 ; 対照群に対して有意差あり (Dunnett's test)

: p<0.05 ; 対照群に対して有意差あり (Dunnett type mean rank test)

2. 唾液分泌に対する作用^{25,26)}

ラットを用いた *ex vivo* での評価では、オキシブチニン塩酸塩 127 μ mol/kg (50mg/kg 相当) の経口投与及びオキシブチニン 33.6 μ mol/body (12mg/body 相当) の経皮投与で、膀胱における [³H]NMS 結合の K_d 値の増加が認められ、これらの投与量における K_d 値の最大増加率は同程度であると考えられた。一方、顎下腺において、経口投与では B_{max} 値の持続的な減少がみられたが、経皮投与では B_{max} 値の減少は認められなかった。

ラットのピロカルピン誘発唾液分泌に対する作用については、オキシブチニン塩酸塩 127 μ mol/kg の経口投与ではほぼ完全な抑制作用が認められた。一方、オキシブチニン 33.6 μ mol/body の経皮投与でも唾液分泌抑制作用がみられたが、その作用は軽度であった。また、このピロカルピン誘発唾液分泌の抑制作用については回復性も検討されており、経口投与では投与後 12 時間まで持続的な抑制作用を示した。一方、経皮投与では 12 時間貼付後、剥離 11 時間の時点で抑制作用は消失しており、速やかに回復した。さらに、ピロカルピン累積静脈内投与による唾液分泌の用量反応曲線に対して、経口投与は経皮投与よりも用量反応曲線をより高濃度側に移動させ、最大反応も抑制させた。

これらの結果から、オキシブチニンの経皮投与では軽度かつ競合的な唾液分泌抑制作用を示すことが示唆された。その理由として、経皮投与による緩徐な吸収と初回通過効果の回避による活性代謝物の生成低減がその一因であると考えられる。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：該当資料なし

作用持続時間：該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

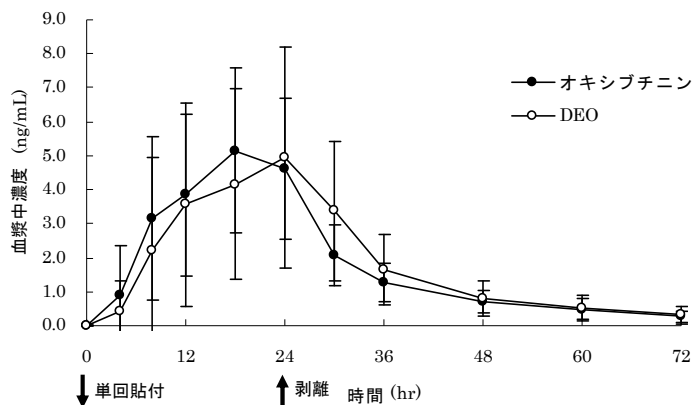
該当資料なし

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

1. 単回貼付時の血漿中濃度

(1) 健康成人における 24 時間単回貼付時の薬物動態¹⁷⁾

健康成人男女に旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg を含有）を下腹部に 24 時間単回貼付したとき、オキシブチニン及び DEO の血漿中濃度はそれぞれ貼付後 18.0 及び 24.0 時間で最高に達し、 C_{max} はそれぞれ 5.2 及び 5.0ng/mL であった。また、旧製剤剥離後の $t_{1/2}$ はそれぞれ 15.3 及び 15.4 時間であった。



血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度推移
(下腹部貼付時、平均値±標準偏差)

24 時間単回貼付時の薬物動態パラメータ (下腹部貼付)

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}^a)$ (hr)	旧製剤剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
オキシブチニン	5.2±2.4	133.7±68.6	139.9±71.4	18.0	15.3±2.9
DEO	5.0±3.3	135.9±96.6	144.4±104.3	24.0	15.4±4.4

平均値±標準偏差 (n=16)

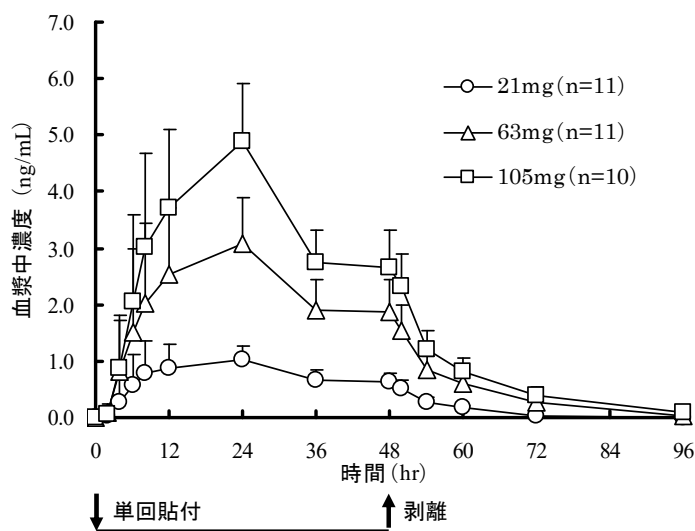
a : 最頻値

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

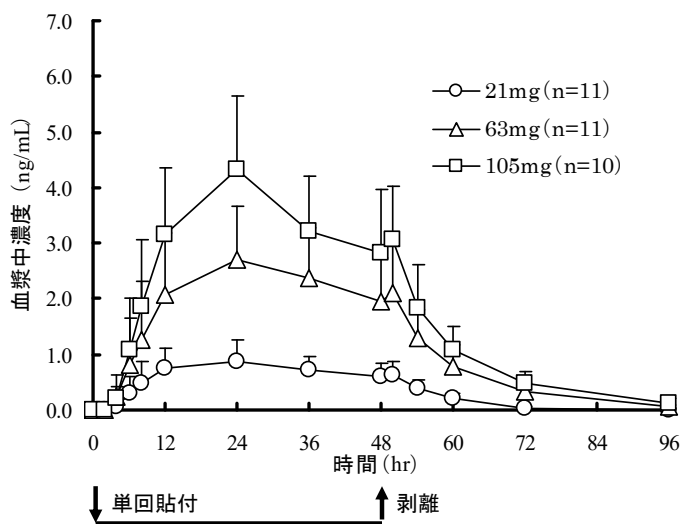
(2) 健康成人における 48 時間単回貼付時の薬物動態¹⁵⁾

健康成人男性に、オキシブチニン塩酸塩 21、63 及び 105mg を含有する経皮製剤をそれぞれ 48 時間単回貼付したとき、血漿中オキシブチニン及び DEO の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} は、21~105mg 間で投与量に比例して増加した。血漿中オキシブチニンはいずれの投与群も 24.0 時間で最高に達し、DEO も同様であった。また、剥離後の $t_{1/2}$ は、オキシブチニンで 6.8~12.2 時間、DEO で 7.4~11.9 時間であった。

注) 本剤の用法及び用量は、「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 73.5mg) 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。」である。



血漿中オキシブチニン濃度推移 (下腹部貼付時、平均値+標準偏差)



血漿中 DEO 濃度推移 (下腹部貼付時、平均値+標準偏差)

48 時間単回貼付時の薬物動態パラメータ (下腹部貼付)

	投与量 (例数)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}^a)$ (hr)	剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
オキシブチニン	21mg (n=11)	1.1±0.4	39.9±13.2	41.1±13.1	24.0	6.8±1.6
	63mg (n=11)	3.2±1.0	121.2±40.4	124.0±40.7	24.0	10.6±3.6
	105mg (n=10)	4.9±1.0	181.6±45.4	185.5±47.4	24.0	12.2±5.1
DEO	21mg (n=11)	0.9±0.4	36.8±13.8	38.3±13.8	24.0	7.4±4.4
	63mg (n=11)	2.9±1.0	121.8±45.9	123.8±45.9	24.0	9.7±1.8
	105mg (n=10)	4.4±1.3	181.1±55.9	184.5±57.0	24.0	11.9±3.6

平均値±標準偏差

a : 最頻値

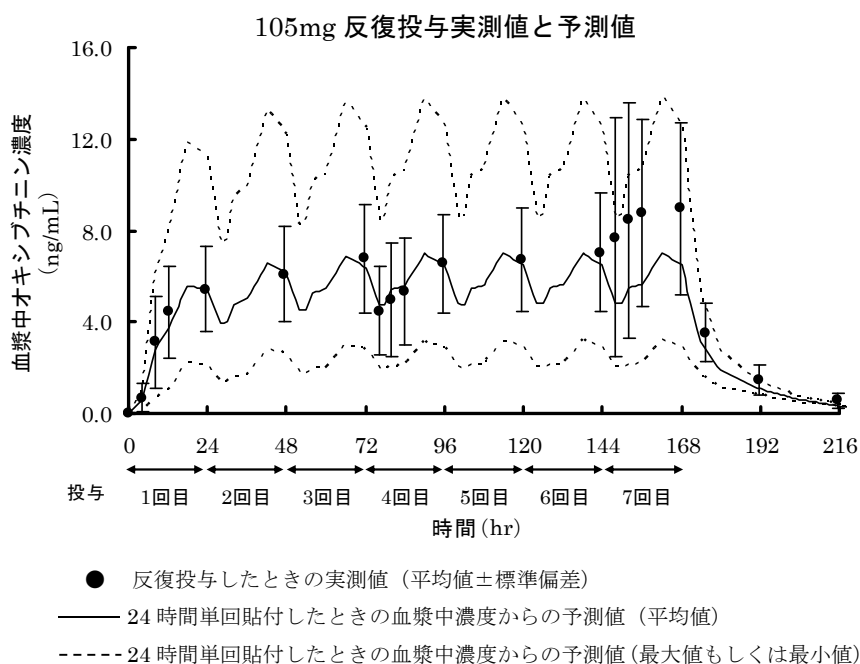
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

2. 反復貼付時の血漿中濃度

(1) 健康成人における反復貼付時の薬物動態¹⁶⁾

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩52.5mg及び105mgを含有する経皮製剤をそれぞれ1日1回7日間反復貼付したときの血漿中オキシブチニン濃度の実測値は、おおむね単回投与成績から予測される範囲内であった。また、血漿中オキシブチニン及びDEOのAUC_{0-23.5}とC_{max}は、52.5mg及び105mgとの間で投与量に比例して増加した。オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤を反復貼付したときの体内動態は2回目貼付時よりほぼ定常状態に達していると考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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73.5mg)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。」である。



24時間単回貼付したときの血漿中オキシブチニン濃度からの予測値と反復投与したときの血漿中オキシブチニン濃度実測値の比較

反復貼付時の薬物動態パラメータ (下腹部貼付時)

	投与量 (例数)	投与 回数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-23.5} (ng·hr/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	剥離後の t _{1/2} (hr)
オキシ ブチニン	52.5mg (n=8)	1回目	3.2±1.2	46.8±22.2	23.5	15.1±3.4
		4回目	3.3±1.2	66.7±23.8	23.5	
		7回目	4.8±1.3	98.6±31.2	23.5	
	105mg (n=8)	1回目	5.5±1.9	80.9±35.2	23.5	19.0±7.4
		4回目	6.6±2.1	130.2±52.3	23.5	
		7回目	9.6±4.8	198.2±98.7	12.0	
DEO	52.5mg (n=8)	1回目	2.7±1.1	33.6±14.3	23.5	17.6±7.2
		4回目	3.0±1.2	60.6±21.2	23.5	
		7回目	4.3±1.7	88.3±36.6	23.5	
	105mg (n=8)	1回目	5.3±2.8	64.3±38.0	23.5	18.8±6.3
		4回目	6.6±3.0	131.5±60.7	23.5	
		7回目	9.4±5.0	185.5±104.8	23.5	

