

審査報告書

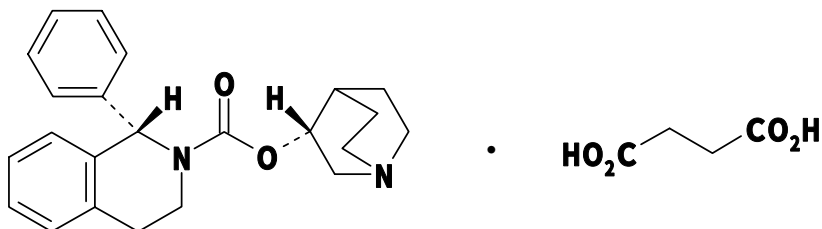
平成 18 年 2 月 8 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ベシケア末、ベシケア錠 2.5mg、同 5mg
[一 般 名] コハク酸ソリフェナシン
[申 請 者] 山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）
[申請年月日] 平成 16 年 8 月 26 日（製造承認申請）
[剤型・含量] 1 錠中、コハク酸ソリフェナシンを 2.5mg 又は 5mg 含有するフィルムコーティング錠
[化学構造]



分子式： $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量：480.55

[化 学 名] 日本名：(1S)-1-フェニル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 (3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルエステル 一コハク酸塩

英 名：(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl (1S)-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate monosuccinate

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 2 月 8 日

[販 売 名] ベシケア末、ベシケア錠 2.5mg、同 5mg
[一 般 名] コハク酸ソリフェナシン
[申 請 者] 山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）
[申請年月日] 平成 16 年 8 月 26 日（製造承認申請）

[審査結果]

国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目とした観察期から最終評価来院時の24時間当たりの平均排尿回数変化量の成績について、プラセボに対する本薬（5mg/日及び10mg/日）の優越性、並びに対照薬である塩酸プロピペリン（20mg/日）に対する本薬（5mg/日及び10mg/日）の非劣性が示されたことから、過活動膀胱に伴う症状に対する本薬の有効性は示されたと判断した。本薬の安全性プロファイルは塩酸プロピペリンと大きく異なるものではなく、本薬5mg/日の安全性は塩酸プロピペリンに劣るものではないと考えるが、国内第Ⅲ相試験において、本薬10mg/日は塩酸プロピペリンと比較して有害事象発現率が高く、抗ムスカリン作用と考えられる有害事象は用量依存的に出現していたことから、肝機能障害患者及び腎機能障害患者では、その重症度に応じて、薬物動態も考慮した適切な開始用量を選択し、増量する場合には副作用発現に留意し、慎重に投与する必要がある、また、高齢者では、本薬5mg/日から投与を開始し、安全性に留意し、慎重に増量されるよう適切な注意喚起を行う必要があると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

[用法・用量] 通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。

審査報告 (1)

平成 17 年 12 月 28 日作成

I. 申請品目の概要

〔販売名〕	ベシケア末、ベシケア錠 2.5mg、同 5mg
〔一般名〕	コハク酸ソリフェナシン
〔申請者名〕	山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）
〔申請年月日〕	平成 16 年 8 月 26 日（製造承認申請）
〔剤型・含量〕	錠剤：1 錠中、コハク酸ソリフェナシンを 2.5mg 又は 5mg 含有
〔申請時効能・効果〕	過活動膀胱に伴う頻尿、尿意切迫感、尿失禁
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

コハク酸ソリフェナシン（以下「本薬」）は、山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）により創製されたムスカリン受容体拮抗薬である。

過活動膀胱（Overactive Bladder：OAB）は尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿を、ときに切迫性尿失禁を伴う症状症候群と 2002 年国際禁制学会（International Continence Society：ICS）にて新たに定義されている。過活動膀胱を発症した患者では、社会的活動や QOL（Quality of Life）が著しく損なわれることが知られており、高齢化社会への移行に伴い、その患者数は先進各国で増加し、国内では約 810 万人と推定されている（日本排尿機能学会誌 14:266-277,2003）。過活動膀胱の病態は、蓄尿期における不随意的排尿筋の収縮により頻尿、尿意切迫感及び切迫性尿失禁を来すものとされている。一般に、排尿筋の収縮はアセチルコリンがムスカリン受容体を刺激することによって惹起されることから、過活動膀胱に対する薬物治療はムスカリン受容体拮抗薬が主体となっている。一方、ムスカリン受容体は膀胱以外に唾液腺、腸管、毛様体筋等にも存在するため、既存のムスカリン受容体拮抗薬には、口内乾燥、便秘、霧視等の副作用が知られている。特に、口内乾燥は服薬コンプライアンスの低下を招く等、臨床上大きな問題となっている。この副作用を軽減させるために、唾液腺への作用を低下させ、膀胱への選択性をより高めた薬剤として本薬が開発された。

過活動膀胱は、前述のように近年定義された症候群であることもあり、国内において過活動膀胱を効能・効果として承認されている薬剤はないが、本薬と同様のムスカリン受容体拮抗薬で頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁等の症状に対して使用されている薬剤として、塩酸プロピペリン及び塩酸オキシブチニンがある。

海外では、本薬は平成 17 年 12 月現在、欧米を中心に 32 ヶ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本薬は、不斉炭素 2 個を有する光学異性体の(1S,3'R)体である。

原薬は山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）XXXXXXXXXX工場で製造される。製造工程は、

（YM-179219）を に溶解し、 溶液及び を加えて処理し（ ）、得られた （YM-179220）の 溶液に 、 （YM-266658）及び を加えて した後、 を加えて処理する。 及び 溶液を加えて した後、 及び を加えて する（ ）。得られた （YM-198200）の 溶液に更に 及び を加え、次いで を加えて し、 にて 後、 を し処理する。 した を し 後、 して本薬を得る（ ）。工程 が重要工程であり、工程 における の残存率が管理項目として定められている。 及び は より。

本薬の構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（KBr 錠剤法）、核磁気共鳴スペクトル（ ^1H 及び ^{13}C ）並びに単結晶 X 線構造解析により確認された。本薬は二つの不斉炭素を有する光学活性体であり、合成過程で本薬以外に 3 種の光学異性体が生成する可能性があり、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された原薬の分析結果からは、(1R,3'R)-異性体（YM-202872）は最大 %、(1S,3'S)-異性体（YM-202873）は最大 %検出されたが、(1R,3'S)-異性体（YM-202874）は検出限界未満（%）であった。原薬中に検出された他の不純物としては、 の （YM-278594 及び YM-339411）の他、 （YM-179219）が確認されている。

原薬の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（コハク酸の沈殿反応、紫外可視吸光度測定法及び赤外吸収スペクトル測定法）、旋光度、融点、純度試験（重金属、類縁物質（個々の類縁物質及び総類縁物質）、光学異性体、残留溶媒）、水分、強熱残分並びに含量が設定されている。

標準品の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（核磁気共鳴スペクトル測定法（ ^1H ））、旋光度、純度試験（類縁物質、光学異性体及び残留溶媒）、水分並びに含量が設定されている。

原薬の安定性試験としては、性状（外観）、融解範囲（USP 法）、類縁物質、光学異性体、水分、含量、粉末 X 線回折及び熱分析を試験項目として、苛酷試験〔温度（暗所、 50°C 又は 60°C 、湿度は成り行き、プラスチックボトル（HDPE 製、開放）、6 ヶ月）、温度及び湿度（暗所、 40°C 、75%RH、プラスチックボトル（HDPE 製、開放）、6 ヶ月）、光（ 25°C 、60%RH、D65 ランプ 1,000lx、シャーレ（開放）、2 ヶ月）〕、加速試験〔暗所、 40°C 、75%RH、二重ポリエチレン袋/スチール缶、6 ヶ月〕並びに長期保存試験〔暗所、 25°C 、60%RH、二重ポリエチレン袋/スチール缶、24 ヶ月（パイロットスケール）及び 18 ヶ月（実生産スケール）〕が検討されている。長期保存試験については、 ヶ月まで実施予定である。苛酷試験、加速試験及び長期保存試験において、すべてのロットのすべての測定項目で問題となる変化は認められなかった。すなわち、原薬は気密容器に入れて $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ で保存した場合、少なくとも 24 ヶ月間は安定であり、気密容器に入れて $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ で保存した場合、少なくとも 6 ヶ月間は安定で、温度、湿度及び光の影響を受け難いと判断した。したがって、原薬のリテスト期間を室温、気密容器で 2 年とした。

申請後に長期保存試験成績が追加提出された。48 ヶ月（パイロットスケール）及び 36 ヶ月（実生産スケール）まではいずれの試験項目にも問題となる変化は認められなかった。なお、当該試験は現在も継続中である。追加提出された長期保存試験成績により、原薬のリテスト期間を室温、気密容器で 4 年とした。

(2) 製剤

製剤は、原薬に賦形剤、結合剤、滑沢剤及びコーティング剤を添加して製した錠剤であり、PTP 包装（ポリプロピレン、アルミニウム）又はボトル包装（ポリエチレンボトル、ポリエチレンの詰め物、ポリエチレンのライナー付き金属キャップ）を採用した。なお、2.5mg 錠ではマクロゴール を、5mg 錠ではポリエチレングリコール をコーティング剤としており、5mg 錠には黄色三二酸化鉄が配合されている。

山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社） 工場が製剤工程及び包装工程を担当し、同

工場は包装工程のみを担当して製造される。製造工程は、混合（第一工程）、粉碎（第二工程）、結合剤溶液調製（第三工程）、造粒（第四工程）、整粒（第五工程）、配合（第六工程）、打錠（第七工程）、コーティング液調製（第八工程）、コーティング（第九工程）、包装（第十工程）より構成される。第工程が重要工程とされ、が管理項目として定められている。開発初期において、を用いてを試みたが、に由来するが認められた。これを改善するために、及びからなるをした。は一般的なを選択した。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（肉眼観察）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、類縁物質（YM-64250、YM-217880、その他の類縁物質及び総類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験及び含量が設定されている。

製剤の安定性試験については、性状、類縁物質（YM-64250、YM-217880、その他の類縁物質及び総類縁物質）、光学異性体 [(1R,3'S)-異性体 (YM-202874)、(1R,3'R)-異性体 (YM-202872) 及び(1S,3'S)-異性体 (YM-202873)]、硬度試験、溶出試験、含量及び乾燥減量 (2.5mg 錠) 又は水分（カルフィッシャー法、5mg 錠）を試験項目として、苛酷試験 [温度（暗所、℃、）、プラスチックボトル（開放）、6 ヶ月）、温度及び湿度（暗所、℃、%RH 又は %RH、プラスチックボトル（開放）、6 ヶ月）、光（℃、）、（約 lx）(2.5mg 錠) 又は（約 lx）及び（5mg 錠）、シャーレ、日 (2.5mg 錠) 又は日 (5mg 錠)] が検討された。また、性状、類縁物質（YM-64250、YM-217880、その他の類縁物質及び総類縁物質）、光学異性体 [(1R,3'S)-異性体 (YM-202874)、(1R,3'R)-異性体 (YM-202872) 及び(1S,3'S)-異性体 (YM-202873)]、硬度試験、乾燥減量、溶出試験、含量及び微生物限度試験を試験項目として、加速試験 [暗所、40℃、75%RH、PTP 包装又はプラスチックボトル（密栓）、6 ヶ月] 並びに長期保存試験 [暗所、25℃、60±5% RH、PTP 包装又はプラスチックボトル（密栓）、12 ヶ月 (2.5mg 錠) 及び 18 ヶ月 (5mg 錠)] が検討されている。苛酷試験においては、温度による影響として、分解物量の増加及び水分の低下が認められた。温度及び湿度による影響としては、分解物量及び水分の増加に加え、硬度の低下が認められた。光による影響としては、分解物量の僅かな増加が認められた。いずれの場合も他の測定項目については、試験開始時と比べて問題となる変化は認められなかった。加速試験においては、分解物量の増加が認められたが、規格の範囲内であった。また、PTP 包装では 2.5mg 錠で硬度の低下、5mg 錠で硬度の低下及び乾燥減量の増加が認められたが、その他の測定項目については、試験開始時と比べて大きな変化は認められなかった。長期保存試験については、分解物量の増加が認められたが規格の範囲内であった。また、PTP 包装では 5mg 錠で硬度の低下及び乾燥減量の増加が認められたが規格の範囲内であった。その他の測定項目については、試験開始時と比べて問題となる変化は認められなかった。なお、長期保存試験については、現在も継続中であり 36 ヶ月まで実施する予定である。以上の安定性試験成績から、プラスチックボトル（密栓）及び PTP 包装で、室温において長期間安定であることが推定されたことから、長期保存試験の途中結果に基づき、製剤の有効期間を暫定的に室温で 1 年 (2.5mg 錠) 及び 18 ヶ月 (5mg 錠) とした。

申請後に長期保存試験成績が追加提出された。24 ヶ月 (2.5mg 錠) 及び 30 ヶ月 (5mg 錠) まではいずれの試験項目にも問題となる変化は認められなかった。なお、当該試験は現在も継続中であり最大 48 ヶ月実施する予定である。追加提出された長期保存試験の途中成績により、製剤の有効期間を暫定的に室温で 2 年 (2.5mg 錠) 及び 30 ヶ月 (5mg 錠) とした。

<機構における審査の概略>

光学異性体の規格値設定にあたって、申請者は、パイロットスケールのロットも考慮しているが、製造スケールがパイロットスケールから実生産スケールに移行するにつれて、工程開発として多くの操作パラメータが最適化されるのに伴い、光学異性体混在量が減少したと述べていることから、機構は、規格値に実生産スケールでの実測値を反映させることを求めた。

申請者は、実生産スケールでの実測値を踏まえた上で、原薬中の 2 種類の光学異性体 (YM-202872 及

び YM-202873) の規格値を変更すると回答した。

光学異性体 (YM-202874) について、申請者は、申請時まで製造されたすべての原薬中に混入していなかったことから規格を設定する必要はないと判断していたが、機構は、製造工程の恒常性を維持する観点から規格を設定することを求めた。

申請者は、2 種類の光学異性体 (YM-202872 及び YM-202873) に加えて光学異性体 (YM-202874) の規格も設定すると回答した。

機構は、コーティング剤として 2.5mg 錠ではマクロゴール ■■■■ を使用し、5mg 錠ではポリエチレングリコール ■■■■ を使用した理由について説明を求めた。

申請者は、本薬は米国での開発及び工業化検討が先行しており、米国で製造した 5mg 錠ではポリエチレングリコール ■■■■ を用いて製造したが、2.5mg 錠については、日本のみの含量規格であることから、すべての添加剤に日局適合品を用いて製剤設計したため、マクロゴール ■■■■ を用いたと回答した。

機構は、製剤の試験方法のバリデーションについて、2.5mg 錠と 5mg 錠のコーティング剤が異なっているにもかかわらず、■mg 錠のバリデーション結果を ■mg ■■■■ として ■mg 錠のバリデーションを ■■■■ したことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。定量法、純度試験、類縁物質及び光学異性体の各試験方法の 2.5mg 錠及び 5mg 錠の試料溶液での ■■■■ 及び ■■■■ の ■■■■ は ■■■■ 2.5mg 錠の ■■■■ は ■■■■ 5mg 錠に ■■■■、その ■■■■ であること、並びに 2.5mg 錠と 5mg 錠の間での試料溶液中の ■■■■ 及び ■■■■ による分析能への影響がないことを確認したこと、定量法、純度試験、類縁物質及び光学異性体の各試験方法においては ■mg 錠のバリデーションは ■mg 錠のバリデーション結果で保証できると判断した。また、含量均一性試験及び溶出試験については試料溶液中の ■■■■ もの、5mg 錠のバリデーション範囲は ■mg 錠中の ■■■■ の ■~■% (含量均一性試験) 及び ■~■% (溶出試験) に相当すること、並びに ■■■■ による測定対象への妨害が認められなかったことから、これらの試験においても ■mg 錠のバリデーションは ■mg 錠のバリデーション結果で保証できると判断した。

機構は、製造工程において使用したトルエン及び N,N-ジメチルホルムアミドについては、実生産スケールでは検出限界以下であったことを理由に規格を設定していないが、トルエンはパイロットスケールで検出されていること、及び製造工程の恒常性を維持する観点から、残留溶媒としての規格を設定することを求めた。

申請者は、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(平成 10 年 3 月 30 日医薬審発第 307 号) に基づいて新たに規格を設定すると回答した。

機構は、製剤の類縁物質 (YM-217880) の規格設定において、原薬での規格上限値、室内再現精度でのばらつき等を考慮しているが、これらを考慮することは分析法のばらつきを二重に加味することとなるため、当該類縁物質の規格について再検討を求めた。

申請者は、原薬での規格上限値、室内再現精度でのばらつき等を含めず、製剤での実測値及び安定性試験の結果に基づき規格値を設定すると回答した。

機構は、以上の申請者の説明を妥当と判断するとともに、原薬のリテスト期間及び製剤の貯法並びに有効期間の設定は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) 効力を裏付ける試験

① ムスカリン受容体に対する親和性及び特異性

i) ムスカリン受容体に対する親和性 (4.2.1.1-1,2)

ヒトムスカリン M₁、M₂、M₃、M₄ 及び M₅ 受容体を発現させた CHO-K1 細胞膜画分において、本薬 (0.03 ~ 1,000nM) は、[³H]N-メチルスコポラミンの各受容体への結合を競合的に阻害した。本薬の M₃ 受容体

に対する K_i 値 (12nM) は、 M_1 、 M_2 、 M_4 及び M_5 受容体に対する K_i 値のそれぞれ 1/2.2、1/15、1/9.1 及び 1/2.6 であった。類葉である塩酸オキシブチニンの M_3 受容体に対する K_i 値は本葉と同程度 (1/3.4) であった。酒石酸トルテロジンはムスカリン受容体サブタイプに対して選択性を示さなかった。ダリフェナシンは M_3 受容体に対して高い選択性を示した。塩酸プロピペリンの M_3 受容体に対する K_i 値は M_1 及び M_5 受容体と同程度で、 M_2 及び M_4 受容体のそれぞれ 1/3.8 及び 1/2.5 であった。塩酸プロピペリン活性代謝物 M1 はムスカリン受容体サブタイプに親和性を示さなかった。塩酸プロピペリン活性代謝物 M2 の M_3 受容体に対する K_i 値は M_1 受容体と同程度で、 M_2 受容体の 1/4.0 であった。酒石酸トルテロジン活性代謝物 DD01 の M_3 受容体に対する K_i 値は M_1 及び M_2 受容体の 1.9 倍であった。硫酸アトロピンの M_3 受容体に対する K_i 値は M_1 受容体と同程度で、 M_2 受容体の 1/1.9 であった。

ii) 各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性 (4.2.1.1-3,4)

本葉 (10,000nM) はアドレナリン (α_1 、 α_2 及び β)、ドパミン、ベンゾジアゼピン、ヒスタミン (H_1 及び H_2)、ニコチン、オピオイド、プリン及びセロトニン受容体並びにナトリウム (サイト 1)、カルシウム (L 型及び N 型) 及びカリウム (ATP 依存性、カルシウム活性化電位依存性及びカルシウム活性化電位非依存性) チャネルへの特異的放射性リガンド結合に対して 50%以上の阻害活性を示さなかったが、ヒスタミン H_3 受容体に対する特異的リガンド結合を 54%阻害した。また、本葉のナトリウムチャネル サイト 2 及びシグマ受容体に対する親和性は、いずれも M_3 受容体に対する親和性の 1/100 以下 (K_i 値: 1,400 及び 2,700nM) であった。

②ムスカリン M_3 受容体拮抗作用

i) モルモット膀胱平滑筋細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度に対する作用 (4.2.1.1-5)

本葉 (1~1,000nM) は、モルモット膀胱平滑筋細胞において、 M_3 受容体を介するとされるカルバコール (10 μ M) 刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を濃度依存的に抑制 (pK_i 値: 8.4) した。また、塩酸オキシブチニン及び酒石酸トルテロジンの pK_i 値はそれぞれ 8.6 及び 8.9 であった。

ii) ラット膀胱平滑筋収縮に対する作用 (4.2.1.1-6,7)

本葉 (30~300nM) は摘出ラット膀胱平滑筋のカルバコール刺激による収縮に対して、濃度依存的かつ競合的な拮抗作用 (pA_2 値: 7.4) を示した。また、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン、ダリフェナシン、硫酸アトロピン、塩酸プロピペリン及び塩酸プロピペリン活性代謝物 M2 の pA_2 値はそれぞれ 7.8、8.6、8.5、8.5、6.0 及び 6.7 であった。

iii) モルモット膀胱平滑筋収縮に対する作用 (4.2.1.1-8)

本葉 (100~1,000nM) は摘出モルモット膀胱平滑筋のカルバコール刺激による収縮に対して、濃度依存的かつ競合的な拮抗作用 (pA_2 値: 7.1) を示した。また、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン及び硫酸アトロピンの pA_2 値はそれぞれ 7.5、8.1 及び 8.3 であった。

iv) モルモット結腸の細胞内 Ca^{2+} 濃度及び収縮に対する作用 (4.2.1.1-9,10)

本葉 (1~1,000nM)、塩酸オキシブチニン及びダリフェナシンはモルモット結腸縦走筋細胞において、カルバコール刺激 (10 μ M) による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を濃度依存的に抑制 (pK_i 値: 8.4、8.5 及び 8.2) し、本葉 (10~300nM) は摘出モルモット結腸平滑筋及び結腸縦走筋のカルバコール刺激による収縮に対して、濃度依存的かつ競合的な拮抗作用 (pA_2 値: 8.0 及び 7.5) を示した。また、塩酸オキシブチニン及びダリフェナシンの pA_2 値はそれぞれ 7.8 及び 8.8 並びに 7.5 及び 8.8 であった。

v) マウス顎下腺細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度に対する作用 (4.2.1.1-5,11)

本葉 (100nM)、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン、ダリフェナシン及び硫酸アトロピンはマウス顎下腺細胞において、 M_3 受容体を介するとされるカルバコール刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を抑制 (pK_i 値: 7.4、9.0、9.3、8.5 及び 9.9) した。

vi) マウスにおける唾液分泌抑制作用及び反復投与時の作用 (4.2.1.1-12)

本葉 (0.1~3mg/kg) 及び塩酸オキシブチニン (0.03~0.3mg/kg) は単回静脈内投与で、ペントバルビタール麻酔下、BALB/c 系雌性マウス (n=6) において、用量依存的にカルバコール刺激 (10 μ g/kg iv) による唾液分泌を抑制した。また、本葉 (0.1~3mg/kg) 及び塩酸オキシブチニン (0.03~0.3mg/kg) は、

1日1回10日間の反復静脈内投与によっても単回投与時と同程度の唾液分泌抑制作用を示した。

③排尿機能に対する作用

i) 正常ラットにおける排尿機能に対する作用 (4.2.1.1-13)

本薬 (0.1~1mg/kg) 及び塩酸オキシブチニン (0.1~1mg/kg) の静脈内投与は、SD 系雄性ラット (ウレタン麻酔下、n=6) の膀胱容量を用量依存的に増加させ、排尿圧を低下させた (シストメトリー)。膀胱容量を 30% 増加させる本薬及び塩酸オキシブチニンの用量 (ED_{30} 値 [95% 信頼区間]) は、0.35 [0.17~0.83] 及び 0.30 [0.21~0.43] mg/kg であった。

ii) 過活動膀胱モデルラットにおける排尿機能に対する作用 (4.2.1.1-14)

中大脳動脈結紮脳梗塞モデルラットでは膀胱容量が減少するため、過活動膀胱モデルの一つとして用いられており (Jpn J Urol 87:1221-30,1996)、本モデルのシストメトリーにおいて、膀胱容量、排尿量、残尿量及び排尿圧に対する本薬及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した (SD 系雄性ラット、n=8)。脳梗塞ラットでは偽手術群と比較して膀胱容量及び排尿量の減少並びに残尿量の増加が認められ、本薬 (0.01~0.3mg/kg)、酒石酸トルテロジン (0.01~0.1mg/kg) 及び塩酸プロピペリン (0.03~1mg/kg) の静脈内投与は、排尿圧及び残尿量に影響を及ぼすことなく用量依存的に膀胱容量及び排尿量を増加させた。

④膀胱組織選択性

i) ラット膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度に対する作用 (4.2.1.1-15,16)

本薬 (0.1~1,000nM) はラット膀胱平滑筋細胞において、カルバコール刺激 (10 μ M) 細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を濃度依存的に抑制 (pK_i 値: 8.1) し、また、本薬 (1~10,000nM) は顎下腺細胞においても抑制作用 (pK_i 値: 7.6) を示し、膀胱組織選択性は 3.6 倍であった。一方、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン、ダリフェナシン、硫酸アトロピン、塩酸プロピペリン及び塩酸プロピペリン活性代謝物 (M1 及び M2) の膀胱組織選択性はそれぞれ 2.1、2.0、1.7、2.2、1.3、0.91 及び 1.1 倍であった。

ii) カニクイザル膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度に対する作用 (資料 4.2.1.1-17)

本薬 (0.1~1,000nM) はカニクイザル膀胱平滑筋細胞において、カルバコール刺激 (10 μ M) 細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を濃度依存的に抑制 (pK_i 値: 8.5) し、また、本薬 (1~10,000nM) は顎下腺細胞においても抑制作用 (pK_i 値: 8.2) を示し、膀胱組織選択性は 2.1 倍であった。一方、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン、ダリフェナシン及び硫酸アトロピンの膀胱組織選択性はいずれも本薬より低かった (0.46~0.65 倍)。

iii) マウス膀胱内圧及び唾液分泌に対する作用 (単回静脈内投与) (4.2.1.1-18)

ペントバルビタール麻酔下、BALB/c 系雌雄マウス (n=3~7) において、本薬 (0.1~1mg/kg) の静脈内投与は、カルバコール刺激 (1~100 μ g/kg iv) による膀胱内圧上昇を抑制し、3mg/kg で唾液分泌を抑制した。一方、塩酸オキシブチニンの静脈内投与 (0.1~1mg/kg) も膀胱内圧上昇を抑制し、1mg/kg で唾液分泌も抑制した。

iv) マウス膀胱内圧及び唾液分泌に対する作用 (単回経口投与) (4.2.1.1-19)

ペントバルビタール麻酔下、ddY 系雌性マウス (n=10) において、本薬 (0.3~30mg/kg) の経口投与はカルバコール刺激 (30 μ g/kg iv) による膀胱内圧上昇及び唾液分泌を用量依存的に抑制し、その作用はそれぞれ 1 及び 3mg/kg 以上の用量で溶媒投与に比して有意 ($p<0.01$) に強かった。

v) ラット膀胱内圧及び唾液分泌に対する作用 (4.2.1.1-20,21)

ペントバルビタール麻酔下、Wistar 系雌性ラット (n=6) において、本薬 (0.01~1mg/kg) の静脈内投与は、0.03mg/kg 以上でカルバコール刺激 (10 μ g/kg iv) による膀胱内圧上昇を有意に抑制し ($p<0.05$)、0.3mg/kg 以上でカルバコール刺激唾液分泌を有意に抑制した ($p<0.01$) が、 ID_{30} 値はそれぞれ 0.023 及び 0.15mg/kg iv であり、膀胱組織選択性は 6.5 倍であった。また、酒石酸トルテロジンの膀胱組織選択性は 2.4 倍であったが、塩酸オキシブチニン、ダリフェナシン、硫酸アトロピン、塩酸プロピペリン及び塩酸プロピペリン活性代謝物 (M1 及び M2) は膀胱組織選択性を示さなかった。

2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

3) 安全性薬理試験

①コアバッテリー試験

i) 中枢神経系に対する作用 (4.2.1.3-1)

本薬 (1~30mg/kg, n=6) をマウスに経口投与し、一般症状を観察したところ、10mg/kg の 2 例、30mg/kg の 4 例において軽度の散瞳が、また、10mg/kg の 1 例、30mg/kg の 2 例において軽度の軟便が認められた。

ii) 呼吸循環器系に対する作用

hERG カリウムチャネルに対する作用 (4.2.1.3-2~4)

hERG カリウムチャネル発現細胞を用いた電気生理学的試験 (パッチクランプ法) において、本薬 (3~1,000nM) は hERG カリウム電流を濃度依存的に抑制 (IC_{50} 値: 270nM) し、ドフェチリド及び酒石酸トルテロジン (同: 25 及び 8.9nM) より影響が少なく、酒石酸トルテロジン活性代謝物 DD01 (同: 310nM) と同程度であった。hERG カリウムチャネル発現細胞を用いた ^{86}Rb アッセイにおいて、本薬 (300~100,000nM)、ドフェチリド、酒石酸トルテロジン、酒石酸トルテロジン活性代謝物 DD01、ダリフェナシン及び塩酸オキシブチニンは濃度依存的に hERG カリウムチャネルを阻害した (IC_{50} 値で比較した阻害作用はドフェチリド $\geq$ 酒石酸トルテロジン $>$ 本薬 $\geq$ ダリフェナシン = DD01 $>$ 塩酸オキシブチニン)。

心筋活動電位に対する作用 (4.2.1.3-5,6)

摘出モルモット乳頭筋及び摘出イヌプルキンエ線維において、本薬 (3~300nM) は活動電位パラメータ (静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間) に影響を及ぼさなかった。

無麻酔イヌの呼吸循環器系に対する作用 (4.2.1.3-7)

無麻酔イヌを用いたテレメトリー法において、本薬 (1~30mg/kg) の経口投与は 10mg/kg まで一般症状、呼吸数、平均血圧、心拍数、心電図 (第 II 誘導) 及び血液ガスパラメータ (酸素分圧、二酸化炭素分圧、酸素飽和度及び pH) に影響を及ぼさなかったが、本薬 30mg/kg 群の 1/4 例において嘔吐が発現した。

