

被毛の汚れ、生殖器付近の潰瘍及び腹部膨満の発生が投与 52 週頃までの雄の各投与群で観察されたが、これは本薬の抗コリン作用によって膀胱が拡張したことに起因した変化（長期間にわたる尿の滞留に加え、腹部膨満によって飼育ケージ床面の金網に接触した外部生殖器の潰瘍や浮腫が生じた結果、下部尿路の炎症である尿道炎や膀胱炎が上行性感染によって腎臓の炎症を誘発したもの）と考えられた。体重は、対照群と比較して雌雄の各投与群で継続して減少又は減少傾向が認められ、低用量群から摂餌量の増加及び餌の食べこぼしが認められたことから、本薬の抗コリン作用によって唾液分泌の減少や嚥下運動の抑制が起こり、餌の嚥下障害が生じていたことが推察され、摂餌に対する影響によるものと考えられた。なお、投与 78 週以降の雄では対照群と 300mg/kg 群との間で差は認められなかったが、これは抗コリン作用による蓄尿によって体重が増えたことによると考えられた。病理組織学的検査で、肝臓において肝細胞腺腫の増加が 300mg/kg 群の雌雄で認められ、肝細胞癌の増加が雄で認められた。雄の 300mg/kg 群では肝細胞腫瘍の発生時期の早期化が示唆されたが、雄の 300mg/kg 群で排尿障害による膀胱内の尿の貯留によって死亡したと考えられる個体に肝細胞腺腫及び肝細胞癌が多く認められたことから、肝細胞腫瘍の発現の早期化は見かけ上の早期化であると考えられた。

非腫瘍性病変として、前腫瘍性病変と考えられる変異肝細胞巣が 300mg/kg 群の雌雄で認められた。肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大が雄の 30mg/kg 以上の群及び雌の 100mg/kg 以上の群で見られた。雄では肝細胞の核の大小不同、好塩基性変化及びすり硝子様変化が 100mg/kg 以上の群で、肝細胞の空胞変性及び単細胞壊死、クッパー細胞の増殖が 300mg/kg 群で見られた。肝臓病変の二次的な影響を示唆する病変として甲状腺の濾胞拡張と濾胞上皮細胞過形成が雄の 300mg/kg 群で見られた。泌尿器系臓器では膀胱の移行上皮過形成が雄の 30mg/kg 以上の群で、腎臓の移行上皮過形成が雄の 100mg/kg 以上の群で見られ、膀胱では剖検においても内腔拡張が雄の 30mg/kg 以上の群で観察された。腎臓では腎盂拡張、腎盂腎炎、乳頭壊死が雄の 30mg/kg 以上の群で見られ、腎臓の炎症は長期間の尿の滞留によって生じた尿道や膀胱の感染が上行性に波及したものと考えられた。雄の 30mg/kg 以上の群では、金属ケージと外部生殖器との接触によると考えられる変化として、陰茎、泌尿器生殖器出口付近の皮膚及び尾の潰瘍並びに直腸漿膜における炎症細胞浸潤が見られ、これらの炎症性病変に対する反応性病変として骨髄の造血亢進及び脾臓の髓外造血並びにリンパ節の形質細胞増殖が見られた。雄の投与群では下垂体中間部の肥大、副腎皮質の肥大、胸腺萎縮、脾臓の白脾髄萎縮、前立腺及び精囊の萎縮が見られ、膀胱内に貯留した尿の排尿障害や泌尿器系臓器及び皮膚の炎症性病変に起因するストレスによるものと考えられた。以上のように、雌雄マウスの 300mg/kg 群において肝細胞腺腫の増加が認められた。

ラット 104 週間がん原性試験（3、7、15 及び 30mg/kg）の投与量は、13 週間がん原性予備試験（雄 10、30、90 及び 270mg/kg、雌 30、90、270 及び 540mg/kg）において、死亡例が 30mg/kg 群の雌及び 90mg/kg 群以上の雌雄で認められ（咽喉頭部の餌詰まりが原因）、生存例では 30mg/kg 群以上の雌雄で 10%を超える体重増加抑制が見られ、肝細胞の肥大、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大あるいは舌下腺の粘液分泌減少が認められたことから、雌雄ともに 30mg/kg を最高用量とした。死亡率は、投与 78 週において、各投与群（0、3、7、15 及び 30mg/kg）の雄でそれぞれ 4、24、36、30 及び 36%、雌でそれぞれ 0、16、44、38 及び 64%であり、雌の

30mg/kg 群で高い死亡率を示した。投与終了時（投与 104 週）における各投与群の死亡率は、雄でそれぞれ 12、26、42、40 及び 54%、雌でそれぞれ 16、24、48、44 及び 74%であった。7mg/kg 以上の群の死因の多くは本薬投与によると思われる咽喉頭部の餌詰まりによる窒息死と考えられ、投与 59 週で固形飼料から粉末飼料に変えることによってその後の餌詰まりによる窒息死はほとんど発生しなかった。その他の死亡例の死因はほとんどが腫瘍性病変によるものであったが、本薬投与との関連は認められなかった。一般状態では、散瞳が雌雄の各投与群で投与期間中継続して観察された。体重は、雌雄ともに対照群と比較して各投与群で継続して減少又は減少傾向が認められた。病理組織学的検査では、死亡例が多発した 7mg/kg 以上の群を含め、本薬投与群で発生率の増加した腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変で本薬投与群において増加した所見として、小腸（空腸あるいは回腸）におけるパネート細胞の好酸性顆粒の増加が雄の 15mg/kg 以上及び雌の 7mg/kg 以上の群で、パネート細胞の空胞化が雌の 3mg/kg 以上の群で認められたが、その程度は軽度で随伴する炎症性及び変性性病変や増殖性病変も認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。以上から、本薬はラットにおいて発がん性を有しないと判断された。

#### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験及びラット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が実施された。

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、30 及び 180mg/kg）では、親動物の一般状態について、各投与群の雌雄で散瞳が認められた。体重は 180mg/kg 群の雌雄で増加抑制が認められ、摂餌量の増加が 30mg/kg 群の雌及び 180mg/kg 群の雌雄で見られたが、同群では餌の食べこぼしが認められたことから、摂餌量の増加は餌の食べこぼしによる見かけ上の増加と考えられた。器官重量では、180mg/kg 群の雄で肝臓重量の増加が認められたが、この変化は酵素誘導に伴う適応性反応であると考えられた。生殖能及び初期胚発生に対する影響では、本薬投与による影響は認められなかった。以上の結果から、親動物に対する一般毒性学的無毒性量は、雌雄ともに 30mg/kg/日未満、生殖能並びに初期胚発生に対する無毒性量は 180mg/kg/日と判断された。

ラット胚・胎児発生に関する試験（5、20 及び 80mg/kg）では、母動物の一般状態において、各投与群で散瞳が認められた。体重は、80mg/kg 群において投与初期に減少し、その後は増加抑制が認められた。摂餌量の増加が各投与群で見られたが、餌の食べこぼしが 20mg/kg 以上の群で認められたことから、摂餌量の増加は餌の食べこぼしによる見かけ上の増加であると考えられた。生殖能及び胚・胎児への影響では、本薬投与による影響は認められなかった。以上の結果から、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 5mg/kg/日未満、胚・胎児発生に対する無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（1、3 及び 10mg/kg）では、母動物の一般状態において、3mg/kg 以上の群で散瞳が認められた。10mg/kg 群では、投与期間中に体重の増加抑制傾向並びに摂餌量の減少傾向が認められた。生殖能及び胚・胎児に本薬投与による影響は認められなかった。以上の結果から、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/日、胚・胎児