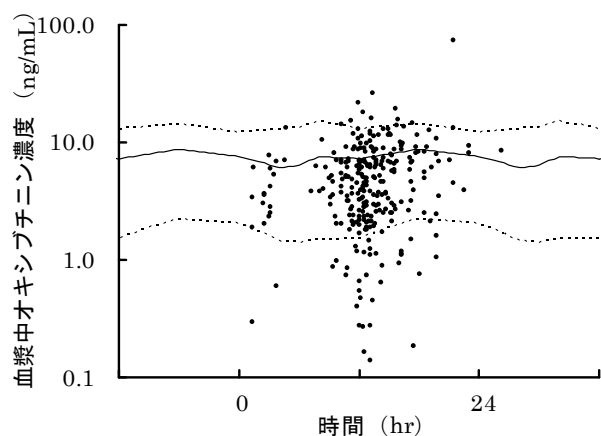
平均値±標準偏差

a: 最頻値

(3) 臨床試験で確認された血中濃度（つづき）

(2) 過活動膀胱患者における反復貼付時の薬物動態¹⁴⁾

過活動膀胱患者に旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として73.5mgを含有）を下腹部、大腿部、腰部のいずれかに1日1回長期（最大52週間）投与したときの12、28及び52週後の平均血漿中オキシブチニン濃度はほぼ一定であった。また、過活動膀胱患者における血漿中オキシブチニン濃度はおおむね健康成人における単回投与成績から予測される範囲内であった。



- 24時間単回貼付したときの平均血漿中濃度からの予測値
- - - 24時間単回貼付したときの最大値及び最小値からの予測値
- 長期投与したときの52週後の実測値

24時間単回貼付したときの血漿中オキシブチニン濃度からの予測値と長期投与したときの血漿中オキシブチニン濃度実測値（52週）の比較

長期（最大52週間）投与したときの血漿中オキシブチニン及びDEO濃度

評価時期	性別（例数）	オキシブチニン (ng/mL)	DEO (ng/mL)
12週目	男性（n=17）	6.0±3.6	10.4±6.9
	女性（n=287）	6.0±4.7	8.8±8.4
	全体（n=304）	6.0±4.7	8.9±8.3
28週目	男性（n=17）	7.4±4.3	9.8±5.4
	女性（n=290）	5.5±5.4	7.2±8.6
	全体（n=307）	5.6±5.4	7.3±8.4
52週目	男性（n=13）	6.2±3.9	8.5±6.2
	女性（n=279）	5.3±5.8	6.6±7.9
	全体（n=292）	5.3±5.7	6.7±7.8

平均値±標準偏差

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

3. 生物学的同等性試験⁵⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

(薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日)

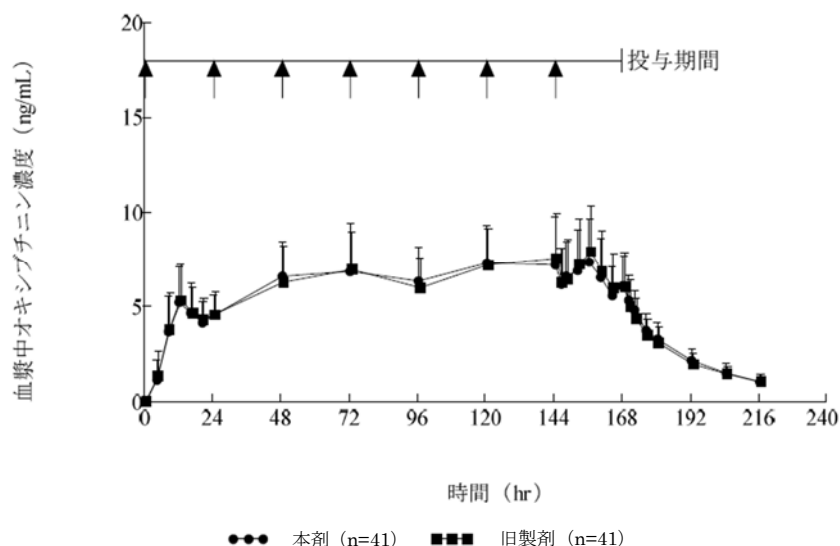
本剤及び旧製剤を3群3期クロスオーバー法*によりそれぞれ1枚(オキシブチニン塩酸塩として73.5mg)を健康中高年女性に1日1回7日間反復投与した際の血漿中オキシブチニンの薬物動態を検討し、得られた薬物動態パラメータ(C_{max}及びAUC₀₋₂₄)のGMR(幾何平均値の比)の推定値の95%信頼区間を算出した結果、95%信頼区間が0.80~1.25の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

*: 1群は採用とならなかった開発候補品のため、データ非開示

薬剤間のGMRの推定値とその95%信頼区間

薬剤	投与回数	パラメータ	GMR ^{a)}	95%信頼区間 (下限-上限)
本剤	7回目	C _{max}	0.962	0.893-1.035
/旧製剤	(n=39)	AUC ₀₋₂₄	0.950	0.890-1.014

a: 旧製剤に対する本剤のGMR推定値



血漿中オキシブチニン濃度の経時的推移図

平均値+標準偏差

旧製剤の144~216hrはn=40

血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ

治験薬	投与回数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	剥離後の t _{1/2} (hr)
本剤	1回目 (n=41)	5.45 ±1.62	12	84.4 ±29.1	-
	7回目 (n=41)	7.87 ±2.15	12	157 ±44.0	21.9 ±6.45
旧製剤	1回目 (n=41)	5.55 ±1.70	12	86.7 ±29.5	-
	7回目 (n=40)	8.14 ±2.34	12	163 ±48.0	24.3 ±5.88

平均値±標準偏差

b: 最頻値

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	「Ⅷ-7. 相互作用」の項を参照すること。
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	健康成人及び過活動膀胱患者の成績を用いて解析した結果、投与部位がバイオアベイラビリティに影響することが示唆された。また、体重、性別、年齢、肝機能パラメータ (AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン)、腎機能パラメータ (尿素窒素及びクレアチニンクリアランス) は旧製剤の薬物動態に影響を及ぼさないと推測された ²⁷⁾ 。
Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) コンパートメントモデル	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	<i>in vitro</i> において、ヒト血漿へのオキシブチニン及びDEOの蛋白結合率は、400ng/mLの濃度において、それぞれ99.66及び99.82%であったと報告されている ²⁸⁾ 。

1. 吸収部位：皮膚

2. 吸収率

(1) 反復貼付試験¹⁶⁾

健康成人男性 8 例にオキシブチニン塩酸塩 52.5mg 及び 105mg を含有する経皮製剤を下腹部にそれぞれ 1 日 1 回 7 日間反復貼付したとき、1、4 及び 7 回目投与時における剥離後製剤に含まれる薬物残存量より算出した推定吸収率は 52.5mg 投与群で 5.0~7.8%、105mg 投与群で 3.9~6.7%であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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 73.5mg）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。」である。

(2) 単回貼付試験¹⁵⁾

健康成人男女 16 例に旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg を含有）を下腹部、腰部及び大腿部にそれぞれ 24 時間単回貼付したとき、剥離後製剤に含まれる薬物残存量より算出した推定吸収率は 6.6~9.0%であった。

3. 吸収の部位差¹⁷⁾

健康成人男女に旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg を含有）を下腹部、腰部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回貼付したとき、オキシブチニンの AUC_{0-t} は下腹部貼付時に比べ腰部で約 1.37 倍、大腿部で約 1.48 倍、上腕部で約 1.81 倍に上昇した。

各投与部位における薬物動態パラメータ

投与部位	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng hr/mL)
下腹部 (n=16)	5.2±2.4	133.7±68.6	139.9±71.4
腰部 (n=16)	7.7±2.1	183.4±51.3	192.5±54.0
大腿部 (n=16)	8.5±2.7	198.4±66.4	210.9±71.6
上腕部 (n=16)	10.1±4.0	242.4±102.2	254.8±105.3

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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 73.5mg）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。」である。

4. 腸肝循環

該当資料なし

<参考>ラットにおける腸肝循環²⁹⁾

胆管にカニューレを挿入した雄性ラットに [¹⁴C]オキシブチニン塩酸塩投与液 0.5mL (1mg/mL) を単回静脈内投与し、投与後 6 時間までに排泄された胆汁を、別の胆管にカニューレを挿入したラットの十二指腸に投与したところ、投与後 24 時間までに投与量の約 38% が胆汁に、約 13% が尿に、約 41% が糞に排泄され、胆汁中に排泄された放射能の約 51% が再吸収されたことから、ラットにおいては [¹⁴C]オキシブチニン由来成分が腸肝循環を受けることが示唆されたことが報告されている。

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>単回経皮投与後の組織内濃度(ラット)³⁰⁾

脳への移行性について血漿中放射能濃度に対する大脳中放射能濃度の比を算出した結果、投与後8、24及び48時間で、1.86、0.56及び0.56であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C]オキシブチニン塩酸塩を妊娠ラットに経口投与したとき、胎児の組織中に分布が認められたが、その濃度は母動物の血中濃度の約0.16~0.60倍であったと報告されている²⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩15日目のラットに[¹⁴C]オキシブチニン塩酸塩溶液を1mg/kg単回経口投与したとき、血中濃度の推移は、投与後1時間で最高値を示し、その後緩慢に低下した。乳汁中濃度は6時間で最高値を示したが、投与後24時間でも血中濃度を超えることはなかったと報告されている²⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>単回経皮投与後の組織内濃度(ラット)³⁰⁾

雄性ラットの背部皮膚に[¹⁴C]オキシブチニン塩酸塩 13mg を含有する経皮製剤を 48 時間単回経皮投与したとき、多くの組織で血漿中放射能濃度より高い濃度を示したが、特に高濃度を示した組織は投与部位皮膚を除くと、ハーダー腺、白色脂肪及び肝臓であり、血漿中放射能濃度に対して 6.80~21.27 倍であった。膀胱及び顎下腺へは同程度の移行が確認され、血漿中放射能濃度に対して 1.11~3.77 倍であった。投与部位皮膚の分布率は投与後 8 時間に投与量の 2.25%と最も高く、その後経時的に減少し、投与後 168 時間では 0.70%であった。その他のいずれの組織も、投与後 168 時間では最高放射能濃度の 0.15 倍以下に減少した。

各組織内放射能濃度を下表に示す。

(5) その他の組織への移行性 (つづき)