②補足的安全性薬理試験 (非 GLP 一般薬理試験成績) (4.2.1.3 -8)

i) 中枢神経系に対する作用

本薬 (1~30mg/kg) のマウスへの経口投与では、30mg/kg で身繕い行動及び自発運動量を一過性に減少させた。また、マウスのヘキソバルビタール誘発睡眠及び体温に影響を及ぼさなかった。一方、塩酸オキシブチニン (1~30mg/kg) では、30mg/kg で一過性の身繕い行動の減少及び体温の低下を示した。

ii) 麻酔イヌの呼吸循環器系に対する作用

ペントバルビタール麻酔イヌに、本薬 (0.01~10mg/kg) を静脈内投与したところ、1mg/kg 以上で呼吸数の増加、平均血圧及び左心室内圧の下降並びに PR 間隔の延長作用が、3mg/kg で総頸動脈血流量の減少作用が、10mg/kg の 4/5 例で完全房室ブロックが認められた (1 例死亡)。一方、塩酸オキシブチニン (0.01~30mg/kg) では、3mg/kg 以上で呼吸数の増加、平均血圧及び左心室内圧の下降並びに総頸動脈及び大腿動脈血流量の減少作用が、10mg/kg で左心室内圧最大立ち上がり速度 (max. dp/dt) の減少、PR 間隔の延長及び QRS 間隔の短縮作用が、30mg/kg の 3/5 例で呼吸停止による死亡が認められた。

iii) 自律神経系に対する作用

摘出モルモット回腸において、本薬 (1~100,000nM) は、100nM 以上でアセチルコリン及びセロトニン誘発収縮を抑制し、10,000nM 以上でヒスタミン誘発収縮を、100,000nM で塩化バリウム誘発収縮をそれぞれ抑制した。セロトニン収縮に対する本薬の抑制作用は、セロトニンにより 5-HT₃ 及び 5-HT₄ 受容体の刺激を介して遊離されたアセチルコリンに対する本薬の M₃ 受容体拮抗作用に基づくものと考えられた。

iv) 消化器系に対する作用

無麻酔イヌにおける本薬(1~30mg/kg)経口投与により、3mg/kgの1/5例、10mg/kgの1/5例及び30mg/kgの4/5例において嘔吐を誘発した。本薬(1~30mg/kg)はマウスの消化管輸送能に影響を及ぼさず、ラットにおいて胃粘膜障害作用も示さなかった。塩酸オキシブチニン(1~30mg/kg)も、マウスの消化管輸送能に影響を及ぼさなかった。

v) 尿排泄に対する作用

本薬(0.3~30mg/kg)の経口投与は、生理食塩液負荷ラットにおける投与後0~3、3~6及び6~24時間での尿量、尿中電解質(Na^+ 、 K^+ 及び Cl^-)排泄量及び尿pHに影響を及ぼさなかった。

vi) 局所麻酔作用

モルモットにおいて、本薬(0.01~1%)は皮内投与により0.1%以上で浸潤麻酔作用を示した。塩酸オキシブチニン(0.03~1%)及び塩酸リドカイン(0.03~1%)も皮内投与により0.1%以上で浸潤麻酔作用を示した。

vii) 瞳孔径に対する作用

マウスにおいて、本薬(1~30mg/kg)及び塩酸オキシブチニン(1~30mg/kg)の経口投与は10mg/kg以上で M_3 受容体拮抗作用が関与していると考えられる散瞳を惹起した。ウサギにおいては、本薬(1~30mg/kg)は10mg/kg以上で瞳孔径の散大傾向を示したが、塩酸オキシブチニン(1~30mg/kg)は30mg/kgで散瞳を惹起した。

③ヒト代謝物の薬理作用

ヒト血漿中及び尿中には、本薬の主要代謝物としてM2(N-酸化体)、M3(4R-水酸化体)、M4(4R-水酸化-N-酸化体)及びM5(N-グルクロニド)が検出されている。代謝物による試験は本薬での試験法とほぼ同様に行った。

i) 各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性(4.2.1.3-9~12)

代謝物M2(10,000nM)はいずれの受容体及びイオンチャネルにおける特異的放射性リガンド結合に対しても50%以上の阻害作用を示さなかった。代謝物M3(10,000nM)はアドレナリン α_2 受容体及びカルシウム活性化電位非依存性カリウムチャネルにおける特異的リガンド結合をそれぞれ55%及び65%阻害し、ムスカリン M_1 、 M_2 及び M_3 受容体に対しても親和性(K_i 値:24、1,300及び30nM)を示した。また、ナトリウムチャネルサイト2に対する K_i 値は1,700nMであった。代謝物M4(10,000nM)は、ムスカリン M_1 受容体及びヒスタミン H_2 受容体における特異的リガンド結合をそれぞれ72%及び85%阻害した。代謝物M5(10,000nM)は、ムスカリン M_1 受容体及びカルシウム活性化電位非依存性カリウムチャネルにおける特異的リガンド結合をそれぞれ64%及び53%阻害した。

ii) 局所麻酔作用(4.2.1.3-13~15)

モルモットにおいて、代謝物M2及びM3は、皮内投与によりそれぞれ0.3%以上及び0.01%以上で、代謝物M5は1%(最高濃度)で浸潤麻酔作用を示したが、代謝物M4(0.03~1%)は浸潤麻酔作用を示さなかった。

iii) hERGカリウムチャネルに対する作用(4.2.1.3-2,16)

代謝物M2、M4及びM5は300nMでhERGカリウム電流に影響を及ぼさなかったが、代謝物M3は300nMで約10%抑制した。 ^{86}Rb アッセイにおいては、代謝物M2、M4及びM5は100,000nMまでhERGカリウムチャネルに影響を及ぼさなかったが、代謝物M3は濃度依存的に阻害(IC_{50} 値:23,000nM)した。

iv) 心筋活動電位に対する作用(4.2.1.3-17,18)

摘出イヌプルキンエ線維において、代謝物M2、M3及びM5は3~300nMで活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。代謝物M4は30及び300nMで APD_{60} をそれぞれ約6%及び約10%延長させたが、 APD_{90} には影響を及ぼさなかった。

v) 麻酔イヌの呼吸循環器系に対する作用(4.2.1.3-13~15)

代謝物M2(0.1~3mg/kg)の静脈内投与は1mg/kg以上でmax. dp/dtの増加、3mg/kgで平均血圧及び左心室内圧の下降作用(いずれも15%以内)を示した。代謝物M3(0.1~3mg/kg)は0.3mg/kg以上で

PR 間隔の延長、1mg/kg 以上で QRS 及び QTc 間隔の延長、3mg/kg で呼吸数の増加、平均血圧及び左心室内圧の下降並びに max. dp/dt 及び総頸動脈血流量の減少作用を示し、1/5 例で完全房室ブロックを引き起こした。代謝物 M4 (0.1~3mg/kg) はすべてのパラメータに影響を及ぼさなかった。代謝物 M5 (0.1~3mg/kg) は、1mg/kg 以上で心拍数の減少、3mg/kg で平均血圧及び左心室内圧の下降並びに総頸動脈血流量の減少作用 (いずれも 12%以内) を示した。

④ラット代謝物の薬理作用 (4.2.1.1-8,10、4.2.1.3-19)

ラット血漿中には本薬の主要代謝物として M1 が検出されているが、代謝物 M1 のヒトムスカリン M₁、M₂ 及び M₃ 受容体 (Sf-9 細胞膜画分) に対する K_i 値は、それぞれ 55、390 及び 21nM であり、選択性は本薬と同様であった。摘出モルモット膀胱平滑筋において、代謝物 M1 は濃度依存的にカルバコール刺激による収縮反応を抑制 (pA₂ 値: 7.2) し、摘出モルモット結腸平滑筋及び結腸縦走筋において濃度依存的にカルバコール刺激による収縮反応を抑制 (pA₂ 値: 7.4 及び 7.2) したことから、代謝物 M1 は本薬と同様のムスカリン受容体拮抗作用を有するが、代謝物 M1 はヒト血漿中及び尿中に検出されなかったことから臨床には影響を及ぼさないと考えられる。

⑤不純物の薬理作用 (4.2.1.3-2,9,13,16,17,20)

代謝物 M2 は本薬の主要な分解物の一つでもあるが、その含量は適切に管理され、M2 は安全性薬理試験において顕著な作用を示さないことから、薬効への寄与及び心血管系への影響は少ないと考えられる。また、本薬は二つの不斉炭素原子を有していることから、分子構造上 3 種類の立体異性体が存在し、(1R,3'R)-異性体塩酸塩は強いムスカリン受容体拮抗作用を有しているが、本薬原薬に規格設定された含量では薬効にほとんど寄与しないと考えられる。

4) 薬力学的薬物相互作用

該当する資料は提出されていない。

<機構における審査の概略>

機構は、正常ラット及び過活動膀胱モデルラットにおける排尿機能に対する作用の検討で、用いた対照薬が異なる理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。正常ラットを用いた膀胱内圧測定試験を実施した当時、対照薬としては塩酸オキシブチニン及び塩酸プロピペリンが考えられたが、頻尿・尿失禁治療薬のグローバルな使用状況を鑑みて塩酸オキシブチニンを選択した。その後、海外において酒石酸トルテロジンが上市され、汎用されるようになったことから、海外第Ⅲ相試験 (CL-015) では酒石酸トルテロジンを対照薬とし、一方、国内第Ⅲ相試験 (OCT1) では国内で汎用されていた塩酸プロピペリンを対照薬とした。これらを踏まえ、20 年 月 から開始した過活動膀胱モデルラットの試験では、酒石酸トルテロジン及び塩酸プロピペリンを対照薬とした。

機構は、過活動膀胱モデルとして用いた脳梗塞モデルラットにおいて膀胱容量が減少する機序及び本薬の効力を裏付けるためのモデルとしての妥当性を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。脳梗塞モデルでは膀胱容量が減少し、過活動膀胱の排尿パラメータ変化が起きている (Jpn J Urol 87:1221-30,1996) が、当該モデルでは橋排尿中枢より上位に存在する様々な神経伝達物質を介した排尿反射抑制系が障害されるとともに脳幹からの排尿反射亢進が惹起され、さらに、橋排尿中枢での神経可塑的变化に伴う排尿反射の亢進が引き起こされるため、膀胱容量が減少すると考えられる。この脳梗塞モデルラットにおいて、酒石酸トルテロジン (日本排尿機能学会誌 14:171,2003) 及び塩酸プロピペリン (Jpn J Urol 95:471,PP2-081,2004) は減少した膀胱容量を用量依存的に増加させることが報告されており、今回の試験成績も同様であった。一方、ヒトにおいては脳血管障害患者の 77%が過活動膀胱を併発しているという報告 (Jpn J Urol 87:1221-30,1996) もあり、脳梗塞モデルラットは臨床の過活動膀胱を反映したモデルであると考えられる。また、本薬の効能・効果及び診断方法

(自覚症状)から、脳血管障害等によって引き起こされる過活動膀胱（その中でも、尿意や尿意切迫感の愁訴が可能な患者）も本薬の適用対象に含まれると判断できることから、本モデルは本薬の過活動膀胱に対する効果を評価するモデルとして妥当であると考えられる。

機構は、正常ラットの排尿圧は本薬により用量依存的に減少したが、脳梗塞モデルラットにおいて偽手術後の排尿圧が影響を受けなかった理由を尋ねた。

申請者は、正常ラットにおける膀胱内圧測定試験はウレタン麻酔下で実施し、脳梗塞モデルラットにおいては無麻酔下で実施しているが、ウレタン麻酔下では排尿反射は抑制されるため（J Auton Nervous System 30:247-51,1990）、正常ラットではムスカリン受容体拮抗薬による排尿圧の低下が検出され易かった可能性が考えられると回答した。

機構は、「血液脳関門を通過しづらく脳内移行性は低い」とされている本薬のコアバッテリー試験においてマウスに 10 及び 30mg/kg を経口投与した結果、それぞれ 2/6 例及び 4/6 例において散瞳が認められていることに対する考察を求めた。

申請者は、瞳孔機能を調節している毛様体筋及び瞳孔括約筋は副交感神経系に支配されており、ムスカリン受容体拮抗薬の直接作用によってその収縮が抑制されるため、散瞳が引き起こされるとされており（標準眼科学 第7版 東京: 医学書院 225-34,1998）、また、中枢性にはムスカリン受容体作動薬を脳室内に投与すると散瞳が惹起され、その作用はムスカリン受容体拮抗薬の脳室内投与によって抑制されることが報告されている（Invest Ophthalmol Vis Sci 31:1332-8,1990）が、本薬の血液-脳関門透過性は低いことが確認されていることから、認められた散瞳は毛様体筋及び瞳孔括約筋に対する末梢性の作用によるものと考えられると回答した。

機構は以上の回答を了承した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態の検討には、非標識体及び ^{14}C 標識体が用いられた。マウス、ラット及びイヌにおける未変化体及び代謝物は紫外光検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC-UV）法及び液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法により測定した。

1) 吸収 (4.2.2.1~5-12~22)

ラット (10mg/kg) 及びイヌ (5mg/kg) に ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの吸収率はそれぞれ 82.9% 及び 84.7%であった。本薬を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ (BA) は、マウス (3~30mg/kg) で 13.3~31.4%、ラット (3~30mg/kg) で 0.2~1.8%及びイヌ (2~10mg/kg) で 3.0~25.1%であった。全身クリアランス (CL_{tot}) は、マウスで 4.5L/hr/kg、ラットで 5.8L/hr/kg 及びイヌで 4.4L/hr/kg といずれも大きく、かつ、マウス及びイヌの尿又は胆汁中に未変化体はほとんど排泄されないことから、 CL_{tot} は主として代謝クリアランスを表していると考えられ、これらの動物種における低 BA は著しい初回通過効果を受けたためと推察された。また、 ^{14}C 標識体を経口投与したときの血漿中放射能の大部分は代謝物が占めていた。

In vivo における薬物動態 (PK) に関しては種間で異なる投与量依存性が認められた。マウス (3~30mg/kg)、ラット (3~30mg/kg) 及びイヌ (2~10mg/kg) に本薬を単回経口投与したときの未変化体の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、いずれの動物種においても使用された投与量範囲で非線形な PK が観察され、その程度は特にイヌにおいて顕著であった。マウス、ラット及びイヌにおいて観察された非線形な PK は、肝又は消化管の初回通過時の代謝、あるいは循環血中へ流入後の消失相における代謝のいずれかが飽和するために起こるものと考えられた。

イヌに本薬 5mg/kg を非絶食下で経口投与したとき、 C_{max} 及び無限時間まで外挿した AUC (AUC_{∞}) はいずれも絶食下投与時の約 50%に低下した。イヌにおいては、食餌により吸収量が低下するのみならず吸収速度も低下し、それに伴って初回通過効果が増大するために BA が低下したのと考えられた。

イヌに本薬 5mg/kg/day を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞} は単回投与時の

約4倍の値を示した。血漿中未変化体濃度は8日目までに定常状態に達したが、投与24時間後の血漿中濃度は定量限界未満であり、反復投与により認められた血漿中濃度の上昇は、イヌに特異的な代謝物が未変化体の代謝に関与する酵素を阻害することによって引き起こされる可能性が考えられた。

2) 分布 (4.2.2.1~5-11~18,23~30)

検討したすべての種において、未変化体は0.0754~7.54 μ g/mLの濃度範囲で高い血漿タンパク結合率を示し、マウスで91.2~93.7%、ラットで84.3~91.2%及びイヌで86.2~88.9%であった。本薬の主結合タンパクは α_1 酸性糖タンパク（以下「 α_1 AGP」）と考えられた。

マウス、ラット及びイヌに本薬を静脈内投与したとき、分布容積(Vd)はそれぞれ6.8、6.7及び10.1L/kgといずれも大きく、脳を除く種々の組織へ分布し易いことが示唆された。

白色及び有色マウスに 14 C標識体を経口投与したとき、放射能は速やかに種々の組織へ分布し(tmaxは0.75~4時間)、大部分の組織において速やかに消失した。放射能の分布は、白色マウスでは肝臓及び腎臓において最も高く、脳、眼球及び精巣において最も低かった。有色マウスにおける組織内放射能濃度は、眼球を除いてはおおむね白色マウスと同様であった。有色マウスの眼球における放射能濃度は投与後4時間でCmaxに達し、消失は他の組織に比べて緩徐(t_{1/2}:134時間)であり、薬物由来成分がメラニンに結合している可能性が示唆された。有色マウスの眼球内放射能のCmaxは白色マウスの10.7倍高値であり、有色マウスのオートラジオグラムにおいて、ブドウ膜及び網膜色素上皮のようなメラニンの多い組織に特に分布していた。眼球内放射能の78.9%は未変化体であり、1.9%が代謝物M1であった。In vitro試験において検討した濃度範囲(0.1~20 μ M)で、陽性対照薬物として使用したクロロキン(56.5~61.9%)、ラベタロール(19.6~40.2%)及びオフロキサシン(14.2~62.9%)と同様、未変化体自身がメラニンに対して結合する(37.5~73.2%)ことが確認された。眼球内総放射能の94.6%が塩酸-メタノールにより回収され、沈殿物に0.6%の放射能しか残存していなかったことから、未変化体のメラニンへの結合は可逆的であることが示された。イヌの反復経口投与毒性試験における眼科検査及び眼球の病理組織学的検査の結果、薬物投与に関連した異常は認められず、本薬由来成分の眼球内からの緩徐な消失は眼組織に対して影響を及ぼさないものと考えられた。また、白色マウス及びラットを用いた反復経口投与毒性試験の眼科検査及び眼球の病理組織学的検査においても薬物投与に関連した異常は認められなかった。

ラットにおいても 14 C標識体を単回経口投与後、放射能は速やかに種々の組織へ分布し(tmaxは0.5~1時間)、速やかに消失した。一方、精巣からの消失は比較的緩やかであり、投与24時間後においても最高値の85%の放射能が残存していた。マウスにおいては、1日1回21日間反復投与したときの精巣に放射能成分の顕著な蓄積は認められなかった。

マウス及びラットにおける脳内放射能濃度は血漿に比べてはるかに低く、本薬由来成分の血液-脳関門透過性は低いことが示唆された。

妊娠マウスにおいて、本薬由来成分は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆された。哺育中のマウスに 14 C標識体を経口投与したときの乳汁、いくつかの哺乳児組織及び哺乳児の胃内乳塊に放射能が検出されており、薬物由来成分は乳汁を介して哺乳児の組織へ分布する可能性が示唆された。

3) 代謝 (4.2.2.1~5-13,14,17,18,20,31~43)

In vitroにおいてヒト肝ミクロソームにより生成する主代謝物(M2)は、検討したすべての実験動物種の肝ミクロソームにおいてもその生成が観察されたが、ラットにおける生成量はごくわずかであった。ラット肝ミクロソームにおける主代謝物であるM1はヒト肝ミクロソーム試料においては検出されなかった。肝ミクロソームにおける本薬のin vitro代謝速度は種間で著しく異なり、マウス、ラット、ハムスター、イヌ及びサルいずれと比較しても、ヒトで顕著に遅かった。

ヒトに本薬を経口投与したときの尿中に最も多く検出された代謝物はM2であり、次いで、M4、M3及びM5の順であったが、これらの代謝物はイヌ及びマウスの尿、胆汁又は血漿中、並びにin vitroにおけるヒト及びマウスの肝細胞反応液中においてもその生成が確認された。In vivoにおける代謝物の構造推定及

び定量により、ヒトにおける代謝物プロファイル並びに未変化体及び代謝物に対する曝露量の双方が、マウス及びイヌにおいておおむねカバーされており、両動物種を薬理及び毒性試験で使用することは妥当であると考えられた。

イヌ及びヒトの尿及び血漿試料を用いて本薬の *in vivo* における異性体変換の可能性について検討した結果、(1S,3'R)-異性体のみが認められ、本薬はイヌ及びヒトのいずれにおいても生体内で異性体変換を生じないことが示唆された。

ヒトにおいて同定された代謝物 (M2、M3、M4 及び M5) はすべて血漿中に検出された。M3 はムスカリン受容体に対して親和性を有するが、ムスカリン M₃ 受容体に対する親和性は未変化体の 1/2.5 であり、M2、M4 及び M5 は高濃度 (10,000nM) においてもムスカリン M₃ 受容体に対して親和性を示さなかった。これらの代謝物はマウス及びイヌの血漿中においても主代謝物あるいは副次的な代謝物として認められた。

15 日間反復経口投与試験 (100mg/kg/day) において、マウスは最大臨床推奨用量の本薬を投与したヒト (過活動膀胱患者) よりも十分に高い濃度の M2 に曝露されていることが示された。更に、15 日間反復経口投与 (12mg/kg/day) したイヌにおいては、ヒト (過活動膀胱患者) の血漿中よりも高濃度の M2、M3 及び M4 に曝露されていることが確認された。イヌの無毒性量における M5 の血漿中濃度はヒト (過活動膀胱患者) に近い値を示した。

In vivo において実施された代謝物の構造推定試験並びに未変化体及び代謝物の薬物動態試験の結果より、マウス及びイヌは毒性試験に適した動物種であることが確認された。これらの動物種における代謝物プロファイルは定性的かつ定量的にヒトをカバーするものであり、ヒトで同定された代謝物 (M2、M3、M4 及び M5) の毒性に関しては、マウス (M2) あるいはイヌ (M2、M3、M4 及び M5) において十分評価できていると考えられた。

4) 排泄 (4.2.2.1~5-12~14)

雄のマウス、ラット及びイヌに ¹⁴C 標識体を経口投与したとき、投与後 168 時間までの糞中放射能排泄率はそれぞれ 58.0%、74.7%及び 81.7%、尿中放射能排泄率はそれぞれ 37.0%、23.6%及び 8.6%であった。放射能の総回収率の平均値はマウス、ラット及びイヌでそれぞれ 99.8%、98.3%及び 93.1%であった。これら 3 種の動物における放射能の主排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中排泄であることが示された。

5) 薬物動態学的相互作用

該当する資料は提出されていない。

<機構における審査の概略>

機構は、イヌにおいて食餌の影響が認められた理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。同一のイヌ 4 例に絶食下又は非絶食下で本薬 5mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の t_{max} の平均値は 0.75 及び 1.1 時間、C_{max} は 38.8 及び 12.6ng/mL、AUC_{inf} は 127.5 及び 60.4ng・h/mL、t_{1/2} は 2.4 及び 2.7 時間であった。イヌにおいて絶食下单回経口投与したときの吸収率は 84.7%と良好であるにもかかわらず、BA が低い (3.0~25.1%) のは著しい初回通過効果を受けたためと推察している。非絶食下において C_{max} 及び AUC_{inf} が約 50%低下したのに対し、t_{1/2} にはほとんど変化が認められなかったことから、食餌による BA の低下に起因するものと考えられた。このような BA の低下の一因として、食餌成分によって本薬の吸収量 (吸収率) 自体が低下した可能性が考えられた。また、BA は投与量の増加に伴い非線形に増大しており、これは小腸又は肝初回通過時の代謝能の飽和に起因していると考えられた。非絶食下投与時においては、C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められたことから、胃内容排出速度 (GER) の遅延等により本薬の吸収速度が低下している可能性が考えられた。このような場合には、吸収速度の低下により小腸又は肝臓に流入する薬物濃度が絶食下投与時に比較して低下し、上述の代謝能の飽和が起りにくくなっていると推察され、その結果として初回

通過効果が増大した可能性が考えられた。以上のことから、イヌに非絶食下单回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} の低下は、食餌による吸収量に対する直接的な低下作用、又は食餌による吸収速度の低下とそれに伴う初回通過効果の増大のいずれかによるものと考えられた。

機構は、動物とヒトで代謝クリアランスが大きく異なっていることが、非臨床試験成績をヒトに外挿する際にどの程度影響を及ぼすのか考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウス及びイヌに ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの尿又は胆汁中に未変化体はほとんど排泄されず、ヒトにおいても尿中未変化体排泄率は 14.7%であったことから、本薬は動物及びヒトのいずれにおいても大部分が代謝によって生体内から消失し、 CL_{tot} は主として代謝クリアランスを表しているものと考えられた。マウス、ラット及びイヌにおける CL_{tot} はそれぞれ 4.5L/hr/kg、5.8L/hr/kg 及び 4.4L/hr/kg といずれも高く、ヒトでは 9.39L/hr（ヒトの体重を 70kg と仮定すると 0.13L/hr/kg）と低値であった。肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ヒトの代謝速度は動物と比較して極めて遅かったが、このことは上述の動物とヒトの CL_{tot} の顕著な違いを支持するものであると考えられる。一方、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける分布容積はそれぞれ 6.8L/kg、6.7L/kg、10.1L/kg 及び 599L（ヒトの体重を 70kg と仮定すると 8.6L/kg）といずれの種においても高値であり、動物とヒトで顕著な差は認められなかった。ヒトでは代謝クリアランスが低いためにおよそ 50 時間と、動物（1～4 時間）と比較してはるかに長い $t_{1/2}$ を示したものと考えられた。また、ラット（10mg/kg）及びイヌ（5mg/kg）に ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの吸収率は 82.9%及び 84.7%であり、いずれの種においても良好であった。このように経口吸収性は動物においても高いため、BA が動物で低く（マウスで 13.3～31.4%、ラットで 0.2～1.8%及びイヌで 3.0～25.1%）、ヒトで 88%と高いことも上述の代謝クリアランスの差に基づく初回通過効果を受ける程度の違いに起因していると推察された。また、動物とヒトの分布容積には大きな差がないため、動物とヒトでの BA の顕著な違いは C_{max} に影響するものと考えられる。

経口投与時の AUC について、本薬の場合は CL_{tot} が主として代謝クリアランスを表すと考えられることから、動物とヒトでの代謝クリアランスの違いは C_{max} よりも AUC で顕著に現れるものと推察された。マウス及びイヌの毒性試験における曝露量を最大臨床推奨用量（10mg/man/day）における曝露量と比較した場合、いずれの毒性試験の無毒性量においても AUC 比が C_{max} 比の 1/2 未満と低く、動物とヒトにおける代謝クリアランスの差が特に AUC 比に影響を与えていると考えられる。しかし、マウス及びイヌではヒトと比較して体重あたりの投与量がかなり高いため、最大臨床推奨用量における曝露量を上回る曝露量が得られており、これらの PK パラメータに基づいて評価される非臨床成績をヒトへ外挿する際の代謝クリアランスの差が及ぼす影響は小さいと考えられた。

代謝物プロファイルに関しても、マウス及びイヌ血漿中においてヒトの主要代謝物（M2、M3、M4 及び M5）がいずれも認められており、特にイヌではこれらの代謝物の曝露量もヒトでの曝露量と同等以上であることが確認されていることから、マウス及びイヌの非臨床成績をヒトへ外挿することは妥当であると考えられた。一方、ラットは検討した動物種の中で最も代謝能が高く、ヒトとの代謝クリアランスの違いが最も顕著に血漿中濃度に影響した結果、反復経口投与毒性試験の無毒性量における未変化体の C_{max} 及び AUC_{24h} がいずれも最大臨床推奨用量における値より低値を示したものと推察された。ラットは経口投与時の成績をヒトへ外挿する上で曝露量の観点では十分とは言えないが、主要代謝物の M1 は未変化体と同等の薬理活性を有するため、薬理作用に関連した毒性の検出は可能であると考えられた。なお、ラットを用いた効力薬理試験においては M1 の影響を回避するため、本薬を静脈内投与した後 1 時間以内に測定を行ったことから、本薬の薬効評価は適切に実施できたと考えている。

機構は、以上の回答について了承した。

（3）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1～3）

単回経口投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。ラット（雌：125、250、

500、1,000mg/kg、雄：250、500、1,000、2,000mg/kg）では、500mg/kg 群以上の雌及び 1,000mg/kg 群以上の雄で投与後 4 日以内に死亡が認められた。本薬投与群のすべてに散瞳が認められ、250mg/kg 以上の群で体重減少又は増加抑制、250mg/kg 群以上の雌及び 500mg/kg 群以上の雄で自発運動の低下が認められた。1,000mg/kg 群で腹臥及び流涎、流涎（雌）、横臥、攣縮及び間代性痙攣が認められた。2,000mg/kg 群で流涎（雄）、横臥、攣縮及び間代性痙攣が認められ、投与後 2 時間以内に全例が死亡した。死亡例の剖検において 500 及び 1,000mg/kg 群の雌で胸腺の萎縮が認められた。2,000mg/kg 群の雄で剖検において腺胃部粘膜に多発性の乳白色の隆起が認められ、病理組織学的検査において腺胃部の表層上皮下粘膜固有層の水腫及び表層上皮の崩壊、腺頸部の壊死が認められた。概略の致死量は雌で 500mg/kg、雄で 1,000mg/kg と判断された。

イヌ（10、30、60mg/kg）では 10mg/kg 以上の群で嘔吐あるいは嘔吐様動作が認められた。30mg/kg 群の雄で粘液便が認められた。60mg/kg 群の雌で散瞳、攣縮、歩行異常、尿失禁及び強直性痙攣が認められ、投与後 2.5 時間に死亡が認められた。概略の致死量は雌で 60mg/kg、雄で 60mg/kg 超と判断された。

以上のように両動物において雄に比し雌の毒性が強く、性差が認められた。

2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1～12,14,15)

反復投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌ用いた経口投与で行われた。また、ヒトにおける絶対バイオアベイラビリティ試験を実施する目的で、マウス及びイヌを用いた静脈内投与試験が実施された。なお、散瞳、異常呼吸音及び流涎の発現については、後述する機構における審査の概略のとおり、申請者の「毒性」の捉え方について説明を求めた結果、申請者の回答を了承し、無毒性量の評価においてこれらの所見は除外された。

マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（30、100、250、400mg/kg/日）において、250mg/kg/日群で雌 1 例、400mg/kg/日群で雌 6 例、雄 5 例に死亡が認められた。30mg/kg/日群以上の雄及び 250mg/kg/日群以上の雌で散瞳が認められた。250mg/kg/日群の雄 1 例で自発運動の低下、失調歩行、振戦及び衰弱が認められた。400mg/kg/日群では自発運動の低下、円背位、失調歩行、異常呼吸、立毛、振戦、衰弱及び痙攣（雌）が認められた。400mg/kg/日群の雄で投与 4～9 週に体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査において、400mg/kg/日群の雄で中性脂肪の減少、雌でグルコースの減少が認められた。250mg/kg/日群以上の雌で顎下腺及び脾臓の実重量及び体重比重量の減少、400mg/kg/日群の雄で肝臓の体重比重量の増加、雌で腎臓の体重比重量の増加が認められた。途中死亡動物の病理組織学的検査において卵巣における卵胞の変性、黄体の減少及び子宮の萎縮が認められたが、これらの所見は一般状態の悪化に伴う変化であると考えられた。これは休薬によりいずれも回復性を示した。以上の結果より、本試験における無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日と判断された。100mg/kg/日における投与 13 週の末変化体の曝露量（AUC_{24h}）は雄が 8,793ng・h/mL、雌が 7,901ng・h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量の 8.1 倍及び 7.2 倍であった。

マウス 26 週間反復経口投与毒性試験（10、30、100、200mg/kg/日）において、10、30、100 及び 200mg/kg/日群でそれぞれ 1、2、2 及び 1 例の雄が死亡又は瀕死屠殺された。これらの動物では生殖器付近の皮膚の潰瘍、被毛の汚れ、陰茎突出、痂皮、自発運動の低下、体温低下等の症状が認められており、症状が悪化した動物が死亡又は瀕死屠殺に至ったと考えられた。これらの所見の原因として金属製飼育ケージと外部生殖器との物理的接触による影響が考えられた。雌では 30mg/kg/日群の 1 例が悪性のリンパ腫により死亡した。これらの所見及び死亡はいずれも発現頻度及び発現時期に用量相関性がないことから薬物投与による直接の影響ではないと考えられた。血液生化学的検査において、200mg/kg/日群の雄で総タンパク及びアルブミンの減少、雌でナトリウムの増加及びカリウムの減少が認められた。剖検において、100mg/kg/日群以上の雄及び 200mg/kg/日群の雌でハーダー腺の黒色化が高頻度に認められた。病理組織学的検査において、100mg/kg/日群で回腸の炎症、雌で十二指腸の上皮の再生及びびらんが認められた。200mg/kg/日群ではハーダー腺の顕著な色素沈着、十二指腸の上皮の再生及び回腸の潰瘍が認められ、さ

