

審査報告書

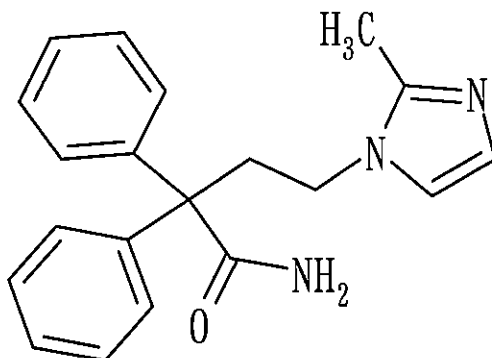
平成 19 年 2 月 8 日

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] ①イミダフェナシン、②ウリトス錠 0.1mg、③ステイブラ錠 0.1mg（ステイブラ錠 0.1mg に変更予定）
- [一般名] イミダフェナシン
- [申請者] ①②杏林製薬株式会社、③小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 10 月 22 日（製造承認申請）
- [剤型・含量] 1 錠中イミダフェナシンを 0.1mg 含有するフィルムコーティング錠
- [化学構造]



分子式：C₂₀H₂₁N₃O

分子量：319.40

[化学名] 日本名：4-(2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジフェニルブタンアミド

英名：4-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide

[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 19 年 2 月 8 日

- [販 売 名] ①イミダフェナシン、②ウリトス錠 0.1mg、③ステイブラ錠 0.1mg (ステ
ーブラ錠 0.1mg に変更予定)
- [一 般 名] イミダフェナシン
- [申 請 者] ①②杏林製薬株式会社、③小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 10 月 22 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 1 週間あたりの合計尿失禁回数の変化率の成績について、イミダフェナシン (以下、本薬) 0.2mg/日のプラセボに対する優越性、及び対照薬である塩酸プロピペリン 20mg/日に対する非劣性は示されたが、副次評価項目を含めて点推定値では塩酸プロピペリンの方が良好な成績であった。本薬 0.2mg/日の安全性について、塩酸プロピペリン 20mg/日と比較して有害事象及び副作用の発現率が高い傾向はなく、口渇の有害事象発現率は本薬 0.2mg/日の方が塩酸プロピペリン 20mg/日より低かった。

本薬 0.2mg/日の過活動膀胱における症状に対する一定の有効性及び安全性は示されていると判断するが、本薬 0.2mg/日の投与で効果が十分でなく、かつ忍容性に問題がない場合には、増量投与される可能性もある。一方、口渇等の抗ムスカリン作用による有害事象は用量依存的に出現する。このため、本薬 0.2mg/日投与で安全性に問題がなく、十分な有効性が得られない患者を対象とし、0.4mg/日へ増量後の長期投与における安全性及び有効性の確認を主な目的とした追加臨床試験が実施される予定である。また、安全性に関しては、他の抗ムスカリン作用薬で知られている副作用の発現等にも注意が必要であり、市販後の情報収集が必要であると判断した。

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、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 18 年 12 月 26 日

I. 申請品目

[販売名]	①イミダフェナシン ②ウリトス錠 0.1mg ③ステイブラ錠 0.1mg
[一般名]	イミダフェナシン
[申請者]	①②杏林製薬株式会社 ③小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 22 日
[剤型・含量]	1 錠中イミダフェナシンを 0.1mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	過活動膀胱における尿失禁、頻尿、尿意切迫感
[申請時用法・用量]	通常、成人にはイミダフェナシンとして 0.1mg を 1 日 2 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イミダフェナシン（以下「本薬」）は、ムスカリン受容体サブタイプ M1 及び M3 に親和性の高いムスカリン受容体拮抗薬である。過活動膀胱は、蓄尿時に膀胱が不随意に収縮する病態で、治療の主流はムスカリン受容体拮抗薬である。また、ムスカリン受容体拮抗薬の副作用として、主に唾液腺での M3 受容体を介した作用と考えられる口渇等が知られている。本薬は、膀胱で M1 受容体を介したアセチルコリンの遊離抑制及び M3 受容体を介した膀胱平滑筋の収縮抑制により、唾液腺に比べ膀胱に強く作用し、臨床用量と口渇等の発現する用量が乖離することを期待して開発された。本薬は、杏林製薬株式会社により創製され、小野薬品工業株式会社との共同開発により承認申請がなされた。

同種同効薬として、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の効能・効果を有する酒石酸トルテロジン及びコハク酸ソリフェナシンがあり、また、本薬と同様のムスカリン受容体拮抗薬で、頻尿、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、20 年 月現在、 を実施中である。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本薬は、製造の 工程で を行うことにより、無水物 A* として得られるが、結晶多形として、無水物 B* 及び 水和物が存在する。

原薬の製造工程の概略は以下のとおり。 、4-プロモ-2,2-ジフェニルブタンニトリル及び 2-メチル-1H-イミダゾールの混合物を ～℃で 時間攪拌後、反応混合物を ℃まで し、 及び を加える。 を分取後、 及び %

の順に■する。溶媒を■留去し、残留物を■に溶解し、これに■を■に溶解した液を■～■℃で滴下した後、■～■℃で■時間攪拌し、得られた析出晶をろ取して■で洗浄し、■℃で■時間■乾燥し、■工程中間体[1-(3-シアノ-3,3-ジフェニルプロピル)-2-メチル-1*H*-イミダゾリウム リン酸塩]を得た (1 工程)。得られた■工程中間体、■及び■を■ (■～■℃) 下で■時間攪拌し、反応混合物を■℃まで■した後、■に滴下する。■～■℃で■時間攪拌し、析出晶をろ取・■後、得られた本薬の■を■mol/L■に溶解する。この溶液を、■で膨潤させた■を充てん後に■で置換したカラムにチャージし、■で溶出し、溶出液をろ過し、■で洗浄する。これに■mol/L■溶液を添加し、pH を■に調整して■℃で■時間攪拌後、析出晶をろ取、洗浄後、■に懸濁し、■ (■℃) 下で■分間攪拌 (■)、■℃まで■後、ろ取して得られた析出晶を■で■後、■℃で■時間■乾燥し、本薬を得る (2 工程)。

■工程の■が重要工程であり、工程管理項目としては、■工程における■と■、及び■工程中間体の規格値、並びに■工程における■と■、及び■の■と■が定められている。なお、開発の過程で、1 工程について、■通りの製造方法が検討され、2 工程についても■通りの製造方法が検討され、本薬を高純度、高収率で得る工業的製法とされた。

原薬の構造は、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 ¹³C) 並びに X 線結晶構造解析により確認された。なお、原薬には光学異性体及び構造異性体は存在しない。

原薬中の不純物としては、合成経路由来の■工程中間体及び PSA-375、並びに原薬の分解生成物が考えられるが、ロット分析及び安定性試験において PSA-375 のみが認められた。

原薬の規格及び試験方法としては、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル測定法)、融点、純度試験 (重金属、ヒ素、類縁物質 (個々の類縁物質及び総類縁物質)、残留溶媒)、水分、強熱残分並びに含量が設定された。標準品の規格及び試験方法としては、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル測定法及び核磁気共鳴スペクトル測定法 (¹H))、融点、純度試験 (個々の類縁物質及び総類縁物質)、水分並びに含量が設定された。

原薬の安定性試験では、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル、熱分析及び粉末 X 線解析)、融点、純度試験 (溶状並びに個々の類縁物質及び総類縁物質)、水分並びに含量を試験項目として、苛酷試験 [温度 (暗所、50℃又は 60℃、湿度は成り行き、褐色ガラス瓶 (密栓)、3 ヶ月)、湿度 (暗所、25℃又は 60℃、90%RH、褐色ガラス瓶 (開栓)、3 ヶ月)、光 (25℃、湿度は成り行き、D65 ランプ約 1,000lx、シャーレ (曝光及び遮光)、120 万 lx・h)、加速試験 [暗所、40℃、75%RH、ポリエチレン袋/■/ファイバードラム、6 ヶ月] 並びに長期保存試験 [暗所、25℃、60%RH、ポリエチレン袋/■/ファイバードラム、36 ヶ月] が検討された。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ず、原薬は温度、湿度及び光に対して安定であると判断した。以上の結果より、原薬のリテスト期間を室温、密閉容器で 3 年とした。

(2) 製剤

製剤は、原薬に賦形剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤及び光沢化剤を添加して製した錠剤であり、容器は、PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミ箔）及び4層フィルムの袋（ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン）又はポリ瓶（ポリエチレン瓶、ポリプロピレンのキャップ）を採用した。

