

審議結果報告書

平成 24 年 11 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トビエース錠4 mg、同錠8 mg

[一 般 名] フェソテロジンフマル酸塩

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成24年3月15日

[審 議 結 果]

平成 24 年 10 月 26 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、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

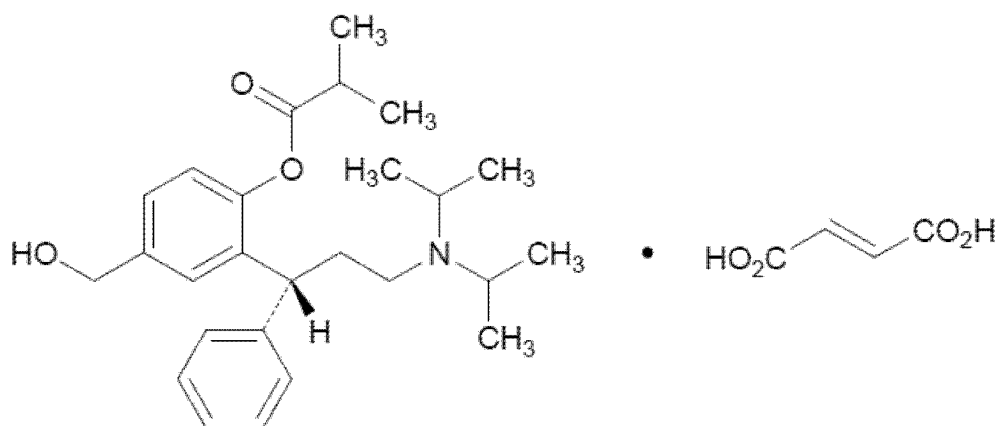
平成 24 年 10 月 9 日

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] トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg
[一 般 名] フェソテロジンフマル酸塩
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 15 日
[剤形・含量] 1 錠中にフェソテロジンフマル酸塩を 4 mg 又は 8 mg 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 (I) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式 : C₂₆H₃₇NO₃ · C₄H₄O₄

分子量 : 527.65

化学名 : (日本名) 2-メチルプロパン酸 2-{(1R)-3-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]-1-フェニルプロピル}-4-(ヒドロキシメチル)フェニルエステル 一フマル酸塩

(英 名) 2-{(1R)-3-[Bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl}-4-(hydroxymethyl)phenyl 2-methylpropanoate monofumarate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 10 月 9 日

[販 売 名] トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg
[一 般 名] フェソテロジンフマル酸塩
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 15 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg（以下、「本剤」）の過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、長期投与時の安全性及び有効性、増量又は減量時の安全性及び有効性等の情報を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、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

審査報告 (1)

平成 24 年 9 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg
[一 般 名]	フェソテロジンフマル酸塩
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 15 日
[剤形・含量]	1 錠中にフェソテロジンフマル酸塩を 4 mg 又は 8 mg 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、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じて増量可能とするが、1 日最高用量は 8 mg 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

フェソテロジンフマル酸塩（以下、「本薬」）は、ドイツの Schwarz Pharma 社により開発された 3,3-diphenylpropilamine の誘導体である。本薬は、経口投与後、非特異的エステラーゼによって速やかに活性本体であるトルテロジン 5-ヒドロキシメチル体（以下、「5-HMT」）に加水分解され、膀胱平滑筋や膀胱知覚神経の神経終末に存在するムスカリン受容体に結合して、膀胱収縮、排尿反射の亢進を抑制し、OAB 症状に対して有効性を示すと考えられる。

5-HMT は、本邦で既に承認されている過活動膀胱（以下、「OAB」）治療薬である酒石酸トルテロジン（以下、「トルテロジン」）の活性代謝物と同一であり、5-HMT とトルテロジンは同程度の抗ムスカリン作用を有する。トルテロジン 4 mg 投与時のトルテロジン未変化体と 5-HMT の和（血中存在比は概ね 1 : 1）としての曝露量と本薬 4 mg 投与時の 5-HMT の曝露量は同程度である。

国内外において、トルテロジンは、増量時の安全性に対する懸念から通常用法・用量の 1 日 4 mg の投与のみが承認されており、1 日 4 mg で効果不十分な場合に増量する選択肢がないため、より安全性が高いと考えられた本薬について、通常用法・用量で効果が不十分な場合に高用量への増量が可能な薬剤を臨床現場に提供することを目指して開発が始められた。

海外では、2000 年より Schwarz Pharma 社により本薬の開発が進められ、2007 年に欧州で、2008 年に米国で承認されて以降、2012 年 8 月末現在、43 カ国で承認されている。

国内では、2005 年よりシュワルツ・ファーマ・ジャパン株式会社（現ユーシービー・ジャパン株式会社）により本薬の開発が開始され、その後ファイザー株式会社により本薬の OAB 患者を対象とした臨床開発が進められた。今般、国内及び海外臨床試験成績に基づき、OAB に対する効能・効果を取得する製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、pH、解離定数、分配係数、結晶多形、旋光度について明らかにされている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（ ^1H -、 ^{13}C -NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、[REDACTED]を出発物質として合成される。

合成工程（Step [REDACTED] Step [REDACTED]及び Step [REDACTED] が重要工程とされ、Step [REDACTED]に工程管理項目及び管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、溶解性）、確認試験（IR）、純度試験（重金属（重金属試験法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分（カールフィッシャー法）、強熱残分（強熱残分試験法）、[REDACTED] [REDACTED]、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール A 法 ^a 、3 ロット 実生産スケール B 法 ^b 、3 ロット	2～8℃	—	[REDACTED]ポリエチレン袋 [REDACTED] [REDACTED]ポリエチレンドラム	36 ヶ月 (A 法 ^a) 36 ヶ月 (B 法 ^b)
加速試験	パイロットスケール A 法 ^a 、3 ロット 実生産スケール B 法 ^b 、3 ロット	25℃	60%RH		6 ヶ月 (A 法 ^a) 6 ヶ月 (B 法 ^b)

a：旧合成法（Step [REDACTED]において [REDACTED]を使用）

b：実生産合成法（Step [REDACTED]において [REDACTED]を使用）

原薬のリテスト期間は、[REDACTED]の [REDACTED]ポリエチレン袋に入れ、[REDACTED]ポリエチレンドラムで [REDACTED]とともに 2～8℃で保存するとき、36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中にフェソテロジンフマル酸塩として、4 mg 及び 8 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、キシリトール、XXXXXXXXXX のXXXX のヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、タルクからなる素錠部と、コーティング剤 XXXXXXXXXX (4 mg 錠)、XXXXXXXXXX (8 mg 錠) からなるコーティング部で構成される。製剤は、XXXXXXXXXX を基剤とするXXXX のXXXXXXXXXX 徐放性製剤であり、コーティング部は徐放性の機能を持たない。

2) 製造方法

製剤は、解砕、混合、XXXX 造粒、XXXX 乾燥、整粒、XXXX、XXXX XXXXXX、混合、最終整粒、最終混合、打錠、フィルムコーティング及び包装からなる工程により製造される。

XXXX 工程及びXXXX 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC-UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分（カールフィッシャー法）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（パドル法）、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の期間中、製剤は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	試験ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール A 法製剤 ^a 、B 法製剤 ^b 各 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 ^c	36 ヶ月 (A 法製剤 ^a) 12 ヶ月 (B 法製剤 ^b)
中間的試験	実生産スケール A 法製剤 ^a 、3 ロット	30℃	65%RH		36 ヶ月 (A 法製剤 ^a)
加速試験	実生産スケール A 法製剤 ^a 、B 法製剤 ^b 各 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月 (A 法製剤 ^a) 6 ヶ月 (B 法製剤 ^b)

a：A 法原薬を用いて製造された製剤

b：B 法原薬を用いて製造された製剤（市販予定製剤）

c：XXXXXXXXXX アルミ箔/塩化ビニルフィルム及びアルミ箔

製剤の有効期間は、PTP 包装で室温保存するとき 24 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

申請者は、市販予定製剤である B 法原薬（StepXXXX）においてXXXXXXXXXXを使用する実生産合成法で製造された原薬）を用いて製造された B 法製剤ではなく A 法原薬（StepXXXX）においてXXXXXXXXXXを使用する旧合成法で製造された原薬）を用いて製造された A 法製剤の安定性試験の結果を基に有効期間を設定していることから、機構は、A 法製剤の安定性試験の結果から市販予定製剤である B 法製剤の安定性を評価することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A 法製剤及び B 法製剤の加速条件、及び現在までに得られている B 法製剤の長期保存試験の結果から類推した、分解生成物の増加速度や本薬の含量の減少速度を比較した結果、両製剤におけるこれらの速度に大きな差は認められていないことから A 法製剤の安定性試験の結果から市販予定製剤である B 法製剤の安定性を評価することは可能と考える。

機構は、加速試験及び長期保存試験の結果から A 法製剤及び B 法製剤における分解生成物の増加速度及び本薬の含量の減少速度に大きな差が認められていないこと、また、申請資料より A 法及び B 法により製造した両原薬の品質の同等性は示されていることを踏まえ、A 法製剤の安定性試験の結果から市販予定製剤である B 法製剤の安定性を評価することは妥当と判断した。

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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) ムスカリン受容体に対する親和性及び選択性

①5-HMTのムスカリン受容体に対する親和性（添付資料4.2.1.1.1）

ヒトムスカリン受容体（M₁、M₂、M₃、M₄及びM₅）を発現させたCHO細胞を用い、競合結合法によって本薬の*in vivo*での一次代謝産物である5-HMT（0.1 nM～3 μM）、本薬（0.1 nM～100 μM）、本薬の二次代謝産物である5-HMTのカルボキシ体（0.1 nM～3 μM）、カルボキシ-N-脱イソプロピル体（1 μM）及びN-脱イソプロピル体（0.1 nM～3 μM）並びにトルテロジン（陽性対照、0.1 nM～3 μM）のムスカリン受容体各サブタイプへの結合親和性を検討した。M₁、M₂及びM₃～M₅受容体サブタイプに対するリガンドとして、それぞれムスカリン受容体アンタゴニストであるピレンゼピン（2 nM）、AF-DX 384（2 nM）及び4-DAMP（0.2 nM）の³H-標識体を用いた。各化合物の阻害定数（以下、「K_i値」）は表3のとおりであった。

表3 本薬、本薬の一次代謝産物（5-HMT）、二次代謝産物及びトルテロジンの
各ムスカリン受容体サブタイプに対する親和性

ムスカリン 受容体 サブタイプ	K _i 値（nM）					
	5-HMT	本薬	カルボキシ体	カルボキシ-N-脱 イソプロピル体	N-脱イソ プロピル体	トルテロジン
M ₁	1.8	624	105	nd	40	3.0
M ₂	1.7	562	97	nd	124	6.4
M ₃	6.3	nd	489	nd	338	12
M ₄	1.0	177	94	nd	35	1.9
M ₅	5.2	nd	306	nd	96	4.6

nd：1 μMでのリガンド結合阻害作用が50%未満であったため、K_i値は求めず。

②各種受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性（添付資料4.2.1.1.5～4.2.1.1.8）

ムスカリン受容体を含む 40 種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合試験において、5-HMT、本薬及びトルテロジンの結合親和性を評価した。ムスカリン M₁、M₂、M₃、M₄及びM₅受容体以外の 35 種類の受容体（ドパミン、セロトニン、アドレナリン、神経ペプチド、シグマ受容体等）及びイオンチ

ヤネル（ナトリウム、カルシウム、クロライドチャネル等）に対し、1 μM の 5-HMT 及び本薬は、50% 以上のリガンド結合阻害作用を示さなかった。トルテロジンは、ムスカリン受容体に加えて、シグマ受容体に対する親和性を示した。

③組織中ムスカリン受容体への親和性（添付資料 4.3.2（参考資料））

膀胱、耳下腺、心臓及び大脳皮質におけるムスカリン受容体に対する 5-HMT 及びトルテロジンの結合親和性をモルモットの各組織ホモジネートを用いて検討した。各組織における K_i 値及び Hill 係数（以下、「 n_H 」）は表 4 のとおりであった。

表 4 モルモット膀胱、耳下腺、心臓及び大脳皮質におけるムスカリン受容体に対する 5-HMT 及びトルテロジンの結合親和性

組織	5-HMT		トルテロジン	
	K_i 値 (nM)	n_H	K_i 値 (nM)	n_H
膀胱	2.9 $\pm$ 0.3	0.98 $\pm$ 0.07	2.7 $\pm$ 0.2	1.02 $\pm$ 0.03
耳下腺	5.2 $\pm$ 0.3	1.06 $\pm$ 0.07	4.8 $\pm$ 0.3	1.04 $\pm$ 0.03
心臓	1.1 $\pm$ 0.1	1.04 $\pm$ 0.04	1.6 $\pm$ 0.04	1.04 $\pm$ 0.06
大脳皮質	0.60 $\pm$ 0.04	0.93 $\pm$ 0.04	0.75 $\pm$ 0.01	1.05 $\pm$ 0.03

値は平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=5~8)

2) ムスカリン受容体拮抗作用（添付資料 4.2.1.1.9）

ヒトムスカリン受容体 (M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 及び M_5) を発現させた CHO 細胞を用い、レポーター遺伝子試験法によって 5-HMT (0.1 pM~10 μM)、本薬 (0.1 pM~10 μM)、5-HMT のカルボキシ体 (1 pM~10 μM) 及びトルテロジン（陽性対照、0.1 pM~10 μM) のヒトムスカリン受容体に対する拮抗作用を検討した。50%阻害濃度（以下、「 IC_{50} 値」）は表 5 のとおりであった。

表 5 5-HMT、本薬、5-HMT のカルボキシ体及びトルテロジンの各ムスカリン受容体サブタイプに対する拮抗作用

ムスカリン受容体サブタイプ	IC_{50} 値 (nM)			
	5-HMT	本薬	5-HMT のカルボキシ体	トルテロジン
M_1	7.6	144.3	302.9	12.0
M_2	3.8	59.3	115.3	8.6
M_3	15.1	147.1	1,175	20.2
M_4	35.8	269.8	2,010	36.7
M_5	34.9	391.3	2,295	48.0

3) 膀胱収縮に対する作用

①In vitro 試験

i) カルバコール誘発膀胱収縮に対する作用

ア) ラット膀胱組織を用いた検討（添付資料 4.2.1.1.10、4.3.3（参考資料））

雌性 Sprague-Dawley（以下、「SD」）ラットから摘出した膀胱切片におけるカルバコール (10 nM~1 mM) 刺激収縮に対する、5-HMT (0.003~1 μM)、本薬 (0.01~1 μM)、アトロピン (0.003~1 μM)、トルテロジン (0.01~1 μM) 及びオキシブチニン (0.01~1 μM) の作用を検討した。 pA_2 値（濃度反応曲線を右側に 2 倍シフトさせる拮抗薬のモル濃度の負の常用対数値）は、5-HMT で 8.8、トルテロジン

で 8.6、本薬で 8.7、アトロピンで 9.0、オキシブチニンで 8.4 であった。

雄性 SD ラットから摘出した膀胱切片におけるカルバコール (0.03~1.0 μM) 刺激収縮に対する作用の検討において、5-HMT、トルテロジン、アトロピン及びオキシブチニンの pK_B 値 (結合定数 K_B の負の常用対数) はそれぞれ 9.0、8.7、9.1 及び 8.0 であった。

イ) ヒト膀胱組織を用いた検討 (添付資料 4.3.4 (参考資料))

ヒト膀胱組織におけるカルバコール (1 nM~10 mM)、塩化カリウム (80 mM) 及び塩化カルシウム (5 mM) 刺激収縮に対する 5-HMT (0.001~1 μM)、トルテロジン (0.001~1 μM)、オキシブチニン (0.01~10 μM) 及びアトロピン (0.001~1 μM) 又はプロピペリン (0.01~10 μM) の作用を検討した。カルバコール刺激収縮に対する 5-HMT、トルテロジン、オキシブチニン及びアトロピンの pA_2 値はそれぞれ 9.04、9.04、8.63 及び 9.06 であった。塩化カルシウム及び塩化カリウム刺激収縮に対しては、トルテロジン及び 5-HMT は収縮を抑制せず、オキシブチニン及びプロピペリンは濃度依存的に収縮を抑制した。

ii) 電場刺激誘発膀胱収縮に対する作用

ア) ラット膀胱組織を用いた検討 (添付資料 4.2.1.1.10)

雌性 SD ラットから摘出した膀胱切片における電場刺激収縮に対する 5-HMT、本薬、アトロピン、トルテロジン及びオキシブチニン (いずれも 1~1,000 nM の薬物を累積的に添加) の拮抗作用を検討した。5-HMT は、電場刺激 (最大収縮に対して 80% の反応を惹起する周波数) で誘発したラット膀胱切片の収縮を濃度依存的に抑制した。5-HMT は 100 nM で最大効力を示し、最大効力における抑制率は約 50% に達した。本薬は 5-HMT と同様の作用を示した。一方、トルテロジンは 300 nM で最大効力を示し (抑制率 42%)、オキシブチニン及びアトロピンは 100 nM で最大効力に達した (抑制率はそれぞれ 34% 及び 40%)。

組織切片中に存在する非特異エステラーゼによる本薬の 5-HMT への変換を阻害する目的で、ネオスチグミン (5 μM) 存在下で電場刺激収縮に対する 5-HMT 及び本薬の拮抗作用を検討したところ、本薬の濃度反応曲線はネオスチグミン非存在下での濃度反応曲線が右方へシフトしたが、5-HMT 1~50 nM の作用はネオスチグミンの影響を受けなかった。

イ) ヒト膀胱組織を用いた検討 (添付資料 4.3.4 (参考資料))

ヒト膀胱組織における電場刺激 (2~60 Hz) 収縮に対する 5-HMT (0.01、0.1 及び 1 μM)、トルテロジン (0.01、0.1 及び 1 μM) の拮抗作用を検討した。5-HMT 及びトルテロジン (ともに 1 μM) の 2 Hz による刺激収縮に対する抑制率は 57.9 ± 7.1 及び $52.9 \pm 10.2\%$ 、60 Hz による刺激収縮に対する抑制率は 70.8 ± 1.0 及び $66.2 \pm 4.1\%$ であった。また、電場刺激収縮にはアトロピン抵抗性の収縮が含まれていることから、アトロピン (1 μM) 存在下で、5-HMT 及びトルテロジンの電場刺激収縮に対する拮抗作用を検討したところ、いずれの周波数においてもアトロピン抵抗性の収縮を抑制しなかった。

iii) ムスカリン受容体拮抗作用の選択性 (添付資料 4.3.1 (参考資料))

モルモット摘出膀胱、モルモット摘出回腸、ラット摘出門脈、モルモット摘出右心房及び右心室乳頭筋を用い、それぞれムスカリン受容体、ヒスタミン受容体、 α -アドレナリン受容体、カルシウムチャネルにおける刺激反応に対する 5-HMT、トルテロジン及びオキシブチニンの阻害活性を検討した。モルモ

ット摘出膀胱ではカルバコール 3 μM 、ラット門脈ではノルアドレナリン 1 μM 、モルモット回腸ではヒスタミン 0.5 μM 、モルモット右心房カルシウムチャンネルでは自発拍動、モルモット右心室乳頭筋カルシウムチャンネルでは電気刺激（15V、2 ミリ秒、1 Hz）で惹起した反応に対する作用を評価し、 IC_{50} 値を算出した。結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 ムスカリン受容体、 α -アドレナリン受容体、ヒスタミン受容体及びカルシウムチャンネルに対する 5-HMT、トルテロジン及びオキシブチニンの抑制作用

試料 (検討する受容体)	IC_{50} 値 (nM)		
	5-HMT	トルテロジン	オキシブチニン
モルモット膀胱 (ムスカリン受容体)	5.7 $\pm$ 0.9 (1)	14 $\pm$ 0.5 (1)	17 $\pm$ 1 (1)
ラット門脈 (α -アドレナリン作動性受容体)	100,000 $\pm$ 12,000 (17,544)	2,800 $\pm$ 220 (200)	30,000 $\pm$ 3,000 (1,765)
モルモット回腸 (ヒスタミン受容体)	6,100 $\pm$ 960 (1,070)	380 $\pm$ 61 (27)	2,600 $\pm$ 400 (153)
モルモット右心房 (カルシウムチャンネル)	15,200 $\pm$ 2,800 (2,667)	5,200 $\pm$ 390 (371)	9,700 $\pm$ 2,200 (571)
モルモット右心室乳頭筋 (カルシウムチャンネル)	5,400 $\pm$ 730 (947)	6,800 $\pm$ 1,200 (486)	6,100 $\pm$ 1,300 (359)

値は平均値 $\pm$ 標準誤差（モルモット摘出膀胱におけるカルバコール誘発収縮における IC_{50} 値に対する比）

②In vivo 試験

i) 尿流動態パラメータに対する作用（添付資料 4.2.1.1.10、4.3.3（参考資料））

本薬、5-HMT 及びトルテロジンの尿流動態パラメータに対する作用を、雌性 SD ラット（体重 225～275 g、各 n=6）を用い、膀胱内圧測定法で評価した。ラットの膀胱ドームにカテーテルを挿入し、膀胱内圧を連続記録しながら生理食塩液を定速で持続注入した。本薬（0.01、0.1 及び 1 mg/kg）、5-HMT（0.01、0.1 及び 1 mg/kg）、トルテロジン（0.1、0.5 及び 1 mg/kg）、オキシブチニン（0.1、0.5 及び 1 mg/kg）及びアトロピン（0.5 及び 1 mg/kg）を静脈内単回投与した後、膀胱内圧及び排尿容量を投与後から 90～120 分の間、連続記録した。

5-HMT 及び本薬の静脈内投与後の排尿圧力は、いずれも 0.01 mg/kg で投与前に比較し有意に低下した。また、5-HMT 及び本薬 0.01 mg/kg 投与後は、いずれも最大膀胱容量の増加及び収縮間隔の延長がみられたが、高用量（1 mg/kg）では、逆の作用がみられた。以上の作用は、トルテロジンにおいても同様に認められた。オキシブチニンによる排尿圧力及び収縮間隔に対する影響は、5-HMT 及び本薬と同様であったが、最大膀胱容量は、高用量（1 mg/kg）でも増加が認められた。アトロピンでは、いずれの用量でも排尿圧力、最大膀胱容量及び収縮間隔の減少傾向が認められた。1 mg/kg の 5-HMT では排尿量及び残尿量の有意な低下がみられ、1 mg/kg の本薬では排尿量の有意な低下がみられた。基礎圧力、限界圧力には被験薬の影響はみられなかった。

雌性 SD ラット（体重 200～560 g、n=76）に、5-HMT（0.003～0.1 mg/kg）、トルテロジン（0.03～1 mg/kg）、ダリフェナシン（0.03～0.3 mg/kg）、オキシブチニン（0.03～0.3 mg/kg）及びアトロピン（0.01～0.1 mg/kg）を静脈内に累積的に投与し、膀胱内圧測定法により膀胱内圧を連続記録しながら、生理食塩液を定速で持続注入した。いずれの薬物も、用量依存的に排尿圧力を低下させた。50%阻害用量（以下、「 ID_{50} 値」）は 5-HMT で 7.5 $\mu\text{g/kg}$ （22 nmol/kg）、トルテロジンで 45 $\mu\text{g/kg}$ （94 nmol/kg）であった。また、いずれの薬剤も排尿回数、排尿量、残尿量及び膀胱容量に対し影響を及ぼさなかった。

4) 膀胱組織選択性 (添付資料 4.3.2 (参考資料))

5-HMT がアセチルコリン刺激膀胱収縮及び電気刺激流涎に及ぼす影響を、麻酔ネコ (体重 2.2~3.1 kg、各 n=5) を用いて検討した。膀胱収縮はアセチルコリン (1~2 µg/kg) の動脈内投与により誘発し、流涎は鼓索-舌神経の電気刺激 (6V、2 ミリ秒、5 Hz) により誘発した。5-HMT (0.001~0.1 mg/kg、2~203 nmol/kg) の静脈内単回投与により、アセチルコリン刺激膀胱収縮及び電気刺激誘発流涎は用量依存的に抑制され、ID₅₀ 値はそれぞれ 5.1 µg/kg 及び 13.7 µg/kg であった。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系

①マウスの一般症状観察 (添付資料 4.2.1.3.1)

中枢神経系に及ぼす影響を評価するため、雌性 NMRI マウス (各 n=8) に本薬 (0、3、10 及び 30 mg/kg) を単回経口投与し、Irwin 法を用いて神経薬理学的パラメータを観察した。本薬 3 mg/kg は神経薬理学的パラメータに対して影響を及ぼさなかった。10 mg/kg では、落ち着きのなさ及び攻撃性が全例で、警戒性の亢進が 7 匹で、啼鳴が 6 匹でみられた。また、反応性、活動性、接触に対する反応、疼痛に対する反応、驚愕反応及び呼吸数の増加、散瞳もみられた。30 mg/kg では 10 mg/kg と同様の影響がみられ、10 mg/kg 投与時と比較して、投与後より早い時間 (投与 15~30 分後) から発現し、その作用はより強かった。

②マウスにおける自発運動量に対する作用 (添付資料 4.2.1.3.2)

雌性 NMRI マウス (各 n=5) において、本薬 (0、3、10 及び 30 mg/kg) の単回経口投与は、投与 2 時間後まで静的運動量 (位置を動かない運動) 及び動的運動量に影響を及ぼさなかった。

③マウスにおける侵害受容行動に対する作用 (添付資料 4.2.1.3.3)

雌性 ICR マウス (各 n=10) に本薬 (0、3、10 及び 30 mg/kg) を単回経口投与し、phenyl-p-benzoquinone (以下、「PBQ」) 誘発ライジング反応に対する作用から侵害受容行動に及ぼす影響を検討した。本薬 3 及び 10 mg/kg の投与は、PBQ 誘発ライジング反応数に有意な影響を及ぼさなかったが、30 mg/kg では、ライジング反応数は溶媒対照群に対して 27%減少し、有意に少なかった。

④マウスにおける痙攣促進作用 (添付資料 4.2.1.3.4)

雌性 NMRI マウス (各 n=5) において、本薬 (0、3、10 及び 30 mg/kg) は、本薬の経口単回投与 1 時間後の電気刺激痙攣に対し促進作用を示さなかった。

⑤マウスにおける抗痙攣作用 (添付資料 4.2.1.3.5)

雌性 NMRI マウス (各 n=5) において、本薬 (0、3、10 及び 30 mg/kg) は、本薬の経口単回投与 1 時間後のペンテトラゾール誘発間代性及び強直性痙攣に影響を及ぼさなかった。

⑥マウスにおける睡眠時間に対する作用 (添付資料 4.2.1.3.6)

雌性 NMRI マウス（各 n=5）において、本薬（0、3、10 及び 30 mg/kg）は、本薬の経口単回投与 1 時間後のヘキソバルビタール誘発睡眠時間に影響を及ぼさなかった。

⑦マウスにおけるレセルピン誘発低体温及び眼瞼下垂に対する作用（添付資料 4.2.1.3.7）

雌性 ICR マウス（各 n=8）にレセルピンを腹腔内単回投与し、その 4 時間後に本薬（0、3、10 及び 30 mg/kg）を経口単回投与した。本薬は 3 mg/kg でレセルピンによる体温の低下を有意に増強したが、10 及び 30 mg/kg では影響を及ぼさなかった。また、本薬はレセルピン誘発眼瞼下垂に影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系

①In vitro 試験

i) 摘出イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に対する作用（添付資料 4.2.1.3.8）