らに雄で肝臓のクッパー細胞の動員、空腸の潰瘍及び炎症、雌で十二指腸のびらんが認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。30mg/kg/日における投与 26 週の未変化体の曝露量 (AUC_{24h}) は雄が 744.5ng·h/mL、雌が 566.0ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量の 0.7 倍及び 0.5 倍であった。消化管に傷害が認められた 100mg/kg/日における曝露量は、雄が 4,197.7ng·h/mL、雌が 2,928.2ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量の 3.8 倍及び 2.7 倍であった。

マウス 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (1、3、10mg/kg/日) において、投与 4 日に 10mg/kg/日群の雄 1 例で投与直後に喘ぎ呼吸が観察され、死亡が確認された。死亡動物の剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。10mg/kg/日群の雄で投与 3 日に体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査において、10mg/kg/日群の雌でコレステロール及びリン脂質の有意な増加が認められた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。3mg/kg/日における投与 14 日の未変化体の C_{max} は雄が 404.25ng/mL、雌が 323.63ng/mL であり、曝露量 (AUC_{24h}) は雄が 568.6ng·h/mL、雌が 392.0ng·h/mL であった。

ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (5、10、25、50mg/kg/日) において、25mg/kg/日群の雄 1 例、50mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 6 例が投与直後に呼吸困難を呈して死亡又は瀕死屠殺されたが、これらの死亡は投与過誤が原因であると考えられた。一方、50mg/kg/日群において、最終投与の翌日に雌 1 例の死亡が認められ、体重及び摂餌量の減少並びに曝露量から本薬投与による影響である可能性が高いと考えられた。

10mg/kg/日以上群で散瞳及び異常呼吸音、雄で流涎が認められた。25mg/kg/日以上群の雌で流涎、泌尿器周囲の被毛の汚れ及び口鼻周囲の汚れが認められた。なお、異常呼吸音及び流涎の発現は、不完全な投与操作に伴う口腔内又は鼻腔内への逆流による本薬の強い粘膜刺激性によるものと考えられた。25mg/kg/日以上群の雄及び 50mg/kg/日群の雌で体重増加抑制が認められた。25mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、50mg/kg/日群の雌で摂水量の減少が認められた。尿検査において投与期間及び休薬期間を通して雄で尿潜血が認められたが、対照群でも同様の所見が認められていることから薬物投与との関連は低いと考えられた。50mg/kg/日群で腎臓の体重比重量の増加、雌で心臓、肝臓、下垂体、脾臓、顎下腺の実重量の減少及び脳の体重比重量の増加が認められたが、いずれも体重増加抑制に伴う変動と考えられた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。10mg/kg/日における投与 28 日の未変化体の曝露量 (AUC_{24h}) は雄が 12ng·h/mL、雌が 21ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量には達しなかった。10mg/kg/日における代謝物 M1 の曝露量は雄が 861ng·h/mL、雌が 1,880ng·h/mL であった。雌の血漿中濃度は未変化体及び M1 のいずれも雄に比して高く、ラットの血漿中濃度には性差が認められた。

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (雄：3、10、30、100/75mg/kg/日、雌：3、10、30、60/45mg/kg/日) において、30mg/kg/日群で雌 5 例に死亡が認められた。60mg/kg/日群では投与 13 週までに雌 6 例が死亡し、投与 14 週に投与量を 45mg/kg/日に変更した後に、さらに 9 例の死亡が認められた。また、100/75mg/kg/日群で投与 8 週に雄 1 例の死亡が認められた。

3mg/kg/日以上群の雌で散瞳が認められた。10mg/kg/日以上群で流涎及び泌尿器周囲の被毛の汚れ、雄で散瞳が認められた。30mg/kg/日以上群の雌で呼吸音が認められた。また、60/45mg/kg/日群の雌で立毛、100/75mg/kg/日群の雄で異常呼吸音が観察された。さらに、30mg/kg/日以上群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。血液学的検査において、30mg/kg/日以上群の雌で白血球数、好中球数及びリンパ球数の増加、60/45mg/kg/日群の雌で血小板数の増加が認められた。100mg/kg/日群の雄で白血球数及び好中球数の増加が認められた。血液生化学的検査において 10mg/kg/日以上群の雌で ALP 及び無機リンの増加並びに ALT 及び総コレステロールの減少が認められた。30mg/kg/日以上群の雄で ALP の増加及び ALT の減少、雌で AST、リン脂質及び総タンパクの減少が認められた。60/45mg/kg/日群の雌でグ

ルコース、中性脂肪及びアルブミンの減少が認められた。100/75mg/kg/日群の雄で無機リンの増加、AST、総コレステロール、中性脂肪及びリン脂質の減少が認められた。尿検査において、30mg/kg/日群以上の雌で pH の増加、60/45mg/kg/日群の雌でナトリウム及びクロライドの増加が認められた。100/75mg/kg/日群の雄では尿量及びカリウムの減少が認められた。30mg/kg/日以上群で副腎の体重比重量の増加が認められ、100/75mg/kg/日群の雄で副腎の実重量の増加、脾臓の実重量及び体重比重量の減少が認められた。その他に脳、心臓、下垂体、腎臓、肝臓、肺、前立腺、顎下腺、精巣、胸腺及び甲状腺で用量依存的な実重量の減少又は体重比重量の増加が認められた。これらの変化は、いずれも病理組織学的変化が認められなかったことから、一般状態の悪化、体重増加抑制、摂餌量の減少等に伴う二次的な変化である可能性が高いと考えられた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。3mg/kg/日における投与 26 週の未変化体の曝露量 (AUC_{24h}) は雄が 19ng·h/mL、雌が 48ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量には達しなかった。3mg/kg/日における代謝物 M1 の曝露量は雄が 469ng·h/mL、雌が 889ng·h/mL であった。雌の血漿中濃度は未変化体及び M1 のいずれも雄に比して高く、ラットの血漿中濃度には性差が認められた。

イヌを用いた経口投与毒性試験において、本薬をゼラチンカプセルに充填して投与が行われた。イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (1、3、10、30mg/kg/日) において、10mg/kg/日群で嘔吐の頻度の軽度な増加が認められた。30mg/kg/日群では嘔吐、散瞳、流涎、自発運動の低下、振戦 (雄)、体重及び摂餌量の減少が認められた。心電図検査において、投与 4 週の投与後 4 時間に 30mg/kg/日群で PR 間隔の延長が認められ、そのうち雌雄各 1 例で第 I 度房室ブロックが認められた。さらに P 波、QTc 間隔の延長、雄で P 波の増高、QRS 及び QT 間隔の延長が認められた。1mg/kg/日群以上の雄で腎臓の実重量の増加が認められ、30mg/kg/日群の雄で腎臓の体重比重量の増加が認められた。30mg/kg/日群の雌で胸腺の実重量及び体重比重量の減少、心臓及び下垂体の実重量の減少が認められた。剖検において 30mg/kg/日群の雄 1 例 (嘔吐が高頻度に発現) で胃底部粘膜の肥厚が認められ、病理組織学的検査において、胃底部表層粘液細胞の腫大が認められた。病理組織学的検査において、雄で腎臓の近位直尿細管上皮の好酸性腫大が認められた。発現頻度は用量依存的に増加したが、同様の変化は対照群でも認められており、雄イヌでよく認められる変化と考えられた。30mg/kg/日群で胸腺の退縮がより高頻度に認められたが、嘔吐や体重減少等の一般状態の悪化に関連した変化であると考えられた。

近位直尿細管上皮の好酸性腫大については、毒性学的意義の有無に関する判断が困難であり、無毒性量は求められなかった。

イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (3、6、12、25/18mg/kg/日) において、25mg/kg/日群では痙攣等の重篤な症状が認められたため、投与 7 週の 2 日目より投与量を 18mg/kg/日に変更された。25/18mg/kg/日群で投与 6 週までに嘔吐、流涎、自発運動の低下、投与忌避、振戦、失調歩行、衰弱、歩行・姿勢の異常、異常呼吸、痙攣、体重及び摂餌量の減少が認められた。投与量を 18mg/kg/日に変更した後はこれらの所見は消失又は軽減した。心電図検査において、25/18mg/kg/日群で投与 6 週及び 11/12 週の投与後 4 時間に P 波及び PR 間隔の延長が認められた。投与 6 週に QTc 間隔の延長が認められたが、QT 間隔に差は認められず、投与 11/12 週には QT 及び QTc 間隔に変化は認められなかった。血液学的検査において 25/18mg/kg/日群の雄で投与 6 週にヘマトクリット及びヘモグロビンの増加が認められ、血液生化学的検査において 25/18mg/kg/日群の雌で尿素窒素の増加、ALP 及びコレステロールの減少が認められたが、いずれも軽度な一過性の変化であり、投与 13 週には同様の変化は認められなかった。25/18mg/kg/日群の雄で顎下腺の実重量の増加、雌で脳の実重量の減少が認められたが、体重比重量に変化は認められなかった。本薬を投与した全群の雌で対照群と比較して子宮重量の低値が認められたが、いずれも試験施設の背景値の変動範囲内の値であった。病理組織学的検査において 3、6、12 及び 25/18mg/kg/日群でそれぞれ 2、1、2 及び 4 例の動物で子宮が未成熟であったが、病理組織学的な変化は認められなかった。子宮重量の低値及び子宮の未成熟が認められた動物は性成熟に達していなかったと考えられた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 12mg/kg/日と判断された。12mg/kg/日における投与 13 週の未変化体の曝露量 (AUC_{24h}) は雄が 872ng·h/mL、雌が 1,862ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量の 0.8 倍及び 1.7 倍であった。投与量を変更した後、ほとんどの所見が消失又は軽減した 18mg/kg/日における曝露量は雄が 3,038ng·h/mL、雌が 3,871ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量の 2.8 倍及び 3.5 倍であった。

イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (3、6、12、20mg/kg/日) において、本薬 (乳糖 10 倍散) はゼラチンカプセルに充填して投与された。20mg/kg/日群で嘔吐及び流涎が認められた。心電図検査において 20mg/kg/日群で対照群と比較して P 波、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔の有意な延長が認められた。血液学的検査において 20mg/kg/日群の雄で網赤血球数の増加が認められ、血液生化学的検査において 20mg/kg/日群で無機リンの増加、雄で ALT の増加、雌で尿素窒素及びカリウムの増加、アルブミン及びアルブミン・グロブリン比の減少が認められたが、いずれも軽度な一過性の変化であった。20mg/kg/日群の雄で脾臓の実重量の低下が認められたが、体重比重量に差はなく、病理組織学的な変化は認められなかった。剖検において、20mg/kg/日群の雌 1 例で膀胱壁の肥厚、別の 1 例でうっ血及び隆起部が認められた。病理組織学的検査において、20 mg/kg/日群の雌 3 例で膀胱に血管周囲のリンパ球の浸潤が認められた。そのうち 2 例で粘膜下織あるいは粘膜下織/筋層の水腫が認められ、そのうち 1 例では移行上皮の過形成及び空胞化を伴っていた。この 1 例では投与 52 週に白血球数の軽度な増加が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 12mg/kg/日と判断された。12mg/kg/日における投与 52 週の未変化体の曝露量 (AUC_{24h}) は雄が 3,173ng·h/mL、雌が 1,807ng·h/mL であり、それぞれ最大臨床推奨用量における曝露量の 2.9 倍及び 1.6 倍であった。最小毒性量 (20mg/kg/日) における曝露量は雄が 7,426ng·h/mL、雌が 7,101ng·h/mL であり、それぞれ最大臨床推奨用量における曝露量の 6.8 倍及び 6.5 倍であった。

イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (0.3、1、3mg/kg/日) において、3mg/kg/日群で流涎が認められ、さらに雄で嘔吐、振戦及び自発運動の低下が認められた。消瘦が認められた雌雄各 1 例では体重及び摂餌量の減少が認められた。病理組織学的検査において対照群も含めて全群で、投与部位における投与操作に伴う傷害が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 1mg/kg/日と判断された。1mg/kg/日における投与 14 日の未変化体の C_{max} は雄が 397.52ng/mL、雌が 486.54ng/mL であり、曝露量 (AUC_{24h}) は雄が 319.7ng·h/mL、雌が 322.3ng·h/mL であった。

3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1,2、4.2.3.3.2-1,2)

遺伝毒性試験は *in vitro* 試験として、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験、ラットを用いる小核試験が実施された結果、細菌を用いた復帰突然変異試験及び小核試験は陰性であった。一方、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、いずれの処理群においても対照群と比較して染色体の構造異常を持つ細胞数の増加は認められなかった。数的異常に関して代謝活性化系の非存在下に 44 時間処理した場合に倍数体の出現頻度の軽度な増加が認められた。確認試験においても 32.77 μ g/mL (細胞毒性：72%) の処理濃度で 5.5%の数的異常を持つ細胞が認められた。しかし、これらの数的異常の増加はいずれも 50%以上の強い細胞毒性を示す濃度における 10%以下の軽度な変化であり毒性学的な意義は低いと考えられた。

4) がん原性試験 (4.2.3.4.1-1,2)

がん原性試験はマウス及びラットを用いて経口投与で実施された。マウスの試験 (10、30、100、200mg/kg/日) において、100mg/kg/日群の雌及び 200mg/kg/日群の雄で投与開始から投与 6 ヶ月頃まで動物の死亡の増加が認められ、104 週間投与終了時に有意な死亡動物数の増加が認められた。正確な投与操作の徹底により、動物の死亡は減少したことから、投与過誤による死亡の可能性が考えられた。いず

れの群においても 104 週間投与終了時に 20 匹以上の動物が生存しており、がん原性の評価に影響はないと考えられた。途中死亡動物の多くで一般症状として腹部膨満及びラッセル音、呼吸緩徐、呼吸深大、喘ぎ呼吸が認められ、その他に立毛、円背位、自発運動の低下が認められた。100mg/kg/日以上群で体重増加抑制が認められた。100 及び 200mg/kg/日群の投与 104 週における体重は、対照群と比較して雄がいずれも 93%、雌が 97% 及び 88% であった。さらに 100mg/kg/日以上群では摂餌量の低値が散見された。途中死亡動物の剖検において、一般症状観察で認められた腹部膨満に関連した消化管の拡張が認められた。生存動物の剖検において薬物投与に関連した所見は認められなかった。病理組織学的検査において、対照群と比較して本薬を投与したいずれの群においても腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。認められた腫瘍性変化は試験実施施設における CD-1 マウスを用いたがん原性試験において通常認められ得る変化であった。非腫瘍性変化として一般症状、剖検所見に関連した消化管の拡張及び鼻腔における上皮細胞屑、漿液性滲出液あるいは炎症性細胞、胸腺の萎縮が認められた。

以上の結果より、本薬はマウスに対してがん原性を示さないものと判断された。投与 36 週での 200mg/kg/日群における未変化体の曝露量 (AUC_{24h}) は、雄が 6,220ng·h/mL、雌が 11,133ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量の 5.7 及び 10.2 倍であった。

ラットの試験（雄：3、10、20mg/kg/日、雌：3、7.5、15mg/kg/日）において、試験施設において SDA ウイルス感染が発生し、本試験の動物にも投与 23～26 週に SDA ウイルス感染による影響が認められた。

15mg/kg/日群の雌で 104 週間投与終了時に有意な死亡動物数の増加が認められた。この群では投与 23～26 週に 14 例の動物が死亡しており、他の群でも同時期に 1～6 例の動物が死亡していることから、薬物投与による影響が SDA 感染により助長され、死亡に至ったと考えられた。しかし、いずれの群においても 104 週間投与終了時点で 20 匹以上の動物が生存しており、がん原性の評価に影響はないと考えられた。

一般症状として投与 23～26 週に対照群も含めた全群の多くの動物で SDA ウイルス感染の影響と考えられる頸部の腫脹、無色あるいは赤色の眼分泌物、眼周囲の痂皮の形成が認められた。その他には薬物投与に関連した一般症状は認められなかった。

20mg/kg/日群の雄及び 15mg/kg/日群の雌で対照群と比較して体重増加抑制が認められた。10mg/kg/日群の雄でも同様の傾向が認められた。投与 104 週における体重は、対照群と比較して 20mg/kg/日群の雄が 89%、15mg/kg/日の雌が 92% であった。なお、対照群も含めた全群で投与 23～24 週に SDA ウイルス感染の影響による一時的な体重の減少が認められた。20mg/kg/日群の雄では投与期間を通して摂餌量の低値が散見された。

剖検において異常は認められなかった。病理組織学的検査において対照群と比較して本薬投与群の腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。認められた腫瘍性変化は試験実施施設での F344 ラットを用いたがん原性試験において通常認められ得る変化であった。非腫瘍性変化として SDA ウイルス感染に伴うハーダー腺、顎下腺、耳下腺の傷害と再生性的変化が認められた。

以上の結果より、本薬はラットに対してがん原性を示さないものと判断された。最高投与量（雄：20mg/kg/日、雌：15mg/kg/日）における投与 52 週の未変化体の曝露量 (AUC_{24h}) は、雄が 115.7ng·h/mL、雌が 246.1ng·h/mL であり、最大臨床推奨用量における曝露量には達しなかった。最高投与量における投与 52 週の代謝物 M1 の曝露量は雄が 2,533ng·h/mL、雌が 4,427ng·h/mL であった。

5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1-1～5、4.2.3.5.2-1～9、4.2.3.5.3-1)

生殖発生毒性試験はマウス、ラット及びウサギを用いて実施された。マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (30、100、250mg/kg/日) において、100mg/kg/日群で雌 6 例、250mg/kg/日群で雄 3 例、雌 4 例が死亡あるいは瀕死屠殺された。100mg/kg/日群の雌で認められた 6 例の死亡は、いずれも投与 6 日の投与後に一般状態が悪化しており、このうち 3 例では剖検において肺に穿孔が認められていることから、いずれも投与過誤による死亡と考えられた。250mg/kg/日群の雌 4 例中 2 例は投与 6 日に死亡しており、同様に投与過誤による可能性が示唆された。残りの 2 例は投与 9 日及び 10 日に死亡が認め

られた。100mg/kg/日群以上の雄で摂餌量の減少が認められた。雄の交尾能及び授胎能、雌の性周期、交尾能、受胎能、黄体数、着床数、生存胚数及び着床後死亡率について薬物投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、雄動物に対する一般毒性学的な無毒性量は30mg/kg/日、雌動物に対する一般毒性学的な無毒性量は100mg/kg/日、雄及び雌動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも250mg/kg/日と判断された。

雄ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（5、15、50mg/kg/日）において、50mg/kg/日群で散瞳が認められた。いずれの群においても交尾能、授胎能、着床数、着床前死亡率、生存胚数及び着床後死亡率について薬物投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、雄動物に対する一般毒性学的な無毒性量並びに生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも50mg/kg/日と判断された。

雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（15、50、100mg/kg/日）において、15mg/kg/日以上群で散瞳が認められた。100mg/kg/日群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。いずれの群においても性周期、交尾能、受胎能、黄体数、着床数、着床前死亡率、生存胚数及び着床後死亡率について薬物投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、雌動物に対する一般毒性学的な無毒性量は50mg/kg/日、雌動物の生殖能並びに初期胚発生に対する無毒性量は100mg/kg/日と判断された。

マウス胚・胎児発生に関する試験（30、100、250mg/kg/日）において、250mg/kg/日群において6例の動物（不妊1例を含む）の死亡が認められた。このうち1例では投与液の逆流が認められていることから投与過誤と考えられた。死亡動物において振戦、呼吸緩徐、体温低下、ラッセル音、流涎、腹部被毛の汚れ及び膺周囲に赤色付着物が認められた。30mg/kg/日以上群で摂餌量の減少が認められ、100mg/kg/日以上群で体重増加抑制が認められた。100mg/kg/日以上群で胎児体重の低値が認められた。250mg/kg/日群において口蓋裂を持つ胎児の頻度に有意な増加が認められ、試験施設の背景値の範囲（胎児当たり：0～1.2%、母体当たり：0～14.3%）からも逸脱していた。生存胎児数、死亡胎児数、着床後死亡率、胎児の性比及び内臓の形態について薬物投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験における母動物に対する一般毒性学的な無毒性量は30mg/kg/日未満、母動物の妊娠の維持に対する無毒性量は100mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は30mg/kg/日と判断された。

マウスにおける胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児口蓋形成への影響を検討する目的で、追加試験としてマウス胚・胎児発生に関する試験（胎児口蓋裂に関する検討試験、1群24匹、250mg/kg/日）が実施された。妊娠6～15日、妊娠6～9日及び妊娠10～15日の期間にそれぞれ投与した群において3、1及び1例の母動物が死亡又は瀕死屠殺された。死亡又は瀕死屠殺動物では投与液の逆流、呼吸不整、肺の暗赤色化等が認められていることから、投与過誤による死亡と考えられた。妊娠6～9日及び妊娠10～15日に投与した群で口蓋裂を有する胎児が1例ずつ認められたが、当該所見の再現性は否定された。

生存胎児数、死亡胎児数、着床後死亡率、性比、胎児体重に薬物投与に関連した影響は認められなかった。

ラット胚・胎児発生に関する試験（5、15、50mg/kg/日）において、15mg/kg/日以上群で一過性の散瞳が認められた。いずれの群においても生存胎児数、死亡胎児数、着床後死亡率、胎児の体重、性比、外表、内臓及び骨格の形態並びに骨化に薬物投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験における母動物に対する一般毒性学的な無毒性量、母動物の妊娠の維持に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも50mg/kg/日と判断された。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（10、25、50mg/kg/日）において、50mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められたことから、母動物に対する一般毒性学的な無毒性量は25mg/kg/日、母動物の妊娠の維持に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量は50mg/kg/日と判断された。

マウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（30、100、250mg/kg/日）において、妊娠期間中に100mg/kg/日群で3例（不妊1例を含む）、250mg/kg/日群で7例（不妊2例を含む）のF₀雌の死亡が認められた。さらに250mg/kg/日群では授乳期間中に2例のF₀雌の死亡が認められた。一部の死亡動物で、腹部膨満、呼吸困難、振戦、脱水、被毛の汚れ、ラッセル音、流涎、低体温、自発運動の低下及び体重減少が認められ、剖検において消化管のガスによる拡張が認められた。100mg/kg/日以上群で授乳期間中に摂餌量の減少が認められた。100mg/kg/日以上群でF₁出生児の出生率の低下が認められ、さらに250mg/kg/日群で4日生存率及び離乳率の低下が認められた。100mg/kg/日以上群で授乳期間中にF₁出生児の体重増加抑制、正向反射及び眼瞼開裂の遅延が認められ、250mg/kg/日群で耳介の開展の遅延が認められた。離乳後1週以内に100mg/kg/日群でF₁雄1例、250mg/kg/日群でF₁雌雄各2例の死亡が認められた。100mg/kg/日以上群で離乳後15日までF₁雌雄で体重の低値が認められ、F₁雌において膈開口の遅延が認められた。生殖機能検査において生殖能に異常は認められなかった。F₁雌の帝王切開において250mg/kg/日群でF₂雄胎児の比率の高値が認められた。F₁雄の剖検において異常は認められなかった。100mg/kg/日以上群ではF₁出生児の体重増加抑制が認められていることから、離乳前、離乳後の生存率の低下及び身体的発達の遅延は、F₁出生児の一般的な成長の遅延による影響と考えられた。

以上の結果より、本試験におけるF₀雌に対する一般毒性学的な無毒性量、F₀雌の生殖能に対する無毒性量及びF₁出生児に対する無毒性量はいずれも30mg/kg/日と判断された。

6) 局所刺激試験（4.2.3.6-1,2（参考資料）、4.2.3.6-3）

局所刺激性試験はウサギの皮膚、眼粘膜及び血管を用いて実施された。ウサギにおける皮膚刺激性試験において、曝露後1時間の観察で1例の動物で軽微な紅斑が認められたが、24時間後には消失した。このことより、本薬はウサギの皮膚に対して刺激性をほとんど示さないものと判断された。

ウサギにおける眼粘膜刺激性試験において、100mg 曝露非洗眼群では角膜の混濁、浮腫及び血管新生、虹彩の充血、瞳孔反射の消失及びフィブリン凝塊、結膜の発赤、浮腫、流涙、眼脂及び散在性白色斑、前眼房蓄膿、瞬膜における充血、白色変化、融解及び脱落が認められた。これらの反応は投与後14日においても回復傾向は認められなかった。100mg 曝露30秒後洗眼群では非洗眼群とほぼ同様の症状を呈し、1例では投与後8日に回復したが、他の2例では投与後21日まで回復傾向は認められなかった。100mg 曝露10秒後洗眼群では角膜の混濁、瞳孔反射が鈍い状態、虹彩の充血、結膜の発赤及び浮腫が認められたが、投与17日までに回復した。10mg 曝露非洗眼群では100mg 曝露非洗眼群とほぼ同様の症状を呈し、投与後14日においても明らかな回復傾向は認められなかった。1mg 曝露非洗眼群では角膜の混濁、瞳孔反射が鈍い状態、虹彩の充血、結膜の発赤及び浮腫が認められたが、投与後6日までに回復した。

以上の結果より、本薬はウサギの眼に対して強い刺激性を有すると判断された。本薬による眼粘膜の変化には用量反応性があり低曝露量では回復性を示すこと、速やかな洗眼により症状は軽減することが示された。

ウサギにおける血管局所刺激性試験において、静脈内及び動脈内投与した動物において注射部位の周囲に軽度の紫斑が認められたが、対照でも同様な所見が認められていることから、投与操作に起因した変化と考えられた。薬物投与に関連した病理組織学的な変化は認められなかった。

以上の結果より、0.1mg/mLの濃度に調製された本薬は、静脈内、静脈周囲及び動脈内のいずれの投与経路においても局所刺激性を示さないと判断された。

7) その他の毒性試験（4.2.3.7.1-1、4.2.3.7.7-1）

モルモットにおける遅延型皮膚反応試験において、惹起抗原として 0.3mg/mL の本薬を投与した部位では皮膚反応は認められなかった。1mg/mL の本薬を投与した部位では惹起後 24 時間以降に発赤が認められたが、溶媒感作群でも 1mg/mL の本薬で惹起した場合に同様の発赤が認められたことから、これらは本薬の一次刺激性による反応と考えられた。卵白アルブミンを投与した陽性対照群では、惹起後 3、24 及び 48 時間に発赤、浮腫又は硬結が認められた。

以上の結果より、本薬はモルモットに対して遅延型皮膚反応を誘発せず、抗原性を示さないと判断された。

溶血性試験において、いずれの血液サンプルにおいても溶血性は認められなかった。血漿 1 サンプルでごく軽度の凝集が認められたが、他の 4 サンプルでは変化は認められなかった。

以上の結果より、本薬はヒト血液に対して溶血性を示さないものと判断された。

代謝物の毒性について、ヒトにおいて検出された本薬の 4 種の代謝物である M2、M3、M4 及び M5 は、マウス及びイヌにおいて生成されることが確認され、M2 はマウス及びイヌにおいて、M3、M4 及び M5 はイヌにおいて定量的に検出されていることから、本薬の 4 種のヒト代謝物の毒性はマウス又はイヌを用いた毒性試験において評価されていると考えられた。また、本薬を *in vitro* 遺伝毒性試験で使用したラット肝 S9 で処理した場合、ラットにおける主代謝物である M1 に加えて、4 種のヒト代謝物のうち M2、M3 及び M4 が生成することが確認されたことから、これらの代謝物の遺伝毒性は *in vitro* 遺伝毒性試験において評価されていると考えられる。M5 はラット肝 S9 中での生成が確認できなかったが、M5 は本薬の窒素原子が直接グルクロン酸抱合を受けた *N*-グルクロニドであり、グルクロン酸抱合反応により新たに遺伝毒性を有する代謝物が生成する可能性は極めて低いと考えられた。

原薬中の不純物及び製剤中の分解生成物について、原薬中には、安全性の確認が必要な 2 種の不純物が存在する。即ち、(1*R*,3'*R*)-異性体 (YM-202872) 及び(1*S*,3'*S*)-異性体 (YM-202873) の規格はそれぞれ 0.14%以下と設定されており、毒性試験に使用した原薬のロット中には 0.14~0.24%の YM-202872 及び 0.17~0.27%の YM-202873 が含まれている。マウス 26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量 (30mg/kg/日) 及びイヌ 52 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量 (12mg/kg/日) における不純物の投与量と最大臨床推奨用量における不純物の 1 日最大投与量の比較の結果、いずれの毒性試験においても最大臨床推奨用量の 0.14%に相当する不純物の量を上回る不純物が投与されていることから、設定された規格における不純物の安全性はこれらの毒性試験において確認されていると考えられた。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された本薬の毒性試験において、「毒性」の捉え方について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。散瞳について、ムスカリン受容体拮抗作用を有する薬剤は、瞳孔括約筋の弛緩による散瞳、毛様体筋の弛緩による調節麻痺を引き起こすことが知られており、本薬の毒性試験においてもラット、マウス及びイヌの各動物種において散瞳が認められたが、血漿中薬物濃度に依存した一過性の変化であり、一般状態の悪化や器質的な変化を引き起こす可能性は低いと考えられる。一般的な薬剤では散瞳は毒性として捉えるべきであり、無毒性量の評価の際に考慮しなければならないが、ムスカリン受容体拮抗作用を薬理作用とする本薬の投与においては十分に予想される変化であることから、無毒性量を求める際には散瞳は除外して評価した。一方、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない眼障害（霧視等）が発現していることから、添付文書中には重要な基本的注意として、本薬投与中の患者には高所作業、自動車の運転等危険を伴う危機の操作に従事させないように注意する旨を記載している。

また、ラット 4 週間及び 26 週間反復経口投与毒性試験で認められた流涎及び呼吸音について、多くの場合、両所見は同一の動物で同時に発現しており、不完全な投与操作に伴う口腔内又は鼻腔内への逆流の結果、ウサギ眼粘膜刺激性試験において認められているとおり、本薬の刺激性による粘膜障害が原因

と考えられることから、本所見も無毒性量を求める際には除外して評価した。

機構は、この回答を了承した。

機構は、単回投与毒性試験の概略の致死量の性差について尋ねた。

申請者は、血漿中薬物濃度を測定したイヌにおいて、60mg/kg での雄では薬物を含む嘔吐のため Cmax が雌の 1/6 程度にしか達しておらず、曝露量の差によるものと考えられたと回答した。

