

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2018に準拠して作成

過活動膀胱治療剤

処方箋医薬品

デトルシール®カプセル 2mg デトルシール®カプセル 4mg Detrusitol® capsules

徐放性トルテロジン酒石酸塩カプセル

剤形	カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	デトルシールカプセル2 mg： 1カプセル中にトルテロジン酒石酸塩2.00 mgを含有 デトルシールカプセル4 mg： 1カプセル中にトルテロジン酒石酸塩4.00 mgを含有
一般名	和名：トルテロジン酒石酸塩（JAN） 洋名：Tolterodine Tartrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年4月20日 薬価基準収載年月日：2006年6月1日 販売開始年月日：2006年6月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 薬理作用	33
VII. 薬物動態に関する項目	40
1. 血中濃度の推移	40
2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 母集団（ポピュレーション）解析	45
4. 吸収	46
5. 分布	47
6. 代謝	51
7. 排泄	52
8. トランスポーターに関する情報（ <i>in vitro</i> ）	53
9. 透析等による除去率	53
10. 特定の背景を有する患者	53
11. その他	55

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	56
1. 警告内容とその理由	56
2. 禁忌内容とその理由	56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58
5. 重要な基本的注意とその理由	59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61
7. 相互作用	66
8. 副作用	68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
10. 過量投与	74
11. 適用上の注意	75
12. その他の注意	76
IX. 非臨床試験に関する項目	77
1. 薬理試験	77
2. 毒性試験	80
X. 管理的事項に関する項目	83
1. 規制区分	83
2. 有効期間	83
3. 包装状態での貯法	83
4. 取扱い上の注意	83
5. 患者向け資材	83
6. 同一成分・同効薬	83
7. 国際誕生年月日	83
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	84
9. 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	84
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	84
11. 再審査期間	84
12. 投薬期間制限に関する情報	84
13. 各種コード	84
14. 保険給付上の注意	84
XI. 文献	85
1. 引用文献	85
2. その他の参考文献	87
XII. 参考資料	88
1. 主な外国での発売状況	88
2. 海外における臨床支援情報	89
XIII. 備考	91
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	91
2. その他の関連資料	93

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デトルシトール（一般名：トルテロジン酒石酸塩）は、ファイザー社により過活動膀胱治療薬として開発された膀胱に対する選択性の高いムスカリン受容体拮抗薬である。本剤は徐放性製剤（カプセル剤）であり、過活動膀胱の症状である尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対し、1日1回投与で優れた改善効果を示す。

海外では、徐放性製剤のほかに1日2回投与の非徐放性製剤（錠剤）があり、両製剤あわせて、世界約80カ国において市販され、約1,000万人に使用されている（2005年9月現在）。徐放性製剤は、米国及びEU諸国をはじめとした約40カ国で市販されている（2005年9月現在）。

日本における徐放性製剤の開発は2000年から開始され、既に行われていた外国人及び日本人・韓国人における徐放性製剤による臨床試験成績に基づき、2006年4月に承認された。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 日本で初めて「過活動膀胱」としての効能・効果が認められた抗コリン薬である。

(2) 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

(3) 唾液分泌抑制作用に比べて膀胱収縮抑制作用が、より低用量で発現する「膀胱選択性が高い」薬剤である。（参考：ネコ）

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 2）」の項参照）

(4) 投与回数は1日1回である。

（「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(5) 1997年以来、世界約80カ国において約1,200万人に使用されている。（2007年3月現在）

（「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照）

(6) 重大な副作用としてアナフィラキシー（血管浮腫を含む）及び尿閉が報告されている。

（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

徐放性の製剤である。

（「VII-1. (3) 徐放性製剤と非徐放性製剤の比較」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適 使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動と して作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当資料なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デトルシトールカプセル 2 mg

デトルシトールカプセル 4 mg

(2) 洋名

Detrusitol capsules 2 mg

Detrusitol capsules 4 mg

(3) 名称の由来

detrus は detrusor (排尿筋) の意
ol は control (コントロール) の意

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トルテロジン酒石酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

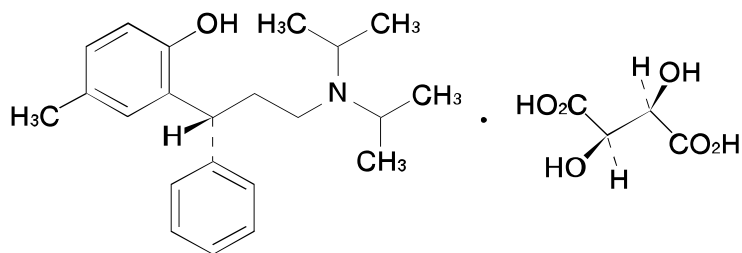
Tolterodine Tartrate (JAN)

tolterodine (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₃₁NO · C₄H₆O₆

分子量：475.57

5. 化学名（命名法）又は本質

(+)-2-{(1*R*)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl}-4-methylphenol
mono-L-tartrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：K2234、PNU-200583E

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、アセトニトリル又は2-メチル-1-プロパノールに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

トルテロジン酒石酸塩を23.5℃、90%RHに24時間保存したところ、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：209～211℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.9

(6) 分配係数

pH7.3における分配係数（n-オクタノール／リン酸塩緩衝液系）は1.40であった。

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$ （1%、メタノール）、 $+13^\circ$ （1%、水）

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

原薬の安定性の結果より、室温で2年間は安定である。

各種条件下における原薬の安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	二重のポリエチレン袋、ファイバードラムに保存	24 ヶ月	外観、含量、類縁物質、乾燥減量の測定項目につき規格内。	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	二重のポリエチレン袋、ファイバードラムに保存	6 ヶ月	外観、含量、類縁物質の測定項目につき規格内。	
苛酷試験	光	25℃	リン酸緩衝液中 ^{a)}	白色蛍光灯	無包装	積算 120 万ルクス	含量はわずかに減少した。
	温度・湿度	47℃	成り行き湿度	暗所	二重のポリエチレン袋、ファイバードラムに保存	14 日	含量、類縁物質の測定項目につき規格内。
			100%RH				
	70℃	成り行き湿度					
100%RH							

a) 溶液状態 (0.25 M リン酸緩衝液 (pH7.0)、10 mg/mL)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

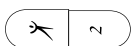
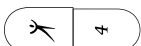
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

カプセル剤（徐放性製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形・大きさ (mm)	色調等	重量
デトルシトール カプセル 2 mg	 4号カプセル (5.1×14.4)	頭部・胴部：青緑色 徐放カプセル	131.8 mg
デトルシトール カプセル 4 mg	 3号カプセル (5.6×15.6)	頭部・胴部：青色 徐放カプセル	234.6 mg

(3) 識別コード

デトルシトールカプセル 2 mg

表示部位：カプセル剤、PTP シート／表示内容：✓2

デトルシトールカプセル 4 mg：

表示部位：カプセル剤、PTP シート／表示内容：✓4

(4) 製剤の物性

デトルシトールカプセル 2 mg 及びデトルシトールカプセル 4 mg のカプセルの内容物は、いずれも白色の球状顆粒である。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	デトルシトールカプセル 2 mg	デトルシトールカプセル 4 mg
有効成分	1 カプセル中 トルテロジン酒石酸塩 2.00 mg	1 カプセル中 トルテロジン酒石酸塩 4.00 mg
添加剤	エチルセルロース、オレイン酸、 精製白糖、中鎖脂肪酸トリグリセ リド、トウモロコシデンプン又は バレイショデンプン、ヒプロメロ ース (カプセル本体) 青色 2 号、黄色三二酸化鉄、ラウ リル硫酸ナトリウム	エチルセルロース、オレイン酸、 精製白糖、中鎖脂肪酸トリグリセ リド、トウモロコシデンプン又は バレイショデンプン、ヒプロメロ ース (カプセル本体) 青色 2 号、ラウリル硫酸ナトリウ ム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

(類縁物質)

副生成物又は分解生成物として、以下の類縁物質が含まれる可能性がある。

有効成分中に混入する可能性のある類縁物質

類縁物質	化学構造	由来
類縁物質Ⅰ	脱 <i>N</i> -プロピル体	副生成物、分解生成物
類縁物質Ⅱ	ベンゾピラン体	副生成物、分解生成物
類縁物質Ⅲ	類縁物質Ⅰのエナンチオマー	分解生成物
類縁物質Ⅳ	類縁物質Ⅱのアノマー	分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

製剤の安定性の結果より、トルテロジン酒石酸塩の硬カプセル剤の PTP 包装（紙箱入り）、ポリエチレン瓶（プラスチック容器）の保存条件を室温、遮光とし、有効期間を 2 年とした。

各種条件下における製剤の安定性

試験	規格	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	2 mg 4 mg	25℃、60%RH、 暗所	PTP 包装 ポリエチレン瓶	24 ヶ月	規格内
加速試験	2 mg 4 mg	40℃、75%RH、 暗所	PTP 包装 ポリエチレン瓶	6 ヶ月	外観の変化が認められた。また、一部のカプセルに溶出率の低下が認められた。
中間的試験	2 mg 4 mg	30℃、60%RH、 暗所	PTP 包装 ポリエチレン瓶	12 ヶ月	規格内
苛酷試験	光 2 mg 4 mg	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光灯	①包装なし ②PTP 包装のみ ③ポリエチレン瓶 (最終包装形態) ④PTP 包装/紙箱 (最終包装形態)	積算白色光： 130 万ルクス、 紫外光： 204 W・h/m ²	①包装なし及び②PTP 包装のみでは、総類縁物質の増加が認められた。最終包装形態(③ポリエチレン瓶及び④PTP 包装/紙箱)では、規格内。
	温度 2 mg 4 mg	-15℃~40℃ ^{a)} 又は 5℃~40℃ ^{b)} 、 成り行き湿度、 暗所	包装なし	—	規格内

a) -15℃で 2 日間、室温で 2 日間、40℃で 2 日間、室温で 1 日保存

b) 5℃で 2 日間、室温で 2 日間、40℃で 2 日間、室温で 1 日保存

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法第1法

条件：回転数 100 rpm

試験液 0.05 mol/L リン酸塩緩衝液 (pH6.8) 900 mL

結果：1時間後の溶出率……ほとんど溶出しなかった

3時間後の溶出率……50%前後溶出した

7時間後の溶出率……90%前後溶出した

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

デトルシトールカプセル 2 mg： 100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

デトルシトールカプセル 4 mg： 100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

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

<解説>

本剤は尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の症状を有する過活動膀胱患者において、排尿回数及び切迫性尿失禁を減少させ、有効性が認められた。安全性においても特に問題となる点は認められず、臨床上有用な薬剤であると判断されたため、上記の効能・効果が設定された。

[過活動膀胱について]

■定義

過活動膀胱は、「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³⁾。米国では1996年頃より診断名として過活動膀胱が使われ始め、1998年の非徐放性製剤承認時並びに2000年12月の徐放性製剤承認時に効能・効果として過活動膀胱がFDA（米国食品医薬品庁）より正式に認められた。一方、欧州では1997年9月に非徐放性製剤がスウェーデンで初めて承認された際、その効能・効果は「不安定膀胱患者の尿意切迫感、頻尿又は切迫性尿失禁の症状の治療」とされた。その後欧州各国では非徐放性製剤は「不安定膀胱」以外に「神経因性膀胱」や「過活動膀胱」などの診断名で承認され、徐放性製剤承認時においても、基本的に非徐放性製剤の効能・効果と同様であった。その後、2004年7月には欧州のすべての承認国において、非徐放性製剤、徐放性製剤ともに効能・効果が「過活動膀胱」に統一された。また、過活動膀胱は2002年にはICS（国際禁制学会）及びWHOで承認され、2006年にはICD-10（国際疾病分類）に正式に掲載されることが決定されている⁴⁾。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^{5)、6)}、2005年8月には日本排尿機能学会より過活動膀胱診療ガイドライン（日本泌尿器科学会推薦）⁷⁾が作成された。

■診断

排尿現象は蓄尿期と排尿期に分けられ、各期において膀胱と近位尿道がそれぞれ自律神経支配に基づく特有の機能を有している。蓄尿期における障害として膀胱に原因がある場合、排尿筋の過活動による症状として尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁などを呈すると考えられている。従来は、尿意切迫感、頻尿もしくは切迫性尿失禁を有する患者に尿流動態検査として膀胱内圧測定を実施することにより、不随意収縮による膀胱内圧の上昇が観察された場合に、神経因性膀胱あるいは不安定膀胱と診断されてきた⁵⁾。

しかしながら最近では、主に患者の自覚症状に基づき診断される方向になってきており、その際の症状症候群の診断名として過活動膀胱が用いられている^{3)、5)、7)}。

■尿流動態検査の位置付け

過活動膀胱において、自覚症状に基づいて診断と治療をすすめる根拠として、膀胱不随意収縮を検出するための尿流動態検査では、不随意収縮がみられても必ずしも頻尿や尿意切迫感などの症状がないことや、逆に過活動膀胱の症状があるのに尿流動態検査で異常がない場合があり、診断精度に問題があることがわかってきた⁵⁾。このように、膀胱不随意収縮の他覚的診断における尿流動態検査（膀胱内圧測定）の限界から、膀胱内圧検査で過活動膀胱を診断しない傾向となりつつあり、現在では膀胱内圧検査は、診断というよりは、より詳しい病態を知るために行うものとして位置づけられている^{8)、9)}。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過活動膀胱と類似した症状を示す尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌等の疾患を有する場合は、その治療を行うこと。[8.1-8.3 参照]
- 5.2 前立腺肥大症における過活動膀胱の症状は、前立腺肥大症の治療により消失又は軽減することがあるので、前立腺肥大症の治療を優先すること。[8.2 参照]
- 5.3 認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の自覚症状の把握が困難な場合は、本剤の投与対象とならない。

<解説>

- 5.1 過活動膀胱の診断を進める際には、尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌等の過活動膀胱と類似した症状を示す他の疾患を鑑別し、これらの疾患を有する場合は、その治療を行うことが重要であることを注意喚起するため設定した。
- 5.2 前立腺肥大症では、前立腺肥大による下部尿路閉塞が原因となって、尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁等の過活動膀胱の症状がみられる場合がある。これらの症状は、原因疾患である前立腺肥大症の治療によって消失又は軽減することがあるので、前立腺肥大症に対する治療を優先して行うことが重要であることを注意喚起するため設定した。
- 5.3 過活動膀胱は、「尿意切迫感を有し、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」と定義される症状症候群である³⁾ため、過活動膀胱の診断に際しては、尿意切迫感を主体とする蓄尿症状の有無を適切に確認する必要がある¹⁰⁾。
しかし、認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の症状を明確に認識できない患者については、尿意切迫感を主体とした自覚症状の把握が難しい場合がある。また、海外において認知機能障害が悪化した報告例があることから、本剤の適正使用のために設定した。〔VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.9〕の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて減量する。

<解説>

海外では、トルテロジン酒石酸塩を有効成分とする製剤として徐放性製剤（本剤）と非徐放性製剤の2種類がある。本邦では、両剤の国内及び外国における臨床試験成績に基づいて、徐放性製剤の用法・用量が設定された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

[至適用量設定試験の概略]

■日本人における非徐放性製剤の用量設定試験¹¹⁾

日本人を対象とした非徐放性製剤 1、2、4 mg/日投与による用量設定試験では、尿流動態測定による最大膀胱容量において用量反応関係が認められ、4 mg/日においてプラセボに比し有意に増大し、非徐放性製剤の至適用量は 4 mg/日と判断された。

■非徐放性製剤と徐放性製剤の比較

以下に示す非徐放性製剤と徐放性製剤の薬効と薬物動態の比較から、日本人における徐放性製剤の至適用量は、非徐放性製剤と同様に 4 mg/日と推定された。

●薬効の比較

- ・欧米人における第Ⅱ相試験¹²⁾で、徐放性製剤と非徐放性製剤の薬力学的作用を比較したところ、非徐放性製剤 4 mg/日は徐放性製剤 3.7 mg/日と同程度であることが認められた。
- ・欧米人における第Ⅲ相二重盲検比較試験¹³⁾で、徐放性製剤 4 mg/日 (4 mg 1日1回) の臨床効果が非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg 1日2回) と同様であることが確認された。

●薬物動態の比較

- ・欧米人における徐放性製剤及び非徐放性製剤の交叉法による薬物動態試験¹⁴⁾で、徐放性製剤 4 mg/日と非徐放性製剤 4 mg/日の非結合同型活性体の AUC_{0-24}^{**} は同等であることが確認された。
- ・日本人における徐放性製剤の薬物動態試験と非徐放性製剤の薬物動態試験の成績を比較¹⁵⁾したところ、徐放性製剤 4 mg/日と非徐放性製剤 4 mg/日の非結合同型活性体の AUC_{0-24}^{**} は同様であると判断された。
- ・日本人、韓国人及び欧米人における徐放性製剤 2、4 及び 6 mg の単回投与及び 1日1回5日間反復投与時の薬物動態の成績を比較¹⁶⁾したところ、非結合同型活性体の AUC_{0-24}^{**} の平均値は、日本人と欧米人で同様の値を示した。

■日本人における徐放性製剤の至適用量の有効性及び安全性の確認

以下に示す日本人及び韓国人における徐放性製剤の第Ⅲ相二重盲検比較試験と日本人における徐放性製剤 4 mg の忍容性の検討から、日本人における徐放性製剤の至適用量は 4 mg/日であることが確認された。

●日本人及び韓国人における徐放性製剤の第Ⅲ相二重盲検比較試験

- ・日本人及び韓国人における第Ⅲ相二重盲検比較試験^{17)、18)}で、徐放性製剤 4 mg/日の臨床症状 (切迫性尿失禁、頻尿) の改善効果はプラセボに比べて有意に優れていることが確認された。
- ・同様のプロトコールで実施された海外の第Ⅲ相二重盲検比較試験成績¹³⁾との類似性が認められ、外国臨床データとのブリッジングが成立すると考えられた。

●日本人における徐放性製剤 4 mg の忍容性

- ・日本人及び韓国人における第Ⅲ相試験及び日本人における1年間の長期投与試験^{19)、20)}で、徐放性製剤 4 mg/日の副作用による中止・脱落は 4.2%及び 7.3%、長期投与試験期間中 2 mg に減量したのは 5.3%であり、大部分の患者において 4 mg/日は忍容範囲内と考えられた。

※非結合同型トルテロジン及び非結合同型 DD01 (トルテロジンと同程度の薬理活性をもつ代謝物) の合計の AUC_{0-24}

[2 mg/日への減量設定]

- ・海外における徐放性製剤と非徐放性製剤の用量反応試験において、残尿量は非結合型活性体の AUC、口内乾燥の発現頻度は非結合型活性体の C_{max} の増加に伴って増加する傾向が認められた。
- ・国内における長期投与試験において、副作用によって 2 mg/日へ減量された症例があり、減量後に有害事象が軽快・消失している症例が多くみられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

腎障害がある患者、肝障害がある患者、又はマクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬等のチトクロム P450 分子種 (CYP3A4) 阻害薬を併用している患者においては、トルテロジン酒石酸塩として 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。[9.2、9.3、10.2 参照]

<解説>

非徐放性製剤の薬物動態の試験において、腎障害がある患者、肝障害がある患者、又はチトクロム P450 分子種 (CYP3A4) 阻害薬 (ケトコナゾール) を併用している患者で、トルテロジン及び DD01 (薬理活性を有するトルテロジン水酸化代謝物) の血清中濃度の上昇が認められており、副作用が発現するおそれがあることから、トルテロジン酒石酸塩として 2 mg を 1 日 1 回投与するよう注意喚起するため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009 年 4 月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

単回及び反復投与試験：第 I 相試験 (URO-017 試験)

(日本人・欧米人・韓国人) 外国人データ含む¹⁶⁾

日本人 45 例、欧米人 36 例及び韓国人 36 例の健康成人を対象として徐放性製剤 2、4 及び 6 mg/日を試験 1 日目に単回投与し、さらに同じ用量で試験 3 日目より 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの安全性を検討した。

(日本人においてはプラセボ対照の逐次漸増反復投与試験)

用量	日本人	欧米人 (白人)	韓国人
2 mg/日又はプラセボ	15 例 ^{a)}	12 例	12 例
4 mg/日又はプラセボ	15 例 ^{a)}	12 例	12 例
6 mg/日又はプラセボ	15 例 ^{a)}	12 例	12 例

a) プラセボ 3 例を含む

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

徐放性製剤投与による有害事象発現件数は、韓国人 56 件、欧米人 27 件、日本人 3 件の計 86 件であった。そのうち 37 件は 6 mg/日群で報告された。主な有害事象は、口内乾燥、頭痛及び傾眠であった。口内乾燥は韓国人 10 件、欧米人 7 件の計 17 件であり、日本人には認められなかった。その 17 件中 13 件は 6 mg/日群における報告であった。頭痛は、韓国人 6 件、欧米人 6 件、日本人 1 件の計 13 件で、プラセボ群においても 1 件報告された。傾眠はすべて韓国人であり、11 件の報告のうち 7 件は 6 mg/日群であった。有害事象の多くは 6 mg/日群で認められた。臨床検査値では臨床上問題となる変動は認められなかった。健康成人において徐放性製剤 2、4 及び 6 mg/日の忍容性に問題はなく、重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

<参考>

海外では、トルテロジン酒石酸塩を有効成分とする製剤として非徐放性製剤と徐放性製剤の 2 種類の剤形があるが、本邦では徐放性製剤の承認を得た。徐放性製剤承認の際、非徐放性製剤の試験成績も評価されたことから、非徐放性製剤の試験に関する臨床試験成績も紹介する。

海外における徐放性製剤と非徐放性製剤の比較試験 (TOCR-006 試験)

(欧米人) 外国人データ^{21)、22)}

健康成人男女 19 例を対象に、徐放性製剤 4 mg/日 (4 mg 1 日 1 回) 又は非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg 1 日 2 回) を 6 日間反復経口投与し、徐放性製剤と非徐放性製剤の薬物動態及び安全性を比較した。

(オープン、無作為化、2 投与期クロスオーバー反復投与試験)

評価可能症例 17 例において、徐放性製剤 4 mg/日 (4 mg 1 日 1 回) と非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg 1 日 2 回) の非結合型活性体の AUC_{0-24} の幾何平均値の比は 0.97 であり、薬物動態において徐放性製剤と非徐放性製剤は同等であった (「VII-1. (2) 3) 徐放性製剤と非徐放性製剤の比較」の項参照)。

安全性評価症例 19 例中 16 例において計 41 件の有害事象が認められた。歯痛の 1 件が高度と報告された他は軽度から中等度であり、重篤な有害事象はみられなかった。頭痛が最も多く 8 件報告された。口内乾燥は 7 件報告され、徐放性製剤投与時に 2 件、非徐放性製剤投与時に 5 件であった。臨床検査値では臨床上問題となる異常は認められなかった。本試験において安全性上、問題は認められなかった。

徐放性製剤 4 mg 1 日 1 回投与は非徐放性製剤 2 mg 1 日 2 回投与に代替できることが確認された。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

2) QT 評価試験

非徐放性製剤を用いて実施した綿密な (thorough) QT 試験 (A6121003 試験) (外国人データ)²³⁾

これまで実施した臨床試験及び海外での市販後安全性調査の結果からは、トルテロジンの QT 間隔延長の可能性を直ちに示唆する所見はみられなかったが、非臨床試験の結果からその可能性が示唆されたため、非徐放性製剤を用いた綿密な (thorough) QT 試験が米国にて実施された。

健康成人男女 (年齢 18~55 歳、性別及び CYP2D6 の遺伝子型 (EM^{注1)}・PM^{注2)}) の比率はほぼ均等) 48 例を対象に、トルテロジン非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg、1 日 2 回)、8 mg/日 (4 mg、1 日 2 回)^{注3)}、モキシフロキサシン 400 mg/日及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により 4 日間反復投与し、投与 4 日目の定常状態において 12 時間 (t_{max} 時含む) にわたって QT 間隔の測定を行った。

非徐放性製剤の推奨最高用量である 4 mg/日では臨床的に意味のある QT 間隔の延長は認められなかった。非徐放性製剤 8 mg/日^{注3)} における QT 間隔への影響は、非徐放性製剤 4 mg/日よりも大きいものであった。PM^{注2)} におけるトルテロジン投与後の QT 間隔の増加は EM^{注1)} より大きい傾向がみられたが、推奨用量 (CYP3A4 阻害薬を併用している患者においては 2 mg/日) の範囲内であれば、QT 間隔に対する影響はないものと考えられた。

なお、心拍数増加の平均は、トルテロジン非徐放性製剤 4 mg/日で 2.0 拍/分、8 mg/日^{注3)} で 6.3 拍/分、モキシフロキサシン 400 mg/日で 0.5 拍/分であった。「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.7」及び「VIII-10. 過量投与 13.1」の項参照)