雌性ビーグルイヌの左心室から摘出したプルキンエ線維に、5-HMT 及び本薬は、0.015、0.15、1.5 及び 15 μ M の濃度で、トルテロジンは 0.0015、0.015、0.15 及び 1.5 μ M の濃度で累積的に適用し、30 分間インキュベーションした。5-HMT は、正常（1 Hz）又は低頻度（0.2 Hz）刺激のいずれの条件下においても 1.5 μ M（ヒトに本薬 8 mg 投与した際の 5-HMT の非結合型 $C_{\max}$ （11.9 nM）の 126 倍に相当）のみでイヌのプルキンエ線維の活動電位持続時間を延長した。本薬は 1.5 μ M で、トルテロジンは 0.15 及び 1.5 μ M で、活動電位持続時間を延長した。

ii) hERG 電流に対する作用（添付資料 4.2.1.3.9～4.2.1.3.12）

5-HMT、本薬及びトルテロジン並びに 5-HMT の主代謝物であるカルボキシ体及びカルボキシ-N-脱イソプロピル体の、ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（以下、「hERG」）チャネルを介するカリウム電流に及ぼす影響を、hERGチャネルを発現させた HEK293 細胞を用いてパッチクランプ法で評価した。5-HMT、本薬、トルテロジン及び 5-HMT のカルボキシ体は、hERG 電流を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} 値はそれぞれ、0.5、3.6、0.011 及び 3.3 μ M であった。また、5-HMT のカルボキシ-N-脱イソプロピル体は、試験の最高濃度である 300 μ M において hERG 電流を 22%減少させた。

iii) SCN5A ナトリウムチャネルに対する作用（添付資料 4.2.1.3.13）

ヒト心臓のナトリウムチャネル SCN5A を発現させた CHO 細胞を用いて、5-HMT、本薬及びトルテロジンの作用をパッチクランプ法で評価した。5-HMT、本薬及びトルテロジンは SCN5A ナトリウム電流を濃度依存的に抑制し、5-HMT、本薬及びトルテロジンの IC_{50} 値は 13.6～20.9、9.5～10.6 及び 2.7～7 μ M であった。いずれの化合物の作用も、約 200 秒間のウォッシュアウトにより回復した。

iv) L-タイプカルシウムチャネルに対する作用（添付資料 4.2.1.3.14）

5-HMT（0.015、0.15、1.5 及び 15 μ M）、本薬（0.015、0.15、1.5 及び 15 μ M）及びトルテロジン（0.015、0.15、1.5 及び 15 μ M）が L-タイプカルシウム電流に及ぼす影響を、雌性モルモット心臓から摘出した心室筋細胞を用いてパッチクランプ法で評価した。5-HMT、本薬及びトルテロジンは、いずれも 0.015、0.15 及び 1.5 μ M まで、L-タイプカルシウム電流に対して作用を示さず、15 μ M では、膜電位 0 mV における誘起電流に対してそれぞれ 18、44 及び 17%の抑制作用を示した。

②In vivo試験（添付資料4.2.1.3.15）

ハロタン麻酔した雌性ビーグルイヌ（各 n=6）に対し、8、80 及び 800 µg/kg の本薬を累積投与した。トルテロジンは本薬と等モルである 7.1、71 及び 710 µg/kg の用量で 2 匹のイヌに累積投与した。

本薬 8 µg/kg 投与時に、収縮期血圧及び肺動脈圧の低下（4 及び 3%）、並びに腎血流量の増加（6%）がみられた。8 及び 80 µg/kg 投与時に、中心静脈圧が投与 30 分後に約 10%低下し、拡張終期左心室圧がそれぞれ 6 及び 11%低下した。800 µg/kg 投与時に、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧がそれぞれ 11、10 及び 12%低下し、これらの変化はそれぞれ 5、2 及び 30 分間持続した。心拍数減少（18%）及び 1 回拍出量増加（17%）が投与 30 分後までみられた。収縮期左心室圧、心拍出量及び左心室 1 回仕事量の低下が投与 2 分後に最大を示し（10、10 及び 18%）、それぞれ投与 5、10 及び 15 分後まで有意な低下を示したが、全末梢血管抵抗に変化はみられなかった。また、中心静脈圧上昇（12%）が投与後 20 分間みられた。腎動脈の平均血流量の減少は投与 2 分後に最大（10%）に達したが、腎動脈血管抵抗に変化はみられなかった。大腿動脈平均血流量は投与後 15 分間減少し、その変化は投与 2 分後に最大（20%）となった。この変化は大腿動脈の血管抵抗増加（12%）を伴っていた。冠状動脈の平均血流量の減少（15%）は 30 分間持続し、この変化は冠状動脈の血管抵抗増加（13%）を伴っていた。

心電図パラメータに関しては、800 µg/kg 投与時で QT 及び QTc 間隔（Fridericia 補正）延長が投与 5 分後からみられ、この変化は 30 分間持続し、それぞれ 18 及び 11%に達した。さらに、QRS 間隔が投与 10 分後に一過性に延長し（+6%）、心室脱分極速度の低下が示唆された。80 µg/kg 投与時でも QTc 間隔の軽度の延長（2%）がみられた。800 µg/kg 投与時の 6 例中 1 例で ST 部分の逆転がみられた。5-HMT の血漿中濃度は投与 2～5 分後に最高に達し、8、80 及び 800 µg/kg 群での C_{max} は 0.7、9.5 及び 109.6 ng/mL であった。イヌでは血漿中から未変化体も検出され、C_{max} はそれぞれ 8.2、86.0 及び 1080.1 ng/mL であった。

トルテロジン 710 µg/kg 投与時では、平均血圧、末梢血管抵抗、心拍数、腎血流量及び大腿動脈の血流量の低下と、中心静脈圧、1 回拍出量及び左心室 1 回仕事量の上昇がみられた。QT/QTc 間隔及び QRS 間隔の延長が 71 及び 710 µg/kg 投与時にみられ、2 例のイヌにおける QRS 間隔の延長は 71 µg/kg で 14 及び 10%、710 µg/kg で 10 及び 14%、QT 間隔延長は 71 µg/kg で 11 及び 14%、710 µg/kg で 82 及び 28%、QTc 間隔延長は 71 µg/kg で 10 及び 9%、710 µg/kg で 61 及び 12%であった。また、心室の異所性収縮及び T 波の波形の変化として、ST 波部分の拡大が 2 例でみられた。2 例のイヌにおけるトルテロジンの C_{max} は、71 µg/kg 群で 60.7/32.5 ng/mL、710 µg/kg 群で 345/515 ng/mL であった。

3) 呼吸系

①In vitro 試験（添付資料 4.2.1.3.16）

雄性モルモットから摘出した気管平滑筋に、5-HMT（8.8、29、88、293 及び 1,464 µM）及び本薬（1.9、5.7、19、57、190 及び 948 µM）を適用したが、作動活性を示さなかった。気管平滑筋をアセチルコリン（3.4 µM）で収縮させ、5-HMT（8.8、29、88、293 及び 1,464 µM）及び本薬（1.9、5.7、19、57、190 及び 948 µM）を適用したところ、5-HMT は最低濃度である 8.8 µM からアセチルコリン刺激収縮反応を完全に抑制し、本薬は最高濃度である 948 µM でアセチルコリン刺激収縮反応を 31%抑制した。

②In vivo試験（添付資料4.2.1.3.17）

雌性 SD ラット（各 n=8）に本薬（0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）を単回経口投与し、全身プレチスモグラフィ検査を施行した。本薬 3 mg/kg では、投与 60 分後に最大吸気流量の一過性の有意な増加がみら

れた。また、3、10 及び 30 mg/kg で、投与 30～60 分後に吸気時間の一過性の有意な短縮がみられたが、明確な用量依存性はみられなかった。30 mg/kg では、投与 2 時間後に気道抵抗の有意な低下がみられた。

4) 自律神経系（添付資料 4.2.1.3.18）

雌性 SD ラット（各 n=6）に本薬（0、3、10 及び 30 mg/kg）を単回経口投与し、本薬投与 1 時間後に血管収縮薬であるフェニレフリン及び血管拡張薬であるニトロプルシドナトリウムを交互に投与することによる血圧変動に対する圧反射の感受性（血圧と心拍数の関係をプロットしたときの勾配）を検討した。圧反射の感受性は、本薬 10 及び 30 mg/kg では用量に依存して有意に減弱した。本薬 3、10 及び 30 mg/kg では、投与 1 時間後に用量に依存した心拍数の増加がみられたが、有意な増加は 30 mg/kg のみでみられた。本薬 30 mg/kg は、フェニレフリンの血圧上昇作用を有意に増強した。また、圧反射反応試験後にセロトニンを投与したところ、本薬は、セロトニンによる初期の徐脈作用を有意に減弱したが、セロトニンの血圧低下作用には影響を及ぼさなかった。

5) 腎/泌尿器系（添付資料 4.2.1.3.19）

雌性 SD ラット（各 n=10）に本薬（0、3、10 及び 30 mg/kg）を経口投与し、投与後 0～1、1～2、2～3、3～4、4～5 及び 5～24 時間の尿中のナトリウム、カリウム及び塩素イオン濃度を測定した。本薬は、30 mg/kg で 0～3 時間の累積尿量を有意に低下させ、3 mg/kg で 0～1、0～2 及び 0～3 時間のナトリウムの累積排泄量を有意に低下させた。

6) 胃腸管系

① *In vitro* 試験（添付資料 4.2.1.3.20）

モルモット摘出回腸切片を用いて 5-HMT 及び本薬の作動活性及び拮抗活性を評価した。5-HMT（2.9 nM～293 μ M）及び本薬（19 nM～948 μ M）は作動活性を示さなかった。5-HMT 及び本薬の、アセチルコリン刺激収縮に対する抑制反応の IC₅₀ 値は 2.9 fM 未満及び 209 nM であった。また、5-HMT 及び本薬はヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる刺激収縮を濃度依存的に低下させ、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.4 及び 1.5、41 及び 0.4、28.7 及び 3.6 μ M であった。

② *In vivo* 試験（添付資料 4.2.1.3.21、4.2.1.3.22）

雌性 NMRI マウス（各 n=5）に本薬（0、3、10 及び 30 mg/kg）を単回経口投与した 1 時間後に 10% 炭末の 5% アラビアゴム懸濁液を胃管によって投与したところ、本薬の 3 及び 30 mg/kg 群の 5 例中 1 例で胃腸管輸送の抑制がみられ、溶媒対照群でも 5 匹中 1 匹で胃腸管輸送能の遅延がみられた。

雄性 NMRI マウス（各 n=8）に本薬（1、3、10 及び 30 mg/kg）、トルテロジン（1、3、10 及び 30 mg/kg）を単回経口投与した 1 時間後に 10% 炭末の 2.5% アラビアゴム懸濁液を経口投与したところ、本薬及びトルテロジンはいずれの用量でも、胃腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、ラットにおける尿流動態パラメータに対する作用の検討において、本薬及び 5-HMT の 0.01

mg/kg で最大膀胱容量の増加及び収縮間隔の延長がみられたのに対し、1 mg/kg では最大膀胱容量の減少及び収縮間隔の短縮がみられた理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。高用量のムスカリン受容体拮抗薬を投与した際には、排尿中における膀胱の収縮力が減少し、収縮時間が短縮するため、膀胱から排泄される尿量が減少し、残尿が膀胱内に蓄積されることが報告されている。本試験においても、5-HMT、オキシブチニン及びアトロピンは、高用量ではいずれも膀胱容量、収縮間隔及び排尿圧（膀胱容量についてはオキシブチニンを除く）を減少させており、排尿圧の低下を考慮すると、高用量では膀胱からの排出が十分ではなかった可能性が考えられる。本薬及び 5-HMT の高用量を投与した結果では残尿量の増加は認められていないが、本試験における残尿量は、膀胱内に注入した生理食塩液の量と排泄量の差として推定しており、実際の膀胱内の残尿には尿管を通して膀胱内に入る尿が加算される可能性がある。このため、高用量で惹起された排尿圧の低下に伴い、実際には膀胱内の残尿量が増加して、その結果次の排尿を惹起するために要する容量の減少が生じ、このことが膀胱容量の減少及び収縮間隔の短縮として捉えられたと推察される。

機構は、以下のように考える。申請者は、ラットにおける尿流動態パラメータに対する作用の検討において、高用量投与時にみられた最大膀胱容量の減少及び収縮間隔の短縮は、膀胱の収縮力の減少に伴う残尿量の増加に起因するものと推測しているが、排尿圧の減少は認められるものの、残尿量の増加は示されていないことから、高用量投与時に認められた最大膀胱容量の減少及び収縮間隔の短縮についての原因は明確にはなっていないものとする。しかしながら、本薬の活性代謝物である 5-HMT について、*in vitro* ではヒトムスカリン受容体に対する拮抗作用が示されていること、ラット及びヒト膀胱切片においてカルバコール誘発収縮及び電場刺激誘発収縮に対する抑制作用が示されていること、及び *in vivo* では麻酔ネコにおいてアセチルコリン刺激膀胱収縮を抑制することが示されていることに加え、5-HMT は既に本邦において承認されている OAB 治療薬であるトルテロジンの活性代謝物と同一であることを考慮すると、5-HMT が薬理作用を示し、かつ尿流動態パラメータが悪化する量に達しない適切な本薬の用法・用量が選択されれば、本薬はヒトにおいて OAB 治療効果を示すものとする。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬は、経口投与後、非特異的エステラーゼにより速やかに加水分解され、活性代謝物である 5-HMT に変換されることから、イヌ以外の動物種では 5-HMT の血漿中濃度が測定された。イヌ血漿中では加水分解活性が低いことから、本薬及び 5-HMT の血漿中濃度が測定された。血漿中 5-HMT 濃度は UV 検出器を装着した高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）（定量限界：25 ng/mL）又は LC/MS/MS 法（定量限界：0.25 又は 1 ng/mL）により測定された。イヌでの血漿中本薬濃度は、LC/MS/MS 法（定量限界：0.25 ng/mL）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±標準偏差で示す。

（1）吸収

1) 単回投与（添付資料 4.2.2.2.2～4.2.2.2.9）

雌雄マウス（各 n=6/時点）に本薬 15 及び 45 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、3、6、12 及び 24 時間後の血漿中濃度を測定したとき、血漿中 5-HMT 濃度の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 $t_{\max}$ 」）は雌雄及び投与量によらず 0.5 時間、最高血漿中濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）の中央値は 15 mg/kg 投与で 56.3 及び 72.4 ng/mL（雄及び雌、以下同順）、45 mg/kg 投与で 448.5 及び 696.0 ng/mL、時間 0 から 24 時間

までの血漿中濃度の濃度－時間曲線下面積（「AUC₀₋₂₄」、以下同様）の中央値は 15 mg/kg 投与で 111 及び 167 ng・h/mL、45 mg/kg 投与で 862 及び 1,270 ng・h/mL であった。

雌雄マウス（各 n=3）に本薬の ¹⁴C-標識体 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき及び本薬の ¹⁴C-標識体 5.0 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC₀₋₄₈ の比から算出した絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 56.3 及び 50.4% であった。

雌雄ラット（各 n=3）に本薬 15 及び 45 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} は雌雄及び投与量によらず 0.5 時間、C_{max} の中央値は 15 mg/kg 投与で 17.41 及び 26.69 ng/mL、45 mg/kg 投与で 29.72 (n=2) 及び 24.90 ng/mL、AUC₀₋₂₄ の中央値は 15 mg/kg 投与で 70.7 及び 63.7 ng・h/mL、45 mg/kg 投与で 242 (n=2) 及び 157 ng・h/mL、消失半減期（以下、「t_{1/2}」）の中央値は 15 mg/kg 投与で 4.38 時間（雄のみ、n=1）、45 mg/kg 投与で 4.78 (n=2) 及び 8.35 時間であった。

雌雄ラット（各 n=3）に本薬の ¹⁴C-標識体 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき及び本薬の ¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC₀₋₇₂ の比から算出した絶対的 BA は 24.5 及び 14.4% であった。

雌性ウサギ（各 n=3）に本薬 3、6 及び 9 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} の中央値は 0.33、0.67 及び 0.33 時間、C_{max} の中央値は 4.21、7.83 及び 9.30 ng/mL、t_{1/2} の中央値は 1.92、2.18 及び 2.17 時間、時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-inf}」）の中央値は 9.24、22.7 及び 33.0 ng・h/mL であった。

雄性イヌ（n=5）に本薬 0.2 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度及び 5-HMT 濃度の t_{max} の中央値は 40 及び 60 分、C_{max} は 0.92±0.56 及び 1.45±1.46 ng/mL、AUC₀₋₈ は 1.08±0.51 及び 4.6±5.5 ng・h/mL であった。

雌雄イヌ（各 n=3）に本薬の ¹⁴C-標識体 0.25 mg/kg を単回静脈内投与したときと本薬の ¹⁴C-標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC₀₋₁₆₈ の比から算出した 0.5 mg/kg 単回経口投与時の絶対的 BA は 98.1～98.7% であった。

2) 反復投与（添付資料 4.2.2.2.3、4.2.2.2.5、4.2.2.2.6、4.2.2.2.9）

雌雄マウス（各 n=6/時点）に本薬 15 及び 45 mg/kg を 1 日 1 回 90 日間反復経口投与し、投与 0.5、1、3、6、12 及び 24 時間後の血漿中濃度を測定したとき、投与 90 日目の血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} は 15 mg/kg 投与で 0.75 及び 0.5 時間（雄及び雌、以下同順）、45 mg/kg 投与で 0.5 及び 0.5 時間、C_{max} の中央値は 15 mg/kg 投与で 52.7 及び 58.6 ng/mL、45 mg/kg 投与で 422.5 及び 408.0 ng/mL、AUC₀₋₂₄ の中央値は 15 mg/kg 投与で 137 及び 152 ng・h/mL、45 mg/kg 投与で 945 及び 1,111 ng・h/mL であり、投与 90 日目の 5-HMT の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は投与 1 日目とほぼ同様であった。

雌雄ラット（各 n=3）に本薬 15 及び 45 mg/kg を 1 日 1 回 90 日間反復経口投与したとき、投与 90 日目の血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} は 15 mg/kg 投与で 1.0 及び 0.5 時間、45 mg/kg 投与で 0.5 及び 1.0 時間、C_{max} の中央値は 15 mg/kg 投与で 53.49 及び 8.31 ng/mL、45 mg/kg 投与で 86.70 及び 31.98 ng/mL、AUC₀₋₂₄ の中央値は 15 mg/kg 投与で 153 及び 65.8 ng・h/mL、45 mg/kg 投与で 350 及び 241 ng・h/mL であり、投与期間に伴いやや増加する傾向が示唆されたものの、大きな個体間変動が認められた。t_{1/2} の中央値は 15 mg/kg 投与で 3.44 及び 4.65 時間、45 mg/kg 投与で 4.18 及び 4.80 時間であった。

雌性ウサギ（各 n=3）に本薬 3、6 及び 9 mg/kg/回を 6 時間間隔で 1 日 3 回 4 日間反復経口投与したとき、4 日目の 1 回目投与後の血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} の中央値はいずれの投与群においても 20 分、C_{max} の中央値は 5.86、9.27 及び 28.7 ng/mL、AUC_{0-inf} の中央値は 9.85、33.0 及び 79.4 ng・h/mL であり、単回

投与時と大きな差は認められなかった。

雌性イヌ (n=5) に本薬の水溶液 2 mg/kg/回を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の 1 回目投与後の血漿中本薬及び 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 0.5 時間、 $C_{\max}$ は 17.78 ± 16.25 及び 25.21 ± 17.00 ng/mL、血漿中放射能の時間 0 から 12 時間までの濃度－時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-12} 」) は 24.56 ± 14.50 及び 79.11 ± 21.95 ng·h/mL であり、1 日目の 1 回目投与後の AUC_{0-12} に対する 7 日目の 1 回目投与後の AUC_{0-12} の比は、本薬で 3.48 ± 1.52 、5-HMT で 3.90 ± 1.53 であった。 $t_{1/2}$ の平均値は 5-HMT で 2.43 時間であり、本薬は算出されなかった。イヌにおける 9 ヶ月間反復投与毒性試験においては、本薬及び 5-HMT の血漿中濃度に大きな個体内及び個体間変動が認められ、明確な蓄積性は認められなかった。

(2) 分布

1) 単回投与後の組織分布 (添付資料 4.2.2.3.1～4.2.2.3.3)

雌雄アルビノマウス、妊娠アルビノマウス、雄性有色マウスに本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、1、4、8、24 及び 72 時間後 (雄性有色マウスでは投与 168 時間後まで) の組織内放射能濃度が定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された (各 n=1/時点)。いずれのマウスにおいても、尿、胆汁及び消化管内容物を除くとほとんどの組織で投与 0.5～1 時間後に放射能濃度が最高濃度に達したが、膀胱壁では投与 0.5～4 時間後に、妊娠アルビノマウスの胎児及び子宮では投与 4 時間後に、妊娠アルビノマウスの鼻粘膜では投与 8 時間後に、雄性有色マウスの眼球では投与 8 時間後に最高濃度に達した。組織又は臓器 1 g あたりの投与後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-tz} 」) は、尿、胆汁及び消化管内容物を除き、雄性アルビノマウスでは、膀胱壁、肝臓、腎臓皮質、腎臓髓質の順に高く、精囊、脊髓及び眼球では低値であった。雌性アルビノマウスでは、膀胱壁、肝臓、腎臓皮質、腎臓髓質の順に高く、胸腺、骨格筋、松果体及び白色脂肪細胞では低値であった。妊娠アルビノマウスでは、膀胱壁、肝臓及び腎臓皮質の順に高く、眼球で最も低かった。雄性有色マウスでは、眼の有色部、肝臓及び皮膚の順に高く、脊髓で最も低かった。投与 72 時間後には、雌性アルビノマウスの肝臓、妊娠アルビノマウスの肝臓及び腎臓皮質、雄性有色マウスの眼の有色部、皮膚及び肝臓以外の組織で定量限界 (11.0～35.6 ng equiv/g) 未満となった。雄性有色マウスの眼の有色部では、168 時間後も放射能が認められた。

雌雄アルビノラット、妊娠アルビノラット、雄性有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき投与 0.5、1、4、8、12 及び 24 時間後 (雄性有色ラットでは投与 72 及び 168 時間後まで) の組織内放射能濃度が定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された (各 n=1/時点)。いずれのラットにおいても、一部の組織のみで放射能が認められ、放射能が認められたほとんどの組織では投与 0.5～4 時間で最高濃度に達した。尿及び消化管内容物を除き、雄性アルビノラットの腎臓皮質で投与 8 時間後、腎臓髓質で投与 12 時間後、雌性アルビノラットの腎臓髓質、肝臓及び骨格筋で投与 8 時間後、妊娠アルビノラットの腎臓髓質、肝臓及び卵巣で投与 12 時間後、雄性有色ラットの脳で投与 12 時間後、眼の有色部で投与 168 時間後に最高濃度に達した。組織又は臓器 1 g あたりの AUC_{0-tz} は、尿及び消化管内容物を除き、雄性アルビノラットでは、腎臓髓質、肝臓及び腎臓皮質の順に高く、顎下腺、脳及び甲状腺では低値であった。雌性アルビノラットでは、腎臓髓質及び肝臓の順に高く、白色脂肪細胞で最も低値であった。妊娠アルビノラットでは、肝臓及び腎臓髓質の順に高く、白色脂肪細胞で低値であった。雄性有色ラットでは、腎臓髓質、肝臓、眼の有色部及び腎臓皮質の順に高く、心筋で低値であった。投与 24 時間後においても一部の組織で放射能分布が認められ、雄性有色ラットでは眼の有色部における放

射能分布が投与 168 時間後にも認められた。

雌雄イヌ（各 $n=1$ /時点）に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1、4、8、24、48 及び 96 時間後の組織内放射能濃度が液体シンチレーション法により測定された。ほとんどの組織で投与 1～4 時間後に最高濃度に達し、消化管を除き、骨で投与 8 時間後、副腎で投与 24 時間後に最高濃度に達した。組織又は臓器 1 g あたりの AUC_{0-t_z} は、消化管内容物を除き、大腸壁、肝臓及び副腎の順に高く、脳及び脂肪で低値であった。投与 96 時間後においても大部分の組織で放射能分布が認められた。

2) 胎盤移行性（添付資料 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2）

妊娠 15 日目のマウス ($n=1$ /時点) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、1、4、8、24 及び 72 時間後の組織内放射能濃度が定量的全身オートラジオグラフィー法により測定された。胎盤の放射能濃度は、投与 0.5 時間後に最高濃度 (470 ng equiv/g) に達し、母体の投与 0.5 時間後の血液中放射能濃度と同程度であった。胎児組織内での放射能濃度は投与 4 時間後に最高濃度 (156 ng equiv/g) に達し、投与 4 時間後の胎盤及び母体の血液中放射能濃度と同程度であった。投与 24 時間後以降の胎盤及び胎児組織内の放射能濃度は定量下限 (35.6 ng equiv/g) 未満であった。

妊娠 15 日目のラット ($n=1$ /時点) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、1、4、8、12 及び 24 時間後の組織内放射能濃度が定量的全身オートラジオグラフィー法により測定された。胎盤及び胎児組織内の放射能の最高濃度 (93.8 及び 56.5 ng equiv/g) は、母体の血液中最高放射能濃度と同程度であり、最終採取時点である投与 24 時間後においても放射能が認められた。

3) 血漿蛋白結合及び血球移行性（添付資料 4.2.2.3.3、4.2.2.3.4）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルより得た血漿に本薬の ^{14}C -標識体 100 ng/mL（最終濃度）又は 5-HMT の ^{14}C -標識体 118 ng/mL（最終濃度）を添加したときの血漿蛋白結合率は、本薬で 24、20、21、36 及び 37%、5-HMT で 25、22、21、30 及び 37%であった。

雌雄イヌ（雌雄各 $n=1$ /時点）に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の血液－血漿中濃度比は 0.93～1.4 であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝（添付資料 4.2.2.4.7、4.2.2.4.8）

マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、サルの肝ミクロソーム各 0.1、0.5 及び 1 mg/mL、並びにイヌの肝ミクロソーム 0.2、1 及び 2 mg/mL に本薬の ^{14}C -標識体 10 μM （最終濃度）を添加し、37℃、最長 60 分間インキュベートしたとき、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸の還元型（以下、「NADPH」）再生系の非存在下及び存在下とともに、本薬の ^{14}C -標識体は速やかに 5-HMT へ変換された。また、NADPH 存在下では、いずれの動物種においても、5-HMT のカルボキシ体、カルボキシ-N-脱イソプロピル体及び N-脱イソプロピル体が主な二次代謝物として認められた。

2) *In vivo* 代謝

①血漿中代謝物（添付資料 4.2.2.4.1～4.2.2.4.4）

雌雄マウスに本薬 5、15、25、45 及び 100（雌は 100 ではなく 125）mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、5 mg/kg/日群では 5-HMT に比べ 5-HMT のカルボキシ体及びカルボキシ-N-脱イソプロピル体の C_{max} 及び AUC_{0-t_z} が 1.16～3.71 倍であったが、用量の増加に伴い 5-HMT に対する上記代謝物の C_{max}

及び AUC_{0-tz} の比率が低下し、15 mg/kg/日群では 1 倍程度、100（雌で 125）mg/kg/日群では 0.07～0.56 倍であった。5-HMT の N-脱イソプロピル体の C_{max} 及び AUC_{0-tz} は、いずれの用量においても他の代謝物に比べわずかであり、5-HMT の 0.06～0.25 倍であった。なお、血漿中の各代謝物濃度推移に明確な性差はみられなかった。

雌雄ラットに本薬 15 及び 45 mg/kg/日を 13 週間又は本薬 5、15 及び 45 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、5-HMT の AUC_{0-tz} に対する 5-HMT のカルボキシ体及びカルボキシ-N-脱イソプロピル体の C_{max} 又は AUC_{0-tz} の比率は、雄で 0.38～3.35 及び 1.40～14.5、雌で 0.92～3.86 及び 0.33～1.41 であり、雄では 5-HMT のカルボキシ-N-脱イソプロピル体が、雌ではカルボキシ体が主代謝物と考えられた。また、5-HMT に対する 5-HMT の N-脱イソプロピル体の C_{max} 又は AUC_{0-tz} は雄で 0.006～1.87 倍、雌で 0.002～0.30 倍であり、他の代謝物に比べわずかであった。

雌性ウサギに本薬 3、6 及び 9 mg/kg/回を 6 時間間隔で 1 日 3 回 4 日間反復経口投与又は 9 mg/kg で 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与したとき、経口投与では、用量による代謝物比率の変化はほとんどみられず、主代謝物は 5-HMT のカルボキシ-N-脱イソプロピル体であり、 C_{max} 又は AUC_{0-12} は 5-HMT の 18～54 倍であった。5-HMT のカルボキシ体も 5-HMT の 4.1～11 倍であったが、N-脱イソプロピル体は他の代謝物に比べわずかであり、5-HMT の 0.2～1.0 倍であった。皮下投与では 5-HMT が主代謝物であり、5-HMT のカルボキシ-N-脱イソプロピル体及びカルボキシ体はそれぞれ 5-HMT の 0.28～0.35 及び 0.10～0.14 倍検出され、N-脱イソプロピル体はほとんど検出されなかった。

雌雄イヌに本薬の溶液 2 mg/kg/回を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与、本薬の徐放錠 4 mg を単回経口投与、8 及び 32 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与、又は本薬のカプセル 0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg/日を 39 週間反復経口投与したとき、本薬の定量が可能であったが、5-HMT の C_{max} 又は AUC_{0-12} の 0.02～0.76 倍であった。主代謝物はカルボキシ体及びカルボキシ-N-脱イソプロピル体と考えられ、N-脱イソプロピル体はわずかであった。なお、雌雄の代謝パターンは類似していた。