組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng equiv./mL or g)					
	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	168 時間
血漿	232.4±46.0	577.9±141.4	314.7±21.3	139.2±16.0	101.7±18.9	23.6±5.2
血液	168.4±35.9	393.4±79.3	213.8±33.6	102.1±10.9	77.7±13.6	25.8±5.2
大脳	432.7±90.6	321.0±34.7	176.7±21.1	11.6±3.1	N.D.	N.D.
小脳	379.3±80.7	280.0±32.4	146.0±15.6	8.0±2.6	N.D.	N.D.
下垂体	854.0±305.9	811.1±259.0	358.6±145.0	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	117.2±17.9	142.3±22.5	76.3±7.4	15.4±1.8	11.6±4.4	N.D.
ハーダー腺	4942.6±1254.6	4409.8±565.8	2421.8±532.2	110.8±18.2	49.7±9.6	13.4±4.6
甲状腺	823.1±211.8	600.9±96.8	340.6±83.3	N.D.	N.D.	N.D.
気管	655.9±132.0	631.4±115.6	310.5±30.5	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	815.5±144.0	728.1±84.0	349.6±37.3	42.6±6.1	33.8±7.3	10.7±2.5
顎下リンパ節	703.3±148.7	611.8±74.9	330.0±52.9	40.5±4.4	32.4±9.5	N.D.
胸腺	422.9±84.0	357.7±25.6	185.0±27.4	21.3±1.6	16.4±3.5	N.D.
心臓	459.6±114.4	437.5±80.0	230.0±30.8	40.7±1.9	32.6±6.2	13.2±3.6
肺	2280.5±592.2	1718.9±154.2	806.0±88.4	115.2±8.8	90.2±16.6	42.3±8.6
肝臓	2677.2±510.3	3929.1±576.2	3151.6±407.6	1651.6±174.9	1310.4±187.6	404.0±50.5
腎臓	1452.9±295.7	1763.9±295.2	1410.4±199.9	785.2±49.8	463.5±100.2	269.9±57.0
副腎	2306.7±263.5	2096.2±462.0	1191.2±158.3	75.4±9.8	57.0±14.4	N.D.
脾臓	744.1±197.1	673.2±88.8	389.0±56.1	53.2±6.3	46.1±6.5	24.3±4.1
膵臓	1006.6±227.2	969.3±202.3	484.7±92.7	58.7±4.3	41.8±10.6	15.6±1.4
白色脂肪	2396.4±477.7	5773.9±1013.9	3062.7±676.3	413.8±148.9	71.8±39.3	15.1±4.6
褐色脂肪	2305.3±647.1	2080.6±249.8	1144.6±267.7	78.4±15.5	65.8±19.4	27.6±8.5
骨格筋	251.2±71.3	217.6±30.2	119.0±21.1	19.9±3.5	16.8±8.9	N.D.
皮膚	1139.3±347.1	1188.1±250.5	535.6±134.6	73.4±5.3	61.1±9.7	23.1±5.5
骨髄	515.2±80.0	467.5±85.0	254.2±20.7	38.2±6.6	25.0±6.7	N.D.
大動脈	344.4±53.5	438.8±172.2	246.6±43.2	78.3±15.0	74.7±14.3	43.5±12.9
腸間膜リンパ節	963.3±109.7	1060.7±140.9	475.1±67.1	54.1±8.7	39.9±7.8	N.D.
精巣	808.9±153.1	795.2±85.0	450.5±46.5	87.6±14.8	51.7±6.7	15.3±4.7
精巣上体	830.7±157.2	1335.8±185.3	634.3±106.8	147.3±39.8	67.8±7.7	15.8±2.1
前立腺	598.9±31.0	676.3±122.8	334.7±41.9	46.6±6.8	32.8±3.8	N.D.
胃	543.9±130.7	494.7±83.1	271.9±44.3	44.3±6.2	35.5±6.7	N.D.
小腸	2003.8±788.1	2496.2±1184.5	1010.6±206.4	85.9±19.2	66.3±22.4	44.7±20.6
大腸	1003.5±460.3	3608.5±1193.5	1968.2±786.8	196.7±67.8	66.9±14.2	22.1±1.6
膀胱	876.8±327.7	1222.7±501.1	525.7±107.7	68.0±15.4	43.0±8.2	N.D.
投与部位皮膚	192229.0 ±36893.4	142577.9 ±13889.3	108969.7 ±11060.8	79893.5 ±25408.0	50760.1 ±15079.7	44002.6 ±11645.4

平均値±標準偏差、n=5、N.D. : 検出限界値未満

VII-5. 代謝

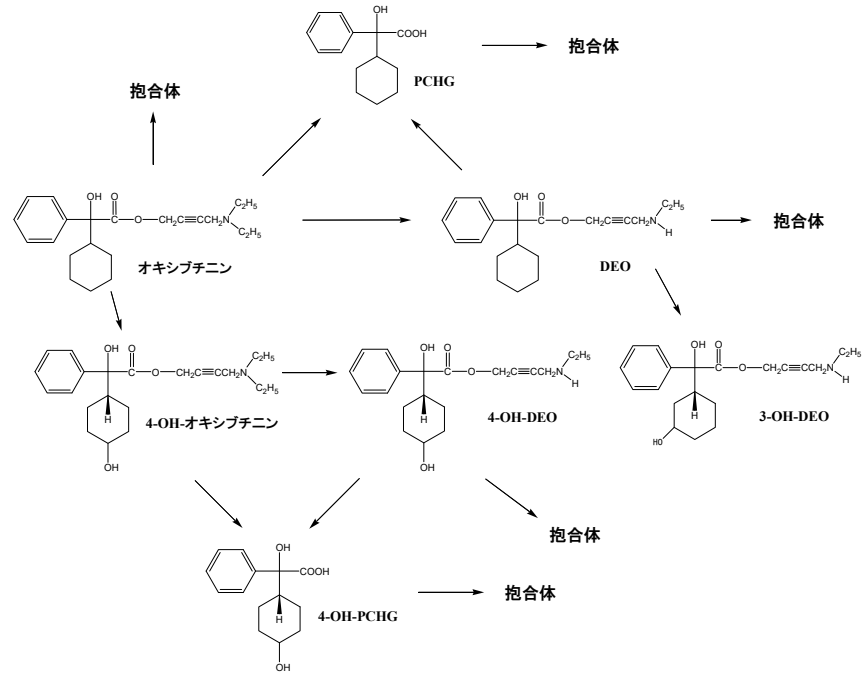
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

オキシブチニンは主に肝臓で代謝され、シクロヘキサン環の水酸化、エステル加水分解、脱エチル反応による活性代謝物であるDEOなどに代謝される。

ヒトにおいて予想されるオキシブチニンの推定代謝経路は次の通りである。



PCHG：フェニルシクロヘキシルグリコール酸

3-OH-DEO：3-水酸化*N*-デスエチルオキシブチニン

4-OH-DEO：4-水酸化*N*-デスエチルオキシブチニン

4-OH-PCHG：4-水酸化フェニルシクロヘキシルグリコール酸

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ヒト肝マイクロゾームを用いた*in vitro*試験により、オキシブチニンの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与していると報告されている。^{31,32)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

経皮吸収型製剤のため、肝臓での初回通過効果を受けない。

<参考>

健康成人男女に旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として73.5mgを含有）を下腹部、腰部及び大腿部にそれぞれ24時間単回貼付したとき、AUC_{0-t}のDEO/オキシブチニン比（平均値）は0.962～1.064であった¹⁷⁾。一方、健康成人にオキシブチニンを経口投与したとき、初回通過効果によってDEOが多く生成し、DEO/オキシブチニン比は2.08～13.0であることが報告されており^{33,34,35)}、経口投与時と比較すると、旧製剤投与時のDEOの生成は低い傾向を示した。

なお、各投与部位（下腹部、腰部及び大腿部）におけるAUC_{0-t}のDEO/オキシブチニン比に大きな差は認められなかった¹⁷⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

ヒト膀胱平滑筋を用いた検討において、カルバコール誘発収縮に対する作用を評価した結果、オキシブチニン及びDEO（活性代謝物）は同程度に拮抗作用を示し、 pA_2 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 7.8 ± 0.1 及び 7.6 ± 0.1 であり、また、電気刺激による収縮に対する評価においても、オキシブチニン及びDEOは同程度に抑制作用を示し、 pIC_{50} 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 7.3 ± 0.4 及び 7.1 ± 0.4 であったことが報告されている²³⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男女に旧製剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg を含有）を 24 時間単回貼付したとき、DEO（活性代謝物）の血漿中濃度は貼付後 24.0 時間で最高に達し、 C_{max} は 5.0ng/mL であった。また、旧製剤剥離後の $t_{1/2}$ は 15.4 時間であった¹⁷⁾。

24 時間単回貼付時の薬物動態パラメータ（下腹部貼付）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	旧製剤剥離後の $t_{1/2}$ (hr)
DEO	5.0±3.3	135.9±96.6	144.4±104.3	24.0	15.4±4.4

平均値±標準偏差 (n=16)

a: 最頻値

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

(2) 排泄率

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩 52.5mg を含有する経皮製剤を下腹部に 1 日 1 回 7 日間反復貼付したとき、貼付開始後 144~168 時間（貼付 7 回目）の尿中排泄率（オキシブチニン及び 4 種の代謝物）は、投与量に対して 1.4%であった。

また、その内訳は 3.8%がフェニルシクロヘキシルグリコール酸、30.8%が 4-水酸化 *N*-デスエチルオキシブチニン、65.4%が 4-水酸化フェニルシクロヘキシルグリコール酸であり、オキシブチニン及び DEO はほとんどみられなかった。オキシブチニン塩酸塩 105mg を含有する経皮製剤を下腹部に反復貼付時においても同様の傾向が認められた¹⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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 73.5mg）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。」である。

<参考：ラット>

SD 系雄性ラットの背部正常皮膚及び損傷皮膚に¹⁴C]オキシブチニン塩酸塩 13mg を含有する経皮製剤（投与量はオキシブチニン塩酸塩として正常皮膚群で 63.6mg/kg、損傷皮膚群で 65.9mg/kg）を 48 時間単回経皮投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率を測定した。その結果、正常皮膚ラットにおいて投与後 168 時間までに投与量の 5.4 及び 18.0%が排泄された。また損傷皮膚ラットにおいては、投与後 168 時間までに投与量の 10.2 及び 28.6%が排泄された。投与後 48 時間に回収された製剤中には、正常皮膚ラットでは投与量の 76.5%、損傷皮膚ラットでは 60.8%の放射能が残存していた。

なお、放射能の排泄は、投与後 72 時間までにほぼ終了した。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2.	禁忌内容とその理由	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 尿閉を有する患者〔抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕〔11.1.3 参照〕</p> <p>2.2 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2.3 重篤な心疾患のある患者〔抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起し心臓の仕事量が増加するおそれがある。〕</p> <p>2.4 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者〔抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕〔11.1.2 参照〕</p> <p>2.5 胃アトニー又は腸アトニーのある患者〔抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2.6 重症筋無力症の患者〔抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.8 授乳婦〔9.6 参照〕</p> <p>（解説）</p> <p>2.1 本剤の抗コリン作用により、排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状を悪化させる可能性があるため、尿閉を有する患者には使用しないこと。</p> <p>2.2 閉塞隅角緑内障は、房水を排出する部分である隅角が狭くなり、ついには閉塞してしまうために、房水の流出が障害され眼圧が上昇する緑内障である。本剤の抗コリン作用により、虹彩根部によって隅角が閉塞されて眼圧が上昇し、症状が悪化する可能性があるため、使用しないこと。</p> <p>2.3 本剤は抗コリン作用を有することから心負荷を増加させることがえられる。またカルシウム拮抗作用を有することから、通常では影響しないと考えられる投与量でも重篤な心疾患のある患者に投与した場合には心臓に対して何らかの影響を与える可能性があるため、使用しないこと。</p> <p>2.4 本剤の抗コリン作用により、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化する可能性があるため、使用しないこと。</p> <p>2.5 胃アトニーは胃壁の筋緊張が減弱した状態、腸アトニーは腸管壁の緊張が低下し腸管が弛緩した状態であるため、抗コリン作用による消化管運動抑制の結果、症状をさらに増悪させる可能性があるため、使用しないこと。</p> <p>2.6 重症筋無力症は主に神経筋接合部の後シナプス膜にあるアセチルコリン受容体を標的とした自己免疫疾患で、神経伝達の障害により筋肉の易疲労性や日内変動を特徴とした筋力低下を呈する。 本剤の重症筋無力症の患者に対する影響は明らかではないが、抗コリン作用により筋緊張の低下を来し、重症筋無力症を増悪させることが考えられるため、使用しないこと。</p>