製造工程は、 工程（第一工程）、 工程（第二工程）、 工程（第三工程）、 工程（第四工程）、 工程（第五工程）より構成される。開発初期、 法（ 法）で、物性の良好な錠剤が得られることを確認し、第I相試験用製剤の製造方法としたが、 工程で が した。 の による への が原因と考えられ、第I相試験では、 で対応した。その後、 の を する 法により 問題は改善され、良好な が得られたことから、本製造方法を前期第II相試験以降の製剤の製造方法として選定した。

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（液体クロマトグラフ法による保持時間の確認とフォトダイオードアレイ検出器を用いた吸収スペクトルの確認を組み合わせた方法）、類縁物質（個々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た。

製剤の安定性試験では、性状（外観）、確認試験、類縁物質、溶出試験、含量、水分、硬度及び色度を試験項目として、苛酷試験〔温度（暗所、50℃又は60℃、湿度は成り行き、PTP+4層フィルムの袋+紙箱、3ヵ月）、湿度（暗所、25℃、90%RH、シャーレ（開放）、3ヵ月）、光（25℃、湿度は成り行き、D65ランプ約1,000lx、無包装：シャーレ（開放）又は直接包装（PTP又はポリ瓶）、120万lx・h）、加速試験〔暗所、40℃、75%RH、PTP+4層フィルムの袋+紙箱又はポリ瓶、6ヵ月〕及び長期保存試験〔暗所、25℃、60%RH、PTP+4層フィルムの袋+紙箱又はポリ瓶、12ヵ月〕が検討された。苛酷試験では、温度による影響として、M-10、M-2及びM-4並びにその他の類縁物質のわずかな増加が認められ、その他の試験項目に問題となる変化は認められなかった。湿度による影響としては、その他の類縁物質のわずかな増加が認められ、水分値は開始時 %に対し3ヵ月目には %まで増加し、硬度は開始時 Kgfに対し3ヵ月目には Kgfまで低下した。したがって、製剤は湿度の影響を受けると考えられた。光による影響として、無包装品では、M-10、M-2及びM-4並びにその他の類縁物質のわずかな増加が認められ、錠剤の吸湿が原因と考えられる水分値の増加が認められ、色度の変化が認められたが、性状の外観に変化は認められなかった。直接包装品（PTP）では、M-10及びM-2並びにその他の類縁物質のわずかな増加が認められ、色度の変化が認められたが、性状の外観には変化は認められなかった。直接包装品（ポリ瓶）では、M-10及びM-2並びにその他の類縁物質のわずかな増加が認められた。加速試験では、PTP包装（PTP+4層フィルムの袋+紙箱）及びポリ瓶について、M-10、M-2及びM-4並びにその他の類縁物質のわずかな増加が認められたが、その他の測定項目に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。長期保存試験（申請時点で継続中）では、PTP包装及びポリ瓶について、M-10、M-2及びM-4のわずかな増加が認められたが、その他の測定項目に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。以上の安定性試験成績から、PTP包装及びポリ瓶で、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、密閉容器で1年とした。

申請後に長期保存試験成績が追加提出され、36 ヶ月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。追加提出された長期保存試験の成績により、製剤の有効期間を室温、密閉容器で3年とした。

<審査の概略>

機構は、原薬の結晶多形について、無水物 A* (原薬)、無水物 B* 及び■水和物の物理的・化学的特性について比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。いずれの結晶形も性状(白色の結晶性の粉末)は同一で、溶解性も無水物 A* と■水和物では大きな差は認められない(無水物 B* は水添加により速やかに■水和物に転移したため測定しなかった)。無水物 A* と■水和物は吸湿性を示さないが、無水物 B* は■水和物の理論値程度まで吸湿性を示す。無水物 A* はすべての安定性試験での保存条件において結晶系は変化せず、無水物 B* 及び■水和物は■により無水物 A* に転移し、■水和物は乾燥により無水物 B* に転移する。

機構は、無水物 A* である原薬に無水物 B* 及び■水和物が含まれないことをどのように担保するのかについて、及び結晶形を規格として設定する必要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。機器分析(赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折及び分析)の感度から完全に担保することは困難であるが、原薬中の水分量からこれらの結晶形が混入している可能性は極めて低いと考えられる。実生産製造方法により製造された原薬の水分量から、そのすべてが■水和物によると仮定した場合の含量は■%と考えられ、苛酷試験(25℃、90%RH、3 ヶ月)における水分増加量がすべて無水物 B* の吸湿によるものと仮定した場合の含量は■%と考えられる。また、製造工程において■を行っていることから、無水物 B* 及び■水和物の含量は最小限に抑制できると考える。無水物 B* 及び■水和物の安定性については、加速試験及び苛酷試験(光)条件下で化学的に安定であったことから、これらの結晶形が混入した場合でも原薬の安定性には影響しないと考えた。「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日医薬審発第568号)の「フローチャート#4:原薬及び製剤における結晶多形の判定基準の設定の必要性の検討」に従い、多形物の混入を規格として設定する必要性はないと判断した。

機構は、製剤中の本薬含量が0.1mg/錠と少ないことを理由に、製剤の含量規格を■～■%と幅広く設定しているが、規格値については実測値を基に設定するよう求めた。

申請者は、実測値を踏まえて、含量規格を■～■%と設定すると回答した。

機構は、製剤の溶出試験において、■分で溶出がほぼ定常状態に達しているにもかかわらず、■分後の溶出率を規格値に設定した理由の説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製剤3ロットについて、試験液に水を用いて溶出試験を実施したところ、すべてのロットにおいて、12 ベッセルの平均溶出率は■分で定常状態となった。しかし、個々のベッセルから得られたデータでは、低い溶出率も認められている。原因は、溶出試験の試験容器の中心部に本薬のコーティング膜が付着し、極端に溶出性が遅延するためと考えられ、溶出試験における溶出液の採取時間は、試験容器の中心部付近に製

剤が落下した場合においても、コーティング膜の試験容器への付着による溶出率への影響を少なくするため、 \blacksquare 分とした。

機構は、原薬に関して、製造工程の検証から残留溶媒が検出されないのであれば、必ずしも残留溶媒の規格を設定する必要はないが、リスクの高い溶媒である 溶媒 X* 及び残留する可能性の高い 溶媒 Y* については規格の設定を検討するよう求めた。

申請者は、以下に示す理由により、本薬の製造において 溶媒 X*及び 溶媒 Y*をはじめとする残留溶媒が混入する可能性はないと判断し、純度試験としての残留溶媒は規格及び試験方法に設定する項目から除き、「検討したが規格に採用しなかった項目」とすると回答した。

- ・ 本薬は \blacksquare 工程の \blacksquare 工程である \blacksquare （ \blacksquare を実施し、更に \blacksquare \blacksquare 中で \blacksquare する）において水系溶媒を使用し有機溶媒を全く使用しない。したがって、 \blacksquare 工程までに使用される 溶媒 Y* 及び 溶媒 X*をはじめとする有機溶媒が、本薬中に残存する可能性は極めて低い。
- ・ 開発過程で製造した本薬 \blacksquare ロットには、いずれの残留溶媒も検出されておらず、実生産での設備、装置等により製造した本薬 \blacksquare ロット（申請時と同一の製造スケール）について、溶媒 X* 及び 溶媒 Y*は検出されていない。
- ・ 「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）に規定された残留溶媒の濃度限度値と試験法の検出限界を考慮すると、ロット分析の原薬中の 溶媒 X* 及び 溶媒 Y*の含量は正確に評価されており、製剤中の主薬含量は0.1mg/錠と小さいため、PDE（Permitted Daily Exposure）値を超える溶媒を摂取する可能性はない。

機構は、製剤の製造工程における重要工程を尋ねた。

申請者は、製剤の製造工程における重要工程は、含量の均一性に影響を与える \blacksquare 工程であり、工程の管理項目は \blacksquare とすると回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、原薬の貯法及びリテスト期間並びに製剤の貯法及び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

(i) 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) 抗コリン作用 (*in vitro*)

①ムスカリン受容体選択性 (4.2.1.1 #1)