②尿及び糞中代謝物（添付資料 4.2.2.4.5）

雌雄マウス（各 n=3）及び雌雄ラット（各 n=3）に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を、雌雄イヌ（各 n=3）に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中及び投与後 48 時間までの糞中に排泄された 5-HMT、5-HMT のカルボキシ体、N-脱イソプロピル体及びカルボキシ-N-脱イソプロピル体の放射エネルギーが投与放射エネルギーに占める割合は、マウスで 26.5 及び 25.9%（雄及び雌、以下同順）、42.8 及び 36.9%、6.0 及び 5.2%、4.8%（雌のみ）、ラットで 3.4 及び 20.1%、1.2%（雌のみ）、11.4 及び 8.1%、11.4 及び 0.1%、イヌで 35.7 及び 41.1%、9.6 及び 7.4%、16.0 及び 14.3%、8.0 及び 21.0%であった。

③CYP の誘導作用に関する *in vivo* 試験（添付資料 4.2.2.4.12、4.2.2.4.13）

雌雄マウス（各 n=12）に本薬 0（対照群：溶媒）、5、25 及び 75 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与（投与 16 週以降は 75 mg/kg/日群の用量を雄で 100 mg/kg/日、雌で 125 mg/kg/日に増量された）、雌雄イヌ（各 n=4）に本薬 0（対照群：溶媒）、0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg/日を 9 ヶ月間反復経口投与した後に、調製した肝ミクロソームを用いて、肝ミクロソーム中の蛋白質濃度、CYP 濃度及び肝ミクロソームによる各 CYP 分子種の特異的活性（CYP1A：7-ethoxyresorufin O-deethylase 生成活性、CYP2B：16 β -hydroxy testosterone 生成活性、CYP2C：16 α -hydroxytestosterone 生成活性、CYP2E：11-hydroxy lauric acid 生成活性、CYP3A：6 β -hydroxytestosterone 生成活性、CYP4A：12-hydroxy lauric acid 生成活性）が測定された。その結果、蛋白質濃度、CYP 濃度及び各 CYP 分子種の特異的活性は、いずれの肝ミクロソームを用いた場

合においても、対照群と比較して大きく異ならず、本薬による各 CYP の誘導は示唆されなかった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄 (添付資料 4.2.2.5.1~4.2.2.5.3)

雌雄マウス (各 n=3) 及び雌雄ラット (各 n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を、雌雄イヌ (各 n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに、マウスに投与された放射能の 42 及び 37% (雄及び雌、以下同順) が尿中に、52 及び 55% が糞中に排泄され、ラットに投与された放射能の 11 及び 11% が尿中に、76 及び 76% が糞中に排泄され、イヌに投与された放射能の 60 及び 67% が尿中に、26 及び 25% が糞中に排泄された。また、雌雄マウス (各 n=3) 及び雌雄ラット (各 n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 2.5 mg/kg を、雌雄イヌ (各 n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 0.25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに、マウスに投与された放射能の 46 及び 31% が尿中に、45 及び 59% が糞中に排泄され、ラットに投与された放射能の 18 及び 16% が尿に、78 及び 79% が糞中に排泄され、イヌに投与された放射能の 57 及び 63% が尿中に、36 及び 24% が糞中に排泄された。

<審査の概略>

(1) 本薬投与後の眼の有色部への移行について

機構は、有色ラットにおいて、単回投与時に眼の有色部への本薬由来の化合物の移行がみられ、投与 168 時間後まで本薬由来の放射能が認められたことを踏まえ、反復投与時の眼に対する安全性をどのように評価しているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有色動物の眼の安全性について、イヌを用いた 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、投与期間の 9 ヶ月間及びその後の回復性試験の 4 週間にわたり眼科学的検査を実施し、さらに 9 ヶ月間投与後の眼に関する病理組織学的評価を実施した。その結果、9 ヶ月間の眼科学的検査では、高用量群 (12.5 mg/kg/日) でみられた抗ムスカリン作用による涙液分泌減少に起因すると考えられる結膜炎を除いて本薬投与の影響はみられず、病理組織学的評価においても本薬投与の影響は認められなかった。また、*in vitro* 光毒性試験において、5-HMT は光毒性を示さなかった。したがって、本薬の長期投与時の眼の安全性に重大な問題を生じる可能性は低いと考えられた。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の胆汁中排泄及び乳汁移行について

本薬の胆汁中排泄及び乳汁移行に関する非臨床薬物動態試験は実施されていないが、申請者は、本薬の胆汁中排泄及び乳汁移行について以下のように説明した。

マウス、ラット及びイヌのいずれの動物種においても本薬の静脈内投与後の糞中に放射能が排泄されたことから、本薬由来の化合物は胆汁中排泄されることが考えられる。また、本薬と同様に 5-HMT を活性体とするトルテロジンでは、マウスで本薬由来の放射能が乳汁中に排泄されており、本薬についてもトルテロジンと類似した結果が予想されることから、本薬投与中の授乳を避けるよう添付文書において注意喚起することとした。

機構は、提出された非臨床試験成績から、本薬の吸収は良好であり、また、CYP による代謝を経て生成した代謝物の一部は胆汁を介して糞中に排泄されることが考えられるが、提出された非臨床試験成績に加えて胆汁中排泄に関する試験を別途実施しなかったことが臨床で大きな問題となるような点は示唆されていないと考える。また、乳汁移行については、トルテロジン投与後の 5-HMT の挙動を踏まえ、本薬

についても注意喚起を行うとの申請者の対応は適切であり、新たに本薬投与後の乳汁移行を検討する必要はないと判断した。

(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、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、免疫毒性試験及び光毒性試験）が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料4.2.3.1.1～4.2.3.1.5）

単回投与毒性試験として、雌雄NMRIマウス及び雌雄SDラットにおける経口投与毒性試験並びに雌雄NMRIマウス及び雌雄SDラットにおける静脈内投与毒性試験が実施された。LD₅₀は、マウス経口投与では雌雄ともに316 mg/kg、マウス静脈内投与では雌雄ともに31.6 mg/kg、ラット経口投与では雄で681 mg/kg、雌で316 mg/kg及びラット静脈内投与では雌雄ともに31.6 mg/kgであった。投与後の所見として、運動性低下、運動失調、呼吸困難、散瞳、筋緊張低下等が認められ、本薬の抗ムスカリン作用に関連するものと考えられた。また、ビーグルイヌに本薬1、3、10及び30 mg/kg/日を各用量につき3日間経口投与した最大耐量検討試験が実施され、概略の致死量は雌雄ともに30 mg/kgと判断された。投与後の症状として、血液学的検査値（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数の増加、網状赤血球数の減少など）及び血液生化学的検査値（総ビリルビン、トリグリセリド、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及び乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）の増加など）の変動、嘔吐、運動失調、運動性低下、歯肉の蒼白、結膜炎、体重減少等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

主な反復投与毒性試験として、マウス（13週間及び6ヵ月間）、ラット（13週間）、及びイヌ（13週間及び9ヵ月間）反復経口投与毒性試験が実施された。また、本薬の活性代謝物 5-HMT を用いたイヌ13週間静脈内投与試験が実施された。主な毒性所見として、マウスでは、死亡、立毛、血小板数の減少、血中尿素濃度の上昇が認められた。ラットでは、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、総ビリルビン及び肝重量の増加、胆管周囲炎が認められた。イヌでは、心拍数の増加、胆嚢の膨満及び涙液減少による結膜炎が認められた。

マウス6ヵ月間、ラット13週間及びイヌ9ヵ月間反復投与毒性試験での無毒性量における5-HMTのC_{max}（マウス：144及び258 ng/mL（雄及び雌、以下同順）、ラット：5.4及び3.1 ng/mL、イヌ：65.6及び41.1 ng/mL）及びAUC₀₋₂₄（マウス：379及び575 ng・h/mL、ラット：19.6及び13.9 ng・h/mL、イヌ：160及び143 ng・h/mL）を、本薬8 mgをヒトに投与したときのC_{max}及びAUC_{0-tz}（幾何平均値：8.62及び98.3 ng・h/mL、SP565試験）と比較すると、C_{max}は、マウスで16.7及び29.9倍、ラットで0.6及び0.4倍、イヌで7.6及び4.8倍であり、AUCは、マウスで3.9及び5.8倍、ラットで0.2及び0.1倍、イヌで1.6及び1.5倍であった。各試験の成績は以下に示すとおりである。

1) マウス13週間経口投与毒性試験（添付資料4.2.3.2.9）

雌雄CD-1マウス（各n=20）に本薬0（注射用水）、5、25、75及び125 mg/kg/日を13週間経口投与したとき、5 mg/kg群の雌1例、75 mg/kg群の雄2例、125 mg/kg群の雄3例及び雌1例が投与期間中に死亡し、25

mg/kg群の雌1例が回復期間中に死亡した。死亡例のうち、5 mg/kg群の雌1例については死亡発現に用量依存性がないこと、回復期間中に死亡した25 mg/kg群の雌1例については休薬期間中の単発例であることから、本薬投与と関連のない死亡発生と判断された。125 mg/kg群の2例に肺の暗赤色化、別の1例に右腎臓の多発性病変及び膀胱の拡張/膨満が認められた。

25 mg/kg群以上の雄及び125 mg/kg群の雌で体重増加抑制が認められ、75 mg/kg/日群の雌雄で立毛が認められた。25 mg/kg群の雄及び125 mg/kgの雌の体重増加抑制は、その程度が軽微であったことから毒性学的意義は乏しいと判断された。

以上より、無毒性量は雌雄ともに25 mg/kg/日と判断された。

2) マウス 6 ヶ月間経口投与毒性及び4週間回復性試験（添付資料 4.2.3.2.10）

雌雄CD-1マウス（各n=30）に、本薬0（注射用水）、5、25及び75 mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した。当初の予想より全身徴候が弱かったため、投与16週に高用量群（75 mg/kg/日）を100 mg/kg/日（雄）及び125 mg/kg/日（雌）に増量した。投与期間中に25 mg/kg群の雄1例（切迫屠殺）及び高用量群の雄1例（100 mg/kg投与時）及び雌2例（125 mg/kg投与時）の計4例が死亡した。死亡例のうち、25 mg/kgの雄1例及び高用量群の雌1例では自然発生性と考えられる出血性腫瘍や加齢性と考えられるリンパ芽球性リンパ腫が複数認められたことから、死亡は偶発的なものと判断された。

25 mg/kg群以上の雌及び高用量群の雄で対照群に比し体重増加抑制が認められたが、10%未満の変化であったことから、毒性学的意義は乏しいと判断された。高用量群の雌雄で立毛が認められ、血小板数減少及びトリグリセリドの減少、グルコース及び尿素濃度の上昇が認められた。これらの変化はいずれも休薬期間中に回復もしくは回復傾向を示した。

以上より、無毒性量は雌雄ともに25 mg/kg/日と判断された。

3) ラット 13 週間経口最大耐量試験（添付資料 4.2.3.2.11）

雌雄SDラット（各n=10）に本薬0（注射用水）、5、25及び75 mg/kg/日を13週間経口投与したとき、死亡は認められず、25 mg/kg群以上の雌雄でALT、AST、総ビリルビン及び総コレステロールの増加が認められ、雌で肝臓相対重量の増加が認められた。

75 mg/kg群の雌雄で一過性の摂餌量の減少、体重増加抑制、血小板数の増加、アルカリホスファターゼの上昇、尿pHの上昇が認められ、雌で平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン量（以下、「MCH」）の減少、比重の低下を伴う尿量の増加、肝臓絶対重量の増加、肝臓に軽度の胆管増殖を伴う胆管周囲炎が認められた。また、雄では肝臓相対重量の増加が認められた。

以上より、無毒性量は雌雄ともに5 mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 13 週間経口投与毒性及び4週間回復性試験（添付資料 4.2.3.2.12）

雌雄ビーグルイヌ（各n=7）に本薬0（空のゼラチンカプセル）、0.5、2.5及び10 mg/kg/日を13週間投与したとき、死亡は認められず、2.5 mg/kg群及び10 mg/kg群の雌雄で、投与1日、投与2週及び投与6週に心拍数の増加が認められた。投与13週には10 mg/kg群の雌で投与後2時間に心拍数の増加が認められたが、その他の群で心拍数は正常値の範囲内に復した。2.5 mg/kg群以上の雄で血小板数の増加が認められた。10 mg/kg群の雌雄で白血球数の増加が認められたが、一過性の変化であったこと等から毒性学的意義は乏しいと判断された。また、尿素濃度の上昇及び総ビリルビンの増加が認められ、雄でALT、AST及びLDHが一過性に上昇した。

投与期間中に認められた変化はいずれも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2.5 mg/kg/日と判断された。

5) イヌ 9 ヶ月間経口投与毒性及び4週間回復性試験（添付資料 4.2.3.2.13）

雌雄ビーグルイヌ（各n=7）に本薬0（空のゼラチンカプセル）、0.5、2.5及び12.5 mg/kg/日を9ヵ月間経口投与したとき、死亡は認められず、12.5 mg/kg群の雌雄で涙液分泌減少に起因すると考えられる結膜炎がみられ、2.5 mg/kg以上の群の雄及び12.5 mg/kg群の雌で体重増加抑制が認められた。結膜炎が健康状態に影響を及ぼしていると考えられたため、投与25日以降に人工涙液を点眼したところ、体重は安定し投与終了時には12.5 mg/kg群の体重は投与開始時の値に復した。2.5 mg/kg以上の群の雌雄で抗ムスカリン作用に起因すると考えられる心拍数の増加及び胆嚢の膨満が認められたが、胆嚢の変化は、重症度が低いこと及び血液生化学的検査及び病理組織学的検査で異常所見が認められなかったことから毒性的意義は乏しいと判断された。12.5 mg/kgの雌雄で尿素濃度の上昇が、雄で血小板数の増加が認められた。

投与期間中に認められた変化はいずれも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2.5 mg/kg/日と判断された。

6) 5-HMTのイヌ13週間静脈内投与毒性及び4週間回復性試験（添付資料4.2.3.2.14）

雌雄ビーグルイヌ（各n=4）に、5-HMT 0（溶媒）、0.5、1.5及び4.5 mg/kg/日の0.9% NaCl溶液を13週間連日24時間静脈内投与したとき、死亡は認められず、0.5 mg/kg以上の群の雌雄で角膜上皮の損傷が認められた。

1.5 mg/kg群以上の雌及び4.5 mg/kg群の雄で体重増加抑制が認められ、1.5 mg/kg群以上の雌及び4.5 mg/kg群の雄で投与1日目に心拍数の増加が認められた。4.5 mg/kg群の雌雄で散瞳及び瞳孔反射の消失が、雌で投与6週及び13週に収縮期及び拡張期血圧の上昇が認められた。これらの変化は、いずれも抗ムスカリン作用によると考えられ、いずれの変化も休薬期間により消失した。1.5 mg/kg/日で体重増加抑制が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに0.5 mg/kg/日と判断された。無毒性量における5-HMTのC_{max}は雄で8.16 ng/mL、雌で8.71 ng/mL、AUC₀₋₂₄は雄で155 ng·h/mL、雌で151 ng·h/mLであった。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1.1～4.2.3.3.1.5、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（チャイニーズハムスター由来V79細胞及びヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験、マウスを用いる骨髓小核試験が実施され、いずれの試験においても結果は陰性であった。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.3）

雌雄 CD-1 マウス（各 n=50）に、本薬 0（注射用水）、5、15 及び 45 mg/kg/日を 2 年間経口投与した。高用量群では当初の 45 mg/kg では予想された毒性発現がみられなかったため、投与 28 週から 60 mg/kg に増量されたが、雄では死亡例が増加したため投与 47 週以降は 45 mg/kg 日に減量した。しかし、死亡率が上昇し続けたため投与 68 週以降は 30 mg/kg に減量した。高用量群の雄では死亡率が 60%に達したため、投与 84 週に投与を中止した。また 5 及び 15 mg/kg 群の雄並びに高用量（45 及び 60 mg/kg）群の雌の死亡率も投与期間中に 60%に達したことから、これらの群への投与をそれぞれ投与 709 日、投与 703

日及び投与 722 日に中止した。対照群に比し、15 mg/kg 群及び高用量（30、45 及び 60 mg/kg）群の雄の生存率は低下し、高用量群の雄の平均生存期間は短縮したが、雌の生存率に影響はなかった。本薬投与による腫瘍の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断された。一般状態の変化として、体重増加抑制、大腸及び直腸の膨満が認められた。

2) ラットがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.4）

雌雄 SD ラット（各 n=50）に、本薬 0（注射用水）、5、15 及び 45 mg/kg/日を 2 年間経口投与した。高用量群では、当初の 45 mg/kg では予想された毒性発現がみられなかったため、投与 30 週から 60 mg/kg に増量された。対照群に比し、高用量（45 及び 60 mg/kg）群の雄の生存率が低下した。また、5 mg/kg 群の雄でも生存率の低下が認められたが、用量依存性がみられなかったことから自然発生性のものと判断された。雌の生存率に影響はなかった。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。

腫瘍以外の所見として、体重増加抑制、血小板数の増加、MCH の減少、総コレステロール及びトリグリセリドの増加、ALT、アルカリホスファターゼ及び AST の上昇、尿量の増加及び pH の上昇が認められた。肝臓の絶対重量及び相対重量の増加、雄で前立腺の絶対重量の減少、高用量群の雌雄で脾臓の絶対重量及び相対重量の減少が認められた。肺では褐色色素沈着を伴う間質マクロファージの増加が、また、抗ムスカリン作用によると考えられる尿貯留を伴う膀胱の拡張及び腔内の蛋白性内容物の減少、唾液腺及び涙腺では上皮細胞の分泌能の低下が認められた。

（5）生殖発生毒性試験

1) マウスにおける受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験（添付資料 4.2.3.5.1.1）

雌雄 CD-1 マウス（各 n=20）に本薬 0（注射用水）、5、15 及び 45 mg/kg/日を、雄には交配 10 週間前から交配期間終了時まで、雌には交配 14 日前から妊娠 7 日まで経口投与したとき、雄ではすべての群で本薬の影響は認められなかった。雌では死亡例は認められず、45 mg/kg 群で体重増加抑制並びに黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。母動物の体重増加抑制は胎児数の減少に起因するものと考えられた。

以上より、無毒性量は、雄の一般毒性及び生殖能に関して 45 mg/kg/日、雌の一般毒性に関して 45 mg/kg/日、雌の生殖能及び次世代の発生に関して 15 mg/kg/日と判断された。

2) マウスにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（添付資料 4.2.3.5.2.4）

妊娠 CD-1 マウス（各 n=20～21）に本薬 0（注射用水）、15、45 及び 75 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与したとき、45 mg/kg 群で 1 例、75 mg/kg 群で 1 例、75 mg/kg のトキシコキネティクス群（n=16）で 2 例の母動物が投与期間中に死亡し、投与過誤の徴候はなかったことから本薬投与との関連が否定できないものと判断された。45 mg/kg 群の 1 例で流産が認められたが単発性であったことから偶発例と判断された。75 mg/kg 群で母動物の体重増加抑制が認められた。胎児では、45 mg/kg 群の雄胎児及び 75 mg/kg 群の雌雄胎児体重の軽度の減少が、75 mg/kg 群で吸収胚数の増加とそれを反映した着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。胎児死亡が対照群 1 例、45 mg/kg 群 1 例、75 mg/kg 群 2 例に認められた。

以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 15 mg/kg/日、母動物の生殖能に関して 45 mg/kg/日、次世代の発生に関して 15 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（添付資料4.2.3.5.2.5）

妊娠HMウサギ（各n=20）に、本薬0（注射用水）、3、9及び27 mg/kg/日を妊娠6日から妊娠20日まで経口投与したとき、27 mg/kg群の母動物1例が妊娠8日に死亡し投与過誤の徴候がなかったことから本薬投与との関連が否定できないものと判断された。9 mg/kg群の母動物1例で流産が認められたが単発性であったことから偶発例と考えられた。27 mg/kg群で吸収胚数が約3倍に増加し、着床後胚損失率が17.1%となり、生存胎児数の減少が認められた。また、母動物1例では、全胚吸収が認められた。

胎児では、対照群3例、3 mg/kg群2例及び27 mg/kg群2例に、脚の過屈曲及び/又は脚の交差の外表奇形が認められたが、その種類及び発生率は背景データの範囲内であった。27 mg/kg群で胸骨分節の骨化遅延及び全身的な発達遅延の発生率の上昇が認められた。以上、27 mg/kg/日で母動物の死亡、吸収胚数の増加及び胎児数の減少がみられ、胎児における胸骨分節の骨化遅延及び全身的な発達遅延の発生率の上昇が認められたことから無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び次世代の発生に関していずれも9 mg/kg/日と考えられた。

なお、母動物及び胎児の血漿試料から5-HMTが検出され、5-HMTはウサギの胎盤を通過することが示された。

4) ウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験（添付資料4.2.3.5.2.6）

妊娠HMウサギ（各n=24）に、本薬0（注射用水）、0.5、1.5及び4.5 mg/kg/日を妊娠6日から妊娠20日まで皮下投与したとき、4.5 mg/kg群の母動物4例が投与期間中に死亡した。これらの死亡例のうち2例で呼吸困難、間代性痙攣及び横臥が死亡前に認められたことから、本薬投与との関連が否定できないものと考えられた。死亡例の剖検では、肺、胸部、胸腺及び腎臓の病変が認められた。

本薬投与群では、縮瞳及び注射部位周囲の変色領域及び軽度の浮腫が認められた。1.5 mg/kg以上の群で摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。胎児への影響は認められなかった。

以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に関して0.5 mg/kg/日、生殖能及び次世代の発生に関して4.5 mg/kg/日と判断された。

妊娠28日の投与0.6～0.8時間後における胎児の血漿中5-HMT濃度は、投与0.5時間後の母動物における血漿中濃度の12～24%であり、5-HMTは胎盤関門を通過すると考えられた。

5) マウスにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験（添付資料4.2.3.5.3.1）

妊娠CD-1マウス（各n=20）に、本薬0（注射用水）、10、30及び60 mg/kg/日を妊娠6日から授乳21日まで経口投与したとき、60 mg/kg群の1例が死亡し、剖検において腸管の出血が認められ、投与過誤の徴候がみられなかったことから本薬投与との関連が否定できないものと判断された。30 mg/kg以上の群の母動物で体重増加抑制が認められ、60 mg/kgでは、母動物の一過性の摂餌量減少が認められた。また、60 mg/kg群で平均着床数及び総出生児数の減少傾向、4日生存率、離乳率及び総生存率の低下傾向が認められた。30 mg/kg群以上で死産児の増加が認められた（対照群：2例、10 mg/kg群：1例、30 mg/kg群：10例及び60 mg/kg群：7例）。30 mg/kg群以上のF₁出生児に、出生後及び哺乳期間中の体重増加抑制、耳介開展遅延とそれによる聴覚性驚愕反射を示す出生児の減少が認められた。F₂出生児への影響は認められなかった。

以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に関して10 mg/kg/日、生殖能に関して60 mg/kg/日、次世代の発生に関して10 mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける急性皮膚刺激性試験（添付資料 4.2.3.6.1）

雄性HMウサギ（n=3）の背部皮膚（無傷及び擦過部）に、0.9% NaCl溶液で湿らせた本薬500 mgを塗布した4時間後に、ごく軽度の紅斑及びごく軽度の浮腫（Draizeのグレード1）が認められたが欧州委員会指令67/548/EEC及び93/21/EECの許容基準内にあったことから、本薬は皮膚への刺激性を有しないと判断された。

2) ウサギにおける急性眼刺激性試験（添付資料4.2.3.6.2）

雌性HMウサギ（n=3）に本薬の粉末（100 mg/個体）を右眼の結膜嚢に単回投与したとき、全例に角膜混濁、虹彩刺激性、結膜発赤、結膜浮腫（いずれもグレード1又は2）が認められ、本薬は眼に対する刺激性物質（局所投与時）であると判断された。

(7) その他の毒性試験

1) モルモットにおける皮膚感作性試験（添付資料 4.2.3.7.1）

雄性Hartleyモルモット（n=10）を用いたMagnusson and Kligman maximisation法による試験が実施され、本薬は皮膚感作性を示しないと判断された。

2) 免疫毒性試験（添付資料 4.2.3.7.2.1）

雌雄CD-1マウス（各n=10）に本薬0、5、25及び75 mg/kg/日を28日間経口投与し、剖検4日前にマウスにヒツジ赤血球（SRBC）を静脈内投与したところ、本薬は免疫毒性を示しないと判断された。

3) *In vitro* 光毒性試験（添付資料4.2.3.7.2.2）

Balb/c 3T3培養細胞を用いた*in vitro*光毒性試験が実施され、5-HMTに光毒性はないと判断された。

4) イヌ9ヵ月間経口投与による眼の追加検討（添付資料4.2.3.7.2.3）

イヌ9ヵ月経口投与毒性試験（添付資料4.2.3.2.13）の試料を用い、全例の左眼の詳細な病理組織学的検査を実施した。網膜色素上皮の肥大、網膜色素上皮の限局性の増殖、網膜剥離等の所見が対照群及び本薬投与群の両方に認められた。また、この月齢のイヌによくみられる鋸状縁領域の嚢胞が大部分の動物に認められた。以上より、イヌの眼に本薬による病理組織学的影響はないと判断された。

5) 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成14年12月16日付 厚生労働省医薬局審査管理課長）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日付 厚生労働省医薬局審査管理課長）に基づき安全性の確認が必要な不純物の安全性については、これらの不純物を含むロットを使用した毒性試験により評価されたものと判断された。

<審査の概略>

機構は、マウスにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験（添付資料 4.2.3.5.3.1）におい

て、F₁ 出生児で認められた耳介開展遅延について、米国の添付文書では記載されているのに対し本邦では記載しない理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。F₁ 出生児の耳介開展は、対照群の平均が出生後13.6±0.6日であったのに対し、30 mg/kg群では14.3±0.6日、60 mg/kg群では14.3±0.9日であり、約0.75日の遅延が認められた。本所見は、本薬投与による影響であることは否定できないものの、耳介開展が認められた時期のF₁ 出生児の体重推移は対照群とほぼ同等であり、また、他の発育分化パラメータに影響はみられていないことから、毒性学的意義に乏しい変化であり、臨床でのリスクを示唆する可能性は低いと判断し、本邦の添付文書において注意喚起が必要な有害作用とは考えなかった。

機構は、以下のように考える。マウス F₁ 出生児の耳介開展遅延については、対照群と体重が同程度で対照群に比し未熟ではないにもかかわらず認められていることから、本薬が胎児あるいは出生児の成長に影響があった可能性は否定できないと考えるが、臨床的に問題となる所見ではないと判断した。また、耳介開展遅延と同様に発育遅延を示唆し、本薬による影響であることが明らかな所見であるウサギでの骨化遅延について、添付文書（案）の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦への投与について」の項において、骨化遅延が認められた用量及び臨床用量の曝露量比が記載されていることから、添付文書へのさらなる注意喚起の追記は不要であると判断した。また、ウサギ（添付資料 4.2.3.5.2.6）、マウス及びラット（添付資料 4.2.2.3.1 及び 4.2.2.3.2）において本薬の胎児移行性が認められていることについても、添付文書の同項において情報提供すべきと考える。

以上、本薬の主たる毒性試験で認められた所見は薬理作用に起因するものであり、本薬がヒトにおいて OAB 治療に用いる既存のムスカリン受容体拮抗薬で認められていない新たな有害事象を発現する可能性は低いと考える。

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>

本薬及び代謝物（5-HMT、並びに 5-HMT のカルボキシ体、N-脱イソプロピル体及びカルボキシ N-脱イソプロピル体）の血漿中、尿中及び糞便中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）あるいは液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）により測定された。各化合物の定量限界は試験によって以下のように異なる。本薬未変化体の血漿中濃度の定量限界は、0.02 又は 0.05 ng/mL であった。5-HMT の定量限界は、血漿で 0.02、0.04 又は 0.05 ng/mL、尿で 1 又は 4 ng/mL、糞便で 50 ng/mL であった。5-HMT のカルボキシ体、N-脱イソプロピル体、カルボキシ N-脱イソプロピル体の定量限界は、血漿で 0.1 又は 0.2 ng/mL、尿で 4、8 又は 20 ng/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±標準偏差で示した。なお、CYP2D6 の遺伝子型解析が行われた試験について、対象被験者のうち、CYP2D6 の酵素活性が完全に欠損している対立遺伝子（*3、*4、*5 等）の組み合わせ若しくはホモの遺伝子型を有する被験者が PM（Poor Metabolizer）とされ、PM 以外の被験者は EM（Extensive Metabolizer）とされた。

（1）製剤間の生物学的同等性

本薬の臨床試験では、内核又はフィルム層の処方異なる複数の徐放性製剤が使用された（図 1）。日本人 OAB 患者が参加したアジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験）及び日本人 OAB 患者を対象とした国内長期投与試験（A0221006 試験）では処方 E1 が使用された。また、外挿予定の外国人 OAB 患者

を対象とした SP583 試験及び SP584 試験（海外第Ⅲ相試験）では処方 D 又は E が使用された。国内外の市販予定製剤は処方 F（以下、「市販予定製剤」）である。なお、処方 D と E のフィルム層は同一であり、処方 E と E1 と市販予定製剤の^①は、^②に^③である。