機構は、この回答を了承した。

機構は、ヒトにおいて非高齢者の代謝速度等に性差が認められていることから、反復投与毒性試験における血中濃度の性差について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。血中濃度の性差は特にラットで著明であり、未変化体及び M1 のいずれも雄に比して雌で高く、これは CYP 代謝に基づく代謝クリアランスの性差に起因している可能性が考えられる。また、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験において投与初日に投与量の増加に伴う血漿中濃度の非線形が認められており、この傾向は雄よりも雌において顕著であった。これはラットの CYP に対する本薬の親和性には雌雄差があり、雄に比較して雌の方が代謝の飽和が起りやすいためと推察される。ヒトにおける性差は本薬の主要な代謝酵素である CYP3A4 の代謝能の性差と一致するものと考えられる。すなわち、非高齢者では男性に比べて女性の方が高い代謝能を示すことから、女性の方が代謝速度は速く、血漿中薬物濃度は低かったものと考えられる。一方、高齢者では、閉経により女性の CYP3A4 活性が低下し性差はなくなることから、血漿中薬物濃度に性差は認められなかったものと考えられる。以上のように、本薬の血漿中濃度に関する性差は、本薬の代謝に関わる主要代謝酵素の発現様式及び代謝能の性差により生じたものと考えられる。

機構は、この回答を了承した。

機構は、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験において、50mg 投与群で 29 日目に死亡した雌の死因について尋ねた。

申請者は、直接の死因は特定不可能であるが、体重及び摂餌量の減少が認められており、また、曝露量は 26 週間反復経口投与毒性試験において死亡が認められた投与量における値を上回っていたと考えられることから、当該死亡例は薬物投与による影響である可能性が高いと考えられると回答した。

機構は、この回答を了承した。

機構は、マウス反復経口投与毒性試験において 13 週間投与試験で観察され、26 週間投与試験で観察されなかった変化について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。散瞳は、13 週間反復経口投与毒性試験の 30mg/kg/日以上群で認められた本薬のムスカリン受容体拮抗作用に起因した所見であると考えられるが、26 週間反復経口投与毒性試験では観察されなかった。散瞳は血漿中薬物濃度に依存して発現するものと考えられるが、13 週間反復経口投与毒性試験では 26 週間反復経口投与毒性試験と比較して高い血漿中薬物濃度が認められており、両試験における血漿中薬物濃度の差異より、所見の発現に差異が認められた可能性が考えられる。また、本所見は投与後 1 時間から 2 時間にかけて観察された一過性的変化であり、休薬期間中には認められず、また、眼科検査及び病理組織学的検査においても眼に対する影響は認められていないことから、回復性のある変化であると考えられる。自発運動の低下、振戦、失調歩行及び衰弱について、これらの所見は 13 週間反復経口投与毒性試験の 250mg/kg/日群では、雄 1 例で投与 4 週に認められたが、投与 5 週以降には認められず、休薬期間中にも認められなかった。400mg/kg/日群では投与期間中に自発運動の低下、振戦、失調歩行、衰弱、円背位、異常呼吸、立毛及び痙攣が散見されたが、休薬期間中には認められなかった。これらの所見はいずれも 26 週間反復経口投与毒性試験の最高投与量よりも高い投与量及び曝露量で認められた所見であり、薬物投与に関連した所見と考えられるが、休薬後には認められなかったことから、回復性のある所見であると考えられる。

機構は、この回答を了承した。

機構は、マウス出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験における 250mg/kg/日群で認められた口蓋裂について、本薬の影響ではないとする理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。試験施設の背景データ及び多くの文献値の範囲を逸脱していたことから薬物投与との関連が疑われた。しかし、マウスの胚・胎児発生に関する用量設定試験（100、250 及び 400mg/kg/日）及び口蓋裂について詳細に検討した追加試験（250mg/kg/日）において、口蓋裂の発現率の増加に変化は認められなかったことから、本薬がマウス胎児の口蓋裂の発現頻度を増加させる可能性は低いと考えられる。

機構は、抗コリン作用を有する酒石酸トルテロジンで同所見が認められており、また、試験施設及び他施設での発現率が逸脱していることから、本薬の投与による影響は否定できないと考えられるものの、本所見がヒトで発現する可能性は極めて低いものと判断し、この回答を了承した。

機構は、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験において、雄に認められた近位尿細管直部上皮の好酸性腫大は生理学的変動の範囲内とし、イヌ 13 週間及び 52 週間投与試験での尿素窒素の上昇については毒性学的意義が低いとする理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。腎臓の近位直尿細管上皮の好酸性腫大は、中及び高用量群では全例（3/3 例）に認められたが、この変化は無処置の雄イヌでも認められ、生理学的変動の範囲内の組織像と判断された。本所見の発現頻度が、中及び高用量群で増加したことについての原因は不明であるが、高用量群においても組織所見の増悪は認められず、障害性もないことから、これらの所見の毒性学的意義は低いと考えられる。

また、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験で認められた本所見は雄に特異的に認められた所見であり、イヌ 13 週間及び 52 週間反復経口投与毒性試験の雌において認められた尿素窒素の一過性の上昇との関連は低いと考えられる。また、尿素窒素の一過性の上昇を示した雌動物においてもその後の検査では回復しており、他の腎機能の指標であるクレアチニンに変化は認められず、また、腎臓に薬物投与に関連したと考えられる病理組織学的変化は認められなかったことから、尿素窒素の一過性の上昇の毒性学的な意義は低いと考えられる。

機構は、添付文書で腎機能障害患者への使用について注意喚起をしていることから、この回答を了承した。しかし、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験における近位尿細管直部上皮の好酸性腫大については、試験動物数が少ないものの、中及び高用量では全例で認められていること、また、イヌ 13 週間及び 52 週間反復経口投与毒性試験の雌において認められた尿素窒素の上昇については、一過性ではあるものの、試験施設の背景値を逸脱し有意な変化とされていることから、これらの所見がヒトで発現する可能性は否定できないと考える。

以上のとおり、本薬で認められた主たる毒性試験の結果は薬理作用に起因するもので、本薬がヒトにおいて既存のムスカリン受容体拮抗薬で認められていない、新たな有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。

4. 臨床に関する資料

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中及び尿中の未変化体及び代謝物濃度測定として、内部標準法による LC/MS/MS 法が用いられた。また、第Ⅰ相試験（ASA1 及び ASA2）では旧製剤 1 が、第Ⅱ相試験（ODS1）では旧製剤 2 が、第Ⅲ相試験（OCT1）では申請製剤が用いられた。

1) 絶対バイオアベイラビリティ試験（CL-009/5.3.1.1-1）

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 10mg を空腹時単回経口投与したときの絶対 BA を検討することを目的に、本薬 5mg 溶液を静脈内投与したときの PK をクロスオーバー法により比較検討した。

経口投与における未変化体のPKパラメータ(平均値±標準偏差、以下同様)は、C_{max}が15.2±6.0ng/mL、t_{max}が4.78±1.62hr、t_{1/2}が53.1±10.3hr、AUC_{inf}が793±316ng・h/mLであった。また、尿中排泄量は0.541±0.298mg、尿中排泄率は7.18±3.95%、腎クリアランス(CL_R)は0.763±0.345L/hr、代謝物M3の尿中排泄量は0.343mgであった。一方、静脈内投与では、C_{max}が19.0±5.3ng/mL、t_{max}が0.44±0.05hr、t_{1/2}が52.4±13.9hr、AUC_{inf}が386±109ng・h/mLであった。また、尿中排泄量は0.249±0.128mg、尿中排泄率は7.38±3.79%、CL_Rは0.670±0.226L/hr、代謝物M3の尿中排泄量は0.141mgであった。

本薬10mgを経口投与したときの絶対BAは88.0%を示し、その95%信頼区間(CI)は75.8~102.1%であった。

2) 生物学的同等性 (CL-044/5.3.1.1-2、5.3.1.2-1~3)

旧製剤1、旧製剤2及び申請製剤の生物学的同等性(BE)は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成12年2月14日医薬審第67号)及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成9年12月22日医薬審第487号)を参考に、申請製剤2.5mg錠及び5mg錠のBEは、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成9年12月22日医薬審第487号)を参考に検討が行われ、いずれも生物学的に同等であると判断された。

3) 食事の影響試験 (Aki2/5.3.1.1-3)

日本人健康成人男性28例を対象に、本薬5mg(申請製剤)を単回経口投与したときのPKに及ぼす食事(高脂肪食)の影響を検討することを目的に、2群2期のクロスオーバー法により検討した。

空腹時投与における未変化体のPKパラメータは、C_{max}が7.51±1.77ng/mL、t_{max}が5.1±1.4hr、t_{1/2}が43.6±8.0hr、AUC_{inf}が359.83±114.10ng・h/mLであった。一方、食後投与では、C_{max}が7.59±1.77ng/mL、t_{max}が4.5±1.8hr、t_{1/2}が42.7±8.3hr、AUC_{inf}が381.62±121.36ng・h/mLであった。空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(以下「GMR」)[90%CI]は、1.012 [0.951、1.077]及び1.061 [0.996、1.129]であった。

(2) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

1) ヒト生体試料を用いた試験

本薬の血漿タンパク結合率を限界濾過法により測定した結果、未変化体の血漿タンパク結合率は92.7~96.1%であり、主な結合タンパクはα₁AGP(86.0~89.2%)、ヒト血清アルブミン(57.4~60.0%)等であった。また、代謝物(M3及びM4)の血漿タンパク結合率は81.7~83.5%及び43.9~44.8%であった。本薬、ワルファリン、イブプロフェン及びサリチル酸を用いてタンパク結合の相互作用を検討した結果、本薬とワルファリン、イブプロフェン及びサリチル酸の間に相互作用による血漿タンパク結合の変化は認められなかった。また、血球移行率は36.1~42.3%であった。

ヒト肝ミクロソーム及び凍結保存ヒト肝実質細胞を用いて本薬の代謝プロファイルを検討した結果、主な代謝物はM2であり、それ以外にM3、M4、M5等が認められた。これらの代謝物はすべてヒト尿中に検出された。また、ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系を用いて本薬の代謝に関与する酵素を検討した結果、本薬に対する明確な代謝活性を示したのはCYP2C19及びCYP3A4であり、両酵素によって生成された主要な代謝物はM2であった。また、M2はCYP2C19及びCYP3A4以外に、CYP1A1、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A5を含む様々な酵素によって生成された。代謝物M3はCYP3A4によって大部分が生成されたが、CYP1A1及びCYP2D6によってもわずかに生成された。代謝物M4はCYP3A4によってのみ生成された。

ヒト肝ミクロソームを用いてCYP3A4の基質又は阻害剤(シンバスタチン、テルフェナジン、アセノクマロール、ケトコナゾール、シクロスポリン、エリスロマイシン、シメチジン及びニフェジピン)の本薬代謝に対するIC₅₀値、Ki値を算出し、これらの値と各薬剤の治療域濃度との比から相互作用の可能性について検討した結果、シンバスタチン、テルフェナジン及びアセノクマロールのIC₅₀値と治療域濃度

との比は、367～6,040 以上と治療域濃度をはるかに上回っており、本薬の代謝を阻害しないと考えられた。ケトコナゾールの K_i 値及び K_i 値と治療域濃度との比は $0.090\mu\text{M}$ 及び $0.0045\sim 0.018$ と非常に低く、本薬の代謝を阻害すると考えられた。シクロスポリン、エリスロマイシン及びシメチジンの K_i 値と治療域濃度との比は $2.4\sim 59.8$ であり、ニフェジピンの K_i 値と治療域濃度との比は $27\sim 106$ であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて5つの主要なヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に対する本薬の阻害作用を代謝活性から検討した結果、本薬は CYP2C19 の代謝活性を約 10%阻害したが CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性はほとんど阻害しなかった。また、これらの CYP 分子種に対する未変化体及び代謝物 (M2、M3、M4 及び M5) の阻害作用を検討した結果、未変化体はいずれの分子種に対しても弱い阻害作用を示し、また、M2、M4 及び M5 は検討した濃度範囲において未変化体の代謝活性に対する阻害作用を示さなかったが、M3 は CYP2C19 及び CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示した。

P 糖タンパク (MDR1) 発現細胞及び非発現細胞 (コントロール細胞) の細胞単層膜を用いて本薬の MDR1 基質性を検討した結果、本薬の経細胞輸送に MDR1 は関与せず、本薬は MDR1 の基質ではないことが示唆された。また、MDR1 の代表的な基質であるジゴキシンを用いて、本薬存在下におけるヒト MDR1 発現細胞又はコントロール細胞単層膜における ^3H -ジゴキシンの輸送及び基底膜側から頂側膜側への輸送に対する頂側膜側から基底膜側への輸送の比 (flux ratio) を検討した結果、MDR1 発現細胞の flux ratio は本薬濃度の増加に伴って減少し、本薬濃度が $10\mu\text{M}$ のとき、MDR1 による ^3H -ジゴキシンの輸送はほぼ完全に阻害され IC_{50} 値は $5.1\mu\text{M}$ であった。

2) 第 I 相単回投与試験 (ASA1/5.3.3.1-1)

健康成人男性 75 例を対象に本薬 5、10、20、40、80mg (各群 12 例、計 60 例) 又はプラセボ (15 例) を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{96\text{h}}$ は用量にほぼ比例して上昇し、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び経口クリアランス (CL/F) は用量にかかわらずほぼ同程度の値を示した。投与後 96 時間までの累積尿中排泄率 ($\text{fe}_{96\text{h}}$) 及び CL_{R} は $5\sim 80\text{mg}$ でほぼ一定の値を示した。

3) 第 I 相反復投与試験 (ASA2/5.3.3.1-2)

健康成人男性 24 例を対象に本薬 10、20mg (各群 9 例、計 18 例) 又はプラセボ (6 例) を第 1 日に単回経口投与し、3 日間の休薬を経た後、第 5 日から第 18 日まで 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、10mg 又は 20mg 単回投与後及び 14 日間反復投与後の未変化体の C_{max} 及び AUC は、いずれの用量においても消失速度に応じて 1.2～3.6 倍上昇した。 C_{max} 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ の GMR [90%CI] は、10mg で 2.87 [2.24～3.66] 及び 3.28 [2.60～4.13]、20mg で 3.51 [3.01～4.11] 及び 4.03 [3.50～4.65] と推定された。一方、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ はいずれの用量においても反復投与により変化しなかった。 CL/F は反復投与によりやや減少し、反復投与時の血漿中濃度は投与 10～14 日目で定常状態に達した。単回投与後の $\text{fe}_{96\text{h}}$ は 10mg 及び 20mg で 6.05%及び 5.59%であったのに対し、反復投与後 24 時間までの $\text{fe}_{24\text{h}}$ は 8.63%及び 10.80%であった。

4) マスバランス試験 (CL-008/5.3.3.1-3)

外国人健康成人男性 4 例を対象に ^{14}C 標識体 10mg を単回経口投与したとき、 t_{max} は血漿中放射能及び血漿中未変化体ともに 5.25 時間であり、 $t_{1/2}$ は 70.1 時間及び 62.8 時間であった。総放射能の排泄率は尿中において投与量の約 70%、糞便中において約 23%であり、呼気にはほとんど排泄されなかった。また、未変化体、M2、M3、M4 及び M5 (未同定も含む) の $\text{fe}_{336\text{h}}$ はそれぞれ 10.8%、17.8%、8.3%、8.9% 及び 2.5%であった。糞便中においては未変化体が最も多く存在したが、M3、M5 等の存在も確認された。

5) 国内高齢者・性差試験 (AKi1/5.3.3.3-1)

健康高齢男女 32 例 (男性 16 例、女性 16 例、65～75 歳) 及び健康非高齢男女 32 例 (男性 16 例、女

性 16 例、21～34 歳)を対象に、第 1 日に被験者に本薬 10mg を単回経口投与し、1 週間の休薬後、第 8 日から第 35 日まで 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの加齢及び性差の影響を検討した。

血漿中未変化体濃度は、投与開始後 2～3 週間で定常状態に達した。第 1 日及び第 35 日における AUC は高齢者に比べ高齢者の方が高かった。更に高齢者において消失が遅延する傾向が認められ、CL/F は高齢者で低かった。fe は高齢者の方が高かったが、本薬の消失に占める腎排泄の寄与はいずれの群でも小さかった。

男性における加齢の影響に関しては、第 1 日における C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR (高齢者/非高齢者) は 0.925 及び 1.495 であり、 C_{max} は高齢者、非高齢者間でほぼ同じであったが、 AUC_{inf} は高齢者で有意に高かった。 $t_{1/2}$ の GMR は 1.435 で、高齢者で有意に延長した。非結合形分率 (fu) の GMR は 1.062 で、高齢者、非高齢者間でほぼ同じであった。第 35 日においては、 C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR は 1.469 及び 1.682 であり、いずれも高齢者で有意に高かった。 $t_{1/2}$ の GMR は 1.564 で、高齢者で有意に延長した。fu の GMR は 0.874 で、高齢者でやや低かった。

女性における加齢の影響に関しては、第 1 日における C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR (高齢者/非高齢者) は 1.139 及び 1.758 であり、いずれも高齢者の方が高く、 AUC_{inf} に関しては高齢者で有意に高かった。 $t_{1/2}$ の GMR は 1.448 で、高齢者で有意に延長した。fu の GMR は 0.814 で、高齢者で有意に低かった。第 35 日においては、 C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR は 1.557 及び 1.677 であり、いずれも高齢者で有意に高かった。 $t_{1/2}$ の GMR は 1.574 で、高齢者で有意に延長した。fu の GMR は 0.774 で、高齢者で有意に低かった。

非高齢者の性差に関しては、第 1 日における C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR (女性/男性) は 1.014 及び 0.897 であり、男女間でほぼ同じであった。 $t_{1/2}$ の GMR は 0.816 で、非高齢女性の方が有意に短かった。fu の GMR は 1.211 で、非高齢女性の方が有意に高かった。第 35 日においては、 C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR は 1.035 及び 1.094 であり、いずれも男女間でほぼ同じであった。 $t_{1/2}$ の GMR は 0.886 で、非高齢女性の方がやや短かった。fu の GMR は 1.146 で、非高齢女性の方がやや高かった。

高齢者の性差に関しては、第 1 日における C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR (女性/男性) は 1.249 及び 1.055 であり、 C_{max} は高齢女性の方がやや高かった。 $t_{1/2}$ の GMR は 0.824 で、高齢女性の方が有意に短かった。fu の GMR は 0.928 で、高齢男女間でほぼ同じであった。第 35 日においては、 C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR は 1.097 及び 1.090 であり、いずれも高齢男女間でほぼ同じであった。 $t_{1/2}$ の GMR は 0.892 で、高齢女性の方がやや短かった。fu の GMR は 1.015 で、高齢男女間でほぼ同じであった。

血清中 α_1 AGP 濃度と血漿タンパク結合比との間にはいずれの投与日においても有意かつ高い正の相関が認められた。

6) 外国高齢者・性差試験 (CL-029/5.3.3.3-2)

外国人健康高齢男女 23 例 (男性 12 例、女性 11 例、64～78 歳) 及び健康非高齢男女 24 例 (男性 12 例、女性 12 例、20～55 歳) を対象に、本薬 5mg 及び 10mg を 1 日 1 回 14 日間、最低 14 日間の休薬期間においてクロスオーバー法により反復経口投与したときの加齢及び性差の影響を検討した。

C_{max} 、 AUC_{24h} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値はいずれも高齢者の方が高かった。 C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR (高齢者/非高齢者) は 1.156 及び 1.199 であり、加齢は本薬の PK に影響を及ぼすことが示された。 $t_{1/2}$ はわずかに女性の方が低かったが、 C_{max} 、 AUC_{24h} 及び t_{max} は男性及び女性で同程度の値であった。 C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR (男性/女性) は 0.947 及び 0.977 であり、本薬の PK は男女間で差がないことが示された。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に用量の違いによる影響はなかった。fu の平均値は 1.67～2.76% であり、fu に及ぼす加齢や性差の明白な影響は認められなかった。血漿中濃度は M2 が最も高く、次いで M3、M4 及び M5 であり、各代謝物の濃度値の高さの順序には年齢及び性別による違いは認められなかった。本薬投与量の 18.8～29.0% が M2 として、7.90～13.2% が未変化体として尿中に排泄され、また、M3、M4 及び M5 はそれぞれ 5.63～7.67%、4.79～8.27% 及び 0.579～0.927% であった。

7) 腎機能障害患者における薬物動態試験 (CL-021/5.3.3.3-3)

外国人腎機能障害患者 18 例 (クレアチニンクリアランス (CLcr) により分類。軽度: $50 \leq \text{CLcr} \leq$

80mL/min の男性 4 例、女性 2 例。中等度： $30 \leq \text{CLcr} \leq 49 \text{ mL/min}$ の男性 5 例、女性 1 例。重度： $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ の男性 4 例、女性 2 例。41～80 歳）及び健康成人 6 例（ $\text{CLcr} > 80 \text{ mL/min}$ の男性 3 例、女性 3 例。43～60 歳）を対象に、本薬 10mg を単回経口投与した。

腎機能障害患者の血漿中未変化体濃度は健康成人に比べ高かった。また、 $t_{1/2}$ は長く、 CL/F は減少傾向を示した。 t_{max} の中央値は 3.50～6.00 時間といずれの群においても同程度であった。健康成人に対する重症度別腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の GMR は、軽度腎機能障害患者で 1.13 及び 1.44、中等度腎機能障害患者で 0.97 及び 1.28、重度腎機能障害患者で 1.23 及び 2.15 であり、腎機能障害は本薬の PK に影響を及ぼすことが示唆された。なお、代謝物についても未変化体と同様、血漿中濃度は腎機能障害患者で高く、 $t_{1/2}$ は長かった。

8) 肝機能障害患者における薬物動態試験 (CL-026/5.3.3.3-4)

外国人肝機能障害患者 (Child-Pugh の分類において 7～9 の中等度肝機能障害患者。男性 5 例、女性 3 例、22～66 歳) 並びに体重、年齢及び性別をマッチング (マッチング基準：患者群に対して体重 $\pm 9 \text{ kg}$ 、年齢 ± 5 歳及び女性 2～6 例) した健康成人 8 例 (男性 5 例、女性 3 例、25～68 歳) を対象に、本薬 10mg を単回経口投与した。

中等度肝機能障害患者において、未変化体の C_{max} に差は認められなかったが AUC_{inf} は健康成人と比較して 60% 増加した。未変化体の $t_{1/2}$ は健康成人に比べ肝機能障害患者の方が長く、 CL_R は肝機能障害患者で低かった。M2 及び M4 の血漿中濃度及び尿中排泄量は健康成人に比べ肝機能障害患者で低かったが、 CL_R は同程度であった。M3 及び M5 の血漿中濃度は肝機能障害患者及び健康成人ともに定量限界を示す被験者が多かったが、M3 の血漿中濃度及び尿中排泄量は健康成人と肝機能障害患者で同程度であり、M5 では肝機能障害患者の方が高い傾向が認められた。

9) 薬物相互作用試験 (ケトコナゾール 200mg) (CL-010/5.3.3.4-1)

外国人健康成人男女 17 例 (男性 9 例、女性 8 例) を対象に、本薬 10mg を単回経口投与した後 (第 1 日)、第 15～34 日まで 20 日間ケトコナゾール 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、第 21 日に再び本薬 10mg を単回経口投与した。

未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は、ケトコナゾール 200mg の併用によりそれぞれ 1.4 倍及び 2 倍に増加した。血漿中濃度定量可能最終時点までの AUC (AUC_{last})、 AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲を逸脱し、ケトコナゾール 200mg は本薬の PK に有意な影響を及ぼすことが示された。

10) 薬物相互作用試験 (ケトコナゾール 400mg) (CL-036/5.3.3.4-2)

外国人健康成人男女 24 例 (男性 12 例、女性 12 例) を対象に、本薬 10mg を単回経口投与し (第 1 日目)、第 15～34 日まで 20 日間ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回反復経口投与した後、第 21 日に再び本薬 10mg を単回経口投与した。

未変化体の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、ケトコナゾール 400mg の併用によりそれぞれ 1.5 倍、2.7 倍及び 2.8 倍の増大を示した。いずれの 90%CI も 0.80～1.25 の範囲を逸脱し、ケトコナゾール 400mg は本薬の PK に有意な影響を及ぼすことが示された。

11) 薬物相互作用試験 (経口避妊薬) (CL-011/5.3.3.4-3)

経口避妊薬を常用している外国人健康成人女性 24 例を対象に、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール (EE) 30 μg /レボノルゲストレル (LNG) 150 μg) を各時期の第 1 日から 21 日間投与し、第 12 日よりプラセボ又は本薬 10mg のいずれかを 1 日 1 回 10 日間経口投与した。

EE 及び LNG の C_{max} 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ の 90%CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、本薬は EE 及び LNG の PK に影響を及ぼさないと結論した。経口避妊薬との併用時における未変化体の C_{max} 、 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ 及び t_{max} はそれぞれ 36.7 $\pm$ 7.4ng/mL、726 $\pm$ 158ng $\cdot$ h/mL 及び 4.66hr であった。

12) 薬物相互作用試験 (ジゴキシン) (CL-025/5.3.3.4-5)

外国人健康成人男女 24 例 (男性 12 例、女性 12 例) を対象に、ジゴキシンを第 1 日から第 18 日まで 1 日 1 回 18 日間経口投与し (導入用量として第 1 日は 0.25mg、第 2 日以降 0.125mg)、第 9 日から第 18 日までの 10 日間は本薬 10mg 1 日 1 回経口投与し、ジゴキシンの PK を第 8 日及び第 18 日 (本薬の投与前後) で比較した。

ジゴキシンの AUC_{24h} 及び C_{max} の 90%CI はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であり、本薬は定常状態のジゴキシンの PK に影響を及ぼさないと結論した。投与したジゴキシンの約半量が尿中に排泄され、ジゴキシンの CL_R は本薬の影響を受けなかった。ジゴキシン併用時における未変化体の C_{max} 、 AUC_{24h} 及び t_{max} はそれぞれ $56.0 \pm 21.0 \text{ ng/mL}$ 、 $995 \pm 450 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び 3.81hr であった。

13) 薬物相互作用試験 (ワルファリン) (CL-028/5.3.3.4-4)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 日間経口投与し、また、10 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与した。薬力学 (PD) の主要評価項目はワルファリン投与後 0~168 時間のプロトロンビン時間-時間曲線下面積 ($AUC_{PT,168h}$)、PK の主要評価項目は R-及び S-ワルファリンの AUC_{inf} とした。

ワルファリンの $AUC_{PT,168h}$ 及び AUC_{inf} の 90%CI はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であり、本薬は R-及び S-ワルファリンの PK 及び PD に影響を及ぼさないと結論した。ワルファリン併用時における未変化体の C_{max} 、 AUC_{24h} 及び t_{max} はそれぞれ $34.9 \pm 11.6 \text{ ng/mL}$ 、 $640 \pm 289 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び 3.67hr であった。

14) QTc 試験 (CL-022/5.3.4.1-1)

外国人健康成人男性 20 例、健康閉経前女性 20 例及び健康閉経女性 20 例 (52~68 歳) 合計 60 例を対象に、プラセボを 1 日 1 回 2 日間経口投与した後、本薬 10、20、30、40 及び 50mg を順番に、休薬期間をおかずそれぞれ 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。なお、50mg は忍容性の問題から途中中止された。

血漿中未変化体濃度はすべての用量において投与後約 4~5 時間で最大に達したことから、吸収速度は用量に関わらず同程度と考えられた。また、PK パラメータの記述統計により、被験者間の大きなばらつき (変動係数: 40~60%) が明らかになったが、このばらつきは用量群間で同程度であった。

C_{max} 及び AUC_{24h} について、40mg までは用量に比例して上昇し、その平均は 10、20、30 及び 40mg で C_{max} はそれぞれ 63.88、124.99、202.62 及び 253.74 ng/mL 、 AUC_{24h} はそれぞれ 1,213.51、2,374.02、3,815.44 及び $4,859.12 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。50mg においては、平均 C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ 266.70 ng/mL 及び $4,602.79 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

15) 第Ⅱ相試験 (ODS1/5.3.3.5-1、5.3.5.1-1)

第Ⅱ相試験で得られた本薬 2.5mg、5mg 及び 10mg を 6 週間経口投与したときの血漿中未変化体濃度データを用い、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。

最終的な PPK 解析対象である過活動膀胱患者 229 例から得られた 445 点の薬物濃度データを用いて、吸収速度定数 (k_a) を含む定常状態 1-コンパートメントモデルにより k_a 、 CL/F 及び V_d/F の母集団平均パラメータを推定した。変量効果である個体間変動及び残差変動はすべて指数誤差モデルで記述した (最終的に V_d/F 及び k_a は母集団平均の推定とした)。共変量探索は CL/F に対してのみ実施し、症例背景として体表面積、年齢、性別、合併症の有無、膀胱状態及び観察期開始時の尿失禁状態、臨床検査値としてヘマトクリット、GOT、GPT、Al-P、 γ -GTP、アルブミン、 α_1 AGP、総ビリルビン及び血清クレアチニン (CRE)、またその他の要因として投与量群及び評価時期を共変量候補とした。共変量探索は変数増減法により行い、最終モデルを構築するまですべての最尤推定を一次近似法により行った。共変量探索の結果、最終的に α_1 AGP、性別、年齢及び CRE が CL/F の共変量として選択された。

年齢 65 歳、男性、 α_1 AGP 60mg/dL、CRE 0.8mg/dL を基準とする CL/F の母集団平均の推定値は 6.95L/hr であり、推定値の 95%CI は 6.25~7.65L/hr であった。また、 CL/F の個体間変動の変動係数は 33.2% であった。選択された共変量のうち、モデルに及ぼす影響が最も大きかったものは α_1 AGP であり、 α_1 AGP

が本薬の PK の重要な変動要因であり、血清中 α_1 AGP 濃度の 10mg/dL の増加に対して、CL/F は 11.1% 低下することが示唆された。性差については、女性の CL/F (5.76L/h) は男性よりも 17.1%低いことが示唆され、男女の平均体重差 (13.4%) や平均体表面積差 (10.2%) とおおむね一致した。年齢については、1 歳の増加に対して CL/F が 1.36%低下し、加齢により低下することが示唆された。腎機能の指標である CRE については、血清中濃度 0.1mg/dL の増加に対して CL/F は 5.04%低下することが示唆されたが、本薬の体内からの消失に占める腎排泄の寄与は小さいことから、この低下が本薬の腎排泄の低下により生じている可能性は低いと考えられた。