注 1) EM (extensive metabolizer) : CYP2D6 活性が正常な者

注 2) PM (poor metabolizer) : CYP2D6 活性が欠損又は低い者

注 3) 非徐放性製剤は国内未承認であり、8 mg は海外承認用量の 2 倍に相当する。非徐放性製剤 8 mg (4 mg、1 日 2 回) 投与時のトルテロジン、DD01 の最高血清中濃度は、徐放性製剤における国内承認用量 4 mg (4 mg、1 日 1 回) 投与時のトルテロジン、DD01 の最高血清中濃度のそれぞれ約 3 倍に相当する。

定常状態における QTc 間隔のベースラインからの変化 (プラセボとの差) の平均値 (信頼区間)

薬剤	QTcF ^{注4)} (msec) (評価者による判読)	QTcF ^{注4)} (msec) (機器読み取り)	QTcP ^{注5)} (msec) (評価者による判読)	QTcP ^{注5)} (msec) (機器読み取り)
トルテロジン 非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg、1 日 2 回) ^{注6)}	5.01 (0.28, 9.74)	1.16 (-2.99, 5.30)	4.45 (-0.37, 9.26)	2.00 (-1.81, 5.81)
トルテロジン 非徐放性製剤 8 mg/日 (4 mg、1 日 2 回) ^{注6)}	11.84 (7.11, 16.58)	5.63 (1.48, 9.77)	10.31 (5.49, 15.12)	8.34 (4.53, 12.15)
モキシフロキサシン 400 mg/日 ^{注7)}	19.26 ^{注8)} (15.49, 23.03)	8.90 (4.77, 13.03)	19.10 ^{注8)} (15.32, 22.89)	9.29 (5.34, 13.24)

注 4) Fridericia 補正 QT

注 5) 集団補正 QT

注 6) トルテロジン非徐放性製剤 t_{max} = 1 時間 ; 95% 信頼区間

非徐放性製剤は国内未承認であり、8 mg は海外承認用量の 2 倍に相当する。

注 7) モキシフロキサシン t_{max} = 2 時間 ; 90% 信頼区間

注 8) 本 QT 試験におけるモキシフロキサシンの QT 間隔の変化は、他の薬剤の QT 試験で報告されている値よりも大きかった。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

(3) 用量反応探索試験

非徐放性製剤の用量設定試験：第Ⅱ相試験（OATA-023 試験）（日本人）¹¹⁾

目的	神経因性膀胱及び不安定膀胱患者を対象に、非徐放性製剤の3用量1、2、4 mg/日又はプラセボの4週間投与を行い、有効性及び安全性を各用量群間で比較し、非徐放性製剤の至適用量を検討した。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、群間比較、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	無抑制収縮を有する神経因性膀胱及び不安定膀胱患者 FA 解析 ^{a)} 集団：226 例 (1 mg/日群：57 例、2 mg/日群：55 例、4 mg/日群：57 例、プラセボ群：57 例) PP 解析 ^{b)} 集団：198 例 (1 mg/日群：46 例、2 mg/日群：49 例、4 mg/日群：48 例、プラセボ群：55 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上75歳未満の男女 ・観察期間中、頻尿（1日排尿回数10回以上）あるいは尿失禁（1日1回以上）の症状を有する患者 ・膀胱内圧測定により15 cmH₂O以上の無抑制収縮を有する患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・明らかな排尿困難を有する患者（残尿量50 mL以上又は尿路閉塞性障害） ・尿路感染症を合併する患者 ・明らかな腹圧性尿失禁を合併する患者 ・「排尿日記」に正確に記入できない患者 等
試験方法	非徐放性製剤の3用量1、2、4 mg/日（それぞれ0.5、1、2 mgを1日2回）又はプラセボを28日間経口投与する。
評価項目	有効性：全般改善度を以下の項目を基に評価 a) 排尿日記の評価項目（排尿回数、尿失禁回数、パッド使用数及び下着交換数） b) 尿流動態（最大無抑制収縮圧、最大膀胱容量、残尿量、初発尿意時膀胱容量等） 安全性：有害事象、血圧（坐位）、臨床検査値、心電図

- a) FA (Full analysis) 解析：治験に組み込まれ、治験薬を投与したすべての患者における解析。安全性及び一部有効性評価に使用した。
- b) PP (Per protocol) 解析：GCP違反、データ不足、観察項目/評価項目欠落等のないすべての患者における解析。有効性評価に使用した。

<試験結果>

有効性

主要評価項目である全般改善度においていずれの投与群もプラセボ群との間に有意差は認められなかった。また、排尿回数及び尿失禁回数は、投与前と比較して投与4週後に全投与群において減少したが、プラセボ群との間に有意差は認められず、用量反応性もみられなかった。一方、尿流動態測定において最大膀胱容量が用量依存的に増加し、4 mg/日群ではプラセボ群と比較してFA解析において有意な増加が認められた。各群の投与前から投与4週間までの変化はプラセボ群(40例)^{注1)}13.5±66.4 mL、非徐放性製剤1 mg/日群(38例)^{注1)}29.8±83.4 mL、2 mg/日群(40例)^{注1)}44.9±60.9 mL、4 mg/日群(39例)^{注1)}65.4±92.0 mL (p=0.040 vs. プラセボ、Dunnett 多重比較検定)であった。

注1) ベースラインにおける例数

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

安全性

有害事象の発現率は1 mg/日群 30%、2 mg/日群 33%、4 mg/日群 35%、プラセボ群 33%と各投与量群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。最も高頻度に認められた有害事象は口内乾燥であり、1 mg/日群 19%、2 mg/日群 20%、4 mg/日群 21%、プラセボ群 21%であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であったが、5例に高度の有害事象が認められた。その内訳は、プラセボ群で1例に頭痛が発現し、投与中止により症状は完全に消失した。また、4 mg/日群では、口内乾燥1例、排尿困難1例、発疹1例、尿閉1例（腎盂腎炎併発）の4例が報告された。有害事象により投与を中止したのは6例であり、投薬中止により回復していた。重篤な有害事象は脳血管障害1例（1 mg/日群、転帰：死亡）、腎盂腎炎1例（4 mg/日群、転帰：回復）であり、そのうち腎盂腎炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。以上より、非徐放性製剤に関連した安全性における問題点は、最高用量である4 mg/日まで認められなかった。

本試験結果より、神経因性膀胱及び不安定膀胱患者に対する4週間投与は安全であり、また、薬力学的効果を発揮していると考えられる最大膀胱容量の増加が4 mg/日で有意に認められたことから、至適用量は4 mg/日であると判断された。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

海外における徐放性製剤の用量反応試験 (TOCR-002 試験) (欧米人) 外国人データ¹²⁾

過活動膀胱患者を対象に徐放性製剤 2、4、6、8 mg/日 (7 日間×3 投与期) を投与し、非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg 1 日 2 回) 投与時と同等な薬理作用を示す徐放性製剤の用量を定常状態における用量と残尿量の相関性より検討した。また、各用量における安全性をプラセボと比較検討した。

試験デザイン	無作為、二重盲検、クロスオーバー比較、多施設共同試験
対象	過活動膀胱患者 58 例 PP ^{a)} 解析集団 (IR 4 mg/日群 : 27 例、PR 2 mg/日群 : 29 例、PR 4 mg/日群 : 29 例、PR 6 mg/日群 : 29 例、PR 8 mg/日群 : 27 例、プラセボ群 : 26 例) 安全性評価集団 (IR 4 mg/日群 : 28 例、PR 2 mg/日群 : 29 例、PR 4 mg/日群 : 30 例、PR 6 mg/日群 : 29 例、PR 8 mg/日群 : 29 例、プラセボ群 : 28 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ BMI 18~29 kg/m² の患者 ・ 過活動膀胱の症状が 6 ヶ月以上ある患者 ・ 観察期間中、頻尿 (1 日平均 8 回以上) あるいは切迫性尿失禁 (1 日平均 1 回以上) の症状を有することを排尿記録から確認できる患者 ・ 排尿記録を正確に記入することができる患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 激しい腹圧性尿失禁があると治験責任医師が判断した患者 ・ 肝、腎疾患 (AST、ALT、ALP あるいは血清クレアチニンが基準値の 2 倍以上) を有する患者 ・ 観察期間中に急性尿路感染の症状を有する患者 ・ 超音波検査にて残尿が 200 mL を越える患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	6 通りの治験薬 [PR (カプセル) 2、4、6、8 mg/日 (1 日 1 回)、IR (錠剤) 錠 4 mg/日 (2 mg 1 日 2 回) 又はプラセボ] のうち 3 通りを割り付け、7 日間×3 投与期に渡り、ダブルダミー法にて朝はカプセル 1 又は 2 個と錠剤 1 錠、夕は錠剤 1 錠を経口投与した。各投与期の間には 1 週間の wash-out 期間を設けた。
主要評価項目	残尿量の用量反応相関性
副次評価項目	排尿回数、尿失禁回数、唾液分泌量、尿流、排尿量、それぞれの用量反応相関性。用量-薬物濃度の相関性。 安全性 : 有害事象、臨床検査値
解析方法	患者、投与期、剤形を母数因子とし、用量 (log 変換値) を共変量とした共分散分析を行った。

IR : 非徐放性製剤、PR : 徐放性製剤

a) PP (Per protocol) 解析 : GCP 違反、データ不足、観察項目/評価項目欠落等のないすべての患者における解析。有効性評価に使用した。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

<試験結果>

有効性

残尿量を指標とした薬力学的検討（各投与期の最終日の投与後 12 時間、排尿後ごとに超音波で測定）により、徐放性製剤 2～8 mg/日において、用量反応相関がみられ、非徐放性製剤 4 mg/日（2 mg 1 日 2 回）と同等の作用を示す徐放性製剤の用量は 4.7 mg/日であった。最終製剤に対する生物学的利用率の補正後^{注)}では非徐放性製剤 4 mg/日に相当する徐放性製剤の用量は 3.7 mg/日であった（共分散分析）。

残尿量（PP 解析）

	プラセボ群 (n=26)	徐放性製剤				非徐放性製剤
		2 mg/日群 (1.6 mg) ^{a)} (n=29)	4 mg/日群 (3.2 mg) ^{a)} (n=29)	6 mg/日群 (4.7 mg) ^{a)} (n=29)	8 mg/日群 (6.3 mg) ^{a)} (n=27)	4 mg/日群 (2 mg 1 日 2 回) (n=27)
平均残尿量 (mL)	29	40	59	69	77	62
95%信頼区間	12, 46	26, 55	51, 66	60, 78	65, 89	45, 79

a) 生物学的利用率を 79%として補正した用量

注) 尿流動態に対する補正として、12 時間の非結合型活性体の生物学的利用率 79%を用いて、プロタイプ製剤 4.7 mg/日×0.79=最終製剤 3.7 mg/日

安全性

口内乾燥を除く有害事象については、臨床検査値も含めて、徐放性製剤投与群は非徐放性製剤投与群及びプラセボ投与群とほぼ類似していた。口内乾燥については、非徐放性製剤 4 mg/日（2 mg 1 日 2 回）投与と徐放性製剤高用量投与（6、8 mg/日）で高頻度に報告された。また、口内乾燥の程度も徐放性製剤 8 mg/日投与群で 1 例が高度と報告された。さらに、尿閉が徐放性製剤 4 mg/日及び 8 mg/日で報告され、特に 8 mg/日では残尿量の増加を伴っていた。したがって徐放性製剤 6～8 mg/日では安全性に問題を生じる可能性が示唆された。

薬力学的には、非徐放性製剤の至適用量 4 mg/日（2 mg 1 日 2 回）に相当する徐放性製剤の用量は 3.7 mg/日と推定された。また、安全性の点で、徐放性製剤 6～8 mg/日では問題を生じる可能性が示唆され、至適用量は非徐放性製剤と同様、4 mg/日と推定された。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

②比較試験

i) Ⅲ相二重盲検比較試験 (UR0-025 試験) (日本人及び韓国人) 外国人データ含む^{17)、18)}
尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を主訴とする日本人及び韓国人の過活動膀胱患者を対象に徐放性製剤 4 mg/日又はプラセボを 12 週間投与し、徐放性製剤の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多国間 (日本、韓国) 多施設共同
対象	過活動膀胱患者 ITT 解析 ^{a)} / 安全性評価集団: 361 例 (トルテロジン群: 239 例、プラセボ群: 122 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の男女 ・ 尿意切迫感を有する患者 ・ 観察期間中、切迫性尿失禁 (尿失禁回数/週: 少なくとも 5 回) を有する患者 ・ 観察期間中、頻尿 (1 日排尿回数: 8 回以上) を有する患者 ・ 過活動膀胱の症状が 6 ヶ月以上ある患者 ・ 排尿記録を正確に記載できる能力を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 明らかな腹圧性尿失禁と診断された患者 ・ 試験組み入れ前に、排尿記録における 1 回自排尿量 (平均) が 200 mL を超える患者又は 1 日尿量が 3000 mL を超える患者 ・ 明らかな肝又は腎機能障害を有する (血清中の AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP 又はクレアチニン値が正常値上限の 2 倍以上) 患者 ・ 観察期間中に急性尿路感染の症状を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	徐放性製剤 4 mg/日 (トルテロジン群) 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。
主要評価項目	12 週間投与における尿失禁回数/週における変化率の平均
副次評価項目	<p>有効性: 投与開始から 12 週間後における 1 日排尿回数 (平均) の変化、1 回自排尿量 (平均) の変化、King's 健康質問票 (KHQ)^{b)} で評価した QOL スコアの変化 (日本のみ実施) 等</p> <p>安全性: 有害事象、臨床検査値 等</p>
解析方法	投与群、国及び投与群と国との交互作用を因子とした分散分析を用いた。

a) ITT (Intention to Treat) 解析: 試験に組み入れられた患者のうち、少なくとも 1 回は被験薬を服用した症例における解析

b) King's 健康質問票 (King's Health Questionnaire: KHQ)²⁴⁾

尿失禁患者に対する疾病特異的な QOL 質問票。さまざまな言語に翻訳され、信頼性のある質問票として広く使用されている。健康関連 QOL の領域 (21 項目) と尿失禁の諸症状に対する重症度評価 (11 項目) の 2 つのパートに大きく分けられている。

健康関連 QOL の領域の各項目は 4 あるいは 5 段階の尺度で評価され、症状の重症度の項目は 3 段階の尺度で評価される。各領域の得点は 0~100 点に換算され、得点が高いほど QOL が低いことを表している。

I. 健康関連 QOL の領域 (21 項目)

排尿の問題の生活への影響 (1 項目)

仕事・家事の制限 (2 項目)

身体的活動の制限 (2 項目)

社会的活動の制限 (3 項目)

個人的な人間関係 (2 項目)

心の問題 (3 項目)

睡眠・活力 (エネルギー) (2 項目)

重症度 (対処) の評価 (5 項目)

全般的な健康状態に対する印象 (1 項目)

II. 症状の重症度 (11 項目)

<試験結果>

有効性

試験全体及び日本人の結果のいずれも尿失禁回数／週の変化率、1日排尿回数、1回自排尿量の評価項目においてプラセボとの間に統計学的な有意差が認められた（分散分析）。

日本人の過活動膀胱患者を対象に実施した膀胱状態に対する患者の印象において、改善を示した症例は71.9%であり、尿意切迫感に対する患者の印象において改善を示した症例は42.1%であった（検定未実施）。また、治療効果に対する印象において、「大変有益」、「少し有益」と回答した症例は78.9%であった（ $p=0.2053$ ： χ^2 検定）。

日本人患者において、投与開始前及び投与終了時にKHQにより患者の健康関連QOL及び症状の重症度を評価したところ、「心の問題」、「全般的な健康状態に対する印象」を除く全項目〔「排尿の問題の生活への影響」（ $p=0.0205$ ）、「仕事・家事の制限」（ $p=0.0382$ ）、「身体的活動の制限」（ $p=0.0048$ ）、「社会的活動の制限」（ $p=0.0093$ ）、「個人的な人間関係」（ $p=0.0278$ ）、「睡眠・活力（エネルギー）」（ $p=0.0316$ ）、「重症度（対処）の評価」（ $p=0.0053$ ）及び「症状の重症度」（ $p=0.0005$ ）〕で投与後プラセボに対して有意な改善を示した。（共分散分析）。

排尿記録評価項目の変化（日本人・韓国人併合 ITT 解析）

	投与前	投与12週間後	投与前後の差	プラセボとの比較	
				プラセボとの差 ^{a)}	p値 ^{b)}
1週間当たりの尿失禁回数（回）					
プラセボ群（n=122）	19.0±15.5	11.4±16.4	-40.9±62.2% ^{注)}	-17.7±6.0%	0.0031
トルテロジン群（n=239）	20.3±20.6	9.1±16.9	-58.7±58.3% ^{注)}		
1日排尿回数（回）					
プラセボ群（n=122）	11.1±3.0	9.6±3.0	-1.5±2.5	-0.86±0.28	0.0026
トルテロジン群（n=239）	11.7±3.6	9.4±3.3	-2.3±2.5		
1回自排尿量（mL） ^{c)}					
プラセボ群（n=122）	130.7±35.3	145.8±51.1	15.2±35.9	11.8±4.9	0.0153
トルテロジン群（n=239）	125.8±38.1	152.7±59.6	26.9±47.5		

a) 最小二乗平均の差±SEM b) 分散分析 c) 少なくとも2日間の排尿記録に基づく 平均値±標準偏差

排尿記録評価項目の変化（日本人 ITT 解析）

	投与前	投与12週間後	投与前後の差	プラセボとの比較	
				プラセボとの差 ^{a)}	p値 ^{b)}
1週間当たりの尿失禁回数（回）					
プラセボ群（n=57）	18.9±15.4	12.5±18.8	-42.9±63.6% ^{注)}	-25.6±7.6%	0.0009
トルテロジン群（n=114）	19.3±20.2	8.1±19.1	-68.5±39.8% ^{注)}		
1日排尿回数（回）					
プラセボ群（n=57）	11.3±2.9	10.2±3.2	-1.1±2.6	-1.2±0.4	0.0020
トルテロジン群（n=114）	11.9±3.0	9.6±2.9	-2.4±2.4		
1回自排尿量（mL） ^{c)}					
プラセボ群（n=57）	125.8±34.0	132.6±47.4	6.8±29.6	12.4±5.4	0.0236
トルテロジン群（n=114）	129.7±38.0	148.9±48.9	19.2±31.4		

a) 最小二乗平均の差±SEM b) 分散分析 c) 少なくとも2日間の排尿記録に基づく 平均値±標準偏差

注) 投与前からの変化率

膀胱状態に対する患者の印象（日本人・韓国人併合 ITT 解析）

患者の印象	プラセボ群 (n=122)	徐放性製剤群 (n=239)
改善	72 (59.0)	171 (71.5)
不変	40 (32.8)	56 (23.4)
悪化	10 (8.2)	12 (5.0)

例数 (%)

膀胱状態に対する患者の印象
(6段階スケール)

1. まったく問題がない
2. ごくわずかな問題がある
3. わずかな問題がある
4. いくらか(中等度)問題がある
5. 大きな問題がある
6. いくつもの大きな問題がある

膀胱状態に対する患者の印象（日本人 ITT 解析）

患者の印象	プラセボ群 (n=57)	徐放性製剤群 (n=114)
改善	32 (56.1)	82 (71.9)
不変	16 (28.1)	23 (20.2)
悪化	9 (15.8)	9 (7.9)

例数 (%)

尿意切迫感に対する患者の印象（日本人・韓国人併合 ITT 解析）

患者の印象	プラセボ群 (n=122)	徐放性製剤群 (n=239)
改善	42 (34.4)	118 (49.4)
不変	72 (59.0)	107 (44.8)
悪化	8 (6.6)	14 (5.9)

例数 (%)

尿意切迫感に対する患者の印象
(3段階スケール)

1. いつも我慢することができなかった。
2. すぐにトイレに行けば、いつもトイレに着くまで我慢することができた(漏らすことなし)。
3. いつもトイレに行く前に、自分のしていた作業をやり終えることができた(漏らすことなし)。

尿意切迫感に対する患者の印象（日本人 ITT 解析）

患者の印象	プラセボ群 (n=57)	徐放性製剤群 (n=114)
改善	17 (29.8)	48 (42.1)
不変	36 (63.2)	60 (52.6)
悪化	4 (7.0)	6 (5.3)

例数 (%)

治療効果に対する患者の印象（日本人・韓国人併合 ITT 解析）

患者の印象	プラセボ群 (n=122)	徐放性製剤群 (n=239)
大変有益であった	31 (25.4)	101 (42.3)
少し有益であった	49 (40.2)	87 (36.4)
有益でなかった	38 (31.1)	46 (19.2)
欠測例	4 (3.3)	5 (2.1)
プラセボとの比較 「少し」+「大変」有益の割合の差 (%)		13.1
95%信頼区間		3.2, 23.0
p 値 ^{a)}		0.0072

a) χ^2 検定

例数 (%)

治療効果に対する患者の印象（日本人 ITT 解析）

患者の印象	プラセボ群 (n=57)	徐放性製剤群 (n=114)
大変有益であった	15 (26.3)	45 (39.5)
少し有益であった	25 (43.9)	45 (39.5)
有益でなかった	17 (29.8)	23 (20.2)
欠測例	0 (0.0)	1 (0.9)
プラセボとの比較 「少し」+「大変」有益の割合の差 (%)		8.8
95%信頼区間		-5.3, 22.8
p 値 ^{a)}		0.2053

a) χ^2 検定

例数 (%)

投与前から投与後の KHQ スコアの変化：日本人（ITT 解析）

KHQ の項目	プラセボ群 (n=57)	徐放性製剤群 (n=114)	プラセボとの比較	
			プラセボとの差 ^{a)}	p 値 ^{b)}
健康関連 QOL の領域				
排尿の問題の生活への影響	-17.0±26.8	-27.5±31.4	-9.4	0.0205
仕事・家事の制限	-11.7±21.1	-19.7±27.1	-6.7	0.0382
身体的活動の制限	-13.2±20.1	-19.9±29.7	-9.9	0.0048
社会的活動の制限	-7.2±20.5	-14.8±23.4	-7.6	0.0093
個人的な人間関係	0.8±18.8	-3.2±11.6	-4.6	0.0278
心の問題	-14.3±28.5	-19.2±27.1	-6.9	0.0697
睡眠・活力（エネルギー）	-8.8±24.4	-14.5±23.0	-7.1	0.0316
重症度（対処）の評価	-10.4±18.1	-15.9±19.4	-7.5	0.0053
全般的な健康状態に対する印象	0.0±17.7	-2.9±22.5	0.9	0.7737
症状の重症度	-6.7±14.7	-13.4±16.1	-7.5	0.0005

a) 最小二乗平均の差

平均値±標準偏差

b) 共分散分析（ANCOVA）

安全性

本剤投与により、日本人・韓国人併合 239 例中 112 例（46.9%）に副作用が認められ、その主なものは口内乾燥 78 件（32.6%）、便秘 17 件（7.1%）、腹痛、消化不良 各 9 件（3.8%）、頭痛 6 件（2.5%）、視力異常 5 件（2.1%）等であり、重篤な副作用は 1 例（肝炎／転帰：回復）に認められた。