発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日と推定された。

臨床試験においても関連症状が発現している散瞳を除いた場合の無毒性量は 3mg/kg となり、この場合の Cmax 及び AUC<sub>0-24</sub> を申請用量 (0.1mg/body を 1 日 2 回投与) での薬物動態試験における定常状態の Cmax (0.648ng/mL)、AUC<sub>0-24</sub> (5.82ng·h/mL) と比較すると、母動物に対する無毒性量 (3mg/kg) では Cmax (2.09ng/mL) で 3.2 倍、AUC<sub>0-24</sub> (11.2ng·h/mL) で 1.9 倍であり、胚・胎児発生に対する無毒性量 (10mg/kg/日) では Cmax (10.6ng/mL) で 16 倍、AUC<sub>0-24</sub> (33.9ng·h/mL) で 5.8 倍であった。

ラット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 (5、20 及び 80mg/kg) では、母動物の一般状態において、各投与群で散瞳が、20 及び 80mg/kg 群で餌の食べこぼしが認められた。20 及び 80mg/kg 群に妊娠時の体重及び摂餌量の減少が認められ、80mg/kg 群では妊娠時 (ステンレスワイヤー製ケージにて飼育時) に摂餌量の増加が見られたが、餌の食べこぼしによる見かけ上の増加であると考えられた。器官重量では、80mg/kg 群で心臓及び卵巣重量の減少が認められた。分娩異常及び哺育不良は見られず、妊娠期間において生殖能に対する本薬投与の影響は認められなかった。出生児では、20 及び 80mg/kg 群の体重に低値が認められたが、胚では、本薬投与の影響は認められなかった。以上の結果から、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 5mg/kg/日、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育等の生殖能に対する無毒性量は 80mg/kg/日、次世代の発生に対する無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。

## (6) 局所刺激試験

経口剤のため局所刺激性試験は実施していない。

## (7) その他の毒性試験

### 1) 抗原性試験

抗原性試験として、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応、感作動物血清を用いて 4 時間同種受身皮膚アナフィラキシー反応及び間接赤血球凝集反応が実施された結果、いずれも陰性であり、抗原性は認められなかった。

### 2) ラット甲状腺機能に及ぼす影響に関する試験

ラット 26 週間反復投与毒性試験において、肝臓の重量増加及び肝細胞肥大とともに甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められたため、本薬の甲状腺機能への影響が以下の方法で検討された。Wistar 系雌ラットに本薬 180、400mg/kg (陽性対照：フェノバルピタール 100mg/kg) の用量で 4 週間反復投与し、投与 2 及び 4 週目に甲状腺ホルモンのグルクロン酸抱合における律速酵素である肝臓中の T4-UDP-GT 活性、並びに血清中の T-T3、T-T4 及び TSH を測定し、肝臓及び甲状腺について病理学的検査を行った結果、T4 のグルクロン酸抱合に参与している肝臓の T4-UDP-GT の誘導によって T4 代謝が亢進し、甲状腺機能が代償的に亢進することにより、甲状腺濾胞肥大が引き起こされることが示唆された。

### 3) イヌ瞳孔径に対する影響の検索等に関する試験

イヌ 52 週間反復投与毒性試験 (0.5、1.5、5 及び 15mg/kg) では、ほぼ連日にわたる散瞳とともに、0.5mg/kg 群から散発的に縮瞳が認められ、雌で縮瞳の発現頻度が高い傾向が見られたことから、7~8 ヶ月齢の雌イヌに本薬 0.02、0.1 及び 0.5mg/kg を 52 週間反復投与によ

る散瞳及び縮瞳（飼育室照明下における瞳孔径測定）、並びに対光反射に関する試験が実施され、投与終了後に最長 58 日間休薬し、投与期間中に発現した変化の可逆性についても検討された。瞳孔径測定では、0.5mg/kg 群において、瞳孔径の増大又は増大傾向が認められたが、0.1 及び 0.02mg/kg 群では変化は認められなかった。縮瞳は、連日にわたる対光反射の減弱・消失が認められた 0.5mg/kg 群の 1/4 例で、片眼性に 2 回（投与 72 及び 310 日目）認められた。対光反射の観察では、0.5mg/kg 群で、ほぼ連日にわたる対光反射の消失・減弱が認められ、光照射による瞳孔反応はわずかに見られる程度であった。一方、0.1 及び 0.02mg/kg 群では、対光反射の消失はなく、連日にわたる対光反射の減弱の発現もなかった。休薬期間中も 0.5mg/kg 群では対光反射の消失及び減弱が認められたが、その程度は投与期間中よりも軽減し、休薬 50 日目までにすべて回復した。一般状態では、0.1 及び 0.5mg/kg 群で投与期間中、鼻鏡の乾燥及び唾液の減少が見られた。本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量に伴い増加し、投与期間中の曝露量はほぼ一定であった。以上の結果から、散瞳、縮瞳及び対光反射に関する無影響量は 0.1mg/kg/日、唾液の減少に関する無影響量は 0.02mg/kg/日と判断された。

散瞳、縮瞳及び対光反射に関する無影響量（0.1mg/kg/日）における投与 52 週目の  $C_{max}$  は、ヒトに申請用量（0.1mg/body）を投与した時の  $C_{max}$  の 6.7 倍であった。また、イヌの 52 週間投与では発現機序不明の縮瞳も認められたが、持続的な対光反射の減弱及び消失が見られた 0.5mg/kg 群の 1/4 例において片眼性に 2 回認められたのみであり、臨床において縮瞳が突発的に発現する可能性は少ないものと推察された。

#### 4) 代謝物の毒性試験

ヒトにおける主要代謝物のうち、動物の血中において存在割合が低い M-9（グルクロン酸抱合体）について、その毒性を本薬と比較するために、単回静脈内投与毒性試験が実施された。6週齢の Wistar 系ラットに M-9 を 100、200 及び 300mg/kg の用量で、本薬を 50 及び 100mg/kg の用量で単回静脈内投与した後、14 日間観察を行った結果、死亡例はいずれも投与後 4 分以内に認められた。M-9 を投与した雄では 300mg/kg 群で 5/5 例、200mg/kg 群で 1/5 例に、雌では 300mg/kg 群で 5/5 例、200mg/kg 群で 2/5 例に、本薬を投与した雄では 100mg/kg 群で 5/5 例、50mg/kg 群で 1/5 例に、雌では 100mg/kg 群で 5/5 例に死亡例が認められたことから、概略の致死量は M-9 では雌雄ともに 200mg/kg、本薬の雄で 50mg/kg 未満、雌で 100mg/kg と推定された。M-9 の 200mg/kg 以上の群及び本薬の 100mg/kg 群では、強直性痙攣、自発運動の減少、振戦及び呼吸促迫が見られたが、生存例においてはこれらの変化は投与 15 分後には回復した。以上のことから、M-9 は本薬と同様な毒性徴候を示したが、その程度は本薬よりも弱いものと考えられた。

一方、ヒトにおける主要代謝物である M-2 及び M-4 について、薬物動態試験から、ラット及びイヌの反復投与毒性試験の無毒性量（ラット：6mg/kg、イヌ：1.5mg/kg）あるいはマウスのがん原性試験の最低用量（30mg/kg）においても、申請用量投与時のヒト  $AUC_{0-24}$  を上回ることが確認されたことから、マウス、ラット及びイヌの毒性試験において申請用量におけるヒトの曝露を上回る量が曝露されたものと推察された。また、*in vitro* 遺伝毒性試験と同条件のラット肝 S9 の代謝活性化処理により生成する M-2 及び M-4 濃度を測定した結果、復帰突然変異試験における最低濃度（本薬添加濃度：39 $\mu$ g/plate、20 分間 S9 処理）では、M-2 及び M-4 濃度はそれぞれ 27.1ng/mL 及び 10.7ng/mL であり、染色体異常試験における最低濃度

