

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ベタニス錠25mg、同錠50mg

〔一 般 名〕 ミラベグロン

〔申 請 者〕 アステラス製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成22年6月18日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

なお、審査報告書の以下の部分の記載について訂正を行う。

・2 頁 23 行目、 94 頁 25 行目及び 106 頁 18～19 行目 「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁」を「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」に訂正する。（下線部変更）

この訂正による審査結果の変更はない。

審査報告書

平成 23 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

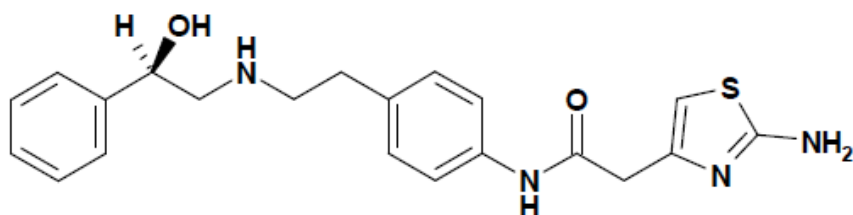
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ベタニス錠 25mg、同錠 50mg
[一 般 名] ミラベグロン
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 18 日
[剤形・含量] 1 錠中にミラベグロンを 25mg 又は 50mg 含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]

構造式：



分子式： C₂₁H₂₄N₄O₂S
分子量： 396.51
化学名：
（日本名） 2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-N-[4-(2-{{(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル}アミノ}エチル)フェニル]アセトアミド
（英名） 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-(2-{{(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl}amino}ethyl)phenyl]acetamide
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 5 月 12 日

[販 売 名] ベタニス錠 25mg、同錠 50mg
[一 般 名] ミラベグロン
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の過活動膀胱に対する有効性は示されたと考える。また、認められたベネフィットを踏まえると、適正使用上の適切な注意喚起の下であれば、安全性は許容可能と判断する。ただし、非臨床試験及び臨床薬理試験では心血管系へのリスク、眼に対する影響、生殖器に対する影響等が認められていることは軽視できず、本剤が投与される患者の安全を確保するための注意喚起、情報提供等の方策をとる必要がある。また、本剤は新規作用機序を有しており、臨床現場において既承認の過活動膀胱治療薬である抗コリン薬と本薬の併用が臨床現場で望まれる可能性があること等を踏まえ、両薬剤を併用した時の有効性及び安全性については、新たに製造販売後臨床試験を実施して検討する必要があると考える。また、QT 延長や Torsades de Pointes (TdP) に関連する有害事象の発現状況、緑内障の発現状況、過活動膀胱を併発している前立腺肥大症患者における α_1 受容体遮断薬と本薬の併用時の安全性、糖代謝に及ぼす影響等の情報については、製造販売後調査において収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 23 年 2 月 25 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ベタニス錠 25mg、同錠 50mg
〔一 般 名〕	ミラベグロン
〔申 請 者 名〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 6 月 18 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にミラベグロンを 25mg 又は 50mg 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意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 100mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

ミラベグロン（以下、「本薬」）は、アステラス製薬株式会社が創製した、選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬である。下部尿路と呼ばれる膀胱から外尿道口に至る経路の機能である蓄尿及び排尿は、主に交感神経、副交感神経及び体性神経の3つの神経系により調節されている。生成された尿を膀胱内に溜める蓄尿期では、膀胱における神経支配は交感神経優位となり、下腹神経終末により放出されるノルアドレナリンが膀胱平滑筋に存在する β アドレナリン受容体を刺激することで膀胱を弛緩させる（*Urology* 59(Suppl1): 25-9, 2002、*Acta Pharmacol Toxicol* 40: 14-21, 1977）。現在では、交感神経の活性化を介したヒト膀胱平滑筋の弛緩反応には、主に β_3 アドレナリン受容体が関与していると考えられている（*Urology* 59(Suppl1): 25-9, 2002、*Br J Pharmacol* 124: 593-9, 1998、*J Pharmacol Exp Ther* 288: 1367-73, 1999）。本薬は、 β_3 アドレナリン受容体を介した膀胱平滑筋の弛緩作用によって頻尿、尿意切迫感及び切迫性尿失禁等の過活動膀胱（以下、「OAB」）症状を改善すると考えられる。

今般、本邦において、国内臨床試験成績に基づき、OAB に対する効能取得を目的とした製造販売承認申請がなされた。本薬は、2011 年 2 月現在、日本を含むいずれの国及び地域でも承認されていない。海外においては、米国、欧州諸国（イギリス、ドイツ、フランス等）第Ⅲ相試験及び長期投与試験が終了し、アジア諸国（韓国、中国、台湾等）においては第Ⅲ相試験が実施中である。なお、海外長期投与試験において緑内障の発症が認められたことにより、米国医薬食品庁（Food and Drug Administration、以下、「FDA」）に要求された眼圧に対する影響を検討する臨床試験が米国において実施中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

ながら攪拌した後、析出した結晶をろ過し、
を得る。

Step3（反応、精製工程）

Step2 で得た を
に懸濁し、
を加え下で攪拌する。反応混合液をろ過した後減圧濃縮する。
濃縮残渣に^{*}、^{*}を加えて攪拌した後、析出した結晶をろ過し、
（以下、「^{*}」）を得る。

なお、Step3 において、^{*}の管理項目 類縁物質 1* 又
は 類縁物質 2* が管理値を逸脱した場合に再処
理（^{*}、^{*}及び^{*}）が実施される。

Step4（反応工程）

Step3 で得た と を
に加え、
及び を加えて ℃を超えないように
して攪拌して 時間以上反応させる。反応混合物を
及び で処理後、
及び
を加え、結晶をろ過し、本薬の粗結晶を得る。

Step5（精製工程）

Step4 で得た本薬の粗結晶に
及び を加え、加熱し溶解する。溶液をろ過後、
及び を加える。加熱した を加え、冷却を行い晶析を開始する。
を加え、一旦冷却攪拌した後、
℃を超えないように再度加熱する。冷却しながら攪拌して析出した本薬の結晶をろ過し、原薬とする。

Step6（包装・表示・保管工程、試験）

Step5 で得た原薬を二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰めて、保管する。

原薬の製造工程のリスクアセスメント及びリスクコントロールの結果、Step
及びStep が重要工程と設定され、Step
における の
及び、並びにStep
における が重要工程パラメータとして設定された。また、Step
で単離される が重要中間体とされ、管理項目及び管理値が設定された。

3) 原薬の管理

原薬の規格（試験方法）として、性状（外観）、確認試験（UV 及び IR）、純度試験（重金属（呈色試験）、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、水分（電量滴定法）、強熱残分（強熱残分試験法）、微生物限度（微生物限度試験法）及び含量（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用い、以下の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、二重のポリエチレン袋/ファイバードラム、24 ヶ月）
- ②加速試験（40℃/75%RH、二重のポリエチレン袋/ファイバードラム、6 ヶ月）
- ③苛酷試験－温度に対する安定性（ $\blacksquare$ ℃、ガラス瓶（ $\blacksquare$ ）、3 ヶ月）
- ④苛酷試験－温度及び湿度に対する安定性（ $\blacksquare$ ℃/ $\blacksquare$ %RH、ガラス瓶（ $\blacksquare$ ）、3 ヶ月）
- ⑤苛酷試験－光に対する安定性（D₆₅光源、総照度 $\blacksquare$ lx・h、総近紫外放射エネルギー $\blacksquare$ W・h/m²、シャーレ、2 ヶ月）

長期保存試験（①）は開始時、3、6、9、12、18 及び 24 ヶ月保存時において、性状、IR、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、類縁物質、水分、 $\blacksquare$ 及び含量が測定され、開始時、12 及び 24 ヶ月保存時に微生物限度が測定された。加速試験（②）は開始時、3 及び 6 ヶ月保存時において、性状、IR、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、類縁物質、水分、 $\blacksquare$ 及び含量、苛酷試験（③及び④）は開始時、1 及び 3 ヶ月保存時において、苛酷試験（⑤）は開始時、1 及び 2 ヶ月保存時において、性状、IR、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、類縁物質、水分及び含量が測定された。

長期保存試験（①）、加速試験（②）、苛酷試験（③及び④）において、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（⑤）において、 $\blacksquare$ に変化が認められたが、 $\blacksquare$ を除く測定項目では経時的な変化は認められなかった。

以上より、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付、医薬審発第 0603004 号）に基づき、室温で保管するときの原薬のリテスト期間は 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は $\blacksquare$ ヶ月まで継続して実施する予定である。

（2）標準品又は標準物質

標準物質の規格（試験方法）として、性状（外観）、確認試験（UV、IR 及び ¹H-NMR）、純度試験（類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC））、水分（電量滴定法）、強熱残分（強熱残分試験法）及び含量（マスバランス法）が設定されている。

（3）製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、原薬、 $\blacksquare$ （ポリエチレンオキシド（以下、PEO類1*））、マクロゴール $\blacksquare$ （以下、「PEG」））、 $\blacksquare$ （ヒドロキシプロピルセルロース）、 $\blacksquare$ （ジブチルヒドロキシトルエン（以下、「BHT」））、 $\blacksquare$ （ステアリン酸マグネシウム）及び $\blacksquare$ （25mg 錠： $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ （ヒプロメロース、PEG、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄の $\blacksquare$ ）、50mg 錠： $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ （ヒプロメロース、PEG 及び黄色三二酸化鉄の $\blacksquare$ ））からなる、褐色だ円形（25mg 錠）又は黄色だ円形（50mg 錠）のフィルムコーティング錠である。

2) 製剤設計

本剤は徐放性製剤であり、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ が本剤の $\blacksquare$ である。本剤の $\blacksquare$ は $\blacksquare$ の $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ が $\blacksquare$ 場合、並びに $\blacksquare$ の $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ が $\blacksquare$ 場合に $\blacksquare$ する。 $\blacksquare$ は $\blacksquare$ ため、 $\blacksquare$ として $\blacksquare$ を配合し、 $\blacksquare$ ことで $\blacksquare$ の $\blacksquare$ した。また、 $\blacksquare$ が保存中の $\blacksquare$ に影響を与えることから、プレススルー包装（以下、「PTP」）/ピロー包装又はボトルに乾燥剤を入れた包装とすることで有効期間

中の[]の[]を[]し、[]の安定性が確保可能な設計とした。

3) 製造方法

製剤は以下の6工程により製造される。

第一工程 ([]工程)

原薬、[]、[] 及び [] を [] し、 [] にて [] [] に入れ、 [] を [] し、 []、 [] にて [] に入れて [] とする。

第二工程 ([]工程)

[] の [] の [] を、 [] にて [] [] と [] し、これを [] [] に [] する。この [] を [] と [] した後、 [] に [] し、 [] を得る。

第三工程 ([]工程)

[] で得た [] を、 [] にて [] を得る。

第四工程 ([]工程)

[] で [] した [] を [] に入れ、 [] と [] [] ([] []) 又は [] [] ([] []) をそれぞれ入れ、 [] した [] で [] し、 [] を得る。

第五工程 ([]工程)

第一法 (PTP/ピロー包装 (乾燥剤入り)) : PTP 包装機にて、 [] にフィルムコーティング品を充てんし、 [] を []、 [] し、PTP シートとする。PTP シートを乾燥剤とともに [] 袋に入れ [] し、ピロー包装する。

第二法 (ボトル (乾燥剤入り)) : [] ボトルにフィルムコーティング品を充てんし、乾燥剤付きの [] キャップを施栓する。

第六工程 (包装、表示、保管、試験工程)

PTP/ピロー (乾燥剤入り) 包装品及びボトル (乾燥剤入り) 包装品の包装、表示及び保管を行う。

製剤の製造工程及び各製造工程における [] に関するリスクアセスメントの結果から、製品特性に影響を及ぼす可能性があると判断された [] が抽出され、製造工程を最適化するための検討が実施された。その結果、 [] が [] すると [] が [] が確認されたことから、第 [] 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値を設定し、 [] の [] を管理することとされた。

4) 製剤の管理

製剤の規格 (試験方法) として、性状 (外観)、確認試験 (UV)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、

含量均一性試験（UV）、溶出性（HPLC）、水分（容量滴定法）及び含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用い、以下の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25±2℃/60±5%RH、PTP/ピロー（乾燥剤入り）、24 ヶ月）
- ②長期保存試験（25±2℃/60±5%RH、ボトル（乾燥剤入り）、24 ヶ月）
- ③加速試験（40±2℃/75±5%RH、PTP/ピロー（乾燥剤入り）、6 ヶ月）
- ④加速試験（40±2℃/75±5%RH、ボトル（乾燥剤入り）、6 ヶ月）
- ⑤苛酷試験－温度に対する安定性（ $\blacksquare$ ℃、PTP/ピロー（乾燥剤入り）、3 ヶ月）
- ⑥苛酷試験－湿度に対する安定性（ $\blacksquare$ ± $\blacksquare$ ℃/ $\blacksquare$ ± $\blacksquare$ %RH、ボトル（ $\blacksquare$ ）、3 ヶ月）
- ⑦苛酷試験－温度及び湿度に対する安定性（ $\blacksquare$ ± $\blacksquare$ ℃/ $\blacksquare$ ± $\blacksquare$ %RH、ボトル（ $\blacksquare$ ）、3 ヶ月）
- ⑧苛酷試験－光に対する安定性（D₆₅ 光源、総照度： $\blacksquare$ lx・h（25mg 錠）、 $\blacksquare$ lx・h（50mg 錠）、総近紫外放射エネルギー： $\blacksquare$ W・h/m²（25mg 錠）、 $\blacksquare$ W・h/m²（50mg 錠）、シャーレ（対照はシャーレ/アルミニウム箔遮光）、50 日間）

長期保存試験（①及び②）は開始時、3、6、9、12、18 及び 24 ヶ月保存時において、性状、類縁物質、BHT、溶出性、硬度、水分及び含量が測定され、開始時、12、18 及び 24 ヶ月保存時において、微生物限度が測定された。加速試験（③及び④）は開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、苛酷試験（⑤、⑥及び⑦）は開始時、1 及び 3 ヶ月保存時、苛酷試験（⑧）は開始時、25 及び 50 日間保存時において、性状、類縁物質、BHT、溶出性、硬度、水分及び含量が測定された。

長期保存試験（①）において、全ての測定項目で経時的な変化は認められなかった。長期保存試験（②）において、BHT 量の低下及び水分の増加が認められた。加速試験（③）において、類縁物質の増加が認められ、加速試験（④）において、 $\blacksquare$ の低下、並びに類縁物質、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ の増加が認められた。苛酷試験（⑤）において、類縁物質及び $\blacksquare$ の増加が認められ、苛酷試験（⑥及び⑦）において、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ の低下、並びに $\blacksquare$ 、類縁物質及び $\blacksquare$ の増加が認められた。また、苛酷試験（⑧）において、 $\blacksquare$ の増加が認められた。②～⑧の安定性試験において、上記に記載した以外の測定項目については、変化は認められなかった。

以上より、長期保存試験（24 ヶ月）及び加速試験において認められた経時的な変化は規格の範囲内での変化であったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付、医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP/ピロー（乾燥剤入り）包装及びボトル（乾燥剤入り）包装で室温保存するときの本剤の有効期間は 36 ヶ月と設定された。なお、継続中の長期保存試験において、36 ヶ月の試験成績が得られ次第結果を評価し、必要に応じて有効期間の見直しを行う予定である。

<審査の概略>

(1) 製剤の有効期間の設定について

機構は、ボトル（乾燥材入り）包装品の長期保存試験において、水分の測定値が経時的に増加し、24 ヶ月時点における水分の測定値は、規格値 $\blacksquare$ % 以下に対して 25mg 錠で $\blacksquare$ %, 50mg 錠で $\blacksquare$ % であることから、本剤の有効期間を申請者の提案する 36 ヶ月と設定した場合に、水分の測定値が規格上限値（ $\blacksquare$ %）を超えることはないか、統計解析結果を示して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。24 ヶ月までのボトル（乾燥材入り）包装品（3 ロット）の長期保

存試験の結果を用いて回帰分析を行い、25mg錠及び50mg錠の36ヵ月時点での水分値を推定した。その結果、36ヵ月時点における水分の推定値（片側95%信頼区間の上限値）は25mg錠で3ロット一括評価での算出値が■■■■%（■■■■%）、50mg錠で3ロットの最小値～最大値が■■■■～■■■■%（■■■■～■■■■%）であり、36ヵ月の有効期間において、ボトル（乾燥材入り）包装品の水分値は規格上限値を超えることはないとする。

機構は、回帰分析結果における、母平均の片側95%信頼区間の上限値が水分値の規格上限値の範囲内であったことから、推定される36ヵ月時点での水分値は規格に適合するとの申請者の説明は妥当であり、本剤の有効期間を36ヵ月とすることに現時点において問題はないとする。

(2) 新添加物について

本薬の■■■■のために添加物（■■■■）として配合されたPEO類1* について、本邦において医薬品添加物としての使用実績を有する■■■■ PEO類はあるものの、PEO類1* は使用前例がなく新添加物に該当することから、本申請にあたり、当該新添加物の品質、安全性等に関する資料が併せて提出された。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

PEO類1* の規格及び試験方法については、日本薬局方を参考として設定されており、機構は、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。また、安定性について、機構は、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

提出された資料から、機構は、本剤の臨床推奨用量及び使用方法においてPEO類1* に起因する安全性上の問題が生じる可能性は極めて低いものと判断し、本剤におけるPEO類1* の使用に特段の問題はないものと判断した。

以上、提出された資料に基づき原薬及び製剤の品質について審査を行った結果、特段の問題はみられないと判断した。

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) β アドレナリン受容体に対する刺激作用及び特異性

① β アドレナリン受容体に対する刺激作用

ヒト及び各種動物の β アドレナリン受容体の各サブタイプ（ β_1 、 β_2 及び β_3 ）を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、「CHO 細胞」）を用い、細胞内 cAMP 濃度を指標に本薬及び非選択的 β アドレナリン受容体作動薬であるイソプロテレノールの各 β アドレナリン受容体サブタイプに対する刺激作用が検討された。

i) ヒト β アドレナリン受容体発現細胞（添付資料 4.2.1.1-1）

ヒト β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、本薬（0.01~10,000nM）は濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させた。完全活性薬であるイソプロテレノールによる最大反応を 100%としたときの本薬の

50%反応濃度（以下、「EC₅₀ 値」）は 1.5nM であり、イソプロテレノールの最大反応を 1 としたときの本薬の最大反応の相対値（以下、「固有活性」）は 0.8 であった。一方、ヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体発現細胞における本薬の固有活性はそれぞれ 0.1 及び 0.2 であり、いずれにおいても検討した濃度の範囲（0.01～10,000nM）では EC₅₀ 値に達しなかった。また、イソプロテレノール（0.01～10,000nM）は、ヒト β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、いずれも濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値はそれぞれ 34、21 及び 49nM であった。

ii) ラット β アドレナリン受容体発現細胞（添付資料 4.2.1.1-2）

ラット β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、本薬（1～10,000nM）は濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値及び固有活性は、それぞれ 19nM 及び 1.0 であった。ラット β_1 アドレナリン受容体発現細胞においても、本薬（1～10,000nM）は濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その固有活性及び EC₅₀ 値は、それぞれ 0.6 及び 610nM であった。一方、ラット β_2 アドレナリン受容体発現細胞における本薬の固有活性は 0.1 であり、検討した濃度の範囲（1～10,000nM）では EC₅₀ 値に達しなかった。また、イソプロテレノール（1～10,000nM）は、ラット β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、いずれも濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値はそれぞれ 31、110 及び 60nM であった。

iii) イヌ β アドレナリン受容体発現細胞（添付資料 4.2.1.1-3）

イヌ β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、本薬（0.01～10,000nM）は濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値及び固有活性は、それぞれ 7.9nM 及び 0.8 であった。一方、イヌ β_1 及び β_2 アドレナリン受容体発現細胞における本薬の固有活性はそれぞれ 0.3 及び 0.1 であり、検討した濃度の範囲（0.01～10,000nM）では EC₅₀ 値に達しなかった。また、イソプロテレノール（0.01～10,000nM）は、イヌ β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、いずれも濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値はそれぞれ 80、39 及び 180nM であった。

iv) カニクイザル β アドレナリン受容体発現細胞（添付資料 4.2.1.1-4）

カニクイザル β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、本薬（1～10,000nM）は濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値及び固有活性は、それぞれ 32nM 及び 0.8 であった。一方、カニクイザル β_1 及び β_2 アドレナリン受容体発現細胞における本薬の固有活性はそれぞれ 0.2 及び 0.1 であり、検討した濃度の範囲（1～10,000nM）では EC₅₀ 値に達しなかった。また、イソプロテレノール（1～10,000nM）は、カニクイザル β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、いずれも濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値はそれぞれ 84、77 及び 170nM であった。

②ヒト β アドレナリン受容体に対する親和性（添付資料 4.2.1.1-5（参考資料））

ヒト β アドレナリン受容体の各サブタイプ（ β_1 、 β_2 及び β_3 ）を発現させた細胞の膜画分及び各サブタイプの放射性同位体リガンドを用いた受容体結合試験において、各サブタイプに対する本薬の親和性を検討した。その結果、本薬（ β_1 、 β_2 及び β_3 の実験系において、それぞれ 300～100,000nM、100～30,000nM 及び 3～30,000nM）は各サブタイプの放射性同位体リガンド結合を阻害し、本薬のヒト β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体に対する親和性を表す解離定数（以下、「K_i 値」）はそれぞれ 4,200、1,300 及び 40nM であり、本薬の β_3 アドレナリン受容体に対する親和性は他のサブタイプに比較し高かった。

③各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性並びに酵素活性に対する作用（添付資料 4.2.1.1-6～7）

本薬 10 μ M を用いて、各種受容体（アデノシン、アドレナリン、アンギオテンシン、ブラジキニン、コレスistトキニン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子、ドパミン、エストロゲン、エンドセリン、GABA、グルタミン酸、グリシン、ヒスタミン、ロイコトリエン、メラトニン、ムスカリン、ニューロキニン、ニコチン、オピオイド、オキシトシン、血小板活性化因子、セロトニン、シグマ、テストステロン、バソプレシン及び血管作動性小腸ペプチド）、イオンチャネル（Ca²⁺、K⁺及びNa⁺）及びトランスポーター（ドパミン、ノルエピネフリン及びセロトニン）に対する親和性（計 56 種類）並びに酵素活性（アセチルコリンエステラーゼ及びモノアミンオキシダーゼ）に対する作用（計 3 種類）を検討した。その結果、それぞれの特異的リガンド結合及び酵素活性を 100%としたとき、ラット α_{1A} アドレナリン受容体、ヒトムスカリン M₂ 受容体、ラットナトリウムチャネルサイト 2、ヒトドパミントランスポーター及びヒトノルエピネフリントランスポーターにおいて、本薬はそれぞれの特異的リガンド結合に対して 50%以上の阻害率を示し、K_i 値はそれぞれ 1.01、2.10、6.59、1.45 及び 11.0 μ M であった。上記以外の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターの特異的リガンド結合に対する阻害率並びに酵素活性に対する阻害率は、本薬 10 μ M でいずれも 50%未満であった。

2) 膀胱弛緩作用

①ラット摘出膀胱組織内の cAMP 濃度に対する作用（添付資料 4.2.1.1-8）

ラット摘出膀胱組織内に本薬（0.1～10 μ M）、イソプロテレノール（0.001～0.1 μ M）又は溶媒を添加し、cAMP 濃度に対する作用を検討した結果、溶媒と比較し、本薬 1 及び 10 μ M、並びにイソプロテレノール 0.1 μ M はラット摘出膀胱組織内の cAMP 濃度を有意に（本薬 1 μ M : p<0.05、本薬 10 μ M 及びイソプロテレノール 0.1 μ M : p<0.01、Dunnett の多重比較検定）上昇させた。

②ラット摘出膀胱における弛緩作用（添付資料 4.2.1.1-9）

カルバコール 1 μ M により持続性収縮を惹起させたラット摘出膀胱平滑筋における、本薬（0.001～100 μ M）及びイソプロテレノール（0.001～100 μ M）の作用を検討した。その結果、本薬及びイソプロテレノールは濃度依存的な弛緩作用を示し、非特異的平滑筋弛緩薬であるパパベリン 100 μ M による弛緩作用を 100%としたときの 50%反応濃度はそれぞれ 5.1 及び 1.4 μ M であった。また、パパベリン 100 μ M を基準としたときの本薬及びイソプロテレノールによる最大弛緩率は、94.0%（本薬 100 μ M）及び 78.0%（イソプロテレノール 100 μ M）であった。

同様に、KCl 40mM により惹起させた持続性収縮に対する本薬（0.001～100 μ M）及びイソプロテレノール（0.001～100 μ M）の弛緩作用を検討した。その結果、本薬及びイソプロテレノールは濃度依存的な弛緩作用を示し、パパベリン 100 μ M を基準としたときの 50%反応濃度はそれぞれ 11 及び 0.092 μ M であり、最大弛緩率はそれぞれ 69.1%（本薬 100 μ M）及び 88.2%（イソプロテレノール 10 μ M）であった。

③ラット摘出膀胱における本薬の弛緩作用に対する β アドレナリン受容体遮断薬の影響（添付資料 4.2.1.1-10）

ラット摘出膀胱平滑筋における本薬（0.001～100 μ M）及びイソプロテレノール（0.001～100 μ M）の弛緩作用に対する選択的 β_1 アドレナリン受容体遮断薬 CGP-20712A（100nM）及び選択的 β_2 アドレナリン

受容体遮断薬 ICI-118,551 (100nM) の影響を検討した。その結果、カルバコール 1 μ M により惹起させたラット摘出膀胱の持続性収縮に対する本薬の濃度一弛緩反応曲線は、CGP-20712A 又は ICI-118,551 の前処置による影響を受けなかった。一方、イソプロテレノールによる濃度一弛緩反応曲線は、CGP-20712A の前処置による影響を受けなかったが、ICI-118,551 の前処置により右方にシフトした。

④ヒト摘出膀胱における弛緩作用 (添付資料 4.3-18 (参考文献)、*J Pharmacol Exp Ther* 321: 642-7, 2007)

カルバコール 0.1 μ M により持続性収縮を惹起させたヒト摘出膀胱平滑筋における、本薬 (0.001~100 μ M) 及びイソプロテレノール (0.001~100 μ M) の作用を検討した。その結果、本薬及びイソプロテレノールは濃度依存的な弛緩作用を示し、パパベリン 100 μ M による弛緩作用を 100%としたときの 50% 反応濃度はそれぞれ 0.78 及び 0.28 μ M であり、最大弛緩率はそれぞれ 89.4% (本薬 100 μ M) 及び 85.6% (イソプロテレノール 100 μ M) であった。

3) 膀胱内圧に対する作用

①ラット静止時膀胱内圧に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-11)

ペントバルビタール麻酔ラットの膀胱内に生理食塩水を注入し、膀胱内圧が安定した後、静止時膀胱内圧に対する本薬 (0.003~3mg/kg)、ムスカリン受容体遮断薬であるトルテロジン (0.0003~0.3mg/kg) 及びオキシブチニン (0.001~1mg/kg) 又は溶媒を静脈内投与し、静止時膀胱内圧に対する作用を検討した。その結果、本薬は 0.03mg/kg 以上で静止時膀胱内圧を溶媒と比較し有意に ($p<0.01$ 、Student の t 検定) 低下させたが、トルテロジン及びオキシブチニンでは溶媒と比較し有意な低下を示さなかった。

②イヌ膀胱内圧に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-12)

ペントバルビタール麻酔イヌにおいて、カルバコール (1.8 μ g/kg の静脈内投与) 誘発膀胱内圧上昇に対する本薬 (0.0003~0.01mg/kg) の静脈内投与時の作用を検討した結果、本薬はカルバコール誘発膀胱内圧上昇を投与前と比較し有意 ($p<0.05$ 、Dunnett の多重比較検定) かつ用量依存的に抑制した。

4) 膀胱機能に対する作用

①律動性膀胱収縮に対する作用

i) 静脈内投与による作用 (添付資料 4.2.1.1-13)

ウレタン麻酔ラットにおいて、膀胱内に生理食塩水を注入することで律動性膀胱収縮を惹起させた後、本薬 (0.03~3mg/kg)、オキシブチニン (0.027~2.7mg/kg) 又は溶媒を静脈内投与し、律動性膀胱収縮の頻度及び最大収縮時膀胱内圧に対する作用を検討した。その結果、本薬は 3mg/kg で膀胱収縮頻度を溶媒と比較し有意に ($p<0.05$ 、Student の t 検定) 減少させたが、最大収縮時膀胱内圧には溶媒と比較し有意な影響を及ぼさなかった。一方、オキシブチニンは 0.27mg/kg 以上で溶媒と比較し有意に膀胱収縮頻度を増加させ、最大収縮時膀胱内圧を低下させた。

ii) 十二指腸内投与による作用 (添付資料 4.2.1.1-14)

ウレタン麻酔ラットにおいて、膀胱内に生理食塩水を注入することで律動性膀胱収縮を惹起させた後、本薬 (1~10mg/kg) 又は溶媒を十二指腸内投与し、律動性膀胱収縮の頻度及び最大収縮時膀胱内圧に対する作用を検討した。その結果、本薬は 3mg/kg 以上で膀胱収縮頻度を溶媒と比較し有意に (3mg/kg : $p<0.05$ 、10mg/kg : $p<0.01$ 、Dunnett の多重比較検定) 減少させたが、最大収縮時膀胱内圧には溶媒と比

較し有意な影響を及ぼさなかった。

iii) 律動性膀胱収縮に対する反復投与後の作用 (添付資料 4.2.1.1-15)

ラットにおいて、本薬反復投与又は単回投与時の律動性膀胱収縮に対する作用を検討した。反復投与群では本薬 30mg/kg、単回投与群及び溶媒群では溶媒を、それぞれ 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、15 日目にウレタン麻酔下で膀胱内に生理食塩水を注入して律動性膀胱収縮を惹起させた後、反復投与群及び単回投与群では本薬 30mg/kg、溶媒群では溶媒をそれぞれ単回十二指腸内投与し、律動性膀胱収縮の頻度及び最大収縮時膀胱内圧を測定した。その結果、単回投与群及び反復投与群のいずれにおいても本薬は溶媒と比較し有意に ($p<0.05$ 、Student の t 検定) 膀胱収縮頻度を減少させ、減少の程度は単回投与群及び反復投与群で同程度であった。また、単回投与群及び反復投与群のいずれにおいても、本薬は最大収縮時膀胱内圧に対して溶媒と比較し有意な影響を及ぼさなかった。

②無麻酔カニクイザルにおける平均一回排尿量及び排尿回数に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-16)

無麻酔カニクイザルに本薬 (0.3~3mg/kg) 又は溶媒を経口投与し、その後蒸留水 50mL/kg を強制経口負荷させ、平均一回排尿量及び排尿回数を検討した。その結果、本薬は 1mg/kg 以上で排尿回数を溶媒と比較し有意に (1mg/kg : $p<0.05$ 、3mg/kg : $p<0.01$ 、Dunnett の多重比較検定) 減少させ、3mg/kg で平均一回排尿量を増加 ($p<0.05$ 、Dunnett の多重比較検定) させた。

③過活動膀胱モデルラットにおける平均一回排尿量に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-17)

過活動膀胱モデル動物として脳梗塞ラットに本薬 (0.3~3mg/kg)、オキシブチニン 10mg/kg 又は溶媒を経口投与し、その後蒸留水 30mL/kg を強制経口負荷させ、平均一回排尿量を検討した。その結果、本薬 3mg/kg 及びオキシブチニン 10mg/kg は平均一回排尿量を溶媒と比較し有意に ($p<0.05$ 、本薬 : Dunnett の多重比較検定、オキシブチニン : Student の t 検定) 増加させた。

④尿道部分閉塞ラットにおける排尿機能に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-18)

尿道部分閉塞ラットにおいて、無麻酔下で本薬 (0.1~3mg/kg)、トルテロジン (0.01~0.3mg/kg)、オキシブチニン (0.03~1mg/kg) 又は溶媒を静脈内投与し、排尿前収縮回数、一回排尿量、排尿圧及び残尿量に対する作用を検討した。その結果、本薬は 1mg/kg 以上で排尿前収縮回数を溶媒と比較し有意に ($p<0.01$ 、Student の t 検定) 減少させたが、一回排尿量、排尿圧及び残尿量には有意な影響を及ぼさなかった。一方、トルテロジンは 0.3mg/kg で一回排尿量を溶媒と比較し有意に ($p<0.05$ 、Student の t 検定) 増加させたが、排尿前収縮回数、排尿圧及び残尿量には影響を及ぼさなかった。また、オキシブチニンは 0.3mg/kg 以上で残尿量を有意に ($p<0.05$ 、Student の t 検定) 増加させたが、排尿前収縮回数、一回排尿量及び排尿圧には影響を及ぼさなかった。

4) ヒト血漿中代謝物の薬理作用

①ヒト β アドレナリン受容体に対する刺激作用 (添付資料 4.2.1.1-1)

ヒト血漿中で同定された本薬の 8 種の代謝物 M5、M8、M11、M12、M13、M14、M15 及び M16 (各 0.01~10,000nM) について、ヒト β アドレナリン受容体の各サブタイプ (β_1 、 β_2 及び β_3) に対する刺激作用を検討した。ヒト β_3 アドレナリン受容体発現細胞において、M13 は濃度依存的に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、固有活性は 0.8 であり本薬と同程度であったが、EC₅₀ 値は 1,100nM であり、本薬の EC₅₀

値 1.5nM に比較し高かった。その他の代謝物のヒト β_3 アドレナリン受容体に対する固有活性はいずれも 0.5 以下、各代謝物のヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対する固有活性はそれぞれ 0.1 及び 0.2 以下であり、検討した濃度の範囲 (0.01~10,000nM) では EC₅₀ 値に達しなかった。

②各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターに対する親和性及び酵素活性に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-19~26)

本薬ヒト血漿中代謝物 8 種 (M5、M8、M11、M12、M13、M14、M15 及び M16) について、各種受容体 (アデノシン、アドレナリン、アンギオテンシン、ブラジキニン、コレシストキニン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子、ドパミン、エストロゲン、エンドセリン、GABA、グルタミン酸、グリシン、ヒスタミン、ロイコトリエン、メラトニン、ムスカリン、ニューロキニン、ニコチン、オピオイド、オキシトシン、血小板活性化因子、セロトニン、シグマ、テストステロン、バソプレシン及び血管作動性小腸ペプチド)、イオンチャネル (Ca²⁺、K⁺ 及び Na⁺)、及びトランスポーター (ドパミン、ノルエピネフリン及びセロトニン) に対する親和性 (計 56 種類) 並びに酵素活性 (アセチルコリンエステラーゼ及びモノアミンオキシダーゼ) に対する作用 (計 3 種類) を検討した。その結果、それぞれの特異的リガンド結合及び酵素活性を 100%としたとき、M5 10 μ M はドパミントランスポーターの特異的リガンド結合を 83%阻害し、M16 10 μ M はドパミントランスポーター及びノルエピネフリントランスポーターの特異的リガンド結合をそれぞれ 73%及び 68%阻害した。その他の代謝物について、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターの特異的リガンド結合に対する阻害率及び酵素活性に対する阻害率は 10 μ M でいずれも 50%未満であった。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-1)

ラットに本薬 (30~300mg/kg) を単回経口投与し、中枢神経系に及ぼす影響を観察した。その結果、30mg/kg 以上で自発運動の低下、100mg/kg 以上で握力の低下、横臥、眼瞼閉鎖及び呼吸深大、300mg/kg で筋緊張の低下 (全身及び腹部)、腹臥及び正向反射の消失が認められた。

2) 心血管系及び呼吸器系に対する作用

①hERG チャネルに対する作用 (添付資料 4.2.1.3-2)

hERG (human ether-a-go-go related gene) チャネル発現 HEK293 細胞において、本薬 (0.03~30 μ M) の hERG 電流に対する作用を検討した結果、本薬は hERG 電流に対する抑制作用を示さなかった。

②hERG チャネルに対する作用 (追加試験) (添付資料 4.2.1.3-23)

ヒトの QT/QTc 評価試験 (CL-037 試験) において QTc 間隔に対する本薬の影響が示唆されたため、本薬 (0.03~30 μ M) の hERG 電流に対する作用を再検討する追加試験を実施した。なお、チャンバー内薬液交換時間を明確にするために、薬物の灌流時間を 10 分から 11 分に変更した。追加試験の結果、本薬 30 μ M は hERG 電流を適用前と比較し 14.7%抑制した。

③ヒト血漿中代謝物の hERG チャンネルに対する作用（添付資料 4.2.1.3-3～5）

hERG チャンネル発現 HEK293 細胞において、本薬のヒト血漿中代謝物 M5、M11、M12、M14 及び M16（0.3～30 μ M）の hERG 電流に対する作用を検討した。その結果、投与前と比較し、M5 及び M16 は濃度依存的に hERG 電流を抑制し、50%阻害濃度（以下、「IC₅₀ 値」）はそれぞれ 21 及び 31 μ M であった。M14 30 μ M は hERG 電流を 17.3%抑制し、M11 及び M12 は hERG 電流抑制作用を示さなかった。

④心筋活動電位に対する作用（添付資料 4.2.1.3-6）

モルモット摘出乳頭筋において、本薬（0.3～30 μ M）の静止膜電位、活動電位振幅、活動電位の最大立ち上がり速度、並びに活動電位の 30、50、及び 90%再分極時までの持続時間（以下、「APD₃₀」、「APD₅₀」及び「APD₉₀」）に対する作用を検討した結果、本薬はモルモット摘出乳頭筋の静止膜電位及び活動電位に影響を及ぼさなかった。

⑤ヒト血漿中代謝物の心筋活動電位に対する作用（添付資料 4.2.1.3-7～9）

モルモット摘出乳頭筋に本薬のヒト血漿中代謝物 M5、M11、M12、M14 及び M16（0.3～30 μ M）又は溶媒を添加し、静止膜電位、活動電位振幅、活動電位の最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間（APD₃₀ 及び APD₉₀）に対する作用を検討した。その結果、溶媒と比較し、M5 3 μ M は APD₃₀ を 6.1%延長、APD₃₀ 及び APD₉₀ の差（APD₃₀₋₉₀）を 7.9%短縮、活動電位振幅を 1.7%増加させ、M5 30 μ M は APD₃₀ を 5.6%延長、APD₉₀ を 4.7%延長させた。また、M16 30 μ M は APD₉₀ を 5.0%延長させた。なお、M5 及び M16 はその他のパラメータに影響を及ぼさなかった。M11、M12 及び M14 はモルモット摘出乳頭筋の静止膜電位及び活動電位に影響を及ぼさなかった。

⑥無麻酔カニクイザルの心血管系及び呼吸系に対する作用（添付資料 4.2.1.3-10）

無麻酔カニクイザルに本薬（3～100mg/kg）又は溶媒を単回経口投与し、心血管系及び呼吸系に対する作用を検討した。その結果、溶媒と比較し、本薬の 10mg/kg 以上で心拍数の増加、100mg/kg で嘔吐、横臥、PR 及び QRS 間隔の延長が認められたが、いずれの濃度においても体温、血圧、血液ガス及び血中電解質濃度に影響を及ぼさなかった。

⑦心筋イオンチャンネルに対する作用（添付資料4.2.1.3-11（参考資料））

本薬及び本薬のヒト血漿中代謝物 M5、M11、M12、M14 及び M16（いずれも 10 μ M）のナトリウムチャンネル（hNav1.5）、カルシウムチャンネル（hCav1.2）、カリウムチャンネル（hKvLQT1/hminK 及び hKv4.3/KChiP2.2）のイオン電流に対する作用を検討した。その結果、本薬は適用前と比較し、ナトリウム電流（I_{Na}）を 48.5%、カルシウム電流（I_{Ca}）を 15.3%抑制した。また、M16 はナトリウム電流を 10.5%、カルシウム電流を 8.8%抑制した。本薬及び M16 は 2 種のカリウム電流（I_{Ks} 及び I_{to}）に対して影響を及ぼさず、また M5、M11、M12 及び M14 はいずれのイオン電流に対しても影響を及ぼさなかった。

⑧イヌ動脈灌流左室切片に対する作用（添付資料4.2.1.3-12～13（参考資料））

イヌ動脈灌流左室切片において、本薬（3～300ng/mL）、本薬のヒト血漿中代謝物 M5、M11、M12、M14 及び M16（3～100ng/mL）、並びにイソプロテレノール（0.248～248ng/mL）の貫壁性双極心電図の QT 間隔、貫壁性再分極時間のばらつきの指標とされる T 波のピークから終末までの時間（以下、「Tp-e 間隔」）及び APD₉₀ に対する作用並びに催不整脈作用を検討した。また、Torsade de pointes のリスクと

して、TdP スコアを QT 間隔、Tp-e 間隔及び早期後脱分極に基づいて算出した。その結果、本薬は 300ng/mL で QT 間隔及び APD₉₀ を軽度短縮させたが、いずれの濃度においても Tp-e 間隔及び TdP スコアに影響を及ぼさず、催不整脈作用を示さなかった。M5 は 100ng/mL で QT 間隔、Tp-e 間隔及び APD₉₀ を軽度短縮させたが、TdP スコアに影響を及ぼさず、催不整脈作用を示さなかった。また、M11、M12、M14 及び M16 は心電図に影響を及ぼさなかった。なお、イソプロテレノールは 2.48ng/mL 以上で QT 間隔及び APD₉₀ を短縮、TdP スコアを増加させ、24.8ng/mL 以上で心室期外収縮及び心室頻拍が認められた。

(4) 補足的安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-15 (参考資料))

本薬 (1~100mg/kg) を単回経口投与したマウスにおいて、10mg/kg 以上で腹臥及び直腸温の上昇、30mg/kg で自発運動量の増加、100mg/kg で自発運動量の減少、警戒性の低下、肢筋緊張度の低下、腹筋緊張度の低下、懸垂力の低下、体温の軽度低下、皮膚蒼白及び立毛が認められた。

本薬 (10~100mg/kg) を単回経口投与したラットにおいて、本薬は圧刺激法による痛覚閾値に対して影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系に対する作用

①心血管系及び呼吸系に対する本薬の作用

i) 無麻酔カニクイザル (経口投与) (添付資料 4.2.1.3-16 (参考資料))

本薬 (3~100mg/kg) を単回経口投与した無麻酔カニクイザルにおいて、30mg/kg 以上で心拍数増加が認められ、100mg/kg で QRS 間隔の延長及び嘔吐が認められた。

ii) 無麻酔イヌ (経口投与) (添付資料 4.2.1.3-15 (参考資料))

本薬 (0.01~10mg/kg) を単回経口投与した無麻酔イヌにおいて、0.03mg/kg 以上で心拍数の増加及び PR 間隔の短縮が認められ、0.3mg/kg 以上で呼吸数の増加、収縮期血圧及び平均血圧の低下が認められた。10mg/kg で QT 間隔の短縮が認められたが、QTc 間隔には影響は認められなかった。また、10mg/kg で血液中二酸化炭素分圧の低下が認められたが、血液中酸素分圧及び血液 pH には影響を及ぼさなかった。

iii) 無麻酔イヌ (静脈内投与) (添付資料 4.2.1.3-17 (参考資料))

本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した無麻酔イヌにおいて、心拍数の増加、P 波の消失、QRS 間隔の延長及び心室頻拍が認められ、4 例中 2 例が心室細動により死亡した。また、生存した 2 例において本薬は平均血圧を低下させ、そのうち 1 例では QTc 間隔を延長させた。

iv) 麻酔イヌにおける単相性活動電位持続時間に対する作用 (静脈内投与) (添付資料 4.2.1.3-18 (参考資料))

本薬 (0.03~3mg/kg) を累積で静脈内投与した麻酔イヌにおいて、正常リズム (洞調律) 条件下では、3mg/kg で心室筋の 90%単相性活動電位持続時間 (以下、「MAPD₉₀」) の短縮、QT 間隔の短縮及び T 波の増高が認められた。間隔 300ms のペーシング刺激条件下では、本薬 0.3mg/kg 以上で MAPD₉₀ の短縮が認められた。また、間隔 400ms のペーシング刺激条件下では、4 例中 2 例で MAPD₉₀ が測定できなかったが、残りの 2 例では本薬 3mg/kg は MAPD₉₀ を短縮させた。

また、本薬 10 及び 30mg/kg を静脈内投与した麻酔イヌにおいて、各 1 例に T 波の増高及び心室頻拍が認められ、いずれも死亡した。

v) 麻酔ウサギの心血管系に対する作用（添付資料 4.2.1.3-14（参考資料））

本薬（0.1～1mg/kg）を単回静脈内投与した麻酔ウサギにおいて、1mg/kg は心拍数及び心筋酸素消費量の指標である二重積（心拍数×収縮期血圧）を増加させたが、いずれの濃度においても血圧には影響を及ぼさなかった。

②本薬の心血管系に対する作用の機序検討

i) イヌにおける非選択的 β アドレナリン受容体遮断薬の影響（添付資料 4.2.1.3-19（参考資料））

本薬（30～100mg/kg）を単回経口投与した無麻酔イヌにおいて、30mg/kg 以上で呼吸数の増加、心拍数の増加、平均血圧の低下、PR 間隔の短縮、QT 間隔の短縮及び嘔吐が認められた。本薬 100mg/kg の経口投与直後に非選択的 β アドレナリン受容体遮断薬であるプロプラノロール 1mg/kg を静脈内投与した場合、本薬 100mg/kg 単独投与時に比較し、呼吸数及び心拍数増加作用並びに血圧低下作用は軽度であった。

本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した無麻酔イヌにおいて、呼吸数の増加、心拍数の増加、平均血圧の低下及び心室頻拍が認められた。心室頻拍発現後プロプラノロール 1mg/kg を静脈内投与したが、3 例中 1 例が心室細動に移行し、死亡した。残りの 2 例では期外収縮、房室ブロック等の不整脈が認められたが、その後回復した。

無麻酔イヌにおいて、プロプラノロール 1mg/kg の静脈内投与の 5 分後に本薬 10mg/kg を静脈内投与した場合、呼吸数の増加、心拍数の増加、平均血圧の低下、並びに期外収縮及び房室ブロック等の不整脈が認められたが、心室頻拍が認められたのは 3 例中 1 例のみで、その後全例が回復した。

ii) イヌにおける神経節遮断薬及び選択的 β_1 アドレナリン受容体遮断薬の影響（添付資料 4.2.1.3-20）

本薬（0.0001～1mg/kg）を静脈内投与した麻酔イヌにおいて、0.001mg/kg 以上で拡張期血圧、平均血圧及び左心室内圧の低下並びに心拍数及び左心室内圧の最大圧立ち上がり速度（以下、「+dp/dt (max)」）の増加が認められた。一方、神経節遮断薬であるヘキサメトニウム 10mg/kg 及び迷走神経活性を抑制するアトロピン 1mg/kg の静脈内投与による前処置下においては、本薬（0.01～1mg/kg）の静脈内投与により 0.01mg/kg 以上で血圧低下が認められたが、心拍数及び+dp/dt (max) の増加は 0.1mg/kg 以上でのみ認められた。ヘキサメトニウム、アトロピン及び選択的 β_1 アドレナリン受容体遮断薬であるメトプロロール 5mg/kg の静脈内投与による前処置下においては、本薬の心拍数及び+dp/dt (max) の増加作用は、ヘキサメトニウム及びアトロピンのみ前処置の場合と比較して抑制が認められた。

iii) ラットにおける神経節遮断薬、カテコールアミン枯渇薬、選択的 β_1 及び β_2 アドレナリン受容体遮断薬の影響（添付資料 4.2.1.3-22）

本薬（0.03～0.3mg/kg）を静脈内投与した麻酔ラットにおいて、0.1mg/kg 以上で心拍数の増加が認められた。この心拍数増加作用は、ヘキサメトニウム 10mg/kg、アトロピン 1mg/kg 及びカテコールアミン枯渇薬であるレセルピン 5mg/kg 前処置下においても認められ、さらに ICI-118,551（0.1mg/kg）を加えて前処置した場合でも同様であったが、メトプロロール 1mg/kg を加えて前処置した場合では心拍数の増加はほぼ完全に抑制された。