また、本剤を投与された日本人 114 例中 63 例（55.3%）に副作用が認められた。最も多く認められた副作用は、口内乾燥 41 件（36.0%）であった。その他多く認められた副作用は、便秘 12 件（10.5%）、腹痛 5 件（4.4%）、消化不良 4 件（3.5%）、口渇 4 件（3.5%）、及び視力異常 4 件（3.5%）であり、重篤な副作用は認められなかった。

ii) 海外における第Ⅲ相二重盲検比較試験 (TOCR-007 試験) (欧米人) 外国人データ¹³⁾

過活動膀胱患者を対象に徐放性製剤 4 mg/日、非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg 1 日 2 回) 又はプラセボを 12 週間投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設、多国間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	過活動膀胱患者 ITT 解析 ^{a)} 集団：1,529 例 (徐放性製剤群：507 例、非徐放性製剤群：514 例、プラセボ群：508 例) 安全性評価集団：1,524 例 (徐放性製剤群：505 例、非徐放性製剤群：512 例、プラセボ群：507 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ 観察期間中、頻尿 (1 日排尿回数：8 回以上) 及び切迫性尿失禁 (尿失禁回数/週：少なくとも 5 回) を有する患者 ・ 過活動膀胱の症状を 6 ヶ月以上有する患者 ・ 排尿記録を正確に記入する能力を有する患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師により腹圧性尿失禁と診断された患者 ・ 試験組み入れ前の排尿記録で 1 回自排尿量 (平均) が 200 mL を超える患者又は 1 日尿量が 3000 mL を超える患者 ・ 顕著な肝又は腎機能障害を有する (血清中の AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP 又はクレアチニン値が正常値上限の 2 倍以上) 患者 ・ 観察期間中に急性尿路感染の症状が認められる患者 等
試験方法	徐放性製剤 4 mg/日、非徐放性製剤 4 mg/日 (2 mg 1 日 2 回) 又はプラセボを 12 週間経口投与した。
主要評価項目	排尿記録から求められたベースラインと 12 週間投与後の尿失禁回数/週の変化 (差)
副次評価項目	有効性：排尿記録の 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) におけるベースラインから 12 週間投与後の変化 安全性：有害事象、臨床検査値 等
解析方法	投与群、国及び国と投与群との交互作用を要因とした分散分析を用いた。Bonferroni 法を使って多重比較検定を実施した。

a) ITT (Intention to Treat) 解析：試験に組み入れられた患者のうち、少なくとも 1 回は被験薬を服用した症例における解析

<試験結果>

有効性

1 週間当たりの尿失禁回数は徐放性製剤群では 11.8 回 (p=0.0001 vs. プラセボ)、非徐放性製剤群では 10.6 回 (p=0.0005 vs. プラセボ) 減少し、プラセボ群の 6.9 回の減少に比し有意に減少した。また、徐放性製剤群において 1 日排尿回数は 1.8 回 (p=0.0047 vs. プラセボ) の減少、1 回自排尿量は 34.1 mL (p=0.0001 vs. プラセボ) の増加を示した (分散分析：p 値を Bonferroni 法により調整)。

膀胱状態に対する患者の印象において、改善を示した症例は徐放性製剤群では 57.6% であり、尿意切迫感に対する患者の印象において改善を示した症例は 38.9% であった。

また、治療効果に対する印象において、「大変有益」と回答した症例は、プラセボ群で 22.0% であったのに対し、徐放性製剤群では 41.2% であった。

排尿記録評価項目の変化 (ITT 解析)

	投与前	投与 12 週間後	投与前後の差	プラセボとの比較	
				プラセボとの差 ^{a)}	p 値 ^{b)}
1 週間当たりの尿失禁回数 (回)					
プラセボ群 (n=508) ^{d)}	23.3±20.7	16.4±20.1	-6.9±15.4	-4.8±1.0	0.0001
徐放性製剤群 (n=507)	22.1±22.3	10.4±17.4	-11.8±17.8		
非徐放性製剤群 (n=514)	23.2±22.5	12.6±19.2	-10.6±16.9		
1 日排尿回数 (回)					
プラセボ群 (n=508) ^{d)}	11.3±3.8	10.0±3.8	-1.2±2.9	-0.6±0.2	0.0047
徐放性製剤群 (n=507)	10.9±4.2	9.1±3.4	-1.8±3.4		
非徐放性製剤群 (n=514)	11.1±4.0	9.3±3.8	-1.7±3.3		
1 回自排尿量 (mL) ^{e)}					
プラセボ群 (n=508) ^{e)}	135.7±42.3	149.7±56.1	13.9±41.3	20.1±2.9	0.0001
徐放性製剤群 (n=507)	140.5±43.3	174.6±66.7	34.1±50.5		
非徐放性製剤群 (n=514)	137.0±40.5	166.1±62.3	29.1±47.0		

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均の差±SEM b) 分散分析：p 値を Bonferroni 法により調整 c) 少なくとも 2 日間の記録に基づく

d) 欠測例数 1 例 e) 欠測例数 2 例

膀胱状態に対する患者の印象 (ITT 解析)

患者の印象	プラセボ群 (n=508)	徐放性製剤群 (n=507) ^{a)}	非徐放性製剤群 (n=514)
改善	218 (42.9)	292 (57.6)	313 (60.9)
不変	225 (44.3)	177 (34.9)	158 (30.7)
悪化	65 (12.8)	37 (7.3)	43 (8.4)

a) 欠測例数 1 例

例数 (%)

膀胱状態に対する患者の印象
(6 段階スケール)

1. まったく問題がない
2. ごくわずかな問題がある
3. わずかな問題がある
4. いくらか (中等度) 問題がある
5. 大きな問題がある
6. いくつもの大きな問題がある

尿意切迫感に対する患者の印象 (ITT 解析)

患者の印象	プラセボ群 (n=508)	徐放性製剤群 (n=507) ^{a)}	非徐放性製剤群 (n=514)
改善	131 (25.8)	197 (38.9)	206 (40.1)
不変	326 (64.2)	279 (55.0)	279 (54.3)
悪化	51 (10.0)	30 (5.9)	29 (5.6)

a) 欠測例数 1 例

例数 (%)

尿意切迫感に対する患者の印象
(3 段階スケール)

1. いつも我慢することができなかった。
2. すぐにトイレに行けば、いつもトイレに着くまで我慢することができた (漏らすことなし)。
3. いつもトイレに行く前に、自分のしていた作業をやり終えることができた (漏らすことなし)。

治療効果に対する患者の印象 (ITT 解析)

患者の印象	プラセボ群 (n=508)	徐放性製剤群 (n=507)	非徐放性製剤群 (n=514)
大変有益であった	112 (22.0)	209 (41.2)	206 (40.1)
少し有益であった	140 (27.6)	151 (29.8)	162 (31.5)
有益でなかった	221 (43.5)	122 (24.1)	122 (23.7)
欠測例	35 (6.9)	25 (4.9)	24 (4.7)
プラセボとの比較			
「少し」+「大変」有益の割合の差 (%)		21.4	21.8
95% 信頼区間		15.5, 27.4	15.9, 27.7

例数 (%)

安全性

徐放性製剤 505 例中で認められた主な副作用は口内乾燥 115 件 (22.8%)、便秘 27 件 (5.3%)、頭痛 20 件 (4.0%)、眼球乾燥 14 件 (2.8%) 等であり、重篤な副作用は 2 例 (腸閉塞／転帰：回復、心悸亢進／転帰：回復) であった。

非徐放性製剤 512 例中で認められた主な副作用は、口内乾燥 152 件 (29.7%)、便秘 30 件 (5.9%)、頭痛 12 件 (2.3%)、眼球乾燥 10 件 (2.0%) 等であり、重篤な副作用は 2 例 (投薬過誤／転帰：回復、心房細動／転帰：回復) であった。

2) 安全性試験

①長期投与試験 (URO-026 試験) (日本人)^{19)、20)}

日本人及び韓国人における第Ⅲ相二重盲検比較試験 (URO-025 試験) を終了した尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を主訴とする日本人過活動膀胱患者を対象に、徐放性製剤 4 mg/日を 12 ヶ月間投与し、安全性及び有効性を検討した。また、King's 健康質問票 (KHQ) を用いて QOL を評価した。

試験デザイン	オープン、非対照、多施設共同
対象	過活動膀胱患者 ITT 解析 ^{a)} / 安全性評価集団 188 例
主な登録基準	・URO-025 試験において選択／除外基準を全て満たし、12 週間の投与終了例 ・排尿記録を正確に記載できる能力を有する患者 等
主な除外基準	・URO-025 試験において 12 週間の投与期間中に服薬遵守状況が不良であった患者 ・URO-025 試験より重篤な有害事象が継続して認められる患者 等
試験方法	徐放性製剤 4 mg/日を 12 ヶ月間経口投与した。
主要評価項目	12 ヶ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 ヶ月間投与における (本試験が 3 ヶ月投与の URO-025 試験より継続しているため) 臨床検査値の変化
副次評価項目	有効性：15 ヶ月間投与における尿失禁回数／週の変化率の平均、1 日排尿回数 (平均) の変化、QOL スコアの変化 等

a) ITT (Intention to Treat) 解析：試験に組み入れられた患者のうち、少なくとも 1 回は被験薬を服用した症例における解析

<試験結果>

安全性

188 例中 102 例 (54.3%) に副作用が認められ、その主なものは、口内乾燥 58 件 (30.9%)、便秘 11 件 (5.9%)、消化不良、排尿障害、頭痛各 5 件 (2.7%)、視力異常、眼球乾燥、味覚倒錯、傾眠、腹痛、口渇、TSH 上昇、貧血各 4 件 (2.1%) 等であった。口内乾燥のほか、抗ムスカリン作用に起因すると考えられる事象は日本人及び韓国人における第Ⅲ相二重盲検比較試験と同程度であり、長期投与によって発現頻度が増加する傾向は認められなかった。重篤な副作用は 1 例 (高血糖／転帰：回復) 認められた。

有効性

12 ヶ月の投与が完了した症例は 188 例中 145 例 (77.1%) であった。12 ヶ月間投与完了例における投与前に対する投与 12 ヶ月後の 1 週間当たりの尿失禁回数の変化率は -77.2%、1 日排尿回数は 2.6 回の減少、1 回自排尿量は 22.8 mL の増加がそれぞれ認められ、有効性は本試験期間を通して維持された。

また、投与 12 ヶ月目に KHQ により患者の健康関連 QOL 及び症状の重症度を評価したところ、「心の問題」と「全般的な健康状態に対する印象」を含め、すべての領域（健康関連 QOL の 9 領域及び症状の重症度）で投与前に対し改善が認められた。

排尿記録評価項目の変化（投与完了症例：n=145）（ITT解析）

	投与前 ^{a)}	投与12ヵ月後 ^{b)}	投与前後の差
1週間当たりの尿失禁回数（回）	19.5±18.1	5.9±16.3	-77.2±36.0%*
1日排尿回数（回）	11.9±3.1	9.3±3.0	-2.6±2.6
1回自排尿量（mL） ^{c)}	124.9±35.2	147.6±51.7	22.8±36.5

* 投与前からの変化率

平均値±標準偏差

a) 二重盲検比較試験の投与開始日のデータを投与前値とする b) 欠測例数1例 c) 少なくとも2日間の記録に基づく

投与前から投与後のKHQスコアの変化（投与完了症例：n=145）（ITT解析）

KHQの項目	投与前からの平均変動 ^{a)}
健康関連QOLの領域	
排尿の問題の生活への影響	-31.3±31.3
仕事・家事の制限	-20.7±24.6
身体的活動の制限	-22.7±24.6
社会的活動の制限	-15.3±21.7
個人的な人間関係 ^{b)}	-4.3±14.7
心の問題	-24.2±28.1
睡眠・活力（エネルギー）	-16.2±22.6
重症度（対処）の評価	-18.9±20.8
全般的な健康状態に対する印象	-5.0±23.8
症状の重症度	-15.6±13.7

a) 二重盲検比較試験の投与開始日のデータを投与前値とする b) 欠測例数31例

平均変動±標準偏差

②海外における長期投与試験（TOCR-007B 試験）（欧米人）外国人データ²⁵⁾

海外における第Ⅲ相二重盲検比較試験を完了した過活動膀胱患者を対象に、徐放性製剤 4 mg/日を 12 ヶ月間投与する長期投与試験を行った。

試験デザイン	オープン、非対照、多施設、多国間、非無作為化
対象	過活動膀胱患者 ITT 解析 ^{a)} 集団：1,077 例 安全性評価集団 ^{b)} ：1,075 例
主な登録基準	・ TOCR-007 試験への組み入れ前にプロトコール記載のすべて適格性基準を満たし、同試験における 12 週間投与（二重盲検）を完了した患者 ・ 排尿記録を正確に記入する能力、またその意志を有する患者 等
主な除外基準	・ TOCR-007 試験の 12 週間投与（二重盲検）において服薬遵守が不良であった患者 ・ TOCR-007 試験で発現した重篤な有害事象が未だ回復していない患者 等
試験方法	徐放性製剤 4 mg/日を 12 ヶ月間経口投与した。
主要評価項目	12 ヶ月の投与期間における有害事象の発現及び治験中止例、並びに 15 ヶ月間投与（TOCR-007 試験が 3 ヶ月間二重盲検投与期間＋本試験の 12 ヶ月間オープンラベル投与期間）における臨床検査値の変動
副次評価項目	有効性：投与開始後 3 ヶ月及び 12 ヶ月までの尿失禁回数／週の変化、1 日排尿回数の変化、1 回自排尿量の変化 等

a) ITT (Intention to Treat) 解析：試験に組み入れられた症例全例における解析

b) 安全性評価集団：試験に組み入れられた患者のうち、少なくとも 1 回は被験薬を服用した症例

<試験結果>

安全性

1,075 例中 269 例 (25.0%) に副作用が認められ、その主なものは、口内乾燥 167 件 (15.5%)、便秘 39 件 (3.6%) 等であった。先行した海外第Ⅲ相二重盲検比較試験の投与 3 ヶ月間における副作用の頻度と比較すると、投与期間の長期化に伴って副作用発現率が増加する傾向は認められなかった。重篤な副作用は 3 例 4 件（尿閉及び多発性硬化症悪化／転帰：回復、尿閉／転帰：未回復、投薬過誤／転帰：回復）認められた。

有効性

12 ヶ月の投与が完了した症例は 1,077 例中 759 例 (70.5%) であった。12 ヶ月間投与完了例における投与前に対する投与 12 ヶ月後の変化において、1 週間当たりの尿失禁回数は 12.5 回の減少、1 日排尿回数は 2.3 回の減少、1 回自排尿量は 43.2 mL の増加を示し、効果は本試験期間を通して維持された。

排尿記録評価項目の変化（投与完了症例：n=759）（ITT解析）

	投与前 ^{a)}	投与12ヵ月目	投与前後の差
1週間当たりの尿失禁回数（回）	21.6±19.7	9.1±16.3	-12.5±20.0
1日排尿回数（回）	10.9±3.7	8.6±3.3	-2.3±3.4
1回自排尿量（mL） ^{b) c)}	137.7±42.8	180.9±72.9	43.2±60.4

a) 二重盲検比較試験の投与開始日のデータを投与前値とする

平均値±標準偏差

b) 少なくとも2日間の記録に基づく

c) 欠測例数1例

(5) 患者・病態別試験

高齢者・非高齢者における試験（欧米人）外国人データ²⁶⁾

高齢者 437 例及び非高齢者 578 例の過活動膀胱患者を対象に徐放性製剤 4 mg/日又はプラセボに無作為に割り付け、12 週間経口投与を行い、有効性及び安全性を検討した。

徐放性製剤の 12 週間投与により、1 週間当たりの尿失禁回数は高齢者で 11.5 回減少、非高齢者では 12 回減少し、両群間において有意差は認められなかった。高齢者においては、214 例中 116 例（54.2%）に有害事象が認められ、その主なものは口内乾燥 52 例（24.3%）、便秘 13 例（6.1%）、頭痛、尿路感染症 各 8 例（3.7%）等であった。非高齢者では、291 例中 147 例（50.7%）に認められ、その主なものは、口内乾燥 66 例（22.7%）、頭痛 24 例（8.3%）、便秘 17 例（5.9%）、消化不良 10 例（3.4%）等であった。頭痛は高齢者に比べ非高齢者で有意に発現率が高かった（ $p=0.04$ ：分散分析）が、その他のすべての有害事象発現率に差は認められなかった。徐放性製剤 4 mg の 1 日 1 回投与は年齢にかかわらず有効、安全で忍容性に優れていた。

排尿記録評価項目の変化（ITT解析^{注)}）

	高齢者（65歳以上）			非高齢者（65歳未満）		
	徐放性製剤群 (n=214)	プラセボ群 (n=223)	p値 ^{a)}	徐放性製剤群 (n=292)	プラセボ群 (n=284)	p値 ^{a)}
1週間当たりの尿失禁回数（回）	-11.5±18.2	-6.3±15.0	0.001	-12.0±17.6	-7.4±15.6	<0.001
1日排尿回数（回）	-1.4±3.7	-0.9±2.6	0.092	-2.0±3.1	-1.4±3.1	0.026
1回自排尿量（mL）	33±47	16±41	<0.001	35±53	13±41	<0.001

a) vs. プラセボ、分散分析（ANOVA）

平均値±標準偏差

注) ITT（Intention to Treat）解析：試験に組み入れられた患者のうち、少なくとも 1 回は被験薬を服用した症例における解析

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査

本剤の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的として、使用成績調査を実施した。また、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）についても、安全性及び有効性を検討した。さらに、承認審査時に製造販売後調査で検討することとされた心疾患を有する患者の安全性も検討した。

安全性

安全性解析対象例 9321 例中、副作用発現症例は 984 例（10.6%）1105 件であった。その主なものは、口渇 344 件（3.7%）、便秘 194 件（2.1%）、排尿困難 166 件（1.8%）、尿閉 72 件（0.8%）及び口内乾燥 69 件（0.7%）であった。重篤な副作用は 12 例 12 件に認められた。

開始用量が 4 mg/日の症例は 7506 例（80.5%）であり、そのうち 4 mg/日を継続した症例は 4160 例（44.6%）、投与中止例は 3201 例（34.3%）、2 mg/日に減量後継続した症例は 88 例（0.9%）、2 mg/日に減量後、中止した症例は 45 例（0.5%）であった。開始用量が 2 mg/日の症例は 1813 例（19.5%）であり、そのうち 2 mg/日を継続した症例は 732 例（7.9%）、投与中止例は 735 例（7.9%）、4 mg/日に増量後継続した症例は 186 例（2.0%）、4 mg/日に増量後、中止した症例は 134 例（1.4%）であった。

また、開始用量が 4 mg/日及び 2 mg/日の患者における副作用発現症例は、それぞれ 733 例（9.8%）及び 251 例（13.8%）であり、2 mg/日における発現率が有意に高かった。

有効性

有効性解析対象症例 8103 例における有効率は 6760 例（83.4%）であった（担当医師により臨床効果について「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 区分で評価され、「有効」と評価された症例の割合）。

また、観察期間終了日以降の最初の来院時に、担当医師が本剤による治療に対する満足度を患者に確認し、「満足」、「不満」、「どちらともいえない」の 3 区分で評価した結果、「満足」と評価した割合（満足率）は、7858 例中 5736 例（73.0%）であった。

特別な背景を有する患者

小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者において、特徴的な副作用が発現する傾向は認められず、有効性においても特段の問題はなかった。

また、心疾患を有する患者 453 例中、副作用発現症例は 58 例（12.8%）であり、心疾患がない患者の発現率 926 例（10.4%）との間に有意差は認められなかった。主な副作用は口渇 22 件、便秘 11 件、排尿困難 9 件、尿閉 6 件、浮動性めまい、回転性めまい、口内乾燥及び頻尿各 2 件であり、特徴的な副作用が発現する傾向は認められなかった。重篤な副作用は浮動性めまい 1 件であった。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

②特定使用成績調査

本剤の使用実態下における長期使用時（52週）の安全性及び有効性を調査することを目的として、使用成績調査において観察期間を満了し、かつ観察期間終了日以降の最初の来院時点で本剤の服用が確認され、処方継続が予定される症例に特定使用成績調査を実施した。

安全性

安全性解析対象 342 例中、副作用発現症例は 24 例（7.0%）であった。その主なものは、排尿困難 7 件（2.0%）、便秘及び口渇各 6 件（1.8%）、尿閉及び残尿量増加各 3 件（0.9%）であった。重篤な副作用は 1 件（死亡）認められたが、本剤との関連性は特定できなかった。

投与開始 100 日以内に発現した副作用は、口渇 6 件、排尿困難 4 件、便秘 2 件、浮動性めまい及び尿閉各 1 件であり、投与開始 100 日を超えて発現した副作用は、便秘 4 件、排尿困難及び残尿量増加各 3 件、尿閉 2 件、緑内障及び腹部不快感各 1 件であった。便秘、尿閉及び排尿困難については、発現時期に特別な傾向は認められず、緑内障、腹部不快感及び残尿量増加はいずれも投与開始 100 日を超えて発現していた。

有効性

有効性解析対象症例 326 例における有効率は 299 例（91.7%）であった（使用成績調査と同一の基準により有効率を算出）。

また、使用成績調査と同一の基準により患者満足度を算出した結果、満足率は長期投与終了時点で 268/312 例（85.9%）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

VI. 薬効薬理に関する項目

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、オキシブチニン塩酸塩

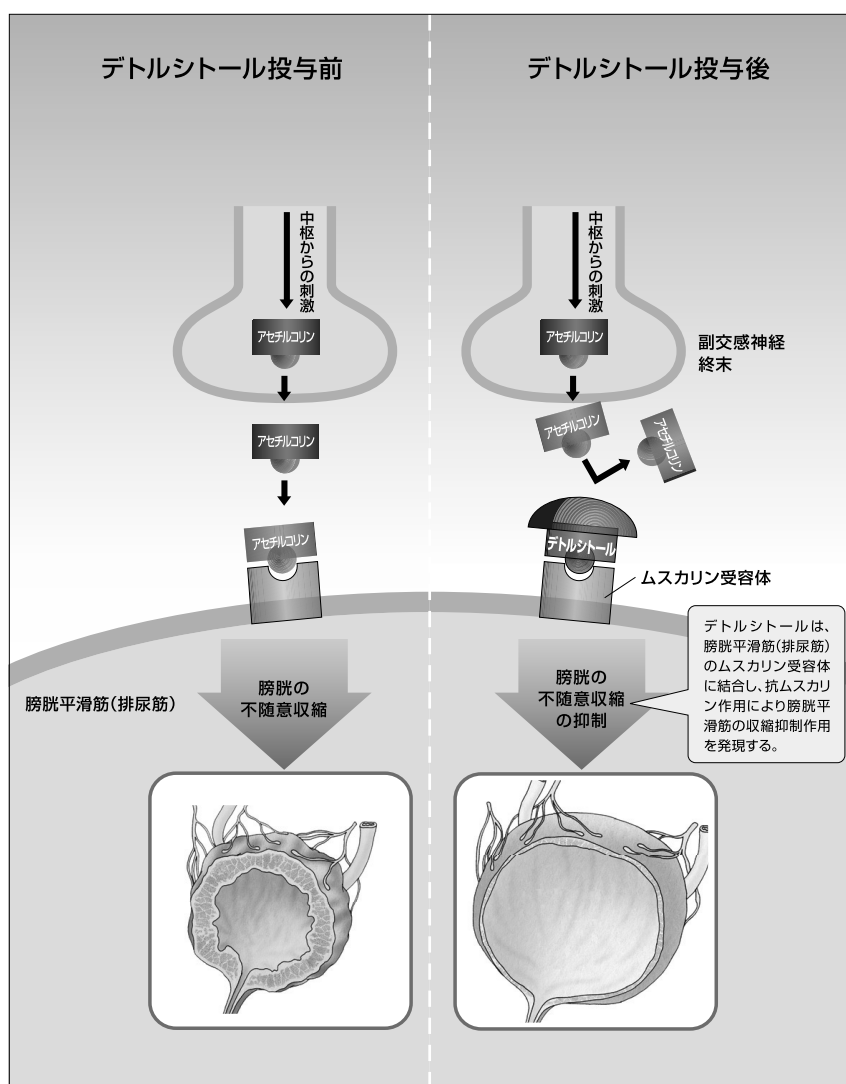
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

過活動膀胱の治療においては、ムスカリン受容体機能の亢進により出現する排尿筋の不随意収縮を抑制するためにこれらの受容体に対する拮抗薬が有効と考えられている。

トルテロジン及び活性代謝物 DD01（トルテロジンとほぼ同程度の抗ムスカリン作用を有するトルテロジン水酸化代謝物）は、排尿筋のムスカリン受容体に結合し、抗ムスカリン作用により排尿筋の収縮抑制作用を発現する。

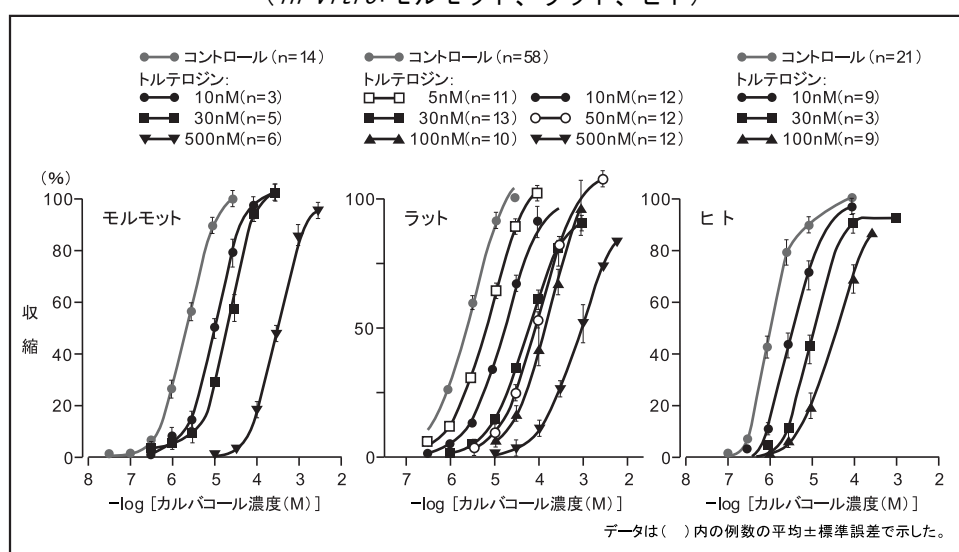


1) ムスカリン受容体に対する作用

①カルバコール誘発膀胱平滑筋収縮の濃度-反応曲線の解析 (*in vitro*)^{27) ~30)}

モルモット、ラット及びヒトの摘出膀胱平滑筋^{※1}を用いて、カルバコール誘発収縮に対するトルテロジン及びDD01の影響を検討し、その結果得られた濃度-反応曲線を解析した。トルテロジン及びDD01はモルモット、ラット及びヒトの摘出膀胱平滑筋におけるカルバコール誘発収縮の濃度-反応曲線を最大収縮に影響を与えることなく右に平行移動させ、ムスカリン受容体において競合的に拮抗すると考えられた。拮抗薬と受容体との解離定数 K_B 値^{※2}はトルテロジンで2.0~4.0 nM、DD01で0.84~3.1 nMであり、動物種間で同程度であった。