(本薬添加濃度：100µg/mL、6時間S9処理)では、M-2及びM-4濃度はそれぞれ2190ng/mL及び2460ng/mLであり、M-2及びM-4が生成され、曝露が確認されたことから、これらの代謝物の毒性については本薬の毒性試験により評価されていると判断された。

### <審査の概略>

機構は、毒性試験成績について、申請者が毒性所見とせず薬理作用と判断している所見の中に、薬効として期待するものではなく、毒性とみなすことが妥当であるものも散見されることから、本薬における「薬理作用による変化」と「毒性」の捉え方について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の毒性試験において、薬理作用により発現する変化においても本来の目的とする膀胱収縮抑制作用ではなく望ましくない作用に該当し、臨床における副作用に関連する場合は毒性所見として再検討し、下表に反復投与毒性試験における薬理作用に関連する所見を中心に整理した。

所見	薬理作用	毒性学的意義	無毒性量
散瞳	抗コリン作用 (副交感神経刺激による瞳孔括約筋収縮の阻害作用)	<有り> 散瞳を毒性所見と判断した。	ラット：1mg/kg (安全性薬理試験) イヌ：0.1mg/kg (瞳孔径に対する影響の検索)
縮瞳 (イヌ)	発現機序は不明	<有り> 縮瞳を毒性所見と判断した。	イヌ：0.1mg/kg (瞳孔径に対する影響の検索)
鼻鏡の乾燥 (イヌ)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による腺分泌の抑制作用)	毒性学的意義は乏しい。	イヌ：0.5mg/kg 未満 (52週間)
眼球及び眼瞼結膜の充血、眼球結膜の分泌物増加、並びに角膜の混濁 (イヌ)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による涙液分泌の減少)に基づく二次的変化	<有り> 眼球及び眼瞼結膜の充血、眼球結膜の分泌物増加、並びに角膜の混濁を毒性所見と判断した。	イヌ：5mg/kg (52週間)
心拍数の増加 (イヌ)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による心拍減少の阻害作用)	<有り> 心拍数の増加を毒性所見と判断した。	イヌ：1.5mg/kg (52週間)
無排便 (イヌ)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による消化管運動亢進の抑制作用)	<有り> 無排便を毒性所見と判断した。	イヌ：5mg/kg (52週間)
唾液の減少 (イヌ)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による腺分泌の抑制作用)	<有り> 唾液の減少を毒性所見と判断した。	イヌ：0.02mg/kg (瞳孔径に対する影響の検索)
舌下腺の粘液分泌の減少 (ラット)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による腺分泌の抑制作用)	<有り> 舌下腺の粘液分泌の減少を毒性所見と判断した。	ラット：6mg/kg 未満 (26週間)
舌下腺の漿液細胞の萎縮及び耳下腺の漿液分泌の減少 (イヌ)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による腺分泌の抑制作用)	<有り> 舌下腺の漿液細胞の萎縮及び耳下腺の漿液分泌の減少を毒性所見と判断した。	イヌ：5mg/kg (52週間)
舌下腺の漿液分泌の減少 (イヌ)	抗コリン作用 (副交感神経刺激による腺分泌の抑制作用)	<有り> 舌下腺の漿液分泌の減少を毒性所見と判断した。	イヌ：1.5mg/kg (52週間)

機構は、この回答を了承した。

機構は、ラット単回投与毒性試験における1回目（試験番号 T-001\*）及び2回目（試験番号 T-002\*）の概略の致死量が異なる理由並びに概略の致死量の判断根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。雌の死亡状況については、2000mg/kg 群では1回目に3/6例、2回目には4/6例の死亡が見られており、この用量における結果はほぼ同等と思われる。1000mg/kg 群では1回目に1/6例の死亡が見られたのに対し、2回目には死亡は発現しなかったが、雌では1000mg/kg が死亡発現の境界的な用量であることを示唆するもので、1回目と2回目で結果に大きな矛盾があるとは考え難い。一方、雄では2000mg/kg 群で1回目に3/6例の死亡が見られたのに対し、2回目には死亡は発現しなかった。しかし、2回目の試験でも下腹部被毛の汚れや体重の減少が認められたことから、2000mg/kg が死亡発現の境界的な用量である可能性が高いと推察している。以上、雄の2000mg/kgあるいは雌の1000mg/kgの用量はいずれも死亡発現の境界と推察され、それぞれの試験における概略の致死量が異なった理由と考えられる。しかし、その毒性所見は質的に変わるものではなく、2試験の結果から、概略の致死量は雄で2000mg/kg、雌で1000mg/kgと判断した。

機構は、この回答を了承した。

機構は、ラットにおいて4週間反復投与毒性試験で認められず、26週間反復投与毒性試験で認められた所見として、150mg/kg 群の雄で認められた慢性腎症の病変程度（軽度）の増加及び150mg/kg 群の雌で認められた肺の色素沈着の回復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。慢性腎症は6ヵ月齢以上のラットで自然発生する加齢性変化であることが知られており、26週間反復投与毒性試験の対照群にも慢性腎症が認められている。一方、尿検査では口渇に基づく摂水量の増加を反映した結果として尿量増加、尿比重及び尿電解質濃度の低下が見られたが、腎機能の指標であるクレアチニン及び尿素窒素に変化は認められず、高用量群においても腎機能に影響は認められなかった。また、肺において、重量増加及び褐色色素（リポフスチン-ヘモジデリン）沈着の増加が高用量群（150mg/kg）の雌で認められたが、この色素沈着はごく軽度な変化であり、色素沈着増加の原因となるような出血あるいは炎症等の肺の変化は組織学的に認められなかった。肺の色素沈着についても、加齢ラットの肺で認められる変化として知られている。これらの腎臓及び肺の変化は上述のようにラットに特有の変化であり、慢性腎症や肺の色素沈着はイヌの13週間反復投与毒性試験及び52週間反復投与毒性試験では認められず、ラットでの自然発生性の変化が増強されたものと推察された。26週間反復投与毒性試験で認められた変化は、いずれも高用量（150mg/kg）群のみで認められたもので、これらの変化が認められない30mg/kg 群での曝露量は雄の  $AUC_{0-24}$  が  $572\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、雌の  $AUC_{0-24}$  が  $1370\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  で、申請用量での曝露量（ $AUC_{0-24}$  :  $5.82\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ）と比較して十分な安全域（98～240倍）が確保されていることから、これらの所見について回復性の検討はされていないが、4週間反復投与毒性試験では毒性試験法ガイドラインに基づき休業群を設定し、毒性変化の回復性を検討していることから、ヒトでの安全性を評価する上で特段の問題はないと判断した。

機構は、この回答を了承した。

機構は、本薬のヒトにおける発がんの可能性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。マウスがん原性試験において肝細胞腺腫の増加が認められたが、ラットがん原性試験では肝腫瘍が発生しなかった。本薬はラットにおいて、フェ

ノバルピタールと類似した薬物代謝酵素の変動パターンを示すことが確認されているが、フェノバルピタールはげっ歯類において薬物代謝酵素を誘導し、プロモーション作用によって肝細胞腫瘍の発生を増加させることが知られている。ラットで肝腫瘍が発生しなかった原因として、ラットがん原性試験ではマウスがん原性試験に比較して曝露量が低かった(1/10倍)こと、使用したB6C3F<sub>1</sub>系マウスはF344系ラットよりも自然発生性の肝腫瘍の好発系であることに加え、プロモーション作用に起因した肝腫瘍を好発する系であることが考えられた。