3) 尿排泄に対する影響（添付資料4.2.1.3-15（参考資料））

本薬（1～100mg/kg）を単回経口投与した生理食塩水負荷ラットにおいて、10mg/kg 以上で投与後 0～3 時間の尿量及び電解質（ナトリウム、カリウム及び塩素）排泄量の減少が認められ、30mg/kg 以上で投与後 3～6 時間のカリウム排泄量の増加及び塩素排泄量の減少が認められた。

4) 自律神経系に対する作用（添付資料4.2.1.3-15（参考資料））

モルモット摘出回腸に対して、本薬（0.01～10,000nM）は単独では影響を及ぼさなかった。一方、本薬は 10nM 以上でヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニン誘発収縮を抑制し、100nM 以上でアセチルコリン誘発収縮を抑制した。

5) 消化器系に対する影響（添付資料4.2.1.3-15（参考資料））

マウスに本薬（10～100mg/kg）を単回経口投与した結果、本薬はマウスの胃腸管内輸送能に影響を及ぼさなかった。

（5）薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、資料は提出されていない。

<審査の概略>

1) 効力を裏付ける試験について

機構は、ヒト及び各種動物の β アドレナリン受容体に対する本薬の刺激作用を検討した試験（添付資料 4.2.1.1-1）において、本薬が β_3 アドレナリン受容体以外にも β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対して刺激作用を示したことから、OAB 患者の膀胱におけるアドレナリン受容体の分布や機能を踏まえた本薬の作用機序について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。遺伝子発現量に関する検討結果から、ヒト膀胱平滑筋には β アドレナリン受容体が多く発現しており、その大部分（97%）は β_3 アドレナリン受容体サブタイプであることが報告されている（*Urology* 59(Suppl 1): 25-9, 2002、*J Urol* 170: 649-53, 2003）。また、交感神経支配が有意な蓄尿期において、下腹神経終末より放出されるノルアドレナリンは、膀胱平滑筋に存在する β アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させると考えられており（*Exp Physiol* 84: 195-213, 1999）、各 β アドレナリン受容体サブタイプの選択的作動薬や選択的遮断薬を用いた検討（*J Pharmacol Exp Ther* 288: 1367-73, 1999、*Br J Pharmacol* 126: 819-25, 1999）から、ヒト膀胱における弛緩反応は、主に β_3 アドレナリン受容体を介して引き起こされ则认为られている。これまでに、OAB 患者から摘出した膀胱における β アドレナリン受容体の分布や機能について詳細に検討された報告はないが、OAB の病因の一つとされている下部尿路閉塞や神経因性膀胱の患者から摘出した膀胱組織を用いた検討結果によると、 β_3 アドレナリン受容体の遺伝子発現パターンや弛緩機能に関する役割は、正常な膀胱組織と比べてほとんど変化しないことが示されている（*J Urol* 165: 240-4, 2001）。以上より、ヒト膀胱平滑筋は主に β_3 アドレナリン受容体を介して弛緩することから、本薬は OAB 患者の膀胱平滑筋に存在する β_3 アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させることによって蓄尿機能を亢進させると考えられる。

機構は、ラットの律動性膀胱収縮に対する本薬の静脈内投与時の作用を検討した試験（添付資料 4.2.1.1-13）において、オキシブチニンは膀胱収縮頻度を増加させた一方、本薬は減少させたことについて

て、本薬及び抗コリン薬が律動性膀胱収縮頻度に対してそれぞれどのように作用するのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験において本薬が律動性膀胱収縮頻度を低下させたことについては、本薬の膀胱弛緩作用に伴い、膀胱内圧が排尿閾値圧以下に低下した時間が延長したことが主な理由と考えられる。一方、オキシブチニンなどの抗コリン薬は、静止時膀胱内圧低下作用が弱く、膀胱内圧の静止時膀胱内圧には影響を及ぼさなかった。オキシブチニンが膀胱に作用した場合には膀胱内圧は維持されるため、律動性膀胱収縮頻度を低下させることはないと考えられる。当該試験において、オキシブチニンが律動性膀胱収縮頻度を増加させた原因は、以下に示す3点の理由が可能性として考えられる。①オキシブチニンが骨盤神経のシナプス前終末に存在するムスカリン M_2 受容体刺激に伴うアセチルコリン遊離抑制作用を抑制したことで、骨盤神経終末から放出されるアセチルコリンが増加した。②脳内に移行したオキシブチニンが、上位中枢に存在するムスカリン M_1 受容体刺激に伴う排尿反射抑制作用を抑制したことで、排尿反射が亢進され、律動性膀胱収縮の発生頻度を増加させた。③オキシブチニンのムスカリン M_3 受容体遮断作用に基づくと考えられる膀胱収縮力低下作用に伴い、膀胱収縮持続時間が短縮した。なお、中枢移行性を示す抗コリン薬のアトロピンも、オキシブチニンと同様に律動性膀胱収縮の収縮力低下と収縮発生頻度の増加を引き起こすことが報告されている (*Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 37: 17-26, 1986、*Br J Pharmacol* 101: 49-54, 1990、*Pharmacol Res* 27: 173-87, 1993、*BJU Int* 92: 1031-6, 2003)。

機構は、ラットの律動性膀胱収縮に対する本薬の静脈内投与時の作用を検討した試験（添付資料 4.2.1.1-13）では、オキシブチニンは最大収縮時膀胱内圧を低下させたが本薬は影響を及ぼさなかったことから、本薬は OAB 患者の排尿機能を悪化させにくいことが示唆されたとの申請者の説明に対し、臨床試験では本薬が抗コリン薬と比較して OAB の排尿機能を悪化させにくいことが示されているのか、考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OAB 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した国内 CL-048 試験及び海外 CL-046 試験では、尿閉や排尿困難等のリスクが少ない集団を試験の対象とするように除外基準を設定していたこともあり、抗コリン薬のトルテロジンとの比較では、尿閉や排尿困難等の有害事象発現率に特段の差は認められなかった。抗コリン薬は排尿筋の収縮を減弱するため、下部尿路閉塞のある患者では排尿困難の悪化や尿閉を招く危険があるが、下部尿路症状及び下部尿路閉塞を有する患者を対象とした尿流動態試験（CL-060 試験）において、本薬は最大尿流率での排尿筋圧又は最大尿流率に悪影響を及ぼさず、忍容性が認められた。したがって、本薬は OAB 患者の排尿機能を悪化させにくいことが示唆された。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験成績では、本薬の β_3 アドレナリン受容体に対する刺激作用及び選択性、膀胱弛緩作用、並びに尿量及び排尿回数の減少作用が認められていることを踏まえると、ヒトでの OAB 治療における β_3 アドレナリン刺激作用を介した本薬の有効性を示唆する試験成績は得られていると判断した。一方、申請者は、ラットの律動性膀胱収縮に対する本薬の静脈内投与時の作用を検討した試験（添付資料 4.2.1.1-13）を根拠として、本薬は抗コリン薬と比較して OAB 患者の排尿機能を悪化させにくいことが示唆されたと主張しているが、当該試験ではラットにおける律動性膀胱収縮時の最大収縮時膀胱内圧が検討されているのみであり、本薬及び抗コリン薬がヒト OAB 患者の排尿機能に及ぼす影響を評価するエビデンスとしては不足していると考ええる。また、臨床試験においても、CL-060 試験で検討された症例数は限られていることに加え、抗コリン薬を対照薬として実施された CL-046 及び CL-048 試験は尿閉や排尿困難等のリスクの少ない集団を対象としており、これら試験の結

果から本薬が抗コリン薬と比較して OAB 患者の排尿機能の悪化や尿閉を起こしにくいことは明確には示されていないと考える。

2) 安全性薬理試験について

機構は、HEK293 細胞を用いた hERG チャンネルに対する作用を検討した試験について、同様の試験が 2 回実施された経緯を説明し、2 回目に実施された試験においてのみ、本薬 30 μ M により電流抑制作用が認められた原因を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1 回目の hERG 電流抑制試験が 20 年に実施された後、臨床における QT/QTc 評価試験 (CL-037 試験) で QTc 間隔に対する本薬の影響が示唆されたため、20 年から 20 年にかけて、本薬の代謝物について hERG 電流及び活動電位持続時間に対する影響、さらに、本薬及びその代謝物について心筋イオンチャンネル及びイヌ動脈灌流左室切片に対する影響を検討した。しかしながら、本薬の臨床使用において QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性を示唆する作用はいずれの試験においても認められなかった。そこで、QT/QTc 間隔延長の主要因と考えられる hERG 電流抑制作用を本薬が有するかどうか再度確認する目的で、2 回目の hERG 電流抑制試験を実施した。本薬は hERG 電流に対して、1 回目の試験では影響を及ぼさなかったが、2 回目の試験では 30 μ M で 14.7%の抑制作用を示した (下表)。

表 hERG電流測定試験の成績

	補正抑制率（％（平均値±標準偏差、n=5））					
被験物質	媒体（DMSO）	本薬				陽性対照（E-4031）
処理濃度	0.1%	0.03μM	0.3μM	3μM	30μM	0.1μM
1 回目	0.0±1.1	-0.5±1.5	-2.4±3.2	0.0±1.2	-1.3±1.4	79.7±2.7*
2 回目	0.0±3.9	2.2±5.1	-0.8±3.6	7.2±6.5	14.7±2.8*	82.7±3.7*

*p < 0.01

両試験において、試験条件は薬物の灌流時間に 1 分間の差があるもののほぼ同じであったため、両試験における結果の差異が試験条件の差異に起因している可能性は低いと考えられる。一方、hERG 電流の測定においては同一の施設及び試験条件でも多少のばらつきが生じることが知られている。両試験を実施した において、最近 3 年間に実施された hERG 電流抑制試験における対照群の抑制率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 8.0 $\pm$ 5.0% (最小値: -8.4%、最大値: 17.5%、n=100)、陽性対照薬として用いた E-4031 0.1 μ M の抑制率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 85.5 $\pm$ 4.3% (最小値: 71.1%、最大値: 96.5%、n=95) であり、いずれもある程度のばらつきが認められた。以上のことから、2 回の hERG 電流抑制試験における結果の差異は、両試験における抑制反応のばらつきによるものである可能性が考えられる。また、本薬 30 μ M は hERG 電流の抑制作用を示す閾値濃度付近に相当すると考えられ、一般的に用量反応曲線の立ち上がり部分では反応がばらつきやすいことも、両試験の差異に影響したと考えられる。また、両試験において検討された最高濃度である 30 μ M 及び臨床推奨用量 50mg における最高血漿中非結合型濃度の間には約 657 倍の乖離があることから、2 回目の試験で認められた軽度な hERG 電流の抑制が、臨床における QT/QTc 間隔の延長に繋がる可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者は、hERG 電流に対する本薬の作用を検討した 2 試験 (添付資料 4.2.1.3-2、4.2.1.3-23) の結果の差異はばらつきによるものと説明しているが、本薬 30 μ M が hERG 電流の抑制作用を示す閾値濃度付近に相当するとの申請者の説明に根拠はなく、上述の 2 試験の結果からは、本薬が hERG 電流に影響を及ぼさないことが明らかにできなかったと考える。また、本薬の血漿中

代謝物 M5、M14 及び M16 において hERG 電流の抑制作用が認められたこと、本薬が β_3 アドレナリン受容体以外にもヒトの β_1 及び β_2 アドレナリン受容体やムスカリン M_2 受容体に対して刺激作用を示し、毒性試験（添付資料 4.2.3.5.2-6）では β_1 アドレナリン受容体の刺激作用に起因するリスクが示唆されている（「(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(2) 生殖器等への影響について」の項参照）ことを踏まえると、薬理試験成績から本薬の心血管系に対するリスクが示唆されていると考える。ヒトの QTc 間隔に対する本薬のリスク及び必要な安全確保のための方策については、対象患者で想定される曝露量も踏まえ、臨床の項で引き続き検討する。（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(2) 安全性について、2) 心血管系へのリスクについて」の項参照）

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の ^{14}C -標識体投与後の生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターで測定された。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルの血漿中本薬濃度はバリデートされた紫外光検出高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC-UV」）又は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（以下、「LC-MS/MS」）法により測定された。HPLC-UV 及び LC-MS/MS の定量下限は試験により異なり、1～10ng/mL 及び 0.1～4ng/mL であった。なお、本薬はマウス及びカニクイザルの血漿中でエステラーゼにより加水分解されるため、採血後直ちに血液試料にエステラーゼ阻害薬ジクロロボス添加された。マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルの本薬の代謝物の血漿中濃度は LC-MS/MS 法により測定された。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

（1）吸収

1) 単回投与（添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4～4.2.2.2-6）

雄ラットに本薬 3、10 及び 30mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、本薬の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 $t_{\max}$ 」）は 2.0、4.0 及び 0.1 時間（各時点の平均濃度より算出、以下同様）、最高血漿中濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）は 37.0、291.2 及び 1,348.7ng/mL、時間 0 から無限時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）は、242.8、1,700.7 及び 7,976.9ng·h/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 3.8、5.0 及び 3.6 時間、絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 23.0、48.4 及び 75.7%であった（ $n=3$ /時点）。雄ラットに本薬 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、全身クリアランス（以下、「 CL_{tot} 」）は 47.4mL/min/kg、定常状態における分布容積（以下、「 V_{ss} 」）は 10.3L/kg であった（ $n=3$ /時点）。雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、血液及び血漿中総放射能濃度はいずれも投与 3 時間後に最高濃度に達した後、それぞれ分布相の消失半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）2.67 及び 2.60 時間並びに消失相の消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）70.02 及び 39.45 時間で二相性に減少した。血漿中放射能濃度の AUC_{inf} に対する血漿中本薬濃度の AUC_{inf} の割合は約 18%であった（ $n=3$ /時点）。

雄イヌ（ $n=4$ ）に本薬 0.25、0.5 及び 1mg/kg を単回経口投与したとき、 $t_{\max}$ は 0.50 ± 0.35 、 4.00 ± 0.00 及び 0.33 ± 0.14 時間（平均値±標準偏差、以下同様）、 $C_{\max}$ は 9.1 ± 1.7 、 12.3 ± 2.5 及び 40.5 ± 3.8 ng/mL、 AUC_{inf} は 46.7 ± 3.0 、 145.3 ± 33.3 及び 366.2 ± 90.8 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 4.4 ± 0.1 、 9.5 ± 2.4 及び 9.4 ± 2.0 時間、絶対的 BA は 41.8 ± 6.3 、 64.6 ± 15.1 及び $77.1\pm 20.9\%$ であった。雄イヌ（ $n=4$ ）に本薬 0.1mg/kg を単回静脈内投与したとき、 CL_{tot} は 37.2 ± 4.6 mL/min/kg、 V_{ss} は 14.3 ± 4.3 L/kg であった。

雄カニクイザル (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血液及び血漿中総放射能濃度の $t_{\max}$ はいずれも 0.67 ± 0.29 時間であり、血液及び血漿中総放射能の $t_{1/2}$ は 20.7 ± 7.2 及び 23.7 ± 11.5 時間であった。血漿中放射能濃度の AUC_{inf} に対する血漿中本薬濃度の AUC_{inf} の割合は約 5% であった。

同一の雄イヌ (n=6) に本薬 0.5mg/kg を絶食下又は非絶食下で単回経口投与したとき、 $t_{\max}$ の平均値はいずれも 1.6 時間であったが、 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は食餌によりそれぞれ 78.5 及び 65.8% に低下した。

雄ラットを一晩絶食させ、5 つの消化管部位（胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸）のループ内に本薬の ^{14}C -標識体を投与した時の投与 1 時間後における吸収率（投与量に対する%）の平均値は、回腸 65.9%、空腸 61.7%、十二指腸 55.5%、結腸 15.1% 及び胃 7.1% であった (n=3/部位)。

2) 反復投与（添付資料 4.2.2.2-3、4.2.2.2-7、4.2.2.4-11～4.2.2.4-17）

雄イヌ (n=6) に本薬 0.5mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したとき、投与初日、投与 8 及び 15 日目の本薬の $t_{\max}$ は 3.5 ± 2.4 、 2.1 ± 1.6 及び 1.5 ± 1.4 時間、 $C_{\max}$ は 25.0 ± 16.7 、 25.1 ± 6.8 及び $39.4 \pm 23.2 \text{ ng/mL}$ 、並びに $t_{1/2}$ は 9.2 ± 2.8 、 8.8 ± 1.8 及び 12.4 ± 2.9 時間であった。また、投与初日の AUC_{inf} は 175.3 ± 53.8 、投与 8 及び 15 日目の時間 0 から投与 24 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ 」）は、 155.5 ± 24.8 及び $173.6 \pm 38.0 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。雌雄マウス（各 n=3/時点）に本薬 25、50 及び 100mg/kg、雌雄ラット（各 n=3/時点）に本薬 10、30 及び 100mg/kg、雌ウサギ (n=3) に本薬 3、10 及び 30mg/kg 及び雌雄カニクイザル（各 n=3）に本薬 3、10 及び 30mg/kg を非絶食下で 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したとき、マウス、ラット及びウサギの高投与量（それぞれ 100、100 及び 30mg/kg/day）投与時の投与 8 及び 15 日目の本薬の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ が投与初日の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ の最大約 2 倍であったが、その他の動物及びその他の投与群では反復投与後の $\text{AUC}_{24\text{h}}$ と投与初日の $\text{AUC}_{24\text{h}}$ との間でほぼ同程度であった。

雄ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を非絶食下で 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、各回投与 24 時間後における血漿中放射能濃度は徐々に上昇したが、投与 17 回目以降ほぼ一定の値を示した。

(2) 分布

1) 単回投与（添付資料 4.2.2.2-5～6、4.2.2.3-3～5）

白色雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度は胃で投与 0.5 時間後、肺で投与 1 時間後に最高値を示し、その他の組織では投与 4 時間後に最高値を示した (n=3/時点)。投与 4 時間後の組織 1g あたりの放射能は、消化管以外では肝臓で最も高く、血漿 1mL あたりの放射能に比べて 17.48 倍高い濃度を示した。次いで腎臓、下垂体、膵臓、副腎及び肺で高く、血漿に比べて 4.83～6.85 倍高い濃度を示し、大脳及び小脳で最も低かった。組織からの放射能の消失は血漿に比べて遅かったが、投与 168 時間後の放射能濃度は精巣を除いて最高値の 10% 未満であった（精巣では最高値の 41%）。白色雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより組織内放射能分布を検討したとき、投与 4 時間後では脳、眼球、及び脊髄を除く全身の組織内に放射能が分布し、特に肝臓、褐色脂肪及び腎臓で高かった (n=1/時点)。投与 168 時間後では、全身の組織内放射能濃度は低下したが、肝臓、腎臓、褐色脂肪及び精巣では高かった。全身オートラジオグラフィの結果は、組織内放射能濃度の結果と良く一致していたが、組織内放射能濃度の測定対象に含まれていない褐色脂肪及びハーダー腺において、薬物由来成分の高濃度の分布が認められた。

有色雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、組織内放射能濃度は胃及び小腸で投与 1 時間後、眼球は投与 24 時間後に最高値を示し、その他の組織では投与 4 時間後に最高値を示した (n=3/時点)。投与 4 時間後の組織 1g あたりの放射能は、消化管以外では肝臓及び下垂体で高く、血漿 1mL あたりの放射能に比べてそれぞれ 11.56 及び 9.03 倍高い濃度を示した。次いで脾臓、副腎、肺、腎臓及び眼球で高く、血漿に比べて 3.66~6.16 倍高い濃度を示し、脳及び小脳では低かった。投与 24 時間後での眼球の放射能濃度は白色ラットの最高値の 18 倍であった。有色雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与し、投与 180 日後までの長期間の眼球内放射能濃度推移について検討を行ったところ、眼球内放射能濃度は投与 15 日後に最高値 (5,358.53ng eq./g) を示し、眼球からの放射能の $t_{1/2}$ は 157 日と算出された。投与 360 時間後の放射能濃度は精巣及び眼球を除いて最高値の 10%未満であったが、精巣及び眼球では最高値の 23 及び 68%であった。有色雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口したとき、投与 24 時間後の眼球の拡大オートラジオグラムにおいて、放射能はメラニン高含有の毛様体、脈絡膜及び結膜に特に分布していた。

雄カニクイザル (n=3) に、本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後における組織内放射能濃度は、肝臓で最も高く (1,114.29ng eq./g)、次いで胆汁、眼球、脾臓、副腎、腎臓の順であり、血液、血漿、脂肪、脳、小脳、下垂体及び胃内容物では検出限界未満 (8.23~41.16ng eq./g or mL) であった。なお、投与 168 時間後における眼球内放射能濃度は、404.12ng eq./g であった。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.2.2-7)

雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を、1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、投与 7、14 及び 21 日目における投与 4 及び 24 時間後の放射能の組織分布パターンは単回投与時と類似しており肝臓、腎臓、副腎及び下垂体で高かった (n=3/時点)。投与 24 時間後における組織内放射能濃度はほとんどの組織において投与回数に伴い上昇したが、組織内放射能濃度/血漿中放射能濃度比は投与 14 日目と 21 日目とではほぼ同程度であった。最終投与後の組織内放射能濃度は精巣を除くいずれの組織においても投与 4 時間後 (精巣でのみ 24 時間後) に最高値を示し、その後経時的に減少した。最終投与 360 時間後において腎臓、甲状腺、肝臓及び副腎で比較的高い放射能が認められ、それぞれ投与 4 時間後の放射能濃度の 42、42、11 及び 28%であった。

雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を、1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、投与終了 4 時間後の全身オートラジオグラフィーにおいて、下垂体、甲状腺、褐色脂肪、肝臓、腎臓及び副腎で高い放射能が検出された (n=2/時点)。

3) 胎盤通過性 (添付資料 4.2.2.3-6)

妊娠 14 日目 (器官形成期) のラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、胎盤及び胎児の 1g あたりの放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示し、投与 4 時間後の母体血漿中 1mL あたりの放射能濃度のそれぞれ 1.5 及び 0.2 倍であった。投与 24 時間後の放射能濃度は、胎盤、卵巣、乳腺及び胎児において各組織の最高値のそれぞれ 28、27、26 及び 20%に減少した。

妊娠 19 日目 (周産期) のラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィーの結果は、妊娠 14 日目のラットにおける組織内放射能濃度の結果と概ね一致した。

4) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.2-5、4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びカニクイザルより得た血漿に本薬の ^{14}C -標識体を添加したときの血漿蛋白結合率は、いずれの動物種においても 200~5,000ng/mL（最終濃度）の範囲でほぼ一定であり、マウスで 76.7~77.7%、ラットで 78.5~79.5%、ウサギで 87.2~88.2%、イヌで 61.1~62.0%及びカニクイザルで 53.3~56.4%であった。

ラット、イヌ及びカニクイザルより得た血液における本薬の ^{14}C -標識体の血液/血漿中放射能濃度比は、いずれの動物種においても本薬 100~2,500ng/mL（最終濃度）の範囲でほぼ一定であり、ラットで 1.22~1.34、イヌで 1.52~1.55 及びカニクイザルで 1.43~1.48 であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝（添付資料 4.2.2.4-1~3）

マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 μM （最終濃度）を添加し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型（以下、「NADPH」）存在下で 37°C、60 分間反応させたとき、いずれの動物種でも HPLC クロマトグラム上で 3 種類以上の代謝物ピークが認められた。NADPH 非存在下では、マウスのみの 1 種類の代謝物ピークが認められた。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト血漿に本薬 200ng/mL（最終濃度）を添加し、エステラーゼ阻害剤であるジクロロボスの非存在下及び存在下でインキュベートしたとき、ジクロロボス非存在下での本薬の代謝速度はヒト血漿中において最も速く、次いでマウス、カニクイザルの順であった。ラット、ウサギ及びイヌ血漿中においては本薬の未変化体の減少は認められなかった。一方、ジクロロボス存在下ではいずれの動物種でも本薬は代謝されなかった。

2) *In vivo* 代謝（添付資料 4.2.2.4-8~17）

雄マウスに、本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2~4 時間後の血漿中には放射能の 31.2~50.8%が本薬の未変化体として存在し、最も多い存在比率を占めた。血漿中代謝物としては M16（本薬の脱アシル化体）及び M8（本薬の二級アミンの解裂とともにカルボン酸になった構造）が最も多く、投与 2~4 時間後にそれぞれ 5.9~10.4%及び 5.8~9.7%の存在比率を占めた。雌雄マウスに本薬 25、50 及び 100mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復投与したときの AUC_{24h} 比較では、M11（本薬のグルクロン酸抱合体）が代謝物の中では最も多く、本薬の AUC_{24h} に対して雄で約 11~25%、雌で約 7~11%であった。

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、経口投与 1~6 時間後（血漿中放射能の t_{max} は投与 3 時間後）の血漿中には放射能の 31.9~45.0%が本薬の未変化体として存在した。血漿中代謝物としては M6（本薬からのフェニルグリオキシル酸の生成と同時に生じるフェネチルアミン体の構造）が最も多く、投与 1~6 時間後に 32.1~47.1%の存在比率を占めた。経口投与 24 時間後までの尿中には、投与した放射能の 8.41%が本薬の未変化体として排泄され、尿中放射能排泄率の約半分を占めた。M8 及び M6 が他の代謝物に比べて多かったが、投与した放射能に対する排泄率は 2.39 及び 2.10%であった。投与した放射能に対する本薬の未変化体の胆汁中排泄率は投与 6 時間後までの胆汁中で 6.11%、投与 6~24 時間後の胆汁中で 0.95%に相当した。雌雄ラットに本薬 10、30 及び 100mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復投与したときの AUC_{24h} 比較では M8 が代謝物の中では最も多く、本薬の AUC_{24h} に対する M8 の AUC_{24h} は雄で約 10~26%、雌で約 5~17%であった。

雄カニクイザルに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1~2 時間後（血漿中放射能の t_{max} は投与 0.67 時間後）の血漿中には、放射能の 3.2~4.1%が本薬の未変化体として存在した。血

漿中代謝物としては M11 が最も多く、投与 1～2 時間後に 78.5～82.1%の存在比率を占めた。経口投与 48 時間後までの尿中では、投与した放射能の 4.60%が本薬の未変化体として排泄され、尿中放射能排泄率の約 1 割を占めた。尿中代謝物としては M11 の存在比率が最も高く、投与した放射能に対する排泄率は 31.62%で、尿中放射能排泄率の約 7 割を占めた。雌雄カニクイザルに本薬 3、10 及び 30mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したときの AUC_{24h} 比較では M11 が最も多く、本薬の未変化体の約 20～30 倍であった。

雌ウサギに本薬 3、10 及び 30mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したときの AUC_{24h} 比較では M5（本薬のアミド結合が加水分解されアミン側がアセチル抱合を受けた代謝物）が最も高値であり、本薬の未変化体の約 3～9 倍であった。次いで M16 が高値であり本薬の未変化体の約 3～4 倍であった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄（添付資料 4.2.2.2-5、4.2.2.2-6）

雄ラット（n=4）に本薬の ¹⁴C-標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、投与量のそれぞれ 18.8 及び 75.3%であった。また、放射能の呼気中排泄は認められなかった。

雄カニクイザル（n=3）に本薬の ¹⁴C-標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、投与量のそれぞれ 46.8 及び 54.2%であった。

2) 尿胆汁中排泄（添付資料 4.2.2.2-5）

胆管にカニキュレーションを施した雄ラット（n=4）に本薬の ¹⁴C-標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿及び胆汁中への放射能の累積排泄率は、投与量のそれぞれ 37.3 及び 29.4%であった。

3) 腸肝循環（添付資料 4.2.2.2-5）

胆管にカニキュレーションを施した雄ラット（n=4）に本薬の ¹⁴C-標識体 10mg/kg を単回経口投与し、投与 0～6 時間後までに得られた胆汁から 0.5mL を採取し、胆管にカニキュレーションを施した別の雄ラット（n=3）の十二指腸内に投与した。投与 24 時間後までの尿及び胆汁中への放射能の累積排泄率は、それぞれ投与放射エネルギーの 15.0 及び 7.4%、投与 72 時間後までの尿及び胆汁中への放射能の累積排泄率は、それぞれ 18.4 及び 8.1%であった。

4) 乳汁中への移行（添付資料 4.2.2.5-1）

授乳中（分娩後 14 日目）のラット（n=3/時点）に本薬の ¹⁴C-標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 4 時間後の母動物の血漿中放射能濃度は 70.95±30.38（平均値±標準偏差）及び 67.96±27.30ng eq./mL、乳汁中放射能濃度は 31.42±10.60 及び 115.27±51.99ng eq./mL であり、投与 24 時間後は血漿中放射能濃度及び乳汁中放射能濃度がいずれも検出限界（血漿：13.5 ng eq./mL、乳汁：20.6 ng eq./mL）未満であった。また、哺乳児の肝臓、腎臓及び肺における投与 24 時間後の放射能濃度は、24.71±0.71、7.54（2 例の平均値）及び 6.82（2 例の平均値）ng eq./g であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の非線形性について

申請者は、ラット及びイヌで単回経口投与後の AUC が投与用量比以上に増大する理由について以下のように説明した。AUC の非線形な増大は、小腸又は肝初回通過時の代謝能あるいは排出能の飽和による可能性が考えられたが、代謝物を測定したラットの薬物動態試験において、測定したいずれの代謝物の血漿中濃度も本薬の未変化体と同様に投与量の増加に伴い非線形に増大しており（添付資料 4.2.2.4-13）、代謝能の飽和を示唆するような変化は観察されなかったことから、小腸の排出能の飽和が投与用量比以上の増大の原因となっていることが推察された。

機構は、イヌを用いた試験において経口投与時には用量の増加に伴って半減期が延長していることから、排泄過程の影響は考えられないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。イヌに本薬を 0.25、0.5 及び 1mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中本薬濃度はそれぞれ 4.4、9.5 及び 9.4 時間の半減期で消失した。0.25mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度は、投与 24 時間後の時点で全例が定量限界未満であり、測定値が得られた最後の時点はいずれの個体においても投与 12 時間後であった。一方、0.5 及び 1mg/kg 投与時は、全例で投与 24 時間後の血漿中本薬濃度が測定可能であった。すなわち、0.25mg/kg 投与時には消失相を捕捉しきれなかったために、半減期を過小評価している可能性が考えられた。0.5 及び 1mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度の半減期はほぼ同程度であったことから、少なくとも当該試験における用量範囲では、用量の増加に伴って半減期が延長することはなく、排泄過程への影響は考慮しなくて良いと判断した。

機構は、以上の説明を了承し、ヒトに本薬を投与した際、臨床用量の範囲内においても薬物動態が非線形を示すか否かについて留意すべきと考え、臨床の項において引き続き検討する。（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験の概要、＜審査の概略＞、（1）本薬の薬物動態の非線形性について」の項参照）

（2）本薬の乳汁中分泌について

授乳中ラットに本薬を投与した時、乳汁中への移行が認められており、申請者は、添付文書案において、動物実験で乳汁移行が認められていること及び授乳婦に本薬を投与する際は授乳を中止させることを注意喚起している。

機構は、申請者が示す注意喚起の十分性について、以下のように考える。授乳中ラットに本薬を投与した時の試験成績（添付資料 4.2.2.5-1）より、投与 1 及び 4 時間後の母動物において、本薬由来の血漿中放射能濃度に比べ、乳汁中放射能濃度の方が高いこと、母動物の血漿中濃度は、投与 1 時間後に比べ 4 時間後で減少しているのに対し、乳汁中濃度は 4 時間後で増加していること、哺乳児の肝臓の放射能濃度が、投与 4 時間後に比べ投与 24 時間後で増加していることから、本薬の乳汁を介した児への移行による児への影響は懸念される。さらに、ラットの毒性試験において出生児で 4 日生存率の低値及び体重増加抑制が認められており（添付資料 4.2.3.5.3-1）、本薬の胎内曝露によって出生前から出生児の状態が悪かったことの影響も考えられるものの、母動物への投与により子宮内胎児発育遅延がみられたことも考慮すると、これらの毒性発現に乳汁中へ分泌された本薬由来成分が関与している可能性も否定できない。本薬の毒性試験では心血管系を始めとし多様な臓器に対する毒性所見が認められていることも考慮すると、授乳婦への投与に関し、授乳しない旨のみの一般的な注意で十分であるか懸念が残る。本薬が OAB の症状を抑える薬剤であり、生活の質（Quality of life、以下、「QOL」）改善のために漫然と投与継続されるおそれもある薬剤であることを考慮すると、母乳を介した乳児への曝露が避けられない状況では、母親のベネフィットを上回る乳児のリスクが否定できず、授乳婦にはできる限り他の治療の選択肢を考慮することが適切であり、添付文書等においては、単に授乳を避けるとの記載のみでなく、授乳により児に起こりうるリスクを具体的に記載し注意喚起することが重要と考える。授乳婦に対する適切な

注意喚起については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

(3) 本薬の眼への移行について

機構は、有色ラットの眼球において、本薬由来成分の高濃度の分布及び緩徐な消失が観察されたことを踏まえ、臨床使用時の安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。有色雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、眼球に分布した本薬由来成分（未変化体及び代謝物）の中で量が最も多かったのはフェネチルアミン体代謝物の M6 で、次いで本薬の未変化体であった（添付資料 4.2.2.3-4）。カニクイザルにおいては、本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与後の血漿中に M6 は認められず、投与 168 時間後の眼球内放射能濃度は、肝臓、胆汁に次いで 3 番目に高い値を示したが、その濃度は同じ 10mg/kg を有色ラットに単回経口投与したときの投与 168 時間後における眼球内放射能濃度の約 6% であった（添付資料 4.2.2.2-6 及び 4.2.2.3-3）。以上のことから、カニクイザル及び有色ラット間の眼球内放射能濃度の差は、本薬の代謝物プロファイルの種差に由来するものと推察される。ヒトにおいては、カニクイザルと同様に、本薬の ^{14}C -標識体 160mg を空腹時に単回経口投与した CL-007 試験において、血漿中に M6 は認められなかった。メラニンへの結合は、 β アドレナリン受容体遮断薬やベンゾジアゼピン系薬物のような種々の塩基性薬物に共通の性質として知られている（*Drug Metab Rev* 15: 1183-212, 1984、*Regul Toxicol Pharmacol* 28: 124-32, 1998）。薬物の眼内メラニンへの結合能と眼毒性には直接の関連がないことが報告されている（*Regul Toxicol Pharmacol* 28: 124-32, 1998）。イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験において認められた眼の炎症、強膜の充血、結膜の紅潮は、イヌでは β_3 アドレナリン受容体刺激により顕著な末梢血管拡張が認められることが報告されていることから（*J Pharmacol Exp Ther* 278: 1435-43, 1996）、末梢血管拡張作用に起因したイヌに特徴的な変化と考えられ、本薬のラット 26 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-3）及びカニクイザル 52 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-11）の眼科検査及び眼の病理組織学的検査において、本薬の投与に関連した変化は認められなかったことから、本薬由来成分の眼内からの緩徐な消失が眼に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。ヒトにおける眼の安全性については、第 I 相単回及び反復投与試験（CL-034 試験）において、眼に対する本薬の影響を検討するため、視力及び眼底検査を実施した。その結果、臨床的に意義のある視力の変動はみられなかった。また、すべての被験者で眼底に異常所見は認められなかった。国内 3 試験（CL-045 試験、CL-048 試験、CL-051 試験）において認められた眼障害（MedDRA/J Version 12.1 SOC）に分類される有害事象の発現率はプラセボ、本薬 25mg、50mg 及び 100mg 群でそれぞれ 0.7、1.4、1.7 及び 1.0% であり、本薬群の発現率はプラセボ群と比べてわずかに高値を示したものの、用量依存的に発現率が上昇する傾向は認められなかった。個別の事象においてもプラセボ群と本薬群の発現率は同程度であった。また、緑内障の発現は認められなかった。国内長期投与試験（CL-051 試験）における眼障害の発現率は、50mg 維持例 5.3%、100mg 増量例 10.0% であった。各群で 2 例以上に認められた事象は、50mg 維持例の眼精疲労（3 例）及び 100mg 増量例の眼瞼炎（2 例）のみであり、それ以外の事象は 1 例のみの発現であった。いずれの事象も軽度であり、長期投与により程度の悪化は認められなかった。また、緑内障の発現も認められなかった。国内 3 試験（CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験）で、本薬が投与された緑内障合併例（CL-045 試験：6 例、CL-048 試験：2 例、CL-051 試験：2 例）において、緑内障の悪化は認められなかった。以上の結果より、本薬の臨床使用に際し、眼に対する安全性上の問題は極めて少ないと考える。

機構は、以下のように考える。非臨床毒性試験及び臨床試験の成績より、非臨床薬物動態試験で認められた本薬由来の放射能の眼への移行が、臨床的に問題となる可能性は低いと考えるが、本薬の薬理作

用に基づく緑内障発症のリスクについては、臨床の項において引き続き検討する（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(2) 安全性について、4) 眼に対する影響について」の項参照）。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験、不純物に関する試験及び溶血性試験が実施された。

（1）単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2）

単回投与毒性試験として、雌雄F344ラット及び雌雄イヌにおける経口投与毒性試験が実施された。概略の致死量は、ラットでは雌雄とも800mg/kg、雄イヌで30mg/kg、雌イヌでは30mg/kg超と判断された。投薬に関連した変化として、ラットでは、自発運動の低下、腹臥、散瞳、流涎、流涙、色素涙、間代性痙攣、被毛の汚れ、一過性の体重減少、小葉周辺性の肝細胞の肥大及び空胞変性が認められた。イヌでは、皮膚の発赤及び心拍数の増加が認められ、嘔吐、横臥、浅呼吸及び喘ぎ呼吸、頬骨腺腺房の巣状性拡張及び頬骨腺の組織破壊、頬骨腺の壊死が認められた。

（2）反復投与毒性試験

ラット（2、13及び26週間経口投与並びに2週間静脈内投与）、イヌ2週間及び3日間経口投与及びカニクイザル（2、13及び52週間経口投与並びに2週間静脈内投与）反復投与毒性試験が実施され、主な毒性所見は、心血管系及び中枢神経系（ラット、イヌ及びカニクイザル）、眼（ラット及びイヌ）、腎臓（ラット）、唾液腺（イヌ）、生殖器（ラット）等への影響が認められた。

なお、脂肪細胞の β_3 アドレナリン受容体を介した脂肪代謝及びエネルギー消費の亢進に関連した変化として、ラット及びカニクイザルにおいて、低用量群から白色脂肪細胞の小型化、白色及び褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少、小型化等が認められ、ラットでは中性脂肪の減少が認められた。また、ラットにおいて摂餌量の増加及び体重の変動（主に低値）あるいは肝臓、盲腸及び骨髄等へのリポフスチンの沈着が認められた。

各反復投与毒性試験から得られた無毒性量における曝露量（AUC_{24h}）と、CL-072試験において外国人高齢者（55歳以上77歳以下）に50mg/日を7日間反復投与した時の曝露量（AUC_{tau}）を比較すると、ラット26週間反復経口投与毒性試験の無毒性量（3mg/kg/日）における本薬の曝露量は、雄が110ng・h/mL、雌が113ng・h/mLであり、ヒトにおける曝露量の0.2～0.3倍であった。イヌ2週間反復経口投与毒性試験では無毒性量は1mg/kg/日未満であり、1mg/kg/日における本薬の曝露量は、雄が313ng・h/mL、雌が269ng・h/mLで、ヒトにおける曝露量の0.5～0.9倍であった。また、カニクイザル52週間反復経口投与毒性試験の無毒性量（10mg/kg/日）における本薬の曝露量は、雄が1,267.35ng・h/mL、雌が1,091.94ng・h/mLで、ヒトにおける曝露量の2.1～3.7倍であった。

1) ラット2週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-1）

雌雄F344ラット（各n=16）に、本薬0（媒体、以下の試験においても同じ）、10、30、100及び300mg/kg/日を2週間反復経口投与したとき、30mg/kg/日以上群の雌雄でアラニン・アミノトランスフェラーゼ

(以下、「ALT」)の増加、雌でアルカリフォスファターゼ(以下、「ALP」)の増加、雄で中性脂肪の低値、肝臓及び腎臓の体重比重量の増加が認められ、100mg/kg/日群の雌雄で摂餌量及び摂水量の増加、雄で体重増加量の抑制、100mg/kg/日以上群の雌雄で血小板数の減少、血漿中カリウムの増加、尿中ナトリウム及び塩素の総排泄量の増加、雄でALP、総コレステロール及びリン脂質の増加、尿中カリウム総排泄量の増加、心臓の体重比重量の増加、精巣及び精囊の実重量あるいは体重比重量の減少、雌で肝臓及び腎臓の体重比重量の増加が認められた。300mg/kg/日群の雌雄で自発運動の低下、体重増加抑制、摂餌量の減少、網状赤血球率の減少、尿蛋白の増加、胸腺の実重量及び体重比重量の減少が認められ、雌で流涙及び眼分泌物、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(以下、「MCV」)、白血球数及びリンパ球数の減少、総コレステロール及びリン脂質の増加、尿中カリウム総排泄量の増加、心臓の実重量の減少、脾臓、卵巣及び子宮の実重量及び体重比重量の減少、胸腺の萎縮、子宮の小型化・萎縮、骨髓の造血低下が認められた。同群の雄では、摂水量の増加、尿量の増加、前立腺の実重量及び体重比重量の減少、前立腺及び精囊の小型化、精囊分泌液減少が認められた。2週間の休薬期間終了後にも300mg/kg/日群の雄で心臓及び肝臓の体重比重量の高値が認められたが、投与期間中に認められたその他の変化は休薬期間中に回復又は回復傾向を示した。以上より、無毒性量は雌雄ともに10mg/kg/日と判断された。

2) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-2)

雌雄F344ラット(各n=10~16)に、本薬0、10、30、100及び300mg/kg/日を13週間反復経口投与したとき、300mg/kg/日群の雌2例が、投与10週及び13週に死亡し剖検において心臓及び肺の水腫が認められた。30mg/kg/日以上群の雌雄で血小板数の減少、血漿中カリウムの増加又は増加傾向、クレアチニンの減少及び耳下腺のチモーゲン顆粒の減少が認められ、雄で流涎、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の増加、リン脂質の減少(300mg/kg/日群を除く)及びALTの増加、雌で流涙、尿中塩素の総排泄量の増加が認められた。100mg/kg/日以上群の雌雄でALPの増加、尿pHの低下、尿蛋白及びビリルビン陽性反応、肝臓のマクロファージ及びクッパー細胞にリポフスチンの沈着が認められた。また、雄で流涎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)、尿中ナトリウム及び塩素排泄量の増加、 α_1 -グロブリン分画比率の減少、骨髓のマクロファージにリポフスチンの沈着が認められた。雌で流涎、腹部膨満、摂餌量の増加、アルブミン濃度の増加、肝臓及び腎臓の実重量あるいは体重比重量の増加、子宮の実重量及び体重比重量の減少が認められた。300mg/kg/日群の雌雄で下顎部の脱毛、アルブミン分画比率、アルブミン・グロブリン比及び総コレステロールの増加、胸腺の実重量及び体重比重量の減少、顎下腺の顆粒管好酸性顆粒減少、肝細胞腫脹、腎臓の尿細管上皮等にリポフスチンの沈着、盲腸の粘膜固有層マクロファージにリポフスチン及びヘモジデリンの沈着及び胸腺の萎縮が認められ、雄で下顎部の被毛の汚れ、耳介の蒼白、散瞳、軟便、間代性痙攣、呼吸促迫、アルブミン濃度及び総ビリルビンの増加、白血球数、単球比率及び血糖の減少、膀胱の結石、肝臓の小葉中心性肝細胞壊死及び線維化が認められた。同群の雌で泌尿・生殖器付近の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂水量の増加、リンパ球比率、ALT及びリン脂質の増加、好中球比率及び α_1 -グロブリン分画比率の減少、下垂体の実重量及び体重比重量の減少、骨髓のマクロファージにリポフスチンの沈着及び子宮の萎縮が認められた。4週間の休薬後、雄雌でリン脂質及び総コレステロールの低値、腎臓の実重量又は体重比重量の高値、顎下腺の顆粒管好酸性顆粒減少、耳下腺チモーゲン顆粒減少、肝臓、腎臓、骨髓、盲腸でリポフスチン沈着、盲腸でヘモジデリン沈着が認められ、雄で体重増加抑制が認められた。その他の所見は回復性を示した。以上より、無毒性量は雌雄ともに10mg/kg/日と判断された。

3) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-3、4）

雌雄F344ラット（各n=12～18）に、本薬0、3、10、30及び100mg/kg/日を26週間反復経口投与したとき、10mg/kg/日以上以上の群の雌雄でクレアチニンの減少、雄で腹臥、流涎及び摂餌量の増加、血小板数の減少、血漿中カリウムの増加、尿中カリウム及び塩素の総排泄量の増加が認められた。30mg/kg/日以上以上の群の雌雄で流涎、肝細胞の好酸性化、雄で体重増加抑制、摂水量の増加、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV及び平均赤血球血色素量（以下、「MCH」）の増加、ALTの増加、尿浸透圧上昇、尿pH低下及びビリルビン増加、胸腺の実重量の減少、脾臓のヘモジデリンの沈着の増加、雌で腹臥、摂餌量の増加、血漿中カリウムの増加、尿中塩素の総排泄量の増加、肝臓の実重量あるいは体重比重量の増加、耳下腺のチモーゲン顆粒の減少が認められた。100mg/kg/日群の雌雄で尿蛋白の増加、雄で総コレステロール、ALP、無機リン、総蛋白、アルブミン濃度、 β 及び γ -グロブリン濃度の増加、 α_1 -グロブリン（濃度及び分画比率）の減少、尿中ナトリウムの総排泄量の増加、尿量の減少、尿の黄褐色化、脳及び脾臓の実重量の減少、耳下腺のチモーゲン顆粒の減少が認められた。同群の雌で摂水量の増加、MCVの増加、血小板数、血漿中塩素の減少、尿pHの低下及びビリルビンの増加、胸腺の実重量及び体重比重量の減少が認められた。13週間の休薬後、中性脂肪の低値等を除き多くの所見は回復性を示した。以上より、無毒性量は雄雌ともに3mg/kg/日と判断された。

4) ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-6）

雌雄 F344 ラット（各 n=12）に、本薬 0、1、3 及び 10mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したとき、10mg/kg/日群の雌雄で散瞳、自発運動の低下及び腹臥、雌で摂餌量の増加が認められた。以上より、無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

5) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-7）

雌雄イヌ（各 n=3～5）に本薬 0、1、3、10 及び 20mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したとき、20mg/kg/日群の雌雄で眼周囲の腫脹及び心室頻拍、雌で眼の炎症が認められ、1/5 例の雌が死亡し、投与 7 日までに 20mg/kg/日群の全例が剖検され、病理組織学的検査において左心室心内膜の出血、左心室心筋変性及び肝臓の門脈周囲に空胞形成が認められた。3mg/kg/日群の雌 1 例が眼、眼瞼及び鼻口部の腫脹並びに眼球突出のため投与継続困難となり投与 6 日に剖検された。1mg/kg/日以上以上の群の雌雄で皮膚の発赤、頬骨腺の変性及び炎症が、雌で眼周囲の腫脹が認められた。3mg/kg/日群の雌 1 例に、眼、眼瞼及び鼻口部の腫脹、眼球突出が認められ投与 6 日に剖検された。3mg/kg/日以上以上の群の雌雄で流涎、雌で嘔吐及び眼分泌物が認められた。3mg/kg/日群の雌雄 1 例で強膜の充血が認められた。10mg/kg/日以上以上の群の雌雄で心拍数の増加、P 波及び QRS 間隔の延長、T 波の増高、雄で嘔吐及び眼分泌物が認められた。以上より、無毒性量は 1mg/kg/日未満と判断された。

6) イヌ 3 日間反復経口投与毒性試験（唾液腺毒性確認試験）（添付資料 4.2.3.2-8）

雌イヌ（n=14）に 20mg/kg/日を 3 日間反復経口投与したとき、皮膚、眼結膜及び口腔粘膜の潮紅、嘔吐、自発運動の低下、潜血便、流涎、眼結膜蒼白、摂餌量の減少、ALP 及び ALT の軽度な増加が認められた。病理組織学的検査において唾液腺（顎下腺、大舌下腺、小舌下腺、耳下腺及び頬骨腺）の腺房細胞の萎縮及び壊死、導管の拡張、導管上皮の壊死、剥離、増生及び鉍質沈着、間質の水腫、出血、血栓及び細胞浸潤が認められ、これらの変化は頬骨腺で顕著であった。4 又は 13 週間の休薬後には腺房細胞萎縮、導管の増生を伴う線維化及び鉍質沈着が認められたが、所見の程度は軽減していた。肝臓で小

葉周辺性の肝細胞肥大、小葉中心性及び周辺性の脂肪滴沈着、小葉中心性のグリコーゲン顆粒の増加が認められたが、13 週間の休薬後はこれらの所見は認められなかった。

7) カニクイザル 2 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-9)

雌雄カニクイザル(各 n=3~4)に本薬0、10、30 及び 60mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したとき、30mg/kg/日群の雌で投与初日に眼瞼下垂及び口粘膜の蒼白化が認められた。60mg/kg/日群の雌雄で眼瞼下垂、自発運動の低下、横臥、心室頻拍、PR 及び QRS 間隔の延長、雄で口粘膜の蒼白化及び腹臥が認められた。60mg/kg/日群で投与初日に一般状態及び心電図の重篤な変化が認められたため、雌雄各 1 匹について 2 日で投与を終了した。以上より、無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

8) カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-10)

雌雄カニクイザル(各 n=3~5)に本薬0、3、10 及び 30mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、10mg/kg/日以上群の雌雄で PR 間隔の延長傾向又は延長が認められた。30mg/kg/日の雄で QRS 間隔の延長傾向及び心室頻拍が認められた。投与期間中に認められた所見は 4 週間の休薬により回復性を示した。以上より、無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

9) カニクイザル 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-11)

雌雄カニクイザル(各 n=4)に本薬0、3、10 及び 30mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、30mg/kg/日群の雌雄で投与初期に眼瞼下垂、雄で自発運動の低下、よろめき歩行及び口粘膜の蒼白化が認められ、雌雄で PR、QRS 及び QTc 間隔の延長又は延長傾向が認められた。以上より、無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

10) カニクイザル単回静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-12 (参考資料))

雌雄カニクイザル(各 n=2)に、本薬 0.1、0.3、1、3 及び 10mg/kg を、各群雌雄 1 匹ずつになるよう、用量漸増法で単回静脈内投与したとき、10mg/kg を投与した雄で投与後約 2 分から流涎、口粘膜の蒼白化及び自発運動の低下が認められ、その後、呼吸困難、瞳孔反射の消失、散瞳、心室頻拍が認められ、投与 15 分後に死亡した。そのため雌への 10mg/kg 投与は中止した。投与後 6 分から 0.3mg/kg を投与した雄で PR 間隔延長が、3mg/kg を投与した雌で PR 及び QRS 間隔の延長が認められた。剖検において死亡した雄及び全ての投与が終了した雌 1 例で心臓乳頭筋に赤色点が認められ、病理組織学的検査において雌 1 例で心臓のマクロファージ浸潤を伴う乳頭筋の巣状壊死が認められた。

11) カニクイザル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-13)

雌雄カニクイザル(各 n=3)に本薬0、0.3、1 及び 3mg/kg/日を 2 週間反復静脈内投与したとき、1mg/kg/日群の雄で PR 間隔の延長及び心室頻拍が認められた。3mg/kg/日群の雌雄で PR 及び QRS 間隔の延長、心室頻拍が認められ、雄 1 匹で投与 3 日に昏睡が、雌で血中尿素窒素の軽度増加が認められた。以上より、無毒性量は 0.3mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1~2、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞(ヒト末梢血リンパ球)を用いる染色体異常試験、ラットを用いる小核試験が実施された。染色体異常試験において、代謝活性化有

りの1,280µg/mL及び無しの1,255µg/mLの本薬が細胞毒性を示す濃度において、3時間処理で染色体異常を持つ細胞数の増加が認められた。その他の試験においての結果は陰性であった。

(4) がん原性試験

1) マウス 13 週間反復経口投与毒性 (投与量設定試験) (添付資料 4.2.3.4.1-2、3 (参考資料))

がん原性試験の投与量設定試験として、雌雄B6C3F₁マウス (各n=12) に、本薬0、50、100及び200mg/kg/日を13週間反復経口投与したとき、200mg/kg/日群の雌1例が投与43日に、同群のサテライト群の雄2例が投与初日に死亡した。死亡動物では初回投与後に自発運動の低下がみられたが、その他の異常は認められなかった。50mg/kg/日以上群の雌雄で体重及び摂餌量の増加、腹臥、腺胃の暗赤色巣、ハーダー腺の色素沈着の増加、肝細胞のグリコーゲンの増加、雄で腎臓の皮質尿細管上皮細胞の空胞減少、雌で副腎のX帯の退行、顎下腺及び耳下腺の腺房細胞の萎縮、胸腺の萎縮が認められた。100mg/kg/日以上群の雄で脾臓の髄外造血の亢進、胸腺の萎縮が認められた。200mg/kg/日群の雌雄で肝細胞の小葉中心性肥大、雌で耳下腺の腺房細胞の単細胞壊死が認められた。以上より、がん原性試験の最高投与量として100mg/kg/日を設定した。

2) マウス 104 週間経口投与がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-4)

雌雄 B6C3F₁ マウス (各 n=70) に、本薬 0、25、50 及び 100mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき、本薬投与による腫瘍の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断された。

3) ラット 104 週間経口投与がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-5)

雌雄 F344 ラット (各 n=60) に、雄に本薬 0、12.5、25 及び 50mg/kg/日を、雌に本薬 0、25、50 及び 100mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき、100mg/kg/日群の雌で死亡の増加が認められた。本薬投与による腫瘍の発生頻度の増加は認められず、本薬はラットに対してがん原性を示さないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 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 (添付資料 4.2.3.5.1-1)

雄SDラット (n=20) に、本薬0、30、100及び300mg/kg/日を交配前2週～交配後4週まで経口投与したとき、全投与群で摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められたが、30及び100mg/kg/日群では投与後期には摂餌量が増加した。300mg/kg/日群では振戦及び自発運動の低下が認められ、20例中14例が死亡したため評価されなかった。雄動物の受胎能及び胚発生に影響は認められず、以上より雄親動物の無毒性量は、一般毒性に対して30mg/kg/日未満、生殖能及び胚発生に対して100mg/kg/日と判断された。

2) 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 (添付資料 4.2.3.5.1-2)

雌SDラット (n=20) に、本薬0、30、100及び300mg/kg/日を交配前14日～妊娠7日まで経口投与したとき、300mg/kg/日群の3例が投与2、10及び19日に死亡又は切迫屠殺された。100mg/kg/日群において摂餌量の増加が認められた。300mg/kg/日群では自発運動の低下、被毛の汚れ、流涙、振戦、体重及び摂餌量の減少、発情休止期の延長、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。以上より雌親動物の無毒性量は、一般毒性及び生殖能に対して100mg/kg/日、胚発生に対して300mg/kg/日と判断された。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験（投与量設定試験）（参考資料）（添付資料4.2.3.5.2-1）

妊娠SDラット（n=10）に、本薬0、30、100及び300mg/kg/日を妊娠7日～17日まで経口投与したとき、300mg/kg/日群で3例に振戦、自発運動の低下、腔出血が認められ、うち2例が死亡した。30及び100mg/kg/日群で胎盤重量の増加、100mg/kg/日群で一過性の摂餌量減少、300mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重減少又は増加抑制が認められた。

胎児においては、100mg/kg/日以上群で波状肋骨の増加傾向又は増加、胸骨分節及び仙尾椎骨の骨化数減少、300mg/kg/日群で胎児体重の低値、肩甲骨、前腕骨及び上腕骨の屈曲並びに中足骨の骨化数減少が認められた。

4) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）

妊娠SDラット（n=17～20）に、本薬0、10、30、100及び300mg/kg/日を妊娠7日～17日まで経口投与したとき、300mg/kg/日群で3例が、振戦、自発運動の低下、呼吸数の減少、尿道口の被毛の汚れ又は腔からの出血を呈して妊娠9、12及び18日に死亡し、剖検において肺の赤色化が認められた。30及び100mg/kg/日群で、胎盤重量の増加が認められたが、剖検所見に異常はなかったことから毒性とは判断されていない。100mg/kg/日以上群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、胎児の波状肋骨の増加及び中足骨骨化数の低値が認められた。300mg/kg/日群で胎児体重の低下、肩甲骨、前腕骨、上腕骨及び下腿骨の屈曲、胸骨分節及び仙尾椎骨の骨化数の低値が認められた。100mg/kg/日群で実施した生後4日の出生児の骨格検査においては胸骨分節の癒合及び波状肋骨の増加が認められた。以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖及び胚・胎児発生に対して30mg/kg/日と判断された。

なお、本薬は胎盤を通過し胎児へ移行すること及び乳汁を介して哺乳児の組織へ分布することが確認されている（「（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞、（4）排泄、4）乳汁中への移行」の項参照）。

5) ラット胚・胎児発生に関する試験（波状肋骨の回復性に関する試験）（添付資料 4.2.3.5.2-3）

妊娠SDラット（n=39）に、本薬0及び100mg/kg/日を妊娠7日～17日まで経口投与したとき、本薬投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少、胎盤重量増加が認められた。妊娠末期胎児で波状肋骨の増加、胸骨分節及び左右中手骨の骨化数の低値が認められた。生後4日及び63日の出生児では波状肋骨は認められなかったことから、波状肋骨は発育に伴い回復するものと申請者は考察している。

6) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-5）

妊娠NZWウサギ（n=17～22）に、本薬0、3、10及び30mg/kg/日を妊娠6日～20日まで経口投与したとき、30mg/kg/日群の1例が横臥及び呼吸困難を呈して死亡した。10mg/kg/日以上群で母動物の摂餌量の減少及び胎児体重の低値が認められた。30mg/kg/日群で母動物の体重減少あるいは増加抑制が認められ、着床後死亡胚数の増加、胎児で大動脈拡張、巨心及び肺副葉欠損の増加、胸骨分節癒合の増加、中手骨及び前後肢の中節骨の骨化進行度の低値（未骨化）が認められた。以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖及び胚・胎児発生に対して3mg/kg/日と判断された。

7) ウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児所見に関する基礎的検討試験（ β_1 アドレナリン受容体遮断薬の影響）（添付資料 4.2.3.5.2-6（参考資料））

妊娠NZWウサギ（n=4～10）に本薬0、30mg/kg/日並びに本薬30mg/kg/日及び β_1 アドレナリン受容体遮

断薬メトプロロール3mg/kg/日を妊娠6日～20日まで投与したとき、本薬投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、本薬及びメトプロロール投与群で母動物の摂餌量の減少傾向が認められた。本薬投与群では胎児の大動脈拡張及び巨心の発現頻度の増加が認められたが（各74.3%、30.8%）、メトプロロールを併用することにより減少したことから（各27.3%、2.92%）、胎児で発現した大動脈の拡張及び巨心は本薬の β_1 アドレナリン受容体刺激作用に起因している可能性が示唆された。

8) ラット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（添付資料4.2.3.5.3-1）

妊娠SDラット（n=19～20）に、本薬0、10、30及び100mg/kg/日を妊娠7日～授乳20日まで経口投与したとき、100mg/kg/日群で母動物2例が妊娠21及び22日に死亡した。

30mg/kg/日以上群において、妊娠初期に摂餌量の減少が認められた。100mg/kg/日群で母動物体重増加抑制が認められ、出生児で4日生存率の低値及び体重増加抑制が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して10mg/kg/日、母動物の生殖機能に対して100mg/kg/日、出生児に対して30mg/kg/日と判断された。

（6）その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6-1～3）

雄性 JW ウサギ（n=3）に、本薬 0.5g を 4 時間貼付した皮膚一次刺激性試験において、本薬は刺激性を示さなかった。雄性 JW ウサギ（n=3）に、100mg の本薬を投与した眼粘膜刺激性試験において、本薬は軽度の刺激を示したが、本薬投与後 30 秒後に洗浄した群では眼粘膜刺激性は軽減された。雄性 JW ウサギ（n=3）に、10mg/mL 濃度の本薬を、静脈内又は静脈周囲に投与した血管局所刺激性試験において本薬は刺激性を示した。

2) 皮膚感作性試験（添付資料 4.2.3.7.1-1 及び 2）

雄性Hartleyモルモット（n=10）を用いて、本薬1%及び10%で感作し本薬2%及び10%で惹起したAdjuvant and Patch法を実施したところ、本薬惹起部位の陽性率は80～90%であり、媒体惹起部位に皮膚反応は認められなかった。なお、媒体感作群において本薬の皮膚一次刺激性が示されたためこれを考慮し陽性率を算出したところ陽性率は50～60%であり本薬は中等度の皮膚感作性を示した。Adjuvant and Patch法において皮膚感作性が示されたため、雄性Hartleyモルモット（n=10）を用いて、本薬1%及び10%濃度で感作し本薬2%及び10%で惹起したBuehler法を実施したところ、陽性率は40～50%であり、中等度の皮膚感作性を示した。なお、両試験において、媒体（流動パラフィン）感作、本薬2%及び10%惹起において、本薬は皮膚一次刺激性を示した。

3) 不純物の毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6-1）

雌雄F344ラット（各n=10）に、約1%（実測値：1.51%）の不純物YM-181687（本薬の規格値：■%以下）を含む本薬0、3及び10mg/kg/日を2週間反復経口投与したとき、3mg/kg/日以上群の雌で腸間膜リンパ節周囲の白色脂肪細胞の小型化が認められ、10mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の増加、雄でフィブリノーゲン及び β グロブリン比の増加、雌でAST及びALTの増加、中性脂肪の減少が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに3mg/kg/日と判断された。

4) 溶血性試験（添付資料 4.2.3.7.7-1）

ヒト血液を用いた*in vitro*溶血性試験の結果、ショ糖含有クエン酸緩衝液に溶解した10mg/mL濃度の本薬は溶血性を示さなかった。

5) 尿蛋白に及ぼす影響に関する試験（添付資料 4.2.3.7.7-2（参考資料））

本薬が尿蛋白測定系に及ぼす影響を検討したところ、本薬はラット反復経口投与毒性試験で使用された試験紙（マルティスティックス）を含め、複数の尿蛋白測定系に対して陽性反応を示したことから、ラットで認められた尿蛋白陽性反応は、尿中に排泄された本薬の影響による偽陽性反応である可能性があると考えられた。

<審査の概略>

(1) 本薬の安全域について

機構は、反復投与毒性試験における無毒性量の曝露量が、ラット、イヌ、サルを用いた多くの反復投与試験で臨床用量における曝露量を下回っていること、本薬は長期間継続投与される薬剤であることを考慮し、本薬の臨床使用時の安全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。イヌは β アドレナリン受容体刺激に対する感受性が高く、本薬の投与により極めて低い投与量(0.001mg/kg、iv)から心拍数の増加が認められ、更に低い投与量(0.0003mg/kg、iv)から薬理作用を示すことが確認されている。またイヌでは低投与量から頬骨腺において顕著な病理組織学的変化が認められているが、頬骨腺はヒトには存在しない。以上より、イヌの毒性試験結果を臨床における本薬の安全性を外挿するのは適切ではない。ラットにおける腹臥、流涎、AST及びALTの増加、尿中塩素総排泄量の増加、カニクイザルにおけるPR間隔の延長については、臨床推奨用量（50mg）における曝露量を上回る曝露量でのみ認められており、当該毒性所見には回復性が認められている。さらに、臨床における長期投与試験（CL-051試験）では100mgまでの安全性が確認されている。

機構は、以下のように考える。申請者の説明は、最小毒性量での曝露量から、ラット及びカニクイザルにおける毒性所見が臨床推奨用量における曝露量を上回る曝露量でのみ認められると考察しているが、実際の毒性発現用量は、毒性試験で設定された用量における最小毒性量より低いと考えられることから、最小毒性量における曝露量をもって安全域が得られたとする判断は妥当ではない。また、イヌは β アドレナリン受容体刺激に対する感受性が高いという説明は理解できるものの、ラット及びカニクイザルにおいても心臓への影響によると考えられる死亡が認められていることから、毒性試験の結果からヒトにおいて心臓に影響を及ぼす可能性を否定することはできない。また、申請者は、多くの毒性所見について回復性を有することを臨床使用時の安全性を支持する根拠の一つとしているが、本薬が長期間継続投与される可能性のある薬剤であることを考慮すると、毒性試験で回復性が認められた毒性所見についても、ヒトに関連する事象が見られた場合は投与を中止する等の対応が必要と考える。以上より、本薬のリスクとベネフィットのバランスについては臨床試験成績から判断することが重要であるものの、本薬の毒性プロファイルも踏まえた臨床使用上の対応を考慮する必要があると考える。また、現時点では本薬のヒトにおける安全性情報は限られていることから、製造販売後調査においても本薬の毒性プロファイルを踏まえた情報収集が必要であると考ええる。

(2) 生殖器等への影響について

機構は、ラット 2 週間及び 13 週間反復投与毒性試験の高用量（300mg/kg/日）群において、精囊、前立腺及び子宮が対照群の 1/2 程度に萎縮していること、マウス 13 週間反復経口投与毒性試験において雌

で副腎 X 帯の退行が認められていること、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において発情休止期の延長、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められていること、並びにウサギ胚・胎児発生に関する試験において着床後死亡率の増加が認められていることから、本薬が脂質代謝を含むステロイド合成・代謝系へ影響し、精囊、前立腺、子宮、副腎及び卵巣へ影響した可能性も含め発現機序を考察した上で、臨床使用時の安全性について説明することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット反復経口投与毒性試験の高用量群では対照群と比較し、2週間投与で体重は雄で 10%、雌で 8%低値であり、副生殖器の重量は、前立腺で 38%、精囊で 55%、子宮で 56%低値であった。また、13 週間投与では、体重は雄で 24%、雌で 8%低値であり、副生殖器の重量は前立腺で 36%、精囊で 30%、子宮で 67%低値であった。雄ラットを摂餌制限下で 4 週間又は 13 週間飼育した場合、20%程度の体重減少により 40~50%の前立腺及び精囊の器官重量低下が認められることが報告されている (*Toxicology* 7: 45-56, 1977, *Toxicol Appl Pharm* 47: 15-22, 1979)。雌についても、Society of Toxicologic Pathology (STP) ガイドラインにおいて全身性の非特異的な毒性による体重減少に伴い、しばしば子宮重量が減少するとされている (*Toxicol Pathol* 35: 742-50, 2007)。また、無蛋白食給餌試験においても精囊及び前立腺重量が低下しテストステロンが減少することも確認されている (*J Nutr Sci Vitaminol* 28: 163-72, 1982)。さらに、本薬の毒性試験では、性ホルモンの変動に基づく明らかな病理組織学的所見は認められなかった。以上のことから、体重増加抑制による二次的な影響として副生殖器の萎縮が起こったものと考えられる。

マウス 13 週間反復経口投与毒性試験の雌で認められた副腎 X 帯退行については、剖検において、生殖器に影響は認められておらず、皮下脂肪細胞の微細小胞化等が用量依存的に認められたことから、本薬の β_3 アドレナリン受容体刺激による脂肪代謝亢進作用により、X 帯の退行過程において蓄積された脂肪の代謝が促進され、X 帯細胞の退行が促進された可能性が推測され、本薬の性ホルモンへの直接的な影響を介して引き起こされた可能性は低いと考えられる。

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における、着床数及び生存胎児数の減少は、着床前後の死亡率に影響が認められなかったことから、排卵数の減少に伴う黄体数の減少による変化と考えられる。また、病理組織学的検査では、卵巣及び下垂体に器質的变化は認められず、内分泌系に明らかに影響があったことを示唆する所見も認められていない。発情休止期の延長、黄体数、着床数、生存胎児数の減少は一連の変化と推察され、これらが認められた用量では、自発運動の低下、体重増加抑制及び摂餌量の減少等も認められていることから、一般状態の悪化に伴う二次的な視床下部一下垂体前葉一卵巣系機能の変化によるものと推察される。本薬及び代謝物の各種受容体への親和性を検討した試験において (添付資料 4.2.1.1-5)、本薬及び代謝物は 10 μ M の濃度においてエストロゲン及びテストステロン受容体に対してほとんど親和性を示さなかったことから、本薬の化学構造上、これらの受容体に対して直接作用する可能性はないものと考えられる。

ウサギにおける着床後死亡については、 β_1 アドレナリン受容体刺激作用を有する Denopamine のウサギ胚・胎児発生に関する試験においても、吸収胚あるいは死亡胎児の増加が認められていることから、本薬の β_1 アドレナリン受容体刺激作用に起因する可能性が考えられる。また、本薬は胎盤を介して胎児に移行することから、胎児に移行した本薬の心血管系への直接作用による可能性が考えられる。 β アドレナリン受容体作動薬イソプロテレノールをウサギに投与した際に、胎盤血流量が減少することが報告されており (日本産科婦人科学会雑誌 35: 1963-71, 1983)、胎盤血流量の減少に伴う二次的影響の可能性も考えられる。

各毒性所見が認められていない用量における曝露量 (AUC_{24h}) と臨床推奨用量 (50mg) における曝露

量を比較すると、ラットの生殖器等の萎縮性変化には 11.7～25.0 倍、ラットの発情休止期の延長等には 31.1 倍、ウサギの着床後死亡には 14.1 倍の安全域が存在する。以上のように、毒性試験において認められた影響は、いずれも高曝露条件下で認められた一般状態の悪化に伴う変化であり、臨床曝露量との間には十分な安全域が存在することから、ヒトで同様な所見が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。ラットにおける精囊、前立腺及び子宮の縮小について、体重増加抑制は 10%程度であるのに対し、臓器重量は 2 週間で対照群の約 40～60%以下と著しく萎縮していることから、体重増加抑制に伴う二次的変化であるという申請者の主張は受け入れ難い。また、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における、性周期異常、黄体数減少等の所見についても、体重増加抑制の二次的変化により発現したとする申請者の考察のみで説明可能な所見とはいえ、マウス副腎 X 帯の退行が認められていることも考慮すると、本薬が脂質代謝を含むステロイド合成・代謝系へ影響している可能性は否定できない。

現時点で毒性試験において認められた所見の発現機序は不明でありヒトへの影響は否定できないことから、臨床曝露量との毒性発現用量における曝露量との差のみを根拠にヒトへの外挿性が低いとする申請者の説明は不十分である。以上より、本薬の臨床使用にあたっては、毒性試験において生殖器系への影響や着床後死亡が認められることを情報提供した上で、生殖期年齢にある男女への本薬の投与は避けることが望ましいと考える。毒性試験において認められた生殖器への影響を考慮した対応については、専門協議の議論を踏まえ検討したい。

なお、妊婦への投与の可否については、引き続き次項で検討する。

(3) 胎児及び出生児への影響について

機構は、胚・胎児発生に関する試験において、ラットで認められた肩甲骨等の屈曲、波状肋骨の増加及び胸骨分節等の骨化数低値、ウサギで認められた胎児大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損、ラット及びウサギにおいて認められた中手骨及び中節骨の数の低値について同様の所見がヒトで発現する可能性及び安全域について考察した上で、添付文書において注意喚起する必要はないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。βアドレナリン受容体作動薬 Doxaminol を妊娠 8 日～16 日に投与した場合波状肋骨が発現するが、妊娠 16 日～20 日に投与した場合発現しなかった (*Teratology* 31: 401-12, 1985)、またβアドレナリン受容体遮断薬の同時投与により波状肋骨発現が抑制される報告 (*OyoYakuri* 27: 239-49, 1984) から、波状肋骨の発現は本薬のβアドレナリン受容体刺激作用に起因する変化であると考えられる。Doxaminol の試験成績では、波状肋骨は器官形成期以降の曝露では影響はないことを示唆しており、ヒトにおいても器官形成期以外の曝露では、胎児に波状肋骨が発現する可能性は低いと考えられる。胎児の肩甲骨等の屈曲については、肋骨や長管骨といった比較的長い骨に認められており、外表異常を伴わない局所的な彎曲あるいは屈曲であることから骨化遅延に妊娠末期の子宮収縮が加わって発現した可能性が高い。本薬とは異なる薬理作用の化合物でラットに認められた胎児の骨の屈曲は離乳時には回復していたことを確認したことから (社内資料、未提出)、この変化には可逆性があると考えられる。また、胸骨分節及び仙尾椎数等の骨化数低値については、胎児体重の低値が認められていることから、発育抑制に伴う変化であり、生後の発育に伴い回復すると考えられる。ヒトでは骨形成期と子宮収縮を来す時期との間に十分な期間があり、骨格異常が発現する可能性は低いと考えられる。仮にヒトにおいて、骨化遅延が発現した場合においても、ラットにおける追加試験 (添付資料 4.2.3.5.2-3) において、生後の発育に伴い回復することが確認されていることから、分娩までの胎児の成熟過程で回復する変化であると考えられる。

ウサギ胎児に認められた大動脈拡張及び巨心は、 β_1 アドレナリン受容体遮断薬の併用投与により抑制され（添付資料 4.2.3.5.2-6）、また、 β_1 アドレナリン受容体刺激作用を有する Xamoterol 及び Prenalterol でもウサギ胎児に同様な影響が認められたという報告があることから、これらは本薬の β_1 アドレナリン受容体刺激作用に起因していると考えられる。Xamoterol の大動脈拡張及び巨心に対する感受性は、器官形成後期から発育期において高いことが示されており、これらの変化は催奇形性ではなく、機能的な変化であると考察されている。また、生後 3 週では、妊娠 29 日での観察と比較して、発現頻度は低下していたことから、可逆的な変化であると考察されている（薬理と治療 16: 1157-79, 1988）。本薬のウサギでの薬物動態はヒト及びラットと異なり、代謝物 M5 及び M16 が大量に生成する。M5 は、本薬の未変化体と同等の β_1 アドレナリン受容体刺激作用を有し、また胎児の大動脈拡張等が認められなかったラットの M5 生成量はウサギの 1/10 程度であったことから、これらの所見の発現に寄与している可能性が考えられる。ヒトでは M5 の生成量は少なく、また、複数の代謝経路により代謝を受けることから、M5 の生成量が大きく変動する可能性は低い。これらの薬物動態の種差は、本薬に対するウサギの特異性を示唆しており、ウサギ胎児で認められた変化がヒトにおいて発現する可能性は低いことを支持していると考えられる。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた肺副葉欠損の発現率は 7.8%であったが、これはウサギ胎児でよくみられる所見であり、試験実施施設における 19 年 から 20 年 までの肺副葉欠損胎児の発現率は平均 4.8%（範囲：0.0-13.5%）であった。また、投与量設定試験における胎児の肺副葉欠損の発現頻度に用量相関性は認められなかった。さらに、 β_1 アドレナリン刺激作用を有する Denopamine 及び Xamoterol においてもウサギで肺副葉欠損の報告はない。本試験における肺副葉欠損の発現率の増加は、対照群の発現率（2.0%）が低めであったことにより偶発的に有意差が認められた可能性も考えられる。

胎児の中手骨及び中節骨の数の低値については、胚・胎児発生に関する試験では、骨格検査をアリザリンレッド S により硬骨を染色した標本（骨単染色標本）を用いて実施し、硬骨化した骨を対象に形態や骨化状態を検査した。この検査では非染色部分の形態異常の有無は正確には検出できない。胚・胎児発生に関する試験では、中手骨等の一部が非染色であったが、軟骨部は確認されたことから、欠損ではなく未骨化の骨として試験成績に反映した。また、指趾を含む手足の形態に異常は認められていないことから、本薬投与により手足骨に異常を来した胎児はいないと考えられる。

臨床推奨量における曝露量と比較するとラット胎児の波状肋骨の発現では 6.2 倍、骨の屈曲では 21.5 倍、ウサギ胎児の大動脈拡張及び巨心の発現では 14.1 倍の安全域が存在する。

以上より、胚・胎児発生に関する試験において認められた変化が臨床的に問題となる可能性は低く、添付文書において注意喚起が必要な内容には該当しないと考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者は、胎児の肩甲骨等の屈曲については、骨化遅延に妊娠末期の子宮収縮が加わって発現したと考察しているが、子宮収縮により骨が屈曲するとする文献的な裏付け等がなく申請者の考察は妥当とは言い難い。また、本薬とは異なる薬理作用の化合物においてラットに認められた胎児の骨の屈曲が離乳時に回復していたことをもって可逆性のある変化であるとしているが、当該化合物の結果から本薬の影響を考察可能であるとする根拠が不明である。さらに、これらの所見も含め生殖発生毒性試験で胎児に認められた所見に回復性が認められたことをもって、同様の所見がヒトで発現しても回復するとしているが、胎児の体重低値、骨化遅延等の発育遅延がヒトでも起こる可能性を排除できないのであれば重大な問題であり、回復性があること等をもって問題ないとするは不適切である。また、ウサギ胎児に認められた大動脈拡張及び巨心は本薬の代謝物 M5 の影響と考察してい

るが、ウサギで他の動物に比べ M5 が多かったことのみをもって、M5 の影響であると断定し、かつヒトで発現する可能性が低いと判断することはできない。

機構は、生殖発生毒性において認められた所見の多くは、申請者も説明しているとおおり、本薬のβアドレナリン受容体刺激作用に基づくものであり、安全域がより大きい他のβアドレナリン受容体作動薬においても、添付文書に動物の発育遅延や催奇形性について記載し注意喚起を行っていることから、本薬においても少なくとも同様に注意喚起を行うべきであると考え。さらに、本薬による胎児の体重低値、骨化遅延等の発育遅延は見過ごすことはできず、本薬が OAB 症状を抑えるといった QOL 改善の薬剤であることを考慮すると、母親にもたらすベネフィットに比べ、胎児に大きなリスクをもたらす結果となる可能性も十分考えられ、OAB 治療の選択肢は本薬以外にもあることも考慮すると、妊婦に対しては禁忌とすることが妥当と考える。本薬の妊婦及び授乳婦に対する投与の可否及び投与可能な場合の適切な注意喚起については、専門協議の議論も踏まえ検討したい。

なお、授乳婦への投与については、薬物動態の項で議論する（添付資料 4.2.2.5-1）（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜審査の概略＞、2) 本薬の乳汁中分泌について」の項参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の開発初期においては即放性製剤の IR カプセル又は IR 錠が臨床試験で使用されたが、後に徐放性製剤の OCAS 錠が開発された。特に記載がない限り、臨床試験で使用された本薬の製剤は OCAS 錠である。

(1) 生体試料中の濃度測定法

本薬はヒトの血漿中でエステラーゼにより分解されるため、採血後直ちにエステラーゼ阻害剤であるフッ化ナトリウムを添加・混和した後、血漿中本薬濃度及び代謝物の濃度が測定された。本薬の血漿中及び尿中濃度並びに本薬の各種代謝物の血漿中及び尿中濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法によって測定された。本薬の定量下限は試験によって異なり、血漿で 0.2 又は 1ng/mL、尿で 2 又は 10ng/mL であった。また、本薬の各種代謝物の定量下限は、血漿で 0.5 又は 1.0ng/mL、尿で 5ng/mL であった。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(2) 生物学的同等性

本薬 25mg 錠の市販予定製剤は、国内第Ⅱ相試験に使用した本薬 25mg 錠の [REDACTED] を変更したものである。また、本薬 50mg 錠の市販予定製剤は、国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で使用された製剤と同一である。本申請にあたり、国内第Ⅱ相試験製剤の本薬 25mg 錠と市販予定製剤 25mg 錠の生物学的同等性（以下、「BE」）、並びに市販予定製剤 25mg 錠と 50mg 錠の BE が検討された。

1) 国内第Ⅱ相試験製剤と市販予定製剤の BE（添付資料 5.3.1.2-3、評価資料）

国内第Ⅱ相試験製剤の本薬 25mg 錠と市販予定製剤 25mg 錠の処方変更水準は、「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」（平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発 1124004 号）における [REDACTED] 水準に該当し、溶出試験の成績に基づき、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

2) 市販予定製剤における含量が異なる製剤の BE (添付資料 5.3.1.2-4、評価資料)

本剤 25mg 錠と本剤 50mg 錠の処方変更水準は、「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」(平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発 1124004 号)における ■ 水準に該当し、溶出試験の成績に基づき、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

(3) 溶出速度の異なる製剤間の BA (添付資料 5.3.1.3-1、CL-076 試験、実施時期 2009 年 4 月～7 月、評価資料)

外国人健康成人を対象に、溶出速度の異なる 3 つの本薬 OCAS 錠(溶出速度の速い製剤から順に OCAS-H、OCAS-M(市販予定製剤)、OCAS-L)、市販予定製剤とバッチ/ロットの異なる OCAS-M 錠である MR-M 製剤及び静脈内投与製剤を用いて、相対的 BA を検討する 5 期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間 10 日以上)。以下に OCAS-M 錠を経口投与及び静脈内投与製剤を静脈内投与したときの成績を示す。

本薬 7.5mg を 120 分かけて静脈内投与及び本薬 OCAS-M 25mg 錠を単回経口投与したとき(男性 17 例及び女性 12 例)、本薬の C_{max} は 27.0 ± 4.90 及び $9.8 \pm 5.11 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{inf} は 133.8 ± 26.73 及び $130.8 \pm 58.75 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、本薬 OCAS-M 錠の絶対的 BA の平均値は 28.9%であった。外国人健康成人本薬 15mg を静脈内投与(男性 16 例及び女性 14 例)及び本薬 OCAS-M 50mg 錠を経口投与(男性 14 例及び女性 12 例)したとき、本薬の C_{max} は 56.1 ± 11.64 及び $22.9 \pm 9.24 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{inf} は 287.7 ± 61.73 及び $336.0 \pm 130.80 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、本薬 OCAS-M 50mg 錠の絶対的 BA の平均値は 35.4%であった。外国人健康成人本薬 30mg を静脈内投与(男性 18 例及び女性 12 例)及び本薬 OCAS-M 100mg 錠を経口投与(男性 17 例及び女性 10 例)したとき、 C_{max} は 116.2 ± 20.22 及び $77.4 \pm 37.28 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{inf} は 561.9 ± 103.18 及び $857.6 \pm 378.64 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、本薬 OCAS-M 100mg 錠の絶対的 BA の平均値は 45.0%であった。本薬 7.5、15 及び 30mg を静脈内単回投与したときの本薬の CL_{tot} は 58.2 ± 11.22 、 54.3 ± 10.81 及び $55.1 \pm 9.79 \text{ L/h}$ 、 V_{ss} は $1,763 \pm 509.7$ 、 $1,643 \pm 344.4$ 及び $1,661 \pm 441.2 \text{ L}$ 、腎クリアランス(以下、「 CL_R 」)は 14.35 ± 3.746 、 13.67 ± 3.562 及び $13.92 \pm 2.910 \text{ L/h}$ であった。静脈内投与のいずれの投与量においても、女性被験者の C_{max} 及び AUC_{inf} は男性被験者に比べそれぞれ約 20%及び約 27%高く、 CL_{tot} 、 V_{ss} 及び CL_R は男性被験者に比べ低かった。

(4) 絶対的 BA (添付資料 5.3.1.1-1、CL-033 試験、実施時期 20■■ 年 ■ 月～■ 月、評価資料)

外国人健康成人男性 12 例(各群 3 例)を対象に、本薬 50mg(市販予定製剤 50mg 錠)の単回経口投与と本薬 15mg の単回静脈内投与の組み合わせ、及び本薬 150mg(100mg 錠 1 錠と市販予定製剤 50mg 錠 1 錠)の単回経口投与と本薬 50mg の単回静脈内投与の組み合わせで、それぞれ 2 群 2 期クロスオーバー法(休薬期間: 14 日間以上)により絶対的 BA が検討された。本薬 50mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は $18.2 \pm 6.8 \text{ ng/mL}$ 及び $225 \pm 97 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、本薬 15mg を漸増の注入速度で 120 分かけて静脈内投与した時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は $78.8 \pm 14.6 \text{ ng/mL}$ 及び $230 \pm 49 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、絶対的 BA の平均値は 24.3%であった。本薬 150mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は $160 \pm 67 \text{ ng/mL}$ 及び $1,176 \pm 469 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、本薬 50mg を漸増の注入速度で 120 分かけて静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は $278 \pm 46 \text{ ng/mL}$ 及び $839 \pm 135 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、絶対的 BA の平均値は 45.2%であった。本薬 15mg 静脈内投与したときの CL_{tot} は $67.3 \pm 16.1 \text{ L/h}$ 、 V_{ss} は $1,606 \pm 427 \text{ L}$ であり、本薬 50mg 静脈内投与したときの CL_{tot} は $60.8 \pm 9.2 \text{ L/h}$ 、 V_{ss} は $1,473 \pm 406 \text{ L}$ であった。また、本薬 15mg 静脈内投与したときの時間 0 から実測最終時点までの本薬の未変化体の尿中排泄率(以下、「 $Ae_{last}\%$ 」)は、 $19.3 \pm 2.6\%$ 、 CL_R は $15.8 \pm 3.9 \text{ L/h}$ であり、本薬 50mg 静脈内投与したときの $Ae_{last}\%$ は $24.0 \pm 1.8\%$ 、 CL_R は $16.4 \pm 2.9 \text{ L/h}$ であった。

(5) 食事の影響を検討する国内臨床試験

①CL-064 試験（添付資料 5.3.1.1-2、評価資料）

日本人健康成人 24 例（各群 12 例、ただし 1 例は試験中止）を対象に、市販予定製剤を用いて、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：12 日以上）。本薬 50mg 錠を空腹時及び高脂肪食摂取後 10 分以内に単回経口投与したとき、本薬の $t_{\max}$ は 3.5 ± 0.9 及び 4.7 ± 1.5 時間、 $C_{\max}$ は 29.40 ± 23.79 及び $10.28 \pm 6.19 \text{ ng/mL}$ 、時間 0 から実測最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{last} 」）は 214.91 ± 105.50 及び $100.96 \pm 31.51 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 28.1 ± 3.3 及び 30.7 ± 4.6 時間であった。空腹時投与時に対する高脂肪食後投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は 0.389 及び 0.504 であった。

②CL-078 試験（添付資料 5.3.1.1-3、評価資料）

日本人健康成人 72 例（各群 12 例、ただし 50 及び 100mg 群の各 1 例が試験中止）を対象に、市販予定製剤 50mg 錠を用いて、本薬 50mg 又は 100mg を空腹時、通常食もしくは高脂肪食食後に単回投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：12 日以上）。空腹時、通常食後及び高脂肪食後投与したときの本薬の男女別の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

男女の血漿中濃度データを合算した値に基づく、本薬 50mg を空腹時投与したときに対する通常食又は高脂肪食食後投与したときの $C_{\max}$ の幾何平均値の比は 0.342 及び 0.474、 AUC_{last} では 0.467 及び 0.679 であった。また、本薬 100mg を空腹時投与したときに対する通常食又は高脂肪食食後投与したときの $C_{\max}$ の幾何平均値の比は 0.357 及び 0.514、 AUC_{last} では 0.488 及び 0.715 であった。

表 空腹時、通常食後及び高脂肪食後投与における男女別の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

		男性			女性		
		空腹時 n=18	通常食後 n=18	高脂肪食後 n=18	空腹時 n=17	通常食後 n=17	高脂肪食後 n=17
本薬 50mg	$t_{\max}$	3.39±0.98	4.72±1.64	4.61±1.29	3.71±1.41	5.06±0.97	5.24±1.52
	$C_{\max}$	28.63±17.31	8.72±7.68	14.68±10.40	42.51±38.44	18.35±14.35	18.04±11.14
	AUC_{last}	283.95±105.32	130.72±56.45	200.88±76.94	379.69±145.86	187.07±83.95	245.15±81.80
	$t_{1/2}$	39.1±6.7	40.9±9.6	42.0±6.6	40.7±10.1	46.1±17.6	45.5±10.7
本薬 100mg	$t_{\max}$	3.44±0.98	4.95±1.39	5.67±1.46	3.71±1.10	5.71±0.77	5.59±1.94
	$C_{\max}$	89.60±57.62	27.74±21.47	49.38±24.56	117.78±54.61	58.87±40.36	55.41±31.87
	AUC_{last}	670.64±241.74	297.46±123.78	497.41±139.26	1,021.72±288.03	573.50±189.37	687.58±196.87
	$t_{1/2}$	34.0±4.9	34.5±7.1	33.7±5.6	38.6±7.5	39.9±12.3	37.7±7.6

平均値±標準偏差

AUC_{last} : $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $C_{\max}$: ng/mL 、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$: 時間

<審査の概略>

機構は、日本人健康成人を対象とした食事の影響を検討する試験（CL-064 及び CL-078 試験）において、空腹時投与では食後投与に比べ、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC が 2 倍程度上昇することが示されていることから、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について、注意喚起することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CL-078 試験成績より、本薬 50mg 空腹時投与の $C_{\max}$ は本薬 100mg 通常食摂取後の $C_{\max}$ を超えることはなく、本薬 50mg 空腹時投与の AUC_{inf} は、本薬 100mg 通常食後投与の AUC_{inf} を超えることはなかった（「<提出された試験の概略>、(5) 食事の影響を検討する国内

臨床試験、②CL-078 試験」の項、表参照)。国内第Ⅱ相試験 (CL-045 試験) において、本薬 100mg 群の有害事象発現率は本薬 50mg 群よりも高かったが、有害事象のほとんどは軽度であった。また、国内長期投与試験 (CL-051 試験) では、本薬 100mg への増量や長期投与による有害事象発現率の著しい上昇は認められず、両試験の結果から、本薬 100mg までの安全性に問題はないことが確認されている。したがって、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について、注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の用法・用量には食後に投与する旨規定されているものの、本薬の空腹時投与では食後投与に比べ血漿中濃度が 2 倍程度上昇することを明らかにしておくことは重要と考える。空腹時投与したときのリスクを注意喚起するとの観点から、申請者が提案している食後投与で血漿中濃度が低くなる旨の情報ではなく、空腹時投与で本薬の血漿中濃度が高くなる等を情報提供する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿タンパク結合及び血球移行性

①血漿蛋白結合 (添付資料 4.2.2.3-1、5.3.2.1-1、5.3.2.1-2)

日本人健康成人男性及び白人健康成人男性の血漿に本薬の ^{14}C -標識体 200~5,000ng/mL (最終濃度) を添加したとき、本薬の血漿蛋白結合率は日本人で 76.3~76.9%、白人で 72.2~73.3%であった。健康成人の血漿中蛋白濃度を参考に調製されたヒト血清アルブミン (40mg/mL)、ヒト α_1 -酸性糖蛋白 (1mg/mL)、低密度リポ蛋白 (以下、「LDL」) (3mg/mL)、高密度リポ蛋白 (以下、「HDL」) (3mg/mL) 及びヒト γ -グロブリン (10mg/mL) に本薬の ^{14}C -標識体 200~5,000ng/mL (最終濃度) をそれぞれ添加したとき、本薬の血漿蛋白結合率はヒト血清アルブミンで 33.9~37.4%、ヒト α_1 -酸性糖蛋白で 24.0~31.6%、LDL で 9.9~15.3%、HDL で 4.2~11.9%、ヒト γ -グロブリンで 2.1~5.0%であった。

日本人健康成人男性及び白人健康成人男性の血漿に M5 (本薬のアミド結合が加水分解されアミン側がアセチル抱合を受けた代謝物) 及び M16 (本薬の脱アシル化体) 10~250ng/mL (最終濃度) をそれぞれ添加したとき、M5 の血漿蛋白結合率は日本人で 64.5~67.1%、白人で 44.4~47.2%、M16 の血漿蛋白結合率は日本人で 47.4~48.5%、白人で 32.4~33.7%であった。

②血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-2)

ヒト血液に、本薬の ^{14}C -標識体 100~2,500ng/mL (最終濃度) を添加し、37℃で 30 分間インキュベートしたとき、本薬の血液/血漿中放射能濃度比は 1.41~1.43 であった。

2) *In vitro* 代謝

①CYP による代謝 (添付資料 4.2.2.4-2、5.3.2.2-1)

ヒトの肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 μM (最終濃度) を添加し、NADPH 存在下で 37℃、60 分間反応させたとき、HPLC クロマトグラム上で 3 種類以上の代謝物ピークが認められたが、NADPH 非存在下では、代謝物ピークは認められなかった。

ヒトチトクローム P450 (以下、「CYP」) の各分子種である CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 発現系に本薬 0.2 μM

(最終濃度)を添加し、NADPH 存在下、37℃で 45 分間インキュベートしたとき、最も高い代謝活性を示した CYP 分子種は CYP2D6 であり、次いで CYP3A4 であった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 0.2μM(最終濃度)及び CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール 0.01~1μM (最終濃度)又はトロレアンドマイシン 1~100μM (最終濃度)をそれぞれ添加し、37℃で 45 分間インキュベートしたとき、本薬の代謝はケトコナゾール 1μM 及びトロレアンドマイシン 100μM の存在下でそれぞれ阻害剤非存在下の 52%及び 20%阻害された。また、ヒト肝ミクロソームに抗 CYP3A4 抗血清を添加し室温で 30 分間、又は抗 CYP2D6 抗体を添加し氷上で 20 分間プレインキュベーションした後、本薬 0.2μM (最終濃度)を添加し、NADPH 存在下、37℃で 45 分間インキュベートしたとき、本薬の代謝は、抗 CYP3A4 抗血清を添加した場合には抗血清非存在下の最大 80%阻害され、抗 CYP2D6 抗体を添加した場合には抗体非存在下の最大 10%阻害された。

②エステラーゼによる代謝 (添付資料 5.3.2.3-4、5.3.2.3-5)

ヒト血漿に、本薬の ¹⁴C-標識体 100ng/mL (最終濃度)を添加し、37℃で 120 分間インキュベートしたとき、M16 が認められた。

ヒト血液、血漿、肝ミクロソーム、小腸ミクロソーム、肝 S9、小腸 S9、アセチルコリンエステラーゼ (組換え体) の発現系、ヒト血清から精製したブチリルコリンエステラーゼ (以下、「BuChE」) 並びにカルボキシルエステラーゼ (以下、「CE」) 1 及び 2 の発現系に本薬 5μM (最終濃度)をそれぞれ添加し、15~30 分間インキュベートしたとき、本薬はヒト血液、血漿及び BuChE において M16 に代謝され、M16 の生成から推定した基質薬物のミカエリス定数 (以下、「K_m 値」) は、14.5、15.2 及び 13.4μM であった。