摘出膀胱平滑筋におけるカルバコール誘発収縮に対する作用
(*in vitro*:モルモット、ラット、ヒト)



摘出膀胱平滑筋におけるムスカリン作用活性

薬物	モルモット膀胱 K_B 値 (nM)	ラット膀胱 K_B 値 (nM)	ヒト膀胱 K_B 値 (nM)
トルテロジン	3.0 ± 0.2 (n=15)	2.0 ± 0.10 (n=12)	4.0 ± 0.5 (n=16)
DD01	0.84 ± 0.09 (n=20)	1.0 ± 0.15 (n=12)	3.1 ± 0.5 (n=10)

データはn例の平均値±標準誤差

※1: ヒト摘出膀胱平滑筋: 悪性腫瘍のために膀胱摘出手術を受けた患者より採取

※2: K_B : 濃度-反応曲線の解析から求めた薬物-受容体複合体の解離定数で、親和性と効力の指標

②ヒト摘出膀胱平滑筋のカルバコール誘発収縮に対する作用 (*in vitro*)³¹⁾

ヒト摘出膀胱平滑筋^{※1}を用い、カルバコール誘発収縮に対するトルテロジン及びその他の抗ムスカリン薬の影響を検討した。

用いたすべての被検薬の Schild プロットから得られた直線の傾きは 1 前後であったことから、ヒト膀胱平滑筋においてこれらの薬物はムスカリン受容体の競合的拮抗薬であり、 pA_2 ^{※2}に基づいた効力は強い順に、アトロピン＝トルテロジン＝4-DAMP＝オキシブチニン＞プロピペリン＝ピレンゼピン＞メソクトラミンであった。

ヒト摘出膀胱平滑筋のカルバコール誘発収縮に対する抗ムスカリン作用

薬物	pA_2	傾き
トルテロジン	9.04±0.10	0.97±0.04
オキシブチニン	8.63±0.11	0.97±0.04
プロピペリン	7.94±0.06	1.01±0.05
アトロピン (non-selective)	9.06±0.09	0.93±0.04
ピレンゼピン (M_1 selective)	7.82±0.31	0.94±0.18
メソクトラミン (M_2 selective)	7.14±0.35	0.90±0.18
4-DAMP ^{a)} (M_3 selective)	8.93±0.19	1.03±0.11

a) 4-DAMP : 4-diphenyl-acetoxy-n-Methylpiperidine

データは20例の平均値±標準誤差

※1 : ヒト摘出膀胱平滑筋 : 悪性腫瘍のために膀胱摘出手術を受けた患者より採取

※2 : pA_2 : 活性薬単独の濃度反応曲線を 2 倍だけ高用量側に平行移動させるのに必要な競合的拮抗薬のモル濃度の negative logarithm (pA_2 が大きいほど拮抗作用が強い)

2) ムスカリン受容体に対する親和性

①組織別のムスカリン受容体に対する親和性 (*in vitro*)^{27)、28)}

トルテロジン、DD01 及びオキシブチニンについて、モルモットの膀胱、耳下腺のホモジネートを用いて、各組織のムスカリン受容体に対する親和性を放射性リガンド ³H-QNB を加えた後、放射活性を測定することにより検討した。

トルテロジン及び DD01 の耳下腺のムスカリン受容体に対する親和性は膀胱に比べやや低い傾向にあり、膀胱ムスカリン受容体に対する Ki 値^{※1}は 2.7 nM 及び 2.9 nM とほぼ同程度の親和性を示した。

各種組織におけるムスカリン受容体に対する親和性

薬物	膀胱Ki値 (nM)	耳下腺Ki値 (nM)
トルテロジン	2.7±0.2 (n=6)	4.8±0.3 (n=5)
オキシブチニン	4.0±0.4 (n=6)	0.62±0.05 (n=6)
DD01	2.9±0.3 (n=8)	5.2±0.3 (n=7)

データはn例の平均値±標準誤差

②ムスカリン受容体サブタイプに対する親和性 (*in vitro*)^{27)、28)}

トルテロジン、DD01 及びオキシブチニンについて、ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M₁~M₅) を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞のホモジネートに放射性リガンド ³H-QNB とトルテロジン、DD01 又はオキシブチニンを加えた後、放射活性を測定することにより、各受容体サブタイプに対する親和性を検討した。

ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する Ki 値はトルテロジンで 3.0~5.0 nM、DD01 で 2.0~2.9 nM とほぼ同程度の親和性を示し、ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性は認められなかった。

CHO細胞に発現させたヒトムスカリン受容体サブタイプに対する親和性

薬物	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
	Ki値 (nM)	Ki値 (nM)	Ki値 (nM)	Ki値 (nM)	Ki値 (nM)
トルテロジン	3.0±0.2	3.8±0.7	3.4±0.8	5.0±0.8	3.4±0.8
DD01	2.3±0.2	2.0±0.5	2.5±0.5	2.8±0.2	2.9±0.4
オキシブチニン	2.4±0.2	6.7±0.9	0.67±0.05	2.0±0.5	11±1.5

データは5~6例の平均値±標準誤差

※1: Ki: 放射性リガンド結合試験で測定した薬物-受容体複合体の解離定数

3) その他の受容体に対する作用

効力を指標とした検討 (*in vitro*)³²⁾

トルテロジン及び DD01 の各受容体に対する親和性について、ラット門脈のノルアドレナリン誘発収縮 (α 受容体)、モルモット回腸のヒスタミン誘発収縮 (ヒスタミン受容体)、モルモット膀胱の塩化カリウム誘発収縮 (カルシウムチャネル) に対する IC_{50} 値とモルモット膀胱のカルバコール誘発収縮 (ムスカリン受容体) に対する IC_{50} 値を比較検討した。ムスカリン受容体を介した膀胱平滑筋収縮に対するトルテロジンの IC_{50} 値は 14 nM であったが、 α 受容体を介した門脈収縮、ヒスタミン受容体を介した回腸収縮、又は、カルシウム流入による膀胱収縮に対する IC_{50} 値はそれぞれ、2,800 nM、380 nM、又は、6,500 nM と、抗ムスカリン作用と比較して高濃度でのみ認められた。DD01 のこれらの受容体に対する作用はトルテロジンより弱かった。

トルテロジン及びDD01の各種受容体、チャネルに対する抑制作用 (*in vitro*)

	IC_{50} 値 (nM)	
	トルテロジン	DD01
ムスカリン受容体：モルモット膀胱におけるカルバコール誘発収縮	14±0.4	5.7±0.9
α -アドレナリン受容体：ラット門脈におけるノルアドレナリン誘発収縮	2,800±220	100,000±12,000
ヒスタミン受容体：モルモット回腸におけるヒスタミン誘発収縮	380±61	6,100±960
カルシウムチャネル：モルモット膀胱における塩化カリウム誘発収縮	6,500±530	39,000±3,000

データは5例の平均値±標準誤差

カルバコール、ノルアドレナリン、ヒスタミン、塩化カリウムは標本をそれぞれ70～80%、60%、80%、95%収縮させる濃度を用いた。

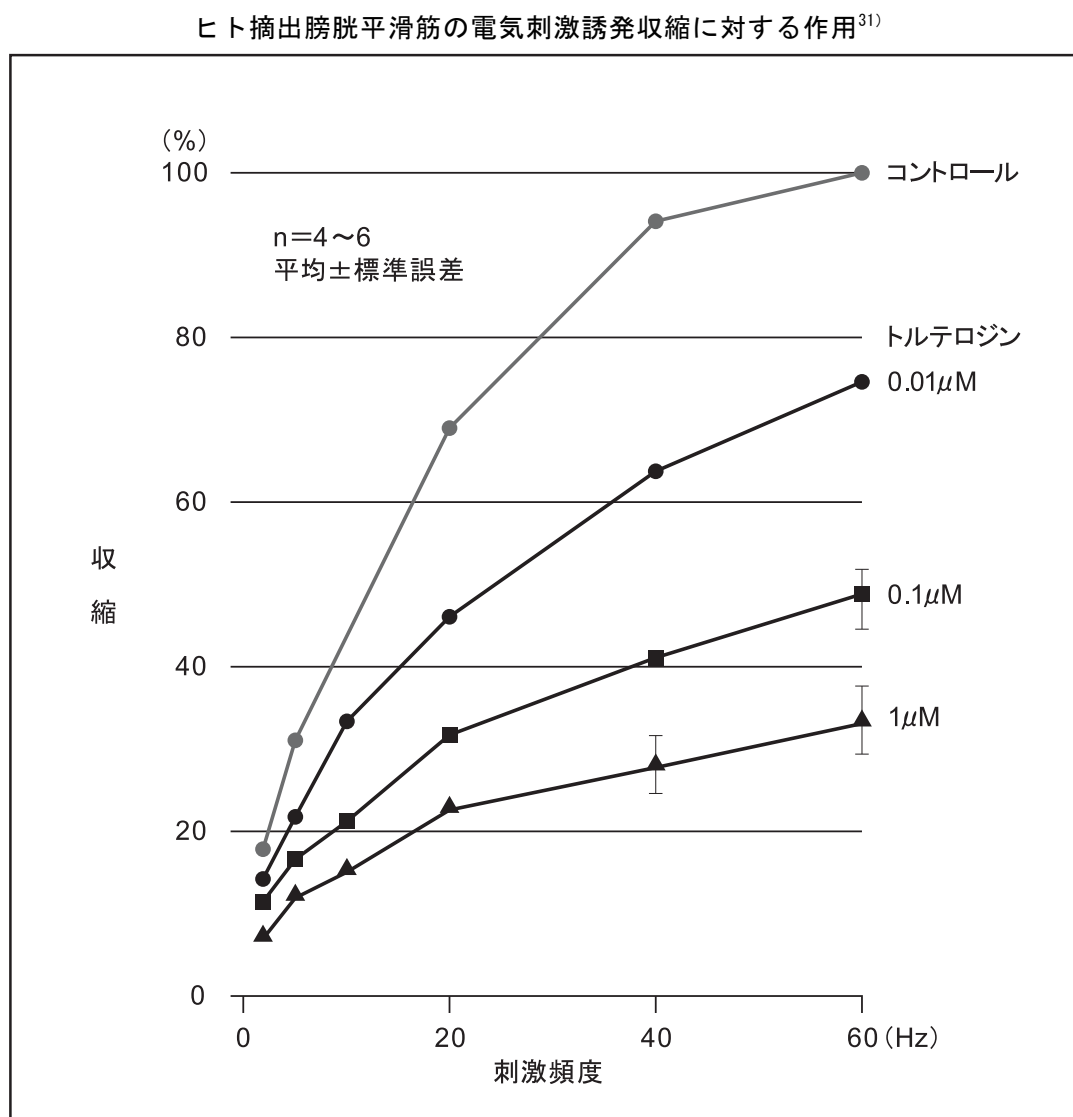
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 膀胱収縮抑制作用

ヒト摘出膀胱平滑筋の電気刺激誘発収縮に対する作用 (*in vitro*)³¹⁾

ヒト摘出膀胱平滑筋*を用い、電気刺激 (2~60 Hz) で誘発される収縮に対するトルテロジン及び DD01 の影響を検討した。

トルテロジン及び DD01 はヒト摘出膀胱平滑筋において、電気刺激誘発収縮を濃度依存的に抑制し、DD01 の抑制作用はトルテロジンと同程度であった。



※ヒト摘出膀胱平滑筋：悪性腫瘍のために膀胱摘出手術を受けた患者より採取

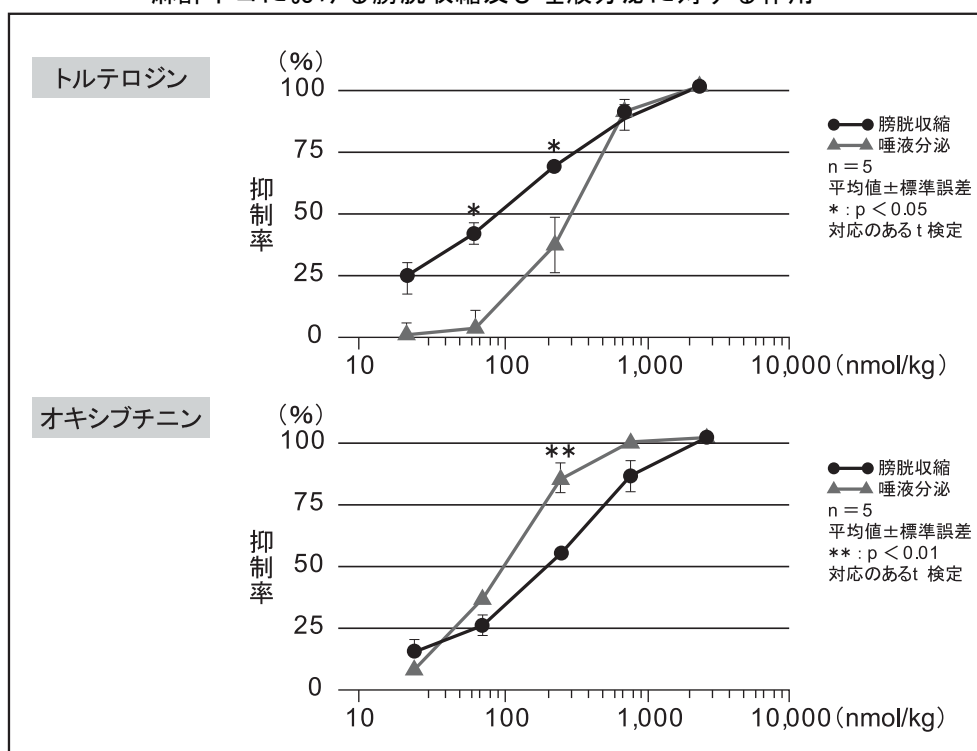
2) 唾液分泌に対する作用－膀胱収縮抑制作用との比較－（参考：ネコ）²⁷⁾、²⁸⁾

膀胱収縮と唾液分泌に対する影響について麻酔ネコを用いて同時に観察し、抑制作用を示す用量を比較することにより、*in vivo*におけるトルテロジン及びDD01の作用の組織選択性を検討した。ネコ各5匹をペントバルビタールで麻酔し、舌索副交感神経終末に電気刺激（6 V、5 Hz、2 ミリ秒）を与え、下顎腺管に挿入したカニューレより2分間分泌された唾液量を測定した。

また、同時にアセチルコリン誘発膀胱収縮も測定した。被験薬（トルテロジン、DD01及びオキシブチニン）は1 mL/kg/分で累積静脈内投与した。

トルテロジン及びDD01は静脈内投与により、アセチルコリン誘発膀胱収縮及び電気刺激による唾液分泌を用量依存的に抑制した。しかし、唾液分泌作用に比べ、より低用量から膀胱収縮抑制作用が認められた。

麻酔ネコにおける膀胱収縮及び唾液分泌に対する作用²⁷⁾



薬物	膀胱ID ₅₀ 値 (nmol/kg)	唾液ID ₅₀ 値 (nmol/kg)
トルテロジン	101 ± 8*	257 ± 44
DD01	15 ± 4**	40 ± 2
オキシブチニン	200 ± 23**	104 ± 12

データは5例の平均値±標準誤差

* : p < 0.05、** : p < 0.01 : 膀胱収縮と流涎について測定したID₅₀値間の有意差 (対応のあるt検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³³⁾

日本人健康成人男女 36 例にトルテロジン酒石酸塩 2、4 及び 6 mg を単回経口投与し、トルテロジン、DD01 の薬物動態を検討した。単回投与後のトルテロジンの C_{max} の平均値はそれぞれ 0.73 ± 1.30 、 1.16 ± 0.73 、及び 1.88 ± 0.90 $\mu\text{g/L}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 13.6 ± 28.7 、 15.9 ± 12.8 及び 29.5 ± 16.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ であり、DD01 の C_{max} の平均値はそれぞれ 0.57 ± 0.22 、 1.57 ± 0.49 及び 2.59 ± 1.02 $\mu\text{g/L}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 10.3 ± 2.50 、 20.6 ± 7.47 及び 36.6 ± 7.31 $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ であり、投与量に伴って増加した。

トルテロジンの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{P0} (L/h)
2 mg	0.73 ± 1.30	13.6 ± 28.7	4.7 ± 1.5	9.67 ± 5.50	309 ± 178
4 mg	1.16 ± 0.73	15.9 ± 12.8	3.8 ± 1.5	8.91 ± 4.28	287 ± 193
6 mg	1.88 ± 0.90	29.5 ± 16.2	5.0 ± 2.0	11.9 ± 12.3	194 ± 136

各群n=12、平均値±標準偏差

DD01の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
2 mg	0.57 ± 0.22	10.3 ± 2.50	4.7 ± 2.0	11.4 ± 3.65
4 mg	1.57 ± 0.49	20.6 ± 7.47	4.1 ± 1.2	9.48 ± 3.85
6 mg	2.59 ± 1.02	36.6 ± 7.31	5.4 ± 2.2	8.96 ± 2.29

各群n=12、平均値±標準偏差

C_{max} : 薬物の最高血清中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 投与後 ∞ 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 薬物の血清中における半減期、 CL_{P0} : 経口クリアランス

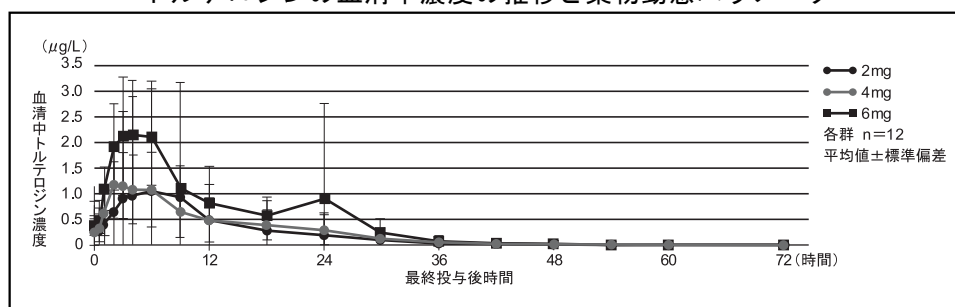
【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

2) 反復投与³³⁾

日本人健康成人男女 36 例にトルテロジン酒石酸塩 2、4 及び 6 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後のトルテロジン、DD01 の薬物動態を検討した。反復投与後のトルテロジンの C_{max} の平均値はそれぞれ 1.12 ± 2.20 、 1.30 ± 0.72 及び $2.87 \pm 1.58 \mu\text{g/L}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 13.0 ± 28.6 、 14.8 ± 10.2 及び $26.7 \pm 10.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ であり、DD01 の C_{max} の平均値はそれぞれ 0.76 ± 0.35 、 1.68 ± 0.64 及び $3.34 \pm 1.31 \mu\text{g/L}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 8.77 ± 3.45 、 19.2 ± 5.98 及び $34.8 \pm 5.81 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ であり、投与量に伴って増加した。トルテロジン、DD01 の C_{max} 、AUC は単回投与後とほぼ同様であった。

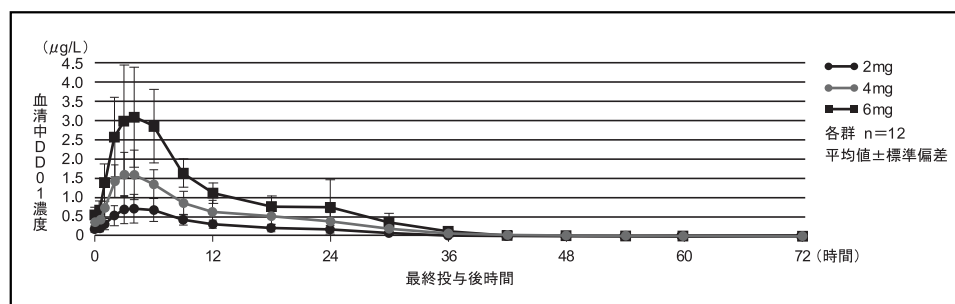
トルテロジンの血清中濃度の推移と薬物動態パラメータ



投与量	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{P0} (L/h)
2 mg (n=12)	1.12 ± 2.20	13.0 ± 28.6	5.4 ± 2.3	10.9 ± 9.07	450 ± 399
4 mg (n=12)	1.30 ± 0.72	14.8 ± 10.2	4.0 ± 1.8	11.3 ± 5.41	265 ± 146
6 mg (n=12)	2.87 ± 1.58	26.7 ± 10.6	6.0 ± 5.9	10.1 ± 3.27	186 ± 104

平均値±標準偏差

DD01 の血清中濃度の推移と薬物動態パラメータ



投与量	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
2 mg (n=12)	0.76 ± 0.35	8.77 ± 3.45	5.2 ± 1.6	12.1 ± 4.61
4 mg (n=12)	1.68 ± 0.64	19.2 ± 5.98	4.4 ± 1.5	8.53 ± 2.58
6 mg (n=12)	3.34 ± 1.31	34.8 ± 5.81	6.2 ± 5.7	7.20 ± 2.45

平均値±標準偏差

C_{max} : 薬物の最高血清中濃度、 AUC_{0-24} : 投与後24時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 薬物の血清中における半減期、 CL_{P0} : 経口クリアランス

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

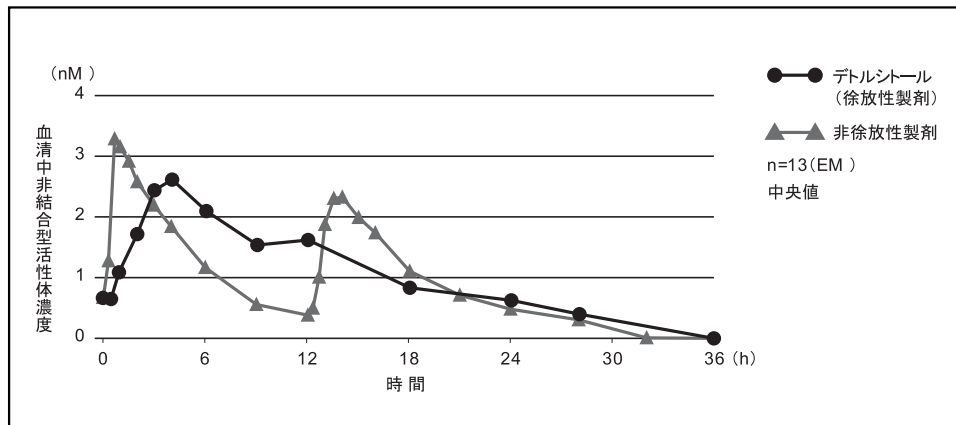
過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

3) 徐放性製剤と非徐放性製剤の比較 (外国人データ) ^{21), 34)}

健康成人男女 17 例 (EM^{※1}13 例, PM^{※2}4 例) においてトルテロジン酒石酸塩 4 mg を徐放性製剤として 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、また、トルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤^{※3}として 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、それぞれの定常状態における薬物動態の比較を行った。

トルテロジン酒石酸塩 4 mg を徐放性製剤として 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したとき、トルテロジン及び DD01 における投与開始 4、5、6 日目の投与直前値の中央値はほぼ一定の値を示したことから、6 日目において定常状態に達していることが確認された。定常状態において、徐放性製剤投与時の非結合型活性体^{※4}の C_{max} 及び C_{min} の非徐放性製剤投与時に対する幾何平均値の比はそれぞれ 0.74、1.35 であった。また、AUC₀₋₂₄ は徐放性製剤と非徐放性製剤で同等であり、幾何平均値の比は 0.97 であった。

健康成人における徐放性製剤 4 mg 1 日 1 回、非徐放性製剤 2 mg 1 日 2 回 6 日間反復経口投与後の非結合型活性体の血清中濃度推移と薬物動態パラメータ