摘出臓器標本を用いた機能試験において、それぞれの刺激物質の反応に対する拮抗作用から求めた本薬の M1 受容体 (14~16 週齢、JW 雄性ウサギ精管、n=6、McN-A-343 刺激)、M2 受容体 (5~7 週齢、Hartley 系雄性モルモット心房、n=6、アセチルコリン (ACh) 刺激) 及び M3 受容体 (5~6 週齢、Hartley 系雄性モルモット回腸、n=6、ACh 刺激) に対する親和性 (K_b 値) は、それぞれ 0.699、4.47 及び 0.536nmol/L であり、M2 受容体と比較して M1 及び M3 受容体に高い親和性を示した。ダリフェナシンの K_b 値は M1 及び M2 受容体で 26.1

及び 19.7nmol/L であり、M3 受容体 (0.441nmol/L) よりも高い選択性を示したが、塩酸プロピペリン (プロピペリン)、塩酸オキシブチニン (オキシブチニン) 及び酒石酸トルテロジン (トルテロジン) にはこのような受容体選択性は認められなかった。M3 受容体に対する本薬の K_b 値 (0.536nmol/L) はプロピペリン (246nmol/L)、トルテロジン (1.81nmol/L) 及びオキシブチニン (4.67nmol/L) の 3.4~460 倍であり、ダリフェナシン (0.441nmol/L) と同程度であった。

②膀胱ムスカリン受容体親和性 (4.2.1.1 #2)

モルモット (6 週齢、Hartley 系雄性モルモット、n=6) 摘出膀胱を用いて、カルバコール刺激収縮に対する拮抗作用から求めた本薬の膀胱に対する K_b 値は 0.813nmol/L であり、プロピペリン (169nmol/L) 及びオキシブチニン (4.25nmol/L) のそれぞれ 210 及び 5.2 倍、トルテロジン (0.988nmol/L) 及びダリフェナシン (0.900nmol/L) と同程度で、M3 受容体 (モルモット摘出回腸) に対する K_b 値と類似した値を示した。

③ラット摘出膀胱の ACh 遊離及び収縮に及ぼす影響

ア) ラット摘出膀胱の ACh 遊離に及ぼす影響 (4.2.1.1 #4)

ラット (11 週齢、SD 系雄性ラット、n=4) 膀胱に ^3H -コリンを取り込ませ、エゼリン (ACh 分解酵素阻害剤) 処置下で電気刺激し、膀胱からの ^3H の放出を ACh 遊離の指標とし、膀胱平滑筋の神経終末からの ACh 遊離に対する作用を検討した。ACh 遊離に対する 50% 抑制濃度 (IC_{50} 値) は本薬 (0.747nmol/L)、ピレンゼピン (13.7nmol/L)、トルテロジン (24.4nmol/L)、ダリフェナシン (25.8nmol/L)、オキシブチニン (76.5nmol/L)、塩酸メトクトラミン (メトクトラミン) (849nmol/L) の順に小さく、本薬は M3 受容体選択的な類薬 (ダリフェナシン) と比較して 1/30 以下の低濃度で ACh の遊離を抑制した。

イ) ラット摘出膀胱の電気刺激収縮に及ぼす影響 (4.2.1.1 #5)

電気刺激条件下でエゼリン添加により増強した膀胱平滑筋の収縮分をエゼリン促進性膀胱収縮とし、それを 50% 抑制する薬物の濃度をエゼリン促進性膀胱収縮 IC_{50} とした。また、電気刺激及びエゼリンによる収縮のうち、高濃度のアトロピンにより、すべてのムスカリン受容体を遮断して抑制される収縮分をアトロピン感受性収縮とし、それを 50% 抑制する薬物濃度をアトロピン感受性膀胱収縮 IC_{50} とした。エゼリン促進性膀胱収縮 IC_{50} 値は、本薬 (0.147nmol/L)、トルテロジン (0.911nmol/L)、オキシブチニン (1.55nmol/L)、ダリフェナシン (1.68nmol/L)、ピレンゼピン (15.2nmol/L)、メトクトラミン (142nmol/L)、プロピペリン (252nmol/L) の順に小さかった。アトロピン感受性膀胱収縮 IC_{50} 値は、本薬 (1.47nmol/L)、トルテロジン (4.35nmol/L)、ダリフェナシン (11.7nmol/L)、オキシブチニン (18.5nmol/L)、ピレンゼピン (134nmol/L)、メトクトラミン (618nmol/L)、プロピペリン (722nmol/L) の順に小さかった。

④ヒトムスカリン受容体選択性 (4.2.1.1 #3)

本薬のムスカリン受容体サブタイプに対する親和性を [^3H]-NMS (^3H -N-Methylscopolamine) をリガンドとして、組み換えヒトムスカリン受容体サブタイプ (Hm1~Hm5) を発現させた HEK293 細胞を用いて検討した。本薬の親和性 (K_i 値) は Hm3 (1.42nmol/L)、Hm5 (2.63nmol/L)、Hm1 (7.55nmol/L)、Hm4 (8.86nmol/L)、Hm2 (22.6nmol/L) の順に小さく、Hm2 受容体に比べ Hm3 及び Hm1 受容体に対する親和性が高いことが示された。一方、トルテロジンは Hm1、

Hm2 及び Hm3 受容体に同程度の親和性を有し、選択性を示さなかった。

⑤膀胱機能に関与するその他の受容体に対する作用 (4.2.1.1 #15,#16)

本薬は申請用量投与時の血漿中濃度の 49 倍の濃度 (1×10^{-7} mol/L) でもアドレナリン β_3 受容体、タキキニン NK1 受容体、プリン 2X 受容体及び ATP 感受性カリウムチャンネルに対し親和性を示さず、プロスタグランジン EP1 受容体に対して $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L で影響を及ぼさないことが示唆された。

2) 抗コリン作用 (*in vivo*)

①ラット律動的膀胱収縮抑制作用 (4.2.1.1 #6,#7)

膀胱内にバルーンを留置し、覚醒下 0.3mL の蒸留水を注入して律動的膀胱収縮を誘発させたラット (8~9 週齢、Wistar 系雄性ラット、n=6) を用いて、本薬の蓄尿障害に対する効果を検討した。本モデルは過活動膀胱等の蓄尿障害時の排尿反射を検討するモデルであるが、律動的膀胱収縮はコリン作動性以外の機序も示唆されていることから、薬効の評価には用量作用が直線関係にあるとされる 30% 効果量 (ID₃₀ 値) を用いた (Eur J Pharmacol 327:195-207, 1997)。本薬 (0.0625~1.0mg/kg、胃内投与)、プロピペリン、トルテロジン、オキシブチニン及びダリフェナシンの ID₃₀ 値はそれぞれ 0.17、15、3.0、3.2 及び 0.85mg/kg であり、本薬が最も低用量で律動的膀胱収縮を抑制した。また、本モデルラットで ID₃₀ 値程度と考えられる本薬 0.25mg/kg を胃内投与した時の C_{max} は 0.664ng/mL であり、申請用量投与時の血漿中濃度 (C_{max} : 0.648ng/mL) に近似していた。

②ラットのカルバコール誘発排尿反射に対する作用 (4.2.1.1 #8)

カルバコールを投与し、膀胱の感受性を増大させた覚醒下のラット (10~12 週齢、Wistar 系雌性ラット、n=8) に、本薬 (0.0625~0.5mg/kg) を胃内投与したところ、カルバコール誘発排尿反射亢進は用量依存的に抑制され、膀胱容量を指標とした 50% 抑制用量 (ID₅₀ 値) は 0.055mg/kg であった。

③ラット回腸収縮間隔に及ぼす影響 (4.2.1.1 #9)

本薬 0.05mg/kg 胃内投与はラット回腸 (9~10 週齢、Wistar 系雄性ラット、n=9) の収縮間隔に影響を及ぼさなかったが、0.1mg/kg では収縮間隔を短縮させ、3mg/kg では延長させた。また、ピレンゼピン 0.1mg/kg は回腸の収縮間隔に影響を及ぼさなかったが、0.3mg/kg では収縮間隔を短縮させ、10mg/kg では延長させた。

3) 膀胱選択性

①ラット摘出唾液腺からのカリウムイオン放出に及ぼす影響 (4.2.1.1 #10)