各製剤間の生物学的同等性（以下、「BE」）を検討した臨床試験は図 1 のとおりである。

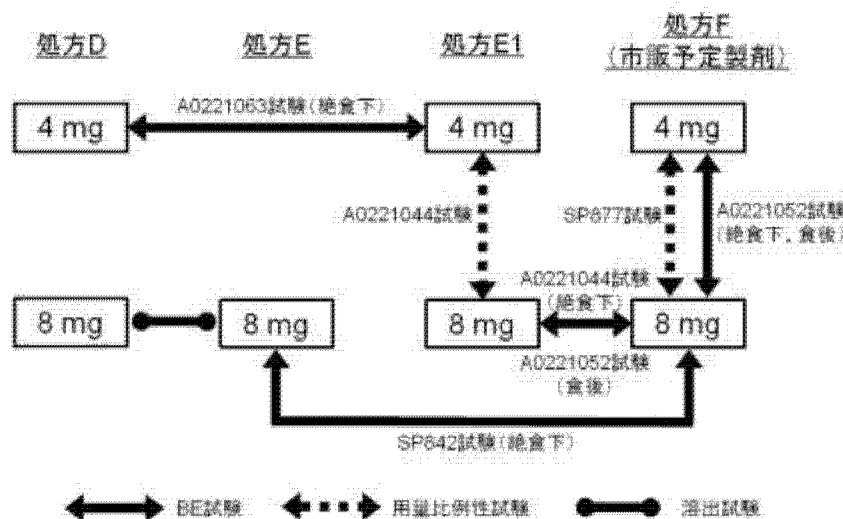


図 1 各製剤間の BE を検討した臨床試験（CTD2.7.1.3 図 17 を改変）

1) 市販予定製剤 4 mg 錠と 8 mg 錠の BE、並びに市販予定製剤 8 mg 錠と処方 E1 8 mg 錠の BE

①A0221052 試験（添付資料 5.3.1.2.1）

日本人健康成人 109 例（全例 EM）を対象に、本薬の市販予定製剤 4 mg 錠と 8 mg 錠の BE（絶食下及び食後）、市販予定製剤 8 mg 錠と処方 E1 8 mg 錠の BE（食後）、及び市販予定製剤を用いた食事の影響を検討することを目的として、2 コホートからなる非盲検無作為化単回投与試験（各投与間の休薬期間：5 日間以上）が実施された（市販予定製剤の食事の影響については、「(3) 食事の影響」の項参照）。

コホート I は、73 例の被験者に、市販予定製剤の 4 mg 錠 2 錠の食後単回経口投与、市販予定製剤の 8 mg 錠 1 錠の食後単回経口投与、処方 E1 の 8 mg 錠 1 錠の食後単回経口投与の 3 期、3 処置、6 投与順序クロスオーバー法で実施され、コホート II は、36 例の被験者に市販予定製剤の 8 mg 錠 1 錠の食後単回経口投与、市販予定製剤の 4 mg 錠 2 錠の絶食下单回経口投与、市販予定製剤の 8 mg 錠 1 錠の絶食下单回経口投与の 3 期、3 処置、6 投与順序クロスオーバー法で実施された。

コホート II で市販予定製剤 8 mg 錠 1 錠及び 4 mg 錠 2 錠を絶食下で単回経口投与したときの 5-HMT の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は、 5.04 ± 2.04 及び 4.78 ± 2.36 ng/mL、投与後 0 時間から最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線面積（以下、「 AUC_{0-t} 」）は 50.1 ± 20.5 及び 50.4 ± 23.3 ng·h/mL であり、8 mg 錠 1 錠に対する 4 mg 錠 2 錠の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は、 C_{max} で 92.14%（85.23～99.61%）、 AUC_{0-t} で 99.09%（94.64～103.74%）であった。コホート I で 8 mg 錠 1 錠及び 4 mg 錠 2 錠を食後に単回経口投与したときの C_{max} は、 5.71 ± 1.88 及び 5.90 ± 1.97 ng/mL、 AUC_{0-t} は 52.0 ± 17.6 及び 53.0 ± 17.0 ng·h/mL であり、8 mg 錠 1 錠に対する 4 mg 錠 2 錠の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は、 C_{max} で 103.35%（98.75～108.18%）、 AUC_{0-t} で 102.49%（99.29～105.79%）であった。

コホート I で市販予定製剤 8 mg 錠及び処方 E1 8 mg 錠を食後に単回経口投与したときの血漿中

5-HMT 濃度の $C_{\max}$ は、 5.71 ± 1.88 及び 6.24 ± 2.26 ng/mL、 AUC_{0-t} は 52.0 ± 17.6 及び 53.9 ± 17.2 ng·h/mL であり、市販予定製剤 8 mg 錠 1 錠に対する処方 E1 8 mg 錠の調整済み幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、 $C_{\max}$ で 108.30% (103.49~113.32%)、 AUC_{0-t} で 104.34% (101.10~107.68%) であった。

②用量比例性試験 (SP877 試験、添付資料 5.3.1.2.6)

外国人健康成人 24 例に、2 期クロスオーバー法 (休薬期間 : 7 日間以上) にて、市販予定製剤 4 mg 錠 1 錠及び 8 mg 錠 1 錠を絶食下で単回経口投与し、用量比例性が検討された。市販予定製剤 4 mg 錠 1 錠及び 8 mg 錠 1 錠を絶食下で単回経口投与したときの 5-HMT の最高血漿中到達時間 (以下、「 $t_{\max}$ 」) の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 2.152 ± 1.060 及び 4.300 ± 1.685 ng/mL、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 23.797 ± 12.304 及び 46.817 ± 18.705 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.71 ± 2.98 及び 6.87 ± 2.56 時間であった。8 mg 錠 1 錠に対する 4 mg 錠 1 錠投与時の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、投与量で基準化した $C_{\max}$ で 97.73% (87.42~109.25%)、 $AUC_{0-\infty}$ で 98.11% (89.55~107.50%) であった。

2) 国内外の臨床試験製剤間の生物学的同等性

①A0221044 試験 (添付資料 5.3.1.2.7)

外国人健康成人 36 例 (全例 EM) を対象に、絶食下における市販予定製剤 8 mg 錠と処方 E1 8 mg 錠の BE、処方 E1 4 mg 錠と 8 mg 錠の用量比例性を検討することを目的として、市販予定製剤 8 mg 錠 1 錠を絶食下单回経口投与、処方 E1 4 mg 錠 1 錠を絶食下单回経口投与及び処方 E1 8 mg 錠 1 錠を絶食下单回経口投与の 3 期、3 処置、6 投与順序クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 3 日以上)。

市販予定製剤 8 mg 錠 1 錠及び処方 E1 8 mg 錠 1 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中 5-HMT 濃度の $C_{\max}$ は 4.64 ± 1.77 及び 4.79 ± 1.57 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 55.3 ± 22.7 及び 55.2 ± 20.9 ng·h/mL、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-tz} 」) は 52.1 ± 21.2 及び 52.6 ± 20.1 ng·h/mL であり、市販予定製剤 8 mg 錠 1 錠に対する処方 E1 8 mg 錠 1 錠の調整済み幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、 $C_{\max}$ で 104.09% (98.59~109.89%)、 $AUC_{0-\infty}$ で 100.25% (95.40~105.34%)、 AUC_{0-tz} で 101.02% (96.42~105.84%) であった。

また、処方 E1 の 4 mg 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中 5-HMT 濃度の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2.26 ± 0.87 及び 26.4 ± 11.3 ng·h/mL であり、処方 E1 8 mg 錠 1 錠に対する処方 E1 4 mg 錠 1 錠投与時の調整済み幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、投与量で基準化した $C_{\max}$ で 93.30% (88.37~98.51%)、 $AUC_{0-\infty}$ で 94.42% (89.85~99.22%) であった。

②A0221063 試験 (添付資料 5.3.1.2.8)

外国人健康成人 36 例 (全例 EM) を対象に、2 期クロスオーバー法 (休薬期間 : 5 日間以上) にて、絶食下における処方 D 4 mg 錠と処方 E1 4 mg 錠の BE が検討された。処方 D 4 mg 錠 1 錠及び処方 E1 4 mg 錠 1 錠を絶食下で単回投与投与したときの血漿中 5-HMT 濃度の $C_{\max}$ は 2.32 ± 0.726 及び 2.59 ± 1.05 ng/mL、 AUC_t は 28.1 ± 7.86 及び 29.4 ± 9.74 ng·h/mL であった。処方 D 4 mg 錠 1 錠に対する処方 E1 4 mg 錠 1 錠投与時の調整済み幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、 $C_{\max}$ で 109.14% (102.60~116.11%)、 AUC_{0-t} で 103.24% (99.20~107.45%) であった。

③SP842 試験 (添付資料 5.3.1.2.5)

外国人健康成人 32 例を対象に、2 期クロスオーバー法（休薬期間：1 週間以上）にて、絶食下における処方 E 8 mg 錠と市販予定製剤 8 mg 錠の BE が検討された。処方 E 8 mg 錠 1 錠及び市販予定製剤 8 mg 錠 1 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中 5-HMT 濃度の $C_{\max}$ は 4.52 ± 1.87 及び 4.02 ± 1.64 ng/mL、 AUC_{0-t_z} は 48.79 ± 21.06 及び 45.86 ± 20.27 ng·h/mL であった。処方 E 8 mg 錠 1 錠に対する市販予定製剤 8 mg 錠 1 錠投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、 $C_{\max}$ で 88.66%（80.39～97.77%）、 AUC_{0-t_z} で 92.91%（86.39～99.92%）であった。

（2）溶出試験（添付資料 3.2.P.2.2）

1) 処方変更間及び含量間における溶出挙動の比較

「後発医薬品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 薬食審査発第 1124004 号 別紙 1）（以下、「後発医薬品 BE ガイドライン」）で徐放性製剤に求められる溶出試験条件で実施された溶出試験において、アジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験）で使用された処方 E1 と市販予定製剤の溶出性が比較され、①処方 E1 4 mg 錠と市販予定製剤 4 mg 錠、②処方 E1 8 mg 錠と市販予定製剤 8 mg 錠、③処方 E1 の 4 mg 錠と 8 mg 錠及び④市販予定製剤の 4 mg 錠と 8 mg 錠の溶出挙動は、いずれの試験条件においても後発医薬品 BE ガイドラインの同等の判定基準を満たした。

また、臨床試験で使用された処方 D、処方 E 及び処方 E1 について、⑤処方 D 4 mg 錠と処方 E 4 mg 錠、⑥処方 D 8 mg 錠と処方 E 8 mg 錠、⑦処方 E 4 mg 錠と処方 E1 4 mg 錠及び⑧処方 E 8 mg 錠と処方 E1 8 mg 錠の溶出性が比較され、⑤～⑧のいずれにおいても、一部の溶出試験条件で試験終了時の平均溶出率が 85%に達していない条件があったものの、すべて f_2 関数の値は 50 又は 55 以上であり、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率が平均溶出率の $\pm 12\%$ を超えるものはなかった。

2) フィルム層の溶出に対する影響の評価

■を有する処方 E 8 mg 錠、処方 E1 8 mg 錠、市販予定製剤 8 mg 錠、及び素錠 8 mg 錠を用いて、後発医薬品 BE ガイドラインで徐放性製剤に求められる溶出試験条件で溶出試験が実施された（ただし、処方 E の一部の溶出試験条件では、上記⑤～⑧と同様に試験が実施され、試験終了時の平均溶出率が 85%に達していない条件があった）。溶出試験の結果、いずれもすべての溶出条件で f_2 関数の値は 50 以上であり、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率が平均溶出率の $\pm 12\%$ を超えるものはなかったことから、フィルム層の有無は処方 E 8 mg 錠、処方 E1 8 mg 錠及び市販予定製剤 8 mg 錠の溶出挙動に影響を及ぼさなかったと判断された。

（3）食事の影響

1) 市販予定製剤を用いた食事の影響試験（A0221052 試験、添付資料 5.3.1.2.1）

日本人健康成人 36 例にクロスオーバー法（休薬期間：5 日間以上）にて市販予定製剤 8 mg 錠を絶食下及び食後に単回経口投与したとき、 $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 5.04 ± 2.04 及び 5.71 ± 1.93 ng/mL、 AUC_{0-t} は 50.1 ± 20.5 及び 53.7 ± 19.8 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 6.22 ± 2.09 （35 例）及び 5.64 ± 1.90 時間であり、絶食投与下に対する食後投与時の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は、 $C_{\max}$ で 115.99%（107.30～125.39%）、 AUC_{0-t} で 109.57%（104.66～114.72%）であった。

2) 海外臨床試験製剤を用いた食事の影響試験（SP687 試験、添付資料 5.3.1.1.2）

外国人健康成人 16 例に 2 期クロスオーバー法（休薬期間：1 週間以上）にて、処方 D 8 mg 錠を絶食

下及び食後に単回経口投与したとき、 $t_{\max}$ の中央値は 5.0 及び 4.5 時間、 $C_{\max}$ は 3.748 ± 1.71 及び 4.343 ± 2.10 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 42.204 ± 18.44 及び 48.733 ± 20.61 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 11.412 ± 7.20 及び 6.910 ± 2.42 時間であり、絶食下に対する食後投与時の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は、 $C_{\max}$ で 118.79%（94.46～149.38%）、 AUC_{0-tz} で 119.21%（103.79～136.92%）であった。

（4）絶対的バイオアベイラビリティ試験（SP567 試験、添付資料 5.3.1.1.1）

外国人健康成人 11 例（全例 EM）に、3 期クロスオーバー法（休薬期間：7 日間）にて、本薬 8 mg 錠を絶食下で単回経口投与、本薬 4 mg 注射液又は 5-HMT 2.6 mg 注射液（本薬と等モル）を点滴時間 4 時間で単回定速静脈内投与したとき、5-HMT の $C_{\max}$ は 4.69 ± 2.02 、 8.40 ± 1.51 及び 10.62 ± 1.95 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 51.7 ± 13.85 、 49.8 ± 8.59 及び 61.1 ± 11.38 ng·h/mL であり、本薬 8 mg 錠を経口投与したときの 5-HMT としての絶対的バイオアベイラビリティ（平均値）は、本薬の静脈内投与時に対して 52%、本薬と当モルの 5-HMT 静脈内投与時に対して 42%であった。

＜審査の概略＞

（1）市販予定製剤とアジア共同第Ⅱ相試験で使用された製剤との BE 及び含量違いの BE について

機構は、市販予定製剤の 4 mg 錠と 8 mg 錠の BE、及び処方 E1 の 8 mg 錠と市販予定製剤の 8 mg の BE は、申請時の後発品医薬品 BE ガイドラインに従い、食後投与及び絶食下投与のいずれにおいても示されていると判断する。他に、アジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験）で使用された処方 E1 の 4 mg 錠と 8 mg 錠投与時の用量比例性を評価した A0221044 試験の成績が示されていたことから、機構は、市販予定製剤と処方 E1 の 4mg 錠の BE を検討するために、処方 E1 の含量間の BE について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。処方 E1 と市販予定製剤は、XXXXXXXXXXにXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXを用いており、処方間の違いはXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXである。処方 E1 8 mg 錠、市販予定製剤 8 mg 錠及び素錠 8 mg 錠を用いて後発品医薬品 BE ガイドラインに基づき本薬の溶出性を検討した結果、処方 E1 及び市販予定製剤に施されているフィルム層の有無は本薬の溶出性に影響を与えないことを確認した。また、溶出試験の結果、処方 E1 と市販予定製剤の各処方内の含量間について、いずれの製剤間の溶出挙動も同等であったことを踏まえると、市販予定製剤 4 mg に施されている水溶性のフィルム層も、本薬の溶出性に影響を与えないと考えられる。さらに、8 mg 錠では処方 E1 と市販予定製剤の絶食下及び食後の BE が A0221044 及び A0221052 試験で確認されていることから、処方 E1 及び市販予定製剤に施されているフィルム層は本薬の溶出性に影響を与えず、BE にも影響を与えないことを確認した。

市販予定製剤の 4 mg 錠と 8 mg 錠の BE は A0221052 試験において絶食下及び食後ともに示されており、SPP877 試験における絶食下での単回投与で 4 mg 錠と 8 mg 錠の用量比例性が示されている。処方 E1 の 4 mg 錠と 8 mg 錠の絶食下及び食後投与の BE 試験は実施されていないものの、処方 E1 及び市販予定製剤はXXXXXXXXXXにXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXでありXXXXXXXXXXの違いも BE に影響を及ぼさないと考えられることから、A0221044 試験で絶食下投与時の用量比例性が確認されていることに基づいて、処方 E1 の 4 mg 錠と 8 mg 錠の絶食下の BE は説明可能と考える。また、処方 E1 の 4 mg 錠と 8 mg 錠の食後の BE については、処方 E1 8 mg 錠と市販予定製剤 8 mg 錠における絶食下及び食後の BE 試験成績（A0221044 及び A0221052 試験）から、両処方の食事の影響の受け方は同様であることが推察され、さらに市販予定製剤の含量違いの絶食下及び食後の BE 試験成績（A0221052 試験）から含量間でも食事の受け方は同様であることが推察されることから、処方 E1 の 4 mg 錠と 8 mg 錠は食後でも BE が示されていると見なすこと

ができると考える。

機構は、以下のように考える。処方 E1 の 4 mg 錠と、市販予定製剤 8 mg 錠又は 4 mg 錠との BE について、市販予定製剤の 4 mg 錠と 8 mg 錠の BE 及び市販予定製剤の 8 mg と処方 E1 の 8 mg の BE が絶食下、食後ともに示されていること、各処方の溶出挙動はいずれの含量でも同等と判断できること、各処方において、フィルム層の有無は本薬の溶出性に影響を及ぼさないことが溶出試験によって示されていることを踏まえると、提出された資料から処方 E1 の 4 mg 錠と市販予定製剤との BE は示されていると判断した。

(2) 本薬の臨床試験で使用された製剤間の BE について

外挿予定の外国人 OAB 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SP583 及び SP584 試験) では処方 D の 4 mg 錠並びに処方 D 及び E の 8 mg 錠が使用されたことから、申請者は、上記の海外臨床試験で使用された製剤と日本人 OAB 患者が参加したアジア共同第Ⅱ相試験 (A0221005 試験) で使用された処方 E1 との間の BE について以下のように説明した。

4 mg 錠については、処方 D と処方 E1 の間の絶食下の BE が A0221063 試験で確認されている。

8 mg 錠については、処方 D と処方 E の間の処方変更水準は■水準であり、処方 D、処方 E、処方 E1 及び市販予定製剤の溶出試験の結果より、処方 D と処方 E の BE が示されていると判断した。処方 E と処方 E1 について、BE 試験で直接比較を行っていないが、処方 E と市販予定製剤の絶食下での BE が SP842 試験で確認されており、処方 E1 と市販予定製剤の絶食下及び食後の BE が A0221044 及び A0221052 試験で確認されている。フィルム層については、素錠と処方 E、E1 及び市販予定製剤間の溶出挙動を比較し、フィルム層は本薬の溶出性に影響を及ぼさないことが確認されている。

以上より、外挿予定の外国人 OAB 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SP583 及び SP584 試験) で使用された処方 D 又は E と、日本人 OAB 患者が参加したアジア共同第Ⅱ相試験 (A0221005 試験) で使用された処方 E1 の BE が示されていると考えられる。

機構は、以下のように考える。処方 E 8 mg 錠と市販予定製剤 8 mg 錠、及び処方 D 4 mg 錠と処方 E1 4 mg 錠はいずれも徐放性製剤であることを踏まえると、絶食下投与のみの BE 試験成績から BE を評価するには限界がある。しかしながら、各試験製剤間のフィルム層の有無は本薬の溶出性に影響を及ぼさないと判断できること、処方 E1 8 mg 錠と市販予定製剤 8 mg 錠では BE 試験により絶食下及び食後での BE が確認されていること、及び処方 D から市販予定製剤までの処方変更が溶出挙動に及ぼす影響は小さいと考えられる溶出試験結果が示されていること等、提出された試験成績から総合的に判断すると、処方 D 及び処方 E と、処方 E1 との間の BE は評価可能であり、海外試験成績を外挿する上で製剤間の BE に問題はないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<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) 膜透過性 (添付資料 4.2.2.2.1)

ヒト結腸癌由来細胞株 Caco-2 細胞の頂端膜側にトルテロジンの水溶液 15.7 µg/mL、本薬の水溶液 17.2 µg/mL 又は 5-HMT の水溶液 14.4 µg/mL を添加し、基底膜側に存在する各化合物の累積透過量を添加 0.5、1、2 及び 3 時間後に測定した時 (n=3)、見かけの透過係数はトルテロジンで 1.0×10^{-5} cm/秒、5-HMT で 2.5×10^{-6} cm/秒であった。一方、本薬は Caco-2 細胞培養上清中で脱エステル化され 5-HMT となるため、

未変化体の透過係数は測定されなかった。なお、比較対照として用いたフルオレセイン、アデノロール及びプロプラノロールの見かけの透過係数は、 3.4×10^{-7} 、 5.7×10^{-7} 及び 1.1×10^{-5} cm/秒であった。

2) 血漿蛋白結合 (添付資料 5.3.2.1.1)

ヒトのプール血漿に本薬の ^{14}C -標識体 100 ng/mL (最終濃度) 又は 5-HMT の ^{14}C -標識体 118 ng/mL (最終濃度) を添加し 37°C で 2 時間インキュベートしたとき、血漿蛋白結合率は本薬で 51%、5-HMT で 53% であった。ヒト血清アルブミン (以下、「HSA」) 45 mg/mL 及び α 1-酸性糖蛋白 (以下、「AGP」) 1 mg/mL に本薬 62.5、250、500、750 及び 1,000 ng/mL 又は 5-HMT 74、295、591、886 及び 1,182 ng/mL を添加したとき、HSA との結合率は本薬で 28~32%、5-HMT で 11~17%、AGP との結合率は本薬で 60~76%、5-HMT で 9~20% であった。

3) *In vitro* 代謝

①エステラーゼによる本薬の加水分解 (添付資料 4.2.2.4.6)

Caco-2 細胞に本薬 209.70 μg (15 mL) を添加したとき、本薬は Caco-2 細胞培養上清中でエステラーゼにより 5-HMT へと加水分解され、添加開始時、1、2 及び 4 時間後における上清中 (15 mL) の本薬の量の平均値は 209.7、104.4、55.3 及び 19.9 μg 、5-HMT 量は 0、52.3、94.1 及び 124.2 μg であった。また、上清中濃度測定後に回収された Caco-2 細胞のホモジネート (推定 225 μL) 中には 5-HMT のみが 3.65~5.08 μg 検出された。

②CYP による 5-HMT の代謝 (添付資料 5.3.2.2.3)

ヒト肝ミクロソームに 5-HMT のフマル酸塩である SPM8311 の ^{14}C -標識体 0.7 μM (最終濃度) と各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の阻害剤を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたときの、SPM8311 の代謝に対する各 CYP 分子種の阻害剤の影響が検討された。コントロール群 (阻害剤無添加) を 0% とした場合の阻害率について、5-HMT の N-脱イソプロピル体の生成においては、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) 1 μM 添加時に 46.9%、メトキシサレン (CYP2A6 阻害剤) 2.5 μM 添加時に 35.3%、5-HMT のカルボキシ体の生成においては、キニジン (CYP2D6 阻害剤) 1 μM 添加時に 82.3%、トラニルシプロミン (CYP2C19 阻害剤) 50 μM 添加時に 34.5% であった。

また、ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19arg、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP4A11) に SPM8311 の ^{14}C -標識体 0.7 μM (最終濃度) を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、5-HMT のカルボキシ体の生成速度は CYP2D6 発現系で最も大きく、5-HMT の N-脱イソプロピル体の生成速度は CYP3A4 発現系で最も大きかった。

③CYP に対する本薬の誘導作用 (添付資料 5.3.2.2.4、5.3.2.2.5)

ヒト肝細胞を本薬、デキサメタゾン又はリファンピシンを含む培地中で 72 時間インキュベートした後、肝細胞のテストステロン 6 β -水酸化活性 (CYP3A4 活性) を測定し、CYP3A4 に対する本薬の誘導作用が検討された。陽性対照として用いたデキサメタゾン 50 μM (最終濃度、以下同様) 及びリファンピシン 20 μM 、並びに本薬 9.5 及び 95 nM を曝露した細胞での CYP3A4 活性誘導率 (溶媒対照群での活性に対する比) の中央値は、DMSO 溶媒下で 1.3、3.2、0.9 及び 0.9、アセトニトリル溶媒下で 1.7、4.3、1.1 及び 1.3 であり、CYP3A4 の mRNA 量の生成比 (溶媒対照群での生成量に対する比) は DMSO 溶媒下で

1.1～1.5、2.2～2.9、0.7～0.9 及び 0.7～1.1、アセトニトリル溶媒下で 1.1～2.5、2.5～7.5、0.8～1.1 及び 0.8～1.4 であった。

ヒト肝細胞を本薬 20 及び 200 nM（最終濃度）を含む培地中で 72 時間インキュベートした後、7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化（CYP1A2）、(S)-メフェニトイン N-脱メチル化（CYP2B6）、(S)-ワルファリン 7-水酸化（CYP2C9）、(S)-メフェニトイン 4-水酸化（CYP2C19）及びテストステロン 6β-水酸化（CYP3A4）の各代謝活性を測定したとき、本薬のいずれの曝露濃度においても溶媒対照群と比較して 79.8～131%の範囲であり、酵素活性に顕著な影響はみられなかった。

④CYP に対する本薬及び代謝物の阻害作用（添付資料 5.3.2.2.6（4.2.2.4.14））

ヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の発現系を用いて、本薬、5-HMT、5-HMT のカルボキシ体及びカルボキシ-N-脱イソプロピル体並びにトルテロジンの各 CYP 分子種に対する阻害効果が検討された。CYP2D6 に対する IC₅₀ 値は本薬、5-HMT、5-HMT のカルボキシ体及びトルテロジンでそれぞれ 15.6、10.0、22.0 及び 3.4 μM、CYP3A4 に対する IC₅₀ 値は 4.3、48.5、155 及び 10.3 μM であり、カルボキシ-N-脱イソプロピル体による阻害は両 CYP 分子種でみられなかった。また、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 に対しては本薬及び各代謝物は阻害がみられないか IC₅₀ が 100 μM 超であった。

（2）健康成人における薬物動態

1) 日本人健康成人における薬物動態

①単回投与試験（SP857 試験、添付資料 5.3.3.1.1）

日本人健康成人 12 例（全例 EM、本薬群 8 例、プラセボ群 4 例）を対象に、本薬群では本薬 4、8 及び 16 mg を順次増量して絶食下で単回経口投与したとき（各用量パート間の休薬期間：1 週間以上）、血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} の中央値はいずれも 5.00 時間、C_{max} はそれぞれ 2.683±1.179、5.648±1.274 及び 11.106±2.555 ng/mL、AUC_{0-tz} は 25.993±9.789、55.576±15.608 及び 113.856±26.507 ng・h/mL、t_{1/2} の平均値は 9.843、9.551 及び 7.622 時間、腎クリアランス（以下、「CL_r」）の平均値は 14.184、12.178 及び 13.270 L/h であった。5-HMT の投与後 48 時間までの尿中回収量（以下、「Ae₀₋₄₈」）の平均値は 375.47、685.37 及び 1,505.65 μg であった。

②反復投与試験（A0221004 試験、添付資料 5.3.3.1.2）

日本人健康成人 20 例（全例 EM、本薬群各 8 例、プラセボ 4 例）を対象に、本薬 4 及び 8 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目における本薬 4 及び 8 mg の血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} はいずれも 5.0 時間、C_{max} は 2.07±0.856 及び 3.09±1.14 ng/mL（4 及び 8 mg、以下、同順）、AUC_τ は 21.1±8.95 及び 29.7±11.9 ng・h/mL、t_{1/2} の平均値は 8.13 及び 6.86 時間であった。投与 5 日目の本薬 4 及び 8 mg の血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} はいずれも 5.0 時間、C_{max} は 2.55±1.19 及び 3.77±1.25 ng/mL、AUC_τ は 25.7±11.9 及び 35.1±13.1 ng・h/mL、t_{1/2} の平均値は 5.13 及び 4.86 時間であった。

2) 外国人健康成人における薬物動態

①マスパランス試験（SP567 試験、添付資料 5.3.1.1.1）

外国人健康成人 11 例（全例 EM）を対象に、3 期クロスオーバー法（各投与期の休薬期間：7 日間以上）にて、本薬 8 mg 錠を絶食下で単回経口投与、あるいは本薬 4 mg 注射液又は 5-HMT 2.6 mg 注射液（本薬と等モル）を点滴時間 4 時間で単回定速静脈内投与した。