CL/F の母集団平均推定値から予想される 10mg 投与群の定常状態における平均血漿中未変化体濃度 (C_{ss}) 及び AUC_{24h} は、男性で 45ng/mL 及び 1,085ng·h/mL、女性で 55ng/mL 及び 1,309ng·h/mL であった。健康高齢者に本薬 10mg を反復経口投与したときの AUC_{24h} は男性で 1,091ng·h/mL、女性で 1,096ng·h/mL であり、過活動膀胱患者における血漿中未変化体濃度は健康高齢者とほぼ同じであると考えられた。

16) 長期投与試験 (OLN1/5.3.5.2-1)

過活動膀胱患者が本薬を 52 週の長期間にわたり服薬したときの、未変化体及び代謝物の蓄積を長期投与試験 (OLN1) において検討した。血漿中濃度のサンプリングは、原則的に 5mg 維持群、10mg 増量群 (投与開始後 8 週に増量) とともに投与開始後 16 週、28 週及び 52 週 (10mg 増量群は増量後 8 週、20 週及び 44 週) に行った。

未変化体及び各代謝物の平均血漿中濃度はおおむね一定に推移し、いずれの投与群においても蓄積傾向は示さなかった。各評価時期間の比較では、未変化体の平均血漿中濃度は 16 週から 28 週で 7.4%、28 週から 52 週で 3.5%低下した。また、代謝物 M2、M3、M4 及び M5 の平均血漿中濃度は 16 週から 28 週で 1.6~6.1%、28 週から 52 週で 4.2~11.5%低下する傾向を示した。

<機構における審査の概略>

1) 肝及び腎機能障害が及ぼす影響について

機構は、本薬の薬物動態上の特徴を整理し、肝及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について、臨床的な観点から総濃度又は非結合形濃度に基づいて考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の PK はほぼ用量に比例し、反復投与による蓄積は認められない。BA は 88%、分布容積は約 600L と高分布性薬物であり、CL/F は 14L/hr 以下と小さく、また $t_{1/2}$ は 40 時間以上と長い。血漿中タンパク結合率は約 97%と高く、主要結合タンパクは α_1 AGP である。主として肝臓の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される他、CYP2C19 等も本薬の代謝に関与する。また、直接グルクロン酸抱合による代謝も受ける。尿中へは未変化体として投与量の約 10%が排泄され、また、投与量の 50%以上が代謝物として排泄されることから、本薬は肝代謝型薬物に分類される。

①肝機能障害が及ぼす影響について

肝機能障害が PK に及ぼす影響は肝代謝能の低下であり、また、肝機能障害患者では α_1 AGP 濃度の減少が報告されている (Pharmacol Rev 40:1-47,1998)。肝代謝型薬物である本薬の場合、肝機能障害時には肝代謝能低下に伴う $t_{1/2}$ の延長、及び非結合形濃度の上昇が認められると予想される。また、総濃度の変化に関しては、肝代謝能低下と α_1 AGP 濃度減少の程度とのバランスにより決まるため、増加から低下まで様々な変化が予想される。

肝機能障害患者における薬物動態試験 (CL-026) において、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh の分類で 7~9) に本薬 10mg を投与した時の AUC_{inf} は健康成人と比較して 60%増加し、 $t_{1/2}$ は約 2 倍延長した。また、 α_1 AGP 濃度は健康成人で 82.3mg/dL、中等度肝機能障害患者で 47.4mg/dL であり、中等度肝機能障害患者では健康成人と比較して約 40%低かったことから、中等度肝機能障害患者では f_u が増加しているものと推察され、中等度肝機能障害患者における非結合形未変化体の AUC_{inf} は、 $t_{1/2}$ の延長の程度から健康成人に比べて約 2 倍高い可能性が示唆された。

以上のように、本薬は肝代謝型であり中等度の肝機能障害患者では健康成人に比べて約 1.6 倍の高い血漿中濃度が観察されたこと、及び非結合形濃度も 2 倍程度の上昇が予想されることから、中等度肝機

能障害患者への本薬の投与は1日1回5mgまでとし、慎重に投与することとされた。また、重度肝機能障害患者に対しては、当初、用法・用量に関連する使用上の注意として、中等度肝機能障害患者と同様に本薬の投与は1日1回5mgまでとし、慎重に投与することとしたが、本薬の使用経験がなく、非結合形濃度上昇の程度が予測できないことから、重度肝機能障害患者への投与は推奨されない旨の記載に変更する。

②腎機能障害が及ぼす影響について

腎機能障害がPKに及ぼす影響は腎排泄能の低下であり、また、腎機能障害患者では α_1 AGP濃度の上昇が報告されている(Pharmacol Rev 40:1-47,1998)。本薬のような高分布性、低クリアランスかつ α_1 AGP高親和性の肝代謝型薬物の場合、腎機能障害時には α_1 AGP濃度の上昇に伴う血漿中総濃度の上昇が予想されるが、肝代謝能が変わらない場合には、非結合形濃度及び $t_{1/2}$ の変化は認められないと予想される。

腎機能障害患者における薬物動態試験(CL-021)において、本薬10mg投与時のAUC_{inf}は健康成人(CLcr>80mL/min)と比べ、軽度(50≤CLcr≤80mL/min)、中等度(30≤CLcr≤49mL/min)及び重度腎機能障害患者(CLcr<30mL/min)でそれぞれ1.4倍、1.3倍及び2.2倍高く、 $t_{1/2}$ はそれぞれ1.3倍、1.3倍及び1.6倍延長した。また、血清中 α_1 AGP濃度の平均値は、健康成人、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ91mg/dL、90mg/dL、88mg/dL及び112mg/dLであり、軽度及び中等度腎機能障害患者の α_1 AGP濃度は健康成人と変わらなかったが、重度腎機能障害患者では健康成人と比較して1.2倍高かった。したがって、重度腎機能障害患者ではタンパク結合の増加により結合形未変化体濃度が上昇している可能性が考えられ、これが軽度及び中等度腎機能障害患者より血漿中総濃度が見かけ上高くなった理由であると考えられた。また、腎機能障害患者において、本薬のPK上の特徴からは予想されない $t_{1/2}$ の延長が認められたことから、本試験の対象となった腎機能障害患者では肝代謝能が低下している可能性があり、総濃度だけではなく非結合形濃度も上昇している可能性が考えられた。

以上のように、重度腎機能障害患者において、健康成人に比べ約2倍高い血漿中総濃度が観察されたこと、非結合形濃度も上昇していると予想されること、及び本薬の特徴として代謝物の多くが腎から排泄されることから、用法・用量に関連する使用上の注意として、重度腎機能障害患者には本薬の投与量を1日1回5mgまでとすることとし、慎重に投与することを推奨している。

機構は、本薬のPKの特徴、腎機能障害患者における薬物動態試験(CL-021)、肝機能障害患者における薬物動態試験(CL-026)成績を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意として、肝及び腎機能障害の重症度により注意喚起することは妥当であると考え、添付文書上の注意喚起の十分性については、専門協議による検討を踏まえて最終的に判断したい(「(3)有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

2) 代謝に関する相互作用について

機構は、代謝の相互作用において(2.7.2.3.6.1)、「CYP3A4阻害による影響の程度は、一定の範囲内に限定されることが予想された。」と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第一の理由として、本薬のBAは88%と高く、初回通過時に受ける阻害は小さいと予想された。一般に、不可逆的に長期間にわたって阻害をかける相互作用薬を除き、代謝の相互作用の程度は相互作用薬の肝内曝露量に依存する。肝内曝露量は投与直後からの数時間が最も高く、代謝阻害作用も最大に達していると予想されるが、通常、時間の経過とともに阻害の程度は低下することから、代謝阻害による影響はCL_{tot}よりもBAの方が受けやすいと考えられている。初回通過効果の大きい被相互作用薬では、相互作用薬との併用によりBAの増加とCL_{tot}の低下が同時に生ずることが予想され、血漿中濃度の上昇の程度は両者による影響を受け、個体内あるいは個体間で大きくばらつくことが多いことから、阻害による影響は個体ごとに異なり、その程度の大きさは広範囲に及ぶと考えられる。これに対し、本薬のようにBAが88%と高く、初回通過効果が小さい被相互作用薬では、血漿中濃度の上昇の程度はCL_{tot}の低下のみに影響されることから、個体内あるいは個体間でばらつく可能性は低く、阻害による影響の程度の範囲は限定されることが考えられた。実際に、薬物相互作用試験(ケ

トコナゾール 400mg) (CL-036) において、ケトコナゾール併用時における本薬の血漿中濃度上昇の程度は被験者間でほぼ一定であり、ばらつきは小さいことが確認されている。

第二の理由として、CYP3A4 が阻害された場合でも、他の CYP 分子種やグルクロン酸抱合等が回避経路として働くことが予想された。本薬は尿中に投与量の 10% 程度が未変化体として排泄されることが示されている。また、マスバランス試験 (CL-008) において、本薬のグルクロン酸抱合代謝物である M5 が尿中に投与量の 2.5% ほど排泄され、糞中においてもその存在が確認されている。更に、*in vitro* 代謝試験においては、CYP3A4 以外に CYP1A1、2C8、2C19、2D6 及び 3A5 も本薬の代謝に関与し、特に 2C19 の寄与が大きい可能性が示唆されている。CYP3A4 を介さないこれらの消失経路は、CYP3A4 が阻害を受けたときに回避経路として機能するものと考えられる。実際に、肝機能障害患者における薬物動態試験 (CL-026) において、中等度肝機能障害患者の M5 の AUC_{inf} は健康成人に比べて約 6 倍高く、また、尿中排泄率も約 3 倍高かったことから、肝代謝能低下時や CYP3A4 阻害時には、本薬の消失における M5 へのグルクロン酸抱合代謝の寄与が相対的に増加することが示されている。これら個々の消失経路が全体の消失に占める割合はいずれも小さいと思われるが、これらを合わせて考えると、CYP3A4 を介さない消失経路としての寄与はかなり大きいことが予想される。実際に、薬物相互作用試験 (ケトコナゾール 200mg 及び 400mg) (CL-010 及び CL-036) において、ケトコナゾール併用による未変化体の AUC_{inf} の上昇は 2~2.8 倍と小さかったこと、また、ケトコナゾールの 200mg から 400mg への増量に対する未変化体の AUC の上昇率が、ケトコナゾールの用量比に満たなかったことは、CYP3A4 を介さない消失経路が回避経路として機能し、更に、CYP3A4 阻害による影響の程度が一定の範囲内に限定されることを支持する結果であると考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

3) 加齢及び性差の影響について

機構は、国内高齢者・性差試験 (AKi1) において、第 1 日の血清中 α_1 AGP 濃度と C_{max} 及び AUC_{inf} との間に有意かつ高い正の相関が認められたにもかかわらず、第 35 日では何れとも有意な相関が認められなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。第 1 日の血清中 α_1 AGP 濃度と C_{max} 及び AUC_{inf} との間には有意かつ高い正の相関が認められたが、第 35 日の α_1 AGP 濃度と C_{max} 及び AUC_{24h} との間には、有意な相関は認められなかった。しかし、第 35 日の C_{max} は有意傾向 ($p < 0.1$) を示し、 AUC_{24h} についても p 値は 0.115 と低かった。また、反復投与期間中の中止例は 63 例中 2 例と少なく、更に、血清中 α_1 AGP 濃度の範囲も第 1 日と第 35 日で大差なかったことから、第 35 日の血清中 α_1 AGP 濃度と C_{max} 及び AUC_{24h} との相関が第 1 日に比べて低かった理由として、 α_1 AGP 以外の要因がこれらのパラメータのばらつきを増大させた可能性が考えられた。

PK 評価に関するデータを精査した結果、反復投与期間中に測定した血漿中未変化体濃度の投与前値 (トラフ値) に一部の症例で低下が認められており、トラフ値に低下が認められた症例 (第 15 日、第 22 日及び第 29 日のトラフ値の最高値に対する第 35 日のトラフ値の比が 70% 未満のもの、又は任意の来所日におけるトラフ値が、前所日のトラフ値より 50% 以下に低下した 18 例) を除いて検討したところ、 α_1 AGP 濃度と C_{max} 及び AUC_{24h} との間にはいずれも有意かつ高い正の相関が認められた。

本薬の反復投与時にトラフ値が低下した理由として、薬物動態学的な観点からは、本薬の主代謝酵素である CYP3A4 酵素活性の上昇又は反復投与時の服薬不遵守が考えられたが、原因の特定には至らなかった。

トラフ値に低下の認められた症例が、本薬の定常状態の PK 評価並びに性差及び加齢の影響評価に及ぼす影響を検討するため、当該症例除外前後における C_{max} 比及び AUC_{24h} 比を比較したが、反復投与時でも血漿中未変化体濃度に蓄積性は認められないとする結論並びに性差及び加齢評価に影響を及ぼすものではなかった。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 有効性及び安全性試験成績の概要

評価資料として、国内の第Ⅰ相試験及び薬物動態試験 5 試験（単回投与試験 1 試験、反復投与試験 1 試験、国内高齢者・性差試験 1 試験、食事の影響試験 1 試験、2.5mg 錠と 5mg 錠の生物学的同等性試験 1 試験）、海外の薬物動態試験 3 試験（マスバランス試験 1 試験、絶対バイオアベイラビリティ試験 1 試験、外国高齢者・性差試験 1 試験）、海外の特殊な患者集団の PK 試験 2 試験（腎機能障害患者における薬物動態試験 1 試験、肝機能障害患者における薬物動態試験 1 試験）、海外の薬物相互作用試験 5 試験（ケトコナゾール 200mg 1 試験、ケトコナゾール 400mg 1 試験、経口避妊薬 1 試験、ジゴキシン 1 試験、ワルファリン 1 試験）、海外の QTc への影響を検討した試験 2 試験（QTc 試験 1 試験、QTc 陽性対照試験 1 試験）、国内の第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験が提出された（薬物動態については「(1) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」及び「(2) 臨床薬理の概要」の項参照）。

<提出された資料の概略>

1) 国内第Ⅰ相試験

i) 単回投与時の安全性及び薬物動態の検討（ASA1/5.3.3.1-1<20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日>）

健康成人男性を対象に、本薬を単回経口投与した時の安全性、忍容性及び PK について検討することを目的にプラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。本薬 5、10、20、40、80mg 又はプラセボが朝食腹下に単回経口投与された。

総投与症例数は延べ 75 例（1 ステップに本薬群 12 例、プラセボ群 3 例とし、全 5 ステップ）であり、本薬投与群で認められた有害事象（臨床検査値異常変動含む）は、口内乾燥（40mg 投与群 2/12 例、80mg 投与群 11/12 例）、霧視（40mg 投与群 1/12 例、80mg 投与群 3/12 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（5mg 投与群 2/12 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10mg 投与群 1/12 例、40mg 投与群 1/12 例）、白血球数増加（20mg 投与群 1/12 例、40mg 投与群 1/12 例）アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5mg 投与群 1/12 例）、血中ビリルビン増加（10mg 投与群 1/12 例）、白血球数減少（10mg 投与群 1/12 例）、歯周炎（20mg 投与群 1/12 例）であった。中等度の歯周炎を除き、有害事象の程度はいずれも軽度であった。本試験において死亡、重篤な有害事象又は有害事象による中止例は認められなかった。血圧・脈拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。

ii) 反復経口投与時の安全性及び薬物動態、薬力学的検討（ASA2/5.3.3.1-2<20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日>）

健康成人男性を対象に、本薬を反復経口投与した時の安全性、PK 及び近点計検査及び唾液分泌量を指標とした薬力学的検討を目的に、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。まず本薬 10mg（ステップ 1）又はプラセボが朝食後単回経口投与され、3 日間の休薬を経た後、投与 5 日目より 1 日 1 回 14 日間朝食後に反復経口投与された。ステップ 1 の投与が終了し、その忍容性が確認された後に本薬 20mg（ステップ 2）又はプラセボによる同様の試験が実施された。

総投与症例数は 24 例（本薬群 18 例、プラセボ群 6 例）であり、ステップ 1、ステップ 2 ともにそれぞれ本薬群 9 例、プラセボ群 3 例とされた。本試験で認められた有害事象は、口内乾燥（10mg 投与群 1/9 例、20mg 投与群 8/9 例）、霧視（20mg 投与群 5/9 例）、排尿困難（20mg 投与群 4/9 例）、咽喉頭疼痛（20mg 投与群 2/9 例）、腹痛、下痢、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、心拍数増加、赤血球数減少（10mg 投与群各 1/9 例）、白血球数増加、咳嗽（20mg 投与群各 1/9 例）であった。いずれも軽度であり無処置にて消失した。死亡、重篤な有害事象又は有害事象による中止例は認められなかった。血圧、体温及び心電図に対する影響は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（ODS1/5.3.5.1-1<20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日>）

過活動膀胱外来患者（目標症例数：各群 70 例以上、計 280 例以上）を対象に、本薬の有効性及び安全性の用量反応性を検討することを目的に、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。観察

期間（2週間）にプラセボ（単盲検）が1日1回朝食後経口投与された後、投与期間（6週間）に本薬2.5mg、5mg、10mg又はプラセボが1日1回朝食後経口投与された。

総症例数386例のうち観察期に66例脱落し、320例（プラセボ群79例、2.5mg群84例、5mg群76例、10mg群81例）が無作為化された。投与期間に治験薬を1回以上服薬した症例のうち、他の治験に参加していた1例、安全性に関する評価項目が測定されていない1例、同意撤回1例を除外した317例が安全性解析対象とされた。投与期間に治験薬を1回以上服薬した症例のうち、有効性に関する評価項目が1項目も測定されていない3例及び症状の主因が過活動膀胱以外であった1例を除く、313例が有効性解析対象例（FAS解析対象例：プラセボ群78例、2.5mg群83例、5mg群74例、10mg群78例）とされ、主要な解析対象とされた。FAS解析対象例から選択・除外基準違反3例、服薬率70%以下1例、服薬後有効性評価項目が1項目も測定されていない1例を除く308例が有効性解析対象例（PPS解析対象例：プラセボ群78例、2.5mg群82例、5mg群72例、10mg群76例）とされた。有害事象のため、プラセボ群1例、2.5mg群1例、5mg群1例、10mg群4例が治験を中止した。

主要評価項目である、観察期から最終評価来院時の24時間当たりの平均排尿回数の変化量（平均±標準偏差、以下同様）は、FAS解析対象例においてプラセボ群 -0.84 ± 2.036 回、2.5mg群 -1.73 ± 2.372 回、5mg群 -1.58 ± 2.411 回、10mg群 -1.92 ± 2.660 回であり、2.5mg群から10mg群までの用量でプラセボ群に比して統計的に有意な減少が認められた（Williams検定、2.5mg群： $p=0.0094$ 、5mg群： $p=0.0199$ 、10mg群： $p=0.0027$ ）。

副次評価項目はFAS解析対象例において以下のとおりであった。1回あたりの平均排尿量（尿失禁と同時を含めない）の変化量は、プラセボ群 9.99 ± 26.51 mL、2.5mg群 23.33 ± 34.82 mL、5mg群 30.90 ± 35.17 mL、10mg群 42.53 ± 39.14 mLであり、すべての用量でプラセボ群に比して統計的に有意な増加が認められた（Williams検定、2.5mg群： $p=0.0072$ 、5mg群： $p=0.0001$ 、10mg群： $p<0.0001$ ）。24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量は、プラセボ群 -1.39 ± 3.008 回、2.5mg群 -1.96 ± 3.89 回、5mg群 -2.08 ± 2.894 回、10mg群 -2.63 ± 3.211 回であり、10mg群でプラセボ群に比して有意な減少が認められた（Williams検定、10mg群： $p=0.0077$ ）。24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量は、プラセボ群 -1.25 ± 2.076 回、2.5mg群 -1.11 ± 1.706 回、5mg群 -1.61 ± 1.948 回、10mg群 -1.70 ± 7.823 回であり、いずれの用量群においてもプラセボ群に比して統計的に有意な減少は認められなかった。キング健康調査票を用いて、投与開始前及び投与終了時に患者のQOLが評価された。ドメイン7（心の問題）では、いずれの投与群においてもスコアの減少を示した。また、QOLドメイン2（生活への影響）、3（仕事・家事の制限）、5（社会的活動の制限）、6（個人的な人間関係）、9（重症度）では10mg群で統計的に有意なスコアの減少を示した。

安全性解析対象のうち、有害事象はプラセボ群37/79例（46.8%）、2.5mg群42/83例（50.6%）、5mg群41/75例（54.7%）、10mg群51/80例（63.8%）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、2.5mg群で膀胱新生物1例、5mg群で肝の悪性新生物1例、10mg群で膀胱新生物1例が認められたが、担当医によりいずれも治験薬との因果関係なしとされた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）はプラセボ群15例（19.0%）、2.5mg群21例（25.3%）、5mg群26例（34.7%）、10mg群42例（52.5%）に認められた。主なものは、口内乾燥（プラセボ群8例（10.1%）、2.5mg群13例（15.7%）、5mg群18例（24.0%）、10mg群27例（33.8%））、便秘（プラセボ群2例（2.5%）、2.5mg群3例（3.6%）、5mg群8例（10.7%）、10mg群9例（11.3%））、排尿困難（プラセボ群1例（1.3%）、5mg群2例（2.7%）、10mg群3例（3.8%））、下痢（プラセボ群1例（1.3%）、5mg群3例（4.0%）、10mg群1例（1.3%））であった。臨床検査値異常変動は、プラセボ群12例（15.2%）、2.5mg群23例（27.7%）、5mg群17例（22.7%）、10mg群13例（16.3%）であった。本薬投与後にグレード3の臨床検査値異常変動を示した症例はなかった。発現率が5%以上であった臨床検査値異常変動は、尿酸上昇（2.5mg群5例（6.0%）、5mg群1例（1.3%））及び尿沈渣陽性（プラセボ群1例（1.3%）、2.5mg群1例（1.2%）、5mg群5例（6.8%）、10mg群5例（6.3%））であった。バイタルサイン異常変動は、坐位血圧上昇が本薬2.5mg群4例（4.8%）、5mg群1例（1.3%）、10mg群2例（2.5%）に認められた。心電図検査異常は、上室性期外収縮が2.5mg群2例（2.4%）、心室性期外収縮が2.5mg群2例（2.4%）、10mg群1例（1.3%）

認められた。

3) 国内第Ⅲ相試験 (OCT1/5.3.5.1-2<20■年■月■日～20■年■月■日>)

過活動膀胱外来患者 (目標症例数: 各群 350 例以上、計 1,400 例以上) を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価するために、プラセボ及び塩酸プロピペリンを対照とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。いわゆるダブルダミー法にて、観察期間 (2 週間) に単盲検下でプラセボが投与され、投与期間 (12 週間) に二重盲検下で本薬 5mg、10mg、塩酸プロピペリン 20mg 又はプラセボが投与された。

総症例 2,049 例のうち、観察期脱落例の 456 例、治験薬を割り付けられたにもかかわらず未服薬であった 8 例、治験薬服薬が不明で治験薬投与後の評価項目がすべて未測定であった 1 例を除く 1,584 例 (プラセボ群 405 例、5mg 群 398 例、10mg 群 381 例、塩酸プロピペリン群 400 例) が治験薬投与例とされた。治験薬を 1 回以上服薬し、投薬後の安全性の情報が得られた 1,582 例 (プラセボ群 405 例、5mg 群 396 例、10mg 群 381 例、塩酸プロピペリン群 400 例) が安全性解析対象例とされた。安全性解析対象例のうち、有効性に関する評価項目 (主要評価項目、副次評価項目を問わず) が、投与期開始前及び投与期に 1 項目でも測定されている 1,533 例 (プラセボ群 395 例、5mg 群 383 例、10mg 群 371 例、塩酸プロピペリン群 384 例) が有効性解析対象例 (FAS 解析対象例) とされ、主要な解析対象とされた。FAS 解析対象例のうち治験実施計画書を遵守した症例 1,507 例 (プラセボ群 390 例、5mg 群 379 例、10mg 群 359 例、塩酸プロピペリン群 379 例) が有効性解析対象例 (PPS 解析対象例) とされた。FAS 解析対象例のうち、キング健康調査票の QOL スコアで 1 ドメイン以上のドメインスコアが算出でき、被験薬の投与期間が 14 日以上で症例 1,514 例 (プラセボ群 394 例、5mg 群 375 例、10mg 群 367 例、塩酸プロピペリン群 378 例) が QOL 解析対象例とされた。有害事象のため、プラセボ群 12 例、5mg 群 23 例、10mg 群 26 例、塩酸プロピペリン群 27 例が治験を中止した。

主要評価項目である、観察期から最終評価来院時の 24 時間当たりの平均排尿回数変化量 (平均±標準偏差、以下同様) は、FAS 解析対象例においてプラセボ群 -0.94 ± 2.286 回、5mg 群 -1.93 ± 1.974 回、10mg 群 -2.19 ± 2.090 回、塩酸プロピペリン群 -1.87 ± 2.702 回であった。プラセボ群に対して 10mg 群は有意な減少を示し (t 検定、 $p < 0.0001$)、10mg 群と塩酸プロピペリン群の差は -0.323 、両側 95% 信頼区間は $[-0.6492, 0.0025]$ であり、事前に規定した非劣性限界値である 0.6 を下回った。10mg 群の成績を踏まえて実施した 5mg 群に関する検討では、プラセボ群に対して 5mg 群は有意な減少を示し (t 検定、 $p < 0.0001$)、5mg 群と塩酸プロピペリン群の差は -0.065 、両側 95% 信頼区間は $[-0.3882, 0.2583]$ であり、非劣性限界値を下回った。

副次評価項目については FAS 解析対象例において以下のとおりであった。平均尿意切迫感回数の変化量 (最終評価時) は、プラセボ群 -1.28 ± 2.899 回、5mg 群 -2.41 ± 2.877 回、10mg 群 -2.78 ± 2.819 回、塩酸プロピペリン群 -2.30 ± 3.080 回であり、いずれの投与群でもプラセボ群に比して減少が認められた (t 検定、すべて $p < 0.0001$)。平均尿失禁回数の変化量は、プラセボ群 -0.72 ± 1.951 回、5mg 群 -1.59 ± 2.117 回、10mg 群 -1.60 ± 1.810 回、塩酸プロピペリン群 -1.25 ± 2.793 回であり、いずれの投与群でもプラセボ群に比して減少が認められた (t 検定、本薬群 $p < 0.0001$ 、塩酸プロピペリン群 $P = 0.0022$)。平均切迫性尿失禁回数の変化量は、プラセボ群 -0.69 ± 2.002 回、5mg 群 -1.45 ± 1.886 回、10mg 群 -1.52 ± 1.771 回、塩酸プロピペリン群 -1.19 ± 2.195 回であり、いずれの投与群でもプラセボ群に比して減少が認められた (t 検定、本薬群 $p < 0.0001$ 、塩酸プロピペリン群 $P = 0.0020$)。平均排尿量の変化量 (最終評価時) は、プラセボ群 11.67 ± 33.740 mL、5mg 群 35.78 ± 43.385 mL、10mg 群 43.59 ± 44.519 mL、塩酸プロピペリン群 36.62 ± 37.989 mL であり、いずれの投与群でもプラセボ群に比して増加した (t 検定、すべて $p < 0.0001$)。キング健康調査票を用いて、投与開始前及び投与終了時に患者の QOL が評価された。本薬 5mg 群ではドメイン 6 (個人的な人間関係) 以外の 8 ドメインにおいて、本薬 10mg 群ではドメイン 1 (全般的な健康状態) 以外の 8 ドメインにおいて有意な改善が認められた。

安全性解析対象のうち、有害事象はプラセボ群 189/405 例 (46.7%)、5mg 群 224/396 例 (56.6%)、10mg 群 275/381 例 (72.2%)、塩酸プロピペリン群 253/400 例 (63.3%) に認められた。死亡例が 1 例認められ、本薬 5mg 投与群の 87 歳男性 (症例番号 1522) が投与 29 日目に自宅で死亡しており、監察医により検

死が実施され、死因は虚血性心疾患と報告されたが、それ以上の詳細は不明であり、「関連性はないともいえない」と判断された。重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例 5 件（脊椎症 1 件、B 型肝炎 1 件、乳癌 1 件、間代性痙攣 1 件、前立腺炎 1 件）、5mg 群で 11 例 13 件（回転性眩暈 2 件、顔面麻痺 1 件、胃癌 1 件、帯状疱疹 1 件、死亡 1 件、流産 1 件、肺の悪性新生物 1 件、嘔吐 1 件、頭位性眩暈 1 件、悪心 1 件、関節脱臼 1 件、血便排泄 1 件）、10mg 群 5 例 7 件（足骨折 1 件、下肢の圧挫 1 件、蜂巣炎 1 件、鼻咽頭炎 1 件、外傷性血腫 1 件、乳房新生物 1 件、急性肝炎 1 件）及び塩酸プロピペリン群で 6 例 6 件（ウイルス性胃腸炎 1 件、肺炎 1 件、坐骨神経痛 1 件、胸痛 1 件、急性気管支炎 1 件、便秘 1 件）に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5mg 群 3 例 4 件（死亡 1 件、流産 1 件、回転性眩暈 1 件、悪心 1 件）、10mg 群 1 例 1 件（急性肝炎 1 件）及び塩酸プロピペリン群 1 例 1 件（便秘 1 件）認められたが、死亡の 1 例以外はいずれの事象も消失が確認された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 68 例 (16.8%)、5mg 群 133 例 (33.6%)、10mg 群 201 例 (52.8%)、塩酸プロピペリン群 168 例 (42.0%) に認められ、主なものは、以下のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

	プラセボ	5mg	10mg	プロピペリン
安全性解析対象例数	405	396	381	400
霧視	4 (1.0%)	7 (1.8%)	15 (3.9%)	15 (3.8%)
便秘	15 (3.7%)	41 (10.4%)	71 (18.6%)	44 (11.0%)
口内乾燥	22 (5.4%)	66 (16.7%)	130 (34.1%)	102 (25.5%)
消化不良	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	4 (1.0%)
悪心	1 (0.2%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
胃不快感	2 (0.5%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	6 (1.5%)
嘔吐	1 (0.2%)	0	0	4 (1.0%)
膀胱炎	1 (0.2%)	5 (1.3%)	7 (1.8%)	2 (0.5%)
頭痛	2 (0.5%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	5 (1.3%)
排尿困難	2 (0.5%)	6 (1.5%)	15 (3.9%)	11 (2.8%)