ラット (7 週齢、Wistar 系雄性ラット、n=5) 摘出唾液腺を用いた外因性 ACh 刺激による唾液分泌 (カリウム放出) に対する抑制作用の IC₅₀ 値は、ダリフェナシン (2.51nmol/L)、本薬 (6.83nmol/L)、トルテロジン (77.1nmol/L)、オキシブチニン (76.3nmol/L)、ピレンゼピン (5410nmol/L)、プロピペリン (6140nmol/L)、メトクトラミン (22100nmol/L) の順に小さかった。また、電気刺激 (内因性の ACh を含む) による唾液分泌 (カリウム放出) に対する抑制作用の IC₅₀ 値は、ダリフェナシン (9.66nmol/L)、本薬 (94.5nmol/L)、トルテロジン (252nmol/L)、オキシブチニン (688nmol/L)、ピレンゼピン (7050nmol/L)、メトクトラミン (119000nmol/L)、プロピペリン (238000nmol/L) の順に小さかった。

②ラット唾液分泌に及ぼす影響 (4.2.1.1 #11)

覚醒下のラット（9週齢、Wistar系雄性ラット、n=10）におけるカルバコール（0.1mg/kg）刺激唾液分泌は、本薬（0.3～2.4mg/kg）の経口投与により用量依存的に抑制され、ID₅₀値は1.5mg/kgであったが、律動的膀胱収縮のID₃₀値（0.17mg/kg）の8.8倍であり、膀胱選択性が認められた。また、トルテロジン、オキシブチニン、プロピペリン及びダリフェナシンのID₅₀値はそれぞれ15、4.4、14及び1.2mg/kgであり、トルテロジンでは律動的膀胱収縮のID₃₀値（3.0mg/kg）の5倍であったが、その他の薬剤では同程度であった。

③ラット水迷路に及ぼす影響（4.2.1.1 #12）

臭化水素酸スコポラミン（1回目の試行30分前に連日皮下投与）により空間認知機能の障害が認められたラット（6週齢、Wistar系雄性ラット、n=9）を用いて、学習試行を15～20分おきに1日2回、連続7日間行うモリス水迷路学習試験（被験薬は毎日1回目の試行45分前に経口投与）において、本薬（1及び10mg/kg：律動的膀胱収縮ID₃₀値（0.17mg/kg）のそれぞれ6及び60倍）及びプロピペリン（100mg/kg：律動的膀胱収縮ID₃₀値（15mg/kg）の7倍）は、空間認知機能に影響を及ぼさず、オキシブチニン（100mg/kg：律動的膀胱収縮ID₃₀値（3.2mg/kg）の30倍）は空間認知機能を低下させた。

④ヒト主代謝物の抗コリン作用（4.2.1.1 #13,#14）

ウサギ（15週齢、JW雄性ウサギ、n=6）摘出精管（M1受容体）、モルモット（5～7週齢、Hartley系雄性モルモット、n=6）摘出心房（M2受容体）及び回腸（M3受容体）を用いて、それぞれのアゴニスト（McN-A-343又はACh）による反応に対する拮抗作用を基に、各ムスカリン受容体サブタイプに対するヒト主代謝物（M-2、M-4及びM-9）の親和性を本薬と比較検討した。M-2、M-4及びM-9は、M1、M2及びM3受容体に対するアゴニストの反応に拮抗せず、本薬の申請用量投与時のM-2、M-4及びM-9の血漿中濃度（C_{max}:0.0840、0.448及び0.485ng/mL）の420、710及び1000倍でも抗コリン作用を示さなかった。

(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) 一般薬理試験

①一般症状及び行動に及ぼす影響（4.2.1.3 #33）

本薬の経口投与によりマウス（n=3）では1mg/kg以上で、ラット（n=3）では3mg/kg以上で散瞳が見られた。イヌ（n=3）では0.3mg/kgで散瞳、鼻鏡の乾燥、舌なめずり等の主として抗コリン作用に基づくと考えられる現象が認められ、1mg/kgで散瞳、鼻鏡の乾燥、舌なめずり、よろめき歩行、落ち着きのなさ、口のモグモグ運動、摂食時の嚥下抑制及び嘔吐が観察された。

②中枢神経系に及ぼす影響（4.2.1.3 #33）

本薬の経口投与によりマウス（n=6）では10mg/kg以上で自発運動量（水平運動）の亢進が見られ、30mg/kgでストリキニンによる痙攣の増強が見られたが、チオペンタール睡眠時間、痛覚並びにペンチレンテトラゾール及び電撃痙攣には影響を及ぼさなかった。ラット（n=6）では30mg/kgで体温に影響を及ぼさなかった。また、本薬の静脈内投与によりネコ

(n=4) では 0.1mg/kg で急性自発脳波への影響（皮質及び深部脳波の徐波化並びに海馬律動波の脱同期化）が認められた。さらに、0.03mg/kg でネコ（n=3）の脊髄反射に影響（単シナプス性反射の増強）を及ぼしたが、0.1 及び 0.3mg/kg では影響は見られなかった。

③呼吸・循環器系に及ぼす影響（4.2.1.3 #33,#34）

本薬の静脈内投与により麻酔下イヌ（n=4）において、0.01mg/kg で呼吸流速を 10%程度増加させたが、0.03 及び 0.1mg/kg では呼吸流速、呼吸数及び換気量に影響を及ぼさなかった。血圧、心拍数、心電図及び大腿動脈血流量には影響を及ぼさなかった。

④自律神経系に及ぼす影響（4.2.1.3 #33）

本薬 3mg/kg の経口投与によりラット（n=6）で散瞳が見られた。本薬は 1×10^{-6} mol/L 以上の濃度でモルモット（n=5）摘出気管の筋緊張を低下させ、 1×10^{-9} 及び 1×10^{-8} mol/L では濃度の増加に伴って ACh 刺激収縮を抑制したが、 1×10^{-4} mol/L で摘出気管のヒスタミン刺激収縮に影響を及ぼさず、 1×10^{-4} mol/L でモルモット摘出回腸のヒスタミン刺激収縮及び筋緊張に影響を及ぼさなかった。さらに、本薬は 1×10^{-4} mol/L でウサギ（n=5）摘出大動脈の筋緊張及びノルアドレナリン刺激収縮に影響を及ぼさなかった。また、本薬 0.3mg/kg の静脈内投与はウサギ（n=4）の生体位子宮運動に対して影響を及ぼさなかった。

⑤体性神経系に及ぼす影響（4.2.1.3 #33）

本薬 0.3%以上の濃度の点眼により、モルモット（n=6）角膜反射に抑制が認められた。なお、本作用は類薬でも認められている。

⑥消化器系に及ぼす影響（4.2.1.3 #33）

本薬 3~30mg/kg の経口投与は、マウス（n=6）の腸管内輸送能に影響を及ぼさなかった。本薬 0.003~0.03mg/kg の静脈内投与は、ウサギ（n=6）の小腸運動を抑制しなかったが、0.03mg/kg でウサギの生体位胃運動を抑制した。本薬 1mg/kg 以上の十二指腸内投与は、ラット（n=6）の胃液及び酸分泌を抑制した。

⑦水及び電解質代謝に及ぼす影響（4.2.1.3 #33）

本薬 3~30mg/kg の経口投与は、ラット（n=6）の水及び電解質の尿排泄に影響を及ぼさなかった。

⑧その他の作用（4.2.1.3 #33,#35,#36）

本薬 3~30mg/kg の経口投与は、ラット（n=6）の腎機能（フェノールスルフォフタレイン（PSP）試験）、肝機能（スルフォプロモフタレイン（BSP）試験）及び血液凝固系に影響を及ぼさず、マウス（n=6）の血管透過性に影響を及ぼさなかった。また、本薬は 1×10^{-3} mol/L の濃度まで、ウサギ（n=3）及びヒト全血（*in vitro*, n=3）に溶血作用を示さなかった。

⑨ラットトキシコキネティクス（TK）試験（4.2.1.3 #37）

本薬 1、3、10 及び 30mg/kg をラット（n=5）に経口投与した後の本薬の平均血清中濃度の最大値はそれぞれ 1.72、2.96、42.1 及び 92.2ng/mL で、代謝物 M-2 の平均血清中濃度の最大値はそれぞれ 0.5ng/mL 未満、1.87、20.8 及び 82.7ng/mL であった。

2) 心血管系及び呼吸器系に関する安全性薬理試験

①hERG（human ether-a-go-go-related gene）電流に及ぼす影響（4.2.1.3 #29）

hERG 導入 HEK293 細胞を用いたホールセルクランプ法による検討で、本薬は、 1×10^{-8} 及び 1×10^{-7} mol/L で hERG 電流に対する抑制効果を示さなかったが、 1×10^{-6} mol/L で hERG 電流