本薬 8 mg 錠を単回経口投与したとき、投与後 96 時間までの尿糞中の 5-HMT、5-HMT のカルボキシ体、N-脱イソプロピル体及びカルボキシ N-脱イソプロピル体の総回収率（投与量に対する割合、以下同様）は 76.55%であり、69.71%が尿中に、6.84%が糞便中に排泄された。尿中には、5-HMT が 16.22%、5-HMT のカルボキシ体が 33.74%、N-脱イソプロピル体が 1.27%、カルボキシ N-脱イソプロピル体が 18.48%認められた。糞便中には、5-HMT が 4.41%、5-HMT のカルボキシ体が 1.44%、N-脱イソプロピル体が 0.22%、カルボキシ N-脱イソプロピル体が 0.77%認められた。本薬及び 5-HMT を静脈内投与した際には、5-HMT 及びその代謝物としての尿糞中の総回収率はそれぞれ投与量の 84.66%及び 86.26%であり、その内訳は本薬経口投与時と類似していた。

②単回投与試験（SP565 試験、添付資料 5.3.3.1.5）

外国人健康成人 24 例（EM16 例、PM8 例）に、本薬 4、8 及び 12 mg を絶食下、もしくは 8 mg を食後に単回経口投与する 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬 4、8 及び 12 mg を絶食下にて単回投与したとき、EM における血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 2.07 ± 1.07 、 4.13 ± 1.19 及び 6.40 ± 2.02 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 22.84 ± 11.32 、 47.74 ± 18.24 及び 74.59 ± 26.42 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 7.56、9.21 及び 9.32 時間であった。投与後 36 時間までの尿中回収量（以下、「 Ae_{0-36} 」）は、 374.37 ± 119.703 、 752.96 ± 251.730 及び $1,137.77 \pm 333.036$ µg、尿中回収率（以下、「 $Ae\%$ 」）は 14.47 ± 4.62 、 14.54 ± 4.87 及び $14.66 \pm 4.28\%$ であり CL_r の平均値は 17.61、16.21 及び 15.85 L/h であった。PM における血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 3.98 ± 2.87 、 7.35 ± 2.86 及び 11.22 ± 4.56 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 42.14 ± 12.50 、 93.52 ± 32.89 及び 137.49 ± 55.49 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 7.59、7.80 及び 9.77（7 例）時間、 Ae_{0-36} は 608.55 ± 163.609 （7 例）、 $1,437.23 \pm 486.257$ 及び $1,896.26 \pm 568.978$ µg、 $Ae\%$ は 23.51 ± 6.29 （7 例）、 27.75 ± 9.40 及び $24.43 \pm 7.31\%$ 、 CL_r の平均値は 13.92、15.54 及び 14.51 L/h であった。また、8 mg 錠を食後単回投与したとき、EM における血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値は 4.5 時間、 $C_{\max}$ は 5.59 ± 1.50 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 57.86 ± 20.01 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 5.66 時間、PM における血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値は 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 8.93 ± 2.44 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 103.158 ± 32.64 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 6.56 時間であった。

③反復投与試験（SP566 試験、添付資料 5.3.3.1.6）

外国人健康成人 40 例（EM37 例、PM3 例）を対象に、本薬 4、8、12、20 及び 28 mg 又はプラセボを順次増量して 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与したとき（本薬群 6 例、プラセボ群 2 例）、EM における本薬 4、8、12、20 及び 28 mg の投与 1 日目の血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.00 時間、 $C_{\max}$ は 2.11 ± 0.71 、 3.81 ± 1.44 、 6.70 ± 3.55 、 12.36 ± 6.07 及び 16.29 ± 5.69 ng/mL、 AUC_{τ} は 16.23 ± 6.40 、 40.41 ± 16.05 、 58.89 ± 18.99 、 126 ± 49 及び 181 ± 59.74 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 5.936、7.688、6.928、5.87 及び 6.94 時間であった。また、EM における本薬 4、8、12、20 及び 28 mg の投与 3 日目の血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.00 時間、 $C_{\max}$ は 1.86 ± 1.24 、 4.97 ± 2.20 、 6.85 ± 3.29 、 13.25 ± 7.26 、及び 18.28 ± 6.31 ng/mL、 AUC_{τ} は 17.88 ± 10.99 、 49.50 ± 23.31 、 70.59 ± 27.67 、 136 ± 68.76 及び 213 ± 73.28 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 8.342、6.47、6.142、6.07 及び 8.04 時間であった。

PM は、4、8 及び 12 mg 群に各 1 例含まれ、投与 1 及び投与 3 日目の血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ は 5.00 又は 6.00 時間、 $C_{\max}$ は 4 mg 投与例で 2.61 及び 3.44 ng/mL、8 mg 投与で 6.84 及び 6.06 ng/mL、12 mg 投与時で 7.78 及び 8.37 ng/mL、 AUC_{τ} は 4 mg 投与例で 26.76 及び 32.18 ng·h/mL、8 mg 投与例で 64.82 及び 64.70 ng·h/mL、12 mg 投与時で 76.43 及び 84.26 ng·h/mL であった。

④外国人白人及び黒人を対象とした単回投与試験（SP649 試験、添付資料 5.3.3.3.3）

白人健康成人 16 例及び黒人健康成人 16 例（本薬群 12 例、プラセボ群 4 例）を対象に、本薬 8 mg を絶食下で単回経口投与したとき、白人男性及び黒人男性における血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 6.00 時間、 $C_{\max}$ は 6.05 ± 2.68 及び 5.48 ± 1.89 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 70.74 ± 27.45 及び 64.13 ± 22.81 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 6.72 及び 6.44 時間、見かけの全身クリアランス（以下、「CL/f」）は 124.64 ± 46.11 及び 137.89 ± 51.83 L/h であった。

⑤韓国人を対象とした反復投与試験（A0221015 試験、添付資料 5.3.3.3.4）

韓国人健康成人 21 例（全例 EM、本薬 4 mg 群 8 例、本薬 8 mg 群 9 例、プラセボ群 4 例）を対象に、本薬 4 及び 8 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したとき、本薬 4 mg 投与群における投与 1 日目及び 5 日目の血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 2.40 ± 0.75 及び 2.55 ± 0.68 ng/mL、 AUC_{τ} は 22.5 ± 7.2 及び 26.1 ± 8.0 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.90 ± 2.85 及び 7.05 ± 1.84 時間、投与 5 日目の CL/f は 166 ± 49.5 L/h であった。8 mg 投与群における投与 1 日目（9 例）及び 5 日目（8 例）の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 5.0 時間、 $C_{\max}$ は 5.84 ± 2.30 及び 6.04 ± 2.03 ng/mL、 AUC_{τ} は 56.7 ± 21.8 及び 64.2 ± 30.4 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.16 ± 1.12 及び 6.07 ± 1.95 時間、投与 5 日目の CL/f は 145 ± 51.1 L/h であった。

（3）患者における薬物動態

1) 母集団薬物動態解析（添付資料 5.3.3.5.1）

本薬投与時の 5-HMT の薬物動態について、表 7 に示した日本人、アジア人及び欧米人の臨床試験における 1,546 例、10,922 点の血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」）が実施された。

表 7 PPK 解析に用いられた臨床試験

	試験名	本薬の用法・用量
日本人	SP857 試験（単回投与試験）	本薬 4、8 及び 16 mg を絶食下单回経口投与
	A0221004 試験（反復投与試験）	本薬 4 及び 8 mg を空腹時に反復経口投与
アジア人	A0221015 試験（韓国人、反復投与試験）	本薬 4 及び 8 mg を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与
	A0221005 試験（アジア共同第Ⅱ相試験）	本薬 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与
欧米人	SP566 試験（反復投与試験）	本薬 4、8、12、20 及び 28 mg を 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与
	SP564 試験（薬物相互作用試験）	本薬 8 mg を絶食下单回経口投与
	SP683 試験（薬物相互作用試験）	本薬 8 mg 絶食下单回経口投与
	SP684 試験（薬物相互作用試験）	本薬 8 mg を絶食下单回経口投与
	SP568 試験（腎機能障害患者）	本薬 4 mg を絶食下单回経口投与
	SP569 試験（肝機能障害患者）	本薬 8 mg を絶食下单回経口投与
	SP686 試験（QT/QTc 評価試験）	本薬 4 mg 及び 28 mg を 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与
	SP668 試験（海外第Ⅱ相試験）	本薬 4、8 及び 12 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与
	SP584 試験（海外第Ⅲ相試験）	本薬 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与

解析対象の主な背景は、年齢 55.5 ± 14.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、体重 70.2 ± 18.8 kg、 CL_{cr} 87.0 ± 30.3 mL/min、肝機能障害の有無の比率は有り 0.5%、無し 99.5%、CYP3A4 阻害薬併用の比率（1,593 例中）は有り 7.4%、無し 92.6%、CYP3A4 誘導薬（リファンピシン）併用の比率（1,593 例中）は有り 0.8%、無し 99.2%、性別の比率は男性 29.8%、女性 70.2%、CYP2D6 の表現型の比率は EM 95.4%、PM 4.6%、

民族の比率は欧米人 56.8%、日本人 33.8%、韓国人 6.8%、その他アジア人（台湾及び香港）2.7%であった。以上の背景因子が共変量として検討された。

血漿中 5-HMT 濃度の薬物動態の基本モデルは、一次吸収及びラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルで記述された。最終モデルにおける母集団パラメータ、見かけのクリアランス (CL/f) は 145 L/h (変動係数 46.6%、以下同様)、見かけの分布容積 (V/f) は 222 L (77.8%)、吸収速度定数 (Ka) は 0.0935 h^{-1} (25.7%) であった。共変量選択の結果、最終モデルにおいて、CL/f を減少させる因子として、肝機能障害 (Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス B)、CYP2D6 の遺伝子型 (PM)、CYP3A4 の阻害薬の併用が選択され、減少率は約 60、40 及び 50%と推定された。また、クレアチニンクリアランスも CL/f を減少させる因子として選択され、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min から 20 mL/min まで減少したとき、CL/f は 34%減少すると推定された。一方、CYP3A4 誘導薬との併用では CL/f は 4 倍になると推定された。これらに加えて、CL/f を増加させる因子として民族（日本人）が、減少させる因子として性別（女性）が選択され、それぞれの影響は約 10%と推定された。個体内変動の相対誤差の変動係数は 30.8%、絶対誤差の標準偏差は 0.0351 ng/mL と推定された。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害被験者における検討 (SP568 試験、添付資料 5.3.3.3.5)

外国人の、腎機能が正常 (CL_{cr} : 80 mL/min 以上) 8 例 (全例 EM) 並びに腎機能障害が軽度 (CL_{cr} : 50~80 mL/min) 8 例 (EM7 例、PM1 例)、中等度 (CL_{cr} : 30~50 mL/min) 8 例 (全例 EM)、及び重度 (CL_{cr} : 30 mL/min 未満) 8 例 (EM7 例、PM1 例) の被験者に、本薬 4 mg を絶食下で単回経口投与した。EM 及び PM 被験者を併合して解析したとき、腎機能が正常、腎機能障害が軽度、中等度及び重度の被験者における血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} の中央値は 5.0、6.0、6.0 及び 5.0 時間、 C_{max} は 2.08 ± 0.813 、 2.66 ± 0.717 、 2.91 ± 0.808 及び 3.98 ± 1.101 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 24.17 ± 13.303 、 33.34 ± 12.774 、 37.50 ± 12.951 及び 46.24 ± 15.389 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 6.45 ± 2.680 、 6.39 ± 2.169 、 7.48 ± 1.498 及び 7.45 ± 2.116 時間、 CL_r は 14.947 ± 4.500 、 8.603 ± 4.086 、 4.545 ± 2.226 (7 例) 及び 2.587 ± 0.428 L/h (7 例) であった。 Ae_{0-48} は 325.506 ± 160.360 、 275.627 ± 161.652 、 174.041 ± 60.304 (7 例) 及び 114.926 ± 30.962 µg (7 例) であった。5-HMT の血漿蛋白非結合率は、0.54、0.45、0.43 及び 0.43 であった。また、PM 被験者（腎機能が軽度の 1 例及び重度の 1 例）における血漿中 5-HMT 濃度の t_{max} は 6 及び 4 時間、 C_{max} は 2.81 及び 5.31 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 45.645 及び 81.185 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.9570 及び 9.2586 時間であった。

腎機能が正常、腎機能障害が軽度、中等度及び重度の被験者における 5-HMT のカルボキシ体の血漿中濃度の C_{max} は 8.50 ± 2.292 、 10.82 ± 4.527 、 13.35 ± 3.174 及び 15.52 ± 5.102 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 115.27 ± 28.335 、 199.28 ± 123.709 、 293.81 ± 99.679 及び 393.49 ± 128.417 ng·h/mL、カルボキシ N-脱イソプロピル体の血漿中濃度の C_{max} は 4.00 ± 1.637 、 5.78 ± 2.664 、 7.32 ± 3.587 及び 8.81 ± 2.869 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 62.17 ± 31.486 、 142.91 ± 102.028 、 217.72 ± 125.161 及び 289.25 ± 92.739 ng·h/mL であり、N-脱イソプロピル体の血漿中濃度は腎機能が正常な被験者及び腎機能障害患者ともに定量下限付近であった。

2) 肝機能障害被験者における検討 (SP569 試験、添付資料 5.3.3.3.6)

外国人の肝機能が正常の被験者 8 例 (EM7 例、PM1 例) 及び肝機能障害が中等度 (Child-Pugh 分類 B) の被験者 8 例 (EM7 例、PM1 例) に本薬 8 mg を絶食下で単回経口投与した。EM 及び PM 被験者を併合して解析したとき、肝機能が正常及び肝機能障害が中等度の被験者における 5-HMT の t_{max} の中央値は 5.00 及び 8.00 時間、 C_{max} は 5.45 ± 1.66 及び 7.39 ± 1.76 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 67.20 ± 27.06 及び 134.12 ± 24.62 ng·

h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.36 ± 1.53 及び 8.85 ± 2.10 時間、CL/f は 137.72 ± 67.81 及び 59.36 ± 11.67 L/h であった。また、PM 被験者（肝機能が正常の 1 例及び中等度の 1 例）における血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ は 6.0 及び 8.0 時間、 $C_{\max}$ は 7.49 及び 5.59 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 108.70 及び 131.77 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.44 及び 11.24 時間であった。

肝機能が正常及び肝機能障害が中等度の被験者の 5-HMT のカルボキシ体の血漿中濃度の $C_{\max}$ は 14.11 ± 4.45 及び 5.11 ± 1.92 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 208.03 ± 58.62 及び 114.22 ± 34.58 ng·h/mL、カルボキシ N-脱イソプロピル体の血漿中濃度の $C_{\max}$ は 6.88 ± 2.78 及び 3.01 ± 1.58 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 111.30 ± 37.18 及び 70.67 ± 37.92 ng·h/mL であった。

3) 年齢及び性別の影響（SP570 試験、添付資料 5.3.3.3.2）

外国人の非高齢（21～36 歳）の健康男性 16 例、並びに高齢（65 歳以上）の健康男性 16 例及び健康女性 16 例（本薬群 12 例、プラセボ群 4 例）に本薬 8 mg を絶食下で単回経口投与したとき、非高齢男性、高齢男性及び高齢女性での血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値は 5.0、5.0 及び 5.5 時間、 $C_{\max}$ は 4.1 ± 2.1 、 3.8 ± 1.7 及び 4.6 ± 2.3 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 48.9 ± 29.1 、 48.0 ± 25.0 及び 54.1 ± 27.9 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.2 ± 1.9 、 9.4 ± 2.1 及び 7.0 ± 2.2 時間であった。

4) 日内変動の影響の検討（A0221062 試験、添付資料 5.3.3.3.1）

外国人健康成人 14 例（全例 EM）に、各投与期の 1 日目の朝食後又は夕食後に本薬 8 mg を単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：60 時間以上）。本薬 8 mg を朝食後投与に対する夕食後投与の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} の割合（90%信頼区間）は、78.51%（70.94～86.88%）及び 93.07%（88.50～97.88%）であった。

（5）薬物相互作用

1) ケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回投与との併用（SP564 試験、添付資料 5.3.3.4.1）

外国人健康成人 18 例（EM12 例、PM6 例）に、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与時の 5 日目に本薬 4 mg 錠 2 錠を単回併用投与する方法と、本薬 4 mg 錠 2 錠のみを単回経口投与する方法のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：1 週間以上）。EM において、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の 5-HMT の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比は、220%（90%信頼区間：190～256%、以下同様）及び 215%（194～239%）であり、PM では 151%（122～187%）及び 189%（163～219%）であった。

2) ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回投与との併用（SP684 試験、添付資料 5.3.3.4.2）

外国人健康成人 17 例（EM11 例、PM6 例）に、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与時の 5 日目に本薬 8 mg 錠 1 錠とケトコナゾール 200 mg を単回併用投与し、その 12 時間後にケトコナゾール 200 mg の追加投与する方法と、本薬 8 mg 錠 1 錠のみを空腹時単回経口投与する方法のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 週間以上）。EM において、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の 5-HMT の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の割合は、202%（162～252%）及び 233%（199～272%）であり、PM では 210%（156～283%）及び 246%（200～303%）であった。

3) フルコナゾール（A0221080 試験、添付資料 5.3.3.4.6）

外国人健康成人 28 例（EM27 例、PM1 例）に、フルコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与の 1 日目に本薬 8 mg とフルコナゾール 200 mg を単回併用投与する方法と、本薬 8 mg 錠 1 錠のみを空腹時単回経口投与する方法のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：9 日以上）。EM 及び PM 被験者を併合したときの本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の 5-HMT の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比は、119%（111～128%）及び 127%（119～136%）であった。なお、PM 被験者における本薬及びフルコナゾール併用投与時の血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ は 5.08 時間、 $C_{\max}$ は 11.40 ng/mL、 AUC_{0-tz} は 144.0 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.10 時間であり、併用投与時の最高値を示した。なお、PM における本薬単独投与時のデータは、有害事象（嘔吐）による脱落のため得られなかった。

4) リファンピシン（SP683 試験、添付資料 5.3.3.4.3）

外国人健康男性 12 例（EM8 例、PM4 例）に、2 期逐次デザインにて、第 1 期には本薬 8 mg 錠 1 錠が絶食下にて単回経口投与され、第 2 期にはリファンピシン 600 mg 1 日 1 回 8 日間投与の 7 日目に本薬 8 mg が単回投与された。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の 5-HMT の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-tz} の幾何平均値の比は、EM において、28%（23～35%）及び 23%（21～26%）であり、PM では 28%（21～38%）及び 22%（17～29%）であった。

5) 経口避妊薬（SP677 試験、添付資料 5.3.3.4.4）

外国人健康成人女性 26 例に、Minidril[®]（レボノルゲストレル（以下、「LNG」）0.15 mg/エチニルエストラジオール（以下、「EE」）0.03 mg）を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与する 1 日目より本薬 4 mg 錠 2 錠又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間併用投与するクロスオーバー試験が実施された。各周期の投与 13 日目において、プラセボ併用時に対する本薬投与時の LNG 及び EE の $C_{\max}$ 並びに AUC_{0-24} の幾何平均値の比は、LNG で 87%（81～93%）及び 89%（85～94%）、EE で 103%（95～112%）及び 101%（96～107%）であった。また、薬力学的指標とされた投与 19、20 及び 21 日目の血漿中プロゲステロン濃度（20 及び 21 日目は 24 例）は、本薬投与時に 0.18 ± 0.16 、 0.22 ± 0.21 及び 0.22 ± 0.18 ng/mL、プラセボ投与時に 0.28 ± 0.31 、 0.20 ± 0.18 及び 0.14 ± 0.14 ng/mL であった。

6) ワルファリン（A0221079 試験、添付資料 5.3.3.4.5）

外国人健康成人 14 例に、本薬 8 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与する 3 日目にワルファリン 25 mg 単回併用投与する方法と、ワルファリン 25 mg を単独経口投与する方法のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10 日以上）。ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の (R)-ワルファリンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は 94%（88～101%）及び 92%（88～95%）、(S)-ワルファリンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は 96%（88～105%）及び 96%（92～101%）であった。本薬併用による INR 及びプロトロンビン時間への影響は認められなかった。

（6）薬力学試験

1) QT/QTc 評価試験（SP686 試験、添付資料 5.3.4.1.1）

外国人健康成人 261 例（全例 EM）を対象に、本薬 4（65 例）及び 28 mg（64 例）、モキシフロキサシン 400 mg（68 例）又はプラセボ（64 例）を 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与する並行群間比較試験が実施された。本薬 4 mg 投与群における投与 1 及び 3 日目の血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 3 時間、 $C_{\max}$ は 2.38 ± 0.904 及び 2.66 ± 0.884 ng/mL、 AUC_{τ} は 24.4 ± 10.098 及び 28.6 ± 10.853 ng・h/mL、

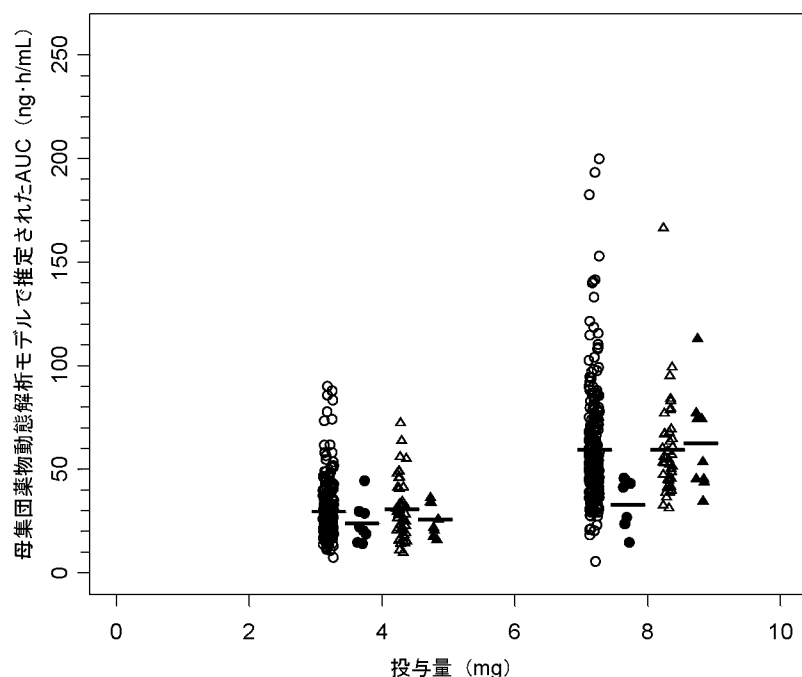
本薬 28 mg 投与群における投与 1 日目及び 3 日目の血漿中 5-HMT 濃度の $t_{\max}$ の中央値はいずれも 4 時間、 $C_{\max}$ は 18.1 ± 7.400 及び 20.7 ± 8.283 ng/mL、 AUC_t は 212.4 ± 86.650 及び 242.5 ± 108.172 ng·h/mL であった。時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量の最大値に関するプラセボとの差について、片側 95%信頼区間の上限は、本薬 4 及び 28 mg 群で 2.8 及び 0.7 msec であり、モキシフロキサシン 400 mg 群は片側 95%信頼区間の下限が 13.5 msec であった。

<審査の概略>

(1) 薬物動態の国内外差について

機構は、日本人を対象とした A0221004 試験及び韓国人を対象とした A0221015 試験では、本薬 8 mg 投与時の 5-HMT の $C_{\max}$ 及び AUC_t が異なっていること、また A0221005 試験を含めた母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」）では有意な共変量として民族（日本人）が選択されていたことから、日本人と韓国人の薬物動態に、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすような差異はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A0221004 試験及び A0221015 試験での被験者背景を検討したところ、両試験とも被験者は全例 EM であり、年齢、体重、BMI、身長は両試験間で同様で、投与量群ごとに被験者背景の偏りは認められなかった。本薬 8 mg で日本人と韓国人の曝露量に差異が観察された原因としては、各投与量群が 10 例未満と限られた例数で、4 及び 8 mg を異なる被験者集団に投与する並行群間試験デザインで行ったため、4 及び 8 mg 投与時の 5-HMT の $C_{\max}$ と AUC の平均値の比のばらつきは大きくなり、偶発的に、日本人では 8 mg 群の曝露量が 4 mg 群の曝露量に比べ小さくなり、韓国人では 8 mg 群の曝露量が 4 mg 群の曝露量に比べ大きくなった可能性が考えられる。また、A0221005 試験を含めた PPK 解析では、見かけのクリアランスに影響を及ぼす共変量の一つとして民族（日本人）が選択されたものの、その影響は約 10%であった。さらに、この共変量が、A0221005 試験での日本人及び韓国人被験者の曝露量にどの程度影響を及ぼしていたかを検討するために、最終モデルを用いて、A0221005 試験における被験者の AUC （単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ 、定常状態での AUC_t に該当する値）の推定値の比較を行った結果、日本人及び韓国人の 5-HMT の AUC の平均値（最小値－最大値）は 4 mg 群で 29.55 (7.14－89.77) 及び 30.60 (9.90－72.45) ng·h/mL、8 mg 群で 59.27 (5.29－199.55) 及び 59.38 (31.43－166.59) ng·h/mL と、平均値及び分布範囲は日本人と韓国人で同様であった（図 2）。以上より、A0221004 試験及び A0221015 試験で薬物動態に差異が認められたものの、A0221005 試験では日本人及び韓国人における薬物動態は類似しており、有効性及び安全性に影響を及ぼすような薬物動態の国内外差はないものとする。



○ : A0221005 日本人 (4 mg 244 例、8 mg 249 例)、△ : A0221005 韓国人 (4 mg 46 例、8 mg 42 例)、
● : A0221004 日本人 (4 mg 8 例、8 mg 8 例)、▲ : A0221015 韓国人 (4 mg 8 例、8 mg 9 例)、— : 各群の平均値

図2 PPK 解析モデルで推定された 5-HMT の AUC の投与量に対するプロット

機構は、以下のように考える。日本人及び韓国人の第 I 相反復投与試験の成績を比較すると、韓国人に比べ日本人では本薬 8 mg 投与時の C_{max} 及び AUC が約 1/2 であったものの、アジア共同第 II 相試験のデータを利用して実施された PPK 解析では、民族間の類似性を検討できる程度の日本人データは含まれており、アジア共同第 II 相試験 (A0221005 試験) において推定された 5-HMT の平均値及び分布範囲が日本人と韓国人でほぼ同様であることから、アジア共同第 II 相試験 (A0221005 試験) の対象となった日本人集団と日本人以外の集団で、薬物動態の差は示唆されていないと判断した。

(2) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する注意喚起について

機構は、SP568 試験において腎機能障害を有する被験者では腎機能が正常な被験者に比べ本薬の曝露量が増加したこと、SP569 試験において中等度の肝機能障害を有する被験者では肝機能が正常な被験者に比べ C_{max} 及び AUC_{0-tz} が約 2 倍に増加したことを踏まえ、腎機能障害又は肝機能障害を有する OAB 患者における本薬の開始用量を、腎機能及び肝機能が正常な OAB 患者と同じ 4 mg とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。SP568 試験で本薬 4 mg を重度の腎機能障害を有する被験者に投与したとき、腎機能が正常な被験者と比較して 5-HMT の C_{max} 及び AUC_{0-tz} は 2.0 及び 2.3 倍の高値を示した。また、SP569 試験で本薬 8 mg を中等度の肝機能障害を有する被験者に投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して C_{max} 及び AUC_{0-tz} が 1.4 倍及び 2.1 倍に増加した。したがって重度の腎機能障害又は中等度の肝機能障害を有する OAB 患者が本薬 4 mg を服用した場合、5-HMT の曝露量は腎機能及び肝機

能が正常な OAB 患者が本薬 8 mg を服用したときと同様の曝露量になると予測される。

本薬投与後の 5-HMT の曝露量と有効性及び抗ムスカリン作用に起因する安全性の関係について、A0221005 試験のデータを用いて検討した。日本人及び外国人での PPK 解析の最終モデルに基づき推定された各被験者の AUC を、日本人及び欧米人の単回投与試験（SP857 試験及び SP565 試験）での本薬 4 及び 8 mg 投与時の 5-HMT の $AUC_{0-\infty}$ の平均値を参考に、 $0\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $0\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 超 $25\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 以下、 $25\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 超 $50\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 以下及び $50\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 超のグループに分類し、有効性及び安全性を検討したところ、平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数のベースラインからの各変化量の絶対値は、共分散分析モデルより 5-HMT の AUC の増加とともに増加することが示唆された。また、抗ムスカリン作用に起因する主要な有害事象である口内乾燥の発現割合は 5-HMT の AUC が $0\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ のグループでは 30/309 例 (9.71%)、 $0\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 超 $25\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 以下のグループでは 34/134 例 (25.37%)、 $25\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 超 $50\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 以下のグループでは 105/277 例 (37.91%)、 $50\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 超のグループでは 107/202 例 (52.97%) であり、5-HMT の曝露量の上昇に伴って増加する傾向にあることが確認された。