ヒト血液、血漿及びヒト血清から精製した BuChE による本薬の M16 への代謝に及ぼす各種エステラーゼ阻害剤の阻害効果を検討したとき、いずれも BuChE 阻害作用を有する、フッ化フェニルメチルスルホン 0.1mM、エゼリン 0.01mM、ジイソプロピルフルオロリン酸 0.01mM、又はエトプロパジン 0.01mM 存在下で、本薬の M16 への代謝は阻害剤非存在下の 90%以上阻害された。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である 1,5-ビス (4-アリルジメチルアンモニウムフェニル) ペンタン-3-オン ジブロミド 0.1mM 存在下では、M16 への代謝は阻害剤非存在下の約 60~70%阻害された。一方、パラオキシネース /アリールエステラーゼ阻害剤である 5,5'-ジチオビス (2-ニトロ安息香酸) 及びエチレンジアミン四酢酸並びに CE 阻害剤であるビス-*p*-ニトロフェニルリン酸存在下ではほとんど阻害されなかった。

3) *In vitro* での薬物相互作用

①CYP の代謝活性に対する本薬の阻害作用 (添付資料 5.3.2.2-2、5.3.2.2-5)

CYP1A2 及び CYP2C19 発現系による 3-Cyano-7-ethoxycoumarin、CYP2C9 発現系による 7-Methoxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin、CYP2D6 発現系による 3-[2-(*N,N*-diethyl-*N*-methylummonium) ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin 及び CYP3A4 発現系による 7-Benzoyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin の代謝に対する本薬 0.114~250μM (最終濃度)の阻害作用を検討した結果、本薬の阻害作用は CYP2D6 に対して最も強く (IC₅₀=0.67μM)、次いで CYP3A4 (IC₅₀=42.5μM)、CYP2C19 (IC₅₀=227μM) であり、CYP1A2 及び CYP2C9 に対する阻害作用は弱かった (IC₅₀>250μM)。

ヒト肝ミクロソームによる NADPH 存在下でのデキストロメトर्फアン *O*-脱メチル反応 (CYP2D6 による反応、以下同様) は、本薬 100μM (最終濃度)の存在下で本薬非存在下の 85.0%阻害され、IC₅₀ 値は 13μM と算出された。NADPH 存在下でヒト肝ミクロソームと本薬を 30 分間プレインキュベーション

した時、 IC_{50} 値は $4.3\mu M$ に低下した。本薬 $3\mu M$ (最終濃度) をヒト肝ミクロソームと 30 分間プレインキュベーションしたとき、CYP2D6 による反応はコントロール (本薬非添加) の 28.0% となったが、プレインキュベーション後に反応液を 25 倍希釈したとき、CYP2D6 による反応はコントロール (本薬非添加) の 76.2% となった。なお、フェナセチン *O*-脱エチル (CYP1A2)、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6)、アモジアキン *N*-脱アルキル (CYP2C8)、ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9)、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化 (CYP2C19)、クロルゾキサゾン 6-水酸化 (CYP2E1)、テストステロン 6 β -水酸化 (CYP3A4/5) 及びミダゾラム 1'-水酸化 (CYP3A4/5) 反応に対する本薬の IC_{50} 値はいずれも $>100\mu M$ であった。

②薬物相互作用の検討 (添付資料 5.3.2.2-3、5.3.2.2-4)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2D6 及び CYP3A4 基質の代謝に及ぼす本薬の影響を検討した結果、デキストロメトर्फアン及びメトプロロール (CYP2D6 の基質) 並びにニフェジピン (CYP3A4 の基質) の代謝に対する本薬の K_i 値は 10.5 及び 3.7~7.9 並びに $13.3\mu M$ であった。

ヒト肝ミクロソームによる本薬の代謝に対するケトコナゾール及びリトナビルの IC_{50} 値はそれぞれ 0.47 及び $0.065\mu M$ であった。

③CYP に対する本薬の誘導作用 (添付資料 5.3.2.2-6)

ヒト初代肝培養細胞を本薬 $10\mu M$ に 3 日間曝露させたとき、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量はコントロール群 (本薬非添加) の 1.82 及び 1.13 倍に上昇したが、本薬の曝露はフェナセチン *O*-脱アルキル化 (CYP1A2) 及びテストステロン 6 β -水酸化活性 (CYP3A4/5) にほとんど影響を及ぼさなかった。

4) トランスポーターに関する *in vitro* での検討

①P-糖蛋白質 (添付資料 5.3.2.3-6、5.3.2.3-7)

Caco-2 細胞 (ヒト結腸腺癌由来細胞) を介した本薬の ^{14}C -標識体 $1\sim 250\mu M$ (最終濃度) の基底膜側から頂側膜側への輸送活性は、頂側膜側から基底膜側への輸送活性の 4.1~9.0 倍であった。また、基底膜側から頂側膜側への輸送はベラパミル (P-糖蛋白質の阻害剤) によってほぼ完全に阻害された。

本薬 (16 及び $250\mu M$) は P-糖蛋白質を強制発現させた MDCKII 細胞 (イヌ腎臓上皮細胞) によるビンブラスチン (P-糖蛋白質の基質) の 3H -標識体の基底膜側から頂側膜側への輸送に影響を及ぼさなかったが、頂側膜側から基底膜側への輸送は $250\mu M$ の本薬存在下で 3.4 倍に上昇した。

②有機カチオントランスポーター (添付資料 5.3.2.3-8、5.3.2.3-9)

ヒト有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 1、OCT2 及び OCT3 を強制発現させた S2 細胞 (マウス近位尿細管由来細胞) による本薬の ^{14}C -標識体 $10\mu M$ (最終濃度) の細胞内取り込み活性は、OCT を発現していない S2 細胞に比べて 1.3~2.0 倍高い値を示した。ヒト OCT1 及び OCT3 発現細胞による本薬 ^{14}C -標識体 $2\sim 500\mu M$ (最終濃度) の細胞内取り込みは飽和性を示し、 K_m 値はそれぞれ 108 及び $439\mu M$ であった。OCT2 による本薬の ^{14}C -標識体の細胞内取り込みは本薬濃度 $500\mu M$ まで飽和性を示さなかった。また、いずれの OCT 発現細胞においても、細胞内取り込みは $0.5mM$ のイミプラミン及びデシプラミン (OCT の阻害剤) 存在下で非存在下の約 75% 以上阻害した。

本薬はヒト OCT1 発現 S2 細胞によるテトラエチルアンモニウムの ^{14}C -標識体の細胞内取り込み活性を阻害し、 IC_{50} 値は $47.2\mu M$ であった。また、本薬 $1mM$ の存在下ではヒト OCT2 発現細胞によるテトラエチルアンモニウムの細胞内取り込みは本薬非存在下と比較して 44.2% 低下した。

③ヒト凍結肝細胞での検討（添付資料 5.3.2.3-10）

ヒト凍結肝細胞における本薬の ^{14}C -標識体 $1\mu\text{M}$ （最終濃度）の取り込み活性は、インキュベーション時間の増加に伴い増加した。また、氷上でのインキュベーションに比べ、 37°C でインキュベーションした際に取り込み活性が増加した。ヒト凍結肝細胞による本薬の ^{14}C -標識体 $1\mu\text{M}$ （最終濃度）の取り込みはシクロスポリン A $0.1\sim 1\mu\text{M}$ （有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）阻害剤）並びにキニジン $25\sim 250\mu\text{M}$ 及びメチルフェニルピリジニウム 1mM （OCT1 阻害剤）によって阻害されたが、阻害の程度はいずれも阻害剤無添加時の 50%未満であった。プロベネシド 1mM 及びプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ $30\mu\text{M}$ （有機アニオントランスポーター2（OAT2）及び OCT1 阻害剤）、タウロコール酸 1mM （OATP 及び胆汁酸輸送担体（NTCP）阻害剤）並びにエストラジオール 17-グルクロニド $100\mu\text{M}$ （OATP 阻害剤）は肝細胞への本薬の ^{14}C -標識体の取り込みを阻害しなかった。

（2）日本人健康成人における薬物動態

1) 第 I 相単回及び反復投与試験（添付資料 5.3.3.1-1、試験番号 CL-034、実施時期 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

日本人健康成人男性 30 例（各群 6 例）に、本薬 50、100、200、300 及び 400mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬の $t_{\max}$ の中央値は 3.5、3.5、2.0、4.0 及び 4.5 時間、 $C_{\max}$ は 31.01 ± 18.06 、 130.67 ± 43.79 、 164.51 ± 82.99 、 548.52 ± 92.50 及び $720.14\pm 264.40\text{ng/mL}$ 、 AUC_{last} は 223.99 ± 78.96 、 773.02 ± 215.55 、 $1,251.58\pm 417.16$ 、 $3,053.27\pm 300.18$ 及び $3,917.41\pm 694.76\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 36.4 ± 11.8 、 30.8 ± 3.4 、 26.4 ± 3.6 、 25.1 ± 4.3 及び 23.9 ± 4.9 時間であった。血漿中及び尿中本薬濃度より算出した本薬の CL_R は 15.21 ± 1.85 、 9.91 ± 4.45 、 14.61 ± 1.96 、 14.29 ± 1.80 及び $12.14\pm 2.07\text{L/h}$ 、時間 0 から投与 72 時間までの尿中排泄率（以下、「 $\text{Ae}_{72\text{h}}\%$ 」）は、 7.20 ± 2.32 、 7.61 ± 3.62 、 9.01 ± 2.66 、 14.57 ± 2.48 及び $11.81\pm 2.55\%$ であった。

日本人健康成人男性 16 例（各群 8 例）に、本薬 100 及び 200mg を朝食後に単回経口投与し、2 日間の休薬後、7 日間反復経口投与したとき、100mg 投与群では、投与第 1 日目（初回投与時）及び第 10 日目（反復投与 7 日目）の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 91.23 ± 42.00 及び 136.14 ± 52.52 、 AUC_{last} は 536.92 ± 112.36 及び $1,198.22\pm 190.01\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 28.8 ± 6.8 及び 30.0 ± 4.4 時間、 CL_R は 14.80 ± 2.00 及び $15.16\pm 2.11\text{L/h}$ であった。200mg 投与群では、 $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 313.08 ± 77.57 及び $290.94\pm 90.64\text{ng/mL}$ 、 AUC_{last} は $1,471.14\pm 365.44$ 及び $2,663.41\pm 425.67\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 27.4 ± 7.7 及び 28.0 ± 1.8 時間、 CL_R は 13.83 ± 2.78 及び $13.00\pm 2.03\text{L/h}$ であった。

2) 個体内漸増による単回投与試験（添付資料 5.3.3.1-2、試験番号 CL-066、実施時期 20■■年■■月～■■月、評価資料）

日本人健康成人男性 12 例に、本薬 25、50 及び 100mg を個体内漸増によりそれぞれの用量を空腹時単回経口投与したとき（休薬期間：12 日以上）、 $t_{\max}$ の中央値は 4.0、3.0 及び 3.0 時間、 $C_{\max}$ は 9.88 ± 3.91 、 30.10 ± 16.80 及び $80.45\pm 31.65\text{ng/mL}$ 、 AUC_{last} は 85.56 ± 34.08 、 229.74 ± 81.25 及び $577.90\pm 192.95\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 32.9 ± 7.8 、 31.9 ± 6.3 及び 28.6 ± 5.3 時間であった。

（3）外国人健康成人における薬物動態

1) マスバランス試験（添付資料 5.3.3.1-5、試験番号 CL-007、実施時期 20■■年■■月～■■月、評価資料）

外国人健康成人男性 4 例に、本薬の ^{14}C -標識体 160mg を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能の

AUC_{inf}は 10,443±2,328ng eq.・h/mL、血漿中の本薬の未変化体の AUC_{inf}は 2,285±250ng・h/mL であった。投与 408 時間後（17 日後）までに投与した放射能の 55.0%が尿中に、34.2%が糞中に排泄され、一方、呼気中には放射能は検出されなかった。本薬の未変化体の尿中排泄率（投与量に対する割合）は 25.0% であった。

本薬の代謝物として、血漿中からは M5、M8、M11、M12、M13、M14、M15 及び M16 が同定され、尿中には血漿中より得られた代謝物に加え、M9 及び M17 が同定された。本薬の未変化体、M5、M8、M9、M11、M12+M13、M15、M16 及び M17 の投与 48 時間後までの尿中排泄率の平均値は、それぞれ投与量の 18.4、2.9、1.3、0.6、3.2、1.4、0.6、1.7、2.0%であった。糞中には本薬の未変化体が最も多く存在し、代謝物はほとんど確認されなかった。ヒト血漿及び尿中に本薬の光学異性体は検出されなかった。

2) 反復投与、性差及び高齢者試験（添付資料 5.3.3.1-7、試験番号 CL-031、実施時期 20 年 月 月、評価資料）

外国人健康非高齢者 64 例（18～55 歳）に本薬 50、100、200 及び 300mg、又は高齢者 32 例（65～77 歳）に本薬 50 及び 200mg を単回経口投与し、単回経口投与の 72 時間後から同用量を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、初回投与後及び最終投与後の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。

表 非高齢者及び高齢者の初回及び反復投与後における本薬の薬物動態パラメータ

		50mg		100mg		200mg		300mg	
非高齢者		男性 n=6	女性 n=6	男性 n=6	女性 n=6	男性 n=6	女性 n=6	男性 n=6	女性 n=6
初回投与後	AUC _{last}	185±123	293±170	500±126	506±156	1,060±500	1,459±476	1,629±623	2,706±940
	C _{max}	23.7±12.1	40.1±31.1	61.9±17.0	78.6±35.9	158±76	200±68	287±170	461±182
	t _{max}	3.50±1.76	3.00±0.89	3.00±1.10	3.33±1.03	2.68±0.49	3.01±0.89	3.00±1.10	3.33±0.82
	t _{1/2}	28.8±5.7 ^{c)}	30.7±4.3 ^{d)}	34.6±8.9	32.5±6.3	29.4±4.9	31.4±5.9	27.9±4.6	27.6±3.2
最終投与後	AUC _{24h}	262±104	368±180	519±144	800±294	1,443±406	2,041±1,008	2,473±689	3,888±861
	C _{max}	32.8±15.6	45.6±26.5	72.0±16.6	112±65	220±60	264±155	381±161	530±183
	t _{max}	2.67±1.51	3.33±0.82	3.17±0.75	3.33±1.03	3.00±1.26	3.67±1.63	3.17±1.17	3.67±1.21
	t _{1/2}	36.7±3.8	36.5±8.6	36.8±4.9	32.0±3.2	32.7±8.0	29.8±6.9	29.2±5.6	26.3±6.5
高齢者		男性 n=6	女性 n=6			男性 n=6	女性 n=6		
初回投与後	AUC _{last}	178±61	209±94			911±371	1,515±474		
	C _{max}	34.2±14.6	33.2±17.8			150±94	235±110		
	t _{max}	4.33±0.52	4.17±1.17			3.67±1.36	3.67±0.82		
	t _{1/2}	30.3 ^{a)}	42.1±8.5 ^{b)}			33.2±4.9	35.5±3.9		
最終投与後	AUC _{24h}	231±77	274±48			1,464±613	2,114±802		
	C _{max}	36.9±15.0	36.5±10.2			205±134	290±127		
	t _{max}	4.67±0.82	4.01±1.25			4.00±0.90	3.51±1.03		
	t _{1/2}	48.3±10.2 ^{d)}	45.0±12.6			35.5±4.6 ^{d)}	34.9±5.2		

平均値±標準偏差

AUC_{last} 及び AUC_{24h} : ng・h/mL、C_{max} : ng/mL、t_{max} 及び t_{1/2} : 時間

a : n=1 b : n=3 c : n=4 d : n=5

(4) 患者における薬物動態

1) 国内第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-2、試験番号 CL-048、実施時期 2009 年 7 月～2010 年 月、評価資料）

日本人 OAB 患者に本薬 50mg 1 日 1 回朝食後に反復経口投与したとき、12 週時又は治療期中止時の本薬投与 18～30 時間後における血漿中本薬濃度の男性（33 例）と女性（193 例）の幾何平均値の比（女性

/男性)は1.349、65歳以上(93例)と65歳未満(133例)の幾何平均値の比(65歳以上/65歳未満)は1.325であり、4、8又は12週時もしくは治療期中止時の本薬投与2～6時間後における血漿中本薬濃度の男性(46例)と女性(274例)の幾何平均値の比(女性/男性)は1.340、65歳以上(132例)と65歳未満(188例)の幾何平均値の比(65歳以上/65歳未満)は1.301であった。

2) 母集団薬物動態解析(添付資料 5.3.5.3-1)

第Ⅰ相試験(CL-034試験)で本薬が反復投与された日本人健康成人男性16例240点及び第Ⅱ相試験(CL-045試験)の日本人OAB患者588例1,686点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された。CL-034試験では、本薬100mg又は200mgを1日1回朝食後に7日間投与した最終日の血漿中濃度データを解析に使用した。またCL-045試験では、本薬25、50又は100mgを1日1回朝食後に反復経口投与したときの投与4、8及び12週時又は投与中止時に血漿中濃度データを収集し、解析に使用した。

共変量候補とされた背景因子のCL-034試験及びCL-045試験における分布(中央値(最小値～最大値))は、年齢23.5(20～29)及び57.0(20～80)歳、身長172.8(163.4～184.4)及び156.7(134.4～182.0)cm、体重63.6(56.3～75.8)及び55.0(32.9～105.5)kg、Body Mass Index(以下、「BMI」)20.9(19.5～23.9)及び22.2(15.6～42.3)kg/m²、BSA1.74(1.60～1.98)及び1.53(1.17～2.04)m²、CRE0.79(0.64～0.91)及び0.60(0.22～1.55)mg/dL、AST14.5(12～19)及び21.0(11～198)IU/L、ALT13.5(6～24)及び18.0(6～260)IU/L、TBL0.6(0.5～1.2)及び0.6(0.2～1.9)mg/dL、ALB4.5(4.2～5.0)及び4.2(3.2～5.9)g/dL、性別(男性/女性)16/0及び108/515例、合併症(有/無)0/16及び458/165例、併用薬(有/無)0/16及び464/159例、投与量25mg0及び198例、50mg0及び195例、100mg8及び195例、200mg8及び0例であった。

本薬の薬物動態の基本モデルは、CL-034試験における薬物動態情報に基づき、ラグタイム(以下、「t_{lag}」)を含む1次吸収過程を考慮した2-コンパートメントモデルが用いられた。また、本薬は用量の増加に対して用量比を超える血漿中濃度の上昇が観察されることから、OAB患者100mg群を基準とし、用量ごと及び試験ごとに異なる相対的BA(以下、「Fr」)を固定効果としたモデルが基本モデルとされた。個体間変動及び個体内変動は、比例誤差モデルとされた。

共変量探索の結果、CL/Fに対しては身長、総ビリルビン値、血清クレアチニン値及び性別が、Frに対しては血清アルブミン値及び年齢が最終モデルの共変量として選択された。

得られた最終モデルは以下のとおりであった。

$$CL/F \text{ (L/h)} = 191 \times (HGHT/156.7)^{3.54} \times (TBL/0.6)^{-0.4} \times (CRE/0.6)^{-0.727} \times 0.676^{GEND} \times \exp(\eta_{CL})$$

$$V2/F \text{ (L)} = 1,430$$

$$V3/F \text{ (L)} = 2,880$$

$$Q/F \text{ (L/h)} = 172$$

$$K_a \text{ (h}^{-1}\text{)} = 0.404$$

$$t_{lag} \text{ (h)} = 0.783 \times \exp(\eta_{t_{lag}})$$

$$Fr = GRP \times (ALB/4.2)^{0.945} \times (AGE/57)^{0.357} \times \exp(\eta_{Fr})$$

$$Y_{ij} = C_{ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$$

CL/F：見かけの全身クリアランス

V2/F：中心コンパートメントの見かけの分布容積

Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス

V3/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積

Ka：吸収速度定数

GRP：OAB 患者 25mg 投与群：GRP=0.365、OAB 患者 50mg 投与群：GRP=0.548

OAB 患者 100mg 投与群：GRP=1、健康成人男性 100mg 投与群：GRP=1.323

健康成人男性 200mg 投与群：GRP=1.413

HGHT：身長、TBL：総ビリルビン、CRE：血清クレアチニン

GEND：性別（男性：GEND=0、女性：GEND=1）、ALB：血清アルブミン

AGE：年齢（ただし 40 歳以下のとき、AGE=40 とした）

Y_{ij} ：個体 j における i 番目の血漿中濃度実測値、 C_{ij} ：個体 j における i 番目の予測血漿中濃度

η ：平均が 0、分散が ω^2 の正規分布に従う確率変数、 ε ：平均が 0、分散が σ^2 の正規分布に従う確率変数

CL の個体間変動の分散推定値 (ω_{CL}^2) は 0.167 であり、CV は 42.6%、 t_{lag} の個体間変動の分散推定値 ($\omega_{t_{lag}}^2$) は 0.336 であり、CV は 63.2%、Fr の個体間変動の分散推定値 (ω_{Fr}^2) は 0.120 であり、CV は 35.7%と推定された。誤差変動の分散推定値 (σ_{ε}^2) は 0.332 であり、CV は 62.8%と推定された。

(5) 内因性要因の検討

1) 性差及び高齢者試験（添付資料 5.3.3.3-1、試験番号 CL-072、実施時期 2009 年 10 月～11 月、評価資料）

外国人健康成人の非高齢（19 歳以上 45 歳以下）の男性 18 例及び女性 18 例、並びに高齢（55 歳以上 77 歳以下）の男性 21 例及び女性 18 例を対象に、本薬 25、50、又は 100mg を投与 1 日目に 1 日 2 回食後経口投与後、投与 2～7 日目に 1 日 1 回朝食後に反復経口投与する 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：14 日以上）が実施された。なお、3 つの投与量のうち 2 つの投与量を 6 通りの投与順序として組み合わせ、各投与順序が 2 期クロスオーバー法とされた。最終投与後における非高齢男性、非高齢女性、高齢男性及び高齢女性での本薬の薬物動態パラメータについては、下表のとおりであった。

表 非高齢者及び高齢者男女の反復投与後における本薬の薬物動態パラメータ

	25mg		50mg		100mg	
非高齢 (19 歳以上 45 歳以下)	男性 n=11	女性 n=11	男性 n=12	女性 n=12	男性 n=12	女性 n=11
AUC _{tau} (ng・h/mL)	165±65	163±46	413±148	471±88	947±228	1,366±257
C _{max} (ng/mL)	21.6±10.5	20.1±5.6	54.4±24.5	58.1±15.8	134±58	215±60
t _{max} (h)	4.14±0.84	3.86±0.78	3.92±0.87	4.58±1.00	3.63±1.11	4.00±0.77
t _{1/2} (h)	54.3±8.0	64.8±7.9	58.3±14.6	58.0±8.0	54.1±9.7	56.2±8.0
高齢 (55 歳以上 77 歳以下)	男性 n=13	女性 n=12	男性 n=11	女性 n=11	男性 n=14	女性 n=11
AUC _{tau} (ng・h/mL)	113±35	182±56	341±71	512±178	992±235	1,682±352
C _{max} (ng/mL)	11.7±4.6	19.7±5.6	43.5±18.9	66.3±27.3	130±35	259±81.8
t _{max} (h)	4.70±0.85	3.88±1.13	3.86±1.31	4.45±0.82	4.04±1.10	4.05±0.91
t _{1/2} (h)	64.7±13.5	70.7±12.5	59.7±12.7	66.4±14.4	58.2±6.9	61.7±7.0

平均値±標準偏差

最終投与後における非高齢男性、非高齢女性、高齢男性及び高齢女性での本薬の代謝物の AUC_{tau} の平均値について、M11 は本薬 25mg を投与したとき 47.1、51.0、46.1 及び 76.5ng・h/mL、本薬 50mg を投与したとき 121、134、150 及び 201ng・h/mL、本薬 100mg を投与したとき 296、449、423 及び 709ng・h/mL であり、M12 は本薬 25mg を投与したとき 40.2、27.5、29.1 及び 38.3ng・h/mL、本薬 50mg を投与したとき 115、94.5、82.9 及び 98.5ng・h/mL、本薬 100mg を投与したとき 255、308、286 及び 414ng・h/mL であり、M13 は本薬 25mg を投与したとき 3.36、3.17、1.47 及び 2.06ng・h/mL、本薬 50mg を投与したとき 11.5、10.1、10.1 及び 12.9ng・h/mL、本薬 100mg を投与したとき 35.3、44.5、45.8 及び 64.7ng・h/mL であった。M5、M8、M13、M14、M15 及び M16 の AUC_{tau} は、本薬の未変化体及び代謝物の AUC_{tau} の合計の 10% 未満であった。

2) 腎機能障害患者における薬物動態試験（添付資料 5.3.3.3-2、試験番号 CL-038、実施時期 2008 年 9 月～2009 年 9 月、評価資料）

正常腎機能被験者（8 例）並びに腎機能障害が軽度（ $eGFR: 60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、8 例）、中等度（ $eGFR: 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、8 例）及び重度（ $eGFR: 15 \sim 29 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、8 例）の被験者に本薬 100mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬の未変化体の t_{max} の中央値は 2.5 並びに 4.0、4.0 及び 4.0 時間、 C_{max} は、45.2±26.9 並びに 57.0±50.0、60.8±42.0 及び 93.8±70.1ng/mL、 AUC_{inf} は 558±249 並びに 771±480、992±512 及び 1,239±654ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 43.0±6.47 並びに 55.1±13.58、47.3±10.88 及び 52.1±11.70 時間、血漿中蛋白非結合型分率は 0.32±0.066 並びに 0.29±0.060、0.27±0.093 及び 0.27±0.039 であった。

正常腎機能被験者並びに腎機能障害が軽度、中等度及び重度の被験者における M11 の AUC_{inf} は 216±136 並びに 274±153、631±594 及び 1,466±664ng・h/mL、M12 の AUC_{inf} は 201±139 並びに 269±123、629±582 及び 711±665ng・h/mL であった。M14 及び M8 の血漿中濃度は特に重度の腎機能障害患者群で大きな値を示し、正常腎機能被験者並びに腎機能障害が軽度、中等度及び重度の被験者における M14 の AUC_{inf} は 85±32 並びに 129±72、331±243 及び 672±260ng・h/mL、M8 の AUC_{inf} は 15±4.8 並びに 39±18、31±12 及び 170±205ng・h/mL であった。

3) 肝機能障害患者における薬物動態試験（添付資料 5.3.3.3-3、試験番号 CL-039、実施時期 20 年 月～20 年 月、評価資料）

軽度肝機能障害患者と年齢、性別及び BMI が同様になるように選択された正常肝機能障害被験者（正常群 A）及び軽度肝機能障害患者（Child-Pugh スコアで 5～6）、並びに中等度肝機能障害患者と年齢、性別及び BMI が同様になるように選択された正常肝機能障害被験者（正常群 B）及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコアで 7～9）各 8 例に本薬 100mg を単回経口投与したとき、本薬の未変化体の t_{max} の中央値は 2.0 及び 3.0、並びに 2.5 及び 3.0 時間、 C_{max} は 66.9±74.4 及び 71.9±50.5 並びに 41.5±31.8 及び 113±68ng/mL、 AUC_{inf} は 615±370 及び 770±391 並びに 486±248 及び 784±363ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 56.7±11.9 及び 67.7±14.9 並びに 55.4±10.6 及び 51.2±11.4 時間であった。

正常群 A 及び軽度障害患者並びに正常群 B 及び中等度障害患者における M11 の AUC_{last} は 199±162 及び 252±146 並びに 160±110 及び 160±80ng・h/mL、M12 の AUC_{last} は 87.5±55.4 及び 224±96 並びに 96.6±67.5 及び 163±116ng・h/mL であった。M5 及び M13 の血漿中濃度は肝機能障害患者において大きな上昇を示し、正常群 A 及び軽度障害患者並びに正常群 B 及び中等度障害患者における M5 の AUC_{last} は、51.4±72.2 及び 161±102 並びに 44.5±44.7 及び 148±90ng・h/mL、M13 の AUC_{last} は 8.70±8.66 及び 31.4±14.4 並びに 7.21±7.37 及び 38.6±30.6ng・h/mL であった。

4) CYP2D6 PM/EM における試験 (添付資料 5.3.3.4-4、試験番号 CL-005、実施時期 20 年 月 月、評価資料)

CYP2D6 の遺伝子型及び表現型が poor metabolizer (以下、「PM」) である外国人健康成人男性 8 例並びに CYP2D6 の遺伝子型及び表現型が extensive metabolizer (以下、「EM」) である外国人健康成人男性 8 例に本薬 160mg (IR カプセル 80mg 2 カプセル) を空腹時単回経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{inf} は EM の被験者では $230 \pm 53 \text{ ng/mL}$ 及び $1,253 \pm 153 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、PM の被験者では $263 \pm 113 \text{ ng/mL}$ 及び $1,493 \pm 394 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

(6) 薬物相互作用試験

1) ケトコナゾール (添付資料 5.3.3.4-1、試験番号 CL-036、実施時期 20 年 月 月、評価資料)

外国人健康成人 23 例 (男性 12 例、女性 11 例) に、本薬 100mg 空腹時単回経口投与後、7 日間以上休薬した後、ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、ケトコナゾール投与開始第 4 日目のみに本薬 100mg をケトコナゾールと単回併用投与し、本薬の薬物動態に対するケトコナゾール併用投与の影響が検討された。投与 24 時間後までの血漿中本薬濃度推移は下図のとおりであった。

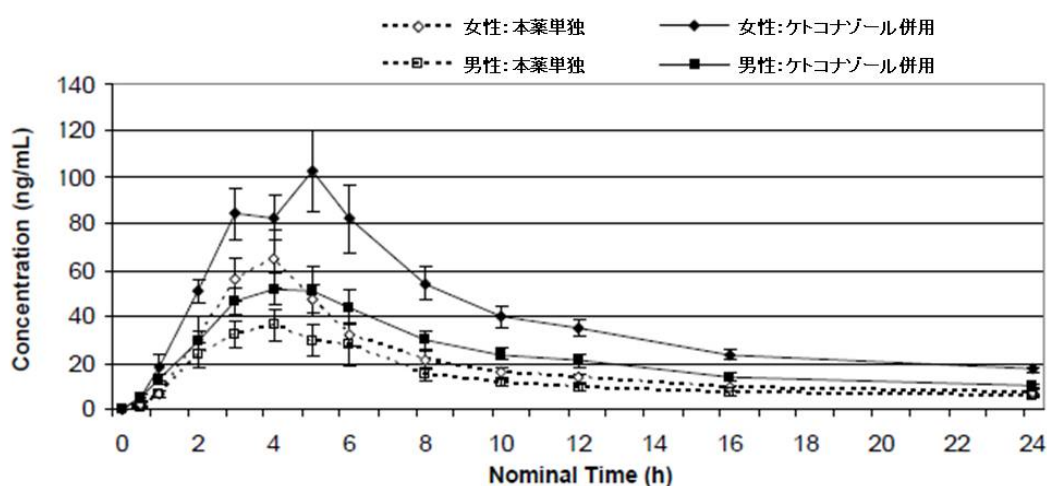


図 投与 24 時間後までの血漿中本薬濃度推移 (平均値 $\pm$ SE)

本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90% 信頼区間] は、1.45 [1.225~1.715]、及び 1.809 [1.626~2.012] であった。

2) リファンピシン (添付資料 5.3.3.4-2、試験番号 CL-070、実施時期 2008 年 10 月 月、評価資料)

外国人健康成人 24 例 (男性 13 例、女性 11 例) を対象に、第 1 日目に本薬 100mg を空腹時単回経口投与した後、第 5~15 日目にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、第 12 日目に本薬 100mg をリファンピシンと単回併用投与し、本薬の薬物動態に対するリファンピシン併用投与の影響が検討された。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90% 信頼区間] は、0.6531 [0.4982~0.8562] 及び 0.5645 [0.4907~0.6494] であった。

3) ワルファリン (添付資料 5.3.3.4-3、試験番号 CL-040、実施時期 2008 年 ■ 月～■ 月、評価資料)

外国人健康成人 24 例 (男女各 12 例) に、第 1 日目にワルファリン 25mg 単回経口投与後、第 15～30 日目に本薬 100mg を 1 日 1 回 16 日間空腹時反復経口投与し、第 23 日目にワルファリン 25mg を本薬と単回併用投与し、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的パラメータに対する本薬併用投与の影響が検討された。

R-及び *S*-ワルファリンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ 並びにプロトロンビン時間及び INR に、本薬併用は影響を及ぼさなかった。

4) メトプロロール (添付資料 5.3.3.4-4、試験番号 CL-005、実施時期 20■ 年 ■ 月～■ 月、評価資料)

CYP2D6 の遺伝子型及び表現型が EM である外国人健康成人男性 12 例に、第 1 日目にメトプロロール 100mg 単回経口投与後、第 3～6 日目に本薬 160mg (IR カプセル 80mg 2 カプセル) を 1 日 1 回 4 日間空腹時反復経口投与し、第 7 日目にメトプロロール 100mg を本薬と単回併用投与し、メトプロロールの薬物動態に対する本薬併用投与の影響が検討された。

メトプロロール単独投与時に対する本薬併用投与時のメトプロロールの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.897 [1.543～2.332] 及び 3.285 [2.699～3.998] であり、本薬の併用により増加した。また、CYP2D6 によって生成されるメトプロロールの代謝物 (α -ヒドロキシメトプロロール) のメトプロロール単独投与時及び本薬併用投与時の $C_{\max}$ は 81.7 ± 23 及び $33.6 \pm 17 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{last} は 540 ± 143 及び $260 \pm 127 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、本薬の併用投与により減少した。

5) デシプラミン (添付資料 5.3.3.4-5、試験番号 CL-058、実施時期 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月、評価資料)

外国人健康成人 28 例 (男性 14 例、女性 14 例) に、第 1 日目にデシプラミン 50mg 単回経口投与後、第 5～23 日目に本薬 100mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与し、第 18 日目にデシプラミン 50mg を本薬と単回併用投与し、13 日間の休薬期間を設けた後 (第 24～36 日目)、第 38 日目にデシプラミン 50mg を単回単回経口投与し、デシプラミンの薬物動態に対する本薬併用投与の影響が検討された。

デシプラミン単独投与時 (第 1 日目) に対する本薬併用投与時 (第 18 日目) のデシプラミンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.79 [1.69～1.90] 及び 3.41 [3.07～3.80] であった。デシプラミン単独投与時 (第 1 日目) に対する休薬後にデシプラミン 50mg を単回経口投与したとき (第 38 日目) のデシプラミンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は 1.12 [1.05～1.20] 及び 1.13 [1.05～1.20] であった。

6) ジゴキシシン (添付資料 5.3.3.4-6、試験番号 CL-059、実施時期 20■ 年 ■ 月～■ 月、評価資料)

外国人健康成人 23 例 (男性 11 例、女性 12 例) に、第 1 日目にジゴキシシン 0.250mg 単回経口投与後、第 10～23 日目に本薬 100mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与し、第 18 日目にジゴキシシン 0.250mg を本薬と単回併用投与し、ジゴキシシンの薬物動態に対する本薬併用投与の影響が検討された。

ジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.29 [1.17～1.42] 及び 1.27 [1.14～1.42] であった。

7) メトホルミン (添付資料 5.3.3.4-7、試験番号 CL-006、実施時期 20■ 年 ■ 月～■ 月、評価資料)

外国人健康成人男性を対象に、第 1～16 日目に本薬 160mg (IR 錠 100mg 1 錠と IR 錠 30mg 2 錠) を 1

日 1 回空腹時反復経口投与し、第 12～16 日目にメトホルミン 500mg 又はプラセボを 1 日 2 回併用反復投与（第 16 日目は朝のみ）する投与群（A 群：メトホルミン併用投与群 11 例、プラセボ併用投与群 4 例）と、第 1～16 日目にメトホルミン 500mg を 1 日 2 回反復経口投与（第 5 及び 16 日目は朝のみ）し、第 6～16 日目に本薬 160mg 又はプラセボを併用反復投与する投与群（B 群：本薬併用投与群 12 例、プラセボ併用投与群 4 例）により、メトホルミンの薬物動態に対する本薬併用投与の影響及び本薬の薬物動態に対するメトホルミン併用投与の影響が検討された。

本薬単独投与時に対するメトホルミン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、0.79 [0.68～0.93] 及び 0.79 [0.70～0.90]（A 群）、また、メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び時間 0 から投与 12 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積（ AUC_{12h} ）の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、0.90 [0.79～1.01] 及び 0.97 [0.87～1.08]（B 群）であった。

8) 経口避妊薬（添付資料 5.3.3.4-8、試験番号 CL-068、実施時期 2008 年 10 月～2009 年 3 月、評価資料）

エチニルエストラジオール（以下、「EE」）及びレボノルゲストレル（以下、「LNG」）を含む混合型経口避妊薬を 3 ヶ月以上服用した外国人健康成人女性 30 例（ただし、7 例は試験中止）を対象に、第 1 日目～21 日目に EE30 μ g 及び LNG150 μ g を含有する混合型経口避妊薬（Minidril[®]）を 1 日 1 回反復経口投与し、第 12～21 日目は本薬 100mg を併用空腹時反復経口投与する投与法と、第 1 日目～21 日目に混合型経口避妊薬を 1 日 1 回反復経口投与し、第 12～21 日目はプラセボを併用反復経口投与する投与法の、2 群 2 期のクロスオーバー法により、二重盲検試験が実施された（休薬期間：7 日間）。

EE 及び LNG の C_{max} 及び AUC_{tau} に、本薬の併用投与の影響は認められなかった。

(7) 薬力学試験

1) QT/QTc 評価試験（添付資料 5.3.4.1-1、試験番号 CL-037、実施時期 20 年 月 月、評価資料）

外国人健康成人 48 例（男性 25 例、女性 23 例）を対象に、本薬 100 及び 200mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与、並びにモキシフロキサシン 400mg（陽性対照）又はプラセボを単回経口投与する 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10 日間以上）。

第 7 日目における本薬の血漿中濃度の t_{max} （平均値）は 3.56 及び 3.24 時間（本薬 100 及び 200mg 群、以下同順）、 C_{max} は 110 $\pm$ 67 及び 290 $\pm$ 108ng/mL、 AUC_{tau} は 869 $\pm$ 383 及び 2,195 $\pm$ 687ng·h/mL であった。

主要評価項目はベースライン測定値で調整した QTcI 間隔の平均変化量のプラセボとの差とされた。第 7 日目の評価時点（1、2、3、4、5、6、10 及び 23 時間）における本薬 100mg 及び 200mg 群の値〔両側 90%信頼区間の上限値、以下同様〕は、-0.80～3.06 [2.28～6.14] 及び 0.72～4.98 [3.77～8.03] の範囲であり、いずれの評価時点でも 10ms より小さかった。第 7 日目におけるモキシフロキサシン投与 3 時間後（ t_{max} ）の、ベースライン測定値で調整した QTcI 間隔の平均変化量のプラセボとの差は 11.75ms [14.80] であった。

しかしながら、男女別に探索的に部分集団解析した結果、男性被験者の QTcI 間隔には本薬投与においても延長は認められなかったが、女性被験者の QTcI 間隔のプラセボとの差の平均値は、本薬 100mg 群では投与 5 時間後に最大の影響がみられ、5.54ms [8.74]、両側 90%信頼区間の上限値の最大値は投与 23 時間後の 10.24ms であった。また、本薬 200mg 投与群では投与 10 時間後に最大の影響がみられ、QTcI 間隔のプラセボとの差の平均値は 9.62ms [13.17]、両側 90%信頼区間の上限値の最大値は投与 3 時間後の 13.90ms であった。100mg 群で 8 時点中 1 時点、200mg 群で 8 時点中 7 時点において、両側 90%信頼

区間上限が 10ms を超える時点が認められた。第 7 日目の QTcI 間隔及びベースラインからの変化量のカテゴリカル解析を行ったところ、450ms を超えた被験者はすべて女性であり、被験者の割合は、プラセボ投与時、本薬 100mg 投与時、本薬 200mg 投与時及びモキシフロキサシン投与時でそれぞれ 2.2% (1/46 例)、9.1% (4/44 例)、11.1% (5/45 例) 及び 13.3% (6/45 例) であった。480ms を超えた被験者は認められなかった。また、ベースラインからの QTcI 間隔変化量で 30ms を超える被験者の割合は、プラセボ投与時の男性及び女性被験者でそれぞれ 13.0% (3/23 例) 及び 8.7% (2/23 例) (以下同順)、本薬 100mg 投与時で 0% (0/23 例) 及び 19.0% (4/21 例)、本薬 200mg 投与時で 4.3% (1/23 例) 及び 36.4% (8/22 例)、モキシフロキサシン投与時で 13.0% (3/23 例) 及び 27.3% (6/22 例) であり、女性被験者で当該変化量が大きかった。ベースラインからの QTcI 間隔変化量で 60ms を超える被験者は認められなかった。

女性被験者での効果をさらに検討するため、並びに QTc 間隔の変化の差を検出する精度及び心拍数補正の向上のための再解析の結果、男性被験者の個体別補正因子を使って心拍数で補正した QTcI 間隔の同じ時刻のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (以下、「ddQTcI」) は、本薬 100 及び 200mg 投与において両側 90%信頼区間上限が 10ms を超える時点はなかった。女性被験者の ddQTcI は本薬 100 及び 200mg 投与時に両側 90%信頼区間上限が 10ms を超える時点があり (100mg で 13 時点中 1 時点、200mg で 13 時点中 11 時点)、延長する傾向が認められた。

初回のリーディングデータを用いた薬物動態-薬力学評価において、ddQTcI と血漿中本薬濃度を回帰分析した結果、全体又は男性被験者では有意な相関は認められなかった。女性被験者では血漿中濃度と QTcI に有意な正の相関が認められた (傾き=0.02056、 $P=0.0491$) た。また、血漿中本薬濃度の上昇に伴い、心拍数は増加した。

2) 尿流動態試験 (添付資料 5.3.4.2-1、試験番号 CL-060、実施時期 2006 年 12 月～2008 年 8 月、評価資料)

下部尿路症状 (以下、「LUTS」) 及び下部尿路閉塞 (以下、「BOO」) を有する外国人男性患者に本薬 50mg (64 例)、100mg (58 例) 又はプラセボ (63 例) を 1 日 1 回 12 週間服用したとき、最大尿流率 (以下、「 Q_{max} 」) のベースラインからの平均変化量の投与群間差の 95%信頼区間下限は 50mg 及び 100mg 投与群でそれぞれ -0.63 及び -0.43 であり、事前に定めた非劣性マージン範囲 (-3mL/s) 内であった。最大尿流率での排尿筋圧 (以下、「 $P_{det}Q_{max}$ 」) のベースラインからの平均変化量の投与群間差の 95%信頼区間上限は 50mg 及び 100mg 投与群でそれぞれ 2.09 及び 6.96 であり、事前に定めた非劣性マージン 15cmH₂O より小さかった。以上より、申請者は、LUTS 及び BOO を有する外国人男性患者に本薬 50 又は 100mg を 1 日 1 回 12 週間投与したとき、最大流量時の排尿筋圧又は最大流量に及ぼす影響は認められなかったと考察している。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の非線形性について

機構は、非臨床薬物動態試験で認められた本薬の薬物動態の非線形性、すなわち投与用量比以上の C_{max} 及び AUC の増加は、ヒトに投与した時の臨床薬理試験成績 (CL-034 試験、CL-066 試験、CL-031 試験等) でも認められていると考える。

申請者は、ヒトにおいて本薬の薬物動態に非線形が認められる理由を以下のように説明した。外国人健康成人において実施された試験 (CL-076 試験) では、本薬 7.5、15 及び 30mg を静脈内投与したときの全身クリアランス (CL_{tot}) の平均値は 58.2、54.3 及び 55.1L/h であり、用量にかかわらず一定であっ

た。また、外国人健康成人の性差及び高齢者の試験（（CL-072 試験）で、本薬の未変化体と各代謝物の比率が用量間で大きく異なることはなかった。以上のことから、本薬で認められる投与用量比以上の C_{max} 及び AUC の増加は全身循環に移行した後の代謝過程ではなく、吸収過程で生じている可能性が高く、それは本薬の小腸における P-糖蛋白質による排出が飽和していることが主な要因であると考えている。

機構は、以下のように考える。本薬の薬物動態の非線形性は吸収過程で生じている可能性が高いとの相談者の説明は了承できると考える。本剤の開発過程では、長期投与時の安全性試験において、100mg までの用量の安全性が確認されており、臨床薬物動態試験においても 100mg 以上の用量で本薬の薬物動態に及ぼす内因的及び外因的要因の影響が検討されていることから、臨床での基本的な本薬の用量が 50mg 1 用量のみであること（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概要＞、(5) 用法・用量について、1) 用量について」の項参照）を考慮すると本薬の薬物動態が非線形性を示すこと自体が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、小腸における P-糖蛋白質を介した排出に影響を及ぼす薬剤との併用時には、本薬の血中濃度の上昇には注意が必要と考え、「(7) 薬物相互作用について」の項で引き続き検討する。

(2) 本薬の薬物動態の検討方法の妥当性について

本薬の薬物動態を適切に検討するためには、本薬の $t_{1/2}$ を考慮した投与後十分な期間の血漿中濃度データを収集する必要がある。本薬が長期間反復投与される薬剤であることを考慮すると、単回投与時と比較した定常状態時の蓄積性も重要な情報であると考えている。日本人を対象とした国内第 I 相試験（CL-034 試験）では、本薬の血漿中濃度は本薬投与 72 時間後までしか測定されておらず、日本人を対象とした試験における測定期間の最長は、CL-078 試験の投与 96 時間後であり、これらの国内試験における本薬の $t_{1/2}$ は 35 時間程度であり、本薬の血漿中濃度が本薬投与 72 時間後まで測定された海外 CL-031 においても本薬の $t_{1/2}$ は同様に 35 時間程度であったのに対し、投与 168 時間後まで血漿中濃度が測定された海外 CL-072 試験では、本薬の $t_{1/2}$ が概ね 65 時間程度であった。したがって、日本人を対象とした薬物動態試験において本薬の薬物動態プロファイルを把握するための十分な血漿中濃度測定期間が設定されていたとは言い難い。また、申請者は、非臨床毒性試験の反復投与時の無毒性量における曝露量と臨床用量での曝露量を比較する際、CL-072 試験の投与 7 日目の曝露量と比較していたが、上述のとおり、この試験では本薬の $t_{1/2}$ が 65 時間程度と算出されていることを考慮すると、7 日間では本薬の血漿中濃度は定常状態には達していないと考えられる。

以上より、各臨床薬物動態試験での血漿中濃度データの測定時点の違いにより薬物動態パラメータの値に違いが生じている可能性がある点に留意する必要がある。申請者の示した添付文書（案）における薬物動態の情報は、日本人を対象とした単回投与試験では本薬投与 72 時間後までのデータに基づき算出又は推定された $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} が示されおり、 AUC_{inf} が適切に推定されているとは言い難いこと、また、反復投与試験では投与 1 日目の薬物動態パラメータが記載されておらず反復投与により蓄積するという本薬の薬物動態の特徴が不明確な記載になっていることから、単回投与時の AUC は投与 72 時間後までの実測値に基づいた値を、反復投与時の薬物動態パラメータは投与 1 日目の薬物動態パラメータも示し、臨床現場に情報提供する方策を検討すべきであると考えている。

(3) 本薬の薬物動態の性差及び年齢差について

申請者は、本薬の薬物動態の性差について、日本人健康成人男女を対象に本薬 50mg（本剤 50mg 錠）及び 100mg（本剤 50mg 錠 2 錠）を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した試験である