VIII-2. 禁忌内容とその理由 (つづき)	<p>2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の貼付によって過敏症を起こす可能性があるため、使用しないこと。</p> <p>2.8 動物実験(ラット)で乳汁への移行が報告されていることから、授乳期における出生児への影響を考慮して、授乳中の女性には使用しないこと。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 眼調節障害(視力障害、霧視等)、めまい、眠気があらわれることがあるので、本剤使用中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意させること。</p> <p>8.2 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤使用前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。使用後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。[9.1.1、11.1.3 参照]</p> <p>8.3 本剤使用により効果が認められない場合には、漫然と使用せず、適切な治療を考慮すること。</p> <p>8.4 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがある。皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.2 参照]</p> <p>8.5 抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇するおそれがあるため、高温環境下で使用する場合は体温の上昇に注意させること。</p>
	<p>(解説)</p> <p>8.1 旧製剤の臨床試験において、副作用として浮動性めまい4例(0.3%)、傾眠5例(0.4%)、視力障害1例(0.1%)、回転性めまい1例(0.1%)が報告されている。本剤投与中に眼調節障害が発現する可能性があり、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には注意するよう設定した。</p> <p>8.2 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対して本剤を使用した際に尿閉等の発現を抑えるため、類薬を参考に設定した。</p> <p>8.3 本剤投与により効果が認められない場合は、漫然と本剤を長期間投与することは適切でないため、設定した。</p> <p>8.4 旧製剤の臨床試験において、適用部位皮膚炎が46.6%(545/1,169例)、適用部位紅斑が4.5%(53/1,169例)と高頻度で発現している。本剤による皮膚症状の発現を可能な限り防止するには、貼付箇所を毎回変更する必要があるため設定した。また、皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行う必要がある。本剤投与により効果が認められない場合は、漫然と本剤を長期間投与することは適切でないため、設定した。</p> <p>8.5 本剤の抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇する可能性があることから設定した。</p>

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意とその理由

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- | |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 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。 [8.2、11.1.3 参照]</p> <p>9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者
抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.3 うっ血性心不全の患者
代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。</p> <p>9.1.4 不整脈のある患者
頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。</p> <p>9.1.5 潰瘍性大腸炎の患者
中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。</p> <p>9.1.6 パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者
症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。</p> <p>9.1.7 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、症状が悪化するおそれがある。</p> |
|--|

(解説)

- 9.1.1 前立腺肥大症などの下部尿路閉塞疾患を合併している患者へ本薬を使用した場合、抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、尿閉、排尿困難などの排出障害を誘発する可能性があることから設定した。
- 9.1.2 甲状腺機能亢進症は、甲状腺における持続的な甲状腺ホルモンの合成・分泌が亢進して血中甲状腺ホルモンが上昇している状態である。臨床症状としては発汗、体重減少、イライラ感、頻脈、動悸、心房細動、心不全等が認められる。
これらの症状は交感神経興奮状態に類似しており、抗コリン作用が精神神経系・循環器症状を増悪させる可能性が考えられること、また抗コリン作用を有する多くの薬剤に記載されていることから設定した。
- 9.1.3 うっ血性心不全は、「心機能障害」の一つで、心臓弁膜症、心筋梗塞、心筋症などさまざまな原因により心臓のポンプ機能が低下することにより引き起こされる。心臓が全身に血液を十分送り出すことができなくなると、肺にうっ血が生じ、息苦しさ、むくみ、疲れやすさなどさまざまな症状が発現し、さらに急激な体重増加、脈拍の増加、尿量の減少などが引き起こされる。
本薬の抗コリン作用によりうっ血性心不全で低下した左室機能を代償するための交感神経系の亢進作用を更に亢進させる可能性があることから設定した。

(1) 合併症・既往歴等のある患者（つづき）

- 9.1.4 頻脈性の不整脈を有している患者では、本薬の副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こる可能性があることから設定した。
- 9.1.5 潰瘍性大腸炎は原因不明の腸管の慢性炎症（非特異性腸炎）である。直腸から上行性に連続してびまん性炎症を起し、粘膜層や粘膜下層にびらんを形成する。持続性、反復性の粘血便、血便、下痢便、腹痛を訴え、重症になると中毒性巨大結腸症（結腸の異常な拡張）、穿孔、大出血、腸閉塞などが発現し、手術適応となる。
本剤による悪化事例はないが、類薬において中毒性巨大結腸が発現するおそれがあることから注意喚起されていることことを考慮し、本剤においても発現する可能性が否定できないため設定した。
- 9.1.6 類薬においてパーキンソン症状あるいはパーキンソン症候群の増悪等が報告されていることから、パーキンソン症状を設定した。
また、脳血管障害（脳梗塞、脳出血あるいはその後遺症）を主とする脳疾患を合併している患者では、パーキンソニズムの要因となりうる病態をあわせ持つことが多く、注意が必要と考えられる。
- 9.1.7 認知症又は認知機能障害のある患者では、本剤の抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

腎排泄が遅延するおそれがある。

（解説）

OAB患者を対象とした旧製剤の臨床試験（第Ⅱ相比較試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験）において、腎機能障害有無別で有害事象発現率は同程度（腎機能障害なし 82.5%（835/1,012例）、腎機能障害あり 82.7%（129/156例））であり、また臨床的に大きな問題となる有害事象は認められなかった。

血漿中オキシブチニン濃度については、第Ⅲ相長期投与試験において、投与後12、28及び52週の平均値（標準偏差）は、腎機能障害ありの場合、それぞれ7.0（5.0）、6.5（4.2）及び5.5（3.9）ng/mL、腎機能障害なしの場合、それぞれ5.9（4.6）、5.4（5.6）及び5.3（6.0）ng/mLであり、腎機能障害の有無で大きな違いは認められなかった。また、重症度分類のグレード^{注)}上昇とともに血漿中オキシブチニン濃度が増加する明確な傾向も認められなかった。

しかし、重度の腎機能障害を有する患者における使用経験は少なく、また、既承認のオキシブチニン塩酸塩経口剤においても注意喚起されていることから、重篤な腎機能障害を有する患者には慎重に投与すべきであると考えられる。

注)「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日、薬安第80号）の重篤度分類

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 [16.4 参照]

(解説)

OAB 患者を対象とした旧製剤の臨床試験（第Ⅱ相比較試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験）において、肝機能障害有無別で有害事象発現率は同程度（肝機能障害なし 82.4%（857/1,040 例）、肝機能障害あり 83.6%（107/128 例））であり、また臨床的に大きな問題となる有害事象は認められなかった。

血漿中オキシブチニン濃度については、第Ⅲ相長期投与試験において、投与後 12、28 及び 52 週の平均値（標準偏差）は、肝機能障害ありの場合、それぞれ 6.5（5.1）、5.6（5.4）及び 4.5（3.2）ng/mL、肝機能障害なしの場合、それぞれ 6.0（4.6）、5.6（5.4）及び 5.4（5.9）ng/mL であり、肝機能障害の有無で大きな違いは認められなかった。また、重症度分類のグレード²⁸⁾の上昇とともに血漿中オキシブチニン濃度が増加する明確な傾向も認められなかった。

しかし、重度の肝機能障害を有する患者における使用経験が少ないこと、オキシブチニンは肝代謝型の薬物であること、また、既承認のオキシブチニン塩酸塩経口剤においても注意喚起されていることから、重篤な肝機能障害を有する患者には慎重に投与すべきであると考えられる。

注)「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）の重篤度分類

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。

(解説)

旧製剤のラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験において、性周期の異常、交尾率、受精率および受胎率の低下は認められたものの、初期胚発生への影響は認められなかった。ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、催奇形性は認められなかった。またラットを用いた出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、母動物の生殖機能および出生児への影響は認められなかった。

旧製剤に催奇形性は認められなかったが、妊婦での使用経験は少なく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましいと考えられた。なお、¹⁴C オキシブチニン塩酸塩を妊娠ラットに経口投与したとき、胎児の組織中に分布が認められたが、その濃度は母動物の血中濃度の約 0.16～0.60 倍であったとの報告がある²⁹⁾。

① 旧製剤の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）³⁶⁾

生殖機能に関する影響として、63mg/kg 群で性周期の異常、交尾率、受精率および受胎率の低値傾向が認められた。初期胚発生への影響は認められなかった。「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項を参照すること。

② 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）^{37,38)}

ラットおよびウサギにおいて、旧製剤に催奇形性は認められなかった。「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項を参照すること。

③ 旧製剤の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）³⁹⁾

母動物の生殖機能及び出生児への影響は認められなかった。「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項を参照すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されている。 [2.8 参照]

（解説）

分娩 15 日目のラットに¹⁴C]オキシブチニン塩酸塩溶液を 1mg/kg 単回経口投与したとき、血中濃度の推移は、投与後 1 時間で最高値を示し、その後緩慢に低下したが、乳汁中濃度は 6 時間で最高値を示し、投与後 24 時間でも血中濃度を超えることはなかったと報告されている。このように動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されている。またオキシブチニン経口製剤においても、動物で乳汁への移行が認められていることや、授乳期における出生児への影響を考慮して、授乳婦を禁忌とされている。このことから、本剤授乳中の女性には使用しないこととした。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内臨床試験において小児への使用例がなく、小児等に対する安全性は確立されていないため、設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

（解説）

一般に高齢者では肝機能、腎機能が低下していると考えられることから、高齢者への使用について注意喚起するために設定した。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用
 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。
 [16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
CYP3A4を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤はCYP3A4を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

抗コリン作用を有する薬剤、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤

「抗コリン剤」及び抗コリン作用を有する「三環系抗うつ薬」、「フェノチアジン系薬剤」との併用により、抗コリン作用が増強される可能性がある。また、「モノアミン酸化酵素阻害剤」は、抗コリン作用を有する多くの薬剤に共通して記載されている。「モノアミン酸化酵素阻害剤」は神経伝達物質であるカテコールアミン及びセロトニンの分解を阻害してシナプスの利用効果率を高めるため、アドレナリン様作用が二次的に増加すると考えられる。

CYP3A4を阻害する薬剤

オキシブチニンの代謝にはCYP3A4及びCYP3A5が関与しているため^{31,32}、各薬物代謝酵素の阻害剤を記載した。

CYP3A4およびCYP3A5を用いてオキシブチニンのN-脱エチル化阻害活性を検討した結果、ケトコナゾールはいずれもほぼ完全に阻害し、イトラコナゾールはCYP3A4活性を62%、CYP3A5活性を33%阻害したとの報告がある³¹。

また、臨床試験において、18～34歳の健康な男女5名に、イトラコナゾール200mgを1日1回、4日間反復投与し、その4日目にオキシブチニン5mgを経口投与した場合、24時間までの血清中オキシブチニンのCmaxおよびAUC_{0-t}は、イトラコナゾールを投与しなかった群と比べ、それぞれ約2倍上昇したとの報告がある⁴⁰。

これらより、CYP3A4およびCYP3A5阻害作用を有するケトコナゾールやイトラコナゾール等を併用したとき、血中オキシブチニン濃度が上昇する可能性が考えられ、併用には注意が必要と考えられるため、設定した。

VIII-8. 副作用

11. 副作用
 次の副作用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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

11. 総症例1,169例中、743例 (63.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは適用部位皮膚炎545例 (46.6%)、口内乾燥98例 (8.4%)、適用部位紅斑53例 (4.5%)、適用部位そう痒感29例 (2.5%)、便秘25例 (2.1%)、好酸球百分率増加36例 (3.1%) 等であった。(承認時)