ヒトにおける発がんの可能性について、本薬は復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験のいずれも陰性であり、本薬に遺伝毒性はないものと考えられる。また、マウスがん原性試験において肝細胞腺腫の増加が見られなかった100mg/kgに近い用量である13週間がん原性予備試験の80mg/kg群では、投与13週目のAUC<sub>0-24</sub>は雄で1380ng・h/mL、雌で651ng・h/mLであり、申請用量(0.1mg/bodyを1日2回投与)での薬物動態試験における定常状態のAUC<sub>0-24</sub>(5.82ng・h/mL)の110~240倍であったことから、申請用量との間に十分な安全域があることが確認されている。

以上のことから、マウスにおいて300mg/kg群で認められた肝細胞腺腫の増加は、薬物代謝酵素の誘導に伴う肝臓に対するプロモーション作用によって引き起こされたものと考えられるが、申請用量において十分な安全域があることから、ヒトにおいて発がん性を示すことはないものと考えられる。なお、添付文書については、医療関係者への情報提供として「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日薬発第607号)に従い、その他の注意の項に、「マウスに2年間経口投与したがん原性試験(30、100及び300mg/kg)において、雌雄の300mg/kg群で肝細胞腺腫の増加が認められたとの報告がある。また、ラットに2年間経口投与したがん原性試験(3、7、15及び30mg/kg)において、肝細胞腺腫の増加は認められなかったとの報告がある。」と記載する。

機構は、この回答を了承した。

機構は、ラット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出生児の体重低値について、出生児の成長への影響を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。20及び80mg/kg群における出生児では、乳児期及び授乳期に体重の低値が認められた。母動物の体重は、20mg/kg群で妊娠8日及び11~20日に、80mg/kg群で妊娠8~20日に有意な低値が認められている。また、母動物の摂餌量では、20mg/kg群で妊娠19日に、80mg/kg群で妊娠19及び20日に有意な低値が認められている。したがって、20及び80mg/kg群の出生児の低体重は、母動物の妊娠時における摂餌量の減少及び低体重が一要因と考えられる。一方、乳汁中排泄に関する試験において、本薬の胎児あるいは乳汁への移行が確認されており、胎児あるいは出生児の成長に影響があった可能性も否定できない。添付文書では、ラットにおいて胎児及び乳汁中への本薬の移行が認められたことを使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に記載し、注意喚起している。

機構は、ウサギ胚・胎児発生に関する試験における安全域が必ずしも十分とは言えない状況でもあり、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する十分な注意喚起が必要と考えるが、使用上の注意において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい旨、及び授乳婦には投与しないことが望ましい旨、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる旨の注意喚起がなされており、回答を了承した。

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である抗コリン作用に起因するもので、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

##### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 生物薬剤学及び関連する分析法

ヒト血漿中及び尿中の未変化体及び代謝物濃度の測定には、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) 法が用いられた。また、第Ⅰ相試験には旧製剤 (■法による製剤) が、前期第Ⅱ相試験以降には申請製剤 (■法による製剤) が用いられた。

##### 1) 生物学的同等性

旧製剤から申請製剤への処方変更は、「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日医薬審発第487号) に従い、同一含量製剤間の溶出挙動の同等性を確認し、申請製剤 (治験に使用した3製剤: 0.05、0.1 及び 0.25mg 錠) について、「含量が異なる経口固形製剤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日医薬審発第64号) に従い、含量が異なる製剤間の溶出挙動の同等性を確認し、処方変更前後の製剤及び含量違いの製剤は生物学的に同等であると判断された。

##### 2) バイオアベイラビリティ試験

##### ①絶対的バイオアベイラビリティの評価 (ONO-8025POE015/5.3.1.1 #1)

外国人健康成人男性 14 例を対象に、クロスオーバー法により、本薬 0.1mg (申請製剤) を空腹時に単回経口投与及び本薬 0.028mg 溶液を 15 分間静脈内持続投与した。その結果、経口投与時の  $C_{max}$  は  $416 \pm 103 \text{pg/mL}$ 、 $AUC_{0-12}$  は  $2060 \pm 570 \text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{max}$  は 1.0hr、 $t_{1/2}$  は  $3.0 \pm 0.3 \text{hr}$  であり、静脈内投与時の  $C_{max}$  は  $476 \pm 169 \text{pg/mL}$ 、 $AUC_{0-12}$  は  $993 \pm 200 \text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{max}$  は 0.25hr、 $t_{1/2}$  は  $3.2 \pm 0.4 \text{hr}$  であった (PK パラメータについて、 $t_{max}$  は中央値で示し、それ以外は平均値±標準偏差で示す。以下同様)。全身クリアランス ( $CL_T$ ) は  $29.5 \pm 6.3 \text{L/hr}$ 、分布容積 ( $V_d$ ) は  $122 \pm 28 \text{L}$ 、絶対的 BA は  $57.8 \pm 6.3\%$  であった。また、経口及び静脈内投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は  $7.8 \pm 2.3$  及び  $11.9 \pm 4.0\%$  であり、静脈内投与後の腎クリアランス ( $CL_R$ ) は  $3.44 \pm 1.08 \text{L/hr}$  であった。本薬の腎外クリアランスは約  $41 \text{L/hr}$  であり、肝血流量 (約  $97 \text{L/hr}$ ) の約 42% と見積もられた。

##### ②食事の影響試験 (旧製剤) (KRP197-T102/5.3.1.1 #2)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、クロスオーバー法により、本薬 0.1mg (旧製剤) を空腹時及び食後に単回経口投与した。空腹時投与における未変化体の  $C_{max}$  は  $433 \pm 43 \text{pg/mL}$ 、 $AUC_{0-12}$  は  $2040 \pm 440 \text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{max}$  は 1.5hr、食後投与における未変化体の  $C_{max}$  は  $503 \pm 116 \text{pg/mL}$ 、 $AUC_{0-12}$  は  $2290 \pm 620 \text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{max}$  は 2.5hr であった。

##### ③食事の影響試験 (申請製剤) (KRP197-T105/5.3.1.1 #3)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、クロスオーバー法により、本薬 0.1mg (申請製剤) を空腹時及び食後に単回経口投与した。空腹時投与における未変化体の  $C_{max}$  は  $471 \pm 107 \text{pg/mL}$ 、



AUC<sub>0-12</sub>は2230±540pg·hr/mL、t<sub>max</sub>は1.5hr、食後投与における未変化体のC<sub>max</sub>は611±113pg/mL、AUC<sub>0-12</sub>は2690±470pg·hr/mL、t<sub>max</sub>は1.3hrであった。空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、C<sub>max</sub>で1.305(1.186~1.437)、AUC<sub>0-12</sub>で1.220(1.112~1.337)であった。代謝物M-2及びM-9は、未変化体に類似した挙動を示したが、M-4のt<sub>max</sub>は10~11hrで、消失も遅かった。代謝物のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-1</sub>(M-2及びM-9はAUC<sub>0-12</sub>、M-4はAUC<sub>0-24</sub>)は、いずれも空腹時に比べて食後で低値を示した。尿中には未変化体、代謝物M-2、M-3、M-4、M-5及びM-9が認められ、空腹時でそれぞれ7.3、4.4、0.7、2.3、1.9及び10.7%、食後でそれぞれ9.6、4.2、0.7、2.0、1.7及び12.6%が投与後48時間までに排泄された。