CL-078 試験では、男性被験者に比べ女性被験者で血漿中濃度が高くなったが、用量及び体重で調整したところ、その差は小さくなったこと、及び外国人における試験ではあるものの、*in vitro* 溶出性と絶対的 BA の関係を検討した CL-076 試験において、男性被験者に比べ女性被験者の絶対的 BA は高い値を示したことから、薬物動態における性差は主に体重差によるものであると主張した。

さらに申請者は、本薬の薬物動態の年齢差（高齢の影響）について、非高齢健康（19～45 歳）男女又は高齢（55～77 歳）男女の外国人被験者に 25、50 又は 100mg 反復投与した性差及び高齢者試験（CL-072 試験）では、 C_{max} 及び AUC_{tau} は 55 歳以上の高齢者と非高齢者間では差は認められず、65 歳以上の高齢者で検討した場合でも非高齢者との差は認められなかったことから、本薬の薬物動態における年齢差は小さいと主張した。

機構は、日本人 OAB 患者を対象とした第Ⅲ相試験（CL-048 試験）では、本薬投与 18～30 時間後の血漿中本薬濃度は 65 歳未満に対し、65 歳以上の集団では 1.325 倍に増加したことを踏まえ、申請者に、CL-048 試験の成績に基づき、日本人 OAB 患者に本薬を投与したとき、高齢者の血漿中濃度が非高齢者より高くなる旨情報提供するよう求めたところ、申請者は、高齢者と非高齢者の薬物動態について具体的な情報提供を行うと回答した。

機構は、高齢者における本薬の薬物動態の情報提供に関する申請者の対応は妥当と判断した。また、薬物動態の性差については、申請者は男女の血漿中本薬濃度を体重あたりの用量（mg/kg）で補正した値を比較して説明していたが、本薬の経口投与時の絶対的 BA は用量により異なることから、当該比較により性差の要因を明確に説明することはできないものとする。また、CL-072 試験では男性より女性の AUC が高いこと、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験における男女別の血中濃度を比較しても女性の方が男性より高いこと、QT/QTc 試験において、薬物濃度の相違以外の要因の影響もあるものとする。また、女性で男性よりも QT 延長リスクが高い可能性が示唆されていることも踏まえると、本薬の薬物濃度には性差が認められており、女性の血中濃度が男性より高いことを適切に情報提供することは必要と考える。

（4）本薬の薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態の民族差について以下のように説明した。国内で実施した食事の影響を検討する試験 CL-078 と外国（米国）で実施した食事の影響を検討する試験 CL-041（資料 5.3.1.1-4）は、同時期にかつほぼ同様の試験方法で実施したため、両試験成績を用いて日本人健康被験者と外国人健康被験者における本薬の単回投与時の薬物動態を比較した。その結果、空腹時投与において外国人健康被験者に比べ日本人健康被験者の C_{max} 及び AUC_{inf} は高くなる傾向を示し、 t_{max} に差は認められず、 $t_{1/2}$ は日本人健康被験者に比べ外国人健康被験者でわずかに長かった。これらの結果は、食後投与においても同様であった。両試験の被験者背景を比較したところ、平均体重で 20kg 程度の違いがあり、体重に大きな違いが認められた。そこで、用量及び体重で調整した C_{max} 及び AUC_{inf} を算出したところ、その差は小さくなった。個体間のばらつきが大きいものの、両試験間で示す範囲に大きな違いはないものと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床薬物動態試験の成績を見比べると、総じて外国人より日本人で本薬の血漿中濃度が高いことが示されていると考えられ、用量及び体重で調整すると C_{max} 及び AUC_{inf} の差が小さくなることから、国内外の薬物動態に差がないことの根拠にはならないと考える。したがって、外国人を対象として検討された試験成績を評価する際には、国内外の薬物動態の違いを考慮する必要があると考える。

(5) QT/QTc 評価試験の成績について

機構は、以下のように考える。QT/QTc 評価試験（CL037 試験）の結果について、試験全体の成績では QT 延長リスクが示されなかったものの、男女別に部分集団解析した結果、女性被験者の本薬 100mg 群及び 200mg 群の ddQTcI では、両側 90%信頼区間の上限が 10ms を超える時点が認められたことから、本薬が QT 延長リスクを有する可能性は否定できないものとする。本薬の血漿中濃度は外国人より日本人で高いこと、個体間変動が非常に大きく、QT/QTc 評価試験での本薬の曝露量は、患者個々では、臨床用量を投与した際に十分想定される曝露量であると考えており、本薬の QT 延長リスクについては、国内外の臨床試験における QT 延長に関連した有害事象の出現状況等も踏まえて更に検討を行う必要があると考える。（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 安全性について、2) 心血管系へのリスクについて」の項参照）。

(6) 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における薬物動態と用量調節の妥当性

申請者は、重度の腎障害患者及び中等度の肝障害患者において本薬の C_{max} 及び AUC が 2 倍程度高いことが示された CL-038 及び CL-039 試験成績に基づき、重度の腎障害患者及び中等度の肝障害患者においては、1 日 1 回 25mg から開始し、1 日 1 回 50mg を上限とすることが適切と申請時に説明した。

機構は、CL-038 及び CL-039 試験での本薬の用量が 100mg であったことから、本薬の薬物動態は 25～100mg の用量範囲で非線形であっても、CL-038 及び CL-039 試験成績に基づき、重度の腎障害患者及び中等度の肝障害患者における用量を通常用量の 1/2 とすることが妥当であるのか、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の経口投与後の薬物動態は 25～100mg の範囲で非線形であるが、*in vitro* 溶出性と BA の関係を検討した CL-076 試験において、静脈内投与後の CL_{tot} は用量にかかわらずほぼ一定であること、腎機能障害及び肝機能障害の薬物動態への影響は、非線形性の原因である吸収過程以降で生じていると考えられ、体内に吸収された本薬に及ぼす腎機能障害及び肝機能障害の影響は用量によらず同程度と考える。

CL-045 試験において、OAB 症状に対する本薬 25mg の有効性は認められており、本薬 25mg の有害事象発現率は本薬 50mg 及び 100mg と比較して低かったことを踏まえると、安全性の観点からリスクが大きいと考えられる中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）や重度の腎機能障害患者（ $eGFR_{15} \sim 29 mL/min/1.73m^2$ ）へ本薬を投与するには用量調整が必要と考えられ、本薬 25mg の用法・用量を設定することは妥当と考える。

機構は、CL-038 及び CL-039 試験成績を根拠に重度の腎機能障害患者及び中等度の肝機能障害患者の開始用量を通常用量の半量とし、慎重に投与する旨注意喚起することは妥当と考える。また、申請者は、臨床最大用量を 50mg に変更する（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概要＞、

(5) 用法・用量について、1) 用量について」の項参照）ことに伴い、当該患者に対し 50mg を最大用量とする添付文書（案）上の記載は削除し、増量する場合の注意喚起を行っているが、本薬の長期投与試験において 100mg までの安全性は確認されているものの、臨床試験における有効性及び安全性の検討が非常に限られている当該患者に対しては、十分注意しながら投与することが重要であり、増量を前提とした注意喚起である必要はないと考える。また、申請者が腎障害患者における薬物動態に関して行う情報提供の内容には、腎障害患者で AUC が増加することのみであるため、 C_{max} も約 2 倍に増加することを情報提供することが望ましいと考える。さらに、製造販売後において適切に情報を収集し、必要に

応じて対応を行うべきと考える。

(7) 薬物相互作用について

1) 本薬の CYP2D6 阻害作用を介した相互作用について

本薬 160mg (IR カプセル 80mg 2 カプセル) とメトプロロールの併用により、メトプロロールの AUC_{inf} が 3.29 倍に上昇することが示されていることから、機構は、本薬とメトプロロールの併用を「併用注意」として注意喚起しなかった理由及びその妥当性を、市販予定製剤の本薬と併用した場合の影響を考察した上で、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OCAS 錠 50mg の C_{max} 及び AUC_{24h} は、IR カプセル 160mg に比べてそれぞれ 0.11 倍及び 0.15 倍といずれも顕著に低かった (下表)。したがって、本薬 50mg をメトプロロールと併用したときのメトプロロールの AUC の上昇が 3.29 倍を超えることはないと考える。

表 健康成人男性における反復投与後の血漿中薬物動態パラメータ

試験番号	製剤	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
CL-005	IR カプセル	160	297±55	1,700±270
CL-031	OCAS 錠	50	32.8±15.6	262±104

平均値±標準偏差、CL-005 は n=12、CL-031 は n=6

しかしながら、本薬との併用によりメトプロロールの AUC が上昇する可能性は否定できないことから、メトプロロールとの併用に関する注意喚起を行うこととした。

機構は、CL-048 試験や CL-051 試験で治療域の狭い CYP2D6 の基質であるフレカイニド及びプロパフェノンが併用禁止薬となっていたことから、これらの薬剤について注意喚起を行う必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。フレカイニド及びプロパフェノンは抗不整脈薬であり、いずれも CYP2D6 で代謝される薬剤であることから、CL-048 試験及び CL-051 試験では、被験者の安全性に配慮して両薬剤を併用禁止薬とした。これらの薬剤には、ピモジドと同様に QT 延長、心室頻拍 (Torsades de Pointes (以下、「TdP」) を含む) 等の副作用が報告されていることから (タンボコール®錠 50mg/タンボコール®錠 100mg 添付文書、プロノン®錠 100mg/プロノン®錠 150mg 添付文書)、併用注意として注意喚起することとする。ただし、他の CYP2D6 の基質とは区別し、ピモジドと同様に抗不整脈薬として、QT 延長、心室頻拍 (TdP を含む) 等をおこすおそれがある旨注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本薬が QT 延長リスクを有することも考慮すると (「(5) QT/QTc 評価試験の成績について」の項参照)、本薬との併用により血中濃度が上昇するような CYP2D6 の基質である抗不整脈薬とは併用すべきでないと考える。これらの薬剤との併用の可否については、薬物動態学的影響のみならず、これら抗不整脈薬の治療域が狭いこと、これら薬剤を服用するような疾患を有する患者に対する本薬投与自体が懸念されることを踏まえ、専門協議で議論を行い、最終的に判断したい。

2) CYP3A4 阻害作用又は P-糖蛋白質阻害作用を有する薬剤との相互作用について

本薬の代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 が関与することが *in vitro* で確認されており、CYP3A4 を阻害する薬剤が併用注意とされているが、申請者は ME-020 試験ではヒト肝ミクロゾームでの本薬の代謝速度が遅く代謝物の生成量がわずかであったと説明していること、及びヒト血漿では本薬は BuChE で加水

分解されること（添付資料 5.3.2.3-4、5.3.2.3-5）が示されていることから、機構は、本薬のヒトでの代謝経路について申請者の見解をまとめ、ケトコナゾール併用時にみられた本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の増加やリファンピシン併用時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の減少は、CYP3A4 を介した薬物相互作用と結論づけることができるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬のヒトでの代謝酵素は BuChE（M5 及び M16）、グルクロン酸抱合酵素（M11、M12、M13 及び M14）及び主な分子種として CYP3A4 が寄与すると考えられる CYP（M8 及び M15）が主であると推察された。また、絶対的 BA 試験（CL-033 試験）において、静脈内投与時の CL_R は CL_{tot} の約 25%を占め、未変化体の腎排泄も本薬の主消失経路の 1 つであることが明らかになった。また、マスバランス試験（CL-007 試験）において、糞中には代謝物由来のピークはほとんど認められず、ほぼ未変化体のみであった。したがって、本薬には多くの代謝及び消失経路が存在し、本薬が CYP3A4 の阻害により著しく血漿中濃度が上昇する可能性は低いと考えられる。CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾール併用時にみられた本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の増加は、少なくとも部分的には CYP3A4 を介した薬物相互作用によるものと考えられる。しかしながら、ケトコナゾールは P-糖蛋白質及びグルクロン酸抱合酵素も阻害することが知られており（U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry / Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling, Draft Guidance. (September 2006)、*Clin Cancer Res* 11: 6699-704, 2005）、本薬は P-糖蛋白質及びグルクロン酸抱合酵素の基質となることから、ケトコナゾール併用時にみられた本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の増加には、CYP3A4 だけでなく P-糖蛋白質及びグルクロン酸抱合酵素を介した薬物相互作用も寄与していると考えられる。一方、CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンと併用したときに、CYP3A4 を介して生成すると推察される代謝物 M8 及び M15 の未変化体に対する AUC_{last} の比は、本薬単独投与時に比べてそれぞれ 8.8 及び 7.5 倍に増加した（CL-070 試験）ことから、リファンピシン併用による本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の減少には、CYP3A4 の誘導が関与していることが示されたが、本薬のグルクロン酸抱合代謝物である M11、M13 及び M14 の未変化体に対する AUC_{last} の比も、本薬単独投与時に比べてそれぞれ 1.7、2.8 及び 1.8 倍に増加していること及びリファンピシンは P-糖蛋白質も誘導することが知られている（*Clin Pharmacol Ther* 79: 206-17, 2006）ことから、リファンピシン併用時にみられた本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の減少には、CYP3A4 だけではなく、グルクロン酸抱合酵素及び P-糖蛋白質の誘導を介した薬物相互作用も寄与していると考えられる。

機構は、本薬が P-糖蛋白質の基質であることが *in vitro* 試験により示唆されており（添付資料 5.3.2.3-6）、ケトコナゾールが P-糖蛋白質の阻害剤及びリファンピシンが P-糖蛋白質の誘導剤であること、本薬の絶対的 BA は高くなく吸収過程への影響を介して本薬の血漿中濃度が上昇することが考えられること、非臨床薬物動態試験より胆汁中への本薬の排泄も否定できないことから（添付資料 4.2.2.2-5）、本薬とケトコナゾールやリファンピシンとの薬物相互作用が P-糖蛋白質を介した相互作用である可能性を踏まえ、申請者に対し、同様の機序での薬物相互作用が予想される薬剤に対する注意喚起の妥当性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ケトコナゾールやリファンピシンとの薬物相互作用試験成績より、CYP3A4、P-糖蛋白質及びグルクロン酸抱合酵素の阻害はいずれも本薬の血漿中濃度を上昇させると考えられることから、P-糖蛋白質の阻害及び誘導が本薬の血漿中濃度に及ぼす影響も限定的であると考えられた。ケトコナゾールと同様に CYP3A4 に対する阻害作用を有する薬剤の中には、同時に P-糖蛋白質に対する阻害作用を有するものも多く、現在の添付文書（案）の併用注意に掲載した CYP3A4 の強い阻害剤 8 薬剤（イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナ

ビル、クラリスロマイシン及びテリスロマイシン) にも P-糖蛋白質に対する阻害作用を有するものが含まれていることから、新たに注意喚起をすべき CYP3A4 及び P-糖蛋白質の阻害剤は、現時点ではないと考えている。なお、添付文書の【薬物動態】の項において、P-糖蛋白質の基質であることを記載することとする。

機構は、以下のように考える。ケトコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験成績を根拠に、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用注意とすることは妥当であるとする。また、申請者も説明するとおり、P-糖蛋白質の阻害作用を有する薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響は限定的であるとするが、本薬の薬物動態の非線形性が P-糖蛋白質に起因するという申請者の説明を踏まえれば、ケトコナゾール及びリファンピシンと本薬との相互作用が P-糖蛋白質を介した相互作用の可能性を示唆する非臨床試験も存在することから、併用注意の薬剤の薬物動態学的相互作用の機序として、CYP3A4 阻害のみでなく P-糖蛋白質阻害も介する旨情報提供することが妥当と判断する。

(8) 濃度－反応関係及び申請者が行った PPK 解析について

申請者は、国内第 I 相試験及び第 II 相試験で得られた血漿中濃度データを解析して得た PPK モデルに基づき、定常状態における平均血漿中本薬濃度（以下、「 C_{ss} 」）を算出し、 C_{ss} と有効性の関係について、以下のように説明した。主要評価項目である最終評価時における 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、24 時間あたりの尿意切迫感の平均回数の変化量、24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量及び 1 回あたりの平均排尿量の変化量と、本薬の C_{ss} の関係をプロットし、両者の関連性について局所重み付け最小二乗法を用いて探索的に検討した結果、主要評価項目である平均排尿回数の変化量及び副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量、平均尿失禁回数の変化量では 50mg 群の血漿中濃度付近では最大の効果に達した。

また、申請者は、濃度－反応関係の検討に PPK モデルを利用していたが、機構は、申請者が行った PPK 解析について以下の検討を行った。

本薬のみかけの CL には、CL の共変量と F の共変量の双方が影響を及ぼしていることになるが、最終モデルにおける CL と F の共変量を合わせると、結果的に多くの因子がみかけの CL の共変量となっていた。したがって、モデルの頑健性（推定パラメータの安定性）に問題ないか申請者の見解を尋ねたところ、以下のように回答した。

ブートストラップによるモデルバリデーションの結果、パラメータ推定が成功と判断したデータセットは 250 セットのうち 181 セットであった（回帰成功率 72.4%）。また、Rounding error により Covariance matrix が得られなかったものは 31 セット（12.4%）であった。そのほか、28 セット（11.2%）は境界値に近づいて最尤推定が終了し、10 セット（4.0%）は過剰パラメータとの警告により最尤推定値の計算に問題ありと判断したが、いずれの警告又は異常終了時においても、身長、総ビリルビン、血清クレアチニン、性別、血清アルブミン及び年齢に対する固定効果推定値の平均値に大きな差は認められず、これらのパラメータの推定値はおおむね安定して計算されていることが示唆された。境界値に近づいて最尤推定が終了したものについては、 t_{lag} の個体間変動が 0.039 とゼロに近づいていることから、 t_{lag} の個体間変動が境界値近付に達したことが原因と考えられ、CL/F に選択された共変量が影響している可能性は低いと考えられたことから、モデルの頑健性に問題はないと主張した。

機構は、以下のように考える。回帰不成功時に得られたパラメータは信頼性に欠けるため、それらの

パラメータが結果的に同様であったことをもってモデルの頑健性を説明するのは困難であると考え。今回得られた PPK モデルを探索的な濃度—反応関係の検討に利用することは否定しないが、共変量として選択された背景因子間に弱い相関が認められている共変量もあり、多くの共変量を含めた結果、モデルの頑健性が低下する可能性がある点には留意すべきであると考え。

なお、第Ⅱ相試験で選択された用量の妥当性については、用法・用量の項で引き続き検討する。（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概要＞、（5）用法・用量について、1）用量について」の項参照）

（iii）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＞

今般の申請にあたり、提出された臨床試験は、下表のとおりであった。海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験は参考資料として提出され、当該試験以外は全て評価資料として提出された。

	国内/海外	試験番号	
第Ⅰ相試験 及び薬物動態試験	健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及び薬物動態試験		
	国内	CL-034	第Ⅰ相単回及び反復投与試験
		CL-066	用量比例性試験
		CL-064	食事の影響試験
		CL-078	食事の影響試験
	海外	CL-001	単回投与及び食事の影響試験（IR カプセル）
		CL-002	反復投与試験（IR カプセル）
		CL-007	マスバランス試験
		CL-031	反復投与、性差及び高齢者試験
		CL-076	<i>In vitro-in vivo</i> 相関（IVIVC）試験
		CL-030	OCAS 製剤選択試験
		CL-033	絶対的バイオアベイラビリティ試験
		CL-041	食事の影響試験
	患者を対象とした薬物動態試験		
	国内	CL-045	第Ⅱ相試験（母集団薬物動態解析、濃度—反応解析、濃度—QTc 相関解析）
		CL-048	第Ⅲ相試験（トラフ濃度）
	特殊集団における薬物動態試験		
	海外	CL-072	性差及び高齢者試験
		CL-038	腎機能障害患者における薬物動態試験
		CL-039	肝機能障害患者における薬物動態試験
	薬物相互作用試験		
	海外	CL-036	薬物相互作用試験（ケトコナゾール）
		CL-070	薬物相互作用試験（リファンピシン）
		CL-040	薬物相互作用試験（ワルファリン）
		CL-005	薬物相互作用試験（メトプロロール）
		CL-058	薬物相互作用試験（デシプラミン）
		CL-059	薬物相互作用試験（ジゴキシン）
		CL-006	薬物相互作用試験（メトホルミン）
		CL-068	薬物相互作用試験（経口避妊薬）
	薬力学試験		
	海外	CL-037	QT/QTc 評価試験
		CL-060	尿流動態試験
OAB 患者 を対象とした試験	国内	CL-045	第Ⅱ相試験
		CL-048	第Ⅲ相試験
		CL-051	第Ⅲ相試験（長期投与試験）

	国内/海外	試験番号	
	海外	CL-046	第Ⅱ相試験
		CL-047	第Ⅲ相試験
		CL-044	第Ⅱ相試験
		CL-049	第Ⅲ相試験（長期投与試験）

(1) 国内第Ⅰ相試験

1) 第Ⅰ相単回及び反復投与試験（添付資料 5.3.3.1-1、試験番号 CL-034、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

日本人健康成人男性を対象として、本薬の単回並びに反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした単盲検試験（目標被験者数：計 64 例（第一部 40 例、ステップ 1～5：各ステップ 8 例（実薬 6 例及びプラセボ 2 例）及び第二部 24 例、ステップ 6～7：各ステップ 12 例（実薬 8 例及びプラセボ 4 例））が、国内単一施設で実施された。第一部では本薬（50、100、200、300 及び 400mg）又はプラセボを単回経口投与、第二部では本薬（100 及び 200mg）又はプラセボを単回経口投与し、2 日間の休薬期間後さらに 7 日間反復投与することとされた。64 例が治験薬の投与を受けた。

第一部では、有害事象が 100mg 群、300mg 群及び 400mg 群で各々 1/6 例（16.7%）、3/6 例（50.0%）、4/6 例（66.7%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、心拍数増加 3/40 例（400mg 群 3/6 例）及び血中アミラーゼ増加 3/40 例（100mg 群 1/6 例及び 300mg 群 2/6 例）であった。第二部では有害事象がプラセボ群 2/8 例（25.0%）、100mg 群 2/8 例（25.0%）、200mg 群 1/8 例（12.5%）に発現し、2 例以上に認められた有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 2/8 例、100mg 群 1/8 例）であった。第一部、第二部ともに、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。

2) 用量比例性試験（添付資料 5.3.3.1-2、試験番号 CL-066、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

日本人健康成人男性を対象として、同一被験者に本薬 3 用量を順次単回経口投与したときの薬物動態及び用量比例性を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：12 例）が、国内単一施設で実施された。全ての被験者に対し、第 1 期 25mg、第 2 期 50mg 及び第 3 期 100mg が順次各々単回投与することとされ、休薬期間は 12 日間以上とされた。12 例が治験薬の投与を受けた。4/12 例（33.3%）に 6 件の有害事象が発現し、複数例に認められた有害事象はなかった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

3) 食事の影響試験（添付資料 5.3.1.1-2、試験番号 CL-064、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

日本人健康成人男性を対象に市販予定製剤である本剤 50mg 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：24 例）が、国内単一施設で実施された。2 群 2 期のクロスオーバー試験であり、空腹時投与先行例及び食後投与先行例として各 12 例が無作為割り付けされた。本剤 50mg を空腹時又は食後に経口投与することとされ、第 1 期治験薬投与後 12 日以上休薬期間ののちに第 2 期治験薬投与が行われた。24 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。安全性について、有害事象は 10/24 例（41.7%）に 17 件発現し、空腹時投与では 9/24 例（37.5%）に 13 件、食後投与では 3/24 例（12.5%）に 4 件であった。重篤な有害事象は食後投与先行群の 1 例において、空腹時投与

後に頭痛、発熱及び下痢が発現し、治験期間中には回復せず、追跡調査で回復が確認された。治験薬との因果関係は関連あるかもしれないとされた。死亡例はなく、有害事象による中止例は重篤な有害事象（頭痛、発熱及び下痢）が発現した1例であった。

4) 食事の影響試験（添付資料 5.3.1.1-3、試験番号 CL-078、実施時期 2009 年 7 月～2009 年 9 月、評価資料）

日本人健康成人を対象に、市販予定製剤である本剤 50mg 又は 100mg（本剤 50mg 錠 2 錠）を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した非盲検試験（目標被験者数：72 例）が、国内 4 施設で実施された。用量ごとに同一被験者による 3 用法（空腹下投与、通常食後投与及び高脂肪食後投与）の 3 時期のクロスオーバー試験として実施され、第 2 期及び第 3 期の治験薬投与は、前時期での治験薬投与後 12 日以上の上休薬期間ののちに行うこととされた。72 例が組み入れられ、各用量群に 36 例（さらに、各用法に 12 例ずつ）無作為化割り付けされ、治験薬の投与を受けた。50mg 群の 1 例が第 2 期の単回投与後に、100mg 群の 1 例が第 1 期の単回投与後にそれぞれ自己都合のため治験薬投与を中止した。

安全性について、本剤 50mg 群及び 100mg 群において、治療期間中に発現した有害事象の発現率はそれぞれ 20/36 例（55.6%）、16/36 例（44.4%）であった。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。いずれかの投与条件（空腹時、通常食後、高脂肪食後）で 2 例以上の被験者でみられた有害事象は下痢、頭痛、傾眠、熱感、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体温上昇、硬便であった。

(2) 国内第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.5.1-1、試験番号 CL-045、実施時期 2007 年 9 月～2008 年 12 月、評価資料）

OAB 患者を対象として、本薬 25mg、50mg、100mg 又はプラセボを投与したときの有効性（用量反応性）、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：各群 180 例、計 720 例）が、国内 60 施設で実施された。

仮登録時の主な選択基準として 20 歳以上 80 歳以下の、観察期開始前 24 週間以上にわたり OAB の症状を有する外来患者が設定され、仮登録後、2 週間の観察期間ではプラセボ錠を 1 日 1 回朝食後に経口投与された。本登録時に、観察期 3 日間の患者日誌より、24 時間あたりの排尿回数が平均 8 回以上の患者で、「平均して 24 時間あたり少なくとも 1 回の尿意切迫感を有する」、「平均して 24 時間あたり少なくとも 1 回の切迫性尿失禁を有する」の少なくとも 1 つを満たす場合、治療期に移行することとされた。

治療期の用法・用量は、プラセボ群：プラセボ錠 2 錠、本薬 25mg 群：本薬 25mg 錠 1 錠及びプラセボ錠 1 錠、50mg 群：本薬 50mg 錠 1 錠及びプラセボ錠 1 錠、本薬 100mg 群：本薬 50mg 錠 2 錠を、それぞれ、1 日 1 回朝食後に 12 週間経口投与することと設定された。

967 例が仮登録され、観察期に 125 例が脱落し（治験対象外 79 例、同意の撤回 24 例、有害事象 9 例等）、842 例が無作為化（プラセボ群 214 例、本薬 25mg 群 211 例、本薬 50mg 群 208 例及び本薬 100mg 群 209 例、以下同順）され、重複登録未遂だった 1 例及び治療期用治験薬未服薬であった 3 例を除く、治療期用治験薬を 1 回以上服用した 838 例（212 例、210 例、208 例及び 208 例）が安全性解析対象集団とされた。また、治療期用治験薬を 1 回以上服用し、治療期開始前及び治療期に有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されていた 835 例（211 例、209 例、208 例及び 207 例）が Full analysis set（以下、「FAS」とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治験を中止した症例は 53 例（16 例、11 例、13 例及び 13 例）であり、主な中止理由は有害事象 28 例、治験実施計画書からの逸脱 12 例、同

意撤回6例等であった。

有効性について、各群のベースライン及び最終評価時の平均排尿回数及び変化量は下表のとおりであり、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量（最終評価時－ベースライン）については、いずれの実薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた。

表 平均排尿回数（FAS、CL-045試験）

	プラセボ群 (n=211)	本薬25mg群 (n=209)	本薬50mg群 (n=208)	本薬100mg群 (n=207)
ベースライン	11.17±2.526	11.47±2.835	11.77±2.606	11.20±2.761
最終評価時	9.99±2.664	9.53±2.550	9.65±2.773	9.23±2.622
変化量（最終評価時－ベースライン）	-1.18±2.155	-1.94±2.158	-2.12±2.383	-1.97±1.970
p値*（プラセボ群との比較）	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

実測値及び変化量については平均値±標準偏差で表示

*Williamsの多重比較法（下側、有意水準片側0.025）

主な副次評価項目について、24時間あたりの平均尿意切迫感回数、24時間あたりの平均尿失禁回数、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数に関する結果は下表のとおりであった。

表 主な有効性の副次評価項目の結果（FAS、CL-045試験）

項目	プラセボ群	25mg群	50mg群	100mg群
平均尿意切迫感回数	n=211	n=208	n=208	n=207
ベースライン	4.57±3.160	4.68±3.209	4.84±3.255	4.53±3.093
最終評価時	2.74±3.132	2.53±3.013	2.60±3.428	2.05±2.585
変化量（最終評価時-ベースライン）	-1.83±2.965	-2.15±2.731	-2.24±3.120	-2.48±2.605
p値*	—	—§	p=0.084	p=0.011
平均尿失禁回数	n=140	n=134	n=144	n=150
ベースライン	1.68±1.471	2.20±2.499	2.00±2.228	1.86±1.666
最終評価時	1.04±1.856	0.91±1.493	0.80±1.546	0.59±1.127
変化量（最終評価時-ベースライン）	-0.64±1.360	-1.29±1.938	-1.20±1.455	-1.28±1.355
p値*	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001
平均切迫性尿失禁回数	n=132	n=128	n=137	n=142
ベースライン	1.55±1.376	1.97±2.378	1.82±2.098	1.77±1.640
最終評価時	0.86±1.660	0.83±1.435	0.72±1.539	0.52±1.017
変化量（最終評価時-ベースライン）	-0.68±1.358	-1.14±1.809	-1.09±1.345	-1.24±1.278
p値*	—	p=0.006	p=0.008	p<0.001

平均値±標準偏差

平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数についてはベースラインにそれぞれ尿失禁を有していた症例の成績を示す

*：Williamsの多重比較法（下側、有意水準片側0.025）、§：検定対象外

安全性について、治療期における主な有害事象の発現状況は下表のとおりであった。死亡例は認められなかった。治療期における重篤な有害事象は、プラセボ群4/212例（くも膜下出血、虫垂炎、胃腸炎、貧血各1例）、本薬25mg群3/210例（脳梗塞、鎖骨骨折、脳出血各1例）、本薬50mg群1/208例（脊椎圧迫骨折1例）、本薬100mg群1/208例（スティーブンス・ジョンソン症候群）に認められた。このうち、貧血、脳出血及びスティーブンス・ジョンソン症候群は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 治療期の主な有害事象（安全性解析対象集団、CL-045試験）

	プラセボ群 (n=212)	本薬25mg群 (n=210)	本薬50mg群 (n=208)	本薬100mg群 (n=208)
全ての有害事象	157 (74.1)	169 (80.5)	171 (82.2)	175 (84.1)

	プラセボ群 (n=212)	本薬25mg群 (n=210)	本薬50mg群 (n=208)	本薬100mg群 (n=208)
鼻咽頭炎	36 (17.0)	43 (20.5)	49 (23.6)	46 (22.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.9)	7 (3.3)	8 (3.8)	12 (5.8)
血中コレステロール増加	12 (5.7)	14 (6.7)	8 (3.8)	3 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	29 (13.7)	25 (11.9)	21 (10.1)	31 (14.9)
血中ブドウ糖増加	27 (12.7)	36 (17.1)	45 (21.6)	43 (20.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (8.0)	22 (10.5)	19 (9.1)	26 (12.5)
尿中蛋白陽性	14 (6.6)	22 (10.5)	21 (10.1)	28 (13.5)
白血球数減少	5 (2.4)	6 (2.9)	8 (3.8)	11 (5.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (4.7)	8 (3.8)	13 (6.3)	9 (4.3)
尿沈渣異常	20 (9.4)	29 (13.8)	20 (9.6)	25 (12.0)

値は、症例数 (%) を示す

いずれかの投与群で発現率5%以上

投与中止に至った治療期有害事象の発現率は、プラセボ群1.9% (4/212例)、本薬25mg群2.4% (5/210例)、本薬50mg群3.4% (7/208例)、本薬100mg群3.8% (8/208例) に発現した。このうち、いずれかの本薬群で2例以上に認められたものは、動悸、倦怠感、高血圧 (本薬50mg群各1例、本薬100mg群各1例)、頭痛 (本薬100mg群2例) であった。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-2、試験番号 CL-048、実施時期 2009 年 7 月～2010 年 月、評価資料)

OAB患者を対象として、本剤50mg、酒石酸トルテロジン (以下、「トルテロジン」) 4mg及びプラセボを投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数: 各群330例、計990例) が、国内93施設で実施された。

主な選択基準として、仮登録時には、前観察期間開始前24週間以上にわたりOABの症状を有する者等が設定され、仮登録後、2週間の前観察期には全ての患者が本薬のプラセボ錠1錠及びトルテロジンのプラセボカプセル1カプセルを1日1回朝食後に2週間経口投与することとされた。本登録では、前観察期3日間の患者日誌で、24時間あたりの排尿回数が平均8回以上の患者で「平均して、24時間あたり少なくとも1回の尿意切迫感を有する」、「平均して、24時間あたり少なくとも1回の切迫性尿失禁を有する」の少なくとも1つ以上を満たす患者が治療期に移行することとされた。

治療期の各群の用法・用量は、本薬50mg群は本薬50mg錠1錠及びトルテロジンプラセボカプセル1カプセルを、トルテロジン群は本薬のプラセボ錠1錠及びトルテロジン4mgカプセル1カプセルを、プラセボ群は本薬のプラセボ錠1錠及びトルテロジンプラセボカプセル1カプセルを、それぞれ1日1回朝食後に12週間経口投与することと設定された。

1,332例が仮登録され、193例が前観察期に脱落 (治験対象外123例、有害事象14例、同意の撤回34例、治験計画逸脱8例、その他14例)、1,139例が本登録されて無作為化 (プラセボ群381例、本薬50mg群380例及びトルテロジン4mg群378例、以下同順) され、治療期用治験薬を1回以上服用した1,133例 (379例、379例及び375例) が安全性解析対象集団とされた。また、治療期用治験薬を1回以上服用し、治療期開始前及び治療期開始後に評価可能な有効性に関するデータが1項目でも測定されていた1,105例 (368例、369例及び368例) がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治療期中止した症例は85例 (31例、31例及び23例) であり、主な中止理由は有害事象37例、同意撤回21例等であった。

有効性について、各群のベースライン及び最終評価時の平均排尿回数及び変化量は下表のとおりであり、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量 (最終評価時－ベースライン) について、

本薬50mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

表 平均排尿回数 (FAS、CL-048試験)

	プラセボ群 (n=368)	本薬50mg群 (n=369)	トルテロジン4mg群 (n=368)
ベースライン	11.29±2.748	11.15±2.650	11.10±2.567
最終評価時	10.44±2.777	9.48±2.528	9.70±2.629
変化量 (最終評価時-ベースライン)	-0.86±2.354	-1.67±2.212	-1.40±2.176
p値*	—	p<0.001	—

平均値±標準偏差

*2標本t検定による本薬群とプラセボ群の比較 (有意水準両側0.05)

主な副次評価項目について、24時間あたりの平均尿意切迫感回数、24時間あたりの平均尿失禁回数、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数に関する結果は下表のとおりであった。

表 主な有効性の副次評価項目の結果 (FAS、CL-048試験)

項目	プラセボ群	本薬50mg群	トルテロジン4mg群
平均尿意切迫感回数	n=368	n=369	n=368
ベースライン	4.42±2.989	4.27±2.848	4.13±2.810
最終評価時	3.05±3.279	2.42±2.835	2.48±2.839
変化量 (最終評価時-ベースライン)	-1.37±3.191	-1.85±2.555	-1.66±2.560
p値*	—	p=0.025	—
平均尿失禁回数	n=264	n=266	n=240
ベースライン	1.91±1.760	1.99±2.054	1.89±1.826
最終評価時	1.25±1.983	0.87±1.671	0.92±1.753
変化量 (最終評価時-ベースライン)	-0.66±1.861	-1.12±1.475	-0.97±1.612
p値**	—	p=0.003	—
平均切迫性尿失禁回数	n=258	n=254	n=230
ベースライン	1.67±1.366	1.78±1.752	1.71±1.571
最終評価時	1.06±1.733	0.77±1.485	0.77±1.469
変化量 (最終評価時-ベースライン)	-0.60±1.745	-1.01±1.338	-0.95±1.583
p値**	—	p=0.008	—

平均値±標準偏差

平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数についてはベースラインにそれぞれ尿失禁を有していた症例の成績を示す

*2標本t検定によるプラセボ群との比較 (有意水準両側0.05)

**Wilcoxonの順位和検定による本薬群とプラセボ群の比較 (有意水準両側0.05)

安全性について、治療期に発現した主な有害事象は下表のとおりであった。死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群の4例に4件 (顔面骨骨折、子宮平滑筋腫、意識消失及び半月板障害)、本薬50mg群の3例に3件 (肛門直腸の悪性新生物、膝蓋骨骨折及び原発性異型肺炎)、トルテロジン群の4例に5件 (大腿骨頸部骨折、大腸炎、細菌性敗血症、急性腎盂腎炎及びレンメル症候群) 認められた。このうち治験薬との関連性が否定されなかったのは、プラセボ群の意識消失、トルテロジン群の大腸炎であった。投与中止に至った治療期有害事象の発現率は、プラセボ群8例 (2.1%) に8件、本薬50mg群12例 (3.2%) に12件、トルテロジン群12例 (3.2%) に17件であった。

表 治療期の主な有害事象（安全性解析対象集団、CL-048試験）

	プラセボ群 (n=379)	本薬50mg群 (n=379)	トルテロジン4mg群 (n=375)
全ての有害事象	292 (77.0)	281 (74.1)	305 (81.3)
口内乾燥	11 (2.9)	10 (2.6)	53 (14.1)
鼻咽頭炎	58 (15.3)	50 (13.2)	41 (10.9)
血中コレステロール増加	33 (8.7)	12 (3.2)	14 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	53 (14.0)	49 (12.9)	57 (15.2)
血中ブドウ糖増加	82 (21.6)	74 (19.5)	72 (19.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (7.4)	35 (9.2)	38 (10.1)
尿中ブドウ糖陽性	17 (4.5)	21 (5.5)	20 (5.3)
尿中蛋白陽性	26 (6.9)	23 (6.1)	15 (4.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (5.3)	17 (4.5)	12 (3.2)
尿沈渣異常	46 (12.1)	54 (14.2)	42 (11.2)

値は、症例数 (%) を示す
いずれかの投与群で発現率5%以上

(4) 国内長期投与試験（添付資料 5.3.5.2-1、試験番号 CL-051、実施時期 2008 年 12 月～2010 年 3 月、評価資料）

OAB患者を対象として、本薬50mg（100mgへの増量可能）の長期投与時における安全性及び有効性を評価することを目的とした非盲検非対照試験（目標被験者数：150例以上）が、国内26施設で実施された。

仮登録時の主な選択基準として観察期開始前24週間以上にわたりOABの症状を有する患者等が設定され、1週間の観察期の後の本登録時に、24時間あたりの排尿回数が平均8回以上の患者で、「平均して、24時間あたり少なくとも1回の尿意切迫感を有する」、「平均して、24時間あたり少なくとも1回の切迫性尿失禁を有する」を少なくとも1つ以上満たす患者（観察期3日間の患者日誌より確認）が治療期に移行することとされた。

治療期の用法・用量は、本薬50mg錠1錠を1日1回朝食後に52週間経口投与することと設定された。投与開始より8週後の来院日に治験薬の効果が不十分であり、かつ安全性に問題がないと判断された場合に、本薬を100mg1日1回（50mg錠2錠）に増量可能とし、増量した場合は有害事象等がない限り原則として治験終了時まで減量は行わないこととされた。

231例が同意取得され、27例が観察期で脱落し（治験対象外14例、同意の撤回12例、その他1例）、204例が本登録され、そのうち治験薬を1回以上服薬した202例が安全性解析対象集団とされた。本薬を投与された203例のうち、8週後の来院時に、145例が50mgで用量を維持、50例が100mgに増量、8週の増量検討前に8例が中止（有害事象5例、効果不十分1例及び同意の撤回2例）となった。用量を維持された145例のうち、52週の投与を完了したのは123例、中止は22例（有害事象5例、効果不十分4例、同意の撤回3例、治験計画逸脱1例等）であり、増量された50例のうち52週の投与を完了したのは40例、50mg/日に減量し投与を完了したのは2例、中止は8例（有害事象5例、同意の撤回1例等）であった。

安全性について、主な有害事象は下表のとおりである。本試験中に1例が大動脈解離のため死亡した。治験責任医師は大動脈解離と本薬の関連性は「否定できる」と判断したが、治験依頼者は、死亡時の情報が不足していることから、治験薬との関連性は完全には否定できないと判断した。死亡以外の重篤な有害事象は、50mg維持例の4例に5件（虫垂炎2件、腸管虚血、急性腎盂腎炎及び卵巣新生物各1件）、100mg増量例の2例に2件（結腸ポリープ及び基底細胞癌各1件）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象により中止となった症例は15例（7.4%）であった（50mg維持例10例及び100mg増量例5例）。

表 治療期の主な有害事象（安全性解析対象集団、CL-051試験）

	全症例 (n=202)	50mg 維持例 (n=152)	100mg増量例 (n=50)
全ての有害事象	189 (93.6)	139 (91.4)	50 (100)
便秘	11 (5.4)	9 (5.9)	2 (4.0)
膀胱炎	16 (7.9)	12 (7.9)	4 (8.0)
鼻咽頭炎	60 (29.7)	44 (28.9)	16 (32.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.0)	9 (5.9)	1 (2.0)
血中コレステロール増加	11 (5.4)	10 (6.6)	1 (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	41 (20.3)	31 (20.4)	10 (20.0)
血中ブドウ糖増加	62 (30.7)	43 (28.3)	19 (38.0)
血中カリウム増加	4 (2.0)	1 (0.7)	3 (6.0)
血中尿酸増加	7 (3.5)	4 (2.6)	3 (6.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (10.9)	17 (11.2)	5 (10.0)
尿中ブドウ糖陽性	13 (6.4)	7 (4.6)	6 (12.0)
白血球数減少	15 (7.4)	13 (8.6)	2 (4.0)
尿中蛋白陽性	15 (7.4)	10 (6.6)	5 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.5)	6 (3.9)	3 (6.0)
尿沈渣異常	47 (23.3)	30 (19.7)	17 (34.0)
背部痛	9 (4.5)	6 (3.9)	3 (6.0)
不眠症	6 (3.0)	3 (2.0)	3 (6.0)

値は、症例数 (%)

いずれかの投与群で発現率5%以上

有効性について、24時間あたりの平均排尿回数、24時間あたりの平均尿意切迫感回数、24時間あたりの平均尿失禁回数、及び24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の各変化量が評価項目とされ、その結果は下表のとおりであった。

表 主な有効性の評価項目の結果

	全症例 n=196	50mg維持例 n=146	100mg増量例 n=50
平均排尿回数			
ベースライン	11.15±2.621	11.11±2.600	11.27±2.702
8週来院時	9.63±2.362	9.23±2.149	10.81±2.574
最終評価時	9.14±2.142	8.95±2.138	9.69±2.077
変化量（最終評価時－ベースライン）	-2.01±2.599	-2.16±2.673	-1.57±2.341
平均尿意切迫感回数			
ベースライン	4.95±3.137	4.79±2.993	5.43±3.512
8週来院時	2.67±2.738	2.13±2.093	4.25±3.669
最終評価時	1.79±2.498	1.48±2.076	2.71±3.309
変化量（最終評価時－ベースライン）	-3.16±2.935	-3.31±2.948	-2.72±2.884
平均尿失禁回数			
ベースライン	2.08±1.848	1.95±1.632	2.40±2.259
8週来院時	1.06±1.623	0.77±1.305	1.74±2.050
最終評価時	0.71±1.600	0.65±1.590	0.84±1.631
変化量（最終評価時－ベースライン）	-1.38±1.656	-1.30±1.400	-1.56±2.143
平均切迫性尿失禁回数			
ベースライン	1.88±1.743	1.79±1.581	2.11±2.076
8週来院時	0.85±1.491	0.55±1.087	1.53±2.016
最終評価時	0.56±1.426	0.46±1.333	0.78±1.617
変化量（最終評価時－ベースライン）	-1.33±1.563	-1.32±1.401	-1.33±1.909

平均値±標準偏差

平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数についてはベースラインにそれぞれ尿失禁を有していた症例の成績を示す

(5) 海外第 I 相試験及び臨床薬理試験

1) 絶対的 BA 試験（添付資料 5.3.1.1-1、試験番号 CL-033、実施時期 20 年 月～20 年 月、評価資料）

外国人健康成人男性を対象として、本薬の絶対的 BA を検討する非盲検試験（目標被験者数：各群 6 例、計 12 例）が、オランダの単一施設で実施された。2 群 2 期のクロスオーバー試験であり、被験者は A 群及び B 群（A 群：本薬 50mg の単回経口投与と本薬 15mg（静注用製剤）の単回静脈内投与、B 群：本薬 150mg の単回経口投与と本薬 50mg（静注用製剤）の単回静脈内投与）それぞれの経口投与先行例各 3 例及び注射用製剤投与先行例各 3 例に無作為化された。第 1 期の治験薬投与後、14 日間以上の休薬期間が設けられ、第 2 期では第 1 期の投与製剤と別の製剤が投与された。

12 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。安全性について、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。有害事象は、15mg 静脈内投与時に 5/6 例（83.3%）に 13 件（腹部不快感/腹痛及び鼓腸各 3 件、嘔吐及び下痢各 2 件等）、50mg 静脈内投与時に 6/6 例（100%）に 9 件（疲労/無力症 2 件等）、50mg 経口投与時に 4/6（66.7%）例に 9 件（鼓腸 2 件等）、150mg 経口投与時に 5/6 例（83.3%）に 7 件（頭痛 3 件等）発現した。

2) 食事の影響試験（添付資料 5.3.1.1-4、試験番号 CL-041、実施時期 2009 年 5 月～2009 年 7 月、評価資料）

外国人健康成人を対象として、本薬 50mg（市販予定製剤）又は本薬 100mg（100mg 錠）単回経口投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した非盲検試験（目標被験者数：各用量群 36 例（男女各約 18 例）、計 72 例）が、米国の単一施設で実施された。空腹時、高脂肪食及び低脂肪食摂取後の食事の影響が、6 群 3 期クロスオーバー（休薬期間 10 日以上）で検討された。被験者は 50mg 群及び 100mg 群それぞれについて 6 つの治験薬投与順のグループに無作為化され、本薬 50mg 又は 100mg を朝食開始 30 分後に単回経口投与することとされた。76 例が無作為化（50mg 群 38 例及び 100mg 群 38 例）され、治験薬の投与を受けた。このうち、50mg 群の 3 例（同意撤回 1 例、プロトコル違反 1 例及びその他 1 例）、100mg 群の 9 例（プロトコル違反及び同意撤回各 3 例、有害事象 2 例及び追跡不能 1 例）で治験薬の投与が中止された。

有害事象は 50mg 群で 21/38 例（55.3%）、100mg 群で 23/38 例（60.5%）に発現した。試験期間中によくみられた有害事象（全体で 2 例以上の被験者に発現）は、胃腸障害（悪心）及び神経系障害（頭痛）であった。100mg 群において 2 例の被験者が丘疹とそう痒性皮膚疹の過敏性型反応を発現した。死亡及び重篤な有害事象はなかった。また、2 例の被験者（ともに 100mg 群）が、それぞれ第二度房室ブロック、高血圧の発現のため治験薬投与の中止に至った。