特定使用成績調査における安全性解析対象2,035例の副作用発現割合は39.07% (795/2,035例) であった。主な副作用は「適用部位皮膚炎」が13.51% (275/2,035例)、「接触皮膚炎」7.37% (150/2,035例)、「適用部位そう痒感」7.22% (147/2,035例)、「適用部位紅斑」5.70% (116/2,035例)、「口内乾燥」4.08% (83/2,035例) であった。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血小板減少 (頻度不明)

11.1.2 麻痺性イレウス (頻度不明)

著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4 参照]

11.1.3 尿閉 (頻度不明)

[2.1、8.2、9.1.1 参照]

(解説)

既承認のオキシブチニン塩酸塩経口製剤 (以下、同成分薬) の添付文書を参考に記載した。

11.1.1 通常、血小板数 10 万/mm³ 以下になると血小板減少症といい、5 万/mm³ 以下になると出血傾向が認められるようになる。症状は出血傾向 (四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿など) が主体となる。脳出血後の頭痛、意識障害、運動・知覚障害を始めとする神経症状、眼底出血による視力障害、過剰の生理出血や消化管出血による出血性貧血に伴う症状 (動悸、息切れ、めまい、倦怠感、微熱、冷感など) なども挙げられる。また、消化管、尿路出血時には腹痛、嘔気、嘔吐が認められることもある。主な治療法として

1. 疑われる医薬品の投与を直ちに中止する。(多くは無治療で中止後 5~8 日で血小板数は回復する)
2. 出血傾向や血小板減少が重篤の場合は、副腎皮質ステロイドホルモン、γ-グロブリン大量療法、等を行う。
3. 著しい出血時には血小板輸血

が挙げられる⁴¹⁾。

OAB 患者を対象とした本剤及び旧製剤の臨床試験において、血小板減少の発現はみられなかったが、同成分薬の添付文書を参考に記載した。

(1) 重大な副作用と初期
症状（つづき）

11.1.2 麻痺性イレウスは、徐々に出現する嘔気、嘔吐、著しい便秘、腹部膨満等の自覚症状を認める。腹痛は軽度であり、持続痛で疝痛は原則ない。一般的に機械的イレウスよりも軽度なことが多く、原因となった医薬品等を取り除くことに主眼をおくべきであり、原因が取り除かれれば予後は良好なことが多いといわれている。麻痺性イレウスが疑われた場合には、直ちに投薬を中止すること。診断が確定すれば、絶飲、絶食、補液、腸管運動改善薬（パントテン酸製剤、プロスタグランジン F2 α 製剤、ワゴスチグミン）の投与、胃管挿入など一般的な保存的治療で対応すること。原因が医薬品である場合は、医薬品の投与を中止すると麻痺性イレウスは治癒することが多いといわれている。

なお、重篤な病態では腸管穿孔を誘発する可能性があるため、注意を払う必要がある。腸管穿孔、腹腔内膿瘍などで内科的治療での回復が望めない場合には、外科的療法の選択となる⁴²⁾。

OAB 患者を対象とした本剤及び旧製剤の臨床試験において、麻痺性イレウスの発現はみられなかったが、抗コリン作用により、胃腸平滑筋の収縮及び運動が抑制され、麻痺性イレウスが発現する可能性があるため、同成分薬の添付文書を参考に記載した。

11.1.3 膀胱まで移送された尿が尿道より排泄できない状態を尿閉という⁴³⁾。強い尿意あるいは下腹痛を伴い、超音波検査により尿の充満した膀胱を容易に確認することができる。尿閉状態で膀胱内に多量の尿が充満し、膀胱の蓄尿機能を凌駕すると、尿道から溢れる状態で尿が持続的に漏れてくることもある（溢流性尿失禁）。

薬剤による尿閉・排尿困難の病態は、膀胱収縮力の低下あるいは尿道抵抗の増大である。膀胱排尿筋にはムスカリン受容体が豊富に存在し、ムスカリン受容体刺激により排尿筋収縮を惹起するが、抗コリン作用を有する薬剤の投与により、排尿筋収縮力の低下が起こることがある。また尿道および膀胱頸部には交感神経 α 受容体が豊富に存在するため、交感神経 α 受容体刺激作用を有する薬剤の投与により尿道抵抗が増大することがある。尿道抵抗の増大した前立腺肥大症に罹患している高齢者の患者では、尿閉発症しやすい傾向にあるので注意が必要である。

薬剤投与による尿閉・排尿困難では、まず排尿状態悪化に関与すると思われる薬剤を中止する。次いで、尿閉に対しては、尿道からカテーテルを膀胱内に挿入して、膀胱内の尿を導尿することが必要である⁴⁴⁾。

尿閉は、第Ⅲ相長期投与試験において 2 例 [0.5% (2/432 例)] みられたものの、いずれも MedDRA/J Ver. 14.1 により「尿閉」と読み替えられた事象であり、医師記載名は「残尿感」であった。いずれも抗コリン作用による OAB 治療薬で重大な副作用とされている「尿閉」とは異なる症状であった。重症度はいずれも軽度であり、残尿量の異常変動はみられておらず、導尿処置等も不要であったことから特段の臨床上の注意を要するものではないと考えられた。

しかしながら、抗コリン作用により、尿閉が発現する可能性があるため、同成分薬の添付文書を参考に記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類 \ 頻度	5%以上	0.1%以上 5%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥	便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛	
精神神経系		傾眠、浮動性めまい	
泌尿器・腎臓		排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性	
皮膚	適用部位皮膚炎 (46.6%) ^{注)}	適用部位紅斑 ^{注)} 、適用部位そう痒感 ^{注)} 、適用部位湿疹 ^{注)} 、発汗障害	
循環器		心室性期外収縮	
過敏症		じん麻疹、湿疹	
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇	
血液		好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加	
その他		倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加	浮腫

注) [8.4 参照]

(解説)

口内乾燥

ムスカリン M₃ 受容体への抗コリン作用により、唾液腺の分泌抑制作用を示し、口腔内が乾燥する。

本剤の臨床試験において、口内乾燥の発現率は 8.4% (98/1,169 例) であった。

適用部位皮膚炎

本剤の臨床試験で認められた有害事象のうち適用部位皮膚炎の発現率が最も高く 46.6% (545/1,169 例) であり、いずれも本剤との因果関係が否定できず副作用と判断された。適用部位皮膚炎の重症度は大部分が軽度であり、高度はみられなかった (軽度 42.2%、中等度 4.5%)。適用部位皮膚炎のうち投与中止に至った症例は 5.8% (68/1,169 例) であり、その他は皮膚症状が発現した箇所への連続投与を避けることにより、継続投与が可能であった。

そこで、医療現場にて本剤による皮膚症状の発現リスクを可能な限り抑えるため、用法及び用量の項に「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 73.5mg) 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。」と記載し、重要な基本的注意の項に「本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがある。皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。」と注意喚起した。

局所刺激性試験については、「IV-15. 刺激性」の項を参照すること。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの状況		特定使用成績調査の状況	
安全性解析対象症例数	1,169		2,035	
副作用等の発現症例数	743		795	
副作用等の発現割合	63.56%		39.07%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
感染症および寄生虫症	10	(0.86%)	17	(0.84%)
口角口唇炎	2	(0.17%)	1	(0.05%)
結膜炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)
膀胱炎	6	(0.51%)	13	(0.64%)
適用部位蜂巣炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)
尿路感染	0	(0.00%)	3	(0.15%)
血液およびリンパ系障害	0	(0.00%)	2	(0.10%)
再生不良性貧血	0	(0.00%)	1	(0.05%)
血小板減少症	0	(0.00%)	1	(0.05%)
代謝および栄養障害	0	(0.00%)	1	(0.05%)
高血糖	0	(0.00%)	1	(0.05%)
精神障害	0	(0.00%)	2	(0.10%)
激越	0	(0.00%)	1	(0.05%)
不快気分	0	(0.00%)	1	(0.05%)
神経系障害	14	(1.20%)	21	(1.03%)
認知症	0	(0.00%)	2	(0.10%)
浮動性めまい	4	(0.34%)	9	(0.44%)
味覚異常	1	(0.09%)	2	(0.10%)
頭痛	1	(0.09%)	3	(0.15%)
神経痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)
嗅覚錯誤	0	(0.00%)	1	(0.05%)
傾眠	5	(0.43%)	3	(0.15%)
三叉神経痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)
肋間神経痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)
視覚保続	1	(0.09%)	0	(0.00%)
パーキンソン病	0	(0.00%)	1	(0.05%)
眼障害	3	(0.26%)	12	(0.59%)
調節障害	0	(0.00%)	1	(0.05%)
ドライアイ	1	(0.09%)	1	(0.05%)
眼瞼浮腫	1	(0.09%)	0	(0.00%)
網膜剥離	1	(0.09%)	0	(0.00%)
増殖性網膜炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)
眼痛	0	(0.00%)	2	(0.10%)
緑内障	0	(0.00%)	1	(0.05%)
霧視	0	(0.00%)	3	(0.15%)
視力障害	0	(0.00%)	4	(0.20%)
耳および迷路障害	2	(0.17%)	0	(0.00%)
耳鳴	1	(0.09%)	0	(0.00%)
回転性めまい	1	(0.09%)	0	(0.00%)
心臓障害	8	(0.68%)	3	(0.15%)
狭心症	1	(0.09%)	0	(0.00%)
第一度房室ブロック	1	(0.09%)	0	(0.00%)
期外収縮	1	(0.09%)	0	(0.00%)
動悸	1	(0.09%)	0	(0.00%)
心室性期外収縮	4	(0.34%)	0	(0.00%)
不整脈	0	(0.00%)	1	(0.05%)

	承認時までの状況		特定使用成績調査の状況	
安全性解析対象症例数	1,169		2,035	
副作用等の発現症例数	743		795	
副作用等の発現割合	63.56%		39.07%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
心臓障害	8	(0.68%)	3	(0.15%)
心不全	0	(0.00%)	1	(0.05%)
うっ血性心不全	0	(0.00%)	1	(0.05%)
血管障害	2	(0.17%)	1	(0.05%)
潮紅	1	(0.09%)	0	(0.00%)
ほてり	1	(0.09%)	0	(0.00%)
低血圧	0	(0.00%)	1	(0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(0.26%)	4	(0.20%)
喘息	1	(0.09%)	0	(0.00%)
咳嗽	1	(0.09%)	0	(0.00%)
痰貯留	1	(0.09%)	0	(0.00%)
呼吸困難	0	(0.00%)	2	(0.10%)
鼻閉	0	(0.00%)	1	(0.05%)
口腔咽頭痛	0	(0.00%)	1	(0.05%)
胃腸障害	134	(11.46%)	121	(5.95%)
腹部不快感	1	(0.09%)	2	(0.10%)
腹部膨満	1	(0.09%)	1	(0.05%)
腹痛	2	(0.17%)	4	(0.20%)
上腹部痛	7	(0.60%)	0	(0.00%)
慢性胃炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)
便秘	25	(2.14%)	35	(1.72%)
下痢	1	(0.09%)	5	(0.25%)
口内乾燥	98	(8.38%)	83	(4.08%)
消化不良	2	(0.17%)	0	(0.00%)
胃拡張	1	(0.09%)	0	(0.00%)
胃潰瘍	1	(0.09%)	0	(0.00%)
鼓腸	0	(0.00%)	1	(0.05%)
胃炎	4	(0.34%)	1	(0.05%)
胃食道逆流性疾患	1	(0.09%)	0	(0.00%)
舌炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)
悪心	1	(0.09%)	0	(0.00%)
痔核	0	(0.00%)	1	(0.05%)
麻痺性イレウス	0	(0.00%)	1	(0.05%)
口唇乾燥	0	(0.00%)	1	(0.05%)
歯周病	0	(0.00%)	1	(0.05%)
口内炎	2	(0.17%)	1	(0.05%)
嘔吐	1	(0.09%)	0	(0.00%)
大腸ポリープ	0	(0.00%)	1	(0.05%)
軟便	3	(0.26%)	2	(0.10%)
肝胆道系障害	1	(0.09%)	2	(0.10%)
薬物性肝障害	1	(0.09%)	0	(0.00%)
肝機能異常	0	(0.00%)	2	(0.10%)
皮膚および皮下組織障害	13	(1.11%)	163	(8.01%)
皮膚炎	0	(0.00%)	2	(0.10%)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.09%)	1	(0.05%)
薬疹	1	(0.09%)	0	(0.00%)
接触皮膚炎	0	(0.00%)	150	(7.37%)
皮膚乾燥	1	(0.09%)	3	(0.15%)
異汗性湿疹	2	(0.17%)	0	(0.00%)