トルテロジンの場合は、承認用法・用量は 4 mg のみであり、8 mg に増量することはできないことから、曝露量が健康成人の約 2 倍になる患者（腎機能障害、肝機能障害を有する患者又はマクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬等の CYP3A4 阻害薬を併用している患者）では、投与量を通常用量の 4 mg から半量の 2 mg に減量することとしている。トルテロジンにおける国内外の第Ⅲ相比較試験は、1 日 4 mg の用量で実施されており、1 日 4 mg を超える用量での有効性及び安全性に関する検討は行われていない。一方、本薬の海外第Ⅲ相試験（SP583 及び SP584 試験）では漸増期は設けず、8 mg 投与群は割付後すぐに 8 mg 投与が行われており、また、5～10%程度の PM を含む OAB 患者集団での 8 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が確認されている。アジア人を対象とした A0221005 試験でも 8 mg 投与群に漸増期は設けず、割付後すぐに 8 mg 投与が行われ、8 mg 投与の忍容性に問題は認められていない。海外第Ⅱ相試験（SP582 及び SP668 試験）においては、PM を含む集団で 12 mg 1 日 1 回投与が行われており、12 mg では有害事象による投与中止率の増加は認められたものの、著しく安全性に問題がある傾向は観察されなかった。EM 及び PM とも、本薬投与後に体内に存在する薬理活性物質は 5-HMT のみであり、SP686 試験において、EM で 28 mg 1 日 1 回投与までの用量範囲で QT 間隔の延長は認められていない。

以上のことから、重度の腎機能障害を含む腎機能障害や中等度の肝機能障害を有する OAB 患者においても開始用量を 4 mg とすることは妥当であると考ええる。さらに、重度の腎機能障害及び中等度の肝機能障害を有する OAB 患者については、添付文書（案）「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、1 日投与量は 4 mg とし当該患者に対する本薬 8 mg への増量は行わないよう注意喚起するとともに、腎機能障害の程度に関わらず「腎障害のある患者」及び「肝障害のある患者（重度を除く）」を慎重投与に該当する患者として含めており、本薬の投与が慎重に行われるよう注意喚起を行う予定である。なお、重度の肝機能障害を有する OAB 患者への影響は不明であることから、本薬の投与は禁忌とする。

機構は、以下のように考える。本薬を、8 mg で投与開始したときの有効性及び安全性は臨床試験で確認されていること、現時点で OAB 患者を対象とした国内外の臨床試験で本薬 2 mg 投与時の有効性は確認されていないことから、曝露量の増加のみを理由として、重度の腎機能障害患者や中等度肝機能障害患者の開始用量を一律に減量する規定とする必要はないと考える。一方で、これらの患者への本薬の投与経験は非常に限られていることから、重度の腎機能障害患者及び中等度の肝機能障害患者に対して本薬 4 mg から 8 mg への増量を行わないよう注意喚起する、腎機能障害のある患者及び肝機能障害のある

患者（重度を除く）を慎重投与とする、重度の肝機能障害患者を禁忌とするといった申請者の対応は妥当と考える。以上の注意喚起の妥当性については、専門協議も踏まえ最終的に判断したい。

（3）薬物相互作用について

1) CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用

申請者は、SP684 試験において、ケトコナゾールとの併用により 5-HMT の曝露量が本薬単独投与時と比較して約 2 倍に増加したことを踏まえ、上記（2）と同様に、当該薬剤の非併用患者に本薬 8 mg を投与したときの曝露量、有効性及び安全性の成績や、本薬 8 mg 投与群に漸増期は設けず割付後すぐに本薬 8 mg 投与が行われた OAB 患者を対象とした A0221005 試験及び海外第Ⅲ相試験（SP583 及び SP584 試験）等から、投与開始時の本薬 8 mg 投与時相当の曝露量における安全性を考察し、強力な CYP3A4 阻害薬を含む CYP3A4 阻害薬を併用している OAB 患者において、開始用量を 4 mg とすることは妥当であると説明している。また、添付文書（案）において、CYP3A4 阻害薬を投与中の患者を慎重投与とするとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項及び「相互作用」の項において、強力な CYP3A4 阻害薬と併用した場合の本薬の 1 日投与量は本薬 4 mg とし、当該患者に対する本薬 8 mg への増量は行わないよう注意喚起すると説明している。

機構は、SP684 試験におけるケトコナゾール併用時の曝露量増加の程度を踏まえると、申請者の上記の対応は現時点では適切と考えるが、製造販売後調査等において CYP3A4 阻害薬と本薬との併用時の安全性情報を収集することは必要であり、収集された情報や研究報告等を踏まえ、必要に応じて対策を講じる必要があると考える。

2) CYP2D6 阻害薬との薬物相互作用

機構は、SP565 試験において CYP2D6 の PM で本薬の活性代謝物である 5-HMT の血中濃度が上昇することが示されていること、及び海外の添付文書では SP565 試験成績に基づき CYP2D6 阻害薬との薬物相互作用について注意喚起されていることを踏まえ、CYP2D6 阻害薬との薬物相互作用に関する情報提供又は注意喚起が必要ないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CYP2D6 の PM では、CYP2D6 の酵素活性が完全に欠損しているため、最も強力な CYP2D6 阻害薬を併用して CYP2D6 の酵素活性が完全に阻害された状況と同じと見なすことができる。したがって、本薬と CYP2D6 阻害薬を併用した場合の曝露量は、CYP2D6 の PM での曝露量を超えないと考える。国内外の臨床試験成績から PM に本薬 4 及び 8 mg 投与した時の有効性及び安全性が確認されていること、及び本薬の投与量は患者の症状に応じて調節が可能であることから、CYP2D6 阻害薬との併用について特別な注意喚起を行う必要はないと考える。また、二重盲検下で実施した国内外の臨床試験で CYP2D6 阻害薬が少なくとも 1 回併用された患者（併用例）は、CYP2D6 阻害薬を 1 回も併用していない患者（非併用例）と比較し極端に少なかったことから、厳密に併用例と非併用例での有害事象の発現割合を比較するのは困難であった。欧州の添付文書では、「薬物相互作用」に関する項で、強力な CYP2D6 阻害薬を併用時には 4 mg への投与量の減量が必要とされる可能性がある旨の記載、及び「特別な警告及び使用上の注意」の項で、強力な CYP2D6 阻害薬を併用している患者についての記載が行われているが、いずれも本薬の投与量を患者の症状に応じて調節する旨の情報提供であり、「用法・用量」に関する項の記載内容と同様である。本邦の添付文書（案）では、海外添付文書と同様に、「用法・用量」の項にて本薬の投与量を患者の症状に応じて調節することができる旨を記載し、「相互作用」の項及び「薬物動態 代謝」の項にて CYP2D6 PM での薬物動態を情報提供しており、

これらの内容で適切に情報提供が可能であることから、新たな注意喚起の追加の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。SP565 試験成績から CYP2D6 の PM で 5-HMT の曝露量の増加が明らかとなっていることを踏まえると、CYP2D6 阻害薬を併用する患者においても 5-HMT の曝露量が増加することは十分想定されることから、CYP2D6 阻害薬と併用する際の具体的な注意喚起が必要と考えるが、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

(4) 本薬投与後の CYP 誘導作用について

機構は、本薬の未変化体は体内で速やかに代謝されヒトの血漿中には検出されない一方、CYP 誘導作用に関するヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験（添付資料 5.3.2.2.4、5.3.2.2.5）では 5-HMT ではなく未変化体で検討した理由及びその妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CYP 誘導作用に関する上記の *in vitro* 試験の予備試験において、未変化体から 5-HMT への代謝半減期が 30 分未満と速やかであったことから、本薬の未変化体の存在下で 72 時間にわたり培養を行った *in vitro* 試験においては、肝細胞が 5-HMT に十分曝露されていると考えられ、活性本体である 5-HMT の影響を適切に評価できていると考える。また、上記 *in vitro* 試験での最高濃度である本薬 200 nM 添加時の 5-HMT 濃度は、ヒトで推奨される 1 日最高用量とされる本薬 8 mg を外国人健康成人男性（PM）に食後投与したときの 5-HMT の非結合型 C_{max} の 16 倍以上に相当し、当該濃度においても CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 活性に明らかな影響はみられなかったことから、本薬をヒトに経口投与した際にこれらの CYP 分子種は誘導されないことが示唆される。

機構は、以下のように考える。CYP 誘導作用に関する *in vitro* 試験の予備試験において、未変化体から 5-HMT への代謝半減期が 30 分未満と速やかであったことが確認されているとの申請者の説明を踏まえると、5-HMT でなく未変化体を用いた CYP 誘導作用に関する *in vitro* 試験成績に基づき本薬投与後の CYP 誘導作用を検討したこと、及び検討した CYP 分子種において本薬による誘導が示唆されないと結論づけることに大きな問題はないと考える。

(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>

本申請にあたり、評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 27 試験、第 II 相試験 4 試験及び第 III 相試験 4 試験の計 39 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。それらのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) 第 I 相試験

1) 日本人を対象とした単回投与試験（SP857 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 20●●年●月～20●●年●月、評価資料）

本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人 12 例（全例 EM、本薬群 8 例、プラセボ群 4 例）を対象に、本薬 4、8 及び 16 mg を絶食下で単回経口投与する無作為化二重盲検試験が国内の 1 施設で実施された。本試験は本薬 4、8 及び 16 mg 投与の 3 ステップから構成され、各被験者はステップ毎に本薬又はプラセボに割り付けられ、3 ステップのうち、いずれか 1 ステップでプラセボが

投与された。休薬期間は最低 1 週間とされた。

有害事象は、本薬 8 mg 投与時で 1 例に 1 件（口内乾燥）、本薬 16 mg 投与時で 7 例に 8 件（口内乾燥 7 件、排尿困難 1 件）認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) 日本人を対象とした反復投与試験（A0221004 試験、添付資料 5.3.3.1.2、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月、評価資料）

本薬の安全性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人 20 例（全例 EM、本薬群各 8 例、プラセボ 4 例）を対象に、本薬 4 及び 8 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与する無作為化二重盲検試験が海外の 1 施設で実施された。

有害事象は、本薬 4 mg 群で 6 例に 15 件（疲労 2 件、頭痛 2 件、傾眠、鼻漏、胃不快感、霧視、熱感、平衡障害、注意力障害、咳嗽、咽喉乾燥、咽喉頭不快感、そう痒症各 1 件）、本薬 8 mg 群で 7 例に 23 件（口内乾燥 3 件、下痢 2 件、傾眠 2 件、疲労、鼻漏、胃不快感、四肢痛、歯の知覚過敏、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、眼乾燥、口渇、咽頭炎、四肢不快感、頻尿、鼻出血各 1 件）、プラセボ群で 3 例に 6 件（傾眠、下痢、四肢痛、舌痛、重感、感覚鈍麻各 1 件）認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 韓国人を対象とした反復投与試験（A0221015 試験、添付資料 5.3.3.3.4、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月、評価資料）

本薬の安全性及び薬物動態を検討する目的で、韓国人健康成人 20 例（全例 EM、本薬群各 8 例（8 mg 群は初回投与から 4 日目まで 9 例）、プラセボ群 4 例）を対象に、本薬 4 及び 8 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復空腹時経口投与する無作為化二重盲検試験が韓国の 1 施設で実施された。

有害事象は、本薬 4 mg 群で 1 例に 3 件（口内乾燥、口の錯感覚及び咽喉頭疼痛各 1 件）、本薬 8 mg 群で 5 例に 9 件（頭痛 3 件、悪心、咽喉乾燥各 2 件、浮動性めまい、嗜眠各 1 件）認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

4) 腎機能障害被験者における検討（SP568 試験、添付資料 5.3.3.3.5、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月、評価資料）

本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、外国人正常腎機能被験者（ CL_{cr} : 80 mL/min 以上）8 例（全例 EM）並びに腎機能障害が軽度（ CL_{cr} : 50～80 mL/min）8 例（EM7 例、PM1 例）、中等度（ CL_{cr} : 30～50 mL/min）8 例（全例 EM）、及び重度（ CL_{cr} : 30 mL/min 未満）8 例（EM7 例、PM1 例）の被験者を対象に、本薬 4 mg を絶食下で単回経口投与する非盲検試験がドイツの 1 施設で実施された。

有害事象は、正常腎機能被験者の 3 例に 3 件（頭痛）、腎機能障害が重度の被験者の 1 例に 1 件（尿路感染）認められ、すべて EM の被験者であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

5) 肝機能障害被験者における検討（SP569 試験、添付資料 5.3.3.3.6、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月、評価資料）

本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、外国人正常肝機能被験者 8 例（EM7 例、PM1 例）及び肝機能障害が中等度（Child-Pugh 分類 B）の被験者 8 例（EM7 例、PM1 例）を対象に、本薬 8 mg を絶食下で単回経口投与する非盲検試験がブルガリアの 2 施設で実施された。

有害事象は、正常肝機能被験者及び肝機能障害が中等度の被験者でいずれも 2 例に 2 件（口内乾燥）認められ、肝機能障害が中等度の被験者 1 例が PM、残りの 3 例は EM の被験者であった。重篤な有害事象として、肝機能障害が中等度の肝硬変患者 1 例で急性腎仙痛が報告されたが、当該事象は治験薬投与前夜に発現したものであり、治験薬の投与前に試験を中止した。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

（2）第Ⅱ相試験

1) アジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2007 年 11 月～2009 年 1 月、評価資料）

過活動膀胱（以下、「OAB」）患者に対する本薬の臨床推奨用量を検討することを目的として、本薬 4 及び 8 mg 又はプラセボを 12 週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標症例数：解析対象例として計 900 例、各群 300 例）が、日本、韓国、台湾、香港の 69 施設で実施された。単盲検下でプラセボ錠が 1 日 1 回 1 錠、毎朝（食前、食後ともに可）2 週間経口投与され（プラセボ導入観察期）、その後、二重盲検期への組入れ基準を満たした被験者は無作為化され、本薬 4 及び 8 mg 又はプラセボが 1 日 1 回 1 錠、毎朝（食前、食後ともに可）12 週間経口投与された（二重盲検期）。

主な選択基準は、登録の 6 ヶ月以上前より尿意切迫感及び頻尿、並びに 1 ヶ月以上前より切迫性尿失禁の症状が認められ、かつ病歴から 24 時間あたりの排尿回数が 8 回以上認められる 20 歳以上の OAB 患者で、無作為化時の前に記入した 3 日間の排尿日誌記入期間中に、合計 3 回以上の切迫性尿失禁と毎日 24 時間あたり 8 回以上の排尿が認められる被験者とされた。

1,232 例がプラセボ導入観察期に組み入れられ、このうち脱落した 281 例（脱落理由の内訳：組入れ基準に合致しなかった 223 例、同意撤回 40 例、プロトコル逸脱 6 例、効果不十分、追跡不能各 2 例、有害事象 1 例、その他 8 例）を除く 951 例が無作為化され二重盲検期に移行し、全例が治験薬の投与を受けたため 951 例（プラセボ群 318 例、本薬 4 mg 群 320 例、8 mg 群 313 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、投与後の有効性の観測値を有していなかった 17 例、ベースライン時及び投与後の有効性の観測値を有していなかった 4 例（無作為化されず、ベースライン時及び投与後の有効性の観測値を有していなかった 1 例を含む）、ベースラインにおいて排尿日誌を記入する 3 日間に切迫性尿失禁が認められなかった 1 例の計 22 例を除く 929 例（309 例、314 例、306 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、有効性の主要な解析対象とされた。なお、二重盲検期での中止・脱落例 99 例（33 例、34 例、32 例）における主な中止理由は有害事象、効果不十分、追跡不能、同意撤回であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 8 のとおりであった。

表8 平均切迫性尿失禁回数 (FAS-LOCF)

	投与群		
	プラセボ (N=309)	本薬4 mg (N=314)	本薬8 mg (N=306)
ベースライン時 ^a	2.24 (1.872)	2.23 (1.814)	2.26 (1.788)
12週時 ^a	0.85 (2.041)	0.50 (1.248)	0.45 (1.133)
ベースラインからの変化量 ^b	-1.01 [-1.31, -0.71]	-1.35 [-1.65, -1.05]	-1.40 [-1.70, -1.09]
変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.34 [-0.56, -0.13] p=0.002	-0.39 [-0.60, -0.17] p<0.001

閉検定手順を用いて、初めに本薬8 mg群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、本薬4 mg群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

投与12週時の測定値が欠測であった場合には、LOCF (last observation carried forward) 法により直前の測定値で補完した。

a: 平均値 (標準偏差)、単位は回数

b: 最小二乗平均値 [95%信頼区間] [°]、単位は回数

c: 投与群及び地域 (日本、韓国、台湾、香港) を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

主な副次評価項目である投与12週時の24時間あたりの平均排尿回数、平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量は表9のとおりであった。

表9 主な有効性の副次評価項目の結果 (FAS-LOCF)

評価項目		投与群		
		プラセボ (N=309)	本薬4 mg (N=314)	本薬8 mg (N=306)
平均排尿回数	ベースライン時 ^a	11.13 (2.494)	11.32 (2.576)	11.36 (2.560)
	12週時 ^a	9.83 (2.746)	9.38 (2.628)	9.28 (2.573)
	ベースラインからの変化量 ^b	-0.59 [-1.08, -0.10]	-1.15 [-1.64, -0.67]	-1.25 [-1.75, -0.76]
	変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.56 [-0.91, -0.22] p=0.002	-0.66 [-1.01, -0.32] p<0.001
平均尿意切迫感回数	ベースライン時 ^a	5.05 (3.406)	4.81 (3.123)	5.01 (3.538)
	12週時 ^a	2.78 (3.681)	2.01 (2.938)	2.07 (2.963)
	ベースラインからの変化量 ^b	-1.00 [-1.60, -0.40]	-1.65 [-2.25, -1.05]	-1.66 [-2.27, -1.05]
	変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.65 [-1.07, -0.22] p=0.003	-0.66 [-1.09, -0.23] p=0.002

a: 平均値 (標準偏差)、単位は回数

b: 最小二乗平均値 [95%信頼区間] [°]、単位は回数

c: 投与群及び地域 (日本、韓国、台湾、香港) を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群で40.9% (130/318例)、本薬4 mg群で60.0% (192/320例)、本薬8 mg群で70.9% (222/313例) であり、いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表10のとおりであった。

重篤な有害事象は、本薬4 mg群で交通事故・骨盤骨折、尿路感染、骨盤痛が各1例、プラセボ群で蜂巣炎・膿瘍、嘔吐・発熱・下痢、腹痛、脳梗塞、子宮頸部癌が各1例認められた。本薬4 mg群の尿路感染については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験の中止を要した有害事象の発現割合はプラセボ群3.5% (11/318例)、本薬4 mg群4.7% (15/320例)、本薬8 mg群4.5% (14/313例) であり、投与中止に至った主な有害事象は口内乾燥であった。死亡例はなかった。

表10 いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象

	プラセボ (N=318)	本薬4 mg (N=320)	本薬8 mg (N=313)
口内乾燥	9.7 (31)	29.1 (93)	50.5 (158)
便秘	4.7 (15)	5.3 (17)	10.5 (33)
鼻咽頭炎	6.6 (21)	5.9 (19)	7.0 (22)
排尿困難	0 (0)	0.6 (2)	4.5 (14)
膀胱炎	1.3 (4)	3.8 (12)	2.2 (7)
頭痛	1.6 (5)	3.1 (10)	1.3 (4)
下痢	0.9 (3)	2.2 (7)	1.0 (3)
浮動性めまい	0.3 (1)	2.2 (7)	0.6 (2)
残尿	1.6 (5)	2.2 (7)	0.6 (2)

値は% (例数) を示す。

日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。二重盲検期に移行して無作為化された日本人 747 例のうち、全例が治験薬の投与を受けたため 747 例（プラセボ群 248 例、本薬 4 mg 群 250 例、8 mg 群 249 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、投与後の有効性の観測値を有していなかった 11 例及びベースラインにおいて排尿日誌を記入する 3 日間に切迫性尿失禁が認められなかった 1 例の計 12 例を除く 735 例（244 例、246 例、245 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象とされた。なお、二重盲検期での中止・脱落例は 68 例（21 例、23 例、24 例）であり、主な中止理由は同意撤回、有害事象、有効性の欠如、追跡不能であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与12週時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表11のとおりであった。

表11 平均切迫性尿失禁回数（日本人部分集団のFAS-LOCF）

	投与群		
	プラセボ (N=244)	本薬4 mg (N=246)	本薬8 mg (N=245)
ベースライン時 ^a	2.17 (1.871)	2.13 (1.742)	2.07 (1.481)
12週時 ^a	0.78 (2.063)	0.45 (1.214)	0.33 (0.804)
ベースラインからの変化量 ^b	-1.36 [-1.52, -1.20]	-1.67 [-1.83, -1.51]	-1.77 [-1.93, -1.61]
変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.32 [-0.54, -0.09] p=0.006	-0.41 [-0.64, -0.19] p<0.001

a: 平均値（標準偏差）、単位は回数

b: 最小二乗平均値 [95%信頼区間] °、単位は回数

c: 投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

主な副次評価項目である投与12週時の24時間あたりの平均排尿回数、平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量は表12のとおりであった。

表12 主な有効性の副次評価項目の結果（日本人部分集団のFAS-LOCF）

評価項目		投与群		
		プラセボ (N=244)	本薬4 mg (N=246)	本薬8 mg (N=245)
平均排尿回数	ベースライン時 ^a	11.04 (2.339)	11.33 (2.540)	11.16 (2.269)
	12週時 ^a	9.77 (2.725)	9.26 (2.397)	9.08 (2.407)
	ベースラインからの変化量 ^b	-1.32 [-1.59, -1.06]	-2.01 [-2.27, -1.75]	-2.08 [-2.35, -1.82]
	変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.69 [-1.06, -0.31] p<0.001	-0.76 [-1.13, -0.39] p<0.001
平均尿意切迫感 回数	ベースライン時 ^a	4.76 (3.149)	4.47 (2.998)	4.64 (3.288)
	12週時 ^a	2.52 (3.335)	1.75 (2.432)	1.88 (2.731)
	ベースラインからの変化量 ^b	-2.18 [-2.48, 1.89]	-2.79 [-3.08, -2.50]	-2.76 [-3.05, -2.46]
	変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.61 [-1.02, -0.19] p=0.004	-0.58 [-0.99, -0.16] p=0.007

a：平均値（標準偏差）、単位は回数

b：最小二乗平均値 [95%信頼区間] °、単位は回数

c：投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群で39.1% (97/248例)、本薬4 mg群で58.8% (147/250例)、本薬8 mg群で69.9% (174/249例) であり、いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表13のとおりであった。

重篤な有害事象はプラセボ群で脳梗塞、子宮頸部癌が各1例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験の中止を要した有害事象の発現割合はプラセボ群2.4% (6/248例)、本薬4 mg群3.6% (9/250例)、本薬8 mg群4.8% (12/249例) であり、投与中止に至った主な有害事象は口内乾燥であった。

表13 いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象（日本人部分集団）

	プラセボ (N=248)	本薬4 mg (N=250)	本薬8 mg (N=249)
口内乾燥	6.9 (17)	25.2 (63)	47.0 (117)
便秘	4.0 (10)	6.0 (15)	11.2 (28)
鼻咽頭炎	8.5 (21)	6.4 (16)	8.8 (22)
排尿困難	0 (0)	0.4 (1)	4.8 (12)
膀胱炎	1.6 (4)	4.4 (11)	2.8 (7)
頭痛	2.0 (5)	2.4 (6)	0.4 (1)
残尿量増加	0 (0)	1.2 (3)	2.4 (6)
湿疹	0.4 (1)	0 (0)	2.4 (6)
下痢	0.8 (2)	2.0 (5)	1.2 (3)
残尿	0.8 (2)	2.0 (5)	0.4 (1)

値は% (例数) を示す。

2) 海外第Ⅱ相試験 (SP582 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料)

非神経因性過活動膀胱患者を対象とし、本薬の至適用量を検討することを目的として、本薬4、8及び12 mg又はプラセボを12週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標症例数：登録症例数として計800例、各群200例）がドイツ、英国、ロシア、南アフリカ等、海外14ヵ国、86施設にて実施された。単盲検下でプラセボ錠が1日1回1錠、毎朝（食前、食後ともに可）1週間経口投与された（プラセボ導入観察期）。プラセボ導入観察期において、24時間あたりの排尿回数が8回以上であった日が5日以上かつ2回の切迫性尿失禁が認められる患者が無作為化され、本薬4、8及び12 mg又はプラセボが1日1回1錠、毎朝（食前、食後ともに可）12週間経口投与された（二重盲検期）。

主な選択基準は、登録の6ヵ月以上前より尿意切迫感及び頻尿、並びに登録前12ヵ月以内に実施した尿

流動態検査で蓄尿相に排尿筋の不随意収縮が1回以上認められ、最近の病歴から、24時間あたりの排尿回数が8回以上認められた18～78歳の男女とされた。

920例がプラセボ導入観察期に組み入れられ、このうち脱落した191例（脱落理由の内訳：プロトコル違反26例、有害事象7例、コンプライアンス不良17例、同意撤回37例、追跡不能4例、その他106例、重複あり）を除く729例が二重盲検期に移行し、無作為化された。二重盲検期において治験薬を投与されなかった1例（本薬12 mg群）を除く728例（プラセボ群183例、本薬4 mg群186例、8 mg群173例、12 mg群186例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち投与後の排尿日誌の観測値がなかった23例及びベースライン時の排尿日誌の観測値がなかった7例の計30例を除き、第1主要評価項目の評価がベースライン時及び治験薬投与中に1回以上行われていた698例（178例、182例、164例、174例）がFAS1とされ、FAS1のうち、第2主要評価項目のベースライン時の値が0より大きく、かつ治験薬投与中に第2主要評価項目の評価が1回以上行われていた691例（177例、181例、159例、174例）がFAS2とされ、それぞれが有効性の主要な解析対象とされた。二重盲検期での中止・脱落症例は119例（21例、29例、30例、39例）であり、主な中止理由は有害事象、プロトコル違反、同意撤回、追跡不能であった。

有効性の第1主要評価項目とされた投与12週時の24時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量は表14のとおりであった。

表14 平均排尿回数（FAS1-LOCF）

	投与群			
	プラセボ (N=178)	本薬4 mg (N=182)	本薬8 mg (N=164)	本薬12 mg (N=174)
ベースライン時 ^a	10.92 (2.989)	11.06 (2.891)	11.15 (2.634)	11.07 (3.190)
12週時 ^a	9.49 (3.507)	8.86 (3.091)	8.78 (2.874)	8.65 (2.894)
ベースラインからの変化量 ^b	-1.42 (2.881)	-2.20 (2.979)	-2.37 (2.301)	-2.41 (2.690)
変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.72 [-1.23, -0.21] p=0.0030	-0.82 [-1.35, -0.29] p=0.0012	-0.94 [-1.46, -0.42] p=0.0002

閉検定手順を用いて、初めに本薬12 mg群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には本薬8 mgとプラセボ群との比較を行い、さらに有意差が認められた場合には本薬4 mgとプラセボ群との比較を行うこととされた（有意水準：片側2.5%）

a：平均値（標準偏差）、単位は回数

b：最小二乗平均値 [95%信頼区間] ^c、単位は回数

c：投与群及び国・地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

第2主要評価項目とされた投与12週時の1週間あたりの平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表15のとおりであった。

表15 平均切迫性尿失禁回数（FAS2-LOCF）

	投与群			
	プラセボ (N=177)	本薬4 mg (N=181)	本薬8 mg (N=159)	本薬12 mg (N=174)
ベースライン時 ^a	23.90 (22.932)	21.32 (20.081)	21.79 (22.244)	21.18 (20.772)
12週時 ^a	13.72 (21.961)	8.53 (16.017)	10.00 (18.482)	7.75 (15.147)
ベースラインからの変化量 ^b	-10.18 (19.033)	-12.79 (17.050)	-11.79 (17.906)	-13.43 (17.186)
変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-3.96 [-6.93, -0.99] —	-2.54 [-5.61, 0.53] p=0.0521	-4.61 [-7.60, -1.61] p=0.0013