投与量	C _{max} (nM)	AUC _{0-∞} (nM・h)	C _{min} (nM)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
徐放性製剤 4 mg を 1 日 1 回反復投与 (n=13)	2.6 ± 0.80	32.5 ± 11.7	0.60 ± 0.40	4 ^{\$} [2-6]	9.5 ± 4.0
非徐放性製剤 2 mg を 1 日 2 回反復投与 (n=13)	3.6 ± 1.0	33.7 ± 13.1	0.40 ± 0.40	—	5.1 ± 2.3

—: 算出せず

平均値 ± 標準偏差, \$: 中央値 [最小値 - 最大値]

C_{max}: 薬物の最高血清中濃度、AUC_{0-∞}: 投与後∞時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、
C_{min}: 反復投与後の血清中濃度トラフ値、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 薬物の血清中における半減期

- ※1: EM (extensive metabolizer) : CYP2D6 活性が正常な者
- ※2: PM (poor metabolizer) : CYP2D6 活性が欠損又は低い者
- ※3: 本剤承認の際、国内外におけるトルテロジン非徐放性製剤による試験も評価された。
- ※4: トルテロジン及び DD01 の両者を指す。

4) 性差 (外国人データ) ³⁵⁾

トルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤^{*}として空腹時単回経口投与した3試験から得られたデータを用いて、健康成人男女 67 例 (男性 30 例、女性 37 例) のトルテロジン及び DD01 の薬物動態を比較検討した。

トルテロジンの AUC_{0-∞} は男性 6.7 μg・h/L、女性 7.8 μg・h/L、C_{max} は男性 1.6 μg/L、女性 2.2 μg/L、DD01 の AUC は男性 10 μg・h/L、女性 11 μg・h/L、C_{max} は男性 2.2 μg/L、女性 2.5 μg/L であり、男女間で大きな差は認められなかった。

健康成人男女における非徐放性製剤 2 mg 単回経口投与時のトルテロジン及び DD01 の薬物動態パラメータ

		C _{max} (μg/L)	AUC _{0-∞} (μg・h/L)	t _{max} [§] (h)	t _{1/2} (h)	CL _{P0} (L/h)
トルテロジン	男性 (n=30)	1.6±1.3	6.7±8.0	1.0	2.4±0.6	402±352
	女性 (n=37)	2.2±2.1	7.8±7.4	1.0	2.4±0.7	310±216
DD01	男性 (n=30)	2.2±0.74	10±3.2	1.0	3.3±0.8	
	女性 (n=37)	2.5±0.94	11±3.2	1.0	3.0±0.7	

平均値±標準偏差、§：中央値

C_{max}：薬物の最高血清中濃度、AUC_{0-∞}：投与後∞時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：薬物の血清中における半減期、CL_{P0}：経口クリアランス

※：本剤承認の際、国内及び外国での非徐放性製剤による試験成績も評価された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事による影響 (外国人データ) ^{14)、36)}

健康成人男女 16 例 (全例 EM^{*}) にトルテロジン酒石酸塩 8 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、トルテロジン及び DD01 の薬物動態を検討した。

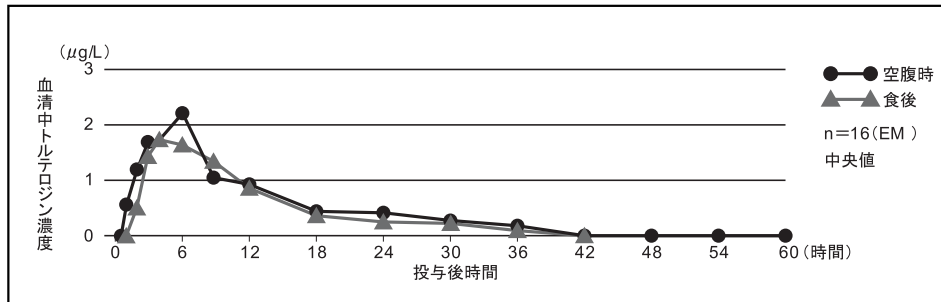
空腹時単回経口投与後に対する食後単回経口投与後の AUC_{0-∞} の幾何平均値の比はトルテロジン、DD01 においてそれぞれ 1.00、0.94、C_{max} の幾何平均値の比はトルテロジン、DD01 においてそれぞれ 0.98、0.88 であり、食事の影響は少ないと考えられた。

※：EM (extensive metabolizer)：CYP2D6 活性が正常な者

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

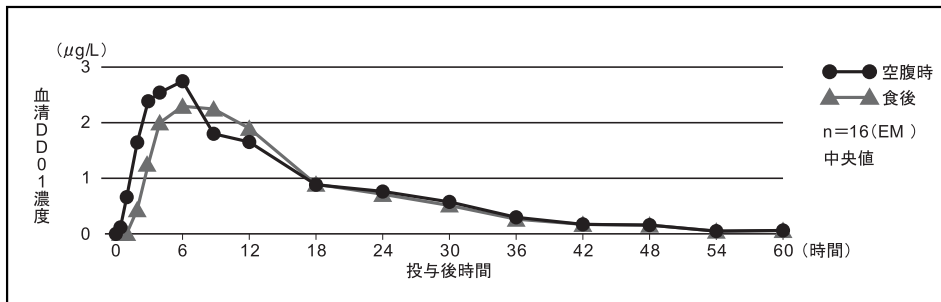
トルテロジンの血清中濃度の推移と薬物動態パラメータ



投与	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時 (n=16)	2.7 ± 1.6	37.0 ± 27.6	$4^{\$}$ [2-6]	8.4 ± 3.2
食後 (n=16)	2.5 ± 1.5	37.3 ± 29.0	$4^{\$}$ [3-12]	10.6 ± 6.7

平均値±標準偏差、\$: 中央値 [最小値-最大値]

DD01の血清中濃度の推移と薬物動態パラメータ



投与	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時 (n=16)	3.2 ± 1.0	49.1 ± 15.2	$4^{\$}$ [3-6]	8.8 ± 5.9
食後 (n=16)	2.8 ± 0.8	46.2 ± 17.0	$6.0^{\$}$ [4-12]	8.1 ± 2.2

平均値±標準偏差、\$: 中央値 [最小値-最大値]

C_{max} : 薬物の最高血清中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 投与後 ∞ 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 薬物の血清中における半減期

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)³⁷⁾

健康成人男性 16 例 (EM^{※1}8 例、PM^{※2}8 例) にトルテロジン酒石酸塩 1.8 mg を単回静脈内投与した後のトルテロジンのクリアランスは EM^{※1}で 45 ± 12 L/h、PM^{※2}で 9.5 ± 1.8 L/h であった。

※1: EM (extensive metabolizer) : CYP2D6 活性が正常な者

※2: PM (poor metabolizer) : CYP2D6 活性が欠損又は低い者

(5) 分布容積

(外国人データ)³⁸⁾

健康成人男性 8 例にトルテロジン酒石酸塩 1.28 mg を単回静脈内投与したときの分布容積 (Vd) は、113 L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

4. 吸収

1) 非徐放性製剤によるバイオアベイラビリティの検討 (外国人データ)³⁷⁾

健康成人男性 16 例 (EM^{※1}8 例、PM^{※2}8 例) にトルテロジン酒石酸塩 4 mg を非徐放性製剤^{※3}として 1 日 2 回 8 日間反復経口投与 (8 日目は朝 1 回投与) を行い、1 週間以上の休薬期間の後、トルテロジン酒石酸塩 1.8 mg (0.06 mg/mL を 30 mL、注入時間は 30 分) を単回定速静脈内投与を行った。

反復経口投与時の初回投与後のトルテロジンの薬物動態パラメータと単回静脈内投与後の薬物動態パラメータより算出されたバイオアベイラビリティは EM で 17±9.5%、PM で 65±26% であった。

健康成人男性におけるトルテロジン酒石酸塩 1.8 mg 単回静脈内投与後の
トルテロジンの薬物動態パラメータ

	CL (L/h)	Vss (L)	t _{1/2} (h)	fe (0-48) (%)
EM (n=8)	45±12	133±31	2.2±0.31	<1.0
PM (n=8)	9.5±1.8	112±28	8.5±1.4	1.7±0.80

平均値±標準偏差

健康成人男性における非徐放性製剤 4 mg 単回経口投与後の
トルテロジンの薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/L)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	バイオアベイラビリティ (%)
EM (n=8)	3.1±2.4	12±8.3	1.6±1.5	2.0±0.70	17±9.5
PM (n=8)	20±9.8	200±102	1.4±0.5	6.5±1.6	65±26

平均値±標準偏差

CL: 全身クリアランス、Vss: 定常状態の分布容積、t_{1/2}: 薬物の血清中における半減期、fe (0-48): 投与後 48 時間後までの累積尿中回収率、C_{max}: 薬物の最高血清中濃度、AUC_{0-∞}: 投与後 ∞ 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血中濃度到達時間

2) 非徐放性製剤を単回経口投与した時の薬物動態 (外国人データ)³⁹⁾

健康成人 21 例 (全例 EM^{※1}) にトルテロジン酒石酸塩 1、2、4 mg を非徐放性製剤^{※3}として単回経口投与した時の用量比例性について検討した。トルテロジンでは 1、2、4 mg 単回投与後の C_{max} の平均値は 1.1±1.1、2.1±2.6、4.6±6.0 μg/L、AUC_{0-∞} の平均値は 3.82±3.30、7.49±8.60、15.7±18.0 μg·h/L であり、投与量に比例して増加した。DD01 においても、C_{max} は 1.2±0.46、2.2±0.75、4.8±1.7 μg/L、AUC_{0-∞} は 5.71±2.08、10.7±3.85、22.4±8.94 μg·h/L であり、トルテロジンと同様に投与量に比例して増加した。また、トルテロジンの CL_{P0} の平均値は 304~408 L/h であり投与量によって変化しなかった。

※1: EM (extensive metabolizer): CYP2D6 活性が正常な者

※2: PM (poor metabolizer): CYP2D6 活性が欠損又は低い者

※3: 本剤承認の際、国内外におけるトルテロジン非徐放性製剤による試験も評価された。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(マウス)⁴⁰⁾

雌雄白色マウスに¹⁴C-トルテロジン 4 mg/kg を単回経口投与後 0.5 時間における脳内放射能濃度は血液中放射能濃度に比し 1/10 以下であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

(マウス)⁴¹⁾

妊娠 11 日目及び 15 日目のマウスに¹⁴C-トルテロジン 12 及び 40 mg/kg を単回、あるいは妊娠 11 日目のマウスに 12 及び 40 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後の放射能濃度を測定した。

母体血液中濃度に対する胎児の放射能濃度の比は、妊娠期間によらずほぼ一定であった。

胎盤中の放射能濃度は胎児よりもわずかに高く、母体血液中濃度よりも高かった。

また、妊娠 15 日目のマウスに¹⁴C-トルテロジン 40 mg/kg を単回投与した後、24 時間における胎児／母体血液比はおよそ 2、胎盤／母体血液比はおよそ 3 であった。

(3) 乳汁への移行性

(マウス)^{40)、42)}

授乳期マウスに¹⁴C-トルテロジン 4 mg/kg を単回経口投与した後、乳汁及び血漿を採取し、その放射能濃度を測定した。

乳汁中の放射能濃度と搾乳中間時点における血漿との濃度比は 0.31 以下であり、乳汁中への移行はわずかであった。

授乳期マウスに¹⁴C-トルテロジン 4 mg/kg を単回経口投与した後の血漿及び乳汁中放射能濃度

時間 (h)	濃度 ($\mu\text{g eq. / mL or g}$)		
	母体血漿	乳汁	乳汁／母体血漿比
0.5～1	0.609±0.10	0.021±0.03 ^{a)}	0.04±0.07
2～2.5	0.208±0.04	0.062±0.07 ^{a)}	0.31±0.36
7.5～8	0.029±0.00	0.000±0.00 ^{a)}	算出せず

a) バックグラウンド以下のデータは 0 として計算

n=3、平均値±標準偏差

(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

血球への移行 (外国人データ)⁴³⁾

健康成人男子に ^{14}C -トルテロジン酒石酸塩 5.0 mg を水溶液として空腹時単回投与したところ、トルテロジン及び DD01 の血清中濃度に対する全血中濃度の比率はそれぞれ 0.6 及び 0.8 であった。

臓器・組織内濃度 (マウス)^{40)、42)}

雌雄白色マウスに ^{14}C -トルテロジン 4 及び 12 mg/kg を単回経口投与した後、組織内放射能濃度を測定した。

^{14}C -トルテロジン 4 mg/kg 投与後、放射能は各組織に広く分布し、投与後 0.5 又は 2 時間に最高濃度に達した。投与後 0.5 時間において最も高い濃度が検出されたのは胆嚢、膀胱、肝臓及び腎臓であり、他に高濃度の放射能が検出されたのは雄の前立腺、雌の子宮であった。中枢神経系と骨格筋では低かった。投与後 24 時間においては全組織の放射能濃度は急速に減少し、摘出組織に残存していた放射能は投与量の 1.4~2.2% であった。さらに 120 時間後においては、いずれの組織内にも放射能はほとんど認められなかった。

^{14}C -トルテロジン 12 mg/kg 投与後の分布は、4 mg/kg 投与時と類似していたが、濃度は約 2~5 倍高値を示した。投与後 0.5 又は 2 時間に最高濃度に達し、投与後 0.5 時間において最も高い濃度が検出されたのは胆嚢、膀胱、肝臓、腎臓及び肺であった。投与後 24 又は 120 時間においては、ほとんどの組織で放射能濃度が低下した。

また、雄性有色マウスに ^{14}C -トルテロジン 4 mg/kg を単回経口投与した試験において、眼球における放射能濃度は白色マウスに比べ高く、メラニンへの分布が示唆された。

雌雄白色マウスにおける ^{14}C -トルテロジン 4 mg/kg 単回経口投与後の臓器及び組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$ もしくは mL)							
	雄性				雌性			
	0.5h	2h	24h	120h	0.5h	2h	24h	120h
副腎	0.61	0.37	0.04	0.01	0.72	0.48	0.03	0.02
膀胱	8.41	6.54	0.03	0.00	28.69	6.08	0.01	0.00
骨髄	0.69	0.53	0.51	0.02	2.02	0.72	0.03	0.02
骨無機質	0.38	0.59	0.02	0.00	0.30	0.16	0.06	0.00
脳	0.05	0.07	0.00	0.00	0.06	0.07	0.01	0.00
眼球	0.14	0.13	0.01	0.00	0.25	0.19	0.01	0.00
褐色脂肪	0.30	0.18	0.01	0.01	0.34	0.21	0.02	0.01
白色脂肪	0.20	0.46	0.01	0.00	1.14	0.25	0.01	0.00
胆嚢	79.95	147.41	0.27	0.02	51.74	113.69	0.33	0.09
ハーダー腺	1.58	1.47	0.04	0.01	0.82	1.04	0.04	0.01
心臓	0.33	0.17	0.01	0.00	0.54	0.24	0.01	0.01
腎臓	3.42	1.84	0.07	0.01	3.12	1.85	0.09	0.03
肝臓	6.34	2.15	0.38	0.07	6.58	3.71	0.69	0.13
肺	0.97	0.61	0.04	0.01	1.58	0.91	0.03	0.01
リンパ節	0.80	0.46	0.02	0.01	0.74	0.55	0.02	0.01
筋肉	0.25	0.56	0.01	0.00	0.43	0.16	0.01	0.00
卵巣	—	—	—	—	0.74	0.64	0.03	0.00
膵臓	0.78	0.44	0.01	0.00	0.73	0.57	0.02	0.01
脳下垂体	0.68	0.61	0.05	0.09	1.37	0.53	0.02	0.00
耳下腺	0.45	0.38	0.02	0.00	0.67	0.48	0.02	0.01
包皮腺	0.45	1.33	0.03	0.01	2.47	0.81	0.01	0.01
前立腺	2.24	3.08	0.02	0.00	—	—	—	—
唾液腺	0.43	0.33	0.02	0.01	0.55	0.38	0.02	0.01
皮膚	0.54	0.59	0.04	0.01	2.19	0.27	0.07	0.01
脊髄	0.07	0.07	0.00	0.00	0.10	0.13	0.01	0.00
脾臓	0.42	0.27	0.02	0.01	0.52	0.34	0.02	0.01
精巣	0.12	0.09	0.02	0.00	—	—	—	—
胸腺	0.40	0.22	0.02	0.01	0.50	0.34	0.01	0.01
甲状腺	1.89	0.89	0.10	0.01	1.37	2.07	0.07	0.07
子宮	—	—	—	—	1.54	6.23	0.02	0.01
胃	68.07	33.74	0.14	0.02	67.38	18.91	0.26	0.02
小腸	34.04	21.99	0.46	0.04	33.62	28.31	0.40	0.05
大腸	2.64	14.14	0.37	0.08	0.83	13.09	0.48	0.19
直腸	1.33	0.73	0.08	0.02	0.82	1.17	0.05	0.02
血液	0.58	0.23	0.02	0.00	0.95	0.33	0.02	0.00
血漿	0.68	0.39	0.02	0.00	1.72	0.48	0.02	0.00

n=1~3、平均値 (社内資料)

雄性有色マウスにおける ^{14}C -トルテロジン 4 mg/kg
単回経口投与後の臓器及び組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$ もしくは mL)			
	0.5h	2h	24h	120h
眼球	0.51	1.29	0.69	0.12
腎臓	4.35	1.88	0.11	0.02
肝臓	6.51	3.61	0.52	0.06
皮膚	1.00	0.49	0.07	0.01
血漿	1.91	0.35	0.03	0.01

n=1 (社内資料)

雌雄白色マウスにおける ¹⁴C-トルテロジン 12 mg/kg 単回経口投与後の臓器及び組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (μg eq./g もしくは mL)							
	雄性				雌性			
	0.5h	2h	24h	120h	0.5h	2h	24h	120h
副腎	3.12	1.36	0.12	0.04	4.07	2.39	0.11	0.07
膀胱	29.82	34.85	0.11	0.02	21.73	8.93	0.05	0.02
骨髄	4.80	2.42	0.37	0.05	3.38	1.92	0.13	0.09
骨無機質	1.18	0.86	0.05	0.01	1.21	0.63	0.05	0.05
脳	0.29	0.45	0.02	0.01	0.28	0.34	0.03	0.01
眼球	1.13	0.67	0.04	0.01	0.92	0.55	0.03	0.01
褐色脂肪	1.30	1.11	0.05	0.04	1.41	0.88	0.05	0.02
白色脂肪	1.19	1.26	0.03	0.00	1.44	0.86	0.07	0.01
胆嚢	153.07	281.81	1.28	0.19	232.11	325.92	10.49	0.25
ハーダー腺	4.16	3.89	0.22	0.07	6.84	7.87	0.22	0.04
心臓	1.84	1.86	0.05	0.02	2.09	1.23	0.05	0.02
腎臓	12.09	9.56	0.20	0.08	8.86	4.83	0.41	0.11
肝臓	17.47	9.00	1.40	0.50	16.13	13.14	2.73	0.73
肺	9.76	7.66	0.11	0.07	7.72	7.51	0.13	0.07
リンパ節	2.63	4.37	0.06	0.07	2.50	1.87	0.06	0.04
筋肉	1.10	0.85	0.03	0.01	1.14	0.72	0.03	0.02
卵巣	—	—	—	—	4.89	3.51	0.09	0.02
膵臓	3.92	4.37	0.06	0.03	5.00	3.69	0.06	0.03
脳下垂体	2.67	6.92	0.78	0.18	4.20	2.69	0.25	0.21
耳下腺	1.91	2.05	0.06	0.03	2.51	1.67	0.05	0.03
包皮腺	1.46	1.65	0.16	0.06	3.88	1.10	0.06	0.03
前立腺	11.51	5.58	0.11	0.05	—	—	—	—
唾液腺	1.76	3.17	0.08	0.04	3.20	2.12	0.06	0.02
皮膚	2.17	1.23	0.06	0.02	19.54	0.94	0.05	0.04
脊髄	0.23	0.43	0.03	0.01	0.39	0.32	0.02	0.01
脾臓	2.81	3.38	0.07	0.04	3.26	2.86	0.08	0.04
精巣	1.09	0.94	0.15	0.03	—	—	—	—
胸腺	1.88	1.99	0.10	0.04	2.70	1.54	0.06	0.03
甲状腺	3.88	3.53	0.55	0.01	7.78	2.41	0.26	0.08
子宮	—	—	—	—	2.92	2.15	0.05	0.03
胃	160.90	60.49	0.12	0.05	190.09	102.43	0.34	0.08
小腸	64.45	53.85	1.04	0.11	80.28	88.16	1.14	0.05
大腸	2.48	28.67	1.15	0.22	3.51	10.47	1.39	0.08
直腸	4.59	3.06	0.34	0.05	2.56	2.01	0.35	0.03
血液	1.87	0.74	0.04	0.02	1.42	0.76	0.09	0.01
血漿	3.35	1.08	0.04	0.00	2.60	1.04	0.05	0.02

n=1~3、平均値 (社内資料)

(6) 血漿蛋白結合率^{45)、46)}

(*in vitro*)

トルテロジン、DD01 及び *N*-脱アルキルトルテロジンの血清蛋白結合率を *in vitro* において検討した。

ヒト血清におけるトルテロジン及び DD01 の蛋白非結合率 (fu) の平均は 3.7±0.13% 及び 36±4.0% であり、主に α₁-酸性糖蛋白質に結合していた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

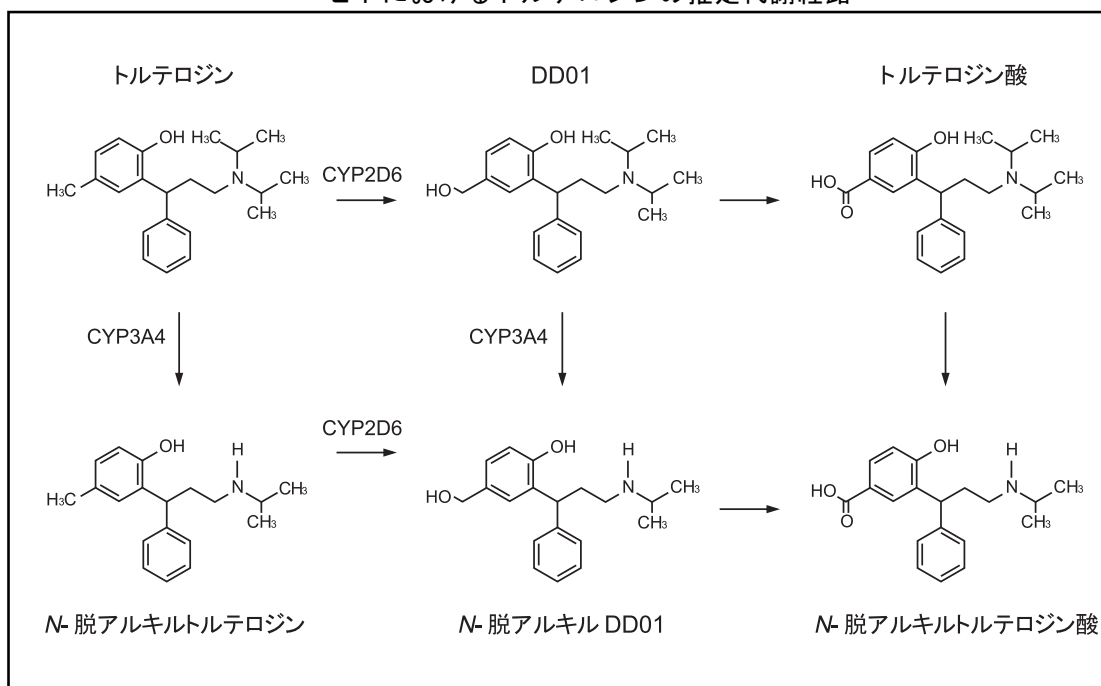
トルテロジンの代謝（外国人データ）^{21）、43）、47～49）}

トルテロジンはCYP2D6によりフェニル基5位のメチル基が酸化され、トルテロジンと同程度の薬理活性を持つDD01を生成する。トルテロジン及びDD01はCYP3A4により脱アルキル化され、その後、酸化又は脱アルキル化により代謝される。トルテロジン酸及びN-脱アルキルトルテロジン酸の尿中回収率はそれぞれ、51±14%及び29±6%であった。PM^{*1}における主代謝経路はCYP3A4によるN-脱アルキル化であると考えられている。