	承認時までの状況		特定使用成績調査の状況	
安全性解析対象症例数	1,169		2,035	
副作用等の発現症例数	743		795	
副作用等の発現割合	63.56%		39.07%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
皮膚および皮下組織障害	13	(1.11%)	163	(8.01%)
湿疹	2	(0.17%)	0	(0.00%)
そう痒症	1	(0.09%)	0	(0.00%)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.00%)	1	(0.05%)
乾癬	0	(0.00%)	1	(0.05%)
全身性皮疹	1	(0.09%)	1	(0.05%)
蕁麻疹	3	(0.26%)	2	(0.10%)
乾皮症	1	(0.09%)	0	(0.00%)
全身性そう痒症	1	(0.09%)	2	(0.10%)
色素沈着障害	0	(0.00%)	1	(0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.26%)	3	(0.15%)
背部痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)
筋肉痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)
筋骨格硬直	1	(0.09%)	0	(0.00%)
筋力低下	0	(0.00%)	1	(0.05%)
四肢痛	0	(0.00%)	2	(0.10%)
腎および尿路障害	11	(0.94%)	29	(1.43%)
膀胱拡大	1	(0.09%)	0	(0.00%)
排尿困難	8	(0.68%)	23	(1.13%)
夜間頻尿	0	(0.00%)	1	(0.05%)
頻尿	0	(0.00%)	1	(0.05%)
尿閉	2	(0.17%)	3	(0.15%)
腎機能障害	0	(0.00%)	1	(0.05%)
生殖系および乳房障害	0	(0.00%)	1	(0.05%)
乳房痛	0	(0.00%)	1	(0.05%)
一般・全身障害および投与部位の状態	625	(53.46%)	510	(25.06%)
適用部位皮膚炎	545	(46.62%)	275	(13.51%)
適用部位紅斑	53	(4.53%)	116	(5.70%)
適用部位刺激感	1	(0.09%)	1	(0.05%)
適用部位疼痛	0	(0.00%)	3	(0.15%)
適用部位そう痒感	29	(2.48%)	147	(7.22%)
適用部位発疹	0	(0.00%)	12	(0.59%)
適用部位熱感	0	(0.00%)	1	(0.05%)
胸部不快感	1	(0.09%)	2	(0.10%)
死亡	0	(0.00%)	2	(0.10%)
異常感	0	(0.00%)	1	(0.05%)
倦怠感	2	(0.17%)	1	(0.05%)
疼痛	1	(0.09%)	0	(0.00%)
口渇	1	(0.09%)	0	(0.00%)
末梢性浮腫	0	(0.00%)	2	(0.10%)
発熱	0	(0.00%)	1	(0.05%)
乾燥症	0	(0.00%)	1	(0.05%)
適用部位小水疱	0	(0.00%)	1	(0.05%)
適用部位乾燥	1	(0.09%)	1	(0.05%)
適用部位湿疹	2	(0.17%)	6	(0.29%)
適用部位腫脹	0	(0.00%)	2	(0.10%)

	承認時までの状況		特定使用成績調査の状況	
安全性解析対象症例数	1,169		2,035	
副作用等の発現症例数	743		795	
副作用等の発現割合	63.56%		39.07%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
一般・全身障害および投与部位の状態	625	(53.46%)	510	(25.06%)
適用部位硬結	0	(0.00%)	2	(0.10%)
適用部位びらん	0	(0.00%)	1	(0.05%)
臨床検査	176	(15.06%)	6	(0.29%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(0.94%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.60%)	0	(0.00%)
抱合ビリルビン増加	4	(0.34%)	0	(0.00%)
血中ビリルビン増加	6	(0.51%)	0	(0.00%)
血中コレステロール減少	2	(0.17%)	0	(0.00%)
血中コレステロール増加	9	(0.77%)	0	(0.00%)
血中クレアチニン減少	1	(0.09%)	0	(0.00%)
血中クレアチニン増加	4	(0.34%)	0	(0.00%)
血中乳酸脱水素酵素減少	5	(0.43%)	0	(0.00%)
血中乳酸脱水素酵素増加	14	(1.20%)	0	(0.00%)
血中カリウム減少	1	(0.09%)	0	(0.00%)
血中カリウム増加	1	(0.09%)	0	(0.00%)
血圧上昇	1	(0.09%)	1	(0.05%)
血中尿素増加	2	(0.17%)	0	(0.00%)
血中尿酸減少	2	(0.17%)	0	(0.00%)
血中尿酸増加	4	(0.34%)	0	(0.00%)
心電図QT延長	1	(0.09%)	0	(0.00%)
心電図ST部分上昇	1	(0.09%)	0	(0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	(0.86%)	0	(0.00%)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.09%)	0	(0.00%)
尿中赤血球陽性	5	(0.43%)	0	(0.00%)
白血球数減少	16	(1.37%)	0	(0.00%)
白血球数増加	15	(1.28%)	0	(0.00%)
尿中白血球陽性	5	(0.43%)	0	(0.00%)
血小板数増加	5	(0.43%)	0	(0.00%)
好塩基球百分率増加	6	(0.51%)	0	(0.00%)
好酸球百分率増加	36	(3.08%)	0	(0.00%)
好中球百分率減少	9	(0.77%)	0	(0.00%)
好中球百分率増加	11	(0.94%)	0	(0.00%)
単球百分率増加	21	(1.80%)	0	(0.00%)
リンパ球百分率減少	15	(1.28%)	0	(0.00%)
尿中蛋白陽性	7	(0.60%)	0	(0.00%)
細菌検査陽性	4	(0.34%)	0	(0.00%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.17%)	0	(0.00%)
残尿量増加	7	(0.60%)	5	(0.25%)
尿中ウロビリノーゲン増加	8	(0.68%)	0	(0.00%)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.00%)	1	(0.05%)
骨折	0	(0.00%)	1	(0.05%)

（「承認時までの状況」については、旧製剤承認時までの国内臨床試験の成績の集計、第Ⅱ相比較試験73.5mg群、第Ⅲ相比較試験73.5mg群、第Ⅲ相長期投与試験を併合）

MedDRA/J version (21.1)

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

尿閉、散瞳、興奮、頻脈等

13.2 処置

本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行うこと。

(解説)

過量投与による、尿閉、散瞳、興奮、頻脈等があらわれるおそれがある。このような症状が認められた場合の対処方法を参考として紹介しているが、患者の状態に合わせて、適切な処置を行うこと。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 貼付部位

- (1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避けること。
- (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- (3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔な皮膚に本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

14.1.2 貼付時

- (1) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (2) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

14.1.3 貼り替え時

- (1) 本剤を剥離する際は皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に剥離すること。
- (2) 本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。
- (3) 貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。
- (4) 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

14.1.4 保管時

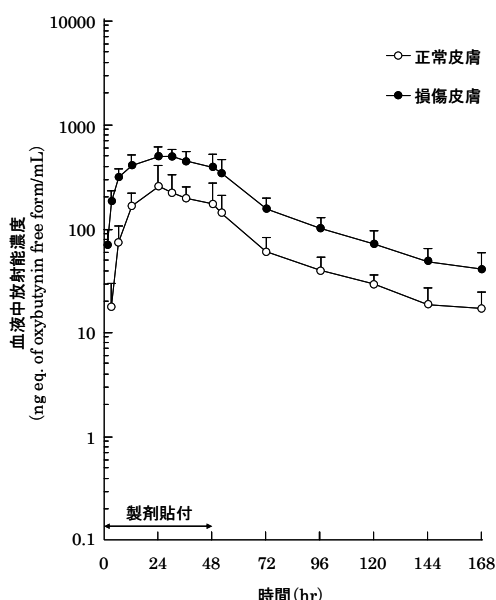
- (1) 本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。
- (2) 高温を避けて保管すること。
- (3) 開封後はチャックを閉め密封して保管し、開封日より14日を超えたものは使用しないこと。

VIII-11. 適用上の注意（つき）

（解説）

- 14.1.1 (1) 本剤が衣服との摩擦ではがれるおそれがあることから注意喚起するために設定した。
(2) 皮膚角質層の損傷により、本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があるため設定した。損傷皮膚においては正常皮膚に比べ、吸収が増大する可能性がある。
(3) 貼付部位を清潔に保つことにより、皮膚症状の発現を抑制するために設定した。また、本剤を確実に皮膚に密着させるために設定した。
- 14.1.2 (1) ライナーを剥がさずに使用した場合、有効成分が経皮吸収されず、効果が発現しない。必ず、ライナーを剥がして使用するよう患者等に指導をすること。
(2) 本剤は1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する薬剤であるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましいと考え設定した。
- 14.1.3 (1) 急速に本剤を除去した場合に、皮膚へ損傷を与える可能性があり、注意喚起するために設定した。
(2) 本剤が途中で剥がれた場合、効果が減弱する可能性があるため、注意喚起するために設定した。
(3) ラットにおいて、損傷皮膚においては正常皮膚に比べ吸収が増大する可能性が示唆されている。皮膚刺激および皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更する必要がある。また、繰り返し同一箇所には貼付しないように注意喚起する必要があるため、設定した。
ラットの背部正常皮膚および損傷皮膚に[14C]でラベルしたオキシブチニン塩酸塩 13mg を含有する経皮製剤（6.2cm²）を48時間単回経皮投与し、血中放射能濃度を測定した結果、損傷皮膚ラットにおける C_{max} および AUC_{0-∞}は正常皮膚のそれぞれ 2.0 倍および 2.4 倍を示した。
また剥離後の製剤中に残存した放射能より算出した吸収率は、正常皮膚群で投与量の約 25%、損傷皮膚群で約 40%であった（48時間投与時の吸収率）。
これらの結果より、損傷皮膚においては正常皮膚に比べ、吸収が増大する可能性が示唆された。

VIII-11. 適用上の注意 (つづき)



ラットの正常及び損傷皮膚に $[^{14}\text{C}]$ オキシブチニン塩酸塩(13mg/body)含有経皮製剤(6.2cm²)を48時間単回経皮投与したときの血液中放射能濃度推移 (平均値±標準偏差、n=5)

- (4) 本剤は貼付後も、主成分のオキシブチニン塩酸塩が残存しているため、製剤の膏体面を合わせて廃棄するなどして、他の人が使用できないように廃棄するよう指導すること。特に、小児の医薬品の誤使用による事故が多く報告されているため、小児の手の届かないところで安全に処分する必要がある。