閉検定手順を用いて、初めに本薬12 mg群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には本薬8 mgとプラセボ群との比較を行い、さらに有意差が認められた場合には本薬4 mgとプラセボ群との比較を行うこととされた（有意水準：片側2.5%）。なお、本薬12 mg群のプラセボ群に対する有意差は認められたものの、本薬8 mg群のプラセボ群に対する有意差は認められなかったため、本薬4 mgのp値は記載していない。

a：平均値（標準偏差）、単位は回数

b：最小二乗平均値 [95%信頼区間] ^c、単位は回数

c：投与群及び国・地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群で55% (101/183例)、本薬4 mg群で66% (123/186例)、本薬8 mg群で58% (101/173例)、本薬12 mgで70% (131/186例) であった。本薬12 mg群の1例が脳卒中(脳血管障害)のため死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。二重盲検期においては、重篤な有害事象は22例発現し、本薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は本薬4 mg群での心筋梗塞、本薬8 mg群での肝細胞損傷、本薬12 mg群での胸痛、視覚異常及び尿閉であった。二重盲検期に44例が有害事象のために試験を中止し、有害事象により中止した被験者の割合は、プラセボ群4% (8/183例)、本薬4 mg群6% (11/186例)、本薬8 mg群2% (3/173例)、本薬12 mg群12% (22/186例) であった。

3) 海外第Ⅱ相試験 (SP668試験、添付資料5.3.5.1.3、実施期間2002年6月～2003年7月、評価資料)

非神経因性過活動膀胱患者を対象とし、本薬の有効性、安全性及び用量反応関係を検討することを目的として、本薬4、8及び12 mg又はプラセボを8週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験(目標症例数:試験計画時は登録症例数として250例(評価可能例数として各群40例、うちA層及びB層がそれぞれ20例ずつ)とされたが、プラセボ導入観察期への組入れ割合及び二重盲検期への移行割合が想定より低かったため試験開始後に登録症例数として約450例へと変更された)が米国29施設で実施された。単盲検下でプラセボ錠が1日1回1錠、毎朝(食前、食後ともに可)1週間経口投与され(プラセボ導入観察期)、その後、本薬4、8及び12 mg又はプラセボが1日1回1錠、毎朝(食前、食後ともに可)8週間経口投与された(二重盲検期)。なお、被験者はプラセボ導入観察期への組み入れ時に測定されたベースラインの尿流動態検査結果を因子(以下の選択基準に示すA層とB層)として4つの投与群に層別無作為化された。

主な選択基準は、登録前6ヵ月以内に頻尿と尿意切迫感が認められ、かつ登録前1ヵ月以内に切迫性尿失禁が認められた過活動膀胱の症状又は徴候を有し、ベースラインの尿流動態検査で膀胱内圧測定の蓄尿相に尿意切迫感を伴う5 cm H₂O以上の排尿筋の不随意収縮が1回以上認められたか(A層)あるいは正常所見(B層)の、ベースラインにおける尿流測定で15 mL/秒以上の尿流率で100 mL以上の排尿が認められ、直近の所見で、24時間あたりの排尿回数が8回以上であった18～78歳の男女とされた。

260例がプラセボ導入観察期に組み入れられ、このうち脱落した87例(中止理由の内訳:同意撤回11例、コンプライアンス不良7例、プロトコル違反5例、有害事象4例、追跡不能3例、その他60例、重複あり)を除く173例が二重盲検期に移行し、無作為化された(プラセボ群43例、本薬4 mg群44例、8 mg群47例、12 mg群39例、以下同順)。無作為化症例において、A層は99例(24例、25例、28例、22例)、B層は74例(19例、19例、19例、17例)であった。無作為化症例173例のうち、治験薬が投与されなかった2例を除く171例(43例、43例、47例、38例)が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうちベースラインとベースライン後の二重盲検期に少なくとも1回、有効性の主要評価項目が適切に評価された166例(42例、43例、45例、36例)がFASとされ、有効性の主要な解析対象とされた。二重盲検期での中止・脱落例は32例(8例、7例、9例、8例)であり、主な中止理由は、プロトコル違反、有効性の欠如、有害事象、コンプライアンス不良、同意撤回、追跡不能であった。

有効性の主要評価項目とされた投与8週時の24時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量について、有意な用量反応性が認められた($p=0.0001$ 、投与群、尿流動態検査結果(A層又はB層)及び平均排尿回数のベースライン値を説明変数とした重回帰分析、中間解析の実施を考慮した有意水準は両側0.0499)。また、副次的に検討された平均排尿回数の変化量に関する各実薬群とプラセボ群の比較結果は、表16のとおりであった。

表16 平均排尿回数 (FAS-LOCF)

	投与群			
	プラセボ (N=42)	本薬4 mg (N=43)	本薬8 mg (N=45)	本薬12 mg (N=36)
ベースライン時 ^a	10.93 (2.119)	11.11 (3.270)	11.37 (2.933)	11.88 (2.598)
8週時 ^a	10.43 (3.429)	9.57 (3.029)	8.94 (2.854)	9.32 (2.678)
ベースラインからの変化量 ^b	-0.50 (2.852)	-1.55 (2.346)	-2.43 (2.058)	-2.55 (2.191)
変化量 ^b のプラセボ群との差 p値 ^c	—	-0.996 [-1.97, -0.02] p=0.0446	-1.815 [-2.78, -0.85] p=0.0003	-1.784 [-2.81, -0.76] p=0.0007

a : 平均値 (標準偏差)、単位は回数

b : 最小二乗平均値 [95%信頼区間] °、単位は回数

c : 投与群及び尿流動態検査結果 (A層又はB層) を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

副次評価項目とされた投与8週時の1週間あたりの平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化について、平均値 (標準偏差) は、プラセボ群-5.17 (19.441)、本薬4 mg群-9.38 (11.207)、本薬8 mg群-13.40 (11.907)、本薬12 mg群-13.05 (12.872) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群77% (33/43例)、本薬4 mg群84% (36/43例)、本薬8 mg群83% (39/47例)、本薬12 mg群87% (33/38例) であった。

重篤な有害事象は、本薬4 mg群で高血圧1例、本薬8 mg群で事故、病的骨折各1例、本薬12 mg群で頻脈、上室性頻脈各1例で認められ、これらのうち高血圧1例、頻脈1例及び上室性頻脈1例は本薬との因果関係が否定できないとされ、治験が中止された。

二重盲検期に治験の中止を要した有害事象の発現割合は、プラセボ群5% (2/43例)、本薬4 mg群2% (1/43例)、本薬8 mg群4% (2/47例)、本薬12 mg群13% (5/38例) であった。死亡例はなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (SP584 試験、添付資料 5.3.5.1.5、実施期間 2003 年 10 月～2005 年 2 月、評価資料)

OAB患者を対象とし、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的として、本薬4及び8 mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標症例数: 登録症例数として1,700例) が米国83施設で実施された。プラセボ錠が1日1回1錠、毎朝 (食前、食後ともに可) 1週間経口投与され (プラセボ導入観察期)、その後無作為化され、本薬4及び8 mg又はプラセボが1日1回1錠、毎朝 (食前、食後ともに可) 12週間経口投与された (二重盲検期)。

主な選択基準は、尿失禁の有無にかかわらず¹、少なくとも登録前6ヵ月間に、尿意切迫感と頻尿を伴うOABの症状又は徴候があることが病歴から確認され、病歴から24時間あたり少なくとも8回の排尿が認められ、プラセボ導入観察期における連続した3日間の排尿日誌記録期間中に、6回以上の尿意切迫感あるいは3回以上の切迫性尿失禁²が認められ、毎日24時間あたりの排尿回数が8回以上である18歳以上の被験者とされた。

1,587例がプラセボ導入観察期に組み入れられ、このうち脱落した751例 (脱落理由の内訳: 治験継続不能589例、同意撤回60例、コンプライアンス不良30例、有害事象、追跡不能各23例、プロトコル逸脱2例、情報使用不能2例、その他22例) を除く836例が無作為化され二重盲検期に移行した。このうち、治

¹ 試験計画当初は尿失禁の有無にかかわらず患者を選択することとされていたが、切迫性尿失禁の検討における検出力を確保するために、「登録前1ヵ月間に切迫性尿失禁を有する」患者のみを選択することとされた (2004年4月26日に改訂)。

² 試験計画当初は「6回以上の尿意切迫感あるいは3回以上の切迫性尿失禁」が認められる患者を選択することとされていたが、切迫性尿失禁の検討における検出力を確保するために、「3回以上の切迫性尿失禁」が認められる患者のみを選択することとされた (2004年4月26日に改訂)。

験薬が投与されなかった4例を除く832例（プラセボ群271例、本薬4 mg群282例、8 mg群279例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、投与後の排尿日誌の観測値がなかった32例を除く800例（266例、267例、267例）がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検期での中止・脱落症例は155例（41例、58例、56例）であり、主な中止理由は、有害事象、同意撤回、プロトコル違反、追跡不能、有効性の欠如、コンプライアンス不良であった。

有効性の主要評価項目は、投与12週時の24時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量、及び治療反応性（4段階³の治療効果のスケールから得られる反応の有無）とされた。結果は、表17のとおりであった。

表17 平均排尿回数、平均切迫性尿失禁回数及び治療反応性の結果（FAS-LOCF）

評価項目		投与群		
		プラセボ	本薬4 mg	本薬8 mg
平均排尿回数 ^a		N=266	N=267	N=267
	ベースライン時 ^c	12.2 (3.66)	12.9 (3.86)	12.0 (3.31)
	12 週時 ^c	11.2 (3.44)	11.0 (3.56)	10.1 (3.19)
	ベースラインからの変化量 ^{d,f}	-1.08	-1.61	-2.09
	変化量のプラセボ群との差 ^{e,f} p 値 ^h	—	-0.53 [-1.02, -0.04] p=0.032	-1.01 [-1.50, -0.52] p<0.001
平均切迫性尿失禁回数 ^{a,b}		N=205	N=228	N=218
	ベースライン時 ^c	3.7 (3.33)	3.9 (3.51)	3.9 (3.32)
	12 週時 ^c	2.7 (3.31)	2.1 (3.24)	1.4 (2.13)
	ベースラインからの変化量 ^{d,f}	-0.96	-1.65	-2.28
	変化量のプラセボ群との差 ^{e,f} p 値 ^h	—	-0.69 [-1.14, -0.24] p=0.003	-1.32 [-1.78, -0.87] p<0.001
治療反応性 ^a		N=266	N=267	N=267
	反応例 (%)	120 (45.1)	170 (63.7)	198 (74.2)
	反応例 (%) のプラセボ群との差 ^g	—	18.6 [10.2, 26.9]	29.0 [21.1, 37.0]
	p 値 ^h	—	p<0.001	p<0.001

a：欧米の規制当局の異なる見解を反映した以下の2通りの解析が計画され、各規制当局に対して要求に合う一方を実施する旨が統計解析計画書に規定されていた。

①初めに24時間あたりの平均排尿回数の変化量について本薬8 mg群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に本薬4 mg群とプラセボ群の比較を行い、以下同様の手順で、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の本薬8 mg群とプラセボ群の比較及び本薬4 mg群とプラセボ群の比較を行う。

②初めに24時間あたりの平均排尿回数の変化量と治療反応性の各々について本薬8 mg群とプラセボ群の比較を行い、両項目に有意差が認められた場合には、次に24時間あたりの平均排尿回数の変化量と治療反応性の各々について本薬4 mg群とプラセボ群の比較を行う。

b：有効性解析対象集団のうち、ベースライン時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数が0より大きい被験者（OAB Wet 被験者）を対象とした。

c：平均値（標準偏差）、単位は回数

d：最小二乗平均値、単位は回数

e：最小二乗平均値の群間差 [95%信頼区間]、単位は回数

f：投与群、地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析

g：反応例 (%) の群間差 [95%信頼区間]

h：二項データの正規近似に基づいた検定

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 55.0% (149/271 例)、本薬4 mg 群 60.6% (171/282 例)、本薬8 mg 群 69.2% (193/279 例) であり、いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表18のとおりであった。

³ 患者自身が試験の開始前の状態と比較した評価時点の状態を4段階（「greatly improved」、「improved」、「not changed」、「worsened」）で評価し、「greatly improved」又は「improved」を反応ありとした。

表18 いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象

	プラセボ群 (N=271)	本薬4 mg群 (N=282)	本薬8 mg群 (N=279)
口内乾燥	7 (19)	16 (45)	36 (99)
便秘	3 (7)	5 (14)	8 (21)
尿路感染	4 (11)	4 (10)	5 (15)
上気道感染	3 (7)	4 (12)	3 (9)
乾性角結膜炎 (眼乾燥)	0 (0)	1 (2)	3 (9)
頭痛	3 (9)	4 (12)	3 (8)
悪心	2 (6)	1 (3)	3 (7)
下痢	3 (8)	3 (7)	2 (6)
尿閉	1未満 (1)	1 (4)	2 (6)
副鼻腔炎	2 (6)	1 (3)	2 (6)
咳嗽	1 (3)	2 (6)	1 (4)
鼻咽頭炎	3 (7)	4 (10)	1 (2)
背部痛	1未満 (1)	3 (7)	1 (2)
高血圧	2 (6)	3 (7)	0 (0)

値は% (例数) を示す。

重篤な有害事象は、各投与群の2～3%の被験者に認められたが、2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の肺炎1例、胸痛1例、本薬4 mg群の肺障害及び開胸1例、脊椎除圧1例、本薬8 mg群の脳新生物1例の5例で治験が中止され、プラセボ群の痙攣、心房細動各1例、本薬4 mg群の足関節部骨折1例、本薬8 mg群の脳新生物1例は治験薬との因果関係なしとされなかった。

治験の中止を要した有害事象は、プラセボ群4.0% (11/271例)、本薬4 mg群6.0% (17/282例)、本薬8 mg群9.0% (25/279例) であり、投与中止に至った主な有害事象は口内乾燥であった。死亡例はなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (SP583試験、添付資料5.3.5.1.4、実施期間2004年1月～2005年2月、評価資料)

OAB患者を対象とし、本薬の有効性、安全性及び忍容性をプラセボ及びトルテロジン4 mgと比較検討することを目的として、本薬4及び8 mg、トルテロジン4 mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与する無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (目標症例数: 登録症例数として1,300例) が英国、ドイツ等、海外19ヵ国、150施設で実施された。プラセボ錠又はプラセボカプセルが1日1回1錠又は1カプセル、毎朝 (食前、食後ともに可) 2週間経口投与され (プラセボ導入観察期)、その後無作為化され、本薬4及び8 mg、トルテロジン4 mg又はプラセボが1日1回1錠又は1カプセル、毎朝 (食前、食後ともに可) 12週間経口投与された (二重盲検期)。

主な選択基準は、尿失禁の有無にかかわらず⁴、少なくとも登録前6ヵ月間に、尿意切迫感と頻尿を伴うOABの症状又は徴候があることが病歴から確認され、病歴から24時間あたり8回以上の排尿が認められ、プラセボ導入観察期における連続した3日間の排尿日誌記録期間中に、6回以上の尿意切迫感あるいは3回以上の切迫性尿失禁⁵が認められ毎日24時間あたりの排尿回数が8回以上である18歳以上の被験者とされた。

⁴ 試験計画当初は尿失禁の有無にかかわらず患者を選択することとされていたが、切迫性尿失禁の検討における検出力を確保するために、「登録前1ヵ月間に切迫性尿失禁を有する」患者のみを選択することとされた (2004年4月26日に改訂)。

⁵ 試験計画当初は「6回以上の尿意切迫感あるいは3回以上の切迫性尿失禁」が認められる患者を選択することとされていたが、切迫性尿失禁の検討における検出力を確保するために、「3回以上の切迫性尿失禁」が認められる患者のみを選択することとされた (2004年4月26日に改訂)。

1,409例がプラセボ導入観察期に組み入れられ、このうち脱落した274例（脱落理由の内訳：有害事象6例、同意撤回43例、プロトコル逸脱18例、コンプライアンス不良5例、治験継続不能185例、追跡不能5例、その他12例）を除く1,135例が無作為化され二重盲検期に移行し、治験薬が投与されなかった3例を除く1,132例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、投与後の排尿日誌の観測値がなかった29例を除く1,103例（プラセボ群279例、本薬4 mg群265例、8 mg群276例及びトルテロジン4 mg群283例、以下同順）がFASとさ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1,135例からの中止・脱落例は147例（33例、41例、36例、37例）であり、主な中止理由は有害事象、同意撤回であった。

有効性の主要評価項目は、投与12週時の24時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量、及び治療反応性（4段階の治療効果のスケールから得られる反応の有無（SP584試験と同じ指標））とされた。結果は、表19のとおりであった。

表19 平均排尿回数、平均切迫性尿失禁回数及び治療反応性の結果（FAS-LOCF）

評価項目		投与群			
		プラセボ	本薬4 mg	本薬8 mg	トルテロジン4 mg ⁱ
平均 排尿回数 ^a		N=279	N=265	N=276	N=283
	ベースライン時 ^c	12.0 (3.69)	11.6 (3.22)	11.9 (3.81)	11.5 (2.92)
	12週時 ^c	10.9 (4.23)	9.8 (3.18)	10.0 (4.37)	9.8 (3.01)
	ベースラインからの変化量 ^{d,f}	-0.95	-1.76	-1.88	-1.73
	変化量のプラセボ群との差 ^{e,f}	—	-0.81 [-1.26, -0.36]	-0.93 [-1.38, -0.49]	-0.78 [-1.23, -0.34]
平均 切迫性 尿失禁 回数 ^{a,b}		N=211	N=199	N=223	N=223
	ベースライン時 ^c	3.7 (3.13)	3.8 (3.38)	3.7 (2.97)	3.8 (3.07)
	12週時 ^c	2.5 (3.54)	1.8 (2.96)	1.4 (2.46)	2.0 (3.04)
	ベースラインからの変化量 ^{d,f}	-1.14	-1.95	-2.22	-1.74
	変化量のプラセボ群との差 ^{e,f}	—	-0.81 [-1.26, -0.35]	-1.08 [-1.52, -0.64]	-0.60 [-1.04, -0.16]
治療 反応性 ^a		N=279	N=265	N=276	N=283
	反応例 (%)	149 (53.4)	198 (74.7)	218 (79.0)	205 (72.4)
	反応例 (%) のプラセボ群との差 ^g	—	21.3 [13.5, 29.2]	25.6 [18.0, 33.2]	19.0 [11.2, 26.9]
	p値 ^h	—	p<0.001	p<0.001	—

a：欧米の規制当局の異なる見解を反映した以下の2通りの解析が計画され、各規制当局に対して要求に合う一方を実施する旨が統計解析計画書に規定されていた。

①初めに24時間あたりの平均排尿回数の変化量について本薬8 mg群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に本薬4 mg群とプラセボ群の比較を行い、以下同様の手順で、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の本薬8 mg群とプラセボ群の比較及び本薬4 mg群とプラセボ群の比較を行う。

②初めに24時間あたりの平均排尿回数の変化量と治療反応性の各々について本薬8 mg群とプラセボ群の比較を行い、両項目に有意差が認められた場合には、次に24時間あたりの平均排尿回数の変化量と治療反応性の各々について本薬4 mg群とプラセボ群の比較を行う。

b：有効性解析対象集団のうち、ベースライン時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数が0より大きい被験者（OAB Wet被験者）を対象とした。

c：平均値（標準偏差）、単位は回数

d：最小二乗平均値、単位は回数

e：最小二乗平均値の群間差 [95%信頼区間]、単位は回数

f：投与群、地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析

g：反応例 (%) の群間差 [95%信頼区間]

h：二項データの正規近似に基づいた検定

i：トルテロジン群は統計学的な比較対照群ではない

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 37.8% (107/283 例)、本薬4 mg群 49.6% (135/272

例)、本薬8 mg 群 58.2% (167/287 例)、トルテロジン 4 mg 群 49.7% (144/290 例) であった。いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 20 のとおりであった。

表20 いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象

	プラセボ群 (N=283)	本薬4 mg群 (N=272)	本薬8 mg群 (N=287)	トルテロジン4 mg群 (N=290)
口内乾燥	7 (20)	22 (59)	34 (97)	17 (49)
便秘	1 (4)	3 (9)	5 (13)	3 (8)
乾性角結膜炎 (眼乾燥)	0 (0)	2 (6)	4 (12)	1未満 (1)
尿路感染	2 (6)	3 (8)	3 (9)	1 (4)
消化不良	1 (3)	2 (6)	3 (9)	2 (5)
咽喉乾燥	0 (0)	1未満 (1)	3 (8)	1 (3)
頭痛	5 (14)	4 (12)	2 (7)	5 (14)
鼻咽頭炎	3 (7)	3 (8)	2 (5)	3 (10)
ALT増加	1未満 (1)	1 (2)	2 (6)	0 (0)
インフルエンザ	2 (6)	3 (9)	1 (2)	1 (2)
浮動性めまい	3 (7)	2 (4)	1 (3)	1 (4)
悪心	1未満 (1)	1未満 (1)	1 (4)	2 (6)
疲労	1未満 (1)	1未満 (1)	1未満 (1)	3 (10)

値は% (例数) を示す。

死亡例がプラセボ群に1例、本薬8 mgに1例認められた。本薬8 mg群の1例は二重盲検期の治験薬投与中止26日後に心筋梗塞を発現し、同日死亡した。プラセボ群の1例は試験中止約4ヵ月後に死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群2.8% (8/283例)、本薬4 mg群4.4% (12/272例)、本薬8 mg群3.8% (11/287例)、トルテロジン4 mg群2.4% (7/290例) であった。2例以上に認められた重篤な有害事象は、心筋梗塞、心電図補正QT間隔延長及びうつであり、治験薬との因果関係について、プラセボ群の貧血、心電図異常、急性肝炎、頭痛各1例、本薬4 mg群の胸痛、胃腸炎、上腹部痛、消化不良各1例、本薬8 mg群の心電図QT延長2例、坐骨神経痛、胆石症、不安定狭心症、狭心症、肺炎各1例、トルテロジン群の膀胱癌、恥骨上痛、脂肪腫各1例は治験薬との因果関係なしとされなかった。

治験の中止を要した有害事象は、プラセボ群2.1% (6/283例)、本薬4 mg群2.6% (7/272例)、本薬8 mg群4.9% (14/287例)、トルテロジン4 mg群3.1% (9/290例) であり、このうち、いずれかの投与群で2例以上認められた有害事象は、心電図補正QT間隔延長、尿閉及び粘膜乾燥であった。

(4) 長期投与試験

1) 国内長期投与試験 (A0221006 試験、添付資料 5.3.5.2.5、実施期間 2008 年 2 月～2009 年 8 月、評価資料)

OAB患者を対象とし、本薬長期投与時の安全性及び忍容性を評価することを目的として、本薬を1日1回朝52週間経口投与する非盲検長期投与試験 (目標症例数150例) が国内12施設にて実施された。被験者は、本薬4 mgを4週間服用し、投与開始4週後の来院日に、治験薬の効果が不十分であり、かつ安全性及び忍容性に問題がないと判断され、かつ被験者が増量を希望した場合に、本薬8 mgに増量された。また、投与開始8週後の来院日において、8 mgの投与では忍容性に関する問題が生じていると考えられるが、4 mgでの治験継続は被験者にとって有用であると判断され、かつ被験者が4 mgでの治験の継続を希望した場合には、投与開始8週後に8 mgから4 mgへの減量が可能とされ、以降は原則として、安全性及び忍容

性の問題が生じた場合を除き、投与開始8週後に選択した用量を試験終了まで服用することされた。

主な選択基準は、ベースライン時の前3日間の排尿日誌記入期間において、切迫性尿失禁の有無にかかわらず合計3回以上の尿意切迫感を有し、毎日24時間あたりの排尿回数が8回以上の被験者とされた。

本試験には153例が組み入れられ、治験薬が投与された152例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、評価する上で妥当な排尿日誌記録が投与開始後でない被験者2例を除く150例が有効性解析対象集団とされた。

用量変更の推移について、安全性解析対象集団152例のうち99例（65.1%）は治験期間をとおして4 mgを維持し（4 mg維持例）、53例（34.9%）が投与4週後に8 mgに増量した。増量例53例のうち、25例（全体の16.4%）が投与8週後に4 mgに減量し、28例（全体の18.4%）は投与4週後以降も8 mgを維持した。なお、中止・脱落例は19/152例（12.5%）であり、主な中止の理由は有害事象10例（6.6%）及び同意撤回6例（3.9%）であった。

有効性の主な評価項目について、ベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、本薬投与 8 週後までに改善が認められ、投与 52 週後まで効果持続が認められた。

表 21 主な有効性の評価項目の結果（有効性解析対象集団：全体及び用量変更経緯別）

評価項目 ^a	全体 (N=150)		用量変更経緯別					
			4 mg (N=97)		4mg→8mg→4mg (N=25)		4 mg→8 mg (N=28)	
平均切迫性尿失禁回数 ^b ベースライン値	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
投与 4 週後	101	-0.86±1.104	60	-0.99±1.117	17	-0.73±1.281	24	-0.63±0.918
投与 8 週後	100	-1.15±1.293	59	-1.16±1.173	17	-1.31±1.450	24	-1.00±1.491
投与 28 週後	95	-1.28±1.282	56	-1.24±1.185	16	-1.25±1.518	23	-1.41±1.385
投与 52 週後	92	-1.34±1.553	54	-1.23±1.228	15	-1.18±1.661	23	-1.71±2.097
投与 52 週後 (LOCF)	101	-1.35±1.521	60	-1.19±1.176	17	-1.22±1.568	24	-1.82±2.120
平均排尿回数 ベースライン値	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
投与 4 週後	150	11.3±2.85	97	11.0±2.69	25	11.2±2.71	28	12.3±3.31
投与 8 週後	150	-1.42±1.855	97	-1.73±1.899	25	-1.28±1.403	28	-0.45±1.757
投与 28 週後	148	-2.11±1.946	95	-2.03±1.897	25	-1.81±2.035	28	-2.63±2.005
投与 52 週後	137	-2.33±2.338	87	-2.18±2.351	23	-2.06±2.260	27	-3.02±2.315
投与 52 週後 (LOCF)	133	-2.63±2.220	84	-2.48±2.020	22	-2.21±2.196	27	-3.44±2.683
投与 52 週後 (LOCF)	150	-2.49±2.172	97	-2.35±1.970	25	-2.04±2.135	28	-3.36±2.673
平均尿意切迫感回数 ベースライン値	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
投与 4 週後	150	4.5±3.40	97	3.9±3.31	25	6.2±3.72	28	5.1±2.87
投与 8 週後	150	-1.69±2.009	97	-1.77±1.856	25	-1.75±2.572	28	-1.37±2.001
投与 28 週後	148	-2.44±2.194	95	-2.32±1.881	25	-2.59±2.940	28	-2.70±2.463
投与 52 週後	137	-2.54±2.597	87	-2.41±1.855	23	-3.12±3.304	27	-2.46±3.780
投与 52 週後 (LOCF)	133	-2.76±2.901	84	-2.55±2.579	22	-2.80±3.193	27	-3.37±3.565
投与 52 週後 (LOCF)	150	-2.61±2.885	97	-2.30±2.531	25	-2.93±3.319	28	-3.40±3.504

投与 X 週後の値はベースライン値からの変化量を示す。

N：有効性解析対象例数、n：評価例数、SD：標準偏差

a：24 時間あたりの回数を示した。

b：有効性解析対象集団のうち、ベースライン時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数が 0 より大きい被験者（OAB Wet 被験者）を対象とした。

4 mg：投与期間をとおして 4 mg（4 mg 維持例）

4 mg→8 mg→4 mg：投与 4 週後に 8 mg へ増量し、投与 8 週後に 4 mg へ減量（8 mg 増量 4 mg 減量例）

4 mg→8 mg：投与 4 週後に 8 mg へ増量し、投与 4 週後以降は 8 mg で維持（8 mg 増量維持例）

安全性について、有害事象の発現割合は 90.8%（138/152 例）であり、用量変更経緯別では、4 mg 維持例で 91.9%（91/99 例）、投与 4 週後に 8 mg に増量した被験者（8 mg 増量 4 mg 減量例及び 8 mg 増量維持例）で 88.7%（47/53 例）であった。全体の 5%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合

は表 22 のとおりであった。

表 22 全体及び用量変更経緯別有害事象（発現割合 5%以上）

	全体 (N=152)	用量変更経緯		
		4 mg (N=99)	4 mg→8 mg→4 mg (N=25)	4 mg→8 mg (N=28)
口内乾燥	50.7 (77)	43.4 (43)	84.0 (21)	46.4 (13)
鼻咽頭炎	32.9 (50)	35.4 (35)	28.0 (7)	28.6 (8)
便秘	13.2 (20)	11.1 (11)	28.0 (7)	7.1 (2)
背部痛	10.5 (16)	12.1 (12)	4.0 (1)	10.7 (3)
膀胱炎	7.9 (12)	8.1 (8)	4.0 (1)	10.7 (3)
上気道感染	7.9 (12)	8.1 (8)	8.0 (2)	7.1 (2)
下痢	7.2 (11)	5.1 (5)	12.0 (3)	10.7 (3)
胃炎	5.9 (9)	8.1 (8)	4.0 (1)	0 (0)