CYP2D6のPM^{*1}においてDD01はほとんど血清中に検出されず、トルテロジンの血清中濃度はEM^{*2}と比較し高値を示す。DD01はトルテロジンと同程度の薬理活性を持つと考えられ、トルテロジンとDD01の非結合型血清中濃度の合計（非結合型活性体濃度）が本薬の薬理活性に寄与すると推定される。トルテロジンとDD01の蛋白結合率の違いより、非結合型活性体の主たる構成成分はEM^{*2}ではDD01、PM^{*1}ではトルテロジンである。徐放性製剤及び非徐放性製剤を投与した際のPM^{*1}における非結合型のトルテロジンのAUCは、EM^{*2}における非結合型のトルテロジンとDD01のAUCの和と同様であった。

したがって、CYP2D6活性の欠損や阻害により、本薬の薬理活性はほとんど影響を受けないと考えられる。「VIII-7. (2) 併用注意とその理由<解説> [フルオキセチン^{*3} (CYP2D6阻害薬)との併用試験]」の項を参照。

ヒトにおけるトルテロジンの推定代謝経路⁴⁸⁾



※1：PM (poor metabolizer)：CYP2D6活性が欠損又は低い者

※2：EM (extensive metabolizer)：CYP2D6活性が正常な者

※3：フルオキセチンは国内未承認です。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

CYP2D6、CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果の有無：有⁴⁸⁾

初回通過効果の割合：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率^{50)、51)}

本剤の主要代謝物は EM^{※1} においては 5-水酸化メチルトルテロジン (DD01) であり、PM^{※2} においては *N*-脱アルキルトルテロジンである。

EM における主要代謝物の DD01 についてトルテロジンと同一実験系で検討したところ、モルモット及びヒトの膀胱ムスカリン受容体に対する K_i 値は、トルテロジン (それぞれ 2.7 nM 及び 3.3 nM) 同様、DD01 においても、それぞれ 2.9 nM 及び 4.5 nM と高い親和性を有していた²⁸⁾。PM における主要代謝物の *N*-脱アルキルトルテロジンを含むその他の代謝物 (トルテロジン酸、*N*-脱アルキル DD01、*N*-脱アルキルトルテロジン酸) について、モルモット摘出膀胱平滑筋を用いて抗ムスカリン作用を検討したところ、検討した代謝物のなかでは、*N*-脱アルキルトルテロジンの K_B 値 (60±6.8 nM) が最も小さかったが、トルテロジンの K_B 値 (3 nM) と比較し相対効力は 0.050 であり、抗ムスカリン作用活性はトルテロジンに比べ弱かった。

※1：EM (extensive metabolizer)：CYP2D6 活性が正常な者

※2：PM (poor metabolizer)：CYP2D6 活性が欠損又は低い者

7. 排泄

(外国人データ)^{37)、43)、48)、52)}

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-トルテロジン 5 mg を単回経口投与し、トルテロジン及びその代謝物の尿中及び糞中への排泄率について検討した。

投与後 7 日間で投与した放射能の 94% が回収され、77% が尿中に、17% が糞中に回収された。尿中には、投与量の 1% 未満 (PM においては 1.7%) 及び 7.2% がそれぞれトルテロジン及び DD01 として回収された。

健康成人男性における ¹⁴C-トルテロジン 5 mg 単回経口投与後 7 日間で
尿中及び糞中排泄された放射能の投与量に対する割合⁴⁸⁾

尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)
77±4.0	17±3.5	94±2.5

n=6、平均値±標準偏差

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)⁵³⁾

P糖蛋白質を発現するヒトMDR1遺伝子を導入した細胞における透過性試験の結果、トルテロジンはP糖蛋白質の基質とはならないが、トルテロジンの活性代謝物は基質となる事が示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害者における薬物動態 (外国人データ)⁵⁴⁾

糸球体ろ過速度 (イヌリンクリアランス) 30 mL/min 以下の腎機能障害者男女 10 例及び健康成人男女 12 例にトルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤^{*}として単回経口投与し、薬物動態を検討した。

腎機能障害者におけるトルテロジン及びDD01の血清中濃度は、健康成人に比べ2~3倍高値を示し、代謝物 (N-脱アルキルトルテロジン、トルテロジン酸、N-脱アルキルトルテロジン酸、N-脱アルキルDD01) の曝露量は健康成人に比べて10~30倍高値を示した。

腎機能障害者及び健康成人における非徐放性製剤 2 mg 単回経口投与後の
トルテロジン及びDD01の薬物動態パラメータ

非結合型活性体		C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルテロジン	腎機能障害者 (n=10)	6.8 [4.7-18]	25 [14-129]	2.0 [0.25-4.0]	2.3 [1.2-3.1]
	健康成人 (n=12)	2.9 [0.5-12]	11 [0-64]	1.5 [0.4-4.0]	2.3 [1.2- \geq 4.9]
DD01	腎機能障害者 (n=10)	4.2 [2.2-12]	38 [23-154]	2.5 [0.5-6.0]	5.2 [2.4-8.0]
	健康成人 (n=12)	2.5 [1.0-3.5]	12 [4.6-26]	1.8 [0.50-4.0]	3.4 [1.8-7.4]

中央値 [最小値-最大値]

※：本剤承認の際、国内及び外国での非徐放性製剤による試験成績も評価された。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

(2) 肝機能障害者における薬物動態（外国人データ）⁵⁵⁾

肝硬変患者男女 (Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス A: 軽度又はクラス B: 中等度) 14 例にトルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤^{注 1)}として単回経口投与し、健康成人 21 例³⁹⁾にトルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤として単回経口投与したときの薬物動態と比較検討した。

トルテロジンの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、健康成人に比べ肝硬変患者において高値を示した。DD01 の $t_{1/2}$ は肝硬変患者において 3 倍高値を示したが、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ においては大きな変化は認められなかった。

肝硬変患者における半減期 (7.8 時間) は健康成人 (2.64 時間)^{注 2)}に比べて延長した。経口投与時のクリアランスは、肝硬変患者 1.0 ± 1.7 L/h/kg であり、健康成人 5.7 ± 3.8 L/h/kg に比べて低値を示した。

欧米人の肝硬変患者及び健康成人における非徐放性製剤 2 mg 単回経口投与後の
トルテロジン及び DD01 の薬物動態パラメータ

		C_{max} (μ g/L)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{p0} (L/h/kg)
トルテロジン	肝硬変患者 (n=14)	5.7 ± 3.4	57.7 ± 59.4	1.0 ± 0.4	7.8 ± 4.7	1.0 ± 1.7
	健康成人 (n=21)	2.1 ± 2.6	7.49 ± 8.60	$1.0^{\$}$ [0.5-3.0]	2.64 ± 0.89	5.7 ± 3.8
DD01	肝硬変患者 (n=14)	1.4 ± 0.85	14.8 ± 7.32	1.7 ± 0.9	9.8 ± 7.2	
	健康成人 (n=21)	2.2 ± 0.75	10.7 ± 3.85	$1.0^{\$}$ [0.5-3.0]	3.20 ± 0.76	

平均値±標準偏差、\$: 中央値 [最小値-最大値]

注 1) 本剤承認の際、国内及び外国での非徐放性製剤による試験成績も評価された。

注 2) 添付文書 16.6.2 における健康成人の半減期は、複数の試験結果を引用しているため幅記載 (2~4 時間) となっている。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

(3) 高齢者における薬物動態 (外国人データ) ^{37)、39)、56~58)}

健康高齢者 (64~80 歳) とそれ以外の健康成人 (40 歳以下) にトルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤^{*}として 1 日 2 回反復経口投与を行った際のトルテロジン及び DD01 の血清中濃度推移は類似していた。

健康高齢者男女 (64~80 歳) 11 例にトルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤^{*}として 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、健康非高齢者男女 (18~38 歳) 11 例の薬物動態と比較検討したとき、トルテロジンの AUC₀₋₁₂ は高齢者 (64~80 歳) 6.2±4.4 μg・h/L、非高齢者 (18~38 歳) 11.8±14.2 μg・h/L、DD01 の AUC₀₋₁₂ は高齢者 (64~80 歳) 12±4 μg・h/L、非高齢者 (18~38 歳) 12.1±3.3 μg・h/L であり、ばらつきを考慮すると高齢者と非高齢者の間に大きな差はないものと考えられた。

健康高齢者 (64~80 歳) と健康非高齢者 (18~38 歳) における非徐放性製剤 2 mg 1 日 2 回反復経口投与時のトルテロジン及び DD01 の薬物動態パラメータ

	年齢群	C _{max} (μg/L)	AUC ₀₋₁₂ (μg・h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
トルテロジン	高齢者 (64~80 歳) (n=11)	1.6±0.95	6.2±4.4	0.9±0.28	2.8±0.69
	非高齢者 (18~38 歳) (n=11)	2.5±2.3	11.8±14.2	2.5±1.1	2.4±0.9
DD01	高齢者 (64~80 歳) (n=11)	2.7±0.66	12±4	1.0±0.24	3.6±0.67
	非高齢者 (18~38 歳) (n=11)	2.2±0.7	12.1±3.3	2.5±1.0	3.4±1.7

平均値±標準偏差

※：本剤承認の際、国内及び外国での非徐放性製剤による試験成績も評価された。

11. その他

該当資料なし

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に依りて減量する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 尿閉（慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁を含む）を有する患者〔尿閉が更に悪化するおそれがある。〕
〔8.1、11.1.2 参照〕

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

抗コリン薬は、排尿筋の収縮を抑制するため、残尿を増加させ、尿閉を起こす可能性が報告されており^{59),60)}、尿閉などの重症下部尿路通過障害を有する患者に対しては投与禁忌とされている⁶¹⁾。尿閉を有する患者では、本剤の薬理作用から尿閉が更に悪化する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

また、本剤は切迫性尿失禁に代表される蓄尿期の膀胱障害の治療に用いられる薬剤であり、溢流性尿失禁や弛緩性膀胱などの排尿期の膀胱障害に使用した場合、症状の悪化や残尿の増加による副作用の危険がある。本剤の治療を開始する前に、溢流性尿失禁などを鑑別して除外するために必要に応じて尿流動態検査等を実施すること。

なお、国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験において2,007例中6例(0.3%)に尿閉の副作用が認められている。また、これらのうち2例については重篤な副作用として報告されている。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1、9.1.2」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照）

2.2 眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。〕

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

本剤の薬理作用及び本剤の外国の添付文書を参考に設定した。

眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者では、本剤の薬理作用により急激な眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

なお、本剤は眼圧が調節可能な閉塞隅角緑内障の患者には慎重投与となっている。

本剤の臨床試験では、緑内障の副作用は認められなかった。（「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.5」の項参照）

2.3 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により、症状を増悪させるおそれがある。また、過量投与にて QT 間隔の延長がみられている。] [13.1 参照]

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

本剤の薬理作用より、安全性を配慮し設定した。

抗コリン薬は副交感神経刺激効果を抑制し、交感、副交感両神経によって拮抗支配されている器官においては、相対的に交感神経優位の状態となる可能性があることから、心疾患の症状を増悪させるおそれがある。また、非徐放性製剤を用いて実施した綿密な (thorough) QT 試験において、非徐放性製剤 8 mg (4 mg、1 日 2 回) ^{注)} を投与した際にわずかな QT 間隔の延長が認められたことから、重篤な心疾患のある患者には本剤を投与しないこと。(「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」、「VIII-10. 過量投与」の項参照)

注：非徐放性製剤は国内未承認であり、8 mg は海外承認用量の 2 倍に相当する。

2.4 麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸管の緊張、運動性は抑制され、胃腸管内容物の移動は遅延するため、麻痺性イレウスの患者では、胃腸管内容物の停滞により閉塞状態が強められるおそれがある。]

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

麻痺性イレウスのある患者では、本剤の薬理作用により胃腸管の内容物が停滞し、閉塞状態が強められるおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

なお、国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験において、2,007 例中 1 例 (0.05%) に腸管閉塞が重篤な副作用として認められている。(「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照)

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症状が悪化するおそれがある。]

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

胃アトニー、腸アトニーのある患者では、本剤の薬理作用により胃腸管の運動を抑制し、症状がさらに悪化するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

なお、国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験において、2,007 例中 1 例 (0.05%) に腸管閉塞が重篤な副作用として認められている。(「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照)

2.6 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。]

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

重症筋無力症は、骨格筋の易疲労性及び筋力低下を主症状とした自己免疫疾患であり、その原因は神経筋接合部における抗アセチルコリン受容体抗体による神経筋伝達の阻害と考えられている。そのため、重症筋無力症の患者に本剤を投与した場合、抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

2.7 本剤の成分あるいはフェソテロジンフマル酸塩に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者、あるいは本剤とフェソテロジンフマル酸塩は活性代謝物が同じであることから、フェソテロジンフマル酸塩に対して過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により過敏症が発現する可能性が考えられる。本剤の投与に際しては問診を行い、本剤の成分あるいはフェソテロジンフマル酸塩に対する過敏症の既往歴のあることが判明した場合には、本剤を投与しないこと。

なお、外国において市販後に本剤との因果関係を否定できないアナフィラキシーが報告されている（頻度不明）。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）

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。

4. 用法及び用量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。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁の患者では、過活動膀胱の症状と類似した症状を示すことがあるため、溢流性尿失禁等の症状が疑われた場合には鑑別のため必要に応じて、投与前に尿流動態検査等を実施すること。[2.1、5.1 参照]

<解説>

溢流性尿失禁などの排尿期の膀胱障害を有する患者に本剤を使用した場合、症状の悪化や残尿の増加による副作用の危険があるので、慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁患者に対して投与しないこと。したがって、溢流性尿失禁の症状が疑われた患者には、本剤の治療を開始する前にこれらを鑑別して除外する必要があるために尿流動態検査を実施すること。（「Ⅷ-1. 禁忌内容とその理由 2.1」の項参照）

8.2 尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁等の症状は、尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌、前立腺肥大症等の疾患が原因となっている場合もあるので、問診及び尿検査等によりこれらの疾患を出来るだけ特定し、必要に応じて泌尿器科専門的検査を実施すること。[5.1、5.2 参照]

<解説>

過活動膀胱は、尿意切迫感を主症状として、頻尿あるいは切迫性尿失禁を伴う自覚症状を特徴とする症候群である。過活動膀胱の診断を進めるにあたっては、過活動膀胱と類似の症状を示す他の疾患を鑑別することが重要である。これらの疾患のなかには尿路感染症のように容易に治療できるものもあり、その治癒によって頻尿等の症状が消失することも少なくないと考えられる。また、原因疾患によっては、前立腺肥大症のように本剤の投与により排尿障害が悪化し、残尿の増加や排尿困難の悪化などの副作用を引き起こす可能性がある。したがって、本剤投与にあたり、問診、尿検査などから尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁等の症状の原因となっている疾患を出来る限り特定することが重要であり、また、原因疾患の特定には必要に応じて泌尿器科専門的検査を実施すること。（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意 5.1、5.2」の項参照）

8.3 本剤の服用中に尿検査等を適宜実施し、尿路感染症等の併発の有無を確認することが望ましい。
[5.1 参照]

<解説>

本剤投与中に尿検査等を適宜実施し、感染症状の有無を確認する必要がある、尿路感染症等の疾患を有する場合には、その治療を行うことが望ましい。（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意 5.1」、
「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照）

8.4 眼調節障害（霧視等）、めまい、眠気を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、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。

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験、長期投与試験において、副作用として「視力異常」、「めまい」、「傾眠」が認められたため、設定した。また、本剤の薬理作用として傾眠などの中枢神経系障害、眼の調節異常をきたす可能性があるため、本剤投与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。

臨床試験において認められた関連の副作用

	国内における臨床試験（302 例中）	外国における臨床試験（1,705 例中）
視力異常	8 例（2.6%）	12 例（0.7%）
調節異常（視覚障害）	0 例（0.0%）	1 例（0.1%）
めまい	1 例（0.3%）	11 例（0.6%）
傾眠	4 例（1.3%）	13 例（0.8%）

8.5 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と使用すべきではない。

<解説>

本剤の投与により効果が認められない場合、本剤の投与対象ではない可能性もあるため、必要に応じて泌尿器科専門医による診察を受けさせ、漫然と使用しないこと。（「V-2. 効能又は効果に関連する注意 5.1、5.2」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照）

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mg を1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 尿閉を発症するおそれのある患者

[11.1.2 参照]

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

尿閉を発症するおそれのある患者では、本剤の薬理作用から尿閉を招くおそれがあるので、慎重に投与すること。

また、本剤は切迫性尿失禁に代表される蓄尿期の膀胱障害の治療に用いられる薬剤であり、溢流性尿失禁や弛緩膀胱などの排尿期の膀胱障害に使用した場合、症状の悪化や残尿の増加による副作用の危険がある。本剤の治療を開始する前に、溢流性尿失禁などを鑑別して除外するために必要に応じて尿流動態検査等を実施すること。

なお、国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験において2,007例中6例(0.3%)に尿閉の副作用が認められている。また、これらのうち2例については重篤な副作用として報告されている。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.1」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照）

9.1.2 排尿困難のある前立腺肥大の患者

排尿困難又は残尿が更に悪化するおそれがある。[11.1.2 参照]

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

本剤の薬理作用、本剤の外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

排尿困難のある前立腺肥大の患者では、本剤の薬理作用から排尿困難又は残尿が更に悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

なお、国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験、長期投与試験において、関連の副作用として尿閉、排尿困難、排尿障害が認められている。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.1」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照）

臨床試験において認められた関連の副作用

	国内における臨床試験 (302 例中)	外国における臨床試験 (1,705 例中)
尿閉	0 例 (0.0%)	6 例 (0.4%)
排尿困難	4 例 (1.0%)	5 例 (0.3%)
排尿障害	6 例 (2.0%)	4 例 (0.2%)

9.1.3 胃腸管運動が低下するおそれのある患者

腸管の閉塞を招くおそれがある。

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

胃腸管運動が低下するおそれのある患者では、本剤の薬理作用により胃腸管の運動を抑制し、腸管の閉塞（イレウス等）を招き症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

なお、国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験において、2,007例中1例(0.05%)に腸管閉塞が重篤な副作用として認められている。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.4、2.5」の項参照）

9.1.4 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。

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

本剤の薬理作用より設定した。

潰瘍性大腸炎の患者では、中毒性巨大結腸があらわれるおそれがあるので、慎重に投与すること。

9.1.5 眼圧が調節可能な閉塞隅角緑内障の患者

眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。

<解説>

本剤の薬理作用及び本剤の外国の添付文書を参考に安全性を考慮し設定した。

眼圧が調節可能な閉塞隅角緑内障の患者では、本剤の薬理作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがあるので、あらかじめ眼科専門医に相談の上、慎重に投与すること。

なお、本剤は眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者には投与禁忌となっている。

本剤の臨床試験では、緑内障の副作用は認められなかった。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照）

9.1.6 狭心症等の虚血性心疾患のある患者

抗コリン作用により頻脈が生じ、症状を増悪させるおそれがある。

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

本剤の薬理作用より安全性を配慮し設定した。

抗コリン薬は副交感神経刺激効果を抑制し、交感、副交感両神経によって拮抗支配されている器官においては、相対的に交感神経優位の状態となる可能性がある。

狭心症等の虚血性心疾患のある患者では、本剤の抗コリン作用により頻脈が生じ、心筋虚血を増悪させるおそれがあるので、慎重に投与すること。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.3」の項参照）

9.1.7 クラスⅠA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者

必要に応じて心電図を測定することが望ましい。QT間隔の更なる延長がみられるおそれがある。

[17.3.1 参照]

<解説>

海外の臨床試験において、QT間隔への影響を検討したところ、非徐放性製剤4 mg/日投与例、徐放性製剤8 mg/日投与例の各1例において、QTcFの60msec以上の延長が認められたことから、QT間隔延長のリスクを有する患者に投与する際に、QT間隔延長に関する注意喚起が必要であると考え設定した。

クラスⅠA又はクラスⅢの抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者では、本剤の投与によりQT間隔のさらなる延長がみられるおそれがあるので、慎重に投与すること。（「Ⅴ-5. (2) QT評価試験」、「Ⅷ-8. (2) その他の副作用」、「Ⅷ-10. 過量投与」の項参照）

9.1.8 甲状腺機能亢進症の患者

頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

本剤の薬理作用より安全性を配慮し設定した。

甲状腺機能亢進症の患者はカテコラミンに感受性が高く、交感神経興奮症状を伴っていることがある。一方、抗コリン薬は副交感神経刺激効果を抑制し、交感、副交感両神経によって拮抗支配されている器官においては、相対的に交感神経優位の状態となる可能性がある。

甲状腺機能亢進症の患者では、本剤の投与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ので、慎重に投与すること。

なお、本剤の臨床試験では、甲状腺機能亢進症の悪化の副作用は認められなかった。

9.1.9 認知症、認知機能障害のある患者

抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。

<解説>

本剤の臨床試験（国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験）では、「排尿記録を正確に記載できる能力を有する患者」を対象としており、認知症、認知機能障害のある患者における安全性は確立していない。認知症、認知機能障害のある患者では、本剤の薬理作用により症状を悪化させるおそれがあるため、認知機能に関連する有害事象の発現又は認知機能の悪化がみられないかどうか、慎重に経過観察を行いながら投与すること。

健忘等の認知機能に関連する有害事象が発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の自覚症状の把握が困難な場合は本剤の投与対象とならない。（「V-2. 効能又は効果に関連する注意 5.3」、「Ⅷ-8. (2) その他の副作用」の項参照）

9.1.10 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。

<解説>

類薬（抗コリン薬）に共通の注意事項である。

パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者では、本剤の薬理作用により症状を悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがあるため、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

トルテロジン及びDD01（薬理活性を有するトルテロジン水酸化代謝物）の血清中濃度が増加する可能性がある。[7.、16.6.1 参照]

<解説>

腎機能障害患者ではトルテロジン及びDD01（薬理活性を有するトルテロジン水酸化代謝物）の血清中濃度が健康成人に比べ2～3倍高値を示し、他の代謝物も10～30倍高値を示したことから、腎機能障害患者においてはトルテロジン及びその代謝物の血清中濃度の上昇が予想される。腎障害のある患者においては、トルテロジン酒石酸塩として2 mgを1日1回慎重に経口投与すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅶ-10. (1) 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照）

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

トルテロジン及び DD01 の血清中濃度が増加する可能性がある。[7.、16.6.2 参照]

<解説>

肝機能障害者においてトルテロジンの半減期が健康成人に比べ延長し、クリアランスは低値を示したことから、トルテロジンの血清中濃度が高値になる可能性がある。肝障害のある患者では、トルテロジン酒石酸塩として 2 mg を 1 日 1 回慎重に経口投与すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-10. (2) 肝機能障害者における薬物動態」の項参照）

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（マウス）において、臨床曝露量を超える高い血清中濃度（AUC で 50 倍、 C_{max} で 80 倍）において胎児致死作用と催奇形性を示した。

<解説>

一般的留意事項として設定した。

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意すること。

なお、マウスによる生殖発生毒性試験において胎児致死作用と催奇形性が認められている。（「IX-2.