3) OCAS 製剤選択試験（添付資料 5.3.1.2-1、試験番号 CL-030、実施時期 20 年 月～20 年 月、評価資料）

外国人健康成人を対象として、本薬の 3 種の徐放錠（OCAS 製剤）を空腹時及び食後に投与したときと、即放（IR）製剤を空腹時に投与したときの薬物動態を比較する非盲検試験（目標被験者数：各群 12 例、計 36 例）が、オランダの単一施設で実施された。3 群 3 期クロスオーバー試験として実施され、用いられる OCAS 製剤により 3 群（A 群：OCAS-Fast（OCAS-F）、B 群：OCAS-Slow（OCAS-S）、C 群：OCAS-Medium（OCAS-M））が設定された。

各群の各投与期における用法・用量は、①食後に各 OCAS 製剤（200mg1 日 1 回）を 8 日間、②空腹

時に各 OCAS 製剤（200mg1 日 1 回）を 8 日間、③空腹時に IR カプセル（100mg1 日 2 回）を 8 日間とし、投与順序は無作為化され、各投与期の間に少なくとも 7 日間の休薬期間が設けられた。36 例が無作為化（A 群 12 例、B 群 12 例及び C 群 12 例）され治験薬の投与を受けた。C 群の 1 例がプロトコル逸脱により、A 群の 1 例が有害事象により各々治験薬投与の中止となった。

有害事象は、A 群で 12/12 例（100%）、B 群で 12/12 例（100%）及び C 群で 9/12 例（75.0%）に発現した。発現が多かった有害事象は頭痛、乾性角結膜炎及び動悸であった。死亡例はなく、重篤な有害事象は A 群の 1 例（末梢性ニューロパチー）に認められ、治験薬との因果関係は関連なしとされた。

4) *In vitro-in vivo* 相関 (IVIVC) 試験 (添付添付資料 5.3.1.3-1、試験番号 CL-076、実施時期 2009 年 月～2009 年 7 月、評価資料)

外国人健康成人を対象として、放出速度が異なる本薬の OCAS 製剤の経口投与と本薬の静注用製剤を静脈内投与したときの薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：各用量群 30 例、計 90 例）が、米国の単一施設で 6 群 5 期クロスオーバー試験として実施された。3 用量群（静注用製剤（以下、「IV」）/OCAS 錠（以下、「PO」）の用量がそれぞれ 7.5mg/25mg、15mg/50mg 及び 30mg/100mg）が設定され、第 1 期に本薬を 120 分かけて静脈内投与、第 2 期～第 4 期には 3 種の本薬の OCAS 錠のいずれかをそれぞれ単回経口投与（6 つの投与順別に無作為化）、第 5 期に目標の放出速度を有するロットの異なる本薬の OCAS 錠を投与することとされた。各投与期間はいずれも 5 日間で、各投与期の間に 10 日間以上の休薬期間が設けられた。

91 例が無作為化（7.5mg IV/25mg PO 群 30 例、15mg IV/50mg PO 群 30 例及び 30mg IV/100mg PO 群 31 例）されて治験薬の投与を受けた。このうち、7.5mg IV/25mg PO 群の 4 例（プロトコル違反 3 例、同意の撤回 1 例）、15mg IV/50mg PO 群の 5 例（プロトコル違反 2 例、同意撤回 2 例、有害事象 1 例）、30mg IV/100mg PO 群の 7 例（プロトコル違反 1 例、同意撤回 2 例、有害事象 3 例、治験依頼者からの要請による点滴中止 1 例（投与前の心電図検査で QTcB の延長があり、治験担当医師が中止を判断））が治験薬投与の中止に至った。

有害事象は 7.5mg IV/25mg PO 群で 20/30 例（66.7%）、15mg IV/50mg PO 群で 22/30 例（73.7%）及び 30mg IV/100mg PO 群で 25/31 例（80.6%）に認められた。最もよくみられた有害事象は頭痛であり、発現率は 7.5mg IV/25mg PO 群で 30.0%（9/30 例）、15mg IV/50mg PO 群で 43.3%（13/30 例）、30mg IV/100mg PO 群で 22.6%（7/31 例）であった。申請者は、有害事象に関して投与量間又は製剤間で特記すべき違いは認められなかったと考察している。死亡例はなく、重篤な有害事象は、15mg IV/50mg PO 群の妊娠及び自然流産の 1 例及び 30mg IV/100mg PO 群の白血球破碎性血管炎 1 例であった。妊娠及び自然流産の 1 例は治験薬との因果関係はなし、白血球破碎性血管炎の 1 例は治験薬との因果関係は *probable* と判断された。中止に至った有害事象は、30mg IV/100mg PO 群の 3 例（斑状丘疹状皮疹、白血球破碎性血管炎、ウォルフ・パーキンソン・ホワイ ト症候群各 1 例）と 15mg IV/50mg PO 群の 1 例（細菌尿道感染）でみられた。

5) 単回投与及び食事の影響試験 (IR カプセル) (添付資料 5.3.3.1-3、試験番号 CL-001、実施時期 20 年 月～20 年 月、評価資料)

外国人健康成人男性を対象として、本薬 IR カプセル単回投与時の安全性、薬物動態及び食事の影響を検討することを目的とした臨床試験（目標被験者数：第一部 88 例及び第二部 12 例）が、英国の単一施設で実施された。第一部では、本薬用量群 10 群（0.1、0.3、1、3、10、30、100、160、240 及び 340mg）

が設定され、100mg 群を除く各群には 8 例（実薬 6 例及びプラセボ 2 例）、100mg 群は単回投与を 2 回繰り返すこととされたため計 16 例（実薬 12 例及びプラセボ 4 例）の被験者を無作為化し、各々空腹時に単回経口投与することとされた。第二部では、本薬 160mg を、3 群 3 期クロスオーバー試験として、食後、空腹時及び食前にそれぞれ単回投与することとされ、各期の間には 7 日間の休薬期間が設けられた。第一部は 85 例、第二部は 12 例が治験薬の投与を受けた。

安全性について、第一部では 36/85 例（42.4%）に 64 件の有害事象が発現した（実薬投与例 27/65 例（41.5%）に 48 件、プラセボ投与例 9/20 例（45.0%）に 16 件）。合計で 3 例以上に発現した有害事象は、体位性めまい（21 例）、頭痛（17 例）、上気道感染（4 例）及び浮動性めまい（3 例）であり、プラセボ群を含む他の投与群と比較して、340mg 群のみで明らかな増加がみられた。第二部では 8/12 例（66.7%）に 12 件の有害事象が発現し、2 例以上に発現した有害事象は、頭痛（4 例）、肩痛（3 例）及び体位性めまい（2 例）であった。第一部、第二部を通して、本試験中に死亡例、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象はなかった。

6) 反復投与試験（IR カプセル）（添付資料 5.3.3.1-4、試験番号 CL-002、実施時期 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

外国人健康成人男性を対象として、本薬の IR カプセル反復投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした臨床試験（目標被験者数：40 例、各用量群 8 例（実薬投与例 6 例及びプラセボ投与例 2 例））が、英国の単一施設で実施された。実薬の各用量群（40、80、160 及び 240mg）及びプラセボ群各々について、Day 1 に各被験者に本薬（IR カプセル）又はプラセボが単回投与された後、第 3 日目から第 9 日目に 1 日 1 回空腹時に反復投与された。また、薬物動態に対する食事の影響を評価するため、240mg 1 日 1 回食後投与群が追加された。40 例が治験薬の投与を受け、2 例（240mg 群及び 240mg 食後投与群各 1 例）が心拍数に関する中止基準に抵触したため治験薬の投与が中止となった。

安全性について、29/40 例（72.5%）に有害事象が発現した（40mg 群 2/6 例、80mg 群 6/6 例、160mg 群 6/6 例、240mg 群 6/6 例、240mg 食後投与群 5/6 例、プラセボ群（空腹時）4/8 例及びプラセボ群（食後投与）0/2 例）。実薬投与群において、いずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象は、頭痛、動悸、起立性低血圧、悪心及び弱視であった。死亡例はなく、重篤な有害事象は 80mg 空腹時投与群の 1 例（腎臓痛）に認められた。

7) マスバランス試験（添付資料 5.3.3.1-5、試験番号 CL-007、実施時期 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

外国人健康成人男性を対象として、本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与後の本薬の代謝・排泄経路及び程度を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：4 例）が、オランダの単一施設で実施された。各被験者に、本薬の ^{14}C 標識体 160mg が空腹時単回投与され、4 例が治験薬の投与を受けた。有害事象は 3/4 例（75.0%）に発現した（傾眠 2 例等）。死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

8) 反復投与、性差及び高齢者試験（添付資料 5.3.3.1-7、試験番号 CL-031、実施時期 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

外国人の健康非高齢（18 歳～55 歳）及び健康高齢（65 歳～80 歳）被験者を対象に、本薬の反復投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的とした臨床試験（目標被験者数：各用量群 16 例（男女各 8 例（実薬投与例 6 例及びプラセボ投与例 2 例））、計 96 例）が、オランダの 2 施設で実施さ

れた。健康非高齢被験者では 50、100、200 及び 300mg 群が、健康高齢被験者では 50 及び 200mg 群が設定された。用法・用量は、入院のうえ第 2 日目に治験薬を単回投与したのち、第 5 日目～第 14 日目に 1 日 1 回 10 日間反復投与することとされた。

96 例が無作為化され治験薬の投与を受けた。77/96 例 (80.2%) に計 430 件 (実薬投与例 79.2% (57/72 例) に 355 件、プラセボ投与例 20/24 例 (83.3%) に 75 件) の有害事象が発現した。実薬群又はプラセボ群で多く報告された有害事象は、頭痛 (実薬群 : 34.7%、プラセボ群 : 20.8%)、浮動性めまい (実薬群 : 20.8%、プラセボ群 8.3%)、動悸 (実薬群 : 15.3%、プラセボ群 : 8.3%)、腹痛 (実薬群 : 12.5%、プラセボ群 : 4.2%) 及び下痢 (実薬群 : 8.3%、プラセボ群 : 16.7%) であった。副作用の件数は用量に依存して増加し、また、非高齢者と高齢者の比較では、高齢者より非高齢者で副作用の発現率が高かったと申請者は説明した。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

9) 性差及び高齢者試験 (添付資料 5.3.3.3-1、試験番号 CL-072、実施時期 2009 年 〇月～2009 年 11 月、評価資料)

健康非高齢 (18 歳以上 45 歳以下) 及び健康高齢 (55 歳以上、70 歳を超える被験者を少なくとも 25% 組み入れる) 被験者を対象として、本薬及びその代謝物の薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験 (目標被験者数 : 非高齢被験者 36 例及び高齢被験者 36 例 (いずれも男女各 18 例)、計 72 例) が、フランスの単一施設で実施された。第 1 期及び第 2 期が設定され (休薬期間少なくとも 14 日)、第 1 期→第 2 期の投与量及び順序を 6 つのいずれか (25mg→50mg、50mg→25mg、25mg→100mg、100mg→25mg、50mg→100mg、100mg→50mg) に無作為に割り付け (年齢と性別を考慮)、各期ともに設定された用量の本薬を、第 1 日目に 1 日 2 回 (朝食及び夕食後)、第 2 日目～第 7 日目に 1 日 1 回 (朝食後) 服用することとされた。

75 例が治験薬の投与を受け、うち 8 例が治験薬の投与が中止された (同意撤回 1 例、重篤な有害事象 1 例、第 2 期のスクリーニングで不適格 6 例)。有害事象は 24/75 例 (全被験者の 32.0%) に計 42 件発現した。全体で 3 例以上みられた有害事象は、ほてり (5/75 例)、頭痛 (4/75 例)、悪心及び口内乾燥 (各 3/75 例) であった。死亡例はなかった。重篤な有害事象はてんかんが 1 例 (100mg 投与時) に発現し、有害事象のため試験を中止した。治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された。

10) 腎機能障害患者における薬物動態試験 (添付資料 5.3.3.3-2、試験番号 CL-038、実施時期 2008 年 9 月～2009 年 9 月、評価資料)

腎透析を受けていない軽度、中等度及び重度の腎機能障害の被験者及び腎機能が正常な被験者を対象として、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討するための非盲検試験 (目標被験者数 : 32 例) が、米国の 2 施設で実施された。推定糸球体ろ過率 (eGFR) に基づき、被験者のベースラインの腎機能を正常、軽度障害 (eGFR : 60～89mL/min/1.73m²)、中等度障害 (eGFR : 30～59mL/min/1.73m²) 及び重度障害 (eGFR : 15～29mL/min/1.73m²) のいずれかに分類し、各腎機能群に各 8 例組み入れることとされた。用法・用量は、イオタラム酸のクリアランス測定のため、本薬の投与 1 日前にイオタラム酸メグルミンを投与したのち、第 1 日目の朝に本薬 100mg 錠を単回経口投与することとされた。33 例が治験薬の投与を受け、重度腎機能障害群の 1 例が、治験薬投与後に静脈内投与が容易でないとの理由で中止となった。安全性について、有害事象は正常群 0/8 例 (0%)、軽度群 2/8 例 (25.0%)、中等度群 2/8 例 (25.0%) 及び重度群 1/9 例 (11.1%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

11) 肝機能障害患者における薬物動態試験（添付資料 5.3.3.3-3、試験番号 CL-039、実施時期 20 年 月～20 年 月、評価資料）

軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者に本薬 100mg を単回投与したときの薬物動態を正常肝機能被験者と比較検討するための非盲検試験（目標被験者数：32 例）が、スロバキアの単一施設で実施された。肝機能障害患者は Child-Pugh 分類によるスコアにより軽度及び中等度肝機能障害にわけ、各 8 例計 16 例組み入れる他、組み入れられた軽度及び中等度肝機能障害被験者と年齢、性別及び BMI が同様の正常肝機能被験者を各 8 例計 16 例組み入れることとされた。第 1 日目に本薬 100mg を単回経口投与した。

32 例が治験薬の投与をうけた。有害事象は、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者ではみられず、中等度肝機能障害被験者に下痢が 1 例認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

12) 薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（添付資料 5.3.3.4-1、試験番号 CL-036、実施時期 20 年 月～20 年 月、評価資料）

外国人健康成人を対象として、本薬を単回投与した時の薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復投与の相互作用を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：24 例（男女各 12 例））が、米国の単一施設で実施された。第 1 期の第 1 日目に本薬 100mg を空腹時単回経口投与、第 2 期では、第 4 日目に本薬 100mg を空腹時単回経口投与するとともに、第 1 日目～第 9 日目にケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与された。

24 例が治験薬の投与をうけた。うち 1 例は第 1 期終了後、脈拍数の変動によりバイタルサインの基準を満たさなかったため第 2 期に登録されなかった。試験を通して頻度の高い有害事象は頭痛（15/24 例、62.5%）、悪心（5/24 例、20.8%）、鼻漏（5/24 例、20.8%）及び疲労（4/24 例、16.7%）であった。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至る有害事象はなかった。

13) 薬物相互作用試験（リファンピシン）（添付資料 5.3.3.4-2、試験番号 CL-070、実施時期 2008 年 10 月～2008 年 月、評価資料）

外国人健康成人を対象として、本薬を単回投与した時の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響を検討する非盲検試験（目標被験者数：24 例（男女各 8 例以上））が、米国の単一施設で実施された。第 1 日目に本薬 100mg（100mg 錠 1 錠）を単回経口投与したのち 3 日間の休薬期間をとり、第 5 日目～第 15 日目にリファンピシン 600mg（300mg カプセルを 2 個）を反復経口投与し、第 12 日目に本薬 100mg も投与された。

24 例が治験薬の投与を受け、有害事象は 24 例全例に発現した（本薬単独投与時 2/24 例、リファンピシン単独投与時 24/24 例及び本薬+リファンピシン併用投与時 4/24 例）。主な有害事象は着色尿（リファンピシン単独投与時 23 例及び本薬+リファンピシン併用投与時 1 例）及び変色便（リファンピシン単独投与時 10 例及び本薬+リファンピシン併用投与時 1 例）、頭痛（本薬単独投与時 2 例及び本薬+リファンピシン併用投与時 1 例）等であった。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象により中止に至った症例はなかった。

14) 薬物相互作用試験（ワルファリン）（添付資料 5.3.3.4-3、試験番号 CL-040、実施時期 2008 年 月～20 年 月、評価資料）

外国人健康成人を対象とし、ワルファリン投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討するための非盲検試験（目標被験者数：24例（男女各12例））が、フランスの単一施設で実施された。第1日目にワルファリン 25mg（5mg錠5錠）を空腹時単回経口投与し14日間の休薬期間を置いた後、第15日目～第30日目まで本薬 100mg（100mg錠1錠）を空腹時1日1回16日間投与し、第23日目にはワルファリン 25mg を単回投与することとされた。

24例が治験薬の投与を受けた。安全性について、有害事象はワルファリン単独投与時 2/24例、本薬単独投与時 3/24例及び本薬+ワルファリン併用投与時 3/24例に発現した。死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

15) 薬物相互作用試験（メトプロロール）（添付資料 5.3.3.4-4、試験番号 CL-005、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

CYP2D6の遺伝子型及び表現型からPM又はEMと判断された外国人健康成人男性を対象とし、本薬（IRカプセル）単独投与時及びメトプロロール併用投与時の薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：第一部PM及びEM各8例、第二部EM12例）が、オランダの単一施設で実施された。第一部は、PM及びEM被験者に本薬 160mg（IRカプセル 80mg 2カプセル）を空腹時単回投与することとされた。第二部は、EM被験者に、第1日目に酒石酸メトプロロール 100mg（100mg錠1錠）を空腹時1日1回投与し、1日の休薬期間後、第3日目～第7日目に本薬 160mg（IRカプセル 80mg 2カプセル）を空腹時1日1回投与し、第7日目には酒石酸メトプロロール 100mg を併用投与することとされた。

遺伝子検査を受けた121例のうち78例がPM又はEMと判定され、そのうち第一部にPM及びEM各8例、第二部にEM12例が各々組み入れられ治験薬の投与を受けた。安全性について、第一部では、10/16例（62.5%）（PM4/8例及びEM6/8例）に有害事象が発現した。2例以上認められた有害事象は動悸（3例）及び体位性めまい（2例）であった。第二部において、2例以上認められた有害事象は、ALT増加及び頭痛（各4例）、動悸（各3例）であった。また、第一部及び第二部において、死亡及び重篤な有害事象は見られなかった。

16) 薬物相互作用試験（デシプラミン）（添付資料 5.3.3.4-5、試験番号 CL-058、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

外国人健康成人を対象として、デシプラミンの薬物動態に及ぼす本薬の反復投与時の影響を検討することを目的とした非盲検試験（目標被験者数：28例（男女各14例））が、フランスの単一施設で実施された。第1期は、第1日目にデシプラミン 50mg（25mg錠2錠）が空腹時単回経口投与され、第5日目～第23日目に本薬 100mg（100mg錠1錠）が連日空腹時経口投与された他、第18日目にはデシプラミン 50mg が単回経口投与された。13日間の休薬期間（第24日目～第36日目）の後、第2期として、第38日目にデシプラミン 50mg が単回経口投与された。28例が治験薬の投与を受け、9/28例（32.1%）に17件の有害事象が認められた。各投与期間において2例以上発現した有害事象は、本薬単独投与時の腹痛 2/28例、硬便 3/28例、本薬+デシプラミン併用時の月経困難症 2/28例であった。1例が休薬期間中に副鼻腔炎等で治療を受け、その際の処方薬により除外基準違反となり中止となったが、治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

17) 薬物相互作用試験（ジゴキシン）（添付資料 5.3.3.4-6、試験番号 CL-059、実施時期 20■年■月～20■年■月、評価資料）

年 ■ 月、評価資料)

外国人健康成人を対象として、ジゴキシンの薬物動態に及ぼす本薬の反復投与時の影響を検討するための非盲検試験（目標被験者数：24 例（男女各 12 例））が、フランスの単一施設で実施された。第 1 日目にジゴキシンの 0.250mg（Lanoxin®0.125mg 錠 2 錠）を空腹時単回経口投与された後、第 10 日目～第 23 日目に本薬 100mg（100mg 錠 1 錠）を 1 日 1 回連日空腹時経口投与された。第 18 日目には本薬とともにジゴキシンの 0.250mg が単回投与された。25 例に治験薬が投与され、11/25 例（44.0%）に有害事象が発現した。各投与期間において 2 例以上発現した有害事象は、本薬単独投与時の動悸 2/24 例及び本薬+ジゴキシンの併用投与時の排尿困難 2/24 例であった。また、中止例は 2 例で、1 例は有害事象による中止（蕁麻疹、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」、1 例は臨床検査値の変動により治験責任医師が中止を決定した症例（AST、ALT 及び CPK 増加）であった。死亡例はなかった。重篤な有害事象は 1 例（試験終了 1 週間後の来院時に妊娠検査結果が陽性）に報告された。本症例は、その約 2 ヶ月後に人工中絶が行われた。

18) 薬物相互作用試験（メトホルミン）（添付資料 5.3.3.4-7、試験番号 CL-006、実施時期 20 ■ 年 ■ 月～20 ■ 年 ■ 月、評価資料)

外国人成人男性を対象として、本薬（IR 錠）とメトホルミンの薬物相互作用の有無を検討することを目的とした臨床試験（目標被験者数：32 例）が、オランダの単一施設で実施された。シークエンス A 群は第 1 日目より本薬 160mg（100mg 錠 1 錠及び 30mg 錠 2 錠）を 16 日間 1 日 1 回空腹時単回経口投与するとともに、第 12 日目よりメトホルミン 500mg（500mg 錠 1 錠）又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与することとされた。シークエンス B 群は第 1 日目よりメトホルミン 500mg を 1 日 2 回 16 日間経口投与するとともに、第 6 日目より本薬 160mg 又はプラセボを 11 日間単回経口投与することとされた。各シークエンスに 16 例が割り付けられ、併用投与中は 4 例がプラセボに、12 例が実薬に割り付けられた。

32 例が治験薬の投与を受けた。有害事象はシークエンス A 群の本薬単独投与時に 10/16 例（62.5%）、本薬+メトホルミン併用時に 7/12 例（58.3%）、本薬+プラセボ投与時に 3/4 例（75.0%）、シークエンス B 群のメトホルミン単独投与時に 10/16 例（62.5%）、メトホルミン+本薬併用時に 12/12 例（100%）及びメトホルミン+プラセボ投与時に 4/4 例（100%）でそれぞれ認められた。発現した主な有害事象は、神経系障害（頭痛、浮動性めまい、傾眠、体位性めまい等）及び胃腸障害（軟便、腹部不快感、下痢 NOS、悪心、腹痛 NOS 等）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが、シークエンス A 群の本薬+メトホルミン併用時に 1 例が有害事象（失神）の発現のため治験を中止した。当該事象と治験薬との因果関係は可能性ありと判断された。

19) 薬物相互作用試験（経口避妊薬）（添付資料 5.3.3.4-8、試験番号 CL-068、実施時期 2008 年 10 月～2009 年 3 月、評価資料)

妊娠可能な健康な女性を対象として、経口避妊薬の薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした二重盲検試験（目標被験者数：24 例）が、フランスの単一施設で実施された。主な組み入れ基準として、3 ヶ月以上経口避妊薬（30µg の EE 並びに 125µg 又は 150µg の LNG を含む）の服用歴があり忍容性が良好であった者等が設定された。

2 群 2 期のクロスオーバー試験として実施され、第 1 期に経口避妊薬（Minidril®：エチニルエストラジオール 30µg 及びレボノルゲストレル 150µg）を 1 日 1 回 21 日間経口投与し、7 日間休薬したのち、

第2期に同様に Minidril[®]を21日間経口投与することとされ、各期において、投与開始12日目より本薬100mg（本薬100mg錠）又はプラセボをそれぞれ1日1回10日間投与することとされた。

30例が治験薬の投与を受け、このうち7例が治験を中止した（有害事象1例、同意撤回4例、その他2例）。有害事象は11/30例に認められ、各投与期で2例以上に認められた有害事象は経口避妊薬単独投与時の単純ヘルペス2/30例、本薬併用時の頭痛2/27例、プラセボ併用時の腹痛2/23例であった。有害事象による中止は尿道感染の1例（本薬との併用時）にみられ、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

20) QT/QTc 評価試験（添付資料 5.3.4.1-1、試験番号 CL-037、実施時期 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

健康成人を対象として、本薬100mg及び200mgの反復経口投与がQT間隔に及ぼす影響を評価することを目的とした二重盲検試験（目標被験者数：48例）が、米国の単一施設で実施された。4期4群クロスオーバー試験として実施され、A（第1日目～第6日目に本薬のプラセボ錠2錠、第7日目に本薬のプラセボ錠2錠及びモキシフロキサシンのプラセボカプセル1錠）、B（第1日目～第6日目に本薬100mg錠1錠及び本薬のプラセボ錠1錠、第7日目に本薬100mg錠1錠、本薬のプラセボ錠1錠及びモキシフロキサシンのプラセボカプセル1錠）、C（第1日目～第6日目に本薬100mg錠2錠、第7日目に本薬100mg錠2錠及びモキシフロキサシンのプラセボカプセル1錠）、D（第1日目～第6日目に本薬のプラセボ錠2錠、第7日目に本薬のプラセボ錠2錠及びモキシフロキサシン400mgカプセル1錠）の4つの投与方法が設定され、あらかじめ定義された無作為化のスケジュールに従って4つの投与順序のうちの1つに割り付けられた。治験薬はいずれも空腹時単回投与することとされ、各投与期の間に少なくとも10日間の休薬期間を設けることとされた。

48例に治験薬が投与された。各治験薬投与期の有害事象発現率は、本薬100mg投与で66.7%（32/48例）、本薬200mg投与で60.0%（27/45例）、モキシフロキサシン400mg投与で55.6%（25/45例）、プラセボ投与で56.5%（26/46例）であった。最もよくみられた有害事象は心電図電極の留置に伴う接触性皮膚炎（各投与期で39.1～47.9%の発現率）であり、その他、プラセボ投与時に月経困難症3例及び不安2例、本薬100mg投与時に血圧上昇及び月経困難症各2例、本薬200mg投与時に頭痛3例、洞性頻脈、上気道感染及び月経困難症各2例、モキシフロキサシン400mg投与時に月経困難症2例等が認められた。死亡例は認められなかった。有害事象により治験薬の投与が中止されたのは2例（頭痛1例及び交通事故による多発損傷1例、いずれも投与方法Bの期間中に中止）であり、頭痛の1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は交通事故による多発損傷1例であり、治験薬との関連性なしとされた。

21) 尿流動態試験（添付資料 5.3.4.2-1、試験番号 CL-060、実施時期 2006年12月～2008年8月、評価資料）

LUTS及びBOOを有する男性患者を対象として、本薬の尿流動態及び安全性を評価する無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：各群65例、計195例）が、米国及びカナダの32施設で実施された。

主な組み入れ基準として、45歳以上の男性で、3ヵ月以上の排尿及び下部尿路症状を有する患者、国際前立腺症状スコア（International Prostate Symptom Score、以下、「IPSS」）が合計8以上、下部尿路閉塞指数（Bladder Outlet Obstruction Index）が20以上のBOOを有する患者等が設定された。第1来院日以降

2～4 週間のスクリーニング期間が設けられ、第 2 来院日（ベースライン）に、スクリーニングの検査結果が問題なく IPSS が合計 8 以上であれば試験の対象、3 日間の排尿日誌で 1 日総尿量が 3,000mL を超えることが確認された場合等に対象外とされた。

用法・用量は、本薬 50mg、本薬 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与することとされた。

200 例が組み入れられて無作為化（プラセボ群 65 例、本薬 50mg 群 70 例及び本薬 100mg 群 65 例、以下同順）され、全例が治験薬を 1 回以上服用したため 200 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後に完全な尿流動態が一度も測定されなかった 15 例（2 例、6 例及び 7 例）を除く 185 例（63 例、64 例及び 58 例）が FAS とされ、尿流動態に関する主要な解析対象集団とされた。なお、安全性解析対象集団のうち、プラセボ群の 2 例（いずれも有害事象）、50mg 群の 3 例（有害事象 2 例及びプロトコル逸脱 1 例）及び 100mg 群の 7 例（有害事象 2 例、プロトコル逸脱 1 例、追跡不能 2 例及びその他 2 例）が治験を中止した。

主要評価項目である $Q_{\max}$ 及び $P_{\det}Q_{\max}$ の成績は下表のとおりであり、 $Q_{\max}$ の変化量の投与群間差（本薬各用量群－プラセボ群）の 95%信頼区間の下限は、事前に定められた非劣性の許容限界値 -3mL/s を上回り、 $P_{\det}Q_{\max}$ の変化量の投与群間差（本薬各用量群－プラセボ群）の 95%信頼区間の上限も、事前に定められた非劣性の許容限界値 $15\text{cmH}_2\text{O}$ を下回った。

表 尿流動態試験における主要評価項目の結果（FAS、CL-060 試験）

		プラセボ群 (n=63)	本薬 50mg 群 (n=64)	本薬 100mg 群 (n=58)
$Q_{\max}$ (mL/s)	実測値（平均値±標準偏差 (n)）			
	ベースライン	7.37±3.700 (63)	7.30±3.215 (64)	7.62±3.433 (58)
	投与終了時	7.06±3.047 (63)	7.44±3.907 (64)	7.83±4.005 (58)
	変化量（投与終了時－ベースライン）の調整済み平均値*			
	投与終了時	-0.33±0.370 (63)	0.07±0.366 (64)	0.30±0.388 (58)
$P_{\det}Q_{\max}$ (cmH ₂ O)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	—	0.40 [-0.63, 1.42]	0.62 [-0.43, 1.68]
	実測値（平均値±標準偏差 (n)）			
	ベースライン	69.56±28.468 (63)	70.72±33.689 (64)	66.95±20.694 (58)
	投与終了時	71.84±33.879 (63)	66.84±31.912 (64)	68.19±28.051 (57)
	変化量（投与終了時－ベースライン）の調整済み平均値*			
	投与終了時	2.92±2.906 (63)	-3.03±2.872 (64)	1.53±3.086 (57)
	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	—	-5.94 [-13.98, 2.09]	-1.39 [-9.73, 6.96]

*施設及び投与群を因子、ベースラインの測定値を共変量とした共分散分析モデル

有害事象はプラセボ群 28/65 例（43.1%）、50mg 群 28/70 例（40.0%）及び 100mg 群 34/65 例（52.3%）に発現した。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は 50mg 群の鼻咽頭炎 4/70 例（5.7%）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象により治験薬の投与を中止したのはプラセボ群 2 例（浮動性めまい及び回転性めまい各 1 例）、50mg 群 1 例（血圧上昇）及び 100mg 群 2 例（尿流量減少、うつ病各 1 例）であり、100mg の群 1 例（うつ病）は因果関係なし、その他 4 例については possible と判断された。

（6）海外第Ⅱ相試験

1) 欧州後期第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.5.1-5、試験番号 CL-044、実施時期 20 年 月～2007 年 3 月、

参考資料)

OAB 患者を対象として、本薬の有効性、安全性及び用量反応性をプラセボ及びトルテロジン徐放性カプセル（以下、「トルテロジン SR」）と比較することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：評価対象症例として本薬各用量群 140 例及びトルテロジン群 70 例、計 770 例（組み入れ症例として計 1,070 例））が、欧州 14 カ国 97 施設で実施された。

スクリーニング検査後患者を登録し、2 週間の前観察期にプラセボを投与したのち、選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった患者がプラセボ、本薬 25mg、50mg、100mg 及び 200mg 及びトルテロジン SR4mg のいずれかに割り付けられ（施設を層別因子とした割付）、用法・用量は、いずれの投与群も 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与すると設定された。

1,108 例が登録され、928 例が無作為化（プラセボ群 169 例、本薬 25mg 群 169 例、本薬 50mg 群 169 例、本薬 100mg 群 169 例、本薬 200mg 群 167 例及びトルテロジン SR4mg 85 例、以下同順）された。そのうち治験薬を 1 回以上服用した 927 例（169 例、169 例、169 例、168 例、167 例及び 85 例）が安全性解析対象集団とされ、さらにベースライン（第 2 来院日）及びその後の来院日に有効性の主要評価項目のデータが測定されていた 919 例（166 例、167 例、167 例、168 例、166 例及び 85 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治験中止は 70 例（12 例、16 例、16 例、7 例、16 例及び 3 例）で認められ、その主な中止理由は有害事象 30 例、同意撤回 13 例等であった。

有効性の主要評価項目である 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量（最終評価時－ベースライン時）は下表のとおりであった。

表 平均排尿回数（FAS、CL-044 試験）

		プラセボ群 (n=166)	本薬 25mg 群 (n=167)	本薬 50mg 群 (n=167)	本薬 100mg 群 (n=168)	本薬 200mg 群 (n=166)	トルテロジン SR4mg 群 (n=85)
ベースライン	平均値 (標準偏差)	11.67 (3.39)	11.87 (2.88)	11.85 (3.30)	11.81 (3.51)	11.34 (2.41)	12.31 (3.68)
最終評価時	平均値 (標準偏差)	10.25 (2.82)	9.84 (2.97)	9.71 (3.33)	9.67 (3.53)	9.27 (2.90)	10.07 (3.47)
変化量	平均値 (標準偏差)	-1.43 (3.24)	-2.03 (2.59)	-2.14 (2.47)	-2.14 (3.23)	-2.08 (2.67)	-2.23 (3.03)
変化量の調整済み平均値		-1.44	-1.88	-2.08	-2.12	-2.24	—
プラセボ群との差		—	-0.45	-0.64	-0.68	-0.80	—
差の 95%信頼区間		—	-0.99, 0.10	-1.19, -0.10	-1.22, -0.13	-1.34, -0.25	—
P 値*		—	p=0.1083	p=0.0205	p=0.0152	p=0.0041	—

*プラセボ群との比較（国及び投与群（ただしトルテロジン群は除外）を因子、ベースライン時の測定値を共変量とした共分散分析モデル）

安全性について、有害事象の発現状況は下表のとおりであった。死亡例は認められなかった。

表 有害事象の主な発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (n=169)	本薬 25mg 群 (n=169)	本薬 50mg 群 (n=169)	本薬 100mg 群 (n=168)	本薬 200mg 群 (n=167)	トルテロジン SR4mg 群 (n=85)
有害事象発現例数 [†] (%)	73 (43.2)	74 (43.8)	74 (43.8)	77 (45.8)	80 (47.9)	41 (48.2)
悪心	3 (1.8)	4 (2.4)	2 (1.2)	9 (5.4)	1 (0.6)	1 (1.2)
鼻咽頭炎	12 (7.1)	3 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.8)	4 (2.4)	2 (2.4)
尿路感染	5 (3.0)	11 (6.5)	3 (1.8)	2 (1.2)	4 (2.4)	3 (3.5)

	プラセボ群	本薬 25mg 群	本薬 50mg 群	本薬 100mg 群	本薬 200mg 群	トルテロジン SR4mg 群
重篤な有害事象発現例数 [†] (%)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (1.2)

値は、症例数 (%)

いずれかの投与群で発現率 5%以上

[†]治験薬投与後に発現した有害事象のみ集計した

(7) 海外第Ⅲ相試験

1) 欧州第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-3、試験番号 CL-046、実施時期 2008 年 4 月～2009 年 3 月、参考資料)

OAB 患者を対象として、本薬 50mg、100mg の有効性及び安全性をプラセボ及びトルテロジン 4mg と比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数: 無作為化症例として各群 430 例 (計 1,720 例)、登録症例として計 2,160 例) が、欧州及びオーストラリア計 27 カ国の 189 施設において行われた。

スクリーニング検査後患者を登録し、2 週間の前観察期にプラセボを投与したのち、選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった患者がプラセボ、本薬 50mg、本薬 100mg 及びトルテロジン SR4mg のいずれかに割り付けられ (施設を層別因子とした割付)、用法・用量は、いずれの投与群も 1 日 1 回 12 週間、朝に食事の有無を問わず経口投与すると設定された。

適格性評価を受けた 2,437 例のうち 2,336 例が前観察期のプラセボを投与され、このうち 349 例 (不適格 233 例、有害事象 19 例、同意撤回 76 例等) が前観察期中止となり、1,987 例が無作為化 (プラセボ群 497 例、本薬 50mg 群 497 例、本薬 100mg 群 498 例及びトルテロジン SR4mg 群 495 例、以下同順) された。そのうち治験薬を 1 回以上服用した 1,978 例 (494 例、493 例、496 例及び 495 例) が安全性解析対象とされ、さらにベースライン時及びその後の来院日に排尿日誌に排尿回数のデータが記録されていた 1,906 例 (480 例、473 例、478 例及び 475 例) が FAS、FAS のうちベースライン時に尿失禁が 1 回以上あった 1,165 例 (291 例、293 例、281 例及び 300 例) が FAS-I とされ、それぞれ有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、無作為化された症例のうち、治療期中止したのは 196 例 (44 例、57 例、45 例及び 50 例) であり、その主な理由は、有害事象、同意撤回等であった。

有効性について、主要評価項目である、24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量 (最終評価時－ベースライン) 及び 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量 (最終評価時－ベースライン) いずれにおいても、本薬 50mg 群及び 100mg 群でプラセボ群との間に有意差が認められた (下表)。

表 有効性の主要評価項目の結果 (FAS 及び FAS-I、CL-046 試験)

最終評価時における 24 時間あたりの平均尿失禁回数* (FAS-I)				
	プラセボ群 (n=291)	本薬 50mg 群 (n=293)	本薬 100mg 群 (n=281)	トルテロジン SR4mg 群 (n=300)
ベースライン (平均値 (標準誤差))	2.67 (0.140)	2.83 (0.165)	2.89 (0.147)	2.63 (0.148)
最終評価時 (平均値 (標準誤差))	1.54 (0.145)	1.22 (0.133)	1.37 (0.134)	1.42 (0.145)
変化量 ((最小二乗平均値 [†] (標準誤差))	-1.17 (0.113)	-1.57 (0.113)	-1.46 (0.115)	-1.27 (0.112)
変化量のプラセボ群との差の 最小二乗平均値 [†] (標準誤差) [95%信頼区間]	—	-0.41 (0.160) [-0.72, -0.09]	-0.29 (0.162) [-0.61, 0.03]	-0.10 (0.159) [-0.42, 0.21]
P 値 [†] (プラセボ群との対比較)	—	p=0.003 [#]	p=0.010 [#]	p=0.11

最終評価時における 24 時間あたりの平均排尿回数* (FAS)				
	プラセボ群 (n=480)	本薬 50mg 群 (n=473)	本薬 100mg 群 (n=478)	トルテロジン SR4mg 群 (n=475)
ベースライン (平均値 (標準誤差))	11.71 (0.143)	11.65 (0.137)	11.51 (0.124)	11.55 (0.128)
最終評価時 (平均値 (標準誤差))	10.35 (0.144)	9.70 (0.139)	9.76 (0.144)	9.97 (0.162)
変化量 ((最小二乗平均値 [†] (標準誤差))	-1.34 (0.110)	-1.93 (0.111)	-1.77 (0.110)	-1.59 (0.111)
変化量のプラセボ群との差の 最小二乗平均値 [†] (標準誤差) [95%信頼区間]	—	-0.60 (0.156) [-0.90, -0.29]	-0.44 (0.156) [-0.74, -0.13]	-0.25 (0.156) [-0.55, 0.06]
P 値 [‡] (プラセボ群との対比較)	—	p<0.001 [#]	p=0.005 [#]	p=0.11

*2 つの主要評価項目間の多重性は gatekeeping procedure (Stage1 : 平均尿失禁回数、Stage2 : 平均排尿回数) により調整

[†]ベースライン値及び性別を共変量、地域を層とした層別化ランク共分散分析モデル

[‡]投与群、性別及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

[#]プラセボ群との間に有意差が認められる (有意水準両側 0.05、Hochberg procedure により本薬 2 用量とプラセボとの間の比較における多重性を調整)

安全性について、有害事象はプラセボ群 214/494 例 (43.3%)、本薬 50mg 群 211/493 例 (42.8%)、本薬 100mg 群 199/496 例 (40.1%) 及びトルテロジン SR4mg 群 231/495 例 (46.7%) に発現し、このうちいずれかの群で発現率 5%以上であった有害事象は高血圧 (プラセボ群、本薬 50mg 群、100mg 群及びトルテロジン SR4mg 群でそれぞれ 38 例 (7.7%)、29 例 (5.9%)、27 例 (5.4%) 及び 40 例 (8.1%))、並びに口内乾燥 (プラセボ群、本薬 50mg 群、本薬 100mg 群及びトルテロジン SR4mg 群でそれぞれ 13 例 (2.6%)、14 例 (2.8%)、14 例 (2.8%) 及び 50 例 (10.1%)) であった。死亡例は、トルテロジン SR4mg 群の 1 例 (破裂性動脈瘤) に認められ、因果関係は possible 又は probable と判断された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 8 例 (1.6%)、本薬 50mg 群 14 例 (2.8%)、本薬 100mg 群 12 例 (2.4%) 及びトルテロジン SR4mg 群 11 例 (2.2%) に発現した。このうち因果関係が possible と判断されたものは、プラセボ群の 4 例に 6 件 (第一度房室ブロック、胸痛、心筋梗塞、発熱、無力症及び平衡障害)、本薬 50mg 群の 3 例に 4 件 (高血圧クリーゼ、急性冠動脈症候群、腹痛及び肝酵素上昇)、本薬 100mg 群の 2 例に 3 件 (心房細動、急性心不全、脳虚血)、トルテロジン群の 6 例に 7 件 (不整脈、転落、破裂性脳動脈瘤、高血圧、白血病、胃炎及び肝炎) であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、本薬 50mg 群、本薬 100mg 群及びトルテロジン SR4mg 群でそれぞれ 2.6%、4.9%、3.2%及び 4.4%であった。

2) 米国第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-4、試験番号 CL-047、実施時期 2008 年 11 月～2009 年 4 月、参考資料)

OAB 患者を対象として、本薬 50mg 及び 100mg の有効性及び安全性をプラセボと比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数: 無作為化症例として各群 430 例 (計 1,290 例)、登録症例として 1,620 例) が、米国 115 施設及びカナダ 17 施設で実施された。

スクリーニング検査後患者を登録し、2 週間の前観察期にプラセボを投与したのち、選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった患者がプラセボ、本薬 50mg 及び本薬 100mg のいずれかに割り付けられ (施設を層別因子とした割付)、用法・用量は、いずれの投与群も 1 日 1 回 12 週間、朝に食事の有無を問わず経口投与すると設定された。

適格性評価を受けた 2,342 例のうち 2,149 例が前観察期のプラセボを投与され、このうち 820 例 (不適格 568 例、有害事象 21 例、同意撤回 157 例等) が前観察期間に中止となり、1,329 例が無作為化 (プラ

セボ群 454 例、本薬 50mg 群 442 例及び本薬 100mg 群 433 例、以下同順）された。そのうち治験薬を 1 回以上服用した 1,328 例（453 例、442 例及び 433 例）が安全性解析対象とされ、さらにベースライン時及びその後の来院日の排尿日誌に排尿回数のデータが記録されていた 1,270 例（433 例、425 例及び 412 例）が FAS、FAS のうちベースライン時に尿失禁が 1 回以上あった 933 例（325 例、312 例及び 296 例）が FAS-I とされ、それぞれ有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、無作為化された症例のうち、治療期中止したのは 181 例（69 例、59 例及び 53 例）であり、その主な理由は、同意撤回、有害事象等であった。

有効性について、主要評価項目である、24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量（最終来院日－ベースライン）及び 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量（最終来院日－ベースライン）いずれも、本薬 50mg 及び 100mg 群各々においてプラセボ群との間に有意差が認められた（下表）。

表 有効性の主要評価項目の結果（FAS 及び FAS-I、CL-047 試験）

最終来院日における 24 時間あたりの平均尿失禁回数*（FAS-I）			
	プラセボ群（n=325）	本薬 50mg 群（n=312）	本薬 100mg 群（n=296）
ベースライン（平均値（標準誤差））	3.03（0.171）	2.77（0.150）	2.69（0.142）
最終来院日（平均値（標準誤差））	1.81（0.152）	1.33（0.133）	1.14（0.128）
変化量（最小二乗平均値†（標準誤差））	-1.13（0.112）	-1.47（0.114）	-1.63（0.117）
変化量のプラセボ群との差の 最小二乗平均値†（標準誤差） [95%信頼区間]	—	-0.34（0.160） [-0.66, -0.03]	-0.50（0.162） [-0.82, -0.18]
P 値†（プラセボ群との対比較）	—	p=0.026 [#]	p<0.001 [#]
最終来院日における 24 時間あたりの平均排尿回数*（FAS）			
	プラセボ群（n=433）	本薬 50mg 群（n=425）	本薬 100mg 群（n=412）
ベースライン（平均値（標準誤差））	11.51（0.157）	11.80（0.168）	11.66（0.167）
最終来院日（平均値（標準誤差））	10.51（0.164）	10.09（0.175）	9.91（0.166）
変化量（最小二乗平均値†（標準誤差））	-1.05（0.132）	-1.66（0.133）	-1.75（0.135）
変化量のプラセボ群との差の 最小二乗平均値†（標準誤差） [95%信頼区間]	—	-0.61（0.188） [-0.98, -0.24]	-0.70（0.189） [-1.07, -0.33]
P 値†（プラセボ群との対比較）	—	p=0.001 [#]	p<0.001 [#]

*2 つの主要評価項目間の多重性は gatekeeping procedure（Stage1：平均尿失禁回数、Stage2：平均排尿回数）により調整

†ベースライン値及び性別を共変量、地域を層とした層別化ランク共分散分析モデル

‡投与群、性別及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

[#]プラセボ群との間に有意差が認められる（有意水準両側 0.05、Hochberg procedure により本薬 2 用量とプラセボとの間の比較における多重性を調整）

安全性について、有害事象はプラセボ群 227/453 例（50.1%）、本薬 50mg 群 228/442 例（51.6%）、本薬 100mg 群 203/433 例（46.9%）に発現し、このうちいずれかの群で発現率 5%以上であったのは高血圧（プラセボ群、本薬 50mg 群及び 100mg 群でそれぞれ 30 例（6.6%）、27 例（6.1%）及び 21 例（4.9%））であった。プラセボ群及び本薬 100mg 群において各 1 例（計 2 例）の死亡例が報告された。

プラセボ群、本薬 50mg 及び 100mg 群における重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.0%（9/453 例）、2.5%（11/442 例）、3.2%（14/433 例）であり、このうち因果関係が possible 又は probable と判断されたものは、本薬 50mg 群の 3 例に 3 件（胃腸炎、肺炎及び心房細動）、本薬 100mg 群の 1 例に 1 件（上室性頻脈）であった。有害事象による中止例の割合はそれぞれ 2.2、2.5、2.8%であった。

3) 海外長期投与試験（添付資料 5.3.5.1-6、試験番号 CL-049、実施時期 2008 年 4 月～2010 年 5 月、参考資料）

OAB 患者を対象として、本薬 50mg、100mg 及びトルテロジン ER4mg を長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：登録症例として約 2,500 例）が、海外 306 施設で実施された。

本試験には、CL-046 及び CL-047 試験を完了した患者のほか、CL-046 及び CL-047 試験に参加していない患者も組み入れられることとされた。スクリーニング検査後患者を登録し、2 週間の前観察期にプラセボを投与したのち、選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった患者が本薬 50mg、本薬 100mg 及びトルテロジン SR4mg のいずれかに無作為に割り付けられ（施設を層別因子とした割付）、用法・用量は、いずれの投与群も 1 日 1 回 52 週間、朝に食事の有無を問わず経口投与すると設定された。