を 33.9%抑制した。

②モルモット心筋活動電位持続時間 (APD) に及ぼす影響 (4.2.1.3 #30)

本薬は、 $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L の濃度で、モルモット (n=6) 摘出乳頭筋の静止膜電位、活動電位の最大立ち上がり速度及び振幅に影響を及ぼさなかった。 1×10^{-6} mol/L において、心筋活動電位の 50%が持続する時間 (APD₅₀) 及び心筋活動電位の 90%が持続する時間 (APD₉₀) を 6.8 及び 8.1%延長した。

③テレメトリー心電図及び呼吸数

ア) テレメトリー心電図及び呼吸数 (4.2.1.3 #31)

覚醒イヌ (n=4) に本薬 0.1~3mg/kg を経口投与し、血圧、心拍数、心電図及び呼吸数に及ぼす影響を検討した。本薬は血圧、PR 間隔、QRS 時間及び QTc に影響を及ぼさないと考えられた。本薬 0.3 及び 1mg/kg の投与 1 時間後に心拍数は増加傾向を示し、経時的に減少したが、3mg/kg では投与 1~6 時間後で有意な増加を示した。本薬は、QT 間隔を用量依存的に短縮させ、0.3mg/kg 以上で有意な影響を及ぼしたが、本薬による RR 間隔の短縮に起因する変化であると推察された。本薬 3mg/kg の投与により 4 例中 1 例で呼吸数の増加が認められた。

イ) 血液ガス及び血清中薬物濃度 (4.2.1.3 #32)

覚醒イヌ (n=4) に本薬 0.1~3mg/kg を経口投与し、血液ガスに及ぼす影響を検討し、本薬及び代謝物 M-2 の血清中濃度を測定した。本薬は投与 6 時間後まで覚醒イヌの動脈血中の二酸化炭素分圧、酸素分圧、pH 及び酸素飽和度に影響を及ぼさなかった。本薬 0.1、0.3、1 及び 3mg/kg 投与時の t_{max} はそれぞれ 2.0、1.8、1.8 及び 3.3 時間であり、C_{max} はそれぞれ 3.78、20.2、42.4 及び 89.4ng/mL であった。本薬 0.1、0.3、1 及び 3mg/kg 投与時の代謝物 M-2 の t_{max} はそれぞれ 3.0、3.5、3.5 及び 3.5 時間であり、C_{max} はそれぞれ 3.86、12.8、24.6 及び 39.5ng/mL であった。

(4) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、動物の摘出臓器又はヒトムスカリン受容体発現細胞を用いたムスカリン受容体サブタイプに対する親和性の検討で、類薬 (トルテロジン) では両試験で得られた M1、M2 及び M3 受容体に対する親和性の比が同様であったのに対し、本薬では両試験で M1、M2 及び M3 受容体に対する親和性の比に乖離が認められた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。摘出臓器を用いた試験では McN-A-343 又は ACh (アゴニスト) - 被験物質 (アンタゴニスト) の受容体での結合相互作用を評価しているが、受容体結合試験では [³H]-N-メチルスコポラミン (アンタゴニスト) - 被験物質 (アンタゴニスト) の受容体での結合相互作用を評価しており、評価系に条件的な差異がある。また、受容体結合試験ではムスカリン受容体サブタイプを個別に発現させた細胞を用いているため、単一の受容体の結合を評価できるが、摘出臓器を用いた試験では用いた各臓器に存在するムスカリン受容体サブタイプの作用の総和として評価されているため、必ずしも Ki 値 (受容体結合試験) 及び Kb 値 (摘出臓器を用いた試験) が一致しない場合があり、本薬においても乖

離が認められたものとする。特に、M1 受容体については、本薬で 11 倍、トルテロジンで 3 倍と、トルテロジンに比して本薬では両試験間の乖離が大きいが、M1 受容体の変動については、トルテロジンの受容体結合性の報告 (Life Sci 64:395-401,1999、Eur J Pharmacol 327:195-207,1997、Eur J Pharmacol 452:245-253,2002)) より、M2 及び M3 受容体に比して M1 受容体の Ki 値の変動が大きい可能性が考えられ、その変動が本薬の Ki 値と Kb 値の乖離の一因である可能性も考えられる。また、M1 受容体の評価に用いたウサギ摘出精管には M1 のみならず M2 受容体も存在し、非選択的なアゴニストのカルバコールを用いた場合より、M1 選択的なアゴニストである McN-A-343 を用いた場合のアンタゴニストの pA2 値 (競合的アンタゴニストの結合 (拮抗) の強さの指標) は大きくなり、その差は M1 選択的なアンタゴニストほど大きいことが報告されている (Eur J Pharmacol 232:47-57,1993)。このようなことから、M2 受容体拮抗作用の有無により、ウサギ摘出精管の拮抗作用 (Kb) に差が認められ、M2 受容体拮抗作用を有する化合物では pA2 が小さく (Kb 値は大きく) なる可能性が示唆される。そのため、ウサギ精管を用いた M1 受容体拮抗作用の検討では、トルテロジンの Kb 値が相対的に大きく出ている可能性があり、見かけ上、本薬では Ki 値と Kb 値に大きな乖離が認められたと考える。なお、公表論文上トルテロジンの組み換えヒトムスカリン受容体に対する親和性の比には、M1:M2:M3=0.60:3.6:1、0.88:1.1:1 及び 0.15:1.9:1 等の異なる親和性比の報告もされているが、その理由は不明である (Life Sci 64:395-401,1999、Eur J Pharmacol 327:195-207,1997、Eur J Pharmacol 452:245-253,2002)。

表 ヒトムスカリン受容体結合親和性と摘出臓器拮抗作用比較

薬 剤	ヒトムスカリン受容体 Ki : nmol/L			ウサギ 精管 (M1) Kb : nmol/L	モルモット 心房 (M2) Kb : nmol/L	モルモット 回腸 (M3) Kb : nmol/L
	M1	M2	M3			
本薬	7.55	22.6	1.42	0.699 (11) #	4.47 (5) #	0.536 (3) #
トルテロジン	7.93	7.40	7.93	2.47 (3) #	2.53 (3) #	1.81 (4) #

: () 内は、ヒトムスカリン受容体結合親和性 (Ki) /摘出臓器拮抗作用 (Kb) を示す。

機構は、申請者の説明は概ね妥当と考える。また、両試験ともに、本薬は M2 受容体に比して M1 及び M3 受容体に対する親和性が高いことを示しており、本薬の薬理学的特徴は確認されたと考える。

機構は、ラット摘出膀胱収縮に対する本薬と類薬 (ダリフェナシン等) の作用の比とラット律動的膀胱収縮に対する本薬と類薬の作用の比に相違が見られた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。摘出膀胱のカルバコール刺激収縮は主として平滑筋上の M3 受容体刺激によることから、本薬とダリフェナシン及びトルテロジンの拮抗作用 (ダリフェナシン/本薬 : 1.1、トルテロジン/本薬 : 1.2) の比較では、本薬と類薬で差がなかった。一方、律動的膀胱収縮には、神経終末の ACh 遊離も関与するため、膀胱平滑筋における M3 受容体に加え、神経終末における M1 及び M2 受容体拮抗作用も重要な意義を有すると考えられる。本薬では M3 受容体を介する膀胱平滑筋収縮の抑制作用に M1 受容体拮抗作用が付加的に作用し、M3 受容体選択的な拮抗薬であるダリフェナシン (ダリフェナシン/本薬 : 5.0)

よりも低用量で律動的膀胱収縮を抑制したと推測される。また、トルテロジン（トルテロジン/本薬：18）は膀胱平滑筋における M3 受容体拮抗作用を有するが、膀胱の神経終末の ACh 遊離に対して、M1 受容体拮抗作用による遊離の抑制と M2 受容体拮抗作用による遊離の抑制を低下させる効果とがほぼ同濃度で相殺的に作用し、本薬と比較して、神経終末からの ACh 遊離抑制効果は減弱されたものと推察される。さらに、*in vivo* では、M1、M2 及び M3 受容体の選択性に加え、吸収、代謝及び組織分布等の薬物動態の差異にも影響を受け、総合的に薬効の差となって現れたと考えられる。