(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められていることが報告されている。また授乳期投与試験（マウス）で産児に軽度の体重増加抑制が報告されている。

<解説>

一般的留意事項として設定した。

本剤の授乳中女性における使用経験はなく、ヒト母乳中への移行の有無は明らかになっていないため、授乳中の女性には本剤投与中の授乳を避けさせること。

なお、マウスによる試験において乳汁中への移行が認められており、授乳期投与試験では産児に体重増加抑制が認められている。

(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>

一般的留意事項として設定した。

小児に対する使用経験は少なく、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の代謝には CYP3A4 が関与している。[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 抗パーキンソン剤 消化性潰瘍治療剤等	口内乾燥、便秘、排尿困難、 視力異常等の副作用があらわ 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 阻害薬 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール ミコナゾール等 シクロスポリン ビンブラスチン 等 [7.、16.7.1 参照]	トルテロジン及び DD01 の血清 中濃度の上昇に伴い効果や副 作用の増強が予想される。	併用薬剤の CYP3A4 阻害作用 による。

<解説>

本剤の作用機序、薬物動態、本剤の外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。
（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

[ケトコナゾール^{※1}（CYP3A4 阻害薬）との併用試験（外国人データ）⁶²⁾]

CYP2D6 活性が欠損又は低い欧米人健康成人 6 例を対象に、トルテロジン酒石酸塩 1 mg を非徐放性製剤^{※2}として 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、3 日目よりケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回 4 日間反復経口投与（1、2 日目：非徐放性製剤単独投与、3、4 日目：非徐放性製剤及びケトコナゾール併用投与、5、6 日目：ケトコナゾール単独投与）した。ケトコナゾール併用投与時のトルテロジンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ単独投与時の 2 及び 2.2~2.5 倍の値を示した。CYP3A4 阻害薬 [アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ミコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、シクロスポリン、ビンブラスチン等] との併用ではトルテロジンの血清中濃度の上昇が予想される。

非徐放性製剤 1 mg 1 日 2 回単独反復投与及びケトコナゾール併用投与時の
トルテロジンの薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/L)	AUC ₀₋₁₂ (μg・h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL _{P0} (L/h/kg)
単独投与時	10±3.9	84±33	1.9±1.1	7.2±2.6 ^{\$}	10±5.6
ケトコナゾール 併用投与時	19±5.9	177±56	1.8±1.1	18±7.3	4.3±1.7

n=6、平均値±標準偏差、\$：投与後 12 時間までのデータより算出

※1：ケトコナゾールの経口剤及び注射剤は国内未承認である。

※2：本剤（徐放性製剤）承認の際、国内及び外国での非徐放性製剤による試験成績も評価された。

[フルオキセチン^{※1} (CYP2D6 阻害薬) との併用試験 (外国人データ) ⁶³⁾]

うつ病もしくは不安症候群の患者で尿失禁の自覚症状がある患者 7 例を対象に、1～3 日目にトルテロジン酒石酸塩 2 mg を非徐放性製剤^{※2}として 1 日 2 回反復経口投与し、その後 4～24 日目にフルオキセチン 20 mg のみを 1 日 1 回反復経口投与し、25～27 日目に非徐放性製剤 2 mg 1 日 2 回を併用投与した。

フルオキセチン併用投与時、トルテロジンの代謝は阻害され、CYP2D6 活性が正常な者においてトルテロジンの AUC は単独投与時と比較して 4.8 倍上昇し、CYP2D6 活性が欠損又は低い者の薬物動態に類似した。DD01 の C_{max} は約 50%、AUC は約 20%減少した。しかしながら、CYP2D6 活性が正常な者における本剤の薬効に寄与していると考えられるトルテロジン及び DD01 の血清蛋白非結合型の AUC の上昇率は 25%程度であった。

非徐放性製剤 2 mg 1 日 2 回単独反復投与時及びフルオキセチン併用投与時のトルテロジン及び DD01 の薬物動態パラメータ

物質名	非徐放性製剤単独反復投与時			
	C_{max} (μ g/L)	AUC ₀₋₁₂ (μ g·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルテロジン	3.6±2.6	17±20	0.8±0.2	3.7±2.1
DD01	2.9±1.3	14±6.4	0.9±0.3	4.9±3.7

物質名	非徐放性製剤反復投与＋フルオキセチン反復投与時			
	C_{max} (μ g/L)	AUC ₀₋₁₂ (μ g·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
トルテロジン	13±4.8	81±30	1.2±0.3	5.7±1.7
DD01	1.4±0.57	11±4.2	1.1±0.3	10±3.2

n=7、平均値±標準偏差

※1：フルオキセチンは国内未承認である。

※2：本剤（徐放性製剤）承認の際、国内及び外国での非徐放性製剤による試験成績も評価された。

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（血管浮腫を含む）（頻度不明）

<解説>

本剤との因果関係を否定できないアナフィラキシーが外国において市販後に自発報告されている。このような症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験における報告はなかった。

11.1.2 尿閉（0.3%）

導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。[2.1、9.1.1、9.1.2 参照]

<解説>

本剤承認時までの国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験において 2,007 例中 6 例（0.3%）に尿閉の副作用が認められ、これらのうち 2 例については重篤な副作用として報告されている。

このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥 (20.8%)	便秘、消化不良、 腹痛	嘔気、鼓腸放屁、下痢、 嘔吐	腹部不快感、腹部 膨満
精神神経系		頭痛	傾眠、めまい、知覚減退	幻覚 ^{注1)} 、健忘 ^{注2)} 、 失見当識
循環器			心悸亢進、頻脈 ^{注3)}	心電図 QT 延長
泌尿器			排尿障害、排尿困難、尿 失禁、膀胱違和感	
皮膚			皮膚乾燥、発疹	そう痒症
その他		眼球乾燥	味覚倒錯、疲労、口渇、 鼻炎、末梢浮腫、視力異 常、霧視	潮紅（ほてり、発 赤等）

注1) 発現した場合はネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。

注2) 本剤を服用した際に一過性記憶喪失等が発現したとの報告³⁶⁾、³⁷⁾があるので、健忘等が発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 発現した場合はβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤承認時までの国内及び外国の第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験における副作用発現頻度、及び使用成績調査の結果に基づき記載した。なお、「頻度不明」については、これらの臨床試験では認められていないが、外国において自発報告されていることから記載した。

なお、健忘については、本剤投与による一過性の記憶障害、記憶喪失が各1例報告されており⁶⁴⁾、⁶⁵⁾、また、心電図QT延長については、外国の臨床試験において非徐放性製剤4 mg/日投与例、徐放性製剤*8 mg/日投与例の各1例において、QTcFの60 msec以上のQT間隔延長が認められることから記載した。

※本剤（徐放性製剤）承認の際、国内及び外国での非徐放性製剤による試験成績も評価された。

<参考文献の要約>

《症例1》

73歳女性。

過去2年間において、短期的な記憶力の低下及び夜間の鮮明な幻覚の症状を訴えた。これらの症状はトルテロジン2 mg 1日2回服用開始の数週間後から発現している。これらの訴えにより認知症が疑われたためドネペジルの投与を開始し、投与3ヵ月後には幻覚の症状は消失した。

トルテロジンを数ヵ月間服用しなかったところ記憶力も改善したが、来院2週間前に再度服用したところ、症状が再発した。再発時にMMSE**、Controlled Oral Word Association test、Boston Naming testの結果は正常の範囲内であったが、HVLt-R* (Form 1)の結果では直後学習(immediate learning)及び遅延想起(delayed recall)で異常を示した。トルテロジン中止後HVLt-R* (Form 2及びForm 3)にて再度テストを実施したところ、2ヵ月後の実施時において改善がみられた⁶⁴⁾。

《症例2》

46歳女性。

不安症、本態性振戦、腹圧性尿失禁(母親及び親族に痴呆の病歴あり)の病歴あり。

抱合卵胞ホルモン、酢酸メドロキシプロゲステロン、venlafaxine HCl、塩酸フェキソフェナジン、塩酸プロプラノロール、トルテロジン、ビタミンEを併用(なお、トルテロジン4 mg/日は来院の3ヵ月前に服用を開始した)。

来院時に、過去2年間において記憶力(特に数字に関する記憶力)の低下がみられ、単語の順序を間違えるという症状があることを訴えた。

HVLt-R* (Form 3)実施時において、直後自由想起(immediate free recall test)では正常であったが、遅延自由想起(delayed free recall)では異常を示した。ただし、遅延再認識(delayed recognition)は正常であった。なお、本試験以外のMMSE**等の結果は正常であった。

ビタミンEを増量し、トルテロジン中止1ヵ月後の来院時には記憶力が改善し、単語の順序を間違えるという症状も消失した。また、HVLt-R* (Form 2)においても正常値を示した⁶⁵⁾。

* : Hopkins Verbal Learning Test-Revised

** : Mini-Mental State Examination

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	2007	9321	11328
副作用発現症例数 (%)	647 (32.24%)	984 (10.56%)	1631 (14.40%)
副作用発現件数	1009	1105	2114

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
感染症および寄生虫症	21 (1.05)	11 (0.12)	32 (0.28)
*咽頭炎	3 (0.15)	—	3 (0.03)
*感染	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*急性腎盂腎炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*尿路感染	5 (0.25)	—	5 (0.04)
*鼻咽頭炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻炎	9 (0.45)	—	9 (0.08)
*副鼻腔炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*膀胱炎	2 (0.10)	10 (0.11)	12 (0.11)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*胃の良性新生物	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*女性乳癌	1 (0.05)	—	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	6 (0.30)	—	6 (0.05)
*血小板減少症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*白血球減少症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*貧血	4 (0.20)	—	4 (0.04)
内分泌障害	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*甲状腺機能低下症	2 (0.10)	—	2 (0.02)
代謝および栄養障害	6 (0.30)	2 (0.02)	8 (0.07)
*高血糖	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*高脂血症	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*食欲減退	1 (0.05)	2 (0.02)	3 (0.03)
*脱水	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*低カリウム血症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
精神障害	7 (0.35)	2 (0.02)	9 (0.08)
*うつ病	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*異常な夢	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*異常行動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*激越	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*自殺企図	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*神経過敏	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*不快気分	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*不眠症	2 (0.10)	—	2 (0.02)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
神経系障害	84 (4.19)	42 (0.45)	126 (1.11)
*異常感覚	4 (0.20)	—	4 (0.04)
感覚鈍麻	6 (0.30)	—	6 (0.05)
*顔面痙攣	—	1 (0.01)	1 (0.01)
傾眠	17 (0.85)	12 (0.13)	29 (0.26)
*自律神経失調	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*振戦	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*神経炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*多発性硬化症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
体位性めまい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*注意力障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	40 (1.99)	8 (0.09)	48 (0.42)
認知症	—	3 (0.03)	3 (0.03)
浮動性めまい	12 (0.60)	13 (0.14)	25 (0.22)
片頭痛	2 (0.10)	—	2 (0.02)
味覚異常	12 (0.60)	1 (0.01)	13 (0.11)
眼障害	62 (3.09)	18 (0.19)	80 (0.71)
*眼の異常感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*眼の障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)
眼乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眼球乾燥症	39 (1.94)	—	39 (0.34)
*眼痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*眼瞼下垂	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眼瞼浮腫	—	2 (0.02)	2 (0.02)
*結膜炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
視力障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
視力低下	20 (1.00)	2 (0.02)	22 (0.19)
調節障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)
霧視	—	7 (0.08)	7 (0.06)
*流涙増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*緑内障	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*涙器障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*羞明	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳および迷路障害	4 (0.20)	6 (0.06)	10 (0.09)
回転性めまい	2 (0.10)	6 (0.06)	8 (0.07)
*耳鳴	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*聴力低下	1 (0.05)	—	1 (0.01)
心臓障害	5 (0.25)	10 (0.11)	15 (0.13)
QT延長症候群	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*徐脈	1 (0.05)	—	1 (0.01)
上室性頻脈	1 (0.05)	—	1 (0.01)
動悸	2 (0.10)	8 (0.09)	10 (0.09)
頻脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*房室ブロック	2 (0.10)	—	2 (0.02)
血管障害	6 (0.30)	5 (0.05)	11 (0.10)
*ほてり	1 (0.05)	—	1 (0.01)
ほてり	—	2 (0.02)	2 (0.02)
*高血圧	3 (0.15)	1 (0.01)	4 (0.04)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計	副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
* 静脈炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 肝障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 潮紅	1 (0.05)	—	1 (0.01)	皮膚および皮下組織障害	25 (1.25)	22 (0.24)	47 (0.41)
潮紅	—	2 (0.02)	2 (0.02)	* そう痒症	5 (0.25)	—	5 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (0.40)	5 (0.05)	13 (0.11)	そう痒症	—	6 (0.06)	6 (0.05)
* 咽喉絞扼感	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* アレルギー性皮膚炎	—	2 (0.02)	2 (0.02)
* 咳嗽	2 (0.10)	1 (0.01)	3 (0.03)	紅斑	—	3 (0.03)	3 (0.03)
* 呼吸困難	2 (0.10)	—	2 (0.02)	* 紅斑性皮疹	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 高粘稠性気管支分泌物	1 (0.05)	—	1 (0.01)	湿疹	1 (0.05)	2 (0.02)	3 (0.03)
* 発声障害	2 (0.10)	2 (0.02)	4 (0.04)	全身性そう痒症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 鼻乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)	* 多汗症	2 (0.10)	—	2 (0.02)
* 鼻閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)	* 脱毛症	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
胃腸障害	515 (25.66)	330 (3.54)	845 (7.46)	* 爪の障害	2 (0.10)	—	2 (0.02)
悪心	17 (0.85)	8 (0.09)	25 (0.22)	* 発疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胃炎	2 (0.10)	3 (0.03)	5 (0.04)	発疹	3 (0.15)	4 (0.04)	7 (0.06)
* 胃食道逆流性疾患	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 皮膚炎	2 (0.10)	—	2 (0.02)
* 胃腸障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)	皮膚乾燥	9 (0.45)	—	9 (0.08)
* 胃潰瘍	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 皮膚障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)
下腹部痛	—	2 (0.02)	2 (0.02)	薬疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下痢	10 (0.50)	7 (0.08)	17 (0.15)	* 冷汗	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 過敏性腸症候群	2 (0.10)	—	2 (0.02)	* 蕁麻疹	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
鼓腸	12 (0.60)	—	12 (0.11)	筋骨格系および結合組織障害	3 (0.15)	2 (0.02)	5 (0.04)
* 口腔内痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 筋肉痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 口腔内潰瘍形成	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 四肢痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口腔内白斑症	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 背部痛	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* 口唇炎	2 (0.10)	1 (0.01)	3 (0.03)	* 変形性関節症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 口唇障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)	腎および尿路障害	52 (2.59)	256 (2.75)	308 (2.72)
* 口内炎	1 (0.05)	5 (0.05)	6 (0.05)	* 血尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口内乾燥	418 (20.83)	69 (0.74)	487 (4.30)	終末尿滴下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化不良	34 (1.69)	5 (0.05)	39 (0.34)	* 糖尿	3 (0.15)	—	3 (0.03)
上腹部痛	—	4 (0.04)	4 (0.04)	* 尿意切迫	5 (0.25)	—	5 (0.04)
* 心窩部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)	* 尿異常	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 舌炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)	尿失禁	8 (0.40)	1 (0.01)	9 (0.08)
* 舌障害	2 (0.10)	1 (0.01)	3 (0.03)	* 尿閉	—	2 (0.02)	2 (0.02)
* 舌痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)	尿閉	6 (0.30)	70 (0.75)	76 (0.67)
* 腸閉塞	1 (0.05)	2 (0.02)	3 (0.03)	尿流量減少	—	4 (0.04)	4 (0.04)
* 直腸出血	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 膿尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹痛	24 (1.20)	6 (0.06)	30 (0.26)	排尿困難	19 (0.95)	166 (1.78)	185 (1.63)
腹部不快感	—	18 (0.19)	18 (0.16)	* 頻尿	4 (0.20)	11 (0.12)	15 (0.13)
* 腹部膨満	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 乏尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部膨満	—	10 (0.11)	10 (0.09)	* 夜間頻尿	1 (0.05)	3 (0.03)	4 (0.04)
便秘	94 (4.68)	194 (2.08)	288 (2.54)	膀胱拡大	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 無酸症	1 (0.05)	—	1 (0.01)	膀胱痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
嘔吐	6 (0.30)	1 (0.01)	7 (0.06)	膀胱不快感	7 (0.35)	1 (0.01)	8 (0.07)
* 嚥下障害	2 (0.10)	—	2 (0.02)	生殖系および乳房障害	6 (0.30)	1 (0.01)	7 (0.06)
肝胆道系障害	1 (0.05)	4 (0.04)	5 (0.04)	* 陰茎痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 肝炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)	* 外陰腫不快感	4 (0.20)	—	4 (0.04)
* 肝機能異常	—	3 (0.03)	3 (0.03)	* 性器浮腫	1 (0.05)	—	1 (0.01)
				* 勃起不全	1 (0.05)	—	1 (0.01)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (1.69)	355 (3.81)	389 (3.43)
*異常感	—	2 (0.02)	2 (0.02)
*顔面浮腫	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*胸痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*胸部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*倦怠感	1 (0.05)	5 (0.05)	6 (0.05)
口渇	9 (0.45)	344 (3.69)	353 (3.12)
*全身性浮腫	2 (0.10)	—	2 (0.02)
疲労	11 (0.55)	—	11 (0.10)
*浮腫	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*歩行障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)
末梢性浮腫	2 (0.10)	1 (0.01)	3 (0.03)
*無力症	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*薬物相互作用	—	2 (0.02)	2 (0.02)
*疼痛	3 (0.15)	—	3 (0.03)
臨床検査	14 (0.70)	15 (0.16)	29 (0.26)
*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.15)	—	3 (0.03)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
*アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*肝酵素上昇	2 (0.10)	—	2 (0.02)
*眼圧上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*血圧上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (0.20)	—	4 (0.04)
残尿量増加	—	12 (0.13)	12 (0.11)
*心電図異常	1 (0.05)	—	1 (0.01)
心拍数増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
*体重増加	3 (0.15)	—	3 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
*投薬過誤	1 (0.05)	—	1 (0.01)

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2012年9月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J16.1のPTで集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

健康成人（外国人）において、最高用量として水溶液 12.8 mg を単回投与した際に、最も重い副作用として眼調節障害及び排尿困難が認められた。また、トルテロジン非徐放性製剤 8 mg（4mg、1日2回）^注を4日間反復投与した際に、QT 間隔の延長が観察された。[2.3、17.3.1 参照]

また、本剤投与により、重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚、重度の興奮）、痙攣及び著しい興奮、呼吸不全、頻脈、尿閉、散瞳等があらわれることがある。

注）非徐放性製剤は国内未承認であり、8 mg は海外承認用量の2倍に相当する。

<解説>

臨床薬理試験の結果より、高用量投与により認められた最も重い副作用を記載した。

また、非徐放性製剤を用いて実施した綿密な(thorough)QT 試験において、非徐放性製剤 8 mg(4 mg、1日2回)を投与した際に、わずかな QT 間隔の延長が認められた。この QT 間隔の延長は、臨床的に重大である可能性は低いと考えられたが、過量投与時の注意喚起として記載した。なお、非徐放性製剤 8 mg(4 mg、1日2回)は、海外における非徐放性製剤の推奨最高用量の2倍(C_{max}は徐放性製剤 4 mg の約3倍)に相当する。

その他、本剤の薬理作用から考えられる重篤な副作用を記載した。

（「V-3. 用法及び用量」及び「V-5. (2) 2) QT 評価試験」の項参照）

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4 mg を1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

13.2 措置方法

次の様な症状に対しては胃洗浄及び活性炭の投与を行い、必要に応じて、以下の処置を行うこと。
また、必要に応じて心電図検査を実施すること。

13.2.1 重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚、重度の興奮）に対してはネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。

13.2.2 痙攣及び著しい興奮に対してはベンゾジアゼピン系薬剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

13.2.3 呼吸不全に対しては人工呼吸を実施するなど適切な処置を行うこと。

13.2.4 頻脈に対しては β -アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

13.2.5 尿閉に対しては導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

13.2.6 散瞳に対してはピロカルピン点眼薬による治療を行うか、暗い部屋に移すなど適切な処置を行うこと。あるいは両方の処置を行うこと。

<解説>

重篤な副作用として考えられる副作用の処置として、考え得る対処法について一般的な内容を記載した。また、過量投与においては、QT 間隔の延長がみられているので、心電図検査を実施するのが望ましいということから設定した。（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.1」の項参照）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

一般的留意事項として設定している。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に基づく PTP 包装の薬剤共通の注意である。

【本剤の国内承認 効能・効果及び用法・用量】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶⁶⁾

トルテロジン並びに活性代謝物である DD01 の一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコを用いて検討し、その成績を下表にまとめた。

経口投与試験で影響が認められなかった用量におけるトルテロジンと DD01 の最高遊離血清中濃度は、ヒトに徐放性製剤を投与したときのこれらの濃度と比較し同程度であり、また、影響が現れた場合でも、その中で最も低い最高遊離血清中濃度は、ヒトと比較すると8倍以上であった。

トルテロジンの一般薬理試験

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績	
一般症状・中枢神経系	1. 一般症状 (Irwinの多次元観察法)	マウス♂ (8)	経口 (7日間反復)	1.5 mg/kg	作用なし	
				15 mg/kg	軽度の散瞳、自発運動増加、啼鳴、接触反応過敏	
				150 mg/kg	散瞳、自発運動増加、啼鳴、接触反応過敏、痛覚反応亢進、1例死亡	
	2. 自発運動量 (AUTOMEX)	マウス♂ (10)	経口	1.5、15、75、150 mg/kg	150 mg/kg で運動量増加	
	3. 麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発)			1.5、15、75、150 mg/kg	作用なし	
	4. 抗痙攣作用 (ペンテトラゾール痙攣) (電撃痙攣)			1.5、15、75、150 mg/kg	作用なし	
	5. 痙攣増強作用 (ペンテトラゾール痙攣) (電撃痙攣)			1.5、15、75、150 mg/kg	作用なし	
6. 鎮痛作用 (Haffner 法)	1.5、15、75、150 mg/kg	作用なし				
7. 体温	1.5、15、75、150 mg/kg	150 mg/kg で対照群に比べ±1℃以内の軽微な変動				
自律神経系・平滑筋	摘出回腸	モルモット♂ (6)	<i>in vitro</i>	単独	1~1,000 nM	作用なし
				アセチルコリン収縮	1~100 nM	100 nM で12.9%に抑制
				セロトニン収縮	1~1,000 nM	10 nM で74.5%、300 nM で22.9%、1 μM で25.2%に抑制
				ヒスタミン収縮	10 nM~10 μM	1 μM で76.9%、10 μM で29.5%に抑制
				塩化バリウム収縮	10 nM~10 μM	1 μM で82.9%、10 μM で35.3%に抑制
神経筋接合部 (電気刺激誘発横隔膜収縮)		ラット♂ (3)	<i>in vitro</i>	30 μM~1 mM	0.1 mM 以上で収縮抑制	
呼吸・循環器系	呼吸運動 (1回換気量・呼吸数)、 血圧、心拍数、心電図	麻酔 ビーグル犬 ♂・♀ (3)	静脈内 bolus	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg	心拍数増加	
				1.0 mg/kg	心拍数減少 心電図：T波の振幅・持続時間の延長	
				3.0 mg/kg	1回換気量減少、呼吸数増加、 血圧低下 (15~20 mmHg) 心拍数減少 心電図：T波の振幅・持続時間の延長	

トルテロジンの一般薬理試験（続き）

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績			
呼吸・循環器系	呼吸運動 (1回換気量・呼吸数)、血圧、心拍数、心電図	麻酔 ビーグル犬 ♂・♀ (6)	静脈内 持続	0.029 mg/kg/時間	作用なし			
				0.29 mg/kg/時間	心電図：QT、QTcb、T波の振幅・持続時間の延長（10～13%）			
				2.9 mg/kg/時間 (総量 1.6 mg/kg)	心電図：QT 間隔の延長（30%）、QTcb 間隔の延長（20%）、T波持続時間の延長（40%）			
	テレメトリー試験 (心拍数、血圧、ECG パラメータ)	ビーグル犬 ♂・♀ (12)	経口 (10日間反復)	0.2 mg/kg/日	第1日目 第9日目	作用なし 作用なし		
				1.0 mg/kg/日	第1日目 第9日目	心拍数増加 拡張期血圧上昇（10～30%） 心拍数増加 拡張期血圧上昇（10～30%）		
				4.5 mg/kg/日	第1日目 第9日目	心拍数増加 拡張期血圧上昇（35～40%） 拡張期血圧上昇（35～40%） QT 間隔延長（10～20%）		
				テレメトリー試験（心拍数、血圧、体温、ECG パラメータ）	マウス♀ (12)	経口 (21日間反復)	20 mg/kg/日 (14日間)	心拍数減少、体温低下
							40 mg/kg/日	心拍数減少、体温低下
							80 mg/kg/日	心拍数減少、体温低下
	160 mg/kg/日 (7日間)	心拍数減少、体温低下、死亡（1/3匹、3週目）						
	呼吸運動 (1回換気量・呼吸数)、血圧、心拍数、腸管膜動脈血流量、心電図	麻酔 ネコ♂ (3)	静脈内 投与	0.03 mg/kg	作用なし			
				0.1 mg/kg	心電図：T波振幅の可逆的な縮小			
0.3 mg/kg				1回換気量：減少（軽微） 心拍数減少（4%） 心電図：T波振幅の可逆的な縮小				
1.0 mg/kg				1回換気量：減少（強） 心拍数減少（10%） 腸管膜動脈血流量増加 心電図：T波振幅の縮小				
自発右心房収縮（収縮力）	モルモット♂ (5)	<i>in vitro</i>	2～30 μM	IC ₅₀ 値=5,200±390 nM				
電気刺激誘発乳頭筋収縮	モルモット♂ (3)		1～30 μM	IC ₅₀ 値=6,800±1,200 nM				
消化器系	胃腸管内輸送能（炭末輸送）	マウス♂ 4週齢 (10)	経口	1.5、15、150 mg/kg	15、150 mg/kg で運動抑制			
		マウス♂・♀ 6週齢 (20)		5、15、45 mg/kg	雄；45 mg/kg で運動抑制 雌；15、45 mg/kg で運動抑制			
		マウス♂・♀ 1年齢 (20)		5、15、45 mg/kg	雄；45 mg/kg で運動抑制 雌；5、45 mg/kg で運動抑制			
水及び電解質代謝	尿量、尿中 Na・K・Cl・イオン濃度、尿比重	マウス♀ (10)	経口	1.5 mg/kg	作用なし			
				15 mg/kg	尿量、尿中 Na ⁺ ・Cl ⁻ 排泄増加（軽度）、尿比重低下、残尿			
				150 mg/kg	残尿			
	1.5、5、10、15 mg/kg			作用なし				
	50 mg/kg			尿量増加				
尿量、尿中 Na・K・Cl・イオン濃度、尿比重			150 mg/kg	残尿（軽度）				