臨床検査値異常変動は、プラセボ群 55.3% (224/405 例)、5mg 群 52.0% (205/393 例)、10mg 群 57.0% (217/381 例)、塩酸プロピペリン群 53.9% (215/399 例) に認められた。因果関係が否定できない主なものはアラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇（プラセボ群 10 例 (2.5%)、5mg 群 9 例 (2.3%)、10mg 群 7 例 (1.8%)、塩酸プロピペリン群 9 例 (2.3%)）、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇（プラセボ群 8 例 (2%)、5mg 群 2 例 (0.5%)、10mg 群 8 例 (2.1%)、塩酸プロピペリン群 8 例 (2.0%)）、尿素窒素上昇（プラセボ群 11 例 (2.7%)、5mg 群 8 例 (2.0%)、10mg 群 7 例 (1.8%)、塩酸プロピペリン群 8 例 (2.0%)）、尿沈渣陽性（プラセボ群 104 例 (25.7%)、5mg 群 101 例 (25.6%)、10mg 群 111 例 (29.1%)、塩酸プロピペリン群 98 例 (26.4%)）であった。10mg 群の 1 例が血中クレアチンホスホキナーゼ上昇により投与中止され、中止により消失している。グレード 3 の臨床検査値異常変動を示したもので因果関係が否定できなかったものは、5mg 群でカリウム上昇 1 件、10mg 群でカリウム上昇 1 件、尿素窒素上昇 1 件、塩酸プロピペリン群でヘモグロビン低下 1 件、カリウム上昇 1 件であった。バイタルサインの異常変動のうち因果関係が否定できなかったものは、坐位血圧上昇がプラセボ群 1 例、5mg 群 3 例、10mg 群 2 例、塩酸プロピペリン群 2 例、脈拍上昇がプラセボ群 1 例、10mg 群 1 例、塩酸プロピペリン群 3 例であった。心電図に基づく有害事象は、本薬群では心房細動（5mg 群 1 例、10mg 群 1 例）、右脚ブロック（5mg 群 1 例）、上室性期外収縮（5mg 群 3 例、10mg 群 4 例）、心室性期外収縮（5mg 群 1 例、10mg 群 2 例）、心房性二段脈（5mg 群 1 例）が認められた。QTc (Bazett) 測定値の最終値で 500ms を超える症例は認められなかった。CPMP クライテリア（欧州医薬品審査庁 EMEA の Committee for Proprietary Medical Product）で QTc 延長とされた症例（男性：450ms を超え 500ms 以下、女性 470ms を越え 500ms 以下）は、5mg 群 7 例、10mg 群 5 例、塩酸プロピペリン群 4 例であった。

4) 国内長期投与試験 (OLN1/5.3.5.2-2<20■年■月■日～20■年■月■日>)

過活動膀胱外来患者を対象に、本薬の長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。本薬 5mg が 1 日 1 回経口投与され、8 週来院時に治験薬の効果が不十分と認められ、かつ、被験者の安全性 (4 週来院時の臨床検査値及び 8 週来院時までの症状及び身体徴候) に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断し、被験者も増量を希望する場合に限り、10mg まで増量可能とされた。投与期間は 28 週以上、最長 52 週 (ただし、増量例は 60 週間) とされた。

総症例 290 例のうち、観察期脱落例が 38 例あり、治験薬が投与された 252 例が安全性解析対象例とされた。安全性解析対象例のうち、有効性評価項目前後不揃いの 7 例を除く 245 例が FAS 解析対象例、治験薬服薬期間不足 55 例、服薬率不足 1 例、不服薬期間超過 1 例、除外基準抵触 2 例、有効性評価項目前後不揃 9 例、併用薬違反 1 例、併用制限薬違反 1 例を除く (重複例あり) 193 例が PPS 解析対象例とされた。投与群別の有効性は、5mg 維持群 (8 週増量全中止例含む) 153 例、10mg 増量群 (10mg 増量後の 5mg への減量群を含む) 99 例に分類して集計された。

有効性評価項目の平均排尿回数変化量 (平均値±標準偏差) は、FAS 解析対象例において 52 週時—1.99±2.357 回、60 週時—2.11±2.346 回と効果が持続していた。投与群別の平均排尿回数変化量 (平均値±標準偏差) は、5mg 維持群の 8 週時—2.16±2.266 回、52 週時—2.18±2.210 回、10mg 増量群の 8 週時—0.99±2.356 回、52 週時—1.72±2.552 回、60 週時—2.11±2.346 回であった。

安全性解析対象のうち、有害事象は 232/252 例 (92.1%) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 24 例 32 件認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できないものが、2 例 (関節痛及び肝機能異常が 1 例、気管支炎及び気管支喘息が 1 例) 認められた。因果関係が否定できない有害事象は 154/252 例 (61.1%) 認められ、主なものは口内乾燥 104/252 例 (41.3%)、便秘 50/252 例 (19.8%)、霧視 13/252 例 (5.2%)、浮動性めまい 6/252 例 (2.4%)、排尿困難 10/252 例 (4.0%) であった。

臨床検査値異常変動は、212/252 例 (84.1%) 認められた。因果関係が否定できないものは 35/252 例 (13.9%) に認められ、主なものは尿素窒素上昇 9/252 例 (3.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇 7/252 例 (2.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇 4/252 例 (1.6%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇 4/252 例 (1.6%)、アルカリフォスファターゼ上昇 4/252 例 (1.6%) 血小板下降 3/252 例 (1.2%) 及び尿沈渣 5/252 例 (2.0%) であった。グレード 3 を示した臨床検査値異常変動はすべて因果関係が否定された。

バイタルサイン異常変動のうち、因果関係が否定できないものは坐位血圧上昇 4 例、坐位血圧低下 1 例であった。心電図に基づく有害事象は、第一度房室ブロック 2 例、右脚ブロック 1 例、洞性徐脈 1 例、上室性期外収縮 4 例、心室性期外収縮 8 例、心電図 T 波振幅減少 1 例、心電図 T 波逆転 2 例であった。

5) その他の国内臨床試験

i) 2.5mg 錠と 5mg 錠の生物学的同等性試験 (CL-044/5.3.1.1-2<20■年■月■日～20■年■月■日>)

健康成人男性を対象に、空腹時に 2.5mg 錠 2 錠又は 5mg 錠 1 錠 (いずれも申請製剤) を単回経口投与した時の BE 及び安全性について検討することを目的に非盲検クロスオーバー試験が実施された。対象を 2.5mg 錠先行群と 5mg 錠先行群の 2 群に分け、20 日間以上の間隔をあけてクロスオーバー法にて投与された。

総投与症例数は 28 例 (各群 14 例) で、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) が 2.5mg 錠 2 錠投与時に 4 例 6 件 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、血中尿酸増加 1 件、尿中ブドウ糖陽性 1 件、赤血球数減少 1 件、ヘモグロビン減少 1 件)、5mg 錠 1 錠投与時に 5 例 5 件 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件、白血球数増加 1 件、血中コレステロール減少 1 件、血中尿素増加 1 件) 認められたが、いずれも無処置にて消失が確認された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は 2.5mg 錠 2 錠投与時に 2 例 3 件 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、赤血球数減少 1 件、ヘモグロビン減少 1 件) 認められた。死亡及び重篤な有害事象又は有害事象による中止例は認められなかった。

血圧・脈拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。

ii) 食事の影響試験 (Aki2/5.3.1.1-3<20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日>)

健康成人男性を対象に、本薬 5mg (申請製剤) を 1 錠単回経口投与した時の PK に及ぼす食事の影響及び安全性について検討することを目的に非盲検クロスオーバー試験が実施された。対象を「空腹下投与先行群」と「食後投与先行群」の 2 群に分け、「空腹下投与先行群」は投与前日の夕食以降絶食し、投与当日も朝食をとらずに投薬し、「食後投与先行群」は投与当日に朝食をとった後に投薬された。第 1 回目治験薬投与から 20 日以上経過した後に、投薬時の食事の条件 (空腹下投与、食後投与) を逆にして第 2 回目の治験薬が投与された。

総投与症例数は 28 例 (各群 14 例) で、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) が空腹下投与時に 3 例 3 件 (血中ビリルビン増加 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件)、食後投与時に 4 例 4 件 (血中ビリルビン増加 4 件) 認められた。有害事象の程度はいずれも軽度であり、いずれも「関連性はないともいえない」と判断された。死亡及び重篤な有害事象又は有害事象による中止例は認められなかった。

自覚症状・他覚所見、理学的検査、12 誘導心電図に臨床上問題となる所見は認められなかった。

iii) 国内高齢者・性差に関する試験 (Aki1/5.3.3.3-1<20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日>)

高齢及び非高齢成人男女を対象に、本薬 10mg を反復経口投与した時の PK に及ぼす加齢及び性差の影響及び安全性について検討することを目的に、非盲検反復投与試験が実施された。本薬 10mg を朝食後経口投与し、1 週間の休薬後、1 日 1 回毎朝食後 28 日間反復経口投与された。

総投与症例数は 64 例 (高齢男女各 16 例、非高齢男女各 16 例) であり、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) が、非高齢者男性群 81.3% (13 例)、非高齢女性群 100% (16 例)、高齢男性群 81.3% (13 例)、高齢女性群 50% (8 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が、非高齢女性 1 例 (第 3 度熱傷) に認められたが、因果関係はなしとされた。非高齢女性群で排尿困難 1 例、眼精疲労及び口内乾燥 1 例のため、治験薬の投与が中止された。投与中止後、これらの事象はいずれも無処置にて消失した。因果関係が否定できない有害事象の主なものは、口内乾燥 (非高齢男性群 3 例、非高齢女性群 9 例、高齢男性群 9 例、高齢女性群 5 例)、排尿困難 (非高齢女性群 3 例、高齢男性群 4 例)、下痢 (非高齢男性群 1 例、非高齢女性群 5 例)、傾眠 (非高齢男性群 2 例、高齢男性群 2 例、高齢女性群 2 例)、軟便 (非高齢男性群 1 例、非高齢女性群 3 例、高齢男性群 1 例)、悪心 (非高齢男性群 2 例、非高齢女性群 3 例)、腹痛 (非高齢男性群 1 例、非高齢女性群 3 例)、頭痛 (非高齢男性群 2 例、非高齢女性群 2 例) であった。

臨床検査、バイタルサイン、眼底検査及び 12 誘導心電図で臨床上問題となる所見は認められなかった。

6) 海外臨床試験

i) 絶対バイオアベイラビリティ試験 (CL-009/5.3.1.1-1<20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日>)

健康成人男性を対象に、本薬の BA、忍容性及び安全性を評価するために無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。5mg を 30 分かけて点滴静注、あるいは 10mg 錠が経口投与された。

総投与症例数は 12 例であり、83% (10 例：静脈内投与 22 件、経口投与 10 件) に有害事象 (臨床検査値異常変動含む) が認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が 1 例 2 件 (重度人格障害及びうつ病) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 (静脈内投与 3 件、経口投与 2 件)、傾眠 (静脈内投与 3 件、経口投与 1 件)、頻尿 (静脈内投与時 1 件) であった。バイタルサイン、臨床検査及び心電図に対し臨床上問題となる影響は認められなかった。

ii) マスバランス試験 (CL-008/5.3.3.1-3<20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日>)

健康成人男性を対象に、本薬の代謝及び排泄の経路並びに程度を検討することを目的に、本薬 10mg を単回経口投与した非盲検試験が実施された。

総投与症例数は4例であり、2例7件に有害事象（臨床検査値異常変動含む）が認められた。霧視及び味覚障害は多分関連ありと判定されたが、他の事象は関連ないともいえない又は関連なしと判定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサイン、心電図、理学検査及び臨床検査項目において臨床上問題となる変化は認められなかった。

iii) 腎機能障害患者における薬物動態試験（CL-021/5.3.3.3-3<20■年■月■日～20■年■月■日>）

軽度、中等度及び重度腎機能障害者を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的に、本薬 10mg を単回経口投与した非盲検群間比較試験が実施された。

総投与症例数は24例（健康成人、軽度、中等度、重度障害者各6例）で、健康成人で50%（3例）、軽度障害者で50%（3例）、中等度障害者で83.3%（5例）、重度障害者で33.3%（2例）に有害事象（臨床検査値異常変動含む）が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、正常者で唾液欠乏1例、中等度障害者で唾液欠乏1例、高度障害者で圧痕浮腫1例、筋痙攣2例であった。バイタルサインに、臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの被験者においても、臨床的に重要な心電図パラメータの変化は認められなかった。

iv) 肝機能障害患者における薬物動態試験（CL-026/5.3.3.3-4<20■年■月■日～20■年■月■日>）

中等度肝機能障害者を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的に、本薬 10mg を単回経口投与した非盲検群間比較試験が実施された。

総投与症例数は16例（正常者8例、肝機能障害者8例）で、正常者12.5%（1例）、肝機能障害者25%（2例）に有害事象（臨床検査値異常変動含む）が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、正常者のアラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇及びγ-GTP上昇1例であった。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に安全性上問題となる所見は認められなかった。

v) 薬物相互作用試験（ケトコナゾール 200mg）（CL-010/5.3.3.4-1<20■年■月■日～20■年■月■日>）

健康成人男女を対象として、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールの反復投与が本薬単回投与の PK に及ぼす影響を検討することを目的に、非盲検試験が実施された。第1日目に本薬 10mg を単回経口投与し、第15～34日目にケトコナゾール 200mg を1日1回20日間服用し、本薬初回投与から第21日目に本薬 10mg が投与された。

総投与症例数は17例（男性9例、女性8例）で、有害事象のため1例が途中で投与中止された。本薬単独投与時（第1から14日）に53%（9/17例）、ケトコナゾール単独投与時（15日から20日）に41%（7/17例）、本薬及びケトコナゾール併用投与時（21日から35日）に56%（9/16例）の有害事象（臨床検査値異常変動含む）が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与時に頭痛 NOS 3例、消化不良2例、咽喉痛 NOS 2例、悪心1例、背部痛1例、会話障害1例、副鼻腔痛1例、そう痒性皮疹1例、ほてり1例、ケトコナゾール単独投与時に頭痛 NOS 1例、熱感1例、本薬及びケトコナゾール併用投与時に口内乾燥3例、便秘2例、頭痛 NOS 1例、鼻閉1例であった。血液生化学検査、血液学検査値、尿検査値、バイタルサイン、12誘導心電図及び理学検査の結果、いずれの投与の忍容性も良好と考えられた。

vi) 薬物相互作用試験（ケトコナゾール 400mg）（CL-036/5.3.3.4-2<20■年■月■日～20■年■月■日>）

健康成人男女を対象として、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールの反復投与が本薬単回投与の PK に及ぼす影響を検討することを目的に非盲検試験が実施された。第1日目に本薬 10mg を単回経口投与し、第15～34日目にケトコナゾール 400mg を1日1回20日間服用し、本薬初回投与から第21日目に本薬 10mg が投与された。

総投与症例数は24例（男女各12例）で、プロトコル逸脱のため4例が途中で投与中止された。本薬単独投与時（第1日から14日）33.3%（8/24例）、ケトコナゾール単独投与時（15日から20日）35.0%（7/20例）、本薬及びケトコナゾール併用投与時（21日から35日）30.0%（6/20例）に有害事象（臨床検査値異常変動含む）が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与時に便秘1例、ケトコナゾール単独投与時に悪心2例、消化不良1例、おくび1例、浮動性めまい1例、頭痛1例、本薬及びケトコナゾール併用投与時に悪心2例、嘔吐1例、腹痛1例、視覚障害1例、悪寒1例、味覚異常1例、頭痛2例、振戦1例、水泡性皮膚炎1例であった。臨床検査値において、肝機能検査値上昇を認めた1例を除き、すべての異常は消失又は再検査後に臨床的に重要な異常ではないと判断された。本薬単独投与時3例、ケトコナゾール単独投与時2例、本薬及びケトコナゾール併用時3例に30～60msecのQTc延長が認められた。QTcがベースラインから60msec以上延長又はベースラインで500msec以上の値を示した被験者はいなかった。

vii) 薬物相互作用試験（経口避妊薬）（CL-011/5.3.3.4-3<20■年■月■日～20■年■月■日>）

健康成人女性を対象として、本薬10mg 1日1回投与が経口避妊薬（COC）のPKに及ぼす影響及び安全性を検討するために、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が実施された。21日間のCOC（EE30µg/LNG150µg）投与を2サイクル服用された。また、被験者はCOC投与に加えて、第12日目から無作為に本薬10mg又はプラセボが1日1回10日間反復投与された。

総投与症例数は24例で、1例の被験者が21日目に間違った治験薬を投与されたため中止となった。COC単独投与時41.7%（10/24例）、COC及びプラセボ投与時50.0%（12/24例）、COC及び本薬投与時82.6%（19/23例）に有害事象（臨床検査値異常変動含む）が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。COC及び本薬投与時の因果関係が否定できない有害事象の主なものは、口内乾燥15例、頭痛5例であった。バイタルサイン、心電図及び臨床検査項目で安全性上問題となる所見はなかった。

viii) 薬物相互作用試験（ワルファリン）（CL-028/5.3.3.4-4<20■年■月■日～20■年■月■日>）

健康成人男性を対象に、本薬のワルファリンのPK及びPDに及ぼす影響を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が実施された。10日間の間隔をおいた2つの投与期間中に、本薬10mg又はプラセボが1日1回16日間投与し、その10日目にワルファリン25mgが単回経口投与された。

総投与症例数は12例で、本薬とワルファリン併用群91.7%（11例）、プラセボとワルファリン併用群75%（9例）に有害事象（臨床検査値異常変動含む）が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。本薬とワルファリン併用群で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の主なものは、頭痛5例、口内乾燥3例であった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は診察において、臨床的に重要な変化は認められなかった。

ix) 薬物相互作用試験（ジゴキシン）（CL-025/5.3.3.4-5<20■年■月■日～20■年■月■日>）

健康成人男女を対象にジゴキシンの定常状態におけるPKに及ぼす本薬10mg反復投与時の影響を検討するために非盲検試験が実施された。第1日目に負荷用量としてジゴキシン0.25mgを投与し、第2日目から第8日目までジゴキシン0.125mgを1日1回投与、続けてジゴキシン0.125mg 1日1回と併用して本薬10mgを第18日目まで投与された。

総投与症例数は24例（男女各12例）で、治験薬投与前に発現した有害事象のため1例が第2日目に投与中止された。ジゴキシン投与中に66.7%（16/24例）、ジゴキシン及び本薬投与中に78.3%（18/23例）の有害事象（臨床検査値異常変動含む）が発現した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。ジゴキシン及び本薬投与群で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の主なものは、口内乾燥5例、頻尿3例、頭痛2例であった。1例が、治験薬投与前に発現した有害事象（中等度の筋肉痛、第0日目より発現）のため第2日目に投与を中止されたが、治験薬と関連なしとされた。臨床検査値、バイ

タルサイン、心電図パラメータにおいて、臨床的に重要な問題は認められなかった。

x) QTc 試験 (CL-022/5.3.4.1-1<20 年 月 日~20 年 月 日>)

健康成人男女を対象として、本薬を 1 日 1 回投与した際の、QTc 及び他の心電図パラメータに対する影響を検討するために、非盲検試験が実施された。プラセボを 1 日 1 回 2 日間投与後、本薬 10mg の投与を開始し、14 日間毎に増加量 10mg として最大耐量に達するまで（被験者の 50%が耐えられずに同意を撤回する時点と定義）投与された。

総投与症例数は 60 例（男性、閉経前女性、閉経後女性各 20 例）で、有害事象（臨床検査値異常変動含む）が 10mg 投与時 70%（42/60 例）20mg 投与時 83.3%（50/60 例）、30mg 投与時 79.3%（46/58 例）、40mg 投与時 85.7%（36/42 例）、50mg 投与時 100%（16/16 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が 1 例認められ、72 歳男性が 30mg 投与時に尿閉になり入院し、カテーテル挿入されたが、投薬中止後に回復している（症例番号 15）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の主なものは、便秘、口内乾燥、霧視であった。20mg 投与時 1 例（悪心及び嘔吐）、30mg 投与時 1 例（尿閉）、50mg 投与時 2 例（頭痛及び悪心 1 例、神経学的異常所見 1 例）が有害事象のため投与を中止された。尿路感染の 2 例を除き、いずれの用量においても臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサインや診察所見にも臨床的に重要な変化は認められなかった。心電図において、QTc（Bassett）のベースラインからの平均変化量（95%CI）を共分散分析により評価したところ、本薬 10mg 投与時 0.8msec（-2.1~3.6）、20mg 投与時 5.4msec（2.6~8.3）、30mg 投与時 5.5msec（2.5~8.5）及び 40mg 投与時 -0.1msec（-3.4~3.1）であった。

xi) QTc 陽性対照試験 (CL-043/5.3.4.1-2<20 年 月 日~20 年 月 日>)

健康成人女性を対象に、本薬の QTc 延長に及ぼす影響について moxifloxacin を陽性対照として検討することを目的に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が以下のように実施された。

時期	A グループ	B グループ
時期 1 (単盲検)	ベースライン 1 日間（薬剤投与なし） 1 日目：moxifloxacin 400mg 単回投与（M）	
	休薬期間 3 日以上	
時期 2 (単盲検)	ベースライン 1 日間（薬剤投与なし） 1 日目：プラセボ単回投与（P）	
時期 3 (二重盲検)	ベースライン 1 日間（薬剤投与なし） 1 日目~14 日目：本薬 10mg 1 日 1 回投与	ベースライン 1 日間（薬剤投与なし） 1 日目~13 日目：プラセボ 1 日 1 回投与（P3） 14 日目：moxifloxacin 400mg 単回投与
時期 4 (二重盲検)	1 日目~5 日目：本薬 20mg 1 日 1 回投与	1 日目~5 日目：プラセボ 1 日 1 回投与
時期 5 (二重盲検)	1 日目~14 日目：本薬 30mg 1 日 1 回投与	1 日目~13 日目：プラセボ 1 日 1 回投与（P5） 14 日目：moxifloxacin 400mg 単回投与

（M）、（P）、（P3）及び（P5）は評価ポイントを示す。

総投与症例数は 86 例（A グループ 58 例、B グループ 28 例）であり、76 例（A グループ 51 例、B グループ 25 例）が試験を完了した。有害事象（臨床検査値異常変動含む）は、S10（時期 3 の本薬 10mg 群）で 71.9%（41/57 例）、S20（時期 4 の本薬 20mg 群）で 39.6%（21/53 例）、S30（時期 5 の本薬 30mg 群）で 88.5%（46/52 例）、PM3（時期 3 のプラセボ/moxifloxacin 群）で 57.7%（15/26 例）、P4（時期 4 のプラセボ群）で 36.0%（9/25 例）、PM5（時期 5 のプラセボ/moxifloxacin 群）で 72.0%（18/25 件）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例認められ、56 歳女性が S10 で急性胆嚢炎のため手術を受けたが、治験薬との因果関係はないと判断された（症例番号 515）。6 例が有害事象のため投与中止された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の主なものは、口内乾燥（S10 に 22 例、S20 に 12 例、S30 に 17 例、PM3 に 4 例、P4 に 3 例、PM5 に 3 例）、便秘（S10 に 6 例、S20 に 2 例、S30 に 16 例、P4 に 2 例、PM5 に 6 例）、頭痛（S10 に 2 例、S20 に 1 例、S30 に 3 例、PM3 に 1 例、

P4 に 1 例、PM5 に 3 例)、霧視 (S10 に 3 例、S20 に 3 例、S30 に 12 例、PM3 に 3 例、P4 に 1 例、PM5 に 2 例)、浮動性めまい (S10 に 1 例、S30 に 7 例、PM3 に 1 例、PM5 に 1 例) であった。B グループに γ -GTP 上昇 1 例が認められ、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された。B グループに 1 例 (被験者 412) 収縮期血圧上昇が認められ、投与中止された。これらを除き、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に重要な所見は認められなかった。心電図では、T 波の平低化又は T 波の逆転が 3 例において認められた。Tmax におけるベースラインからの変化量の B グループ (プラセボ、時期 3 及び時期 5) に対する A グループ (本薬、時期 3 及び時期 5) の中央値の差の推定値を、QTci (個々の症例における QT 及び RR 間隔の変動を直線回帰し得られた補正值により算出した QTc) について以下の表に示した。

パラメータ	時期	比較	点推定値 (msec)	90%CI (msec)
QTci	時期 1	moxifloxacin 400mg/プラセボ (P) ^	10	(6, 13)
	時期 3	本薬 10mg/プラセボ (P3) *	0	(-5, 5)
	時期 5	本薬 30mg/プラセボ (P5) *	6	(1, 11)

点推定値は補正 ^ 平均又は * 中央値の差を示した。

<機構における審査の概略>

1) 疾患概念及び本薬の臨床的位置付けについて

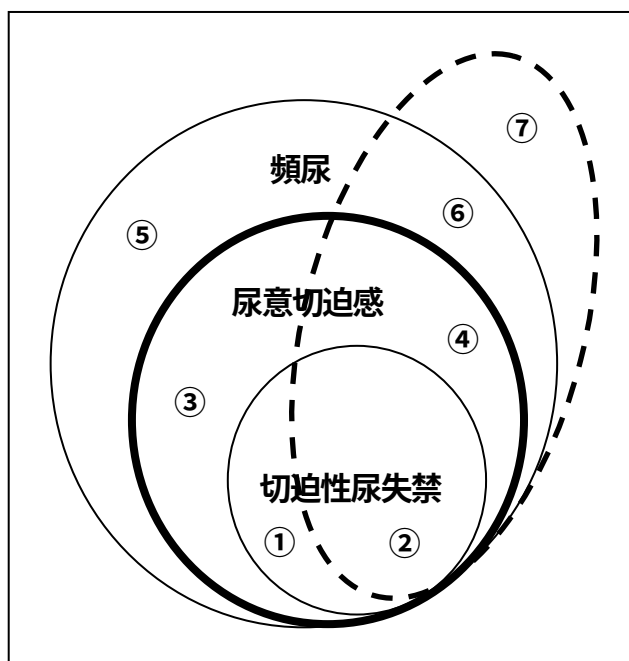
機構は、本薬の治療の対象として挙げられている過活動膀胱の疾患概念については、以下のように理解している。尿意切迫感や切迫性尿失禁、頻尿を訴える患者において、これらの症状と尿流動態検査 (UDS) の結果としてみられる排尿筋過活動 (detrusor overactivity) が必ずしも一致しないことから、過活動膀胱 (Overactive Bladder: OAB) が尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿を、ときに切迫性尿失禁を伴う症状症候群として 2002 年国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) にて新たに定義されている。また、過活動膀胱の総説 (N Engl J Med. 350:786-799,2004) や、2005 年 8 月に日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会により「過活動膀胱診療ガイドライン」が発行されている。過活動膀胱を発症した患者では社会的活動や QOL (Quality of Life) が著しく損なわれることが知られており、高齢化社会への移行に伴い、その患者数は先進各国で増加し、国内では約 810 万人と推定されている (日本排尿機能学会誌 14:266-277,2003)。

機構は、本薬はムスカリン受容体拮抗薬であるが、申請された効能・効果である過活動膀胱の疾患概念は、既存のムスカリン受容体拮抗薬の効能・効果と異なっており、投与対象となる患者集団を明確にするため、本薬の適応範囲及び既存のムスカリン受容体拮抗薬の適応範囲を比較して示すように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。過活動膀胱の定義は「尿意切迫症状を主要な症状とし、通常は頻尿及び夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともある状態。ただし、感染や明らかな他の疾患は除外する。」とされている。

下図において、点線で囲われた範囲は UDS により排尿筋過活動の存在が認められた患者群を示しており、これが既存のムスカリン受容体拮抗薬の適応範囲と考えられる。既存のムスカリン受容体拮抗薬の適応である「神経因性膀胱、不安定膀胱」は、診断上、UDS で不随意な膀胱収縮 (排尿筋過活動) が確認されることが必要であり、既存のムスカリン受容体拮抗薬ではそのような患者を組み入れて申請根拠となった臨床試験を実施している。ただし、図中⑦の部分については、排尿筋過活動は認められるが無症候の患者群と考えられるため治療の対象とはならず、実際には既存のムスカリン受容体拮抗薬の適応範囲からは外れると考えられる。したがって、既存のムスカリン受容体拮抗薬の適応範囲は図中②、④及び⑥の部分であると推測される。過活動膀胱は、UDS 所見は不問で、患者の自覚症状に基づいて診断される症状症候群であり、上記の図における太線で囲われた範囲として示される①～④の部分が該当し、本薬の適応範囲に相当する。

機構は、過活動膀胱は症状を中心とした新しい疾患概念であるが、日本排尿機能学会が「過活動膀胱診療ガイドライン」を作成する等、その概念はある程度確立されているものと判断する。また、類薬の効能・効果である神経因性膀胱・不安定膀胱の診断には基本的に泌尿器科学的検査が必要であったことは大きく異なり、患者の症状による診断が可能であることから、疾患概念が正しく理解され、適切な診断がなされた上で本薬の投与対象とならない患者に投与されないことがないよう、適切な情報提供が必要と考える。



図：過活動膀胱の疾患概念及び本薬と既存薬との適応範囲の相違点

(Urology 62:28-37,2003 一部改変)

2) 有効性について

i) 有効性の評価項目について

申請者は、有効性の評価項目としては過活動膀胱の主症状である頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を評価する必要があるとした上で、尿意切迫感は過活動膀胱の重要なパラメータであるが尿意切迫感に対する感覚の個人差が大きいため、また、尿失禁の回数もトイレの設置など患者の生活環境による個人差が大きいと判断し、これらは副次評価項目として設定して、頻尿症状を示す平均排尿回数の変化量を主要評価項目として設定し、それらを3日間の排尿日誌に記載されたデータを基に算出したと説明した。

機構は、過活動膀胱は症状症候群であり、本来であれば頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を総合的に評価できる観察方法が望ましいとは考えるものの、現時点では確立した評価方法が存在しないため、申請者の設定した評価項目により過活動膀胱での重要な症状をそれぞれ評価することは妥当であったと考える。また、主要評価項目として頻尿症状を示す平均排尿回数の変化量を設定したことは、尿意切迫感が個人の感覚に影響される可能性やそれらを評価する妥当な方法がないこと及び副次評価項目として設定された項目を踏まえると、妥当な観察項目であったと考える。

機構は、観察期及び治療期における患者日誌の記入は、来院日直前3日間に実施するとされており、同一患者における排尿回数及びより回数の少ない尿失禁回数の変動があることを踏まえて、日誌の記入期間を3日間で十分であるとした妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。排尿日誌の記載期間は、日常生活変化の影響や日誌記録のコンプライアンス等、得られた日誌データの信頼性の観点から、数日から1週間程度が望ましいとされている(泌尿器外科 16:1055-61,2003)。日誌記載期間が短ければ患者の日常生活変化の影響を受けやすく、適切な排尿状態を把握できなくなる可能性があるものの、患者の負荷はそれほど大きくはなく、日誌記録のコンプライアンスはよいと考えられる。排尿日誌の記載期間が長くなると、患者の日常生活変化によ