## (2) 臨床薬理

### 1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本薬の血漿中タンパク結合率は87.1~88.8%(添加濃度1及び10ng/mL)であり、主な結合タンパクはヒト血清アルブミン(HSA)及び $\alpha_1$ -酸性糖タンパク( $\alpha_1$ -AGP)と考えられた。また、血球移行率は21.3~22.7%(同10及び100ng/mL)であり、血液/血漿中濃度比は0.64~0.65であった。

ヒト肝及び小腸ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、肝における消失速度は小腸より4.6倍大きい値を示し、M-9の生成は肝のみで認められた。ヒトCYP発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験で、本薬の消失はCYP3A4において顕著に認められ、CYP3A4発現系でのみ酸化的代謝物(M-2、M-3、M-4及びM-5)の生成が認められ、本薬の代謝はケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン及びクラリスロマイシン(CYP3A4阻害剤)存在下で阻害された。また、ヒトUGT発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、UGT1A4発現系のみでM-9の生成が認められた。抱合反応は、UGT1A4の基質であるイミプラミンで阻害されなかった。

ヒトCYP分子種の代謝活性に対する未変化体及び代謝物M-2、M-4及びM-9の影響を検討したところ、いずれの分子種に対しても阻害作用が認められる濃度は、申請用量におけるヒト血漿中濃度と比較して10000倍以上高く、本薬が併用薬の代謝に影響を与える可能性は低いものと考えられた。

### 2) 健康被験者を対象とした薬物動態試験

#### ①単回投与試験(KRP197-T101/5.3.3.1 #33)

日本人健康成人男性32例(各用量6例、0.05mgのみ8例、なお、0.05mg投与群の8例のうち2例は予備的に検討したものであり、採血時間が他の被験者と異なるため解析対象から除外し、各用量6例が解析対象)を対象に、本薬0.025、0.05、0.1、0.25及び0.5mg(旧製剤)を空腹時に単回経口投与した。本薬は速やかに吸収され、t<sub>max</sub>は1.5~1.8hrであった。t<sub>1/2</sub>は2.6~3.0hrで、消失も比較的速やかであった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、それぞれ0.025mg:109±28pg/mL及び423±48pg·hr/mL(平均値±標準偏差、以下同様)、0.05mg:180±53pg/mL及び944±262pg·hr/mL、0.1mg:382±106pg/mL及び2010±1050pg·hr/mL、0.25mg:1010±200pg/mL及び4510±1140pg·hr/mL、0.5mg:1940±790pg/mL及び9380±4540pg·hr/mLであり、投与後48時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の5.5~8.6%であった。

### ②反復投与試験 (KRP197-T103/5.3.3.1 #35)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本薬 0.25mg (旧製剤) を 1 日 2 回 5 日間 (5 日目は 1 回) 食後反復投与した。1 例はプロトコール逸脱 (感冒症状) のため、解析対象から除外した。未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  の累積係数はいずれも 1.01 であり、初回及び最終回投与後の  $t_{1/2}$  (2.8 及び 2.7hr) に変動は認められず、未変化体の血漿中濃度は投与 2 日目には定常状態に達しているものと推察された。5 日目投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は 9.1%であった。

### ③高齢者における薬物動態試験 (KRP197-T104/5.3.3.3 #40)

日本人健康高齢者 9 例 (65~75 歳の男性 6 例、女性 3 例) を対象に、本薬 0.1mg (旧製剤) を空腹時単回経口投与した時、 $C_{max}$  は  $445 \pm 136 \text{ pg/mL}$ 、 $t_{max}$  は 1.0hr、 $t_{1/2}$  は  $3.1 \pm 0.4 \text{ hr}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は  $2140 \pm 480 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$  であり、投与後 48 時間までの未変化体の尿中排泄率は 4.9%であった。

### ④マスバランス試験 (175806/5.3.3.1 #36)

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 0.25mg (放射エネルギー 1.7MBq) を空腹時単回経口投与した。総放射能濃度の  $t_{max}$  は 1.5hr で、投与 24 時間後まで速やかに低下した。投与 24 時間以降、血漿中総放射能の消失は緩やかとなり、24~168 時間までの  $t_{1/2}$  は 72hr であった。投与後 192 時間までに投与量の 65.6 及び 29.4%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、合計 95.0%が回収された。代謝物は約 10 種類が同定又は推定され、血漿中主代謝物は、M-2、M-4 及び M-9 であり、その他、M-3、M-10 及び M-11 (A) が存在した。尿中には、主に未変化体、M-2、M-9、M-11 (A 及び B) が排泄された。糞中には、主に M-2、M-10、M-11 (A 及び B) が排泄された。糞中に未変化体は排泄されず、ヒトにおける本薬の消化管からの吸収率はほぼ完全と考えられた。

## 3) 薬物相互作用

### ①イトラコナゾール併用試験 (ONO-8025-09/5.3.3.4 #41)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 0.1mg を単回経口投与し、6 日間の休薬期間後、イトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与し、反復投与開始 8 日目に本薬 0.1mg を経口投与した。12 例中 2 例は有害事象発現により治験を中止し、解析対象は 10 例とした。イトラコナゾール併用投与時と本薬単独投与時の未変化体の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 (併用/単独) は、それぞれ 1.32 (90%信頼区間: 1.12~1.56)、1.78 (1.47~2.16) 及び 1.79 (1.48~2.17) で、イトラコナゾールとの併用投与により本薬の血漿中濃度は上昇した。

### ②ジゴキシン併用試験 (ONO-8025-11/5.3.3.4 #42)

日本人健康成人男性 14 例を対象に、ジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与し、3 日目から 0.125mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与した (第 I 期及び第 II 期)。本薬は第 I 期又は第 II 期のいずれかに 0.1mg の用量で 1 日 2 回 8 日間ジゴキシンと併用投与した。1 例は有害事象のため治験を中止し、1 例は嘔吐を発現したため、解析対象は 12 例とした。本薬併用投与時とジゴキシン単独投与時のジゴキシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比 (併用/単独) は、0.88 (90%信頼区間: 0.74~1.04) 及び 1.00 (0.90~1.10) であった。ジゴキシンの定常状態のトラフ濃度 ( $C_{\min(\text{Day } 4-8)}$ 、 $C_{24(\text{Day } 8)}$ )、尿中排泄量及び腎クリアランス ( $CL_R$ ) の幾

何平均値の比の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判定基準である0.80~1.25の範囲に含まれた。以上のことから、本薬はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

#### 4) 過活動膀胱患者を含む被験者を対象とした母集団薬物動態解析 (ONO-8025-07/5.3.3.5 #43)

長期投与試験における過活動膀胱患者457例(採血点数1221点)に加えて、健康成人を対象とした7試験(KRP197-T101、KRP197-T102、KRP197-T103、KRP197-T104、KRP197-T105、ONO-8025-09及びONO-8025-11)における被験者90例(採血点数1185点)を解析対象とし、母集団薬物動態(PPK)パラメータの共変量として、性別、飲酒歴、喫煙歴、イトラコナゾール併用、食事の有無、患者・健康成人の別、体重、年齢、AST、ALT、総ビリルビン、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、アルブミン、血清クレアチニン及びBUNの17項目を検討した。