DD01 の一般薬理試験

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系	1. 一般症状 (Irwin の多次元観察法)	マウス♂ (8)	経口 (7日間反復)	1.5 mg/kg	作用なし	
				15 mg/kg	散瞳、自発運動増加、接触反応過敏、 啼鳴	
				150 mg/kg	散瞳、自発運動増加、接触反応過敏、 啼鳴、痛覚反応亢進	
	2. 自発運動量 (AUTOMEX)	マウス♂ (10)	経口	1.5、15、75、150 mg/kg	75、150 mg/kg で運動量増加	
	3. 麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発)			1.5、15、75、150 mg/kg	作用なし	
	4. 抗痙攣作用 (ペンテトラゾール痙攣) (電撃痙攣)			1.5、15、75、150 mg/kg	作用なし	
	5. 痙攣増強作用 (ペンテトラゾール痙攣) (電撃痙攣)			1.5、15、75、150 mg/kg	作用なし	
6. 鎮痛作用 (Haffner 法)	1.5、15、75、150 mg/kg			作用なし		
7. 体温	1.5、15、75、150 mg/kg			作用なし		
自律神経系・ 平滑筋	摘出回腸	モルモット♂ (6)	<i>in vitro</i>	1 nM~10 μM	作用なし	
				アセチルコリン収縮	1~100 nM	10 nM で 56.7%、30 nM で 25.3%、 100 nM で 7.6% に抑制
				セロトニン収縮	1 nM~1 μM	10 nM で 67.4%、100 nM で 19.0%、 1 μM で 24.1% に抑制
				ヒスタミン収縮	10 nM~10 μM	10 μM で 55.9% に抑制
				塩化バリウム収縮	10 nM~10 μM	100 nM で 81.6%、1 μM で 82.1%、 10 μM で 68.7% に抑制
神経筋接合部 (電気刺激誘発横隔膜収縮)		ラット♂ (3)	<i>in vitro</i>	0.1~1 mM	1 mM 以上で収縮抑制	
呼吸・ 循環器系	呼吸運動 (1回換気量・呼吸数)、 心拍数、心電図	麻酔 ビーグル犬 ♂・♀ (6)	静脈内 持続	0.058、0.29 mg/kg	作用なし	
				1.4 mg/kg/時間	心電図：QT (14%)、QTcb (10%)、 T波の振幅・持続時間の延長 (14%)	
				7.2 mg/kg/時間 (総量 4.5 mg/kg)	心電図：QT (24%)、QTcb (12%)、 T波の振幅・持続時間の延長 (22%)	
	自発右心房収縮 (収縮力)	モルモット♂ (6)	<i>in vitro</i>	3~100 μM	IC ₅₀ 値=15,200±2,800 nM トルテロジン；5,200±390 nM	
電気刺激誘発乳頭筋収縮	モルモット♂ (6)	1~100 μM		IC ₅₀ 値=5,400±730 nM トルテロジン；6,800±1,200 nM		
器消 系化	胃腸管内輸送能 (炭末輸送)	マウス♂ (10)	経口	1.5、15、150 mg/kg	150 mg/kg で運動抑制	
電 解 水 質 代 謝	尿量、 尿中 Na・K・Cl・イオン濃度、 尿比重	マウス♀ (10)	経口	1.5 mg/kg	作用なし	
				15 mg/kg	作用なし	
				150 mg/kg	尿量、Na ⁺ ・Cl ⁻ 排泄増加 (軽度)、 尿比重低下	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁷⁾

(マウス、ラット、イヌ)

トルテロジン酒石酸塩の概略の致死量は、マウスでは経口投与において雌雄ともに 300 mg/kg、静脈内投与において雄で 16 mg/kg、雌で 24 mg/kg であった。ラットでは経口投与で雌雄ともに 375 mg/kg を超える量、静脈内投与で雌雄ともに 24 mg/kg であった。イヌ（雄）では経口投与で 40 mg/kg を超える量であった。

単回投与毒性（マウス、ラット、イヌ）

動物種	投与方法	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	雄、雌：300
	静脈内	雄：16、雌：24
ラット	経口	雄、雌：>375
	静脈内	雄、雌：24
イヌ	経口	雄：>40

(2) 反復投与毒性試験⁶⁷⁾

(マウス、イヌ)

トルテロジン酒石酸塩のマウスを用いた反復経口投与試験における無毒性量は、13 週間投与試験で 12 mg/kg/日、26 週間投与で 10 mg/kg/日と判断された。また、イヌを用いた 13、26 及び 52 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は、いずれの試験においても 0.5 mg/kg/日と判断された。

反復投与毒性（マウス、イヌ）

動物種	投与方法	期間	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス	経口	13 週間	雄、雌：12
		26 週間	雄、雌：10
イヌ	経口	13 週間	雄、雌：0.5
		26 週間	
		52 週間	

(3) 遺伝毒性試験⁶⁷⁾

細菌（ネズミチフス菌、大腸菌）を用いた復帰突然変異試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス小核試験のいずれの試験においてもトルテロジン酒石酸塩の遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁶⁷⁾

(マウス、ラット)

マウスを用いた試験（投与期間：雄 79 週間、雌 104 週間、投与量：5、15、30 mg/kg/日、混餌投与）及びラットを用いた試験（投与期間：雄雌 104 週間、投与量：雄 5、15、30 mg/kg/日、雌 5、10、20 mg/kg/日、混餌投与）を実施した。

マウスを用いた試験において、15 mg/kg/日以上以上の群の雄で死亡率が増加したため、雄については 79 週間で試験を終了した。死因は大腸拡張であると考えられ、トルテロジン酒石酸塩の抗ムスカリン作用である腸管蠕動運動抑制による便秘に起因する毒性変化であった。同様の変化が、ラットにおいて雌の 10 mg/kg/日以上及び雄の 15 mg/kg/日以上以上の群でも認められた。

いずれの試験においてもトルテロジン酒石酸塩投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、トルテロジン酒石酸塩ががん原性を有する可能性は低いものと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁷⁾

(マウス、ウサギ)

マウス

妊娠前、妊娠期、周産期及び授乳期投与試験を雌雄のマウスを用いて実施した。雄の投与期間は交配 71 日前～雌の分娩確認時までとし、3、10、30 mg/kg/日の反復経口投与を実施した。雌の投与期間は交配 15 日前～離乳時までとし、3、10、20 mg/kg/日を投与した。30 mg/kg/日の雄、20 mg/kg/日の雌において、生殖能への影響は認められなかったが、黄体数、着床数、生存胎児数の減少、吸収胚の増加、授乳期の F₁ 動物の体重低下が認められた。これらの結果から、親動物の生殖能における無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日、F₁ 動物の子宮内及び生後発育に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

胚・胎児毒性試験（投与期間：妊娠 6～15 日、投与量：4、12、40 mg/kg/日、経口投与）では、40 mg/kg/日で母体動物において毒性学的変化はみられなかったが、吸収胚の増加、胎児数減少、異常を伴う胎児の増加が認められた。異常の平均発現率は、対照群 1.5%に対し、40 mg/kg/日群で 14.6%であった。4、12 mg/kg/日群では、それぞれ 2.0、0%であり、対照群との間に差は認められなかった。上記試験で 40 mg/kg/日群で胎児の形態異常が認められたため、妊娠期間を分割あるいは器官形成期を通じて投与することにより、胎児への影響と投与期間の関係を検討した結果、胎児死亡及び形態異常において最も危険性の高い時期は妊娠 6～8 日であり、妊娠 6～15 日投与では更に顕著であった。これらの結果から、妊娠マウスに対する無毒性量は 40 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 12 mg/kg/日と判断された。

ウサギ

胚・胎児毒性試験（投与期間：妊娠 6～18 日、投与量：0.2、0.4、0.8 mg/kg/日、皮下投与）では、0.4 mg/kg/日以上で母体の体重増加抑制傾向が認められたが、最高用量の 0.8 mg/kg/日においても胚・胎児に対する影響は認められなかったことから、妊娠ウサギに対する皮下投与での無毒性量は 0.2 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 0.8 mg/kg/日と判断された。

生殖発生毒性（マウス、ウサギ）

動物種		投与方法 期間	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス	妊娠前～授乳期 投与毒性	経口	F ₀ 雄：30 ^{**} F ₀ 雌：20 ^{**} F ₁ ：10
	胚・胎児毒性	経口 妊娠 6～15 日	F ₀ ：40 ^{**}
		経口 妊娠期間別投与	F ₁ ：12
ウサギ胚・胎児毒性		皮下	F ₀ ：0.2 ^{**} F ₁ ：0.8

※生殖能における無毒性量

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁶⁷⁾

抗原性（モルモット、マウス）

モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー試験（ASA 試験）及び受身皮膚アナフィラキシー試験（PCA 試験）、マウスを用いたラット受身皮膚アナフィラキシー試験（ラット PCA 試験）を実施したところ、いずれの試験においても結果は陰性であり、トルテロジン酒石酸塩の抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：デトルシトールカプセル 2 mg・4 mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：トルテロジン酒石酸塩 該当しない

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材の URL：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：プロピペリン塩酸塩

オキシブチニン塩酸塩

コハク酸ソリフェナシン

イミダフェナシン

7. 国際誕生年月日

1997年9月5日（スウェーデン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デトルシトール カプセル 2 mg	2006年4月20日	21800AMY10088	2006年6月1日	2006年6月8日
デトルシトール カプセル 4 mg	2006年4月20日	21800AMY10089	2006年6月1日	2006年6月8日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2015年12月24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号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2006年4月20日～2014年4月19日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
デトルシトール カプセル 2 mg	2590012M1021	2590012M1021	117255302	620003483
デトルシトール カプセル 4 mg	2590012M2028	2590012M2028	117256002	620003484

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：有効成分の安定性
- 2) 社内資料：製剤の安定性
- 3) Abrams, P. et al. : Neurourol Urodyn 21 (2) : 167, 2002 (PMID : 11857671)
- 4) Rosemary, R. et al. : “Annual report of the update reference committee, 2002”
World Health Organization (ホームページ) , 2002
- 5) 本間 之夫 : 排尿障害プラクティス 8 (2) : 109, 2000
- 6) 西沢 理 : 排尿障害プラクティス 12 (3) : 185, 2004
- 7) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会 編 :
“1. 基礎知識の解説” 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株式会社 : 2, 2005
- 8) 後藤 百万 : “過活動膀胱の疫学と診断” 過活動膀胱のマネジメント 西沢 理 編
初版 医薬ジャーナル社 : 26, 2003
- 9) 本間 之夫 : 泌尿器外科 16 (10) : 1055, 2003
- 10) 柿崎 秀宏ほか : 排尿障害プラクティス 12 (3) : 193, 2004
- 11) 社内資料：日本人における非徐放性製剤の用量設定試験
- 12) 社内資料：欧米人におけるトルテロジン徐放性製剤の用量反応試験
- 13) Van Kerrebroeck P et al. : Urol 57 (3) : 414, 2001 (PMIDA : 11248608)
- 14) 社内資料：欧米人における単回経口投与時の非徐放性製剤との薬物動態の比較および食事の影響
- 15) 社内資料：トルテロジン非徐放性製剤に対する徐放性製剤のバイオアベイラビリティーの比較
- 16) 社内資料：日本人、欧米人および韓国人におけるトルテロジン徐放性製剤の第I相試験
- 17) Homma, Y. et al. : BJU Int. 2003; 92 (7) : 741-747 (PMID : 14616458)
- 18) 社内資料：過活動膀胱患者における徐放性カプセル (PR) の第III相臨床試験
(承認年月日 : 2006. 04. 20、申請資料概要 ト. 3. (1))
- 19) Takei, M. et al. : Int J Urol. 2005; 12 (5) : 456-464 (PMID : 15948744)
- 20) 社内資料：過活動膀胱患者における徐放性カプセル (PR) 長期投与試験
(承認年月日 : 2006. 04. 20、申請資料概要 ト. 4. (1))
- 21) Olsson, B. et al. : Clin Pharmacokinet. 2001; 40 (3) : 227-235 (PMID : 11327200)
- 22) 社内資料：欧米人におけるトルテロジン徐放性製剤と非徐放性製剤の反復投与試験
- 23) 社内資料：トルテロジンのQT 間隔に対する影響の検討
- 24) 本間 之夫ほか : 日本神経因性膀胱学会誌 10 : 225, 1999
- 25) 社内資料：海外におけるトルテロジンの長期試験
- 26) Zinner, N. R. et al. : J Am Geriatr Soc 50 (5) : 799, 2002 (PMID : 12028164)
- 27) Nilvebrant, L. et al. : Eur J Pharmacol. 1997; 327 (2-3) : 195-207 (PMID : 9200560)
- 28) Nilvebrant, L. et al. : Pharmacol Toxicol. 1997; 81 (4) : 169-172 (PMID : 9353847)
- 29) 社内資料：ムスカリン受容体に対する作用
(承認年月日 : 2006. 04. 20、申請資料概要 ホ. 1. (2) . 1))
- 30) 社内資料：摘出膀胱平滑筋における抗ムスカリン作用活性
- 31) Yono, M. et al. : Eur J Pharmacol. 1999; 368 (2-3) : 223-230 (PMID : 10193658)
- 32) Nilvebrant, L. : Pharmacol Toxicol. 2002; 90 (5) : 260-267 (PMID : 12076307)

- 33) 社内資料：日本人、欧米人及び韓国人における徐放性製剤（PR）の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（2）.1）
- 34) 社内資料：欧米人における反復経口投与時の血清中濃度
- 35) 社内資料：非徐放性製剤（IR）の薬物動態に性別が及ぼす影響
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.6）
- 36) Olsson, B. et al. : Clin Pharmacokinet. 2001; 40 (2) : 135-143 (PMID : 11286323)
- 37) 社内資料：Debrisoquine 代謝が速い被験者及び遅い被験者における薬理効果及び体内動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iii）
- 38) 社内資料：欧米人における単回静脈内投与時の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iii）
- 39) 社内資料：欧米人における非徐放性製剤（IR）単回経口投与時の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iii）
- 40) Pählman, I. et al. : Arzneimittelforschung. 2001; 51 (2) : 125-133 (PMID : 11258042)
- 41) 社内資料：マウスにおける胎盤・胎児への移行性
- 42) 社内資料：授乳期マウスにおける乳汁への移行
- 43) 社内資料：血球への移行
- 44) 社内資料：臓器・組織内濃度（マウス）
- 45) Pählman, I. et al. : Biopharm Drug Dispos. 1999; 20 (2) : 91-99 (PMID : 10206324)
- 46) 社内資料：血清蛋白結合率（in vitro）
- 47) Postlind, H. et al. : Drug Metab Dispos. 1998; 26 (4) : 289-293 (PMID : 9531513)
- 48) Brynne, N. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35 (7) : 287-295 (PMID : 9247842)
- 49) 社内資料：健常人における徐放性製剤（PR）、非徐放性製剤（IR）の薬物動態的及び薬力学的比較
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（2）.3）
- 50) 社内資料：各種標本のムスカリン受容体に対する親和性
- 51) 社内資料：モルモット摘出膀胱平滑筋における抗ムスカリン作用
- 52) 社内資料：トルテロジン経口投与時の尿、糞中回収率
- 53) Callegari, E. et al. : Br J Clin Pharmacol 72 (2) : 235, 2011 (PMID : 21392072)
- 54) 社内資料：欧米人の腎機能障害者における非徐放性製剤（IR）の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.7）
- 55) 社内資料：欧米人の肝機能障害者における非徐放性製剤（IR）の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.8）
- 56) 社内資料：欧米人における非徐放性製剤（IR）反復経口投与時の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iv）
- 57) 社内資料：高齢者における非徐放性製剤（IR）単回及び反復経口投与時の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.5）.（i）
- 58) 社内資料：70歳以上の高齢者における非徐放性製剤（IR）反復経口投与時の薬物動態
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.5）.（ii）
- 59) 井川 靖彦ほか：泌尿器外科 16（10）：1063, 2003
- 60) 安田 耕作ほか：“3. 治療の考え方と薬物療法”尿失禁の臨床 阿曾 佳郎 編
中外医学社：48, 1992
- 61) 安田 耕作ほか：“4. 排尿障害に対する薬物療法 1. 抗コリン薬”
排尿障害の薬物治療 第1版三輪書店：47, 2000
- 62) 社内資料：CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）併用時の代謝に及ぼす影響
（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.9）.（vi）

- 63) 社内資料：フルオキセチン併用時の代謝に及ぼす影響
(承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.(1).9) . (iv))
- 64) Tsao, J. W. et al. : N Engl J Med. 2003; 349 (23) : 2274-2275 (PMID : 14657444)
- 65) Womack, K. B. et al. : Arch Neurol. 2003; 60 (5) : 771-773 (PMID : 12756144)
- 66) 社内資料：トルテロジンにおける一般薬理試験
- 67) 社内資料：毒性試験

2. その他の参考文献

- 1) 倉田 なおみ：内服薬経管投与ハンドブック 第2版：藤島 一郎監修，じほう，2006

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

デトルシトールカプセルは、Detrol LA、Detrusitol SR などの商品名で米国及び EU 諸国をはじめとした 80 ヶ国以上で販売されている（2021 年 8 月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 用法及び用量

通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、患者の忍容性に応じて減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する患者

設定されていない

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（マウス）において、臨床曝露量を超える高い血清中濃度（AUC で 50 倍、 C_{max} で 80 倍）において胎児致死作用と催奇形性を示した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められていることが報告されている。また授乳期投与試験（マウス）で産児に軽度の体重増加抑制が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with DEMEROL Injection are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Formal animal reproduction studies have not been conducted with meperidine. Neural tube defects (exencephaly and cranioschisis) have been reported in hamsters administered a single bolus dose of meperidine during a critical period of organogenesis at 0.85 and 1.5 times the total human daily dose of 1200 mg. Adverse outcomes in pregnancy can occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Formal reproductive and developmental toxicology studies for meperidine have not been completed. In a published study, neural tube defects (exencephaly and cranioschisis) were noted following subcutaneous administration of meperidine hydrochloride (127 and 218 mg/kg, respectively) on Gestation Day 8 to pregnant hamsters (0.85 and 1.5 times the total daily dose of 1200 mg/day based on body surface area). The findings cannot be clearly attributed to maternal toxicity.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Meperidine appears in the milk of nursing mothers receiving the drug. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DEMEROL Injection and any potential adverse effects on the breastfed infant from DEMEROL Injection or from the underlying maternal condition.</p>

出典	記載内容
オーストラリア の分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2020年6月) <参考：分類の概要> オーストラリアの分類： B3 : 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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of DEMEROL Injection in patients less than 18 years of age have not been established. The safety and effectiveness of meperidine in pediatric patients has not been established. Literature reports indicate that meperidine has a slower elimination rate in neonates and young infants compared to older children and adults. Neonates and young infants may also be more susceptible to the effects, especially the respiratory depressant effects. If meperidine use is contemplated in neonates or young infants, any potential benefits of the drug need to be weighed against the relative risk of the patient.
英国のSPC (2015年8月)	Paediatric patients Efficacy of Detrusitol SR has not been demonstrated in children. Therefore, Detrusitol SR is not recommended for children.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

【脱カプセル時の安定性試験】

試料の調整方法：デトルシトールカプセル 4mg のカプセルを外し、顆粒を取り出す

保存条件：①30℃75%RH, 室内散光 (遮光開栓ガラス瓶)

②30℃75%RH, 室内散光 (透明開栓ガラス瓶)

③30℃75%RH, 室内散光 (遮光密栓ガラス瓶)

④30℃75%RH, 室内散光 (透明密栓ガラス瓶)

測定時期：開始時, 7日 (168hr), 14日 (336hr), 30日 (720hr)

試験項目：外観は肉眼にて観察、含量は定量法にて測定、水分は乾燥減量法にて測定

試験回数：外観 1回、含量・水分定量 3回 (結果は3回の平均値を示した)

試験結果：

保存条件	測定項目	測定時期			
		開始時	7日 (168hr)	14日 (336hr)	30日 (720hr)
①	外観	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	101.5 [100]	99.9 [98]	101.6 [100]	95.3 [94]
	水分 (%)	2.28	3.33	2.90	2.96
②	外観	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	101.5 [100]	98.6 [97]	100.2 [99]	95.3 [94]
	水分 (%)	2.28	3.27	2.93	2.93
③	外観	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	101.5 [100]	101.5 [100]	103.3 [102]	97.8 [96]
	水分 (%)	2.28	2.10	1.61	1.54
④	外観	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒	黄白色の顆粒
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	101.5 [100]	101.6 [100]	102.2 [101]	97.7 [96]
	水分 (%)	2.28	2.04	1.57	1.58

(*社内資料)

注) 本剤を脱カプセルしての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【崩壊懸濁試験】

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾に準じて実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ディスペンサー内に薬剤を入れ 55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。 ・5分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察する。 ・崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行い、10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。 													
試験結果	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 40%;">剤形</th> <th colspan="2" style="width: 60%;">崩壊懸濁試験^{a)}</th> </tr> <tr> <th style="width: 20%;">5 分</th> <th style="width: 20%;">10 分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">デトルシトールカプセル 2mg</td> <td>○</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">デトルシトールカプセル 4mg</td> <td>○</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 崩壊懸濁する場合を○、しない場合を×とした。</p>			剤形	崩壊懸濁試験 ^{a)}		5 分	10 分	デトルシトールカプセル 2mg	○	/	デトルシトールカプセル 4mg	○	/
剤形	崩壊懸濁試験 ^{a)}													
	5 分	10 分												
デトルシトールカプセル 2mg	○	/												
デトルシトールカプセル 4mg	○	/												

(* 社内資料)

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社として推奨していない。

【通過性試験】

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾に準じて実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約2~3 mL/秒の速度でサイズ8Fr. (フレンチ) ~18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。 8Fr. チューブを通過した薬品については、再度懸濁液を作成し、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブに注入してその通過性を観察する。 また、薬を注入した後に適量の水を注入してチューブ・ガストロボタン内を洗う時、注入器内・チューブ・ガストロボタン内に薬が残存しているかどうかによりその通過性を観察する。 																																											
試験結果	<table border="1" data-bbox="405 658 1420 1267"> <thead> <tr> <th rowspan="2">剤形</th> <th colspan="3">通過性試験^{a)}</th> <th rowspan="2">判定^{c)}</th> </tr> <tr> <th>チューブサイズ</th> <th colspan="2">結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">デトルシトール カプセル 2mg</td> <td>8Fr.</td> <td>×</td> <td rowspan="5">カプセル開封：フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に残 る</td> <td rowspan="6">不適</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>ガストロ^{b)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">デトルシトール カプセル 4mg</td> <td>8Fr.</td> <td>×</td> <td rowspan="5">カプセル開封：フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に残 る</td> <td rowspan="6">不適</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>ガストロ^{b)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">/</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 通過性の問題が無い場合を○問題がある場合を×とした。</p> <p>b) ガストロボタンフィーディングチューブ</p> <p>c) 「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾に従い評価した。</p>				剤形	通過性試験 ^{a)}			判定 ^{c)}	チューブサイズ	結果		デトルシトール カプセル 2mg	8Fr.	×	カプセル開封：フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に残 る	不適	12Fr.	×	14Fr.	×	16Fr.	×	18Fr.	×	ガストロ ^{b)}	/		デトルシトール カプセル 4mg	8Fr.	×	カプセル開封：フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に残 る	不適	12Fr.	×	14Fr.	×	16Fr.	×	18Fr.	×	ガストロ ^{b)}	/	
剤形	通過性試験 ^{a)}			判定 ^{c)}																																								
	チューブサイズ	結果																																										
デトルシトール カプセル 2mg	8Fr.	×	カプセル開封：フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に残 る	不適																																								
	12Fr.	×																																										
	14Fr.	×																																										
	16Fr.	×																																										
	18Fr.	×																																										
	ガストロ ^{b)}	/																																										
デトルシトール カプセル 4mg	8Fr.	×	カプセル開封：フラッシュ水 240mL でディスペンサー内に残 る	不適																																								
	12Fr.	×																																										
	14Fr.	×																																										
	16Fr.	×																																										
	18Fr.	×																																										
	ガストロ ^{b)}	/																																										

(*社内資料)

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社として推奨していない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