機構は、M3 受容体に対する作用がほぼ同程度である本薬及びダリフェナシンの ACh 刺激カリウム放出と電気刺激カリウム放出に対する IC₅₀ 値の比が約 3 倍乖離した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ACh 刺激の系では被験薬の抗コリン作用に基づく抑制作用を反映するが、電気刺激の系では ACh 以外の刺激（アドレナリン、サブスタンス P 及び電気刺激）によるカリウム放出が含まれるため、ACh 刺激と比較して、その抑制にはより高濃度の抗コリン薬が必要とされると考えられる。電気刺激カリウム放出における ACh 以外の刺激に対する本薬の作用の差異については不明であるが、抗コリン作用以外の機序が寄与して、ACh 刺激とは異なる抑制作用強度が見られた可能性がある。

機構は、申請者の回答には推測に基づく部分が多いが、排尿障害に関連する動物モデルで本薬の薬理作用が示されていることも踏まえ、本薬が臨床で有効性を示すことを予測可能な薬理試験成績は得られていると判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

薬物動態の検討には、本薬（非標識体）及び本薬の ¹⁴C 標識体が用いられた。マウス、ラット、ウサギ及びイヌの生体試料中の未変化体及び代謝物は、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）又は高速液体クロマトグラフィ・タンデムマススペクトロメトリ（LC-MS/MS）法により測定された。

<提出された資料の概略>

（1）吸収（4.2.2.2）

本薬の ¹⁴C 標識体をラット（0.5mg/kg）及びイヌ（0.2mg/kg）に単回経口投与した時、血液中放射能濃度はいずれも投与 1～2 時間後に最高薬物濃度到達時間（t_{max}）に達し、ラットでは 6.6 時間の消失半減期（t_{1/2}）で消失し、イヌでは 3 相性の消失が認められ、t_{1/2} はそれぞれ 4.7 時間、15 時間及び 130 時間であった。イヌでは、血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度とほぼ同様に推移した。本薬の ¹⁴C 標識体を非絶食下のラットに単回経口投与（0.5mg/kg）した時、食餌の摂取により C_{max} の低下及び t_{1/2} の延長が認められたが、t_{max} 及び AUC_{0-∞} に変化は認められなかった。本薬の ¹⁴C 標識体をラットの消化管ループ内に投与（0.5mg/kg）した時、放射能の吸収は胃ではほとんど認められなかったが、小腸では部位によらず良好であった。

本薬をラット（雄、0.1～2mg/kg の経口及び 0.01～0.1mg/kg の静脈内）及びイヌ（雄、0.1mg/kg の経口及び静脈内）に単回投与した時、経口投与時の血清中未変化体濃度は 0.17～0.22 時間及び 1.6 時間に t_{max} に達し、0.87～1.1 時間及び 1.4 時間の t_{1/2} で消失した。経口投与時のバ

イオアベイラビリティ (BA) はラットで 2.5~5.6%、イヌで 36.1%であった。ラットにおける未変化体の Cmax 及び AUC_{0-∞}は投与量 (0.1~2mg/kg) に比例して上昇した。本薬を雌雄ラットに単回経口投与 (0.1mg/kg) した時の BA は雄で 4.0%、雌で 16.6%であった。

本薬の ¹⁴C 標識体をラットに 21 日間反復経口投与 (0.5mg/kg) した時、血液中放射能濃度は投与回数に伴い上昇し、16 日目以降ではほぼ一定に推移した。反復投与による Cmax 及び AUC₀₋₂₄の上昇は 1.5 及び 2.3 倍であった。最終投与後 24 時間以降では緩やかな消失 (t_{1/2}: 110 時間) を示した。

(2) 分布 (4.2.2.3)

本薬の ¹⁴C 標識体をラットに単回経口投与 (0.5mg/kg) した時、投与 2 時間後の組織中放射能濃度は、肝臓、腎臓及び膀胱で血漿中濃度の 4.5 倍以上の高い濃度を示したが、脳、精巣、骨、眼球及び下垂体では血漿中濃度の 0.26 倍以下であった。投与 168 時間後の肝臓、肺、気管、腎臓等に放射能は認められたが、投与 2 時間後の放射能濃度の 1.2~27%であった。本薬の ¹⁴C 標識体を有色ラットに単回経口投与した時、投与 2 時間後の組織中放射能濃度は、肝臓、腎臓及び大動脈で血漿中濃度の 2.4 倍以上と高く、眼球、皮膚、脾臓、筋肉及び精巣では血漿中濃度の 0.65 倍以下であった。投与 168 時間後の大動脈、肝臓、気管、肺及び眼球 (メラニン含有組織) 等に放射能は認められたが、投与 2 時間後の放射能濃度の 1.5~33%であった。本薬の ¹⁴C 標識体をラットに単回経口投与した時の全身オートラジオグラムにおいて、投与 2 時間後で放射能はほぼ全身へ分布し、その後漸減した。他の組織と比較して、靭帯、大動脈、気管、肺からの消失は緩やかであり、投与 13 週間後においても放射能が認められ、本薬の代謝中間体であるイミダフェナシン-5-イミダゾロンは、消失の遅い組織中に含まれるエラスチンのアリシン残基に結合して存在している可能性が示唆された。

本薬の ¹⁴C 標識体をラットに 21 日間反復経口投与 (0.5mg/kg) した時、最終投与 2 時間後の組織中放射能濃度は、多くの組織で単回投与時と類似していたが、肺、脾臓、皮膚、甲状腺、気管及び膀胱では単回投与時の 3~5 倍高い濃度が認められ、最終投与 13 週間後の肺、気管、脾臓、皮膚及び膀胱における濃度は、最終投与 2 時間後の濃度の 13~46%であった。¹⁴C 標識体をラットに 21 日間反復経口投与 (5mg/kg) した時、肺、気管及び大動脈では最終投与 13 週間後においても最高濃度の 66~78%の放射能が認められた。

本薬の血漿タンパク結合率 (*in vitro*: 1 及び 10ng/mL) は、ラットで 55.2~58.4%、イヌで 67.2~74.3%であった。本薬の ¹⁴C 標識体の血球移行率 (*in vitro*: 1 及び 10ng/mL) は、ラットで 43.2~45.4%、イヌで 48.2~51.7%であった。

本薬の ¹⁴C 標識体を妊娠 13 及び 18 日目のラットに単回経口投与 (0.5mg/kg) した時、胎児 (全身) 及び胎児の大部分の組織において、放射能濃度は母体血漿より低い値を示し、消失も速やかであった。

本薬の非標識体をラットに単回経口投与 (0.5mg/kg) した時、膀胱組織中未変化体濃度の t_{max} は 1 時間、t_{1/2} は 1.8 時間で血清中濃度よりも緩やかに消失し、膀胱における Cmax 及び AUC₀₋₁₂は、血清中の 10.7 及び 25.4 倍高い値を示した。

(3) 代謝 (4.2.2.4)

生体内での代謝物として、メチルイミダゾール基が酸化及び環開裂を受けた M-1、M-2、M-3、M-4、M-5 及び M-6、並びにフェニル基が水酸化された M-7 及び M-8 があり、経口投与時のラット血漿中には未変化体（試料中放射能の 5.8%）、M-1、M-4、M-8 及び M-11 (A)、尿及び糞中には未変化体（同 5.0 及び 1.9%）、M-1、M-8、M-10、M-11 (A 及び B) 及び未知代謝物が存在した。イヌ血漿中には未変化体（同 34.3%）、M-2、M-4、M-6 及び未知代謝物、尿及び糞中には未変化体（同 22.0 及び 6.6%）、M-2、M-5、M-10 及び未知代謝物が存在した。ラット及びイヌ胆汁中の未変化体は 1.2% 及び検出限界以下で、その他は代謝物であった。

本薬の非標識体をマウスに 30mg/kg（がん原性試験の最低用量）、ラットに 6 及び 30mg/kg 並びにイヌに 1.5mg/kg（いずれも毒性試験において抗コリン作用に起因すると考えられる散瞳等の事象を除いた場合の無毒性量）を単回又は反復経口投与した時、マウス、ラット及びイヌの血清又は血漿中には、ヒト血漿中濃度を上回る濃度の M-2 及び M-4 が存在したが、いずれの種においてもグルクロン酸抱合体 M-9（ヒトにおける主代謝物）の濃度は他の代謝物に比べて低く、マウスでのみヒト血漿中濃度を上回った。