PPKモデルには、ラグタイムのある1次吸収を伴う2-コンパートメントモデルを用いた。PPKパラメータの推定値(95%信頼区間)は、クリアランス(CL)が21.2(19.4~23.0)L/hr、中心コンパートメントの分布容積(V<sub>2</sub>)が107(101~113)L、コンパートメント間のクリアランス(Q)が3.53(2.96~4.10)L/hr、末梢コンパートメントの分布容積(V<sub>3</sub>)が43.9(34.8~53.0)L、吸収速度定数(K<sub>a</sub>)が3.07(2.53~3.61)hr<sup>-1</sup>、吸収のラグタイム(ALAG)が0.436(0.423~0.449)hrであった。個体間変動のCV%は、CL( $\omega_{CL}$ )が31.8%、V<sub>2</sub>( $\omega_{V_2}$ )が21.9%、K<sub>a</sub>( $\omega_{K_a}$ )が136%であり、個体内変動のCV%( $\sigma$ )は35.9%であった。本薬の経口投与時のクリアランス(CL<sub>T/F</sub>)に有意な影響を及ぼす共変量は以下のとおりであった。

- ① イトラコナゾール併用の影響：イトラコナゾール併用時に34%低値を示した。
- ② 加齢の影響：加齢に伴い低下した。長期投与試験における年齢の90%信頼区間の上限値(78歳)と下限値(37歳)のCL<sub>T/F</sub>を比較すると、上限値のCL<sub>T/F</sub>は下限値のそれより12%低値を示した。
- ③ 肝機能障害の影響：ALP及びASTの上昇に伴い低下した。長期投与試験における標準的なALP値(220IU/L)と90%信頼区間の上限値(366IU/L)のCL<sub>T/F</sub>を比較すると、上限値におけるCL<sub>T/F</sub>は標準値のそれより9%低値を、標準的なAST値(22IU/L)と90%信頼区間の上限値(37IU/L)のCL<sub>T/F</sub>の比較においても、上限値におけるCL<sub>T/F</sub>は標準値のそれより9%低値を示した。
- ④ 食事の影響：食事により17%低下した。

PPKパラメータを用いて、患者に本薬0.1mgを1日2回投与した時の定常状態における血漿中濃度をシミュレーションした結果、母集団平均の血漿中未変化体濃度は、投与2.0時間後に最高濃度523pg/mL(90%信頼区間:239~782pg/mL)に達し、投与12時間後には117pg/mL(90%信頼区間:49.3~261pg/mL)まで低下した。

ベイズ推定により長期投与試験における患者の曝露量(AUC及びC<sub>max</sub>)を求め、曝露量と有効性評価項目(1週間あたりの合計尿失禁回数、1日あたりの平均排尿回数)の関係を重回帰分析により評価した。また、曝露量と安全性(副作用発現の有無、口渇発現の有無)の関係をロジスティック回帰分析により評価した。その結果、長期投与試験における曝露量と有効性及び安全性との間に有意な関係は認められなかったことから、本薬0.2mg/日の血漿中濃度域において、個体間の曝露量の差が有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと推察された。

本薬の CL を低下させる要因として、CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール併用、年齢、肝機能パラメータが認められたが、患者を対象とした臨床試験（4 試験）において、CYP3A4 阻害剤併用の有無、肝機能障害の有無、年齢区分別による有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、臨床評価上、特記すべき差異は認められなかった。また、最終製剤を用いた薬物動態試験において、空腹時投与に対する食後投与の本薬の Cmax 及び AUC の幾何平均値は、1.31 倍及び 1.22 倍高値を示したが、PPK 解析により求められた代表的な患者での値の 90%信頼区間（49.3~261pg/mL）と比較して十分に小さいこと、及び食後投与で行われた長期投与試験において、曝露量と有効性及び安全性の間に明確な関連性は認められていないこと（上述）から、食事の影響は有効性及び安全性にほとんど影響を与えないと推察された。

以上より、本薬 0.2mg/日の投与量において、薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因は、有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

## <審査の概略>

### (1) 肝及び腎機能障害患者における薬物動態について

肝及び腎機能障害患者は、本薬の薬物動態特性からみて、薬物動態パラメータが標準的な集団と異なる分布を示す可能性のある集団と考えられ、添付文書上、慎重投与とされている。これら集団における薬物動態の検討は、過活動膀胱患者及び健康被験者を対象とした臨床試験の PPK 解析に基づくものであったことから、機構は、評価に用いた PPK 解析について確認するとともに（後述）、肝及び腎機能障害患者における本薬の薬物動態について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

#### ①肝機能障害

臨床試験では、中等度以上の肝機能障害を有する患者は、組み入れから除外されている。長期投与試験における軽度の肝機能障害者 65 例の薬物動態を PPK 解析により評価した。本薬のクリアランスは肝機能パラメータである Al-P 及び AST の上昇に伴って低下した。長期投与試験における標準的な Al-P 値（220IU/L）と 90%信頼区間の上限値（366IU/L）のクリアランスを比較すると、上限値におけるクリアランスは標準値のそれより 9%低値を、標準的な AST 値（22IU/L）と 90%信頼区間の上限値（37IU/L）のクリアランスの比較においても、上限値におけるクリアランスは標準値のそれより 9%低値を示した。

第Ⅲ相比較試験において、本薬の有害事象及び副作用発現率は、肝機能障害者で 91.3%及び 45.7%、肝機能障害のない患者で 69.8%及び 39.6%であり、肝機能障害者の発現率がいずれも高値を示した。プラセボ群においても同様に肝機能障害者の発現率が高値を示した。また、長期投与試験においては、肝機能障害者の副作用発現率が高値を示した。一方、前期第Ⅱ相試験では肝機能障害のない患者の有害事象発現率及び副作用発現率が高値を示し、後期第Ⅱ相試験でも肝機能障害のない患者の副作用発現率が高値を示した。このように、試験によって有害事象及び副作用と肝機能障害の有無との関連に違いが見られた。

第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験について、投与前の個々の臨床検査値（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、Al-P、LDH）の正常・異常による層別を行い、有害事象及び副作用発現率を検討した。AST は第Ⅲ相比較試験で肝機能障害者の副作用発現率が高値を示し、長期

投与試験では肝機能障害のない患者の副作用発現率が高値を示した。ALTは第Ⅲ相比較試験、長期投与試験ともに肝機能障害のない患者の副作用発現率が高値を示した。一方、 $\gamma$ -GTPは第Ⅲ相比較試験、長期投与試験ともに肝機能障害患者の副作用発現率が高値を示しており、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPで異なった傾向が見られた。総ビリルビンは第Ⅲ相比較試験、長期投与試験ともに異常値が少なく、Al-P、LDHは第Ⅲ相比較試験で異常値が少なく比較は行わなかった。長期投与試験のAl-P、LDHはいずれも肝機能障害患者の副作用発現率が高値を示した。

以上、軽度の肝機能障害は本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼさず、また軽度の肝機能障害の有無と有害事象及び副作用の発現率は、個々の肝機能に関する臨床検査毎、及び試験毎にその関係が異なり、一定の傾向は見られなかったため、軽度の肝機能障害の有無による用量調節の設定は行わなかった。

中等度以上の肝機能障害患者への本薬の投与経験はないが、軽度の肝機能障害者でクリアランスの低下が認められていることから、中等度以上ではさらにクリアランスが低下するものと推察している。中等度及び重度の肝機能障害時の薬物代謝酵素量は正常時と比較してそれぞれ45%及び65%低下したとの報告(Eur J Clin Pharmacol 11:295-303,1977)に基づき、本薬の肝固有クリアランスが45%及び65%低下すると仮定し、平均的な血漿中未変化体濃度を算出した結果、反復投与後の定常状態におけるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12</sub>は、肝機能正常時に比べて中等度の肝機能障害時にそれぞれ1.4倍(687pg/mL)及び1.7倍(4380pg·h/mL)に、重度の肝機能障害時にそれぞれ1.8倍(884pg/mL)及び2.5倍(6450pg·h/mL)に上昇すると予測され、重度の肝機能低下時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12</sub>の予測値は、健康成人に0.5mg/日を反復投与した時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12</sub>と同程度であった。なお、後期第Ⅱ相試験では申請用量の2.5倍量である0.5mg/日を101例に投与し、副作用の発現率は0.2mg/日群で37.0%、0.5mg/日群で62.4%であり、0.5mg/日群で発現率が高かったが、発現した副作用は、いずれも投与中止等で対処可能で、重篤な副作用は1例も認められていない。