る排尿状態のばらつきが収束するものの、患者の負荷が増大することにより、日誌記録のコンプライアンスが悪化することが懸念される（Urological Nursing 8:604-11,2003）。患者の負荷等を考えると日誌記載期間が3～4日でも信頼性のあるデータが得られたとの報告もある（Neurourol Urodyn. 23:331-335,2004、J Urol 164:698-701,2000、Urology. 61:802-9,2003）。主要評価項目として回数が少ない尿失禁回数ではなく、より安定した指標と考えられる排尿回数を設定していることから、日誌記載に対する被験者の負荷と日誌内容の信頼性を勘案し、排尿状態を適切に把握できる日誌記載期間として国内外ともに3日間を設定した。また、信頼性のあるデータを得るための方策の一つとして、患者に対する十分な日誌記載指導が可能な医療機関の目安として、治験コーディネーターが配置されていることを選定条件として設定した。

機構は、以上の回答を了承するとともに、主要評価項目である平均排尿回数における投与前値と変化量の関係について散布図等により説明し、変化率ではなく変化量を用いて有効性を評価することの妥当性について説明するよう求めた。また、副次解析として実施された投与前値による調整の影響についても説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外において、過活動膀胱治療薬の有効性評価の多くに排尿回数変化量を用いられていることを参考とし、本薬の有効性における主要評価項目を平均排尿回数変化率ではなく平均排尿回数変化量に設定した。国内第Ⅱ相試験（ODS1）及び国内第Ⅲ相試験（OCT1）における、各投与群の被験薬投与前の平均排尿回数と最終評価時の平均排尿回数変化量及び変化率とを散布図により検討し、各投与群の排尿回数の変化量は、変化率を用いた場合に比べ、被験薬投与前値により受ける影響が大きいと推察された。いずれの試験においても、被験薬投与前の平均排尿回数について投与群間の偏りは認められなかったことから、被験薬投与前の平均排尿回数の群間差が結果に与える影響は、ランダム化により回避されていると考えた。よって、平均排尿回数の変化量を用いて有効性を評価したことは妥当であると判断した。また、OCT1 試験において被験薬投与前の平均排尿回数による調整解析を副次的に行った結果、プラセボ群に対し本薬 5mg 群、10mg 群及び塩酸プロピペリン群は、いずれも統計的に有意な平均排尿回数の減少が認められ、減少の程度も本薬 10mg 群、5mg 群、塩酸プロピペリン群の順であり、被験薬投与前の平均排尿回数にて調整した結果でも、調整しなかった場合の効果と同様であった。なお ODS1 試験及び OCT1 試験における各投与群の排尿回数変化率を指標とした結果においても、変化量を指標とした場合と同様の傾向が認められた。

機構は、以上の回答を了承した。

ii) 過活動膀胱に対する有効性について

過活動膀胱に対する本薬の有効性について、OCT1 試験は、観察期3日間の患者日誌に基づき24時間あたりの排尿回数が8回以上で、平均して24時間当たり少なくとも1回の切迫性尿失禁又は尿意切迫感を有する患者に対して実施された。主要評価項目である観察期から最終評価来院時までの24時間あたりの平均排尿回数変化量では、本薬 5mg、10mg とともにプラセボに対する優越性及び既存の類薬である塩酸プロピペリンとの非劣性が示されている。副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても 5mg、10mg とともにプラセボ群との間に統計学的な有意差が示されている。また、国内長期投与試験（OLN1）は、本薬 5mg から開始し、8週来院時に治験薬の効果が不十分と認められ、かつ安全性（4週来院時の臨床検査値及び8週来院時までの症状及び身体徴候）に問題がないと判断され、被験者が増量を希望する場合に限り、10mg まで増量可能として実施されており、安全性が確認された患者では、10mg 増量による更なる改善が認められた。

機構は、過活動膀胱に伴う重要な症状は、尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁であると認識しており、観察期の患者日誌に基づいてこれらの症状があることを確認した上で症例が選択され、本薬 5mg、10mg がともに主要な解析である排尿回数において、プラセボ群に対する優越性及び類薬の塩酸プロピペリンに対する非劣性が示されたこと、及び副次評価項目の平均尿意切迫感回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においてもプラセボ群に対して統計的に有意差が示されたことから、過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に対する有効性は示されていると判断する。

3) 安全性について

i) 全般的な安全性について

本薬の安全性について、国内第Ⅱ相試験（ODS1）においては2.5mg、5mg、10mgの用量が検討され、有害事象は2.5mg群42/83例（50.6%）、5mg群41/75例（54.7%）、10mg群51/80例（63.8%）に認められており、用量依存性に増加している。因果関係が否定できない主な有害事象としては、口内乾燥（プラセボ群8例（10.1%）、2.5mg群13例（15.7%）、5mg群18例（24.0%）、10mg群27例（33.8%））、便秘（プラセボ群2例（2.5%）、2.5mg群3例（3.6%）、5mg群8例（10.7%）、10mg群9例（11.3%））、排尿困難（プラセボ群1例（1.3%）、5mg群2例（2.7%）、10mg群3例（3.8%））、下痢（プラセボ群1例（1.3%）、5mg群3例（4.0%）、10mg群1例（1.3%））であり、ムスカリン受容体拮抗薬として知られている有害事象も用量依存性に増加している。国内第Ⅲ相試験（OCT1）は、5mg、10mg及び対照薬である塩酸プロピペリンと比較されており、有害事象はプラセボ群189/405例（46.7%）、5mg群224/396例（56.6%）、10mg群275/381例（72.2%）、塩酸プロピペリン群253/400例（63.3%）であり、本薬はODS1試験と同様に用量依存的に有害事象発現率が増加し、また本薬10mgでは塩酸プロピペリンよりも有害事象発現率が高かった。因果関係が否定できない有害事象としては、ムスカリン受容体拮抗薬で認められる有害事象が本薬では用量依存的に増加しており、本薬10mgでは塩酸プロピペリンよりも発現率が高かった。

機構は、本薬の安全性プロファイルは塩酸プロピペリンと大きく異なるものではなく、1,600例程度の検討ではあるが、5mgの安全性は塩酸プロピペリンに劣るものではないと考えるが、OCT1試験において、本薬10mgは対照薬である塩酸プロピペリンと比較して有害事象発現率が高く、特に高齢者への10mg投与の安全性が危惧されたため、非高齢者及び高齢者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。OCT1試験及び長期投与試験（OLN1）の結果を、高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）で層別して解析を行い、OCT1試験における非高齢者の10mg投与による有害事象及び副作用発現は、塩酸プロピペリン群と大きな違いはないと考えた。プラセボ群、本薬5mg群及び塩酸プロピペリン群では、高齢者・非高齢者間で有害事象及び副作用の発現率はほぼ同程度であるのに対し、10mg群では高齢者の有害事象発現率は78.2%（129/165例）、副作用発現率は62.4%（103/165例）であり、非高齢者に比べて高かった。高齢者10mg群において高齢者5mg群と比較し、1%以上発現率が高い副作用は、口内乾燥、便秘、霧視、排尿困難、浮動性めまい及び乾性角結膜炎であり、ほとんどが抗ムスカリン作用に基づく事象であったことから、高齢者では本薬10mg投与により本薬5mg投与と比べて、抗ムスカリン作用に基づく有害事象の発現が高くなる可能性が示唆された。

第Ⅲ相試験（OCT1）における有害事象、副作用の発現率

	プラセボ		5mg		10mg		塩酸プロピペリン 20mg	
	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上
安全性解析対象例数	235	170	229	167	216	165	227	173
有害事象	111 (47.2%)	78 (45.9%)	131 (57.2%)	93 (55.7%)	146 (67.6%)	129 (78.2%)	142 (62.6%)	111 (64.2%)
副作用	39 (16.6%)	29 (17.1%)	76 (33.2%)	57 (34.1%)	98 (45.4%)	103 (62.4%)	95 (41.9%)	73 (42.2%)

OLN1試験における有害事象及び副作用の発現は、高齢者において本薬5mgを投与した場合と、本薬5mgから安全性を確認の上で本薬10mgへ増量した場合は同程度であると考えられた。非高齢者10mg増量群と高齢者10mg増量群とで有害事象、副作用発現率はほぼ同程度であった。

長期投与試験（OLN1）における有害事象、副作用の発現率

	5mg 維持群		10mg 増量群	
	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上
安全性解析対象例数	57	96	50	49
有害事象	52 (91.2%)	88 (91.7%)	49 (98.0%)	43 (87.8%)
副作用	30 (52.6%)	60 (62.5%)	32 (64.0%)	32 (65.3%)

重篤又は重度の有害事象については、OCT1 試験の非高齢者及び高齢者において本薬 10mg 投与によりリスクが高くなる可能性は低いと考えられた。OLN1 試験の高齢者においても、増量することにより重篤又は重度の有害事象の発現が増加することはなかった。

第Ⅲ相試験（OCT1）における重度の有害事象、副作用の発現率

	プラセボ		5mg		10mg		塩酸プロピペリン 20mg	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
安全性解析対象例数	235	170	229	167	216	165	227	173
有害事象	1 (0.4%)	2 (1.2%)	4 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.5%)	3 (1.8%)	0	4 (2.3%)
副作用	0	0	1 (0.4%)	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	0

OCT1 試験において、本薬 10mg 群では非高齢者に比べて高齢者で投与中止を引き起こした副作用の発現率が高かった。高齢者 10mg 群で複数例（2 例以上）に認められた投与中止を引き起こした副作用は、口内乾燥 7 例、便秘 4 例、排尿困難 3 例及び霧視 2 例と、すべて抗ムスカリン作用に基づく事象であった。このことから高齢者においては、本薬 10mg 投与により投与中止を引き起こす抗ムスカリン作用に基づく有害事象が、本薬 5mg 投与に比べて高まる可能性が考えられた。OLN1 試験において、高齢者では、発現率からは投与中止を引き起こす事象発現のリスクが高まる傾向はあるものの、その発現例数は少なかった。以上より、本薬を 10mg まで投与できるよう設定することは妥当と考えられた。なお、高齢者に対し本薬 10mg へ増量する際には、副作用発現に留意するよう注意喚起を行うため、添付文書の高齢者への投与の記載を「5. 高齢者への投与 高齢者では 5mg から投与を開始し、増量に際しては、副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。]」とした。

機構は、OLN1 試験における高齢者の 10mg 増量例に関して、増量時期と有害事象の発現の関係を示し、5mg 維持群との比較を行うよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。高齢者 5mg 維持群における 8 週までの有害事象発現率は全事象で 70.8% (68/96 例) であるが、8 週以降投与終了までの有害事象期間別発現率は 0～6.8% と低値であった。10mg 増量例は本薬 5mg で 8 週までの安全性に問題がないと判断された症例を 10mg に増量しているため、高齢者 10mg 増量群では、増量前（8 週まで）の有害事象発現率が 61.2% (30/49 例) と高齢者 5mg 維持群より低かった。増量後の高齢者 10mg 増量群の有害事象発現率は、8 週から 12 週で 8.2%、12 週から 16 週で 8.2% と高齢者 5mg 維持群の同期間に比して高く、増量による影響は 16 週まで認められたが、それ以降については高齢者 5mg 維持群と同程度の低い有害事象期間別発現率を呈し、増量により有害事象の発現が増加することはなかった。

機構は、本薬 5mg の安全性は対照薬である塩酸プロピペリン 20mg と同程度であると考えているが、抗ムスカリン作用と思われる有害事象は用量依存的に出現していることや、高齢者においては重度の有害事象や投与中止を引き起こした有害事象が多く発現していることから、5mg での安全性を十分確認した上で慎重に増量されるようにすべきであると考えている。特に、65 歳以上の高齢者では 10mg 増量におけるリスクは高まり、より慎重に投与を行うべきであると考えている。

ii) 尿閉、排尿困難について

機構は、臨床試験における尿閉及び排尿困難が認められた症例及び時間経過に伴い尿路感染等が顕著に出現した症例について、臨床試験において適切な対象が選択されていたか、過活動膀胱と類似した症状を示すが安全性の観点から本薬を投与すべきでないと考えられる対象に本薬が投与され有害事象が顕著に出現した例が認められていないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験において尿閉が発現した症例は OCT1 試験の塩酸プロピペリン群における 1 例のみであった。排尿困難を発現した症例は 62 例（男性 22 例、女性 40 例）認められ、臨床的に問題とならないと判定された前立腺肥大症の合併例が 3 例（OCT1 試験の本薬 10mg 群 1 例、塩酸プロピペリン群 1 例、OLN1 試験の本薬 5mg 維持群 1 例）認められた。「時間経過に伴い

尿路感染症が顕著に発現した症例」を被験薬投与後に2回以上尿路感染症を発現した症例と解釈した場合、過活動膀胱を対象とした国内臨床試験において20例（すべて女性）認められたが、尿閉、排尿困難又は尿路感染症を合併している症例は認められなかった。尿路感染症の既往歴を有する症例が6例（OCT1試験で3例、OLN1試験で3例）、軽度の膀胱脱を合併している症例が1例（OLN1試験の10mg増量群）認められた。観察期における残尿量データを用いて、排尿困難の発現が予測可能であったか、過活動膀胱患者を対象とした3試験における本薬投与群の男性症例について検討した結果、「臨床的に問題とならないと判定された前立腺肥大症（閉塞を伴わない前立腺肥大症）」を合併していた29症例の観察期残尿量平均値は約24.6mL、有害事象として排尿困難を生じた男性症例15例は約15.3mLであった。3試験の男性全症例（264例）の観察期残尿量平均値は約14.0mLであり、3試験の残尿量平均値には臨床的に大きな差はないと考えられた。「臨床的に問題とならないと判定された前立腺肥大症（閉塞を伴わない前立腺肥大症）」合併例29例のうち排尿困難を発現した症例は2例、観察期残尿量は11mL及び38mLであった。また、排尿困難発現例及び発現していない症例の残尿量分布より、残尿量の多寡により排尿困難が発現するとは限らないと考えられた。以上より、臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患のある患者、100mL以上の残尿量が確認された患者を除外した本試験の条件下では、臨床的に問題とならないと判定された前立腺肥大症を合併していることにより排尿困難が発現しやすいと結論づけることはできない。また、臨床的に問題とならないと判定されるような前立腺肥大症を合併した過活動膀胱患者において、本薬投与前の残尿量により排尿困難が発現するか否かを推測することは難しいと考える。

機構は、以上の回答も踏まえ、今回提出された本薬の臨床試験成績から尿閉、排尿困難の出現を防ぐために残尿量の具体的な数値を設定することはできないと考えている。しかし、「過活動膀胱ガイドライン」における一般医家向けの診療アルゴリズムによると、検尿を行うこと及び残尿量を測定し「50mL以上をもって有意の残尿ありと判断すること」も一つの目安と思われる。」との記載もあり、本薬の臨床試験においては残尿量が100mL以上の患者を除外することで下部尿路閉塞症状発現を未然に防止できたと考察していることを踏まえ、残尿量の測定及び残尿量の目安を記載し、注意喚起する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。実際の臨床現場における残尿量測定は、侵襲的でない超音波断層法により主として実施されると考えられ、その際に有意な残尿量（正常・異常の目安）は50mLと考えられるが、この値は臨床的経験に基づいたものであり、確固たるエビデンスは存在しない。一方、本薬の臨床試験において設定した「残尿量100mL」は、二重盲検下で実施されたODS1試験及びOCT1試験並びにOLN1試験より、下部尿路閉塞症状発現を未然に防止できるクライテリアとして適切であったと考えられる。超音波断層法による残尿量測定は、下部尿路閉塞の有無を簡易的に推測できるものの、測定された残尿量の再現性や、残尿量と閉塞の程度との厳密な相関について議論が分かれる。更に、前立腺肥大症合併患者への本薬投与時に、残尿の多寡を判断することは重要なことであるものの、臨床的に有意と判断される残尿量は個々により異なること等を考慮すると、残尿量を明確な基準値として設定することは適切ではないと考えている。しかしながら、溢流性尿失禁又は弛緩性膀胱（低活動膀胱又は排尿筋収縮障害）等のように過活動膀胱とは異なる疾患でありながら、何らかの理由で類似した症状が現れる可能性も完全には否定できない。また、「過活動膀胱診療ガイドライン」の診療アルゴリズムでは、尿検査後に留意する患者として、前立腺肥大症による下部尿路閉塞を合併している患者及び排尿筋収縮障害の患者が特筆されている。さらに「下部尿路閉塞や排尿筋収縮障害は専門的な検査によって診断されるものであり、一般臨床家でその診断を行うことは無理である。このような場合、そのエビデンスはないが、残尿量がある程度の指標となることが経験的に知られている。」と記載されており、残尿量測定によりこのような患者は概ね除外できることが示唆されている。以上より、下部尿路閉塞又は排尿筋収縮障害の患者が一般的に訴える「排尿困難」を代表的かつ具体的な症状として添付文書に記載するとともに、当該患者に対する残尿量測定実施の注意喚起を目的として、使用上の注意の2. 重要な基本的注意（2）に記載する。今後、医療情報担当者（MR）を中心とした活動等において、本薬の詳細な情報、過活動膀胱診療ガイドラインに等について、医師、薬剤師及び医療関係者等に情報提供を実施していきたいと考えている。

機構は、残尿量の測定により、下部尿路閉塞や排尿筋収縮障害を投与前に除外しておくことは、本薬が適正に使用されるために必要なことであると考えている。残尿量の目安に関しては、「過活動膀胱診療ガイドライン」において 50mL の記載はされているものの、経験的な数値であり、下部尿路閉塞症状の出現を防止するため、「排尿困難」の訴えのある患者に対する残尿量測定で十分であるのかは、専門協議での議論を踏まえて、さらに検討したい。

iii) 肝及び腎機能障害患者に対する安全性について

機構は、本薬は肝臓で代謝され副作用として肝機能障害が認められていること、また、中等度肝機能障害患者において血中濃度が 1.6 倍程度になることから、重度の肝機能障害患者においては血中濃度がより高くなり最小毒性量を超えることも想定されることが考えられること、また、重度腎機能障害患者においては、健康成人に比べ約 2 倍高い血漿中総濃度が観察されていること、非結合形濃度も上昇していると予想されること、及び本薬の特徴として代謝物の多くが腎から排泄されることから、肝及び腎機能障害患者においても 5mg 投与が可能とした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

肝機能障害患者における薬物動態試験 (CL-026) 結果から、肝機能障害は本薬の PK に影響を及ぼすと考えた。また、第 I 相反復投与試験 (ASA2) により国内健康成人において本薬 20mg 反復投与の忍容性が確認されており、QTc 試験 (CL-022) において本薬 40mg が最大耐用量であることが示されたため、中等度から重度の肝機能障害患者に対し本薬 10mg の投与は安全性上好ましくないと考え、1 日 1 回 5mg を投与量の上限とした。重度肝機能障害患者では、中等度肝機能障害患者以上に血漿中濃度の上昇が懸念されるが、本薬 50mg までの投与を行った QTc 試験 (CL-022) において、50mg 投与時に認められた有害事象は軽度又は中等度の散瞳、便秘、神経学的異常所見、霧視、消化不良、浮動性めまい等であり、50mg 投与時に発現した有害事象はすべて重度の事象ではなく、投与中止後に回復しており、肝機能障害患者への本薬投与により、仮に血漿中濃度が忍容性を確認された用量の血漿中濃度を超えた場合においても、致死的な有害事象、不可逆的な有害事象が発現する可能性は低いと考えた。しかし、重度肝機能障害患者において本薬の使用経験がないこと、重度肝機能障害患者における血漿中濃度の上昇は中等度肝機能障害患者以上であることが懸念されることから、重度肝機能障害患者に対する本薬の投与は、推奨されないと考えられた。なお、用法・用量に関連する使用上の注意の記載を、肝機能障害の程度を明確にするために、Child-Pugh の分類を記載し、重度の肝機能障害患者に対する投与は推奨しない旨注意喚起した。

腎機能障害患者における薬物動態試験 (CL-021) において、腎機能障害は本薬の PK に影響を及ぼすと考えられ、重度の腎機能障害を有する患者では 1 日 1 回 5mg を投与の上限とすべきであると判断した。本薬は 40mg が最大耐用量であることが示されており、50mg 投与の結果から、仮に血漿中濃度が臨床推奨用量の濃度を超えた場合でも、直ちに致死的な有害事象の発現に結びつく可能性は低いと考えられた。ODS1 試験、OCT1 試験及び OLN1 試験において、本薬投与群に腎機能異常の有害事象は認められていない。また、CL-021 試験において因果関係が否定できない有害事象は筋痙攣、口内乾燥及び圧痕浮腫のみであり、腎機能障害患者において腎機能障害の増悪を示唆する有害事象は認められなかった。これらより、本薬が腎機能障害あるいはその悪化を引き起こす可能性は低いと考えられる。なお、用法・用量に関する使用上の注意にて注意喚起をしている内容で腎機能障害患者に対する本薬投与時の安全性は確保できると考える。

機構は、肝及び腎機能障害患者への投与で血漿中濃度が忍容性を確認された用量の血漿中濃度を超えた場合においても致死的な有害事象、不可逆的な有害事象が発現する可能性が低いとの申請者の説明については、臨床試験での患者数は限られており、当該患者の安全性に関わる情報は十分ではないものの、添付文書により具体的なデータを示し、注意喚起を促すことにより患者の安全性を担保することは妥当と考える。また、本薬の製造販売後の使用成績調査等において肝及び腎機能障害を有する患者における安全性に関わる情報が得られた場合には、臨床現場に対して適切に情報提供を行うべきであるとする。

これら機構の判断及び注意喚起の方策については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい（「(2) 臨床薬理の概要」及び「7) 製造販売後の調査について」の項参照）。

iv) 心機能に与える影響について

機構は、頻脈や期外収縮等による症状悪化の可能性から、類薬では重篤な心疾患のある患者は禁忌とされており、本薬投与後の有害事象及び臨床薬理試験成績について、類薬と比較の上、心疾患を有する患者への本薬の投与について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内で実施した過活動膀胱患者を対象とした第Ⅱ相試験（ODS1）、第Ⅲ相試験（OCT1）及び海外で実施したQT延長作用を検討する臨床薬理試験（QTc試験CL-022、QTc陽性対照試験CL-043）において、器官別大分類により心臓障害に分類される有害事象の発現について検討を行い、CL-022試験では最高用量として本薬50mgまで、CL-043試験では最高用量として本薬30mgまで投与を行ったが有害事象の発現は認めなかった。ODS1試験において、第一度房室ブロックがプラセボ群1.3%（1/79例）、動悸がプラセボ群1.3%（1/79例）、上室性期外収縮がプラセボ群1.3%（1/79例）、2.5mg群2.4%（2/83例）、心室性期外収縮が2.5mg群2.4%（2/83例）、10mg群1.3%（1/80例）に認められた。OCT1試験及びOLN1試験における発現率を表に示す。

第Ⅲ相試験（OCT1）における心臓障害の有害事象発現率

有害事象 例数（発現率）	第Ⅲ相試験（OCT1）			
	プラセボ	本薬		プロピペリン 20mg
		5mg	10mg	
安全性解析対象例数	405	396	381	400
心臓障害	11 (2.7%)	9 (2.3%)	9 (2.4%)	9 (2.3%)
狭心症	0	0	1 (0.3%)	0
不整脈	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
心房細動	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
徐脈	1 (0.2%)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
心筋梗塞	1 (0.2%)	0	0	0
動悸	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
上室性期外収縮	5 (1.2%)	3 (0.8%)	4 (1.0%)	3 (0.8%)
心室性期外収縮	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
ウォルフ・パークinson・初発症候群	0	0	0	2 (0.5%)
心室性二段脈	0	0	0	1 (0.3%)
心房性二段脈	0	1 (0.3%)	0	0

長期投与試験（OLN1）における心臓障害に分類される有害事象発現率

有害事象 例数（発現率）	長期投与試験（OLN1）		
	本薬		
	全症例	5mg 維持群	10mg 増量群
安全性解析対象例数	252	153	99
心臓障害	16 (6.3%)	10 (6.5%)	6 (6.1%)
狭心症	4 (1.6%)	2 (1.3%)	2 (2.0%)
第一度房室ブロック	2 (0.8%)	2 (1.3%)	0
右脚ブロック	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0
高血圧性心疾患	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0
洞性徐脈	1 (0.4%)	0	1 (1.0%)
上室性期外収縮	4 (1.6%)	3 (2.0%)	1 (1.0%)
心室性期外収縮	8 (3.2%)	4 (2.6%)	4 (4.0%)

ODS1試験及びOCT1試験では、心臓障害に分類される有害事象発現率はプラセボ群とほぼ同程度で

あり、また外国臨床薬理試験では、本薬 10mg を超える用量においても心臓障害に分類される有害事象の発現は認めなかった。OLNI 試験において、増量による発現率の増加は認めなかった。しかし、本薬の有害事象として期外収縮等が認められていること、本薬のムスカリン受容体拮抗作用により心拍数の増加を起こすおそれがあり重篤な心疾患の患者に本薬を投与することにより症状が悪化する可能性は否定できない。また OCT1 試験において、本薬の心臓障害に分類される有害事象発現率が塩酸プロピペリン群とほぼ同程度という結果が得られた。塩酸プロピペリンの添付文書では「期外収縮等が報告されており症状が悪化するおそれがある。」という理由から重篤な心疾患の患者を禁忌としており、本薬と同種同効薬であり、かつ既に市販され使用経験が多い塩酸プロピペリンでは重篤な心疾患患者への投与が禁忌とされている事実を重視し、本薬においても重篤な心疾患患者への投与は禁忌とするのが妥当であると判断した。

機構は、以上の回答を了承するとともに、本薬の QT 延長作用について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。非臨床においては、本薬の hERG カリウム電流抑制作用は類薬の酒石酸トルテロジンよりも弱く、本薬の心臓刺激伝導系に与える影響は欧米で上市され汎用されている酒石酸トルテロジンと同等かそれ以下と考えられた。また、hERG カリウム電流に対する本薬の IC₅₀ 値は、本薬最大臨床推奨用量 (10mg/日) 投与時の血漿中非結合形濃度の 61 倍であった (「3. 非臨床に関する資料 (1) 薬理試験成績の概要 3) 安全性薬理試験」の項参照)。臨床においては、QTc 陽性対照試験 (CL-043) を実施した。moxifloxacin を陽性対照薬として用いて、本薬 10mg (最大臨床推奨用量) 及び本薬 30mg (最大臨床推奨用量の 3 倍) の QT 延長作用を検討し、QTc のベースラインからの変化量 (プラセボ群との差) は本薬 10mg 群では 0msec、本薬 30mg 群は 6msec、moxifloxacin 400mg 群は 10msec であり、本薬の結果は 10mg 及びその 3 倍である 30mg においても、moxifloxacin を超えるものではなかった。moxifloxacin の QT 延長作用は臨床的に重要でない延長であることから、本薬はわずかな QT 延長作用を有するものの、本薬の QT 延長作用は臨床問題とならない程度のものであると考えられる。

機構は、本薬が QT 延長作用を有することを踏まえ、クラス I A 又はクラス III の抗不整脈薬を投与中の患者を含む QT 延長症候群患者への本薬の投与について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。先天性の QT 延長症候群患者、クラス I A 又はクラス III の抗不整脈薬等の QT 延長作用を有する薬剤や電解質異常等により QT 延長が引き起こされる後天性の QT 延長症候群患者においては、本薬投与による QT 延長に対する影響の検討は行われておらず、既に患者が有する QT 延長に本薬の QT 延長作用が相加的に作用する可能性を否定することはできない。また、欧州の添付文書では過量投与の項に「他の抗ムスカリン薬と同様、過量投与の場合は、QT 延長に関して知られている危険性を有する患者 (低カリウム血症、徐脈、及び QT 間隔を延長させることが知られている薬剤の併用) 及び関連する心疾患の既往を有する患者 (心筋虚血、不整脈、うっ血性心不全) に対し、特に注意を払うこと。」と記載されており、米国の添付文書では使用上の注意の項に「先天性又は後天性の QT 延長を有する患者：76 名の健康人女性を対象に行われた QT 間隔に対する本薬の影響を調べる試験で、本薬 30mg (最大推奨投与量の 3 倍) に比べ、10mg は QT 間隔の延長に及ぼす影響が小さく、本薬 30mg の影響は、臨床投与量の実対照薬 (moxifloxacin) の影響ほど大きくないことが示された。QT 延長の既往歴を有する患者や QT 間隔を延長することが知られている薬剤を投与中の患者に対し本薬を処方する際は、本試験結果を考慮すること。」と記載され、いずれも本薬の過量投与に対する注意喚起が行われている。これらより、先天性及び後天性を含めた QT 延長症候群の患者に対しては、過量投与に対する注意喚起を行うことが妥当であると考え、使用上の注意の重要な基本的注意において注意喚起することとした。

機構は、以上の回答を了承した。

v) 認知機能に及ぼす影響について

機構は、本薬がムスカリン受容体拮抗作用を有すること、類薬において認知機能障害の臨床例 (N Engl J Med 349:2274-5, 2003 等) が報告されていることから、本薬が認知機能に及ぼす影響について、臨床データに基づき申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内で実施された健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（ASA1 試験、ASA2 試験、AKi1 試験、AKi2 試験、CL-044 試験）において、認知機能障害を疑う有害事象を発現した症例はないと考えられる。国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした ODS1 試験、OCT1 試験及び OLN1 試験では、認知機能障害を疑う有害事象として記憶障害を発現した症例が、OLN1 試験において 0.8%（2/252 例）に認められた。症例番号 1510（本薬 10mg 増量群、症例報告書上の有害事象名：物忘れ）は、合併症である脳梗塞が原因と考えられ、被験薬との因果関係は否定されている。症例番号 2601（本薬 5mg 維持群、症例報告書上の有害事象名：物忘れ）は、被験薬との因果関係は「関連ないともいえない」とされ、症状は被験薬投与後に消失している。ODS1 試験、OCT1 試験及び OLN1 試験において、記憶障害以外に認知機能障害を疑う有害事象として、構語障害、異常な夢あるいは神経症が 1 例ずつ発現しているが、いずれの事象も被験薬との因果関係が否定されている。外国において実施された健康成人を対象とした QTc 試験（CL-022 試験、最高用量として 50mg まで反復投与を実施）において、認知機能障害を疑う有害事象として記憶障害（memory impairment）を発現した症例が、本薬 50mg 投与時 1/16 例、本薬 40mg 投与時 4/42 例の計 5 例に認められた。本薬 50mg 投与時に発現した 1 例では、治験担当医により試験中止の判断がなされ、投与終了後に消失した。本薬 40mg 投与時に発現した 4 例では、投与終了後の観察期間に事象が発現し、その後消失が確認された。被験薬との因果関係は否定されていない。また、錯乱（confusion）を発現した症例が、本薬 30mg 投与時 1/58 例に認められた。被験薬との因果関係は否定されていないが、症状は被験薬服用中に消失している。過活動膀胱患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 4 試験（CL-013、CL-014、CL-015、CL-018）及び長期投与試験 2 試験（CL-016、CL-019）における、認知機能障害を疑う有害事象及び副作用の発現率を下表に示す。