適格性評価を受けた 2,849 例のうち 2,801 例が前観察期のプラセボを投与され、このうち 2,452 例が無作為化（本薬 50mg 群 815 例、本薬 100mg 群 824 例及びトルテロジン SR4mg 群 813 例、以下同順）された。そのうち治験薬を 1 回以上服用した 2,444 例（812 例、820 例及び 812 例）が安全性解析対象とされ、さらにベースライン時及びその後の来院日の排尿日誌に排尿回数のデータが記録されていた 2,382 例（789 例、802 例及び 791 例）が FAS、ベースライン時に尿失禁が 1 回以上あった 1,450 例（479 例、483 例及び 488 例）が FAS-I とされ、それぞれ有効性の解析対象集団とされた。なお、無作為化された症例のうち、治療期中止したのは 557 例（186 例、179 例及び 192 例）であり、その主な理由は、同意撤回、有害事象、有効性の欠如等であった。

安全性について、有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

表 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、CL-049試験）

項目	本薬 50mg 群 (n=812)	本薬 100mg 群 (n=820)	トルテロジン SR4mg 群 (n=812)
全ての有害事象	485 (59.7)	503 (61.3)	508 (62.6)
高血圧	75 (9.2)	80 (9.8)	78 (9.6)
尿路感染	48 (5.9)	45 (5.5)	52 (6.4)
口内乾燥	23 (2.8)	19 (2.3)	70 (8.6)
重篤な有害事象	42 (5.2)	51 (6.2)	44 (5.4)
投与中止に至った有害事象	48 (5.9)	50 (6.1)	46 (5.7)

値は、症例数 (%)

いずれかの投与群で発現率 5%以上

死亡例は本薬 50mg 群で 3 例（心不全、敗血症に伴う多臓器不全及び肺炎、自殺）、トルテロジン群で 2 例（冠動脈疾患、脳血管発作及び嚥下性肺炎）であり、本薬 50mg の肺炎及び自殺は治験薬との関連性が否定されなかった。重篤な有害事象のうち因果関係が possible 又は probable と判断されたものは、本薬 50mg 群の 11 例に 16 件（心房細動及び心筋虚血各 2 件、歩行困難、心停止、心筋梗塞、心室細動、心室性頻脈、胃炎、第一度房室ブロック、自殺既遂、開放隅角緑内障、蕁麻疹、蜂巣炎及び心房粗動各 1 件）、本薬 100mg 群の 4 例に 7 件（肝機能検査異常 3 件、溶血性貧血、血小板減少症、閉塞隅角緑内障、冠動脈疾患各 1 件）、トルテロジン群の 4 例に 7 件（心房細動 2 件、脱水、急性腎不全、狭心症、虚血及び心筋梗塞各 1 件）であった。

有効性に関して、24 時間あたりの平均尿失禁回数（平均値±標準誤差）は、本薬 50mg 群では $2.66 \pm 0.120 \rightarrow 1.61 \pm 0.130$ 回（ベースライン→最終評価時、以下同様）、本薬 100mg 群では $2.49 \pm 0.113 \rightarrow 1.26 \pm 0.104$ 回、トルテロジン SR4mg 群では $2.42 \pm 0.107 \rightarrow 1.19 \pm 0.094$ 回であり、いずれの投与群においても尿失禁回数の減少が認められた。24 時間あたりの平均排尿回数（平均値±標準誤差）は、本薬 50mg 群で

は $11.13 \pm 0.100 \rightarrow 9.85 \pm 0.110$ 回 (ベースライン→最終評価時、以下同様)、本薬 100mg 群では $11.16 \pm 0.102 \rightarrow 9.73 \pm 0.113$ 回、トルテロジン SR4mg 群では $10.94 \pm 0.093 \rightarrow 9.58 \pm 0.109$ 回であり、いずれの投与群においても排尿回数の減少が認められた。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) CL-045 試験及び CL-048 試験の試験デザインについて

申請者は、国内第Ⅱ相試験 (CL-045 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CL-048 試験) における有効性の評価項目及び対照薬の設定について次のとおり説明した。

有効性の評価項目について、「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 18 年 6 月 28 日付、薬食審査発第 0628001 号) では、有効性評価の適切な観察項目として、排尿日誌に基づいた排尿回数と尿失禁回数のいずれか又は両方が推奨されていることから、CL-045 試験及び CL-048 試験の有効性の主要評価項目としては 24 時間あたりの平均排尿回数を、副次評価項目としては 24 時間あたりの尿失禁回数等を設定し、評価を行った。

また、CL-045 試験及び CL-048 試験のいずれにおいても対照薬としてはプラセボを設定し、有効性について本薬のプラセボに対する優越性を検討することとした。さらに、CL-048 試験では、本薬の臨床的な位置付けを検討するため、国内外で承認され、欧米で最も汎用されている OAB 治療薬であるトルテロジン 4mg/日を対照薬として設定し、本薬とトルテロジンとの間の統計学的な比較は目的としないものの、群間で有効性及び安全性を比較検討することとした。

機構は、CL-045 試験及び CL-048 試験いずれも、排尿回数、尿失禁回数及び切迫性尿失禁回数を有効性の評価項目とし、プラセボを対照として本薬の有効性を検討するデザインとして実施したこと、及び、CL-048 試験における本薬群の用量として 50mg を選択したことは妥当と判断する (用量選択の適切性については「(5) 用法・用量について、1) 用量について」の項に記載する)。また、本薬の検証試験においては、本薬の臨床的位置付けの検討に資する情報を得る目的で既存の OAB 治療薬との比較検討が必要であり、汎用されている OAB 治療薬であるトルテロジン 4mg の投与群を設定したことは妥当と考える。なお、既存の OAB の効能を有する薬剤は抗コリン作用に基づくものであり、本薬は抗コリン作用とは異なる作用機序により OAB への有効性を期待するものであることを考慮すると、検証試験を本薬群のトルテロジン群に対する非劣性を確認するデザインとしなかったことについては許容できると判断している。

2) CL-045 試験及び CL-048 試験における有効性について

プラセボを対照として本薬 25mg、50mg 及び 100mg の有効性及び用量反応性を検討した CL-045 試験では、主要評価項目である平均排尿回数の変化量その他、副次評価項目の平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量に関して、全ての本薬群において、プラセボ群と比較して改善が認められ、本薬の各用量群とプラセボ群との間に有意差が認められた。また、平均尿意切迫感回数の変化量に関しては本薬 100mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

検証試験である CL-048 試験では、平均排尿回数、平均尿失禁回数、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数のいずれの変化量に関しても、本薬 50mg 群においてプラセボ群と比較して改善が認められ、両群間に有意差が認められた。また、統計学的な比較検討は行われていないため、解釈には限界

があるものの、本薬 50mg 群とトルテロジン 4mg の間で有効性について大きく異なる傾向は示唆されなかった。

以上の CL-045 試験及び CL-048 試験の結果から、機構は、本薬 50mg の OAB に対する有効性は検証されたものと判断した。なお、各試験で設定された用法・用量の妥当性及び本薬の臨床推奨用量の判断については「(5) 用法・用量について」の項で述べる。

3) CL-051 試験における有効性について

国内長期投与試験として実施された CL-051 試験は、本薬 50mg を投与し、初回評価時期である 8 週時において、治験医担当医師が治療薬の効果が不十分であり、かつ安全性に問題がないと判断した場合 100mg まで増量可能とするデザインで実施された。8 週時において、本薬が投与された 203 例のうち、145 例が 50mg で用量を維持、50 例が 100mg に増量することとされ、8 週の増量検討前に 8 例が治験を中止した。50mg 維持例における有効性の評価指標（平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均尿失禁回数）は、8 週時から最終評価時期である 52 週時まで概ね一定の改善を維持しており、機構は、本薬 50mg 長期投与時の有効性は減弱しないものと判断した。

なお、申請者は、100mg 増量例における主な排尿パラメータの変化量について、効果不十分と判断された 8 週時の増量の後、更なる改善が認められたとし、100mg への増量効果が期待できる旨説明しているが、本試験は非盲検非対照デザインで実施されており、本薬増量時のプラセボ効果を分離して評価することができないため、100mg への増量効果は当該試験成績のみからは判断できないと考える。100mg への増量の有用性については、「(5) 用法・用量について」の項でさらに述べる。

(2) 安全性について

1) 臨床試験で見られた有害事象について

申請者は、国内臨床試験で見られた有害事象について次のとおり説明した。

①頻度の高い有害事象

CL-045 及び CL-048 試験の成績を併合して集計した結果、有害事象の発現率は、プラセボ群 76.0% (449/591 例)、本薬 25mg 群 80.5% (169/210 例)、50mg 群 77.0% (452/587 例)、100mg 群 84.1% (175/208 例)、トルテロジン群 81.3% (305/375 例) と、100mg 群の発現率がやや高かった。本薬のいずれの用量群でも発現率はプラセボ群と大差なく、トルテロジン群との比較においては同程度であった。事象別にみると、本薬投与例合計（本薬 25、50 及び 100mg 全用量）で発現率が 5%以上であった有害事象は、血中ブドウ糖増加（19.7%）、鼻咽頭炎（18.7%）、尿沈渣異常（12.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.5%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（10.1%）、尿中蛋白陽性（9.4%）、尿中ブドウ糖陽性（5.3%）と臨床検査に分類される有害事象が多かった。これらの事象はプラセボ群でも同程度の発現率を示しており、本薬投与例とプラセボ群の間で特記すべき差は認められなかった。なお、口内乾燥がトルテロジン群でプラセボ群と比較し高い発現率を示したが、本薬群ではいずれの用量群も発現率はプラセボ群と同程度であった。また、投与量の増加に伴う発現率の上昇もみられなかった。

CL-051 試験における有害事象の発現率は、投与開始から 8 週時までが 67.8% (137/202 例)、全投与期間（投与開始から 52 週時）では 93.6% (189/202 例) であった。増量時（8 週時）以降に比較的好くみられた有害事象は、主に胃腸障害、感染症及び寄生虫症、臨床検査に分類される事象であった。増量の有無別の発現率は、50mg 維持例 91.4% (139/152 例)、100mg 増量例 100% (50/50 例) であった。全症例で発現率が 5%以上であった有害事象は血中ブドウ糖増加（30.7%）、鼻咽頭炎（29.7%）、尿沈渣異常

(23.3%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(20.3%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(10.9%)、膀胱炎(7.9%)、白血球数減少(7.4%)、尿中蛋白陽性(7.4%)、尿中ブドウ糖陽性(6.4%)、便秘(5.4%)、血中コレステロール増加(5.4%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(5.0%)であり、50mg維持例と100mg増量例で発現した事象の種類は類似しており、頻度にも大きな差は認められなかった。発現時期別の有害事象発現率は、1～8週(1～56日)で67.8%(137/202例)、9～16週(57～112日)で34.9%(68/195例)、17～28週(113～196日)で42.1%(80/190例)、29～40週(197～280日)で52.2%(96/184例)、41週以降(281日～)で43.3%(74/171例)であり、長期投与によって発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、事象別にみると、長期投与によって新たな有害事象が発現する傾向もみられなかった。

国内3試験(CL-045試験、CL-048試験及びCL-051試験)にて使用した本薬全用量(25mg、50mg及び100mg)における、有害事象発現率に影響を及ぼす因子について検討した結果、性別、年齢、体重はいずれの用量群においても有害事象発現率に影響を及ぼす因子とは考えられなかった。

②死亡及び重篤な有害事象

OAB患者を対象とした国内臨床試験における本薬投与中の死亡例は、CL-051試験の100mg増量例に1例(59歳女性)発生した。死亡の原因は大動脈解離であり、発症から数分で死亡に至ったと推定された。被験者は胃炎と花粉症を合併していたが、それ以外の合併症及び既往歴はなかった。被験者の血圧は本薬の投与前後でやや高かったものの、許容される小さな変動幅で推移し、突発的な上昇はみられていなかった。本薬の投与前後に当該事象の発現を示唆するような症状や徴候も観察されておらず、臨床検査値についても特筆すべき異常値や異常変動も認められていなかったこと等より、治験担当医師は大動脈解離と本薬の関連性は「否定できる」と判断した。一方、治験依頼者は、病院到着時死亡の症例のため事象発現時点の情報が不足しており、治験薬とその投与中に発現した大動脈解離との関連性は「完全には否定できない」と判断した。

CL-045及びCL-048試験を併合して集計した結果、重篤な有害事象の発現率は、いずれの投与群でも低く、プラセボ群、本薬25mg、50mg、100mg群、トルテロジン群でそれぞれ1.4%(8/591例)、1.4%(3/210例)、0.7%(4/587例)、0.5%(1/208例)、1.1%(4/375例)であり、本薬群での発現率はいずれもプラセボと同程度であった。CL-051試験における重篤な有害事象の発現率は3.5%(7/202例)(50mg維持例2.6%(4/152例)、100mg増量例6.0%(3/50例))であった。国内3試験(CL-045、CL-048及びCL-051試験)において、本薬群で発現した重篤な有害事象は全15例(虚血性大腸炎、結腸ポリープ、虫垂炎、原発性異型肺炎、急性腎盂腎炎、鎖骨骨折、膝蓋骨骨折、脊椎圧迫骨折、基底細胞癌、肛門直腸の悪性新生物、卵巣新生物、脳出血、脳梗塞、スティーブンス・ジョンソン症候群及び大動脈解離)であり、そのうち治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群の貧血及び意識消失、本薬25mg群の脳出血、100mg群のスティーブンス・ジョンソン症候群、トルテロジン群の大腸炎であった。脳出血は軽快が確認され、その他はすべて回復した。欧州第Ⅲ相試験(CL-046試験)及び米国第Ⅲ相試験(CL-047試験)における重篤な有害事象の発現状況を踏まえても、特定の重篤な有害事象が発現する傾向は認められなかった。

③投与中止に至った有害事象

CL-045及びCL-048試験の成績を併合して集計した結果、投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、本薬25mg、50mg、100mg群、トルテロジン群でそれぞれ2.0%(12/591例)、2.4%(5/210例)、

3.2% (19/587 例)、3.8% (8/208 例)、3.2% (12/375 例) であり、CL-051 試験では 7.4% (15/202 例) (50mg 維持例 6.6% (10/152 例)、100mg 増量例 10.0% (5/50 例)) であった。本薬群で発現した投与中止に至った有害事象のうち、頭痛及び高血圧が 0.2% (3/1,207 例) にみられたが、その他の事象の発現率はそれ未満であった。

機構は、主に CL-045 及び CL-048 試験の成績に基づき評価した結果、臨床試験における有害事象の発現状況から、プラセボ及びトルテロジンと比較して本薬の投与により特定の有害事象が特に高く発現する傾向は認められず、忍容性は認められると考える。また、CL-051 試験成績からは、長期投与により懸念される有害事象も特段認められていないと考える。なお、本薬の薬理作用から懸念される心血管系のリスクについては次項で述べる。

2) 心血管系へのリスクについて

①QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて

非臨床試験（安全性薬理試験）において、本薬の未変化体並びに血漿中代謝物 M5、M14 及び M16 では hERG 電流の抑制作用が認められたこと、及び QT/QTc 評価試験（CL-037 試験）では、本薬投与による QT 延長が示唆されたことから、機構は、国内外の臨床試験成績及び申請後に提出された追加の QT/QTc 評価試験の試験結果速報も踏まえて、日本人患者における本薬の QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて説明するように、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。QT/QTc 評価試験（CL-037 試験）で実施した探索的な再解析において QTc 間隔に対する影響が示唆されたため、より詳細に QTc 間隔に対する影響を検討すべきとの FDA の指示に基づいて、追加の QT/QTc 評価試験（CL-077 試験、目標症例数 352 例、用量：本薬 50、100 及び 200mg）を実施した。全体の試験集団における、50、100 及び 200mg 投与で ddQTcI の 90%信頼区間の上限は 10ms を超えなかった。男女別の部分集団解析で、男性被験者における 50、100 及び 200mg 投与で ddQTcI の 90%信頼区間の上限は 10ms を超えなかった。女性被験者における 50 及び 100mg 投与で ddQTcI の 90%信頼区間の上限は 10ms を超えなかったが、200mg 投与では投与後 0.5、1.5～6 及び 10 時間で 90%信頼区間の上限が 10ms を超えていた（最大の影響は 5 時間後 10.42ms（両側 90%信頼区間：7.40～13.44））。QTcI 間隔及びベースラインからの変化量のカテゴリカル解析では、50、100 及び 200mg 投与において、QTcI 間隔が 480ms を超えた被験者及びベースラインからの QTcI 間隔変化量が 60ms を超えた被験者は男女ともに認められなかった。QTcI 間隔が 450ms を超えた被験者は女性で認められ、50mg 投与で 4.9% (2/41 例)、100mg 投与で 2.6% (1/38 例)、200mg 投与で 13.5% (5/37 例) であった。また、50 及び 100mg 投与でベースラインからの QTcI 間隔変化量が 30ms を超える被験者は認められなかったが、200mg 投与の女性被験者で 5.4% (2/37 例) に認められた。以上より、追加で実施した QT/QTc 評価試験（CL-077 試験）の結果は、QT/QTc 評価試験（CL-037 試験）と矛盾のない結果であった。

国内臨床試験成績から考察される本薬の QTc 間隔に対する安全性については、CL-045 試験において、12 誘導心電図記録（Ⅱ誘導）を用い Fridericia 法で補正した QTc 間隔の平均変化量は、プラセボ群、本薬 25mg、50mg、100mg 群でそれぞれ 2.88、1.93、4.48、3.22ms であった。QTc 間隔の変化量が 60ms を超えた被験者及び QTc 間隔が 500ms を超える、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付、薬食審査発 1023 第 1 号、以下、「ICH E14 ガイドライン」）で記されている「臨床上重要な延長」はいずれの群でもみられなかつ

た。最終評価時における QTc のベースラインからの変化量（以下、「 Δ QTc」）と血漿中未変化体濃度との関連性を検討した結果においても、血漿中未変化体濃度上昇と Δ QTc 延長の関連性は示されなかった。また、ロジスティック回帰分析による探索的な検討において、 Δ QTc が 30ms を超えて延長する被験者の発現頻度と血漿中未変化体濃度との間に関連性は示されなかった。以上、CL-045 試験における濃度—QTc 相関解析で、本薬の血漿中濃度と QTc 間隔延長作用との間に関連性は認められなかった。

国内 3 試験（CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験）において、潜在的な不整脈誘発作用の兆候となる可能性がある有害事象、すなわち QTc 延長に関連する有害事象として、MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA query：以下、「SMQ」）に基づき、「トルサード・ド・ポワント（TdP）/QT 延長」のカテゴリーに該当する有害事象（心電図 QT 延長、TdP、先天性 QT 延長症候群、心電図 QT 間隔異常、心室性頻脈、QT 延長症候群、心肺停止、意識消失、突然死、失神、心室性不整脈、心停止、心室粗動、心臓死、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、心電図 2 相性 U 波、心細動、心室性頻脈性不整脈、心突然死、心室細動）を抽出した結果、抽出された有害事象は CL-048 試験におけるプラセボ群の意識消失 1 例のみであり、本薬投与例では認められなかった。

また、欧州第Ⅲ相試験（CL-046 試験）において、最終評価時の QTc 間隔が 500ms を超えた症例が 100mg 群に 1 例（0.2%）みられたが、本症例に QTc 延長に関連する有害事象は認められなかった。本薬投与例において、QTc 間隔が 480ms 又は 450ms を超えた症例の発現頻度及び QTc 間隔が 30ms 以上延長した頻度はプラセボ群と同程度であった。QTc 間隔が 60ms 以上延長した症例はプラセボ群及び本薬 50mg 群で各 1 例、本薬 100mg 群で 2 例にみられた。米国第Ⅲ相試験（CL-047 試験）においても、本薬投与例で QTc 間隔が 480ms 又は 450ms を超えた症例の発現頻度及び QTc 間隔が 30ms 以上延長した頻度はプラセボ群と同程度であり、いずれの群においても 60ms 以上の延長はみられなかった。上記海外臨床 2 試験にて本薬 50mg 及び 100mg が投与された計 1,864 例において、SMQ に基づいて抽出した QTc 延長に関連する有害事象は認められなかった。

本薬は民族的要因を受けにくい薬剤と考えられ、さらに、日本人と外国人の血漿中濃度の差はおおむね体重差で説明可能であったことから、海外の QT/QTc 評価試験成績を、日本人のリスク評価に利用可能と判断した。

また、申請者は本薬の QT 延長リスクに関する添付文書上の注意喚起については、以下のように説明した。これまでの検討の結果から、本薬の QTc 延長作用が臨床問題となる可能性は低いと考えられるものの、市販後に QT 延長症候群患者又は QT 延長を来すような薬剤を投与中の患者に本薬が過量投与された場合、本薬が相加的に作用する可能性は否定できない。したがって、添付文書（案）の重要な基本的注意の項にて「QT 延長症候群患者、QT 延長を来すことが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること」を設定し、安全性に関する注意喚起を行うこととしている。

機構は、本薬の QT 延長リスクについて以下のように考える。国内外の臨床試験においては、本薬投与時に、TdP や QT 延長に基づく可能性のある有害事象の発現はみられていないが、CL-037 試験及び CL-077 試験の結果からは、女性においては、本薬の濃度依存性の QT 延長作用が示されており、本薬を高用量投与時に女性において QT 延長を生じるリスクが否定できない。即ち、CL-037 試験及び CL-077 試験のいずれの試験においても、試験全体の成績では ICH E14 ガイドラインの陽性の基準は満たしてお

らず、性別による部分集団解析の結果の解釈には注意を要するものの、特に女性における本薬の 200mg 以上の投与時の QT 延長リスクが再現性を持って示されている点は軽視できない。また、申請者は、本薬は民族的要因を受けにくい薬剤と考えられ日本人と外国人の血漿中濃度の差は概ね体重差で説明可能と主張しているが、機構は、日本人の本薬の血漿中濃度は外国人より高いことが示されていると判断している。国内外の臨床試験においては、TdP や QT 延長に基づく可能性のある有害事象の発現はみられていないが、ごく限られた症例数及び、背景患者における検討であり、仮に本薬が承認された場合には、臨床現場において種々の背景を有する患者（潜在性の QT 延長症候群患者を含む）に本薬が投与されることになるため、本薬投与時の QT 延長に基づく有害事象発現の可能性は否定できない。

以上を踏まえて、本薬の QT 延長リスクについては、添付文書上の十分な注意喚起が必要と考える。現時点での申請者の添付文書（案）では、重要な基本的注意において、「QT 延長症候群患者、QT 延長を来すことが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること。」とされているが、用法・用量の範囲内での使用時にも患者背景や併用薬との相互作用等の影響によっては、QT 延長を来すリスクが考えられることから、QT 延長症候群患者、QT 延長を来すことが知られている薬剤（K チャネル遮断作用を有する抗不整脈薬を含む）を投与中の患者、並びに QT 延長を生じるリスクが高いと考えられる、基礎心疾患を有する患者や低カリウム血症のある患者については、慎重投与に規定する等の明確な注意喚起が必要と考える。また、重要な基本的注意において、「本剤投与により QT 延長を生じるおそれのあることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意をはらうこと。」等の注意喚起を設ける必要性についても検討する必要がある。さらに、本薬の QT 延長リスクについては、CL-037 試験及び CL-077 試験の成績を男女でリスクの異なる可能性がある点も含めて具体的に情報提供することが望ましい。また、製造販売後調査において、QT 延長や TdP に関連する有害事象の発現状況についての情報を収集することが必須と考える。本薬の QT 延長リスクについての添付文書上の注意喚起の詳細（定期的な心電図検査の必要性も含む）や製造販売後の情報収集等については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

②上記以外の心血管系の有害事象について

本薬の薬理作用は β_3 アドレナリン受容体刺激作用に基づくものであり、心血管系への影響が懸念される。機構は、本薬投与時の心血管系へのリスクについて申請者の見解を説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

心血管系の有害事象（MedDRA/J Version12.1 SOC 上で、心臓障害、臨床検査（心電図及び血圧に関連するもの）、血管障害に分類される有害事象）について、CL-045、CL-048 及び CL-051 試験で発現した有害事象を患者背景ごとに検討した。

年齢（高齢者（65 歳以上）又は非高齢者（65 歳未満））について、CL-045 及び CL-048 試験における心血管系有害事象は、非高齢者ではプラセボ群、本薬 25mg 群、50mg 群、100mg 群及びトルテロジン群でそれぞれ 3.1%（12/381 例）、2.0%（3/147 例）、1.6%（6/376 例）、3.7%（5/135 例）及び 2.6%（6/228 例）、高齢者では 4.8%（10/210 例）、7.9%（5/63 例）、7.1%（15/211 例）、8.2%（6/73 例）及び 8.8%（13/147 例）であり、高齢者で発現率が高かったものの、高齢者における発現率は本薬投与群とプラセボ群で同程度であった。また、CL-051 試験における心血管系有害事象は、非高齢者では 50mg 維持例及び 100mg 増量例で 10.4%（11/106 例）及び 18.2%（6/33 例）、高齢者では 23.9%（11/46 例）及び 11.8%（2/17 例）であり、高齢者と非高齢者で個々の心血管系有害事象の発現率に大きな差は認められず、高齢者において、増量や長期投与により発現率が増加した心血管系有害事象はなかった。

高血圧症合併例（被験者背景に合併症として高血圧症が記載されていた症例）について、CL-045 及び CL-048 試験における心血管系有害事象は、非合併例ではプラセボ群、本薬 25mg 群、50mg 群、100mg 群及びトルテロジン群でそれぞれ 3.4%（15/441 例）、3.4%（6/174 例）、2.4%（11/456 例）、5.2%（8/153 例）及び 3.0%（8/268 例）、合併例では 4.7%（7/150 例）、5.6%（2/36 例）、7.6%（10/131 例）、5.5%（3/55 例）及び 10.3%（11/107 例）であり、高血圧症合併例における発現率は、本薬投与群とプラセボ群と同程度であった。また、CL-051 試験における心血管系有害事象は、非合併例では 50mg 維持例及び 100mg 増量例で 13.7%（16/117 例）及び 16.2%（6/37 例）、合併例では 17.1%（6/35 例）及び 15.4%（2/13 例）であり、高血圧症合併の有無により発現率に大きな差を認めず、高血圧症合併例において、増量や長期投与により発現率が増加した事象は認められなかった。血圧高値例に対する本薬の影響を検討するために、ベースラインでの収縮期血圧別（140mmHg 未満又は 140mmHg 以上）及び拡張期血圧別（90mmHg 未満又は 90mmHg 以上）の血圧の推移を検討したが、ベースライン時に血圧高値を示した症例に対して、本薬がさらに血圧を増加させる作用を示さないことが示唆された。

器質的心疾患を有する被験者において、本薬 25mg 群及び 100mg 群に各 1 例ずつ心血管系の有害事象が認められた。25mg 群で認められた事象は、狭心症合併被験者における高血圧の増悪であり、軽度、非重篤な事象で、本薬投与継続下にて回復を認めている。また、100mg 群にて認められた事象は、僧帽弁逆流症、僧帽弁逸脱症及び狭心症を合併する被験者で認められた第一度房室ブロック及び伝導障害であり、中止に至った有害事象であった。いずれの事象についても、本薬との関連性は否定されなかった。

本薬は、ヒト β_3 アドレナリン受容体に対して強い刺激作用を示す一方、本薬は弱いながらもヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対して刺激作用を示すことが確認されている。そのため、安全性薬理試験において、本薬の過量投与によると思われる心血管系に対する影響が認められている。しかしながら、国内 3 試験（CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験）において、本薬の薬理作用である β アドレナリン受容体刺激作用から懸念された心血管系有害事象の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった。また、CL-048 試験において、脈拍数の最終評価時におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（投与群－プラセボ群）は、本薬 50mg 群で起床時において 1.71bpm、投与 6 時間後において 1.44bpm と小さく、トルテロジン 4mg 群（起床時：0.77bpm、投与 6 時間後：2.88bpm）と同程度であることが確認されている。さらに、上述したとおり、国内 3 試験（CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験）において、高齢者、高血圧症合併例、器質的心疾患等の様々な心血管系のリスクを有する患者に対する本薬投与の影響を検討した結果、これらの心血管系のリスクを有する被験者での有害事象の発現率は、リスクを有さない被験者と同程度であった。また、本薬投与を受けたいずれの群でも QTc 延長に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、添付文書においては、「重篤な心疾患のある患者」に関しては、慎重に投与することを記載し、重要な基本的注意に「QT 延長症候群患者、QT 延長を来すことが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること」と記載することで心血管系のリスクを有する患者への本薬投与時の安全性は十分に確保できると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の薬理作用からは心血管系への影響が考えられ、非臨床試験では本薬投与によりイヌ及びサルで死亡が認められており、イヌを用いた安全性薬理試験では、臨床用量以下で心拍数の上昇が認められた他、ラット、イヌ、サルを用いた反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量は臨床曝露量を下回っており、イヌでは、投与量、曝露量とも臨床最高用量を下回り、臨床曝露

量を下回る用量において、心電図への影響や死亡も認められている。

また、本薬は弱いながらもヒト β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対して刺激作用を示すことが確認されており、臨床試験成績からは、本薬投与に伴う心拍数の増加が示唆されている。そのため、国内臨床試験（CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験）の結果、頻脈に関する有害事象やその他の心血管系に関連する有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であったと説明されているものの、臨床試験における器質的心疾患を有する患者での本薬の投与経験は非常に少数に限られていることから、仮に本薬が承認された場合、臨床現場において、狭心症や心不全等の基礎心疾患を有する患者への本薬投与時に、心拍数の上昇に伴い状態が悪化する可能性が否定できない。また前述のように、QT/QTc 評価試験である CL-037 試験では本薬投与による QT 延長が示唆されている。さらに、本薬は心血管系を含む合併症を有する高齢者にも広く投与される可能性があり、長期間継続投与されることも想定される薬剤であることも考慮すると、重篤な心疾患を有する患者を禁忌にする、カテコラミン類を併用注意とする等、より慎重な対応が必要と考えられる。本薬の使用にあたり、どのような注意喚起を行うべきかについては、専門協議において議論を行いたい。

3) 前立腺肥大症患者への投与について

申請者は、前立腺肥大症（以下、「BPH」）患者における本薬の安全性について次のとおり説明している。

過活動膀胱診療ガイドライン（日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編、2008 年）では高齢男性 BPH 患者の 50～75%が OAB 症状を有するとされ、OAB 症状を有する BPH 患者に対する薬物療法の第一選択として α_1 受容体遮断薬が推奨されている。 α_1 受容体遮断薬は単独でも OAB 症状をある程度改善するが、OAB 症状が残存するケースもあり、その効果は必ずしも十分とはいえない。抗コリン薬は排尿筋の収縮を減弱し、BOO のある患者では排尿困難の悪化や尿閉を招く危険があるため、抗コリン薬の添付文書では「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」と記載されている。

本薬は非臨床薬理試験において膀胱収縮力に影響を及ぼさない用量で膀胱機能を改善した。また、下部尿路症状 (LUTS) 及び BOO を有する外国人男性患者を対象とした尿流動態試験 (CL-060 試験) では、最大尿流率での排尿筋圧又は最大尿流率に及ぼす悪影響は認められず、安全性上の問題はなく忍容性は良好であった。さらに、これまで国内外で実施された臨床試験において、本薬は残尿量に対して影響を及ぼさず、尿閉や排尿困難等の有害事象がほとんど認められなかった。以上、LUTS 及び BOO を有する患者の尿流動態に対する本薬の影響は少なく、本薬が BOO 疾患を合併している患者の排尿機能を悪化させる可能性は少ないと考える。

機構は、尿流動態試験の結果から下部尿路閉塞疾患患者への投与を一律に制限すべきとする情報は現時点で得られていないと考えるが、国内臨床試験では除外基準に設定される等、下部尿路閉塞疾患患者への投与経験が限られていることも考慮すると、これら患者における安全性情報は引き続き注視する必要があると考える。

なお、BPH 患者で併用されることが多い α_1 受容体遮断薬と本薬の併用については、「(5) 用法・用量について、3) 前立腺肥大症患者における α_1 受容体遮断薬との併用について」の項で述べる。

4) 眼に対する影響について

申請後、海外長期投与試験（CL-049 試験）において緑内障の発症が認められたことを受け、FDA より眼に対する影響を評価するための試験実施するよう要請を受けた旨申請者より報告がなされた。機構は、臨床試験における眼に関する有害事象の発現状況、眼に対する安全性に関する見解及び FDA との検討内容を説明するよう申請者に求め、申請者は次のとおり説明した。

眼圧に影響を及ぼす主な要因は、房水の毛様体での産生、前眼房への移動及び前眼房からの排出とされている。房水の産生は β_2 受容体の刺激により亢進されるが、本薬は臨床用量付近で β_2 受容体刺激作用を示さないため、本薬が房水産生を亢進し眼圧上昇を誘発する可能性は低いと考えられる。房水排出は β 受容体刺激により亢進されるが、 β 受容体のいずれのサブタイプが関与しているのか不明である。しかしながら、仮に β_3 受容体が関与していたと仮定しても、本薬は房水排出を亢進するため、眼圧低下に働くと考えられる。房水の移動は、虹彩括約筋の弛緩もしくは瞳孔散大筋の収縮により阻害される。虹彩括約筋は副交感神経により支配されており、 M_3 受容体拮抗により弛緩する。瞳孔散大筋は交感神経に支配されており、 α_1 受容体刺激により収縮する。したがって、本薬が房水移動に関与する可能性は低いと考えられる。また、ラット 26 週間反復投与試験およびカニクイザル 52 週間反復投与試験において、眼科検査、病理組織学検査を実施したが、いずれにおいても本薬投与による変化は認められなかった。

第 I 相単回及び反復投与試験（CL-034 試験）において、眼に対する本薬の影響を検討するため、視力及び眼底検査を実施した結果、臨床的に意義のある視力の変動はみられず、すべての被験者で眼底に異常所見は認められなかった。国内 3 試験（CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験）において認められた眼障害（MedDRA/J Version 12.1 SOC）に分類される有害事象に関して、CL-045 試験及び CL-048 試験を併せて集計した結果、眼障害の発現率はプラセボ群、本薬 25mg、50mg 及び 100mg 群でそれぞれ 0.7、1.4、1.7 及び 1.0% であり、本薬群の発現率はプラセボ群と比べてわずかに高値を示したものの、用量依存的に発現率が上昇する傾向は認められなかった。個別の事象においてもプラセボ群と本薬群の発現率は同程度であった。また、緑内障の発現は認められなかった。CL-051 試験における眼障害の発現率は、50mg 維持例 5.3%、100mg 増量例 10.0% であった。各群で 2 例以上に認められた事象は、50mg 維持例の眼精疲労（3 例）及び 100mg 増量例の眼瞼炎（2 例）のみであり、それ以外の事象は 1 例のみの発現であった。いずれの事象も軽度であり、長期投与により程度の悪化は認められなかった。また、緑内障の発現も認められなかった。国内 3 試験（CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験）で、本薬が投与された緑内障合併例（各々 6 例、2 例及び 2 例）において、緑内障の悪化は認められなかった。以上の結果より、本薬の臨床使用に際し、眼に対する安全性上の問題は極めて少ないと考えている。

海外長期投与試験（CL-049 試験）において緑内障を発症した 2 例を、各々 SAE 報告手順に則って FDA に報告したところ、FDA より、当該 2 例の追加情報及び本薬で実施したすべての臨床試験（日本を含む）において発現した緑内障につき、SAE のみならず全例を集計して報告するよう要請を受けた。SMQ に基づき「緑内障」のカテゴリーに該当する有害事象を抽出した結果、緑内障もしくは緑内障が疑われる有害事象を発現した症例が、上記 SAE の 2 例を含め 12 例（本薬投与例 11 例及びトルテロジン投与例 1 例、全て海外試験の症例）認められた。当該 12 例の眼科受診記録を追跡調査し、外部の眼科専門医とともに検討した結果、明らかに治験期間中に緑内障が発生した、もしくは治験開始時の合併症としての緑

内障の症状が治験期間中に悪化したと診断できるものが3例（本薬投与例2例及びトルテロジン投与例1例）あることが判明した。また治験期間中に緑内障の発生、もしくは悪化した可能性を否定できないものが2例（いずれも本薬投与例）あることが判明した。残りの7例については、有害事象としての緑内障の可能性は否定された。本薬投与群で緑内障もしくはその可能性が否定できなかった4例につき、投与期間別にその発生率を見た場合、4～12週間（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）では2/4,759例（0.04%）、12カ月（長期投与試験）では2/1,835例（0.11%）であり、いずれも、0.12～0.24%とされている緑内障の自然発生率より低いものであった。この情報に加え、反復投与、性差及び高齢者試験（CL-031 試験）、第Ⅰ相単回及び反復投与試験（CL-034 試験）から得られた眼圧測定結果を集計し、特筆すべき所見が認められなかったこと、及び、眼内各組織の β_3 アドレナリン受容体の分布及び房水産生・排出に関わる機能に関する文献検索を行い、本薬の眼圧上昇作用は考え難いことをFDAに報告した。

FDAより、本薬投与群で発現した緑内障もしくは緑内障が疑われる有害事象が、偶発的なものか本薬により誘発されたものかを結論付けることはできず、眼圧を評価項目とし、プラセボを対象として非劣性を検証する臨床試験が必要である旨の見解が示された。申請者は、眼圧に関する臨床薬理試験として、OAB患者を含む正常眼圧被験者を対象として（目標症例数240例（各群120例））、本薬100mg又はプラセボを8週間投与し、眼圧の変化量がプラセボに対して非劣性（非劣性マージン1.5mmHg）であることを検証するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の実施計画書を提出している。当該試験計画書は現在FDAでレビュー中であり、FDAと合意後、速やかに試験を開始する予定である。試験成績が得られる時期は20■年■～■月と想定している。

機構は、以下のように考える。申請者は、本薬の β_2 アドレナリン受容体刺激作用は弱く房水産生及び房水排出を抑制する可能性は低いこと、及び、臨床試験における有害事象の発現率が低く、緑内障の自然発生率と異なることをもって緑内障に関するリスクは高いものでないことを説明している。しかしながら、多くの臨床試験で眼の検査の実施は規定されておらず、自覚症状があった場合や眼科の受診機会がある場合にのみ緑内障と診断されることとなり、それ以外の場合被験者は眼科的な精査を受ける機会もなかった。したがって、緩やかな眼圧の上昇があったとしても臨床試験で有害事象として検出できない可能性があり、本薬投与前後での眼圧の変化に関する情報は十分でない現時点において、ヒトにおいて眼圧を上昇させる作用がないと判断するのは慎重さを欠くと考ええる。本薬は長期間投与も想定されることを考慮すると、眼圧に関する定量的な情報を得ることは重要であり、現時点では緑内障を有する患者は慎重投与とするのみでなく、本薬内服中は定期的な眼科受診が必要である等眼に対する安全性に留意すべきである旨の注意喚起を添付文書等で行うことが必要と考える。

5) 腫瘍の発現状況について

申請後、海外長期投与試験（CL-049 試験）において腫瘍の発現率に投与群間で偏りが見られたことから、20■年■月■日に実施されたFDAとの会議にて、FDAに報告を行った旨申請者より報告がなされた。

機構は、本薬投与が腫瘍発生に及ぼす影響に関しての申請者見解、及びFDAとの協議内容について説明するよう申請者に求め、申請者は次のとおり説明した。

非臨床試験において、本薬の遺伝毒性及びがん原性を示唆する所見は認められていない。

国内長期投与試験（CL-051 試験）において、本薬50mg維持例で卵巣新生物1例、100mg増量例で基底細胞癌1例が認められ、試験全体での腫瘍発現率は1.0%であった。

海外長期投与試験（CL-049 試験）における腫瘍（MedDRA/J Version 12.1 SOC で良性、悪性及び詳細不明の新生物）の発現率は本薬 50mg、100mg 群及びトルテロジン群でそれぞれ 0.9%（7/812 例）、1.8%（15/820 例）及び 1.0%（8/812 例）であった。本薬 100mg 群で発現した腫瘍の種類に偏りは認められず、本薬の長期投与に伴って腫瘍の発現率が高くなる傾向はみられなかったことから、本薬投与との因果関係は考えにくい。

以上、日本及び海外で実施した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CL-045、CL-048、CL-044、CL-046 及び CL-047 試験）において、いずれの本薬群での腫瘍発現率もプラセボ群もしくはトルテロジン群と同様であったことから、本薬投与による腫瘍発生の可能性は極めて低いと考えられる。なお、FDA より、腫瘍発生率の投与群間での偏りについて懸念があるとの見解が示されたが、現時点では具体的な対応（追加の非臨床試験成績等）に関する指示は受けていない。

機構は、現在までに得られている結果からは本薬投与が悪性腫瘍の発現率に及ぼす影響は明確でないが、現時点では 52 週までの投与経験しかないことも考えると、さらなる長期投与による悪性腫瘍に関するリスクは不明であり、製造販売後も引き続き国内外の研究報告等の関連情報を収集する必要があると考える。

機構は、現在までに実施された臨床試験成績から、日本人 OAB 患者に対する本薬 50mg の忍容性は認められると判断する。しかしながら、本薬の薬理作用からは心血管系等へのリスクが懸念されるが、実際に非臨床試験では不整脈を中心とした心血管系の有害事象が多数発現しており、イヌ及びサルでの死亡が認められる等、本薬の心血管系へのリスクは否定できない。臨床試験においても、QT 延長が起こりうることに加え、緑内障や悪性腫瘍といった潜在的なリスクが示唆されており、これまで得られた情報ではそれらのリスクが否定できていない。また、本薬の投与対象は高齢者が多いと想定され、合併症を有する患者も多く併用薬剤も多岐にわたると考えられるが、臨床試験では十分な検討がなされているとはいえない。また、本薬は新規作用機序を有する薬剤でありこれまで得られた情報が限定的であることも踏まえ、添付文書においては、現時点で得られた情報を踏まえて本薬の投与を避けるべき患者背景や投与中の留意事項について具体的に注意喚起することが重要と考える。さらには、引き続き広く安全性情報を収集する必要がある、製造販売後の安全監視は非常に重要と考える。海外で追加実施された QT/QTc 評価試験、現在海外で実施中の緑内障に関する臨床試験、製造販売後調査等から新たな情報が得られた際に速やかに安全対策を講じることは必須であるが、その際には、必要に応じて、患者背景も考慮しつつ、リスク・ベネフィットバランスを再検討することも重要と考える。

（3）臨床的位置付けについて

機構は、既存治療薬と比較した場合の本薬の臨床的位置づけを説明するよう申請者に求め、申請者は次のとおり説明した。

現在 OAB 治療は薬物療法が中心であり、現在広く用いられているのは、コハク酸ソリフェナシン、酒石酸トルテロジン、イミダフェナシン及びプロピベリン塩酸塩といったムスカリン受容体拮抗薬であるが、ムスカリン受容体が膀胱以外に唾液腺、腸管及び毛様体筋等にも存在し、機能的役割を担っているため、口内乾燥、便秘及び霧視等の副作用を伴うことがある。また、ムスカリン受容体拮抗薬は膀胱

収縮抑制作用を有するため、排尿困難、残尿量の増加及び尿閉等の副作用も懸念される。ムスカリン受容体拮抗薬を服薬した患者のうち約 25%が副作用により服薬を中止したとの報告もある (*Drugs Aging* 6: 243-62, 1995、泌尿器外科 22: 1493-7, 2009)。したがって、OAB 治療薬として既存薬剤と同等以上の効果を示し、ムスカリン受容体拮抗薬の副作用を軽減させる薬剤の開発が望まれてきた (泌尿器外科 22: 1487-92, 2009)。本薬は、選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬であり、既存薬とは異なる新たな作用機序を有し、ムスカリン受容体拮抗薬による副作用を軽減できる新規 OAB 治療薬になり得るとして期待され、開発が進められた。

OAB 治療における世界的な標準薬であるトルテロジン 4mg を対照薬として設定して実施された CL-048 試験において、本薬 50mg 群は、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均尿失禁回数等の症状に関する評価項目全てにおいて、プラセボに対する優越性が認められ、また、統計学的な検討は行っていないもののトルテロジン 4mg 群を数値的に上回った。以上より、本薬の有効性は既存治療薬と同等以上であることがメリットとして挙げられる。

安全性に関して、CL-048 試験において、プラセボ群と本薬 50mg 群の有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）発現率に群間差は認められず、その発現率は本薬 50mg 群で最も低かった。ムスカリン受容体拮抗薬では、抗コリン作用に基づく口内乾燥、便秘、霧視及び排尿困難が臨床上問題となっており、服薬コンプライアンスの妨げになっている (泌尿器外科 9: 373-7, 1996、排尿障害プラクティス 8: 3-38, 2000) が、口内乾燥の発現率は、プラセボ群、本薬 50mg 群で同程度であり、トルテロジン 4mg 群での発現率に比して低かった。また、便秘、霧視及び排尿困難についても、本薬群の発現率はトルテロジン 4mg 群に比して低値を示し、プラセボ群と同程度であった。本薬は非臨床薬理試験において、膀胱収縮力に影響を及ぼすことなく膀胱収縮頻度を減少させることが示されている。また、尿流動態試験 (CL-060 試験) において、下部尿路症状及び下部尿路閉塞を有する外国人男性患者に本薬 50mg 又は 100mg を 1 日 1 回 12 週間投与したとき、最大尿流率での排尿筋圧又は最大尿流率に影響を及ぼさなかった。さらに、これまでに実施された臨床試験で、本薬は残尿量に対して影響を及ぼさず、排尿困難や尿閉などの有害事象がほとんど認められなかった。国内 3 試験 (CL-045 試験、CL-048 試験及び CL-051 試験) において、本薬の薬理作用である β アドレナリン受容体刺激作用から懸念される心血管系の有害事象に着目し検討を行ったところ、頻脈に関する有害事象（頻脈、動悸及び心拍数増加）及びその他の心血管系に関連する有害事象（心臓障害、臨床検査及び血管障害に分類される有害事象）の発現率はプラセボ群と同程度であった。また、本薬の脈拍数に対する影響は小さく、QTc 延長作用に関しても臨床上問題となる可能性は低いと考えられる。

以上のように、本薬は、現在広く用いられているムスカリン受容体拮抗薬と同等以上の有効性を示し、安全性においても既存治療薬で問題視されている口内乾燥、便秘、霧視及び排尿困難等の副作用を軽減させる OAB 治療薬として位置付けられる。したがって、既存治療薬に切り替わる新たな治療薬として期待でき、OAB に対する薬物治療の第一選択薬として考えている。

機構は、以下のように考える。本薬 50mg の OAB に対する有効性は認められると判断しており、また、既存薬との比較に関して、CL-048 試験成績からは本薬 50mg の有効性がトルテロジン 4mg と大きく異なる傾向は示唆されていないと考える。一方、本薬の有効性は既存治療薬と同等以上であることがメリットである旨申請者は説明しているが、CL-048 試験では本薬 50mg とトルテロジン 4mg との比較は統計学的に検討されたものではなく、本薬が既存薬と同等以上の有効性を有すると結論付けることは適切ではないと考える。