- 14.1.4 (1) 小児の医薬品の誤使用による事故が多く報告されているため、小児の手の届かない場所に保管するよう指導すること。
- (2) 本剤は室温にて安定性が確認されていますので、30℃を超える場所に保管しないよう患者等を指導すること
- (3) 開封後、開口部のチャックを閉じた状態で 25℃±2℃、60%RH±5%RH の条件下に保存し、開封試験を行った結果、放出性の若干の増加が認められたが、14 日まで明確な品質の変化は認められず、規格内の品質を保持していた。したがって、開封後もジップを閉じた状態で保存することで、14 日後まで本剤の品質を保つことが可能であることが示唆された。
「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照すること。

VIII-12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
- (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

ラットにおいてオキシブチニン塩酸塩の皮下投与は散瞳、瞳孔反射の消失及び脱糞の減少などの抗コリン作用に起因する変化を除いて、中枢神経系に影響を及ぼさなかった。呼吸機能に対しては、分時換気量及び呼吸数を増加させたが、1回換気量に影響はみられず、呼吸波形の異常も観察されなかった。また、オキシブチニン塩酸塩の経皮投与はイヌの呼吸・循環器系に対して明らかな影響を及ぼさなかった。また、学習・記憶に対して、オキシブチニン塩酸塩の経口投与はラットの受動的回避学習（潜時）に影響を及ぼしたが、経皮投与では明らかな作用は認められなかった^{45,46,47,48}。

試験項目	動物種 (性:例数)	適用経路及 び投与量* (mg/kg)	試験成績
中枢神経系に及ぼす影響			
中枢神経系及び末梢神経系に対する作用	ラット (雄:6)	皮下:0、3、10、30、100	3mg/kg以上:散瞳、脱糞の減少 10mg/kg以上:瞳孔反射の消失(1ないし2例に軽度の眼球突出及び眼瞼下垂) その他、運動、行動、協調性、感覚/運動反射及び体温には明らかな影響なし
受動的回避反応試験	ラット (雄:12)	経皮:0、36.5 経口:0、30、50	経皮:受動的回避学習(潜伏時間)に影響なし 経口:30mg/kg以上で潜伏時間が減少
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響			
呼吸循環器系に対する作用	イヌ (雄:4)	経皮:0、20.1、39.3、81.7	血圧、心拍数、心電図及び血液ガス(pH、PCO ₂ 、PO ₂)に影響なし
呼吸機能に対する作用	ラット (雄:6)	皮下:0、3、10、30、100	すべての群:1回換気量及び呼吸波形には影響なし 3mg/kg以上:分時換気量の増加 10mg/kg以上:呼吸数の増加

*: オキシブチニン塩酸塩として記載。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験
49,50)

動物種	投与経路	投与量*	試験結果 (概略の致死量)
ラット	経皮	雄：0、13.0、26.0、52.1mg/body (0、65.7、131.6、261.5mg/kg) 雌：0、10.3、20.6、41.2mg/body (0、74.5、147.0、290.7mg/kg)	雄：>52.1mg/body (>261.5mg/kg) 雌：>41.2mg/body (>290.7mg/kg)
イヌ	経皮	0、220.5、441、882mg/body (雄：0、28.0、55.96、110.5mg/kg、 雌：0、28.1、57.0、111.4mg/kg)	雌雄：>882mg/body (雄：>110.5mg/kg、 雌：>111.4mg/kg)

*：オキシブチニン塩酸塩として記載。

ラット及びイヌ単回経皮投与毒性試験において、ラット及びイヌで投与部位皮膚の紅斑が、ラットで散瞳が認められた。概略の致死量は、ラットでは、オキシブチニン塩酸塩として雄で 52.1mg/body (261.5mg/kg) を上回り、雌で 41.2mg/body (290.7mg/kg) を上回ると判断した。イヌでは、オキシブチニン塩酸塩として雌雄ともに 882mg/body (雄：110.5mg/kg、雌：111.4mg/kg) を上回ると判断した。

(2) 反復投与毒性試験

1. ラットを用いた反復経皮投与毒性試験^{51,52,53)}

動物種	投与経路/ 期間	投与量*	試験結果 (無毒性量)
ラット	経皮 /2 週間	雄：0、13.0、26.0、52.1mg/body/日 (0、62.7、128、263mg/kg/日) 雌：0、10.3、20.6、41.2mg/body/日 (0、66.9、134、271mg/kg/日)	雄：<13.0mg/body/日 (<62.7mg/kg/日) 雌：<10.3mg/body/日 (<66.9mg/kg/日)
	経皮 /4 週間	0、31.5、63、126mg/kg/日	雌雄：31.5mg/kg/日
	経皮 /13 週間	0、31.5、63、126mg/kg/日	雌雄：31.5mg/kg/日

*：オキシブチニン塩酸塩として記載。

ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験 [投与量：雄で 0 (プラセボ対照)、13.0、26.0 及び 52.1mg/body/日、雌で 0 (プラセボ対照)、10.3、20.6 及び 41.2mg/body/日] において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で散瞳、体重の減少又は減少傾向、一過性の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。高用量群では、赤血球数、BUN、総蛋白質及びアルブミンの高値、 α_1 -グロブリンの低値が認められた。投与部位皮膚で紅斑、うっ血、鱗屑、浮腫及び肥厚が認められ、病理組織学的検査では扁平上皮細胞過形成及び細胞浸潤が認められた。

ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 [投与量：0 (プラセボ対照)、31.5、63 及び 126mg/kg/日] において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で散瞳及び製剤剥離時の皮膚刺激性、63 及び 126mg/kg 群で体重の減少及び PT の延長、126mg/kg 群で摂餌量の減少が認められた。投与部位皮膚で紅斑、うっ血、鱗屑及び浮腫が認められ、病理組織学的検査では扁平上皮細胞過形成、細胞浸潤、糜爛及び痂皮が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬により回復した。

(2) 反復投与毒性試験
(つづき)

ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験 [投与量: 0 (プラセボ対照)、31.5、63 及び 126mg/kg/日] において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で製剤剥離時の皮膚刺激性、63 及び 126mg/kg 群で散瞳、体重の減少、 α_1 -グロブリン比の低値、BUN の高値、尿浸透圧及び尿比重の低値、角膜上皮細胞の過形成、及び角膜の好中球浸潤又は血管新生が認められた。126mg/kg 群で摂水量の増加、A/G 比、アルブミン比、クロライド、無機リン及びグルコースの高値、及び総コレステロールの低値が認められた。投与部位皮膚では紅斑、うっ血及び鱗屑が認められ、病理組織学的検査では扁平上皮細胞過形成が認められた。

2. イヌを用いた反復経皮投与毒性試験^{54,55,56,57)}

動物種	投与経路 /期間	投与量*	試験結果 (無毒性量)
イヌ	経皮 /2 週間	0、220.5、441、882mg/body (雄: 30.1、60.0、127.7mg/kg/日、 雌: 32.1、65.7、130.4mg/kg/日)	雌雄: 220.5mg/body/日 (雄: 30.1mg/kg/日、 雌: 32.1mg/kg/日)
	経皮 /4 週間	0、15.75、31.5、63mg/kg/日	雌雄: 31.5mg/kg/日
	経皮 /13 週間	0、15.75、31.5、63mg/kg/日	雄: 31.5mg/kg/日 雌: 15.75mg/kg/日
	経皮 /39 週間	0、7.875、15.75、31.5mg/kg/日	雄: 7.875mg/kg/日 雌: 15.75mg/kg/日

*: オキシブチニン塩酸塩として記載。

イヌ 2 週間反復経皮投与毒性試験 [投与量: 0 (プラセボ対照)、220.5、441 及び 882mg/body/日] において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で散瞳、鼻端の乾燥、顎下腺重量の高値、及び舌下腺の粘液細胞肥大、441 及び 882mg/body 群で体重増加抑制、摂餌量の減少又は減少傾向及び舌下腺の漿液細胞萎縮、882mg/body 群で眼脂、体重の減少傾向、心拍数の上昇、QTc の延長、尿量の減少傾向、クロライド排泄の減少、及び顎下腺の粘液細胞肥大が認められた。投与部位皮膚では紅斑及び丘疹が認められ、病理組織学的検査では扁平上皮細胞過形成及び細胞浸潤が認められた。

イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験 [投与量: 0 (プラセボ対照)、15.75、31.5 及び 63mg/kg/日] において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で散瞳、31.5 及び 63mg/kg 群で鼻端の乾燥及び舌下腺の粘液細胞肥大、63mg/kg 群で一過性の体重及び摂餌量の減少が認められた。投与部位皮膚では紅斑及び丘疹が認められ、病理組織学的検査では扁平上皮細胞過形成及び細胞浸潤が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬により回復した。

イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験 [投与量: 0 (プラセボ対照)、15.75、31.5 及び 63mg/kg/日] において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で散瞳、31.5 及び 63mg/kg 群で血小板数の高値、胆嚢膨満及び舌下腺の粘液細胞肥大、63mg/kg 群で鼻端の乾燥、体重増加抑制傾向、一過性の体重の減少、眼脂、角膜の混濁及び眼瞼下垂、及び角膜の血管新生が認められた。投与部位皮膚では紅斑及び丘疹が認められ、病理組織学的検査では扁平上皮細胞過形成及び細胞浸潤が認められた。

(2) 反復投与毒性試験
(つづき)

イヌ 39 週間反復経皮投与毒性試験 [投与量: 0 (擬処置、プラセボ対照)、7.875、15.75 及び 31.5mg/kg/日] において、15.75mg/kg 群の雄で一過性の赤色尿、尿潜血 (重度陽性)、中等度の蛋白陽性、膀胱結石、膀胱の粘膜固有層の炎症性細胞浸潤及び出血、前立腺部尿道の移行上皮の過形成、15.75 及び 31.5mg/kg 群で散瞳、雄で膀胱の移行上皮の過形成及び前立腺部尿道腔内の顆粒状様結石が認められた。31.5mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。投与部位皮膚では紅斑及び丘疹が認められ、病理組織学的検査では表皮の肥厚及び炎症性細胞浸潤が認められた。4 週間の回復期間終了時に、31.5mg/kg 群の雄で膀胱結石、膀胱の移行上皮の過形成、前立腺部尿道の移行上皮の過形成及び炎症性細胞浸潤が認められた。その他の投与期間中に認められた所見は 4 週間の休薬により回復した。

(3) 生殖発生毒性試験

1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット) ³⁶⁾

動物種	投与経路/期間	投与量*	試験結果 (無毒性量)
ラット	経皮/雄: 交配 2 週間前 ~ 剖検日、雌: 交配 2 週間前 ~ 妊娠 7 日目	0、6.93、21、 63mg/kg/日	(雌雄親動物) 一般毒性: 21mg/kg/日 生殖機能: 21mg/kg/日 (初期胚発生) 63mg/kg/日

*: オキシブチニン塩酸塩として記載。

雌雄親動物では、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で散瞳及び投与部位皮膚の紅斑、63mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。生殖機能に関する影響として、63mg/kg 群で性周期の異常、交尾率、授精率及び受胎率の低値傾向が認められた。初期胚発生への影響は認められなかった。

2. 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ) ^{37,38)}

動物種	投与経路/期間	投与量*	試験結果 (無毒性量)
ラット	経皮/妊娠 7 日目~ 妊娠 17 日目	0、6.93、21、 63mg/kg/日	(母動物) 一般毒性: 21mg/kg/日 生殖機能: 63mg/kg/日 (胚・胎児発生) 63mg/kg/日
ウサギ	経皮/妊娠 6 日目~ 妊娠 18 日目	0、4.2、8.4、 16.8、 33.6mg/kg/日	(母動物) 一般毒性: 8.4mg/kg/日 生殖機能: 33.6mg/kg/日 (胚・胎児発生) 33.6mg/kg/日