海外臨床試験における認知機能障害を疑う有害事象及び副作用発現率

	海外第Ⅲ相試験				海外長期投与試験	
	米国（CL-013、CL-014）		欧州（CL-015、CL-018）		米国（CL-016）	欧州（CL-019）
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	本薬群	本薬群
安全性解析対象例数	648	658	568	1153	943 ¹⁾	1633 ¹⁾
神経系障害						
記憶障害	0	0	0	0	1(0.1%)0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1(0.1%)0
精神障害						
一過性記憶喪失	0	0	0	0	2(0.2%)2(0.2%)	1(0.1%)0
錯乱	1(0.2%)1(0.2%)	3(0.5%)3(0.5%)	1(0.2%)0	1(0.2%)0	3(0.3%)1(0.1%)	2(0.1%)1(0.1%)
悪夢	0	0	0	0	2(0.2%)0	0
パニック障害	1(0.2%)1(0.2%)	0	0	0	3(0.3%)0	0

有害事象発現例数（発現率）/副作用発現例数（発現率）

1)：長期投与試験は第Ⅲ相試験が終了した症例が組み入れられている

このうち、被験薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）は、一過性記憶喪失が 2 例、錯乱 5 例の計 7 例であり、転帰の確認が未完了である各事象の 1 例ずつを除き、その他の 5 例では症状の消失が確認されている。また、転帰不明の錯乱 1 例は米国第Ⅲ相試験においては消失日を確認することができなかったが、その後長期投与試験に移行し、中止することなく終了しており、長期投与試験開始時の問診所見では神経学的症状は正常で、錯乱は合併していなかったことから、長期投与試験開始時には当該症状は回復していると考えられた。また、短期記憶喪失 1 例も長期投与試験を中止することなく終了したことが確認されており、終了時の問診所見において、神経学的症状は長期投与試験開始時より悪化していないと判断されている。国内外臨床試験結果より、本薬の高用量投与が認知機能障害を疑う有害事象を発現させる可能性は否定できないが、臨床用量 10mg までの範囲では、それら事象の発現を引き起こす可能性は低いと考えられる。

機構は、本薬の作用機序がムスカリン受容体拮抗作用であり、類薬で認知機能障害の報告例があること、臨床試験に少数例ながら認知機能障害例を認めたこと、市販後には臨床試験で組み入れられた集団よりも、より高齢者への投与が多くなると予想されること等から、本薬の認知機能、精神症状に及ぼす

影響については製造販売後の調査においても検討して行く必要があると考える。

さらに、機構は、過活動膀胱の定義を踏まえ、自覚症状を明確に認識できない認知症、認知機能障害患者への本薬の適応について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。過活動膀胱の定義は、「尿意切迫症状を主要な症状とし、通常は通常は頻尿及び夜間頻尿を伴い切迫性尿失禁を伴うこともある状態。」とされている。定義を踏まえると、自覚症状を明確に認識できない程度の認知症患者は該当しないので、本薬の適応には含まれないと考えられる。一方、自覚症状を認識できる、すなわち尿意や尿意切迫感の愁訴が可能な程度の認知症患者は、本薬の適応に含まれると考えられる。

機構は、以上の回答を了承するものの、過活動膀胱は症状を主体に診断される症状症候群であることから、症状を訴えられない患者は過活動膀胱と診断し得ないこと、本薬を投与することで認知症患者の認知機能障害をより悪化させる可能性があること、及び自覚症状を認識できない認知症患者においては本薬の治療対象である尿失禁や頻尿を正確に把握することが困難であると考えられることから、自覚症状を明確に認識できない認知症、認知機能障害患者への本薬の投与は適応とならないと考えており、この点に関しては添付文書において注意喚起すべきと考えている。また、本薬が認知機能に及ぼす影響については、製造販売後の調査において検討すべきと考える。これらの点については専門協議における議論を踏まえて、さらに検討したい（「7）製造販売後の調査について」の項参照）。

4) 臨床試験での性差について

提出された国内臨床試験は、被験者の性別で女性の割合が多かったため、その理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験の除外基準には前立腺肥大症に関わる基準が多くあり、結果として男性被験者のエントリーに少なからず影響を及ぼしたものと推察され、結果として女性割合が相対的に増加したものと考えられると回答した。

機構は、男女では尿路の解剖学的な差異があることから、有効性及び安全性に性差がなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、検証試験である国内第Ⅲ相試験（OCT1）の男女での層別した成績を示し、有効性には大きく異なることはないと回答した。

第Ⅲ相試験（OCT1）における平均排尿回数変化量（FAS 解析対象例）

性別	投与群	N	平均値	標準偏差	95%下限	95%上限
男	プラセボ	62	-0.80	2.549	-1.448	-0.154
	本薬 5mg	65	-2.03	2.106	-2.555	-1.511
	本薬 10mg	53	-1.80	2.087	-2.374	-1.223
	塩酸プロピペリン 20mg	63	-2.10	2.539	-2.737	-1.458
女	プラセボ	333	-0.96	2.237	-1.205	-0.722
	本薬 5mg	318	-1.91	1.949	-2.129	-1.699
	本薬 10mg	318	-2.26	2.087	-2.489	-2.028
	塩酸プロピペリン 20mg	321	-1.82	2.735	-2.125	-1.524

安全性に関しては、国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験を併合した結果を示し、膀胱炎以外では男女差は認めていないと回答した。

国内試験併合における発現率 2%以上の有害事象の部分集団別発現率（本薬投与例）

有害事象	本薬 全用量 2.5～10mg	性別	
		男	女
安全性解析対象例数	1,267	261	1,006
全事象	865 (68.3%)	169 (64.8%)	696 (69.2%)
眼障害			
霧視	46 (3.6%)	6 (2.3%)	40 (4.0%)
胃腸障害			
便秘	194 (15.3%)	41 (15.7%)	153 (15.2%)
下痢	29 (2.3%)	7 (2.7%)	22 (2.2%)
口内乾燥	364 (28.7%)	56 (21.5%)	308 (30.6%)
感染症及び寄生虫症			
膀胱炎	75 (5.9%)	1 (0.4%)	74 (7.4%)
鼻咽頭炎	195 (15.4%)	34 (13.0%)	161 (16.0%)
上気道感染	36 (2.8%)	5 (1.9%)	31 (3.1%)
筋骨格系及び結合組織障害			
背部痛	32 (2.5%)	8 (3.1%)	24 (2.4%)
神経系障害			
頭痛	39 (3.1%)	8 (3.1%)	31 (3.1%)
腎及び尿路障害			
排尿困難	43 (3.4%)	15 (5.7%)	28 (2.8%)

例数（発現率）

機構は、有効性について、前立腺肥大症による影響を除外した組み入れ基準で行われた試験において本薬投与された男性では、女性との差異がないことは了承した。安全性については、男性群で排尿困難が比較的多く認められており、注意すべき有害事象と考える。市販後の男性への投与においては、前立腺肥大症合併患者にも投与されることが予想されることから、前立腺肥大症合併例の市販後における有効性及び安全性の調査が必要と考える（「7）製造販売後の調査について」の項参照）。

5) 効能・効果の設定について

機構は、過活動膀胱を呈する患者を対象として臨床試験が実施され、平均排尿回数の変化量の減少等、症状の改善について有効性が示されていることから、本薬による治療の対象は過活動膀胱の症状を呈する患者であると考えている。機構は、今般の申請における効能・効果は「過活動膀胱に伴う頻尿、尿意切迫感、尿失禁」とされており、本薬は過活動膀胱の原因に対する治療薬ではなく、過活動膀胱における症状の改善であることから、「過活動膀胱に伴う…」と効能・効果を設定することについては妥当であると考えている。しかしながら、「尿失禁」については、過活動膀胱による状態を適切に表現し、本薬による治療の対象を明確化するために、「切迫性尿失禁」とする必要があると考え、また、溢流性尿失禁や弛緩性膀胱に対して本薬が投与された場合、残尿の増加や尿閉につながる可能性が考えられたことから、注意喚起の必要性も含めて、申請者に見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。溢流性尿失禁も低活動膀胱（弛緩性膀胱）も過活動膀胱とは異なる疾患であり、過活動膀胱の主体をなす尿意切迫感を訴えることはないものと考えられ、類似疾患除外の観点からは本薬の使用上の注意として新たな注意喚起を設定する必要はないと考えるが、溢流性尿失禁又は低活動膀胱（弛緩性膀胱）の患者が何らかの理由（例えば二次的な尿路感染等）で過活動膀胱類似症状を訴え本薬が誤って投与された場合には、残尿量増加や尿閉に至る可能性がある。溢流性尿失禁や低活動膀胱（弛緩性膀胱）の患者は一般的に排尿困難の症状を訴えることが知られているため、排尿困難の症状を訴える患者においては、予め残尿量検査を実施することが排尿困難の悪化や尿閉を防止することになると考えられる。

過活動膀胱の定義によれば、「尿失禁」は切迫性尿失禁になると考えられるが、過活動膀胱には切迫性尿失禁だけでなく、混合型尿失禁も含まれることから「過活動膀胱に伴う尿失禁」は切迫性尿失禁と混合型尿失禁の両方を指している。過活動膀胱は、日常診療の対象となる疾患であり、泌尿器科専門医のみならず一般医家による診療の機会が多くなることが予想されている。「切迫性尿失禁」とした場合、一般医家において、本来本薬の恩恵に与れるはずの混合型尿失禁患者が見逃される可能性があるため、「過

活動膀胱に伴う頻尿、尿意切迫感、尿失禁」の表記が、切迫性尿失禁も混合型尿失禁もともに含まれる表現と考えられ、適用範囲が誤解なく伝わるという観点から適切な表現であると考えている。

機構は、過活動膀胱の定義及び病態の正しい理解の上での投与が必要であり、また「尿失禁」との記載は本薬の投与対象以外にも投与される可能性があることから「切迫性尿失禁」の記載がより適切と考える。また、「頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁」の順序について、過活動膀胱の定義によると、尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿を、ときに切迫性尿失禁を伴う症状症候群であるとされていることから、「過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の方がより適切であると判断している。効能・効果の設定については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

機構は、臨床的に頻尿、尿意切迫感、尿失禁を呈する疾患は過活動膀胱以外にも存在することから、本薬による治療の対象とならない患者群を明確にする必要があると考え、申請者に対し、本薬を投与すべきでない疾患があればそれを示した上で、それを除外する具体的な方策を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。過活動膀胱の中で本薬を含めムスカリン受容体拮抗薬を投与すべきか否かを考慮する必要がある疾患は、前立腺肥大症であると考えられる。閉塞の有無により臨床問題となるか否かが分かれる。この閉塞の有無を正確に把握するためには通常プレッシャーフロースタディ（PFS）が用いられるが、侵襲的であること、検査費用がかかること、検査機材が整っていないこと等から、実際の医療現場ではこの検査を常に実施することは困難であると考えられる。PFSの代替として、閉塞の有無を簡易的に推定する方法が残尿量検査であり、残尿量が多ければ閉塞が疑われ、少なければ臨床問題となる閉塞ではないことが推測できる。過活動膀胱患者に対する本薬投与に際し、臨床的に問題となる前立腺肥大症を合併している患者に対する投与における十分な注意喚起に加え、臨床的に問題とならない前立腺肥大症を合併している患者に対しても、本薬の安全な使用のための注意喚起が必要であると考えられ、添付文書において「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療（ α_1 遮断薬等）を優先させること。」を設定した。この設定により、泌尿器専門医だけでなく一般臨床家においても、前立腺肥大症を合併している過活動膀胱患者に対する初期治療として、周知の前立腺肥大症治療に意識を向かせることが可能となり、前立腺肥大症を考慮せず本薬が投与されるリスクは減らせると考えられる。

過活動膀胱は症状に基づいて診断されるが、その前提条件として類似した症状を有する疾患を除外すべきであり、除外すべき疾患として尿路感染症、尿路結石、膀胱腫瘍、前立腺癌等が考えられる。これらの疾患に対しては、本薬の効果が認められないことも考えられ、安全性の上でも好ましくないと考え、「効能・効果に関する使用上の注意」の項に「過活動膀胱と類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、下部尿路における新生物等）があることに留意すること。」を設定した。この設定により、除外すべき疾患を罹患している患者に対する本薬の使用を最小限に抑えることが可能であると考えられる。また、一定期間本薬を投与することにより効果が認められない場合には投与を中止することにより、これら疾患に対する意識を向けることができると考え、「重要な基本的注意」の項に、「本薬投与により効果が認められない場合には本薬の投与を中止し、適切な治療を考慮すること。」を設定した。

機構は、申請者の回答を了承した。

6) 用法・用量について

機構は、本薬 5mg の有効性及び安全性は示されていると判断しており、国内第Ⅲ相試験（OCT1）において、10mg 群の有害事象発現率が 5mg 群よりも高いことから、5mg を通常用量とすることは妥当であると判断する。また、効果不十分例に対する 10mg への増量については、より効果の得られる患者が存在すると考えられるため、最高投与量を 10mg までとすることも妥当であると考えられる。なお、高齢者においては、10mg 投与による有害事象発現のリスクがあるため、より注意深い投与が必要であり、また、肝及び腎機能障害患者においては、5mg を 1 日最高投与量とすること及び重度の肝機能障害患者に本薬は投与すべきではないと判断するが、注意喚起の方法等については、専門協議における議論を踏まえて、さらに検討したい。

7) 製造販売後の調査について

機構は、本申請においては過活動膀胱に伴う尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に対する本薬の有効性及び安全性は示されていると考えているが、臨床試験では除外基準の設定により組み入れられなかった高齢男性や前立腺肥大症患者等も市販後においては投与される可能性があると考えられるため、製造販売後の対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、過活動膀胱のうち本薬の投与可能な高齢者男性及び前立腺肥大症合併例は少なくとも1割以上となることが予想されることから、それぞれ300例確保できる使用成績調査（目標症例数3,000例以上）を行い安全性及び有効性の情報を収集すること、肝・腎機能障害患者、高齢者、妊産婦、小児等についても使用成績調査の中から部分集団解析を行い、安全性及び有効性を検討する予定であると回答した。

機構は、製造販売後の調査において、高齢者男性及び前立腺肥大症合併例の集団における情報収集は重要であると考えている。また、本薬の認知機能、精神症状に及ぼす影響についての情報収集も必要であるとする。製造販売後の調査の内容については、専門協議における議論も踏まえて、さらに検討したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題となる違反は認められなかったことから、機構としては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、モニタリング及び副作用情報等の伝達方法の不備（以上、治験依頼者）並びに治験実施体制の不備及び個別症例における治験実施計画書からの逸脱（原資料及び症例報告書の不備、以上、実施医療施設）などが指摘されたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、過活動膀胱に伴う症状に対する本薬の有効性は示されていると判断する。また、本薬投与の対象となる患者を適切に選択できるような効能・効果や使用上の注意等の記載方法、特に認知症、認知機能障害患者に対する投与に関する注意喚起について専門協議での検討を行った上で、本薬の承認は可能と判断する。

審査報告 (2)

平成 18 年 2 月 8 日

1. 申請品目

[販 売 名] ベシケア末、ベシケア錠 2.5mg、同 5mg
[一 般 名] コハク酸ソリフェナシン
[申 請 者] 山之内製薬株式会社 (現 アステラス製薬株式会社)
[申請年月日] 平成 16 年 8 月 26 日 (製造承認申請)

2. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果について

申請時効能・効果は、「過活動膀胱に伴う頻尿、尿意切迫感、尿失禁」であったが、専門委員から本薬がどのような尿失禁に対して有効であるのか明記すべきであり、「切迫性尿失禁」とすることが適当である、及び過活動膀胱と症状の関係がわかりやすい表現にすべきであるとの意見があった。

以上を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果は「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」とすることが適当であると判断した。

申請者は、効能・効果について、機構の判断に従って変更することに同意した。

(2) 用法・用量について

専門協議において、2.5mg 製剤の必要性に関する説明が不十分であり、5mg/日よりも減量した場合の有効性及び安全性のデータを整理する必要がある、並びに肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者では、5mg/日よりも低用量から投与を開始すべきではないかとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、2.5mg/日 (製剤の含量規格から想定される減量後の用量) の有効性及び安全性のデータについて 5mg/日と比較し、2.5mg 製剤の必要性について説明するとともに、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者に本薬 5mg/日から投与を開始することの妥当性について説明するよう、また、2.5mg/日の有効性並びにこれらの患者集団での薬物動態及び臨床試験成績を踏まえ、開始用量を 2.5mg/日と設定することが望ましい患者群が存在するのであれば、添付文書上その旨明記し、注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 2.5mg/日の有効性及び安全性のデータは、過活動膀胱患者を対象とした第Ⅱ相試験においてのみ得られている。有効性については、主要評価項目である平均排尿回数の変化量は本薬の血漿中薬物濃度に依存することが示唆されており、5mg/日から 2.5mg/日へ減量することにより多少の効果の減弱は予想されるが、主要評価項目である平均排尿回数において、2.5mg/日群はプラセボ群に対し統計学的に有意な減少を示しており、副次評価項目である 1 回あたりの平均排尿量においても、2.5mg/日群はプラセボ群に対し統計学的に有意な増加を示していることから、2.5mg/日の過活動膀胱に対する治療効果は期待できると考える。安全性については、有害事象発現率は 5mg/日群よりも 2.5mg/日群で低い傾向が認められ、抗ムスカリン作用に基づくと考えられる副作用の発現率は用量依存的であったこと、及び過活動膀胱患者を対象とした臨床試験において 5mg/日から 2.5mg/日へ減量した症例はないものの、2.5mg/日の安全性プロファイルから、5mg/日から 2.5mg/日へ減量することによりムスカリン受容体拮抗薬の主な副作用である口内乾燥及び便秘の発現率は低減すると考える。したがって、安全性のリスクが大きいと考えられる患者 (肝及び腎機能障害患者等) 又は安全性の観点から本薬 5mg/日投与からの減量が望ましい患者 (抗ムスカリン作用に基づく副作用の発現等) に対して、2.5mg 製剤の必要性は十分にあると考えている。

肝及び腎機能障害患者については、本薬の有効性に用量依存性が認められること、2.5mg/日投与においても効果が見込めること、本薬の抗ムスカリン作用に基づくと考えられる口内乾燥及び便秘の発現にも用量依存性が認められること、並びに本薬の血漿中濃度について、中等度肝機能障害患者及び重度腎機能障害患者への5mg/日投与は通常の過活動膀胱患者における10mg/日投与とほぼ同程度であること等を勘案すると、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉において、中等度肝機能障害患者及び重度腎機能障害患者に対する用量上限のみを記載するだけでなく、開始用量は2.5mg/日との記載を追加する。

機構は、軽度肝機能障害患者並びに軽度及び中等度腎機能障害患者への本薬の投与における注意喚起について申請者に尋ねた。

申請者は、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を下記のように変更すると回答した。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）への投与は1日1回2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mg までとする。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）への投与は1日1回5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。〔肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される（「慎重投与」の項及び【薬物動態】の項参照）。〕
- (2) 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）への投与は1日1回2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mg までとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上かつ 80mL/min 以下）への投与は1日1回5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。〔腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される（「慎重投与」の項及び【薬物動態】の項参照）。〕

また、高齢者について、第Ⅱ相試験における PPK 解析から、高齢者で予想される CL/F（経口クリアランス）の低下は年齢1歳の増加で約1.36%程度であり、高齢者で臨床的に問題となるような血漿中濃度の上昇は生じないことが示唆された。高齢者に対する本薬10mg/日投与について、そのリスク・ベネフィットを検討したところ、長期投与試験では、高齢者10mg/日増量群の有害事象及び副作用発現率は高齢者5mg/日維持群とほぼ同程度であり、第Ⅲ相試験では、高齢者における本薬10mg/日群の有害事象及び副作用の発現率は本薬5mg/日群に比して高いものの、重度な有害事象等の発現には差はなく、軽度又は中等度の副作用の発現に差がみられており、そのほとんどが予測可能な抗ムスカリン作用に基づく事象であった。また、第Ⅲ相試験では、主な有効性評価項目に関して高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）との間に大きな相違はみられなかった。以上より、本薬10mg/日投与における安全性プロファイルを総合的に勘案すると高齢者に大きなリスクが存在するとは考えられないが、上述の有効性及び安全性の検討により、非高齢者に比べ、高齢者では肝及び腎機能が低下し安全性のリスクが高い可能性があり、本薬5mg/日から投与を開始した後に本薬10mg/日へ増量する方がリスクを回避できるとともに、そのリスクを上回る有効性のベネフィットを得ることができると考えた。したがって、高齢者に対する注意喚起は現行の添付文書案を原則的には変更しないが、高齢者における肝及び腎機能の低下の程度にも注意喚起を行うため、「高齢者への投与」の項に「〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照」を追記する。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(3) 肝及び腎機能障害患者への投与に関する注意喚起について

専門協議において、本薬の肝及び腎機能障害患者への投与に関しては添付文書での十分かつ適切な注意喚起が必要であるとの意見が出された。

機構は、重度肝機能障害患者に対して、本薬の投与を推奨しない旨を記載しているが、「慎重投与」、「禁忌」等の既承認薬の添付文書での表現に準じた記載に改めるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度肝機能障害患者に対しては、本薬の投与経験がないこと、及び中等度肝機能障害患者で認められた血漿中濃度上昇以上の高い血漿中濃度が予想されることから、安

全性のリスクが中等度肝機能障害患者以上に高まることを十分考慮しなければならないので、本薬は投与すべきではないと考える。したがって、添付文書の「禁忌」の項に、「重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。〕」を追記する。これに伴い、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の重度肝機能障害患者に関する記述を削除する。

機構は、軽度肝機能障害患者並びに軽度及び中等度腎機能障害患者に対する本薬の投与における注意喚起について、用法・用量に関する照会に対する回答（「(2) 用法・用量について」参照）を踏まえて、高齢者と同様に対応することを求めた。

申請者は、添付文書の「慎重投与」の項に、「肝機能障害患者（重度を除く）及び腎機能障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕」を追記すると回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(4) 認知機能障害患者への投与について

専門協議において、過活動膀胱の症状を自覚できないような認知症の患者は本薬の投与対象とはならない旨の注意喚起が必要であるとの機構の判断については専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、過活動膀胱は症状を主体に診断される症状症候群であることから、本薬の適正使用のためにも、自覚症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本薬の投与対象とはならない旨を適切に医療現場に情報提供すべきであり、添付文書における情報提供、注意喚起について、申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。自覚症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本薬の対象とはならない旨を適切に医療現場に情報提供すべきであることは理解する。機構の指摘のとおり、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、過活動膀胱の自覚症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない旨を追記し、これに伴い「その他の注意」における関係の記載は削除する。

また、類薬の添付文書における慎重投与として、痴呆症状を伴う高齢者、パーキンソン症候群の患者及び脳血管障害のある患者に対する注意喚起がなされていることを踏まえて、認知症又は認知機能障害患者、及びパーキンソン症状又は脳血管障害のある患者は慎重投与とする。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(5) 下部尿路閉塞症状の出現防止について

専門協議において、下部尿路閉塞や排尿筋収縮障害を有する患者に対して本薬投与前に残尿量を測定し、その程度を確認しておくことは重要であるが、尿閉等の重大な有害事象と残尿量とは必ずしも明確な関係が確立しているとは言い難く、下部尿路閉塞症状の出現を防止するための残尿量の具体的な基準を設定することは、根拠がないため困難であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、重要な基本的注意における具体的な残尿量の記載は削除した上で、排尿困難のある患者では残尿量を測定した上で、必要に応じて専門的な検査の実施も考慮し、投与中も十分に観察を行い排尿困難の増悪を来していないか定期的に確認するよう注意喚起する旨の記載に修正することを求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえて、添付文書の「重要な基本的注意」の項の排尿困難に関する記載を修正すると回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(6) 製造販売後の調査について

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後の調査において、認知機能への影響、併用薬による有効性及び安全性への影響、高齢者、前立腺肥大症合併患者、肝及び腎機能障害患者での有効性及び安全性、2.5mg/日投与に関する情報収集等が必要であり、これら重点項目とする検討事項の情報が確実に収集できるよう症例数等にも考慮し、製造販売後調査の具体的な計画案を作成することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。以下の事項を重点調査項目として 4,000 例を対象に使用成績調査を実施する予定である。また、長期使用に関する調査として、本薬の長期使用時（2 年）の安全性及び有効性について検討するため特定使用成績調査を実施する予定である。

- ・本薬の認知機能への影響、並びに認知機能に関連する有害事象の変化
- ・他剤（抗コリン薬、CYP3A4 阻害又は誘導作用を有する薬剤、 α_1 遮断薬及びその他使用頻度の高い薬剤）併用時の本薬の安全性及び有効性
- ・高齢者における安全性及び有効性
- ・肝機能障害患者、腎機能障害患者における安全性及び有効性
- ・前立腺肥大症合併例における安全性及び有効性
- ・心機能障害等の循環器疾患合併患者における安全性及び有効性
- ・2.5mg/日の使用実態（投与状況、患者背景）の把握並びにその安全性及び有効性

機構は、認知機能への影響、並びに認知機能に関連する有害事象の変化に関する検討について、どのような評価を実施する予定なのか、また、神経内科、脳外科、老年内科、精神科等においては、改訂長谷川式簡易知能評価スケール、Mini-Mental State Examination（MMSE）等の評価が可能であり、これらの方法による情報を入手すること等について申請者に回答を求めた。

申請者は、以下のように回答した。認知機能への影響、並びに認知機能に関連する有害事象の変化に関する検討については、調査において本薬投与開始時に認知症、認知機能障害及びパーキンソン症候群の合併の有無を確認し、調査票の有害事象欄に「認知機能に関する有害事象は重点的に調査する項目としているため、特に注意を払って観察する。」旨を明記することにより、担当医師の当該有害事象に対する注意喚起を行ない、来院毎に認知機能に関する有害事象の有無を確認する予定である。認知機能に関連する有害事象が認められた症例については、発現時期、その程度、処置方法（併用薬を含む）、本薬との関連性の有無、転帰等、患者の詳細情報を確実に入手する予定である。また、使用成績調査を実施する神経内科、脳外科、老年内科、精神科等においては、以上の調査に加えて認知症、認知機能障害及びパーキンソン症候群合併患者に対する本薬の影響を検討するために MMSE により本薬投与前の認知機能の評価を行うとともに、来院毎に MMSE により認知機能の状態を定量的に評価する予定である。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(7) 審査報告 (1) の訂正

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

3 頁 39 行目 32 → 33

4 頁 46 行目 （現 アステラス製薬株式会社） 工場 → 工場（現 アステラス東海株式会社 工場）

5 頁 21 行目 $\pm 5\%$ → （削除）

5 頁 30 行目 が規格の範囲内であった → （削除）

5 頁 37 行目 48 → 36

6 頁 7 行目 （追加） → 機構は、標準品の規格及び試験方法として赤外吸収スペクトル測定法を追加することを求めた。申請者は、適切に対応した。

7 頁 2 行目 と同程度 （1/3.4） → の 1/3.4

7 頁 22 行目 （10 μ M）刺激 → 刺激（10 μ M）

7 頁 38 行目 8.8 並びに 7.5 及び 8.8 → 8.8 （平滑筋） 並びに 7.5 及び 8.8 （縦走筋）

8 頁 10 行目 結紮 → 閉塞

11 頁 9 行目 選択性 → ムスカリン受容体サブタイプ選択性

19 頁 33 行目 ヒト末梢血リンパ球 → 細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球

19 頁 33 行目 *in vivo* 試験、ラット → *in vivo* 試験として、ラット

27 頁 30 行目 1.2～3.6 倍 → 数倍

35 頁 16、21、24 行目 Williams 検定 → Williams 検定 (有意水準片側 2.5%)
 35 頁 19～20 行目 26.51 → 26.51₀、34.82 → 34.81₅、35.17 → 35.17₄、39.14 → 39.14₈
 35 頁 22 行目 3.89 → 3.2₈₉
 35 頁 25 行目 7.823 → 1.823
 36 頁 20 行目 12 例、5mg 群 23 → 11 例、5mg 群 20
 36 頁 21 行目 27 → 26
 36 頁 25、27、33、35、38、40 行目 t 検定 → t 検定 (有意水準片側 2.5%)
 36 頁 35、38 行目 P → p
 37 頁 13 行目 (205/393 例) → (205/394 例)
 37 頁 17 行目 (2%) → (2.0%)
 37 頁 19～20 行目 104 例 (25.7%) → 4 例 (1.0%)、101 例 (25.6%) → 5 例 (1.3%)、
 111 例 (29.1%) → 13 例 (3.4%)、98 例 (26.4%) → 6 例 (1.5%)
 38 頁 10 行目 併用制限薬違反 1 例 → 併用制限薬違反 3 例
 40 頁 6 行目～42 頁 21 行目 以下を追加し、番号 (iii) ～ xi)) を 1 番ずつ繰り下げる。
iii) 外国高齢者・性差に関する試験 (CL-029/5.3.3.3-2<20 年 月 日～20 年 月 日>)
 高齢及び非高齢者を対象に、本薬 5mg 及び 10mg 反復経口投与時の PK に及ぼす加齢及び性差の影響及び安全性について検討することを目的に、非盲検クロスオーバー試験が実施された。本薬 5mg 又は 10mg が空腹時に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与され、第 II 期では第 I 期と別用量が投与された。
 総投与症例数は 47 例 (高齢男性 12 例、高齢女性 11 例、非高齢男女各 12 例) で、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は、5mg で非高齢群 71.4% (15 例)、高齢群 82.6% (19 例)、10mg で非高齢群 79.2% (19 例)、高齢群 87.0% (20 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、非高齢女性 1 例がウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群で治験薬投与が中止されたが、因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象の主なものは、口内乾燥 (5mg：非高齢群 7 例、高齢群 9 例、10mg：非高齢群 10 例、高齢群 13 例)、霧視 (5mg：非高齢群 3 例、高齢群 1 例、10mg：非高齢群 6 例、高齢群 2 例)、頭痛 (5mg：非高齢群 3 例、高齢群 3 例、10mg：非高齢群 6 例)、頻尿 (5mg：非高齢群 1 例、高齢群 3 例、10mg：非高齢群 1 例、高齢群 6 例) であった。臨床検査、バイタルサイン、眼底検査及び 12 誘導心電図で臨床上問題となる所見は認められなかった。
 40 頁 12 行目 高度 → 重度
 40 頁 13 行目 筋痙攣 2 例 → 筋痙攣 1 例
 41 頁 28 行目 投与し → 投与され
 42 頁 17 行目 Bassett → Bazett
 42 頁 30 行目 6 例 → 7 例
 56 頁 3 行目 組み入れられなかった → 組み入れが少なかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。また、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

〔用法・用量〕 通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。