本薬 50mg の有効性に関する結果に加え、臨床試験において忍容性が認められていることも踏まえ、本薬は OAB 治療の治療選択肢となり得ると判断している。一方、本薬は新規作用機序の OAB 治療薬であり、これまで得られている投与経験が国内外ともに限られたものであるが、「安全性について」に記載したとおり、非臨床試験及び臨床試験において致死的な疾患も含む複数のリスクが示唆されている。本薬は QOL を改善する目的で投与される薬剤であることも考慮すると、本薬の投与を重篤・致死のあるいは不可逆的な有害事象が起りうる患者では本薬の投与を避けるべきであり、投与開始にあたっては本薬投与によるベネフィットとリスクを勘案したうえで本薬の投与の可否を判断すべきであり、有害事象の発現状況や合併症の状態も考慮したうえで投与継続の可否についても定期的に検討されるべきと考える。また、引き続き安全性情報の収集は臨床・非臨床ともに非常に重要と考える。

以上を踏まえ、機構は、本薬は OAB 治療の治療選択肢になり得ると考えるが、既存の抗コリン薬と比較して有効性が明らかに優れるとする情報は得られていないことや、抗コリン薬は広く投与経験が得られ安全性の情報が一定量蓄積されている一方で、本薬は臨床試験では忍容性が認められたが投与経験が限られており、さらには非臨床試験で種々の毒性所見が認められており、複数の潜在的なリスクに対する懸念が払拭できていないことを考慮すると、現時点においては、抗コリン薬に優先して OAB 治療の第一選択肢として投与すべき位置付けの薬剤ではないと考える。なお、申請者は、本薬は尿閉を来しにくく下部尿路症状及び下部尿路閉塞を有する患者にも安全に投与可能である旨を説明しているが、尿流動態試験ではこれら OAB に対する本薬の有効性及び安全性の検討は十分に行われたとは言い難いこと、及び、本薬の有効性及び安全性を検討した主要な臨床試験では下部尿路症状及び下部尿路閉塞を有する患者は殆ど組み入れられておらず、これら患者における有効性及び安全性の情報は限定的であり、有用性が期待できると判断するまでの情報は得られていないと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験である CL-048 試験において、本薬 50mg は、平均排尿回数、尿意切迫感回数、及び切迫性尿失禁回数いずれにおいても有効性を示す結果が得られたことを踏まえ、本剤の効能・効果は、申請時効能・効果と同様「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び*切迫性尿失禁」と設定することが妥当と判断している。

(5) 用法・用量について

1) 用量について

申請時用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 100mg までとする。」とされていた。

国内第Ⅱ相試験（CL-045 試験）では、有効性の主要評価項目である平均排尿回数、副次評価項目である平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数について、いずれの本薬の検討用量（25mg、50mg 及び 100mg）でもプラセボと比較して有効性が認められていたが、国内第Ⅲ相比較試験（CL-048 試験）における本薬の検討用量として 50mg を選択した理由を申請者は次のとおり説明した。

CL-045 試験の PPK 解析では、被験者毎に定常状態における平均血漿中濃度（ C_{ss} ）を推定し、有効性評価項目との関係を検討したところ、主要評価項目である平均排尿回数変化量において、25mg 群の C_{ss} 付近では効果が最大に達しておらず、50mg 群の C_{ss} 付近でほぼ最大の効果が認められる結果が得られ、本薬 50mg で十分に効果が発現し、既存薬と同等以上の効果が示せる用量であることが示唆された。

CL-045 試験終了後、CL-048 試験に先駆けて実施された国内長期投与試験（CL-051 試験）は、本薬 50mg

で投与を開始し、8 週来院時に治験薬の効果が不十分と認められ、被験者の安全性に問題がなく、さらに被験者も増量を希望する場合に限って 100mg に増量可能な治験実施計画となっていた。CL-048 試験計画時点で、全症例が 8 週の増量検討はなされていなかったが、増量例割合は 2～3 割程度で、おおむねこの割合を維持しながら進行していくものと推察されたことから、本薬の臨床における中心用量は 50mg で、100mg は増量用量の位置付けであると判断していた。

以上のことから、CL-048 試験では中心用量と考えられた本薬 50mg の有効性と安全性をプラセボ及びトルテロジン 4mg と比較することで本薬の臨床的位置付けを明確にすることを目的とした。本薬 100mg の有効性は、CL-045 試験の結果から本薬 50mg と同等以上であることが確認されており、安全性については CL-045 及び CL-051 試験、海外第Ⅲ相試験（CL-046 及び CL-047 試験）で評価可能と考えたため、CL-048 試験では 100mg を設定しなかった。

なお、CL-048 試験の結果、本薬 50mg の有効性が検証され、また本薬の安全性についても許容可能と判断できたことから、本薬 50mg は臨床推奨用量として妥当と判断したと申請者は説明した。

機構は、CL-048 試験の本薬群の用量の選択について、申請者の説明から 25mg/日を選択しなかった理由は十分説明されているとは考えられないが、CL-045 試験の結果及び海外試験成績も参考に 50mg を選択したことは否定するものでなく、CL-048 試験において本薬 50mg の有効性及び安全性が再度確認された結果も踏まえ、本薬の臨床推奨用量を 50mg/日とすることは妥当と判断している。

機構は、申請時用法・用量において、1 日最高用量として本薬 100mg まで増量可能な設定とした根拠を説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

CL-045 試験では、主要評価項目の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次評価項目の 24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量において、いずれの用量においても本薬のプラセボに対する優越性が確認された。上記いずれの評価項目においても用量反応性は明らかではなかったが、ベースラインを共変量とした共分散分析では用量の増加に伴う改善が認められた。また、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量は用量の増加に伴って増大し、本薬 100mg 群のみでプラセボ群に比して統計的に有意な差が認められた。1 回あたりの平均排尿量（以下、平均排尿量）の変化量は用量の増加に伴って増大し、すべての用量群でプラセボ群に比べ統計的に有意な差が認められた。以上、平均尿意切迫感回数や平均排尿量については本薬 100mg の方が数値で上回っており、本薬 100mg は本薬 50mg と同等以上の有効性を有すると判断した。また、CL-051 試験においては、少数例ではあるが本薬 50mg で効果が不十分だった被験者に対して 100mg への増量が行われ、これら 100mg 増量例については、平均排尿回数のみならず平均尿意切迫感、平均尿失禁回数等すべての排尿パラメータにおいて、増量による更なる改善傾向が認められ、50mg 維持例と同様に 52 週時まで有効性が減弱するような傾向は認められなかった。

安全性についても、CL-045 試験の治療期有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は用量反応性が認められたが、治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）の発現率においては有意な用量反応性は認められず、脈拍数及び QT/QTc 間隔への影響も含め、心血管系に関する影響の用量反応性がなかったことを踏まえ、100mg へ増量することによる安全性上の問題はないと判断した。また、CL-051 試験は、任意漸増法のデザインではあったが、50mg 維持例と 100mg 増量例との間で、有害事象の発現状況について大きな差は認められず、本薬 100mg 増量例においても安全性には問題なく、忍容性が認められたと判断した。

以上を踏まえ、効果不十分時の用量として 100mg までの増量を可能とするは有用と考え、申請時には上記の用法・用量を設定した。

機構は、以下に示す理由から、本薬を 100mg に増量する臨床的意義は示されておらず、増量効果が明確でない一方でリスクが増大しうる用量といえる 100mg を増量時の用量として設定することは妥当でないと判断している。

- ・ CL-045 試験の結果、主要評価項目及び複数の副次評価項目において、本薬 100mg は 50mg と比較して有効性が上回っていないこと。
- ・ CL-051 試験は非盲検非対照デザインで実施されていることから、増量時のプラセボ効果を分離できず、100mg への増量効果を厳密に評価することは困難であること。
- ・ 本薬 100mg 投与時には、50mg 投与時と比較して用量比以上の曝露量の増加が認められているため、QT 延長等のリスクが増大する懸念があること。

以上を踏まえ、機構は、申請者に対し、100mg への増量の妥当性を再度検討するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

改めて国内外の臨床試験成績を総合的に解釈した結果、有効性は本薬 50mg でほぼ最大効果に達していると考えられること、CL-051 試験の結果から本薬の増量効果を厳密に評価することは困難であること、さらに、本薬 100mg 投与が必要かつ有用な患者集団を予め区別し定義することは難しく、現時点のデータをもって、100mg を増量用量として設定することの臨床的意義を明確に提示することはできないことから、本薬の臨床最大用量を 50mg とし、本薬の用法・用量を「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」と変更することとした。

機構は、本薬の臨床用量及び最大用量を 50mg とした変更後の用法・用量は妥当と判断する。

2) 抗コリン薬との併用について

機構は、現在、抗コリン薬が OAB に対して汎用されていることを踏まえ、抗コリン薬で効果不十分な OAB 患者に対して、作用機序の異なる本薬が臨床現場に提供されれば、抗コリン薬と併用される可能性もあると考える。機構は、抗コリン薬と本薬の併用時の安全性及び有効性について、さらに、両薬剤の併用を推奨するのかについて申請者の見解を説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

本薬は、既存治療薬と同等以上の有効性と高い安全性を有する新たな OAB 治療薬として期待できることから、OAB 患者に対する第一選択薬として単独投与されるか、抗コリン薬で効果不十分な OAB 患者に対し、抗コリン薬から切り替えて使用されることが考えられる。いずれのケースでも基本的には本薬単独での使用が想定されることから、本申請前に抗コリン薬と本薬の併用時の安全性及び有効性を検討する臨床試験は実施しなかった。したがって、安全性及び有効性に関する併用時の臨床的なデータは得られていないため、添付文書の重要な基本的注意の項において両薬剤の併用は避けることが望ましい旨を記載し注意喚起することとしたい。

ただし、現在、OAB に対する薬物治療の主流は抗コリン薬であるが、抗コリン薬の単独治療で十分な治療効果が得られない場合もある。また、本薬の単独治療でも効果不十分な症例は存在すると推察される。よって、本薬もしくは抗コリン薬を単剤使用しても効果が十分に得られない患者に対して、医療現場にて両薬剤が併用される可能性は否定できず、また、併用を禁止した場合、治療の選択肢を狭めてし

まうことになる。そこで、海外にて、OAB 患者を対象に本薬とソリフェナシンを併用投与した時の安全性及び有効性を検討する試験の実施を検討している。試験の結果が判明し、併用の安全性が確認され、本薬と抗コリン薬を併用した際のベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合は、本記載を修正したいと考えている。

なお、本薬は中等度の CYP2D6 阻害作用を有するが、国内で OAB に対する適応を持つ抗コリン薬のうち、CYP2D6 が主要な代謝酵素である薬剤はトルテロジンのみである。本薬とトルテロジンを併用した場合、CYP2D6 の阻害によりトルテロジン濃度の上昇とともに DD01 濃度の低下が予想されるが、これらの非結合型の AUC の和に大きな変化は生じないと考えられ、併用時の有効性及び安全性に関して薬物動態の観点からは特に問題ないとする。トルテロジン以外の抗コリン薬に関しては、ソリフェナシンと本薬を併用した非臨床及び臨床試験が実施されている。ソリフェナシンと本薬のマウス 13 週間反復経口投与併用毒性試験においては、両薬の併用投与による毒性の増強あるいは新たな毒性の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本薬あるいは抗コリン薬で効果不十分な患者において、本薬と作用機序の異なる既存の OAB 治療薬と併用される可能性は開発時から十分想定でき、抗コリン薬との薬物相互作用試験、日本人 OAB 患者を対象として抗コリン薬との併用時の安全性の検討する臨床試験を実施する等、併用時の有効性及び安全性の検討を申請時までに行うべきであったと考える。また、申請者は、申請時までには本薬は抗コリン薬との併用は避けることが望ましいと考えていたにもかかわらず、申請後は、非臨床試験の結果及び薬物動態の観点からの推論に基づいてトルテロジン及びソリフェナシンとの併用の安全性を説明しているが、機構は、間接的な推論からの考察のみで併用時の安全性及び有効性を担保できるとは考えておらず、現在までに得られている情報が極めて限られていることから、本薬と抗コリン薬の併用は避けるべきである旨の注意喚起を行うことが妥当と判断する。抗コリン薬と本薬との併用に関する適切な注意喚起の詳細については、専門協議で議論を行い、引き続き検討したい。

3) 前立腺肥大症患者における α_1 受容体遮断薬との併用について

機構は、BPH を有する OAB 患者に本薬を投与される場合において、BPH 患者に汎用されている α_1 受容体遮断薬と本薬との併用時の安全性について説明するよう申請者に求め、申請者は次のとおり説明した。

海外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験 (CL-046 及び及び CL-047 試験) では、BPH を合併した患者が組み入れられており、 α_1 受容体遮断薬の投与も許容されていた。BPH を合併した患者における α_1 受容体遮断薬の併用有無別の有害事象発現割合等について部分集団解析を行ったが、いずれの試験においても、有害事象及びその発現率は α_1 受容体遮断薬の併用の有無により大きく異ならず、両薬剤を併用しても安全性プロファイルは変化しないと考えられた。抗コリン薬の使用で懸念されている尿閉や α_1 受容体遮断薬の使用で懸念される起立性低血圧についても、 α_1 受容体遮断薬の併用の有無による差異はみられなかった。なお、有効性については、解析対象例数が少なく、本結果からは本薬と α_1 受容体遮断薬併用の有無別において一定の傾向は認められなかった。 α_1 受容体遮断薬と本薬の薬物動態学的相互作用に関し、タムスロシンと本薬より強い CYP2D6 の阻害薬と考えられるパロキセチンを併用したとき、タムスロシンの C_{max} 及び AUC は 1.3 及び 1.6 倍に上昇するという結果が得られているが、本薬の CYP2D6 の阻害作用の強さを踏まえると、本薬のタムスロシンの薬物動態に対する影響はパロキセチンより少ないと予想される。タムスロシン以外の BPH 患者に用いられる α_1 受容体遮断薬の中で、添付文書中で CYP2D6 が代謝に関与することが明記されているのはウラピジルのみであり、ウラピジルと本薬の併用投与により

ウラピジルの血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないものの、ウラピジルは CYP2D6 阻害作用を持つ薬剤との併用投与の注意喚起はなされていないことから、大きな問題にならないと考える。以上、 α_1 受容体遮断薬と本薬を併用した場合、併用時の薬物動態学的相互作用に大きな問題はないと考える。本薬は、尿閉や排尿困難等の症状を悪化させるリスクが低く、OAB 症状を有する BPH 患者に対する初期治療から α_1 受容体遮断薬との併用投与が可能と考えられる。

機構は、本薬と α_1 受容体遮断薬併用時の使用経験は限られていることから、引き続き併用時の安全性に注視する必要があると考える。

(6) 臨床試験の質について

CL-048 試験の治療期は 12 週間と規定されていたが、治療期用治験薬の服薬期間が「10 週以上 12 週未満」であった被験者が、プラセボ群 72.6% (267/368 例)、本薬 50mg 群 72.4% (267/369 例) 及びトルテロジン 4mg 群 69.8% (257/368 例) みられた。治験実施計画書における、被験者の来院都合等を鑑みた観察及び検査の基準日に許容される範囲（以下、「アローワンス」、治療期の最終来院日（基準日：84 日）については 70 日～97 日）の範囲内ではあるものの、これらの被験者においては 12 週より早期に治験を終了していたことになる。この影響について申請者に説明を求めたところ、CL-048 試験について、服薬期間による部分集団解析の結果が提出され、部分集団間の被験者背景、有効性及び安全性の成績について異なる傾向は認められず、アローワンス内での服薬期間の違いが有効性及び安全性評価に影響を及ぼすことはなかったものと考えられるとの回答を得た。機構は、これら被験者の来院日は治験実施計画書で規定されたアローワンスの範囲内であったこと、この範囲内で服薬期間により被験者背景、有効性及び安全性の成績に大きな差異は認められていないことを踏まえ、CL-048 試験の成績に基づいた本薬の評価は可能と考え、有効性及び安全性の評価を行った。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査の実施計画について次のとおり説明している。

「医薬品安全性監視の計画について」（平成 17 年 9 月 16 日付、薬食審査発第 0916001 号及び薬食安発第 0916001 号、以下、「ICH E2E」）に沿って本剤の製造販売後に注視すべき内容を検討した結果、10,000 例を対象とした使用成績調査（観察期間 12 週間、実施予定期間 3 年間）及び 300 例の長期特定使用成績調査（観察期間最長 2 年間、実施予定期間 3 年間）を計画した。使用成績調査の重点調査項目として、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、他剤併用時の本薬の安全性及び有効性の把握並びにその安全性及び有効性を設定したい。

ICH E2E に沿って検討した本薬の重要な潜在的リスクは、QT 延長、緑内障、心拍数への影響、肝機能障害患者及び腎機能障害患者である。心拍数への影響、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に関しては、使用成績調査及び特定使用成績調査において検討を行うが、QT 延長及び緑内障に関しては、FDA との協議を踏まえ実施した臨床試験結果から安全性を検討することとする。重要な不足情報として、1 年以上の長期使用した患者が少ないこと、高度の高血圧症患者は投与経験がないこと（臨床試験で除外基準とされていた）、抗コリン薬は国内外ともに併用経験がなく、 α_1 受容体遮断薬は国内で併用経験がないこと、臨床試験での 25mg/日投与経験が少ないこと、及び、OAB 疾患は高齢者に多い疾患であるが、製造販売後で使用が想定される高齢者層の情報として臨床試験における使用経験は十分でないことが挙げられる。これらの情報については、使用成績調査で収集された症例の患者背景別に部分集団解析等を行い安全性及び有効性を検討する予定である。また、臨床試験で除外基準とした小児、妊産婦及び授乳婦も

投与経験がない。使用成績調査における該当症例の検討を行うとともに、妊産婦の使用に関しては、分娩及び新生児に対する影響について可能な限り追跡調査を実施することとしたい。

機構は、本薬が新規作用機序を有する薬剤であり国内外での使用実績が十分でないことを踏まえると、使用実態下における安全性情報の収集は重要であり、使用成績調査を実施し、特定使用成績調査として長期安全性を検討することは妥当と考える。高血圧患者や高齢者、併用薬剤に着目した検討も必要と考えられるが、実施の詳細は引き続き検討する必要がある。QT 延長及び緑内障に関して、申請者は、FDA との協議を踏まえ実施した臨床試験結果から情報収集すると説明しているが、リスクが否定できていない現時点で日本人患者を対象とした調査において検討内容とされていないことは問題であり、QT 延長や TdP に関連する有害事象の発現状況についての情報を収集することが必要と考える。製造販売後の留意事項については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

審査報告（2）において記載する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、OAB に関する本薬の有効性は示されていると判断する。また、認められたベネフィットを踏まえて、安全性が許容できるか否かについて、臨床試験では許容できないほどの明確なリスクは認められていないものの、心血管系へのリスク、眼に対する影響、生殖器への影響等、臨床試験での検討では限界がある種々の毒性所見が非臨床試験で認められていることは軽視できないことから、本薬が投与される患者の安全を確保するための注意喚起、情報提供等の方策が必要である。また、既承認の OAB 治療薬である抗コリン薬と本薬の併用、並びに BPH 患者における α_1 受容体遮断薬と本薬の併用に対する注意喚起の適切性についても検討する必要がある。以上を踏まえ、本薬を適正に使用するための注意喚起の内容及び情報提供、並びに適切な製造販売後の調査の内容等については、専門協議において議論を行うが、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ベタニス錠 25mg、同錠 50mg
〔一 般 名〕	ミラベグロン
〔申 請 者 名〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 6 月 18 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

国内第Ⅱ相試験（CL-045 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CL-048 試験）では、プラセボを対照として本薬の有効性を検討するデザインとして実施し、本薬 50mg の有効性は示されているとの機構の判断、及び検証試験において本薬群のトルテロジン群に対する非劣性までは検証しなかったことについては許容可能であるとの機構の判断、並びに国内長期投与試験（CL-051 試験）において、本薬 50mg は最終評価時期である 52 週時まで概ね一定の改善を維持していたことから、本薬 50mg の長期投与時の有効性は減弱しないとの機構の判断は、専門委員より支持された。（用法・用量については、「(6) 用法・用量について」の項参照）

(2) 安全性について

国内第Ⅱ相試験（CL-045 試験）、国内第Ⅲ相試験（CL-048 試験）及び国内長期投与試験（CL-051 試験）の成績に基づくと、本薬の忍容性は認められており、長期投与により懸念される有害事象も特段認められていないとの機構の判断は専門委員より支持された。一方、新規作用機序を有する本薬の OAB 患者に対する投与経験は限定的と言わざるを得ず、非臨床試験で示唆された複数のリスクについても継続して留意する必要があるとの機構の判断も専門委員より支持され、特に留意が必要と考える以下の問題について議論を行った。

1) 心血管系へのリスクについて

①QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて

本薬の QT 延長リスクに関し、専門委員より、本薬は QOL 改善薬であり致死的な有害事象が発現する可能性に対しては慎重に対応する必要がある、単に注意喚起のみでは不十分との意見が出された。また、本薬を投与する OAB 患者に一律に定期的な心電図検査の実施を義務づけることは、実臨床では困難であり、泌尿器科医に心電図検査の要否を判断させることにも困難が予想されるとの意見も出された。QT/QTc 延長及び催不整脈リスクとして、非臨床試験にて QT 延長に関与する hERG 電流の抑制効果が未変化体、血漿中代謝物で認められていること、QT/QTc 評価試験では QTc が 480msec を超えた被験者、

変化量が 60msec を超えた被験者はなかったが、女性において 200mg 投与で 5.4%に変化量 30msec を超える QTc 延長を認めたこと、国内外の臨床試験においては、本薬投与時に TdP や QT 延長に基づく可能性のある有害事象はみられていないが、対象から QT 延長を生じる薬剤を併用している患者、QT 延長症候群の患者は除外されていること、本薬は β_3 アドレナリン受容体刺激作用があるが、弱いながら心拍数を増加させる程度の β_1 及び β_2 刺激作用があり、潜在性 QT 延長症候群を顕在化させる可能性も否定できないこと等が挙げられ、本薬は QOL 改善薬であることを踏まえ、当該リスクに関するリスク・ベネフィットバランスについて協議した。その結果、QT 延長の素因を持つ患者、QT 延長をきたす薬剤を併用している患者においては極めて慎重に、基礎心疾患を有する患者、低カリウム血症を有する患者では慎重に投与する等の注意喚起が必要との意見が出され、具体的には、①QT 延長症候群の患者、QT 延長をきたすことが知られている薬剤を併用している患者では、投与前及び投与中の定期的な心電図検査により QT 間隔をチェックすることが必要である、②基礎心疾患を有する患者や低カリウム血症患者を慎重投与にすることが必要である、③女性で QT 延長のリスクが高い可能性を情報提供するために、QT/QTc 評価試験の成績を示す必要がある、④製造販売後調査で QT 延長、TdP に関連する有害事象の発現状況についての情報収集が必要である、とのことで専門委員の意見は一致した。さらに、本薬は CYP2D6 阻害作用を有することから、CYP2D6 の基質である抗不整脈薬のフレカイニド酢酸塩やプロパフェノン塩酸塩を併用禁忌とすべきとの機構の判断については、専門委員より、現在不整脈薬物治療に関するガイドラインにおいて他の薬剤の選択肢もあり、リスク・ベネフィットバランスの観点から敢えて注意して併用することはない、両薬剤を継続して使用したい場合には本薬以外の治療薬を選択することで対応可能であるとの意見が出され、機構の判断は専門委員より支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、以下の注意喚起を添付文書に記載するよう申請者に求めた。

- ・ 慎重投与の項に「(1) クラスⅠA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者〔重要な基本的注意の項参照〕」と記載すること。
- ・ 慎重投与の項に「(2) 重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者」〔心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。〕と記載すること。
- ・ 慎重投与の項に「(3) 低カリウム血症のある患者〔心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。〕と記載すること。
- ・ 重要な基本的注意の項に「(1) 本剤投与によりQT延長を生じるおそれのあることから心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心電図検査を実施する等し、心血管系の状態に注意を払うこと。」と記載すること。
- ・ 重要な基本的注意の項に「(2) QT延長又は不整脈の既往歴を有する患者、及びクラスⅠA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬等QT延長を来すことが知られている薬剤を本剤と併用投与する患者等、QT延長を来すリスクが高いと考えられる患者に対しては、定期的に心電図検査を行うこと。」と記載すること。
- ・ QT延長リスクについて、QT/QTc評価試験であるCL-037試験及びCL-077試験の成績を、男女でQT延長リスクの異なる可能性がある点も含め、「薬物動態」の項で具体的に情報提供すること。

申請者は、添付文書に上記の注意喚起を記載する旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

②QT/QTc 延長及び不整脈以外の心血管系の有害事象について

国内臨床試験（CL-045、CL-048、CL-051 試験）では、器質的心疾患を有する患者での本薬の投与経験は少数であり非常に限られていることから、仮に本薬が承認された場合、臨床現場において、狭心症や心不全等の基礎心疾患を有する患者への本薬投与時に、心拍数の上昇に伴い状態が悪化する可能性が否定できないこと、及び本薬は心血管系を含む合併症を有する高齢者にも広く投与される可能性があり、長期間継続投与されることも想定される薬剤であることも考慮すると、重篤な心疾患を有する患者を「禁忌」とすること、カテコールアミン製剤を「併用注意」とすること等、より慎重な対応が必要と判断した機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、以下の注意喚起及びカテコールアミン製剤を併用注意とするよう申請者に求めた。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

（2）重篤な心疾患を有する患者〔心拍数増加等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〕

申請者は、上記の注意喚起及びカテコールアミン製剤を「併用注意」とすると回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

3) 前立腺肥大症患者への投与について

尿流動態試験の結果を踏まえると、本薬の前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患患者への投与を一律に制限すべきとするまでの情報は現時点で得られていないと考えるが、OAB 患者を対象とした国内臨床試験では下部尿路閉塞疾患患者は除外基準に設定されていた等、投与経験が限られていることも考慮すると、これらの患者における安全性情報は引き続き注視する必要があるとの機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、添付文書において下部尿路閉塞を合併している患者に対する注意喚起をするよう申請者に求めたところ、申請者は、重要な基本的注意の項において、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療を優先させる旨記載すると回答したことから、機構は、申請者の回答を了承した。

また、専門委員より、前立腺肥大症治療薬である 5 α 還元酵素阻害薬が本邦においても使用されているが、本薬は生殖器への影響が否定されておらず、両薬の併用により生殖器への影響が懸念されるとの意見が出された。機構は、5 α 還元酵素阻害薬と本薬が臨床現場で併用される可能性があることを踏まえ、両薬併用時の注意喚起を検討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。前立腺肥大症治療薬である 5 α 還元酵素阻害薬と本薬を併用した試験は実施していないため、両薬剤併用時の安全性、有効性及び薬物相互作用は明確ではない。しかしながら、動物試験において本薬の投与により精囊及び前立腺の委縮が認められており、本薬が生殖器系に影響を及ぼす可能性は否定できず、また、5 α 還元酵素阻害薬については、その主作用とともに生殖器系への影響（男子胎児の生殖器等の正常発育を阻害する可能性）、勃起機能不全及び乳房障害といった副作用が認められている。よって、両薬剤を併用した際には、生殖器系への作用が増大する可能性が考えられる。したがって、添付文書（案）使用上の注意「2. 重要な基本的注意」の項にて、5 α 還元酵素阻害薬との併用について、「現時点では、ステロイド合成・代謝系への作用を有する 5 α 還元酵素阻害薬と併用した際の安全性及び臨床効果が確認されていないため併用は避けることが望ましい。」との注意喚起を行うこととする。なお、前立腺肥大症治療薬に限らず 5 α 還元酵素阻害作用を有する薬剤と本薬の併用についても、同様の注意喚起が必要と考える。また、前立腺肥大症治療を目的とした 5 α 還元酵素阻害薬

と本薬が臨床現場で併用される可能性が推測されることから、製造販売後調査において本薬と5 α 還元酵素阻害薬の併用実態を把握するとともに、併用時の安全性を情報収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

4) 眼に対する影響について

本邦での申請後、海外長期投与試験（CL-049 試験）において緑内障の発症が認められたことから、海外規制当局の指示により、本薬投与による眼圧への影響を評価する臨床試験が海外で実施されており、本薬を長期間投与した際の眼圧の変化に関する情報については十分得られていない現時点において、ヒトにおいて眼圧を上昇させる作用がないとの申請者の判断は妥当ではないとの機構の判断について、専門委員より、少なくとも米国で実施中の追加臨床試験の結果が明らかになるまでは注意喚起が必要との意見、アドレナリン受容体に作用する薬剤として本薬の臨床開発を行うにあたり十分な眼科学的検討がなされるべきであったとの意見、非臨床試験においても眼への移行が示されており、眼への蓄積性のデータや種差のデータはないとの意見が出された一方、どのタイミングで眼科受診を行うべきかを実臨床で判断するのは困難であるとの意見、定期的な眼科検診を義務付ける必要まではないとの意見も出された。緑内障患者では、定期的に眼科検査を実施しており、少なくとも緑内障患者に本薬を投与する場合は、定期的な眼科検査を義務付けることは可能と考えられることから、緑内障患者に対して定期的な眼科的診察を行う旨注意喚起する必要があるとのことで、専門委員の意見は一致した。さらに製造販売後調査を 10,000 例規模で行う計画になっているため、緑内障患者もある程度対象に含まれると想定されることから、本薬が処方される診療科で収集できる範囲の情報を引き続き収集する必要があるとの意見が出された。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、添付文書において以下の注意喚起をするよう申請者に求めた。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(6) 緑内障の患者〔眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
(5) 緑内障患者に本剤を投与する場合には、定期的な眼科的診察を行うこと。

申請者は、上記の注意喚起を行うと回答し、機構は申請者の回答を了承した。

5) 腫瘍の発現状況について

現在までに得られている結果からは悪性腫瘍の発現率に及ぼす本薬の影響は明確でないものの、現時点では 52 週までの投与経験しかないことも考えると、さらなる長期投与による悪性腫瘍に関するリスクは不明であり、製造販売後も引き続き国内外の研究報告等の関連情報を中心に情報収集する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、腫瘍血管に対する本薬の作用についても確認すべきとの意見が出されたことから、機構は、申請者に本薬の腫瘍血管に対する作用を説明するとともに、製造販売後も引き続き国内外の研究報告等の関連情報を中心に情報収集するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでに、非臨床試験において本薬の腫瘍血管に対する作用について検討したことはなく、また、文献調査においても、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の腫瘍血管に及ぼす影響について検討された報告はない。ノルエピネフリンやエピネフリンなどのカテコラミン類は、 β_1

及び β_2 アドレナリン受容体を介して血管透過性因子（VPF）や血管内皮増殖因子（VEGF）のような血管新生を誘発する因子の生合成を亢進することで、幾つかの異なるタイプの悪性腫瘍の増殖を促進することが報告されているが、この機序における β_3 アドレナリン受容体の役割は不明である。悪性腫瘍に関するリスクについて、製造販売後調査として、長期使用に関する特定使用成績調査にて最長2年間の観察期間を設定し、臨床試験結果より長期間の観察データを入手予定である。また、国内外の研究報告等の関連情報を今後も引き続き収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 非臨床試験成績から考えられる本薬のリスクについて

1) 生殖器等への影響について

本薬の生殖器に及ぼす影響は、生活の質（Quality of life、以下、「QOL」）の改善を主な目的とした薬剤の投与継続により起こり得るリスクとしては重大であり、本薬の臨床使用にあたっては、「警告」あるいは「重要な基本的注意」において、非臨床試験で見られた上記所見を記載するとともに、生殖期年齢の患者への投与は避けるべき旨、明確に記載することが必要とした機構の判断について、専門委員より、生殖器への影響について申請者は、一般状態の悪化や体重減少による二次的な変化で毒性学的意義が低いとする一方で、①なぜ一般状態の悪化や体重減少が発生するのか、②なぜ生殖器への影響は一般状態の悪化や体重減少による二次的な変化と判断できるのか、③二次的な変化であった場合、なぜ毒性学的意義が低いと判断できるのか等について回答しておらず、発生メカニズムが未だ不明であるとの意見、生殖器が委縮していること等から、ステロイド合成・代謝系への影響が疑われるにもかかわらず、それを払拭するための検討を行っていないため、本薬がステロイド合成・代謝系への影響を有することは否定できないとの意見、ステロイド合成・代謝に影響する可能性が否定できないことは、重篤な発生毒性の可能性があることとなり、QOL改善を目的として長期投与される薬剤としてリスクが高いとの意見、OABの対象は中年層以上が中心であり生殖期年齢の患者への投与は避けるべきとの注意喚起は臨床使用上も許容できるとの意見があり、リスク・ベネフィットの対比を考えると生殖期年齢男女への投与は避けるのが妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

機構は、申請者に「警告」の項において、非臨床試験で見られた生殖器に関する所見を記載するとともに、生殖期年齢の患者への投与は避けるべき旨、以下のように明確に記載するよう申請者に求めた。

【警告】

生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること〔動物実験（ラット）で、精囊、前立腺及び子宮の重量低値あるいは萎縮等の生殖器系への影響が認められ、高用量では発情休止期の延長、黄体数の減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められている〕

申請者は、上記の注意喚起を行うと回答し、機構は申請者の回答を了承した。

2) 胎児及び出生児への影響について

本薬の胎児の体重低値、骨化遅延等の発育遅延は看過できず、本薬はOAB症状を抑えるというQOLの改善を目的とした薬剤であることを考慮すると、母親にもたらすベネフィットに比べ、胎児に大きなリスクをもたらす可能性が十分想定されること等から妊婦に対しては禁忌とすることが妥当であるとの機構の判断について、専門委員より、ラット及びウサギで誘発された異常が本薬の薬理作用である β アドレナリン受容体刺激作用の延長線にあることが重要であり、ウサギで催奇形性を有することは明らか

であるため、現時点では妊婦を禁忌とする機構の方針を支持するとの意見、ウサギにおける胎児毒性の一部を本薬の代謝物である M5 の生成量の種差によると申請者は説明しているが、推測の域を出ておらず、胎児の体重低値、骨化遅延等は回復性があるとの説明は種差が精査できていないため妥当ではなく、機構の判断どおり妊婦を禁忌とすることは適切であるとの意見が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、妊婦への投与を禁忌とし、胚・胎児発生に関する試験の所見を具体的に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように記載すると回答した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

（3）妊婦及び妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【使用上の注意】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦等：

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〔動物実験（ラット、ウサギ）で、胎児において着床後死亡率の増加、体重低値、肩甲骨等の屈曲及び波状肋骨の増加、骨化遅延（胸骨分節、中手骨、中節骨等の骨化数低値）、大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損が認められている。〕

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

3) 本薬の乳汁中分泌について

妊娠ラットに本薬を投与した試験において、出生児で4日生存率の低値及び体重増加抑制が認められており、ラットの別の非臨床試験において、本薬由来の放射能が乳汁中に母動物の血漿中放射能濃度以上の濃度で移行すること等から、ラット出生児の毒性発現に乳汁中へ分泌された本薬由来成分が関与している可能性も否定できないことも考慮すると、授乳婦にはできる限り他の治療の選択肢を考慮することが適切であるとの機構の判断は専門委員より支持され、QOLの改善を目的とし、長期間投与されることが想定される薬剤としてはリスクが高く、授乳婦も妊婦と同様に禁忌とすべきとの意見が出され、最終的に授乳婦に対しては禁忌と設定する必要があるとの意見で一致した。

機構は、以上の専門協議の議論を踏まえ申請者に、添付文書において授乳婦は「禁忌」とし、授乳により乳児に起こりうるリスクを具体的に記載するよう求めたところ、以下のように記載すると申請者は回答した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

（4）授乳婦〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている〔（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕

【使用上の注意】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（2）授乳婦：

授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。〕

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

（4）臨床的位置付けについて

本薬は OAB 治療の新たな治療選択肢となり得るものの、抗コリン薬に優先して OAB 治療の第一選択薬として投与すべき位置付けの薬剤ではないとの機構の判断について、専門委員より、本薬が直ちに OAB 治療の第一選択薬になるとは考えられないとの意見、現在は抗コリン薬が第一選択薬であり、実臨床では抗コリン薬をまず投与し、効果不十分あるいは安全性に問題がある場合に本薬への変更が検討されることになると推測するとの意見、本薬は現段階では安全性の面からも第二選択薬とすべきであるとの意見等が出され、最終的に、本薬を第二選択薬として抗コリン薬の効果不十分例に限定して投与するよう一律に制限するまでの必要性はないが、本薬は新規作用機序の薬剤であり種々の潜在的なリスクを有する薬剤であることから、患者の状態も踏まえ慎重に投与すべきとの意見で一致した。

（5）効能・効果について

本薬の効能・効果は申請時効能・効果と同様に「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び※切迫性尿失禁」と設定することは妥当との機構の判断は、専門委員より支持された。

（6）用法・用量について

1) 用法・用量について

「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」を用法・用量に設定することは妥当との機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者への投与について

腎機能障害患者における薬物動態試験（CL-038 試験）及び肝機能障害患者における薬物動態試験（CL-039 試験）成績を踏まえ、中等度の肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者への開始用量は通常用量である 50mg の半量である 25mg とした上で、当該患者には必ずしも増量を前提とするのではなく、慎重に投与する旨注意喚起することが妥当との機構の判断は、専門委員より支持された。また、製造販売後において当該患者の情報を適切に収集し、必要に応じて対応を行うべきとの機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者に対する用法・用量に関連する使用上の注意を適切に記載するよう申請者に求めたところ、申請者は、以下のように記載すると回答した。

【用法・用量】

＜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スコア7～9）への投与は1日1回25mgから開始する。〔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（eGFR 15～29mL/min/1.73m²）への投与は1日1回25mgから開始する。

〔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）〕

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

3) 抗コリン薬との併用について

本薬あるいは既存の OAB 治療薬である抗コリン薬で効果不十分な患者において、本薬と作用機序の異なる抗コリン薬が併用される可能性は開発時から想定できたにもかかわらず、開発時において抗コリン薬との併用時の有効性及び安全性の検討を行っておらず、抗コリン薬と本薬が臨床現場で安易に併用されることは望ましくないことから、本薬と抗コリン薬の併用は避けるべきである旨、明確に注意喚起を行うことが妥当との機構の判断について、専門委員より、本薬と抗コリン薬との併用についてのデータ収集を申請者に求めるべきとの意見、本来であれば申請者は併用投与の有効性及び安全性について申請前に検討すべであったとの意見、現時点においては併用を避けるべき注意喚起について申請者が責務を負うべきであるが、将来的に難治症例に対しては、本薬と抗コリン薬との併用療法が検討されるべきであるとの意見等の意見が出され、最終的に本薬と抗コリン薬とを併用したときの有効性及び安全性を確認する製造販売後臨床試験の実施を申請者に求めるべきであり、必要な情報を迅速に臨床現場に提供すべきとの意見で一致した。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、日本人 OAB 患者を対象に本薬と抗コリン薬を併用投与した時の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施すべきであると考え。製造販売後臨床試験において対照薬とする抗コリン薬については、本薬との薬物相互作用が起こる可能性のある CYP2D6 の基質となる薬剤や、QT 延長リスクを有する薬剤もあることから、試験の立案時には留意すべき点があると考え。

機構は、日本人 OAB 患者を対象として抗コリン薬と本薬との併用時の有効性及び安全性を確認するために、適切なデザインで製造販売後臨床試験を実施するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。本薬あるいは抗コリン薬で効果不十分な患者において、作用機序の異なる本薬と抗コリン薬が併用して投与される可能性が考えられる。したがって、承認後速やかに、日本人 OAB 患者を対象に本薬と抗コリン薬を併用投与した時の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施する。なお、有効性及び安全性を適切に評価するために、デザインの適格性について十分に検討した上で、機構の助言も得る予定である。また、抗コリン薬の中には、本薬との薬物相互作用が起こる可能性のある CYP2D6 の基質や QT 延長のリスクを有する薬剤があることから、製造販売後臨床試験を計画する際には、本薬と併用した際の薬物相互作用や QT 延長のリスクを事前に検討し、併用可能と考えられる抗コリン薬との併用時の有効性及び安全性を評価する製造販売後臨床試験を実施する。

機構は、現時点において製造販売後臨床試験を実施するとの申請者の回答を了承するが、製造販売後臨床試験計画の詳細については今後検討する。

4) 前立腺肥大症患者における α_1 受容体遮断薬との併用について

本薬と α_1 受容体遮断薬との併用について、一律に制限する必要性は低いものの、本薬と α_1 受容体遮断薬併用時の使用経験は限られていることから、今後も引き続き併用時の安全性に注視する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、製造販売後調査において両薬剤の併用実態を把握すると共に、併用時の安全性を情報収集し、得られた情報に基づき必要であれば注意喚起を行う等の対応をとるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査の計画案（骨子）にて使用成績調査の重点調査項目として設定している通り、本薬と α_1 受容体遮断薬の併用の実態を把握するとともに、併用時の安全性及び有効性の検討を行い、必要に応じて使用上の注意を改訂する等の措置を講じる。

機構は、申請者の回答を了承した。

(7) 薬物相互作用について（本薬の CYP2D6 阻害作用を介した相互作用について）

本薬と CYP2D6 の基質となる薬剤との併用時の注意喚起について、フレカイニド酢酸塩とプロパフェノン塩酸塩を禁忌にすべきとの機構の判断は専門委員より支持された（「(2) 安全性について、1) 心血管系へのリスクについて」の項参照）。また、実際に血中濃度の上昇が認められている薬剤についてはその旨明確にすべきとの意見、CYP2D6 の基質にはどのような薬剤があるか情報提供を行う必要があるとの意見も出された。

機構は、CYP2D6 の基質となる抗不整脈薬（フレカイニド酢酸塩及びプロパフェノン塩酸塩）は「併用禁忌」とすることを申請者に求め、相互作用の項の記載も適切に整備するよう求めたところ、申請者より、添付文書（案）において、フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者を禁忌とし、両薬剤を「併用禁忌」の項にも記載する旨回答されたことから、機構は、申請者の回答を了承した。

(8) 製造販売後について

機構は、本薬が新規作用機序を有する薬剤であり国内外での使用実績が十分でないことを踏まえると、使用実態下における安全性情報の収集は重要であり、使用成績調査を実施し、特定使用成績調査として長期安全性を検討することは妥当と考える。高血圧患者や高齢者、併用薬剤に着目した検討も必要と考えられ、実施の詳細は引き続き検討する必要があると考える。QT 延長及び緑内障に関して、申請者は、米国医薬食品庁（Food and Drug Administration、FDA）との協議を踏まえ実施した海外臨床試験結果から情報収集すると説明しているが、リスクが否定できていない現時点で日本人患者を対象とした調査において検討内容とされていないことは問題であると考ええる。よって、本製造販売後調査においても QT 延長及び緑内障に関する調査項目を設け、製造販売後も引き続き情報収集をすべきであると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、申請者に製造販売後調査の実施計画を以下の点を含め検討するよう求めた。

- ・ QT延長やTdPに関連する有害事象の発現状況についての情報を収集するとともに、QT延長を来すリスクが高いと考えられる患者に対し実施する心電図検査の結果を収集すること。
- ・ 緑内障の発現状況や、本薬を投与した緑内障患者に対する眼科的診察結果の情報を収集すること。なお、本調査にあたっては、当該症例を一定数登録するよう計画した上、患者手帳を作成する等の工夫をして円滑な情報収集が可能となるような方策を実施すること。
- ・ 本薬と α_1 受容体遮断薬併用時の使用経験は限られていることから、製造販売後調査において両薬剤の併用実態を把握すると共に、併用時の安全性を情報収集すること。得られた情報に基づき、必要であれば注意喚起を行う等の対応をとる方策を実施すること。
- ・ 現在までに得られている臨床試験結果からは本薬投与が悪性腫瘍の発現率に及ぼす影響は明確で

ないものの、現時点では52週までの投与経験しかないことも考えると、さらなる長期投与による悪性腫瘍に関するリスクは不明であることから、製造販売後も引き続き国内外の研究報告等の関連情報を収集すること。

申請者は、上記の点について適切に対応する旨回答し、さらに、使用成績調査として、前立腺肥大患者で併用の可能性がある5 α 還元酵素阻害剤の併用実態を把握するとともに、併用時の安全性を検討すること、 β_3 刺激作用が糖代謝に影響を及ぼす可能性が否定できないことから、合併症及び併用薬剤から糖尿病合併患者を抽出し、患者背景別に安全性及び有効性を検討することを回答した。また、使用実態下における副作用の発生状況、並びに安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因を把握することを目的とした使用成績調査として、以下の重点調査項目及び長期投与に関する特定使用成績調査を設定した、目標症例数10,000例、観察期間12週、調査期間を3年間とする製造販売後調査計画の骨子案が提出された。

<重点調査項目>

- ・ 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
- ・ 他剤（ α_1 受容体遮断薬、抗コリン薬、5 α 還元酵素阻害剤、強力なCYP3A4阻害作用を有する薬剤、CYP3A4誘導作用を有する薬剤、主にCYP2D6で代謝される薬剤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
- ・ 心血管系有害事象の発現状況

また、本薬あるいは抗コリン薬で効果不十分な患者において、作用機序の異なる本薬と抗コリン薬が併用して投与される可能性が考えられることから、日本人 OAB 患者を対象に本薬と抗コリン薬を併用投与した時の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施する。なお、製造販売後臨床試験において併用する抗コリン薬については、本薬と併用した際の薬物相互作用や QT 延長のリスクを事前に検討し、併用可能と考えられる薬剤を選択する。（「（6）用法・用量について、3）抗コリン薬との併用について」の項参照）

機構は、申請者より回答された製造販売後調査計画は、概ね妥当なものと考えられることから、申請者の回答を了承する。また、本薬の安全性情報及び製造販売後における適正使用上の情報の伝達も重要と考えることから、製造販売後調査計画及び製造販売後臨床試験計画、並びに製造販売後のリスク管理の詳細については今後検討する。

（9）原薬の製造工程 Step3 における再処理について

GMP 適合性調査を実施した結果、原薬の製造工程 Step3 における [] の再処理（[]、[]及び[]）のプロセスバリデーションが実施されていないため、機構は当該再処理を製造方法から削除することを求めたところ、申請者から当該再処理を削除する旨回答されたことから、機構は申請者の回答を了承した。

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を実施した。その結果、

提出された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。

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 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
19	32	並びに尿量及び排尿回数の減少作用	、平均一回排尿量の増加作用及び排尿回数の減少作用
21	2	ヒトの β_1 及び β_2 アドレナリン受容体やムスカリン M_2 受容体に対して刺激作用を示し、	ヒトの β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対して刺激作用を、ムスカリン M_2 受容体に対して親和性を示し、
23	11	単回経口したとき	単回経口投与したとき
23	29	放射能が検出された（ $n=2$ /時点）。	放射能が検出された（ $n=1$ /時点）。
23	32	妊娠 14 日目（器官形成期）のラット（ $n=3$ ）	妊娠 14 日目（器官形成期）のラット（ $n=3$ /時点）
25	9	次いで M16 が高値であり本薬の未変化体の約 3～4 倍であった。	次いで M16 が高値であり本薬の未変化体の約 2～4 倍であった。
43	8	インキュベート	インキュベート
43	18	15～30 分間	15～60 分間
61	表中	CL-046 第Ⅱ相試験	CL-046 第Ⅲ相試験
73	24	動悸（各 3 例）であった。	動悸（3 例）であった。
79	15	因果関係が <u>possible</u> と判断されたものは、	因果関係が <u>possible</u> 又は <u>probable</u> と判断されたものは、
81	23	自殺	自殺既遂
83	9	治験医担当医師	治験担当医師
87	1	示されている	示されている
88	40	投与量、曝露量とも臨床最高用量を下回り、	投与量、曝露量とも臨床推奨用量を下回り、
89	1	心電図への影響や死亡も認められている。	心電図への影響が認められている。
98	13	治療期の最終来院日（基準日：84 日）	治療期の第 12 週の有効性評価時期（基準日：84 日）

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも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、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。