以上より、本薬は、主に肝臓で代謝され、肝機能障害時に血中濃度が高くなる可能性があるため、肝機能障害のある患者を慎重投与に記載し、注意喚起することとした。

## ②腎機能障害

未変化体の尿中排泄率は10%未満であり、未変化体の薬物動態は腎機能の影響を受けにくいと推察される。PPK解析において、軽度77例及び中等度12例の腎機能障害者の血清クレアチニン及び血中尿素窒素を指標とし、腎機能が未変化体のクリアランスに及ぼす影響を評価したが、有意な影響は認められなかった。第Ⅲ相比較試験において、腎機能障害と有害事象や副作用に関連性は認められず、腎機能障害のグレードに応じて有害事象や副作用の発現頻度が高くなることはなく、プラセボ群においても同様の傾向であり、また、その他の臨床試験でも腎機能障害と有害事象や副作用に関連性は認められなかった。以上より、軽度～中等度の腎機能障害は、本薬の薬物動態にほとんど影響を及ぼさず、また、重度の腎機能障害者において、腎クリアランスが大きく低下した場合でも、血漿中濃度の上昇は1.1倍程度と予想され、重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられる。しかし、重度の腎機能障害者での使用経験はなく、腎機能障害患者では腎排泄が遅延する恐れがあり、注意して投与する必要があると考え、腎機能障害のある患者を慎重投与に記載し、注意喚起することとした。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と判断するが、肝機能障害に関するPPK解析には、中等

度以上の肝機能障害患者のデータは含まれていないことから、本薬を肝機能障害患者に投与した時の安全性等については、製造販売後の調査において、十分検討する必要があると考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (3) 安全性」の項参照）。

## (2) 性別及び年齢の影響について

機構は、本薬の薬物動態に及ぼす性別及び年齢の影響について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

### ①性別の影響について

高齢者における薬物動態試験 (KRP197-T104) での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  (平均値±標準偏差) は、男性で  $399 \pm 134 \text{ ng/mL}$  及び  $1980 \pm 500 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、女性で  $538 \pm 98 \text{ ng/mL}$  及び  $2450 \pm 300 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$  であり、男性に比べ女性でそれぞれ 1.35 倍及び 1.24 倍と高値を示したが、PPK 解析により本薬のクリアランスに及ぼす性別の影響を検討したところ、影響は認められなかったことから、本薬の薬物動態に及ぼす性別の影響は小さいと考えられた。

### ②年齢の影響について

第 I 相単回投与試験 (KRP197-T101) における若年男性 (0.1mg 群、6 例、21~24 歳) と、高齢者における薬物動態試験 (KRP197-T104) における高齢男性 (6 例、66~75 歳) の薬物動態を比較した。若年男性の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、 $382 \pm 106 \text{ ng/mL}$  及び  $2010 \pm 1050 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$  で、高齢男性の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、 $399 \pm 134 \text{ ng/mL}$  及び  $1980 \pm 500 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$  であり、大きな違いは認められなかった。一方、PPK 解析では加齢に伴い本薬のクリアランスは低下し、長期投与試験における年齢の 90% 信頼区間の上限値 (78 歳) と下限値 (37 歳) の  $CL_{T/F}$  を比較すると、上限値における  $CL_{T/F}$  ( $33.9 \text{ L/hr}$ ) は下限値における  $CL_{T/F}$  ( $40.2 \text{ L/hr}$ ) より 12% 低値を示し、 $CL_{T/F}$  に及ぼす年齢の影響が認められたが、その影響の程度は小さかった。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と判断するが、過活動膀胱は高齢者に多い疾患であること、及び高齢者は一般に生理機能が低下していることから、高齢者に対しては慎重に投与すべきと考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (3) 安全性」の項参照）。

## (3) 薬物相互作用について

機構は、臨床での薬物相互作用の検討として、イトラコナゾール及びジゴキシンの併用試験のみ実施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。本薬は経口投与後速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは約 60% と比較的良好で、吸収過程の相互作用を受けにくいと考えられる。吸収後は、主に肝臓の CYP3A4 による代謝を受けるとともに、一部の未変化体は UGT1A4 による抱合反応を受ける。CYP3A4 は薬物代謝に関与する主要な酵素の一つであり多くの薬物相互作用が知られているが、UGT1A4 については薬物相互作用に関する報告はほとんどない。また、未変化体の尿中排泄率は 10% 程度であり、本薬の体内からの消失に占める腎排泄の寄与は小さい。本薬のヒト血漿タンパクとの結合率は 87.1~88.8% と比較的高いが、臨床的に相互作用が懸念されるレベルではない。これらのことから、本薬の相互作用については、CYP3A4 阻害剤併用時の血漿中未変化体濃度の上昇に注意するべきと考えた。そこで、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 相互作用試験において、種々の CYP3A4 阻害剤が本薬の代謝に及ぼ

す影響を評価し、本薬の代謝がイトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン及びクラリスロマイシンで阻害されることを確認した。国内での用法・用量を考慮した場合に最も阻害作用の強力な薬剤はイトラコナゾールであり、イトラコナゾールとの相互作用試験を実施することとした。一方、長期投与試験の PPK 解析において、CYP3A4 阻害剤は特に本薬の薬物動態に対して大きな影響を及ぼさず、過活動膀胱患者を対象とした各試験における CYP3A4 阻害剤併用の有無別の、有害事象及び副作用の程度別の発現率から、CYP3A4 阻害剤併用の有無が本薬の安全性に与える影響は少ないと考えられた。以上より、薬物動態及び安全性の観点から、イトラコナゾールに加えてその他の CYP3A4 阻害剤との相互作用を検討する必要はないと判断した。

本薬の適応疾患である過活動膀胱の罹患率は加齢とともに増加し、本薬の市販後においてジゴキシン及びワルファリンが併用される可能性が高い。これらの薬剤は治療域が狭いため、併用には十分な注意を要し、特にジゴキシンについては、プロパンテリン等の抗コリン薬との併用により腸管運動が抑制され吸収が増大し、血漿中濃度が上昇することが報告されている (Lancet 301:398-400,1973, J Clin Pharmacol 25:360-364,1985)。以上を踏まえ、本薬のジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価する必要があると考え、ジゴキシンとの相互作用試験を実施した。その結果、本薬併用によるジゴキシンの血漿中濃度の上昇は認められず、尿中排泄への影響も認められなかった。ワルファリンについては、併用薬による CYP2C9 の阻害及びタンパク結合の追い出しによる相互作用が報告されているが、本薬は CYP2C9 を阻害せず、本薬のタンパク結合率及び血漿中濃度から考えて、相互作用を検討する必要はないと判断した。

以上より、イトラコナゾールとジゴキシンとの相互作用を臨床試験で確認することにより、本薬の臨床使用における相互作用を評価し、添付文書における適正用量及び注意喚起を設定することは可能であると判断した。