雌雄ラットの肝ミクロソームによる本薬の酸化的代謝速度は、雄が雌の 2.4 倍高い値を示し、肝における代謝活性の差がラットにおける BA の雌雄差の原因の一つと考えられた。

ラットへの本薬の反復経口投与（30mg/kg 及び 180mg/kg、1 日 1 回 14 日間）において、180mg/kg 群で薬物代謝酵素活性の有意な上昇が認められた。

(4) 排泄 (4.2.2.5)

本薬の ^{14}C 標識体をラット (0.5mg/kg) 及びイヌ (0.2mg/kg) に単回経口投与した時、投与後 7 日以内に、ラットでは投与放射能の 18.2% 及び 77.0% が、イヌでは 44.8% 及び 51.6% が尿中及び糞中に排泄された。 ^{14}C 標識体をラットに 21 日間反復経口投与 (0.5mg/kg) した時、投与期間中の尿糞中への排泄率に変化は見られず、最終投与後 7 日目までに総投与量の 102.2% が尿及び糞中に排泄された。

ラットに本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与 (0.5mg/kg) した時、投与放射能の 81.6% が胆汁中に排泄され、その内の 41.1% が消化管から再吸収され、腸肝循環が確認された。

哺乳中のラットに本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与 (0.5mg/kg) した時の乳汁中放射能濃度の対血漿比は、投与後 2~24 時間まで 1.88~3.37 で推移し、Cmax 及び AUC の乳汁/血漿比はそれぞれ 1.26 倍及び 2.03 倍であった。

(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。

<審査の概略>

機構は、本薬の脳への移行及び反復投与時の蓄積性について、類薬と比較検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の脳への分布に関し、 ^{14}C 標識体 0.5mg/kg をラットに単回及び 21 日間反復経口投与した後の脳及び血漿中放射能濃度の測定データがあり、ラットにプロピペリン及びオキシブチニンの ^{14}C 標識体を単回又は 7 日間反復経口投与後の脳及

び血漿中放射能濃度の報告、並びにマウスにトルテロジンの¹⁴C標識体を単回及び7日間反復経口投与後の脳及び血漿中放射能濃度の報告（薬物動態 4:537-551,1989、薬物動態 4:563-579,1989、医薬品研究 15:519-535,1984、Arzneim-Forsch/Drug Res 51:125-133,2001）を参考に比較した。本薬、プロピペリン、オキシブチニン及びトルテロジンの単回投与後の脳/血漿中放射能濃度比はそれぞれ0.11、0.26、0.18及び0.42であり、類薬では本薬と比較して同程度又はそれ以上の値を示した。反復投与後の脳/血漿中放射能濃度比はそれぞれ0.13、0.14、報告なし及び0.67であり、本薬はプロピペリン及びトルテロジンと同様に反復投与による蓄積は認められなかった。本薬の脳移行性は、類薬のプロピペリン、オキシブチニン及びトルテロジンと比較して同程度又はより低い傾向を示し、また、類薬と同様に反復投与により蓄積しないと考えられた。

機構は、以上の回答は了承したが、本薬の認知機能等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る必要があると考える（「4. 臨床に関する資料（ii）有効性及び安全性試験成績の概要（3）安全性」の項参照）。

（iii）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

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。また、ヒトの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）試験における安全性確認を目的として、同動物を用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された。

ラット単回経口投与毒性試験（1000、1500及び2000mg/kg）において、雄では2000mg/kg群（3/6例）のみ、雌では全群（1000mg/kg群で1/6例、1500mg/kg群で2/6例及び2000mg/kg群で3/6例）に死亡例が認められ、雌の最小致死量が求められなかったため、最低用量500mg/kgを追加して再試験が実施された結果、雄では死亡例は認められず、雌では2000mg/kg群（4/6例）のみで死亡例が認められた。死亡動物の一般状態として、1回目は自発運動減少、流涙、振戦、低体温及び下腹部被毛の汚れが、2回目は自発運動減少、振戦、攣縮及び間代性痙攣、低体温及び下腹部被毛の汚れが観察された。発現した所見に基本的な相違はないと考えられ、両試験成績から本薬の概略の致死量は、雄で2000mg/kg、雌で1000mg/kgと推定された。

雄性イヌ単回経口投与毒性試験（125、500及び2000mg/kg）では、2000mg/kg群で死亡例が認められ、概略の致死量は2000mg/kgとされた。一般状態として、各投与群で散瞳、鼻鏡の乾燥、唾液の減少、頻脈、よろめき歩行、運動量の減少、傾眠、嘔吐、耳介の蒼白及び無排便が認められ、500mg/kg以上の群で流涎、呼吸促拍及び振戦が認められた。各投与群で観察期間の初期に体重及び摂餌量が減少し、特に500mg/kg以上の群で顕著であった。血液生化学的検査では500mg/kg群の1/2例でALP活性が上昇した。剖検では、死亡例において肺のうっ血、肝臓の黄色化、心臓の心外膜下の出血、膀胱の拡張及び多量の尿貯留が認められた。

ラット単回静脈内投与毒性試験（0.03、0.1及び0.3mg/kg）では、投与液量5mL/kg、注入速度3mL/minで投与し、高用量はヒトBA試験の約750倍（体重70kg換算）、投与濃度はヒ

ト BA 試験の約 30 倍とした。イヌ単回静脈内投与毒性試験 (0.012、0.04、0.12mg/kg) では、投与液量 2mL/kg、注入速度 8mL/min で投与し、高用量はヒト BA 試験の約 300 倍 (体重 70kg 換算)、投与濃度はヒト BA 試験の約 30 倍とした。いずれにおいても死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学検査、剖検 (器官重量測定を含む) 及び病理組織学的検査においても異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与で実施された。ラット及びイヌで散瞳 (イヌ瞳孔径に対する影響の検索に関する試験参照)、イヌで心拍数の増加、無排便及び唾液の減少が認められたが、これらの所見は本薬の抗コリン作用に起因すると考えられた。

ラット 4 週間反復投与毒性試験 (0.5、5、30 及び 180mg/kg) の 30mg/kg 以上の群では尿中 Na^+ 濃度の低下及び舌下腺の粘液分泌の減少が、180mg/kg 群では、餌の食べこぼし、体重の増加抑制、摂水量の増加、尿量の増加、尿中 K^+ 濃度の低下、血清中性脂肪の低下、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大等が認められた。これらの変化はいずれも 4 週間の休薬により軽減又は回復した。なお、薬物動態試験において肺及び脾臓に本薬の残留性が認められ、イヌ 13 週間反復投与毒性試験において胃の動脈壁中膜の類線維素壊死が見られたことから、血管系への影響を調べるために肺、脾臓、胃及び心臓について弾性線維を染色して鏡検したが、これらの臓器に組織学的変化は認められなかった。30mg/kg 以上の群で舌下腺の粘液分泌の減少が認められたことから、無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。なお、散瞳の有無については観察していない。

ラット 26 週間反復投与毒性試験 (6、30 及び 150mg/kg) では、死亡例が 150mg/kg 群の雌で 1/20 例に見られ、剖検で餌が咽喉頭部に認められたことから餌による気道閉塞が死因と推察された。生存動物の一般状態として、6mg/kg 以上の群の雌雄で散瞳が認められた。餌の食べこぼしが 30mg/kg 群の雌及び 150mg/kg 群の雌雄で認められ、体重の増加抑制が 30mg/kg 群の雄及び 150mg/kg 群の雌雄で認められた。投与初期に 30mg/kg 以上の群の雄で摂餌量の減少が見られ、その後 30mg/kg 群の雌及び 150mg/kg 群の雌雄で餌の食べこぼしによると思われる見かけ上の摂餌量の増加が認められ、摂水量の増加あるいは増加傾向が 150mg/kg 群の雌雄で認められた。眼科学的検査では、瞳孔の対光反射の低下が 150mg/kg 群の雌で認められた。尿検査では、6mg/kg 以上の群の雄で尿量の増加あるいは増加傾向、比重の低下あるいは低下傾向が、雌雄で Na^+ 濃度及び K^+ 濃度の低下あるいは低下傾向が認められた。血液学的検査では、150mg/kg 群の雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、骨髓の赤芽球比の増加並びにリンパ球比の減少が認められた。血液生化学的検査では、150mg/kg 群の雌雄でカルシウムの増加が、雄で総蛋白及びアルブミンの増加が認められた。病理学的検査では、舌下腺の粘液分泌の減少が 6mg/kg 群の雌及び 30mg/kg 以上の群の雌雄で認められたが、いずれもごく軽度な変化であった。肝臓の暗赤色化が 30mg/kg 群の雄及び 150mg/kg 群の雌雄で、小葉明瞭化が 30 及び 150mg/kg 群の雌で見られ、肝臓重量の増加が 30mg/kg 群の雌及び 150mg/kg 群の雌雄で認められた。組織学的には酵素誘導に伴う適応性変化と考えられる小葉中心性の肝細胞肥大が 30mg/kg 以上の群の雌雄で観察され、電顕観察では 150mg/kg 群の雌雄で小葉中心性の肝細胞に滑面小胞体の増生とグリコーゲン顆粒の減少