*: オキシブチニン塩酸塩として記載。

ラット及びウサギにおいて、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤に催奇形性は認められなかった。ラット母動物では、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で投与部位皮膚の紅斑、21 及び 63mg/kg 群で散瞳、63mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。ウサギ母動物ではオキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で投与部位皮膚の紅斑、16.8mg/kg 群で摂餌量の減少、33.6mg/kg 群で体重及び摂餌量の減少が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験
(つづき)

3. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ラット)³⁹⁾

動物種	投与経路/期間	投与量*	試験結果(無毒性量)
ラット	経皮/妊娠 7 日目～ 授乳 20 日目	0、6.93、21、 63mg/kg/日	(母動物) 一般毒性：6.93mg/kg/日 生殖機能：63mg/kg/日 (出生児) 63mg/kg/日

*：オキシブチニン塩酸塩として記載。

母動物では、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤投与群で散瞳及び投与部位皮膚の紅斑、21mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制が認められた。母動物の生殖機能及び出生児への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1. 遺伝毒性試験⁵⁸⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 損傷試験 (Rec assay) 及びマウス小核試験 (*in vivo*) はいずれも陰性であり、オキシブチニン塩酸塩に遺伝毒性は認められていない。

2. 局所刺激性試験^{6,7,8,9,10)}

試験の種類	動物種	投与経路 /方法	投与量 (製剤サイズ) *	試験結果
皮膚一次刺激性	ウサギ	経皮 /Draize 法 (48時間投与)	0、13.125mg/body (2.5cm×2.5cm)	中等度刺激物 (皮膚一次刺激指数：2.1)
皮膚累積刺激性	ウサギ	経皮 /24 時間投与 ×14 日間	0、13.125mg/body (2.5cm×2.5cm)	皮膚累積 刺激性あり
皮膚感作性	モルモット	経皮 /Buehler 法	0、8.4mg/body (2cm×2cm)	陰性
皮膚光毒性	モルモット	経皮 /Morikawa 法	0、4.725mg/body (1.5cm×1.5cm)	陰性
皮膚光感作性	モルモット	経皮 /Adjuvant andStrip 法	光感作： 0、16.8mg/body (2cm×4cm) 光惹起： 0、4.725mg/body (1.5cm×1.5cm)	陰性

*：オキシブチニン塩酸塩として記載。

オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、プラセボ経皮製剤及び市販品である絆創膏より強い中等度の刺激性 (オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤、プラセボ経皮製剤及び絆創膏の皮膚一次刺激指数は、それぞれ 2.1、0.8 及び 1.1) が認められた。オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤のウサギを用いた 14 日間皮膚累積刺激性試験において、プラセボ経皮製剤及び絆創膏よりわずかに強い皮膚累積刺激性が認められた。

オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)、皮膚光毒性試験 (Morikawa 法) 及び皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法) において、オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤に皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	該当しない								
X-2.	有効期間又は使用期限	有効期間：3年								
X-3.	貯法・保存条件	室温保存								
X-4.	薬剤取扱い上の注意点									
	(1) 薬局での取り扱いについて	該当しない								
	(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項を参照すること。								
X-5.	承認条件等	該当しない								
X-6.	包装	ネオキシ®テープ 73.5mg：70枚（7枚/1袋×10袋）								
X-7.	容器の材質	アルミニウムを主体とした包装袋								
X-8.	同一成分・同効薬	同一成分：ポラキス錠 1・2・3 同効薬：イミダフェナシン、酒石酸トルテロジン、プロピペリン塩酸塩、コハク酸ソリフェナシン、ミラベグロン、フェソテロジンフマル酸塩、ビベグロン								
X-9.	国際誕生年月日	不明								
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2013年3月25日 承認番号：22500AMX00881000 製造販売一部変更承認年月日：2018年10月23日（処方および製剤面積変更による）								
X-11.	薬価基準収載年月日	2013年5月24日								
X-12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない								
X-13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	公表年月日：2020年12月24日（再審査結果通知年月日） 再審査結果：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。								
X-14.	再審査期間	6年：2013年3月25日～2019年3月24日（終了）								
X-15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。								
X-16.	各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 15%;">HOT (9桁)コード</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 30%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ネオキシ®テープ73.5mg</td> <td>122389701</td> <td>2590700S1025</td> <td>622238901</td> </tr> </tbody> </table>		HOT (9桁)コード	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	ネオキシ®テープ73.5mg	122389701	2590700S1025	622238901
	HOT (9桁)コード	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード							
ネオキシ®テープ73.5mg	122389701	2590700S1025	622238901							
X-17.	保険給付上の注意	該当しない								

X I . 文献

X I - 1. 引用文献

- 1) 日本排尿機能学会編: 過活動膀胱診療ガイドライン 第1版. ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 33-45.
- 2) Sathyan G, et al.: Br J Clin Pharmacol 2001; 52(4): 409-17.
- 3) Appell RA, et al.: Mayo Clin Proc 2003; 78(6): 696-702.
- 4) Davila GW, et al.: J Urol 2001; 166(1): 140-5.
- 5) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 生物学的同等性試験.
- 6) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, A primary skin irritation study of HOB-294 (15) in rabbits.
- 7) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, A 14-day cumulative skin irritation study of HOB-294 (15) in rabbits.
- 8) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, A skin sensitization study of HOB-294 (15) in guinea pigs.
- 9) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, A skin phototoxicity study of HOB-294 (15) in guinea pigs.
- 10) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, A skin photosensitization study of HOB-294 (15) in guinea pigs.
- 11) 日本排尿機能学会編: 過活動膀胱診療ガイドライン 第1版. ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 24-9.
- 12) 日本排尿機能学会編: 過活動膀胱診療ガイドライン 第1版. ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 2-5.
- 13) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第三相比較試験.
- 14) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第三相長期投与試験.
- 15) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第一相単回投与試験.
- 16) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第一相反復投与試験.
- 17) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第二相貼付部位検討試験.
- 18) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 第二相並行群間比較試験.
- 19) Maruyama S, et al.: J Urol 2006; 175(1): 365-9.
- 20) Uchida M, et al.: J Pharmacol Sci 2004; 94(2): 122-8.
- 21) Mizushima H, et al.: Biol Pharm Bull 2007; 30(5): 955-62.
- 22) Smith ER, et al.: Arzneimittelforschung 1998; 48(10): 1012-8.
- 23) Waldeck K, et al.: J Urol 1997; 157(3): 1093-7.
- 24) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, ラットを用いたシストメトリー法による HOB-294 の薬効評価.
- 25) Oki T, et al.: J Pharmacol Exp Ther 2006; 316(3): 1137-45.
- 26) 山田静雄 ほか: 臨床薬理 2009; 40(5): 229-34.
- 27) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, PPK 解析報告書.
- 28) Mizushima H, et al.: Xenobiotica 2007; 37(1): 59-73.
- 29) 秋本義雄 ほか: 医薬品研究 1984; 15(4): 519-35.
- 30) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, Pharmacokinetic Studies of HOB-294 [III].
- 31) Lukkari E, et al.: Pharmacol Toxicol 1998; 82(4): 161-6.
- 32) Yaich M, et al.: Pharmacogenetics 1998; 8(5): 449-51.
- 33) Gupta SK, et al.: J Clin Pharmacol 1999; 39(3): 289-96.
- 34) Sathyan G, et al.: Br J Clin Pharmacol 2001; 52(4): 409-17.
- 35) Lukkari E, et al.: Eur J Clin Pharmacol 1998; 53(5): 351-4.

X I - 1. 引用文献 (つづき)

- 36) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, Study of fertility and early embryonic development to implantation in rats by dermal administration of HOB-294.
- 37) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, Study for effects on embryo-fetal development in rats by dermal administration of HOB-294.
- 38) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by dermal administration of HOB-294.
- 39) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, Study for effects on pre-and postnatal development, including maternal function in rats by dermal administration of HOB-294.
- 40) Lukkari E, et al.: Eur J Clin Pharmacol 1997; 52(5): 403-6.
- 41) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症、平成 19 年 6 月 (厚生労働省)
- 42) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 麻痺性イレウス、平成 20 年 4 月 (厚生労働省)
- 43) 伊藤正男ほか: 医学書院 医学大辞典 第 2 版. 医学書院; 2009. p. 2135.
- 44) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 尿閉・排尿困難、平成 21 年 5 月 (厚生労働省)
- 45) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, ラットを用いたオキシブチニン塩酸塩の中枢神経系及び末梢神経系に対する作用.
- 46) 久光製薬社内資料. ラットを用いた HOB-294 及びオキシブチニン塩酸塩の受動的回避反応試験.
- 47) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, イヌを用いた HOB-294 の呼吸循環器系に対する作用.
- 48) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, ラットを用いたオキシブチニン塩酸塩の呼吸機能に対する作用.
- 49) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, Single dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in rats.
- 50) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, Single dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in beagle dogs.
- 51) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 2-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in rats.
- 52) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 4-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in rats and subsequent 4-week recovery study.
- 53) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 13-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in rats.
- 54) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 2-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in beagle dogs.
- 55) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 4-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in beagle dogs and subsequent 4-week recovery study.
- 56) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 13-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in beagle dogs.
- 57) 久光製薬社内資料. ネオキシ®テープ 73.5mg 承認時評価資料, 39-week repeated dose percutaneous toxicity study of HOB-294 in dogs and subsequent 4-week recovery study.
- 58) 岩田寿雄 ほか: 薬理と治療 1985; 13(11): 6637-43.

X I - 2 その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

X II - 1. 主な外国での発売状況 | 本剤と同一の製剤の海外での販売状況は下記の通りである。

国名	台湾
販売名	OABLOK®Ex PATCH
会社名	製造：久光製薬株式会社 販売承認権者：久光製薬株式会社 台北支店 販売代理店：DKSH Taiwan Ltd.
含量	毎片本品含 oxybutynin hydrochloride 73.5 mg
効能又は効果	膀胱過動症
用法及び用量	一般成人劑量為在下腹部、腰部或大腿使用 1 片本品 (oxybutynin hydrochloride 73.5 mg)・毎天一次・並每 24 小時更換貼布。

(2022 年 9 月現在)

X II - 2. 海外における臨床支援情報

1. 妊婦に関する海外情報

本邦における【特定の背景を有する患者に関する注意】「妊婦」、「授乳婦」の項の記載内容は以下の通りである。

本剤と同一の製剤は外国では発売されていないが、参考までに類薬 (oxybutynin) における米FDA分類、オーストラリア分類を列記する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

◇本邦における【特定の背景を有する患者に関する注意】
「妊婦」

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。
「授乳婦」

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されている。

◇オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) 2022年9月 database
分類：Category B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

X II - 2. 海外における臨床支援情報（つづき）

2. 小児等に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項は以下のとおりである。

参考までに米国の類薬（oxybutynin）貼付剤の添付文書、及び英国の類薬（oxybutynin）貼付剤のSPCを列記する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

◇本邦における【特定の背景を有する患者に関する注意】
「小児」

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

◇米国の類薬貼付剤（OXYTROL®）の添付文書（2017年10月）
Pediatric Use

The safety and efficacy of OXYTROL® in pediatric patients have not been established.

◇英国の類薬貼付剤（Kentera® DTrans®）のSPC（2012年2月）
記載なし

◇台湾における本剤（OABLOK®Ex PATCH）の添付文書（2022年6月）
尚未建立本品使用於低出生體重嬰兒、新生兒、幼兒、嬰兒、或兒童的安全性（無使用經驗）。

XⅢ. 備考

その他の関連資料 | 該当資料なし