機構は、ヒトにおいて抱合代謝物を生成する経路が関与する薬物相互作用の可能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。ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、本薬のグルクロン酸抱合体 (M-9) の生成が UGT1A4 でのみ認められたが、UGT1A4 については薬物相互作用に関する報告はほとんどなく、UGT1A4 の阻害剤として知られている薬剤も存在しない。UGT1A4 の特異的基質として知られているイミプラミンを用いて、ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 相互作用試験を実施したが、本薬の抱合代謝は、イミプラミン非結合形濃度を臨床最高血漿中濃度の 21 倍に設定した場合においても阻害を受けなかった。また、ヒトマスバランス試験において、M-9 は糞中には排泄されず、尿中に投与放射エネルギーの約 15% に相当する M-9 が排泄され、M-9 の他に本薬のグルクロン酸抱合による代謝物は検出されなかったことから、本薬の消失に占める UGT1A4 の寄与率は約 15% 程度と推定された。仮に本薬の抱合経路が完全に阻害されたとしても、AUC の上昇率は最大で約 1.2 倍と推察され、臨床的に問題となるレベルではないと考えられた。

さらに、機構は、臨床で併用が予想される薬剤との相互作用の可能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。患者を対象とした前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、

第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の4試験の併合において、5%以上の頻度で併用された薬剤は、ロキソプロフェンナトリウム、ベシル酸アムロジピン、PL顆粒、アスピリン、テプレノン、レボフロキサシン、レバミピド、メコバラミン及びセンノシドの9剤であった。PL顆粒及びセンノシドの併用により、本薬0.2mg/日群における副作用発現率が併用無よりも14~15%高値を示したが、プラセボ群における増加と比べてその差は1%未満で、投与期間の延長に伴い発現率が増加あるいは程度が重症化することはなく、本薬とPL顆粒又はセンノシドの併用が安全性に与える影響は少ないと考えられた。他の7剤についても、本薬0.2mg/日群及び0.5mg/日群における有害事象及び副作用の発現率や程度に、併用の有無により大きな差異はなく、投与期間により副作用の発現率が増加あるいは程度が重症化することはない。

本薬の臨床試験において、前立腺肥大症を合併した患者における本薬0.2mg/日と $\alpha_1$ 遮断薬（ナフトピジル、塩酸タムスロシン、塩酸テラゾシン及びウラピジル）の併用例における有害事象発現率は、 $\alpha_1$ 遮断薬の併用無72.6%に対して併用有70.4%、副作用発現率は、 $\alpha_1$ 遮断薬の併用無41.8%に対して併用有33.3%であり、いずれも併用有で併用無よりも高い発現率を示すことはなかった。長期投与試験における0~12週、0~28週及び0~52週の有害事象発現率は、 $\alpha_1$ 遮断薬の併用有でそれぞれ63.2%、84.2%及び100.0%であり、併用無における有害事象発現率それぞれ73.6%、84.7%及び90.0%と比較して0~52週で高い値を示したが、副作用発現率は $\alpha_1$ 遮断薬の併用有で高くなることはなく、投与期間により副作用の発現率が増加することもなかった。また、 $\alpha_1$ 遮断薬の併用有において高度の副作用の発現は認められなかった。以上より、本薬と $\alpha_1$ 遮断薬の併用により临床上問題となる相互作用の生じる可能性は低いと考えられた。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と判断するが、 $\alpha_1$ 遮断薬を併用する場合は、残尿量に注意し、慎重に併用する必要があると考える（「(ii)有効性及び安全性試験成績の概要(3)安全性」の項参照）。

#### (4) PPK解析について

機構は、得られたPPK解析結果の妥当性及び長期投与試験に組み入れられている患者背景等を踏まえた解析対象集団以外への一般化可能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。

##### ①解析結果の妥当性について

血漿中濃度の予測値及びベイズ推定値はいずれも実測値と良好な一致が認められた。また、残差誤差(WRES)の分布は予測値及び投与後の時間に依存せず、ほぼ一定であり、予測誤差に偏りが無いことが示された。さらに、モデルに組み込んだ共変量(年齢、AI-P、AST)の妥当性について評価するため、共変量とクリアランス(ベイズ推定値)の関係を評価した結果、各共変量はクリアランスの変動をほぼ反映していた。なお、食事及びイトラコナゾール併用の影響は、標準的な薬物動態試験法による解析結果と矛盾はなかった。また、ブートストラップ法によるモデルバリデーションの結果より、各パラメータ推定値の平均値と最終モデルでのパラメータ推定値の差は、全パラメータにおいて±20%以内であり、最終モデルの安定性が示唆された。また、PPK解析とモデルに依存しない方法による解析結果(臨床薬



物動態試験 7 試験:KRP197-T101、KRP197-T102、KRP197-T103、KRP197-T104、KRP197-T105、ONO-8025-09 及び ONO-8025-11 試験) より得られた Cmax 及び AUC は、両解析法間でほぼ一致し、モデル誤差は小さいことが示された。以上より、本モデルに基づき得られた解析結果は妥当であると考えられる。

## ②解析結果の一般化可能性について

PPK 解析に中等度以上の肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者は含まれていないため、それら集団への解析結果の妥当性を示すことは困難である。軽度の肝機能障害患者及び軽度～中等度の腎機能障害患者への用量設定に関しては PPK 解析の結果を主要な根拠としているが、中等度以上の肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者への用量設定に関しては、PPK 解析結果は直接の根拠とは成り得ず、文献情報に基づく血漿中濃度の予測、後期第Ⅱ相試験における高用量での安全性データ等を根拠としている。

機構は、PPK 解析に組み入れられた軽度の肝機能障害患者及び軽度～中等度の腎機能障害患者の検討に関しては概ね妥当であり、本解析結果も踏まえ、肝及び腎機能障害のある患者を慎重投与とすることは妥当と考えるが、製造販売後に関連情報の収集は必要と考える。PPK 解析結果に基づく、添付文書上の注意喚起の設定については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 第Ⅰ相試験

##### 1) 絶対的バイオアベイラビリティの評価 (ONO-8025POE015/5.3.1.1 #1 : 20●●年●●月)

海外健康成人男性 (目標症例数 : 14 例) を対象に、本薬を 0.1mg 経口又は 28μg 静脈内投与を行った時の本薬経口剤の絶対的バイオアベイラビリティ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。休薬期間は 1 週間とされた (薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照)。

総投与症例数は 14 例で、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は経口投与時 5 例、静脈内投与時 6 例に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、因果関係の否定されなかった有害事象は、経口投与時の不整脈、疲労、頭痛の各 1 例、静脈内投与時のカニューレ挿入部位反応、不整脈、尿量増加、浮動性めまい、皮膚疼痛の各 1 例であった。心電図異常として、24 歳の男性に軽度の不整脈 (持続性心室補充調律) が経口投与開始 1 時間後及び静脈内投与開始 2 時間後に発現し、いずれも発現 2 時間後に無処置にて消失した。治験薬との因果関係は「多分関連あり」とされた。

##### 2) 食事の影響試験 : 旧製剤 (KRP197-T102/5.3.1.1 #2 : 19●●年●●月～19●●年●●月)

健康成人男性 (目標症例数 : 6 例) を対象に、朝空腹時又は朝食摂取 30 分後に本薬 0.1mg (旧製剤) を単回経口投与し、安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するための非盲検クロスオーバー試験が実施された。休薬期間は 2 週間とされた。

総投与症例数は 6 例で、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は認められなかった。

##### 3) 食事の影響試験 : 申請製剤 (KRP197-T105/5.3.1.1 #3 : 20●●年●●月～20●●年●●月)

健康成人男性 (目標症例数 : 12 例) を対象に、朝空腹時又は朝食摂取 30 分後に本薬 0.1mg