が認められた。甲状腺では、濾胞上皮細胞の肥大が 30mg/kg 群の雌及び 150mg/kg 群の雌雄で多く認められた。甲状腺の変化はごく軽度であり、肝臓の適応性変化に伴う二次的な変化と考えられた（「(7) その他の試験 2) ラット甲状腺機能に及ぼす影響に関する試験」の項参照）。その他、小葉中心性の肝細胞における褐色色素（リポフスチン）沈着が 150mg/kg 群の雌で認められ、副腎の重量増加及び皮質細胞の微小空胞増加における変化程度の増加が 150mg/kg 群の雌で認められ、腎臓で慢性腎症の病変程度（軽度）の増加が 150mg/kg 群の雄で認められ、肺の重量増加及び褐色色素（リポフスチン-ヘモジデリン）沈着の増加が 150mg/kg 群の雌で認められた。

イヌ 13 週間反復投与毒性試験（10、35 及び 125mg/kg）では、125mg/kg 群の雄 5/6 例及び雌 2/6 例が投与 5~21 日目あるいは 5 週間投与後の回復 3 日目に死亡し、雌 2/6 例をそれぞれ投与 7 日目及び 32 日目に切迫解剖した。これらの死亡・切迫解剖例では、体重減少、摂餌量減少、尿量の増加、尿中電解質の減少、フィブリノーゲン及び血小板数の増加、血糖及びアルブミン比率の減少、総ビリルビンの増加、ALT 及び ALP 活性の上昇、Cl⁻濃度及び A/G 比の低下並びに QTc の延長が認められた。眼科学的検査では、125mg/kg 群の雌 1 例に結膜充血、角膜の混濁及び血管新生が認められたが、これらの変化は抗コリン作用に起因したと考えられる涙液の分泌抑制に関連した変化と考えられた。剖検では黄疸（肝臓、大動脈及び皮下組織の黄色化）と肝臓重量の増加が見られ、組織学的には肺のうっ血水腫、うっ血、胃の動脈壁中膜の類線維素壊死、肝細胞の限局性壊死、胆汁栓、腎臓の尿細管上皮の再生、顆粒円柱形成等が認められた。死因は、肺にうっ血水腫やうっ血が認められていることから、全身状態の悪化に伴う呼吸・循環不全によると考えられた。生存例の所見は、8 週間の休薬後に雌の 1/2 例で軽微な胆汁栓が認められたのみであった。35mg/kg 以下の群では死亡例は見られなかった。一般状態では、10 及び 35mg/kg 群で、散瞳、鼻鏡の乾燥及び唾液の減少が認められた。投与初期には 10mg/kg 以上の群で無排便、よろめき歩行、運動量の減少及び傾眠が散見された。無排便は、イヌ 52 週間反復投与毒性試験では 15mg/kg 群でも認められなかったが、雄性イヌ単回投与毒性試験の各投与群及びイヌ 13 週間反復投与毒性試験の 10mg/kg 以上の群で認められた。抗コリン作用による消化管運動の抑制は類薬で認められており、摂餌量の減少も伴い排便が見られなかったものと考えられた。10 及び 35mg/kg 群では投与初期に摂餌量の減少あるいは減少傾向が見られ、投与期間中に体重の増加抑制傾向が認められた。血液生化学的検査では、CPK 活性の低下が 10 及び 35mg/kg 群で見られたが、毒性学的意義の低い変化であると考えられた。病理学的検査では、肝臓重量の増加が 10mg/kg 群の雌及び 35mg/kg 群の雄で見られ、肝細胞肥大が 35mg/kg 群の雌雄で認められた。顎下腺重量の増加が 10 及び 35mg/kg 群の雌雄で、顎下腺の粘液細胞の肥大が 10mg/kg 群の雄及び 35mg/kg 群の雌雄で、耳下腺の漿液細胞の萎縮が 35mg/kg 群の雄で、舌下腺の粘液細胞の肥大が 10 及び 35mg/kg 群の雌雄で認められた。胃の動脈壁中膜の類線維素壊死が 35mg/kg 群の雄で認められた。副腎では、皮質束状帯の菲薄化が 35mg/kg 群の雌で、皮質細胞の大型空胞が 35mg/kg 群の雌雄で認められた。以上の結果から、無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。

イヌ 52 週間反復投与毒性試験（0.5、1.5、5 及び 15mg/kg）では、一般状態として、各投与群において散瞳、鼻鏡の乾燥及び唾液の減少が認められた。散瞳を認めた個体の中には縮

瞳（主に片眼性）が同時に見られた個体が投与 40～50 日頃より散見され、雌の方が個体数及び頻度ともに多く出現する傾向が認められた。眼科学的検査では、15mg/kg 群の雌雄で眼瞼結膜の充血及び眼球結膜の分泌物増加が、15mg/kg 群の雌で眼球結膜の充血及び角膜の混濁が認められた。これらの変化は抗コリン作用に起因したと考えられる涙液の分泌抑制に関連した変化と考えられ、13 週間の休薬により回復した。尿検査では 5 及び 15mg/kg 群の雌雄で Na^+/K^+ 濃度比の上昇が認められたが、13 週間の休薬により回復傾向を示した。血液学的検査では、5mg/kg 以上の群で APTT の延長あるいは延長傾向が投与 39 あるいは 52 週目に認められたが、13 週間の休薬により回復傾向を示した。心電図検査では、5mg/kg 以上の群の雌雄で投与後（投与約 2 時間後）に心拍数の増加あるいは増加傾向が認められた。QT 間隔の短縮が 5mg/kg 群以上の雌で投与後（投与約 2 時間後）に認められたが、QTc 間隔には 15mg/kg 群においても変化は認められず、13 週間の休薬によりこれらの変化は回復した。心拍数の増加について、安全性薬理試験における本薬の心血管系に対する無影響量は 0.1mg/kg と推定され、その時の C_{max} は、申請用量における C_{max} の 5.8 倍であった。病理学的検査では、腎臓重量の増加が 15mg/kg 群の雌で見られたが、血液生化学的検査、組織学的検査、電顕観察において腎障害を示唆する所見は認められなかった。唾液腺では、耳下腺の漿液分泌の減少が 0.5 及び 5mg/kg 群の雄並びに 15mg/kg 群の雌で、舌下腺の漿液分泌の減少が 5mg/kg 群の雌雄及び 15mg/kg 群の雌で、舌下腺の漿液細胞の萎縮が 15mg/kg 群の雌で、顎下腺の粘液細胞の肥大が 1.5 及び 5mg/kg 群の雄並びに 15mg/kg 群の雌で認められた。副腎では 15mg/kg 群の雌雄で皮質束状帯の菲薄化が、雌で皮質細胞における大型空胞が認められた。これらの変化は 13 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。以上のように、散瞳、縮瞳及び唾液の減少が 0.5mg/kg 以上の群で認められたことから、無毒性量は 0.5mg/kg/日未満と推定された。

反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験成績から求められる安全域について、ラット 26 週間反復投与毒性試験では、散瞳及び舌下腺の粘液分泌の減少を考慮して、無毒性量は 6mg/kg/日未満と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験並びに *in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

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 104 週間がん原性試験（30、100 及び 300mg/kg）では、投与量は 13 週間がん原性予備試験から、雄で肝臓への軽度の臓器毒性が、雌で軽度の体重増加抑制が予想される 300mg/kg を高用量とした。死亡率は、雄では対照群と比して各投与群で高値を示したが、雌では 300mg/kg 群で低値を示した。死因は、雄の投与群では排尿障害による膀胱内の尿の貯留によるものと考えられた。一方、雌雄の対照群及び雌の投与群における死因はほとんどが腫瘍性病変によるものであり、本薬投与との関連は認められなかった。一般状態では、腹部