値は%（例数）を示す。

4 mg：投与期間をとおして 4 mg（4 mg 維持例）

4 mg→8 mg→4 mg：投与 4 週後に 8 mg へ増量し、投与 8 週後に 4 mg へ減量（8 mg 増量 4 mg 減量例）

4 mg→8 mg：投与 4 週後に 8 mg へ増量し、投与 4 週後以降は 8 mg で維持（8 mg 増量維持例）

重篤な有害事象は 1 例で椎間板障害が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験の中止を要した有害事象は、6.6%（10/152 例）認められ、そのうち 4.6%（7/152 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。2 例以上で投与中止に至った有害事象は、ALT 増加（3 例）及び口内乾燥（2 例）であった。死亡例はなかった。

2) 海外第Ⅲ相長期延長試験（SP738 試験、添付資料 5.3.5.2.3、実施期間 2004 年 7 月～2007 年 7 月、評価資料）

OAB 患者を対象とし、本薬長期投与したときの安全性、満足度及び効果の持続についてのデータの収集を目的として、本薬を 1 日 1 回最長 3 年間経口投与する非盲検長期延長試験が英国他 17 カ国、93 施設で実施された。

主な選択基準は、SP583 試験を完了し、中止基準に抵触せず、医師の判断で、投与を継続しても良好な生活を妨げる有害事象が認められないと考えられる被験者とされた。

すべての被験者は本試験の開始時に本薬 8 mg を 1 日 1 回朝投与され、1 ヶ月以上 1 日 1 回本薬 8 mg を投与された後、医師との協議の上、1 日 1 回本薬 4 mg 投与への減量を 1 回希望すること、さらに 1 日 1 回本薬 8 mg 投与への増量を希望することが可能とされた。

本試験には SP583 試験を完了した 988 例のうち 417 例（42%）が組み入れられ、全例に治験薬が投与されたため 417 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、本試験の第 2 回来院時以降に適切な有効性の評価が 1 回以上行われた 407 例が有効性解析対象集団とされた。本試験に組み入れられた 417 例のうち 232 例（56%）が本試験を完了し、平均試験期間は 22.7 ヶ月であった。中止・脱落例は 185/417 例（44%）であり、主な理由は有害事象 52 例（13%）、同意撤回 51 例（12%）、効果不十分 36 例（9%）であった。

有効性について、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数の二重盲検期のベースラインは 4.2 ± 3.15 、 9.8 ± 2.64 及び 11.1 ± 3.35 回（平均値±標準偏差、以下同様）、ベースラインから投与 2 年後までの変化量は、 -2.8 ± 2.85 、 -2.1 ± 2.48 及び -3.3 ± 3.62 回であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、76%（315/417 例）であり、主な有害事象とその発現割合は、口内乾燥 34%（142/417 例）、尿路感染 15%（63/417 例）であった。

本薬投与中あるいは追跡調査期間中に 4 例、追跡調査期間後に 1 例が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合は、19% (78/417 例) であり、2 例以上で認められた事象は腹圧性尿失禁 1% (5/417 例)、狭心症 1% (4/417 例)、心筋梗塞、裂孔ヘルニア、骨関節炎 1%未満 (各 3/417 例)、気管支炎、憩室炎、上腕骨骨折、関節炎、神経根圧迫、尿閉、子宮摘出及び膝関節形成 1%未満 (各 2/417 例) であった。重篤な有害事象のうち、尿閉及び一過性脳虚血発作各 2 例、ALT 上昇、甲状腺腫、憩室炎、ジストニー、心電図 QT 補正間隔延長、自然流産、悪心、頭痛、便秘、逆流性食道炎、神経根圧迫、心筋梗塞、急性骨髄性白血病、脳出血、脊椎骨折、スピゲリウスヘルニア、乳癌、頭蓋内出血、過敏性腸症候群、心室性頻脈、低ナトリウム血症、突然死、リウマチ性多発筋痛、横隔膜ヘルニア、気管支炎、卵巣嚢胞、上腕骨骨折、結腸ポリープ、狭心症、甲状腺機能亢進症、構語障害、失見当識、循環虚脱、心筋梗塞、消化器癌各 1 例は治験薬との因果関係はなしとされなかった。

治験の中止を要した有害事象は、口内乾燥 2% (8/417 例)、便秘 1% (5/417 例) であった。また、有害事象のために本薬 8 mg から 4 mg に減量した被験者は 15% (64/417 例) であり、減量の原因となった有害事象として最も多く認められたのは口内乾燥であった。

3) 海外第Ⅲ相長期延長試験 (SP739試験、添付資料5.3.5.2.4、実施期間2004年4月～2007年7月、評価資料)

OAB 患者を対象とし、本薬長期投与したときの安全性、満足度及び効果の持続についてのデータの収集を目的として、本薬を 1 日 1 回約 3 年間経口投与する非盲検長期延長試験が米国 70 施設にて実施された。

主な選択基準は、SP584 試験を完了し、中止基準に抵触せず、医師の判断で、投与を継続しても良好な生活を妨げる有害事象が認められないと考えられる被験者とされた。

すべての被験者は本試験の開始時に本薬 8 mg を 1 日 1 回朝投与され、1 ヶ月以上本薬 8 mg 1 日 1 回投与された後、医師との協議の上、1 日 1 回本薬 4 mg 投与への減量を 1 回希望すること、さらに 1 日 1 回本薬 8 mg 投与への増量を希望することが可能とされた。

本試験には SP584 試験から移行した 473 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与されたため 473 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、本試験の第 2 回来院時以降に適切な有効性の評価が 1 回以上行われた 457 例が有効性解析対象集団とされた。本試験に組み入れられた 473 例のうち 149 例 (32%) が本試験を完了し、平均試験期間は 18.7 ヶ月であった。中止・脱落例は 324/473 例 (69%) であり、主な理由は効果不十分 87 例 (18%)、同意撤回 76 例 (16%)、有害事象 67 例 (14%) であった。

有効性について、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数の二重盲検期のベースラインは 3.9 ± 3.40 、 12.4 ± 3.53 及び 11.9 ± 3.75 回 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、ベースラインから投与 2 年後までの変化量は -2.6 ± 2.84 、 -3.0 ± 3.43 及び -3.2 ± 4.07 回であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、77% (364/473 例) であり、主な有害事象は口内乾燥 27% (129/473 例)、尿路感染 15% (71/473 例) であり、その多くは軽度又は中等度であった。

死亡例が膵癌 1 例、死因不明 1 例の合計 2 例認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、10% (45/473 例) に認められ、関節炎 3 例、便秘、うっ血性心不全、椎間板突出及び胆嚢切除各 2 例であり、その他はいずれも 1 例のみであった。重篤な有害事象のうち便秘 2 例、憩室炎、憩室、過敏性腸症候群、心電図 QT 延長、心電図異常 T 波、尿閉、うっ血性心不全、心電図異常、心筋虚血、脊髄症、肋軟骨炎、意識消失、皮下組織腫瘍、腸管穿孔、ギラン・バレー症候群、膵癌各 1

例は治験薬との因果関係なしとされなかった。

治験の中止を要する有害事象を発現した被験者の割合は 14%であり、多く認められた有害事象は口内乾燥（2%）、便秘及び尿閉（各 1%）であった。また、有害事象のために本薬 8 mg から 4 mg に減量した被験者の割合は 13%であり、減量の原因となった有害事象として最も多く認められたのは口内乾燥であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。現在、本邦での過活動膀胱（以下、「OAB」）の治療において、ムスカリン受容体拮抗薬が第一選択薬として用いられているが、その薬理作用に基づく副作用である口内乾燥、便秘、残尿量増加、排尿困難、尿閉、視覚調節異常及び認知機能障害等に注意が必要とされ、特に、口内乾燥と便秘は、ムスカリン受容体拮抗薬で多く認められる代表的な副作用である。また、国内外で行われた調査の結果、OAB 患者の大半が数ヵ月以内にムスカリン受容体拮抗薬の服薬を中止しており、服薬中止理由として「有効性の欠如」や「症状の改善なし」といった有効性に関連した問題が最も多かった（新薬と臨床 58: 63-72, 2009、*Am J Manag Care.* 11 (4 Suppl): S121-129, 2005）。なお、新規作用機序の OAB 治療薬として選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンが 2011 年 7 月に世界で初めて本邦において承認されたが、臨床実態下での使用経験がまだ少ない現時点では、ムスカリン受容体拮抗薬が OAB 治療の第一選択肢である状況に変わりはない。

本薬は、経口投与後に非特異的エステラーゼによって主要活性代謝物である 5-HMT に速やかに加水分解されるが、ムスカリン受容体への親和性は本薬の未変化体よりも 5-HMT の方が 100 倍以上高く、ヒトにおいて本薬の経口投与後に未変化体が血漿中で検出されないことから、本薬の活性本体は 5-HMT であると考えられる。5-HMT はトルテロジンの活性代謝物であり、5-HMT とトルテロジンは同程度の抗ムスカリン作用を有する。トルテロジン 4 mg 及び本薬 4 mg を投与したとき、トルテロジン投与時のトルテロジンと 5-HMT の和としての曝露量と本薬投与時の 5-HMT の曝露量は同程度であった。

トルテロジンは、海外で速放錠が通常用法・用量として 2 mg 1 日 2 回投与、国内外で徐放カプセルが通常用法・用量として 4 mg 1 日 1 回投与が承認されており、1 日 4 mg で効果不十分な場合に増量する選択肢がない。これに対し、本薬は、A0221005 試験及び海外第Ⅲ相試験（SP584 試験）の結果、平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数において本薬 4 及び 8 mg 1 日 1 回投与の有効性が確認され、当該用法・用量では安全性及び忍容性にも問題は認められなかった。また、海外第Ⅲ相試験（SP583 試験）において、参照群として設定されたトルテロジン 4 mg 群と本薬 4 mg 群及び 8 mg 群の成績を探索的に比較した結果、本薬 4 mg とトルテロジン 4 mg の有効性及び安全性は同程度であり、本薬 8 mg はトルテロジン 4 mg より平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数を減少させることが示唆された。さらに、国内長期投与試験（A0221006 試験）の結果、本薬 4 及び 8 mg の長期投与時の有効性及び忍容性に問題はなかった。

以上より、本薬は、4 及び 8 mg 投与において臨床的に許容可能な有効性及び安全性が認められており、効果が不十分な場合に忍容性を保持しながらさらなる効果が望める高用量（8 mg）が投与可能な薬剤であると考ええる。

機構は、以下のように考える。本薬は新有効成分ではあるものの、その活性本体はトルテロジンの活性代謝物と同一の化合物である。日本人患者を対象に本薬とトルテロジンの有効性及び安全性を比較し

た臨床試験はなく、海外においても SP583 試験において探索的に比較されたのみであるものの、トルテロジンの位置付けを介して本薬の臨床的位置付けを推定することは可能と考える。海外の臨床試験では本薬 4 及び 8 mg の有効性及び安全性、並びに本薬 4 mg から 8 mg への有効性の増量効果が示されており、申請者が考える臨床データパッケージのとおり海外の臨床試験成績が日本人に外挿可能と判断でき、それぞれの試験で示されている本薬の有効性及び安全性に問題がなければ、本薬を、トルテロジンを含む抗ムスカリン作用を機序とする OAB 治療薬の選択肢の一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断できる。本薬の有効性及び安全性や臨床データパッケージの妥当性については、以降の項で検討する。

(2) 臨床データパッケージについて

申請者は、本薬の開発に以下のようなブリッジング戦略を適用した。①国内第 I 相単回投与試験 (SP857 試験)、国内第 I 相反復投与試験 (A0221004 試験) と、海外第 I 相単回投与試験 (SP565、SP567 試験)、海外第 I 相反復投与試験 (SP566 試験) で PK 比較を行う、②アジア共同第 II 相試験 (A0221005 試験) をブリッジング試験、海外第 III 相試験 (SP584 試験) をブリッジング対象試験と位置付け、海外第 II 相試験 (SP577、SP582 及び SP668 試験)、海外第 III 相試験 (SP583 試験)、海外長期投与試験 (SP669、SP738 及び SP739 試験)、及び特別な集団での薬物動態、薬物相互作用試験を外挿する。③日本人における本薬長期投与時の有効性及び安全性を国内長期投与試験 (A0221006 試験) で検討する。

1) ブリッジング試験について

申請者は、A0221005 試験を、日本、韓国、台湾及び香港でのアジア共同治験として実施したことの妥当性について、以下のように説明した。2002 年に発表された国際禁制学会 (International Continence Society、以下、「ICS」) の用語基準によると、OAB は「尿意切迫感を必須症状とし、通常は頻尿と夜間頻尿を、時に切迫性尿失禁を伴う症状症候群」と定義され、国際的に診断の統一化が図られている。以来、日本、韓国、台湾及び香港においても、OAB の診断には欧米と同一の ICS の診断基準が使用されている。2006 年には国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) に OAB が正式に掲載されている。OAB の有病率は日本を含むアジアにおいて類似しており、加齢に伴い有病率の上昇傾向が認められている (日排尿会誌 14: 266-277, 2003、*Neurourol Urodyn* 22: 109-117, 2003)。さらに、日本、韓国、台湾及び香港における OAB の主たる治療法は、ムスカリン受容体拮抗薬による薬物治療である。以上の点を A0221005 試験計画時に確認しており、A0221005 試験をアジア共同治験として実施し、日本人 OAB 患者における評価は十分可能と判断した。

機構は、本薬の開発においてブリッジング試験である A0221005 試験をアジア共同治験として実施したことについて、以下のように考える。基本的に、ブリッジング戦略では海外臨床試験成績の日本人への外挿可能性を厳密に評価する必要があることから、ブリッジング対象試験と比較するブリッジング試験の被験者は日本人のみとすることが適切である。ただし、本薬は、経口投与後速やかに活性本体である 5-HMT に変換され、5-HMT が日韓共同の国際共同治験の成績を基に OAB 治療薬として承認されたトルテロジンの主要な活性代謝物でもあること、A0221005 試験に参加した日本、韓国、台湾及び香港における OAB の診断、疫学及び治療方針が類似しており、各地域におけるトルテロジンの用法・用量は同一であること、及び A0221005 試験において日本人集団と日本人以外の集団で薬物動態の差は示唆されていないことを総合的に勘案した結果、本薬の OAB に関する開発においては、アジア共同治験として実施された A0221005 試験をブリッジング試験と位置付けて評価することは可能と判断した。

次に、アジア共同第Ⅱ相試験の結果から、参加した各地域の成績を纏めて評価することの妥当性を確認するため、機構は、A0221005 試験における日本人部分集団と全集団で一貫した成績が認められたと判断できるのか、有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A0221005 試験での日本人及び韓国人の曝露量は 4 及び 8 mg 投与時とも同様であり、臨床的に意義のある差はないものと考えた（「(ii) 臨床薬理試験の概要 <審査の概略> (1) 薬物動態の国内外差について」の項参照）。日本人部分集団と全集団の FAS における被験者背景及び有効性評価項目のベースライン値は類似しており、また有効性について、OAB の 3 つの重要な評価項目（平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数）すべてで、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値における本薬 4 及び 8 mg 群とプラセボとの差は、日本人部分集団と全集団で同程度であったことから、日本人部分集団と全集団では一貫した結果が認められたと判断した（表 8、9、11 及び 12 参照）。安全性について、日本人部分集団と全集団の有害事象発現割合及び因果関係を否定できない有害事象発現割合は同程度であり、発現傾向に違いはなく、また両集団ともに有害事象の大部分は、軽度もしくは中等度であった。したがって、安全性においても日本人部分集団と全集団では一貫した結果が得られたと考えた（「<提出された資料の概略> (2) 第Ⅱ相試験 1) アジア共同第Ⅱ相試験 (A0221005 試験)」の項参照）。

機構は、ブリッジング試験である A0221005 試験における日本人部分集団と全集団での本薬の有効性及び安全性は一貫しているとの申請者の説明は妥当であると判断し、A0221005 試験の全体の成績と SP584 試験の成績を比較してブリッジングの成立の可否を評価することは可能と判断した。

2) ブリッジング成立の可否について

申請者は、海外臨床試験の成績が日本人に外挿可能であることを示す目的で、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同について、以下のように説明した。

日本を含むアジアと欧米における OAB の診断基準は「1) ブリッジング試験について」の項で述べたとおり類似している。また、OAB の有病率は国内外で同様で、加齢に伴い有病率の上昇傾向が認められており（日排尿会誌 14: 266-277, 2003、*Eur Urol* 50: 1306-1315, 2006、*Neurourol Urodyn* 22: 109-117, 2003）、さらに OAB の治療では、ムスカリン受容体拮抗薬による薬物治療が最も基本的な治療法とされており、これらの点で欧米と日本及びアジアで違いはない。また、日本人及び欧米人に本薬を単回投与したときの薬物動態試験（SP857、SP565 及び SP567 試験）及び反復投与したときの薬物動態試験（A0221004 及び SP566 試験）を比較した結果、5-HMT の薬物動態は日本人と欧米人で類似していると考えられた。

機構は、ブリッジング試験とされたアジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験）及びブリッジング対象試験とされた海外第Ⅲ相試験（SP584 試験）の成績において、平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数のベースラインからの各変化量については、本薬 8 mg 群とプラセボ群との間及び本薬 4 mg 群とプラセボ群の間のいずれにおいてもそれぞれ有意差が認められた一方、各変化量の絶対値及び用量反応関係（特に本薬 4 mg 群と 8 mg 群の差）については A0221005 試験では SP584 試験ほど明確ではなかったことを踏まえて（表 8、9 及び 17 参照）、両試験の試験デザイン及び組み入れられた患者背景の異同を説明した上で、ブリッジングが成立したと判断できるのか説明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。A0221005 試験と SP584 試験の試験デザインには主に 2 つの相違点がある。1 点目は選択基準について、SP584 試験では、試験開始当初から試験実施中における治験実施計画書の改訂前までは尿失禁の有無は限定せずに、切迫性尿失禁のある OAB 患者（以下、「OAB Wet 患者」）及び切迫性尿失禁のない OAB 患者（OAB Dry 患者）を両方組み入れていたのに対し、A0221005

試験では試験をととして OAB Wet 患者のみを組入れたことである。2 点目は、尿意切迫感のデータ収集方法について、両試験とも ICS の尿意切迫感の定義「急に起こる、抑えられないような強い尿意で、我慢することが困難な愁訴」に基づき収集することとされたが、SP584 試験では尿意切迫感の程度を 4 段階（なし、軽度、中等度、重度）に分類したうえで、軽度、中等度、重度のいずれかに分類された尿意切迫感の回数を評価したのに対し、A0221005 試験ではこのような分類をしなかったことである。以上の違いがブリッジングの評価に与える影響について A0221005 試験の開鍵前に評価した結果、選択基準の違いに関しては、主要評価項目とされた平均切迫性尿失禁回数の評価は両試験ともに OAB Wet 患者を対象に計画・実施されたため、両試験成績の比較に影響はなかった。また、尿意切迫感のデータ収集方法については、SP584 試験において軽度及び中等度に分類された尿意切迫感 ICS の尿意切迫感の定義に合致しない可能性が示唆されることから、A0221005 試験のデータと SP584 試験で重度と分類された尿意切迫感に基づくデータとの比較を実施することで、両試験間のデータ収集方法の違いによる影響を最小限に抑え、ブリッジングの評価が可能と考えた。さらに、上記の試験デザインのほか、両試験に組み入れられた被験者背景のうち、体重、OAB に対する前治療の有無、ベースライン時の平均切迫性尿失禁回数及び平均尿意切迫感回数（尿意切迫感のデータ収集方法の違いによるものと考えられる）についても違いがみられた。しかしながら、体重については、各評価項目の変化量に対する体重の影響は認められず、OAB に対する前治療の有無、各有効性評価項目のベースライン値の違いについては、共分散分析モデルにより、それぞれの影響を調整した上で試験間の比較を行うことで、ブリッジングの評価は可能と考えた。

以上より、主要評価項目における主要な解析結果でみられた試験間差の大部分は、試験間の尿意切迫感のデータ収集方法の違い、ベースライン値の違い、被験者の前治療の有無の比率の違いから説明することが可能であると考えたことから、これらの影響を考慮した上で、A0221005 試験と SP584 試験を比較することとした。具体的には、両試験成績を併合し、平均切迫性尿失禁回数について、ベースライン値、OAB に対する前治療の影響等を調整した共分散分析モデル（ブリッジング計画書に事前に計画されたモデルに加えて追加解析として実施されたモデルも含まれる）に基づき検討した結果、ベースラインからの変化量の点推定値の各群の順序関係は両試験で同じであり、調整前の結果に比べて変化量の試験間差は小さくなった。また、平均排尿回数についても上記と同様の共分散分析モデルに基づき検討した結果、ベースラインからの変化量の点推定値の各群の順序関係は両試験で同じであり、調整前の結果に比べて変化量の試験間差は小さくなった。平均尿意切迫感回数について、同様の検討を行った結果、ベースラインからの変化量の点推定値の各群の順序関係は両試験で同じであり、調整前の変化量に比べて調整後の変化量の試験間差は大きくなったものの、調整後の本薬 4 mg 群及びプラセボ群の変化量については、調整前と同程度の試験間差であった。さらに、A0221005 試験と SP584 試験に加えて、副次的な位置付けとして比較対象とした SP583 試験の成績も併合して同様の評価を行ったところ、3 つの試験ともに変化量の点推定値の各群の順序関係は同じであり、試験間差に大きな違いは見られなかった。以上の検討結果を総合的に評価した結果、有効性の主要評価項目における主要な解析結果でみられた試験間差の大部分は、試験間の尿意切迫感のデータ収集方法の違い、ベースライン値の違い、被験者の OAB に対する前治療の有無の比率の違いから説明でき、これらの因子で調整することでブリッジングの評価は可能であり、調整の結果、A0221005 試験と SP584 試験の試験間で、用量反応関係に大きな違いがないと判断した。また、副次評価項目の比較においても、主要評価項目から得られた結論を概ね支持していると判断した。以上を踏まえ、ブリッジングが成立したと判断した。

機構は、以下のように考える。A0221005 及び SP584 試験の実施地域における OAB の診断、疫学及び治療方針が類似しており、本薬と活性代謝物が同一であるトルテロジンが各地域で同一の用法・用量で承認されていることも考慮すると、A0221005 及び SP584 試験の実施地域に、ブリッジング戦略を適用できないほどの内因性及び外因性民族的要因の差異があるとは考え難い。また、本来であればブリッジングの可否を判断するためには A0221005 及び SP584 試験の対象患者の背景を同一にすることが望ましいが、SP584 試験との比較にあたり、A0221005 試験の主要評価項目を平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量と設定したことに伴い A0221005 試験の対象を OAB Wet 患者のみとしたことは理解できる。以上を踏まえて両試験の成績を比較したところ、A0221005 試験では、SP584 試験と同様に平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数の変化量において本薬 4 及び 8 mg とともにプラセボに対する優越性が認められており、A0221005 試験で認められた本薬 4 mg 群と 8 mg 群の有効性の差は SP584 試験より小さいものの、8 mg 群では 4 mg 群と同等以上の改善が認められているという点で SP584 試験の結果と矛盾するものではなかった。以上の状況を総合的に勘案し、機構は、ブリッジングは成立したと判断した。なお、追加解析も一部含まれているものの、試験間の尿意切迫感のデータ収集方法の違い等を考慮した場合においても本薬の有効性の各評価項目における用量依存性は確認でき、ブリッジング成立の判断に疑義を生じるような問題点は認められなかった。

また、機構は、A0221005 試験の全集団の成績と SP584 試験の成績との比較に加えて、A0221005 試験における日本人部分集団の成績と SP584 試験の成績の類似性についての申請者の説明も踏まえて、A0221005 試験の日本人部分集団の成績についても SP584 試験の成績と矛盾する点はないことを確認している。

外挿予定の海外臨床試験成績も含め、本薬の有効性及び安全性の詳細については次項以降で議論する。

(3) 有効性について

機構は、海外第Ⅲ相試験（SP584 及び SP583 試験）で主要評価項目とされた投与 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数のベースラインからの変化量について、当該試験で認められた本薬 8 mg 群とプラセボ群との群間差及び本薬 4 mg 群とプラセボ群との群間差の臨床的意義と、各試験における用量間の成績の違いの臨床的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。SP584 及び SP583 試験では、投与 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数のベースラインからの変化量について、本薬 4 mg 及び 8 mg とともにプラセボに比べ統計的に有意な改善が認められ、用量に依存した改善が示された（表 17 及び 19 参照）。また、既承認のトルテロジンが参照群として設定された SP583 試験においては、本薬 4 mg とプラセボとの群間差（平均切迫性尿失禁回数の変化量：-0.81 回、平均排尿回数の変化量：-0.81 回）はトルテロジン 4 mg とプラセボとの群間差（平均切迫性尿失禁回数の変化量：-0.60 回、平均排尿回数の変化量：-0.78 回）と同程度であり、本薬 8 mg とプラセボとの群間差（平均切迫性尿失禁回数の変化量：-1.08 回、平均排尿回数の変化量：-0.93 回）はトルテロジン 4 mg とプラセボとの群間差を上回る改善を示した。試験間の比較ではあるが、SP584 試験における本薬 4 mg とプラセボとの群間差（平均切迫性尿失禁回数の変化量：-0.69 回、平均排尿回数の変化量：-0.53 回）及び本薬 8 mg とプラセボとの群間差（平均切迫性尿失禁回数の変化量：-1.32 回、平均排尿回数の変化量：-1.01 回）も、SP583 試験のトルテロジン 4 mg とプラセボの群間差を大きく下回ることはなかった。以上より、SP584 及び SP583 試験で認められた平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数の変化量におけるプラセボとの差は、既承認のトルテロジン 4 mg

の成績と比較して、本薬 4 mg についてはほぼ同等、本薬 8 mg についてはそれ以上の臨床効果が期待できるものと判断する。

機構は、A0221005 試験と SP584 及び SP583 試験で認められた各用量の平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数の変化量の成績を比較し、A0221005 試験で認められた平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数の変化量の臨床的意義について説明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。A0221005 試験では、投与 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数のベースラインからの変化量について、本薬 4 及び 8 mg とともにプラセボに比べ統計的に有意な改善が認められた（表 8 及び 9 参照）。A0221005 試験における各用量の平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数の変化量の絶対値は、SP584 及び SP583 試験の成績を下回ったが、この理由は、「(2) 臨床データパッケージについて 2) ブリッジング成立の可否」の項で述べたとおり、試験間の尿意切迫感のデータ収集方法の違い、ベースライン値の違い、被験者の前治療の有無の比率の違いが影響を及ぼしていると考えられたため、これらの要因で調整した結果、試験間差は小さくなったことから、A0221005 試験結果も SP584 及び SP583 試験と同様に本薬の臨床的意義を示していると考ええる。

以上の検討結果を踏まえ、A0221005 試験で認められた本薬の各用量群の平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数の変化量は臨床的意義を有するものと考ええる。なお、上記の検討結果に加えて、SP584 及び A0221005 試験では、切迫性尿失禁の消失が継続した症例や 24 時間あたりの平均排尿回数が 8 回未満に改善し当該基準を継続した症例が本薬の用量に依存して多くなったこと、及び国内長期投与試験（A0221006 試験）の 8 mg 増量維持例では 4 mg 維持例に比べ各有効性評価項目の改善が認められていることも併せて考慮すると、本薬 4 mg に比し 8 mg でさらなる有効性が期待できることを支持するものと考ええる。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験の試験成績を評価するにあたっては、「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、薬食審査発第 0628001 号）において症状に関する評価が重要視されていることを考慮し、海外第Ⅲ相試験での主要評価項目のうち平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数を中心に評価することとした。その結果、SP584 及び SP583 試験では平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数において本薬 4 及び 8 mg とともにプラセボに比し統計学的に有意な改善が認められており、A0221005 試験においても、主要評価項目とされた平均切迫性尿失禁回数の変化量及び副次評価項目とされた平均排尿回数の変化量において、本薬 4 及び 8 mg とともにプラセボに比し統計学的に有意な改善が認められた。また探索的な検討であるものの、SP583 試験におけるトルテロジン 4 mg の成績と比較して、本薬 4 mg についてはほぼ同等、本薬 8 mg については同等以上の臨床効果を示すことが期待できるとの申請者の考察は了承できるものと考ええる。以上の検討結果、及び平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿回数と並んで OAB の主要な評価項目の 1 つである平均尿意切迫感回数についても、A0221005 試験、SP584 及び SP583 試験で有効性が確認されていることも踏まえ、OAB に対する本薬 4 及び 8 mg の有効性は示されていると判断した。なお、本薬 4 mg と 8 mg の用量間の有効性については、各試験の成績から本薬 4 mg 投与に比べ本薬 8 mg 投与によりさらなる有効性が期待でき、日本人 OAB 患者においても本薬 4 及び 8 mg 投与時の有効性が期待できると判断した。なお、本薬 4 及び 8 mg の各用量の位置付けについては、各用量投与時の安全性も考慮した上で「(5) 用法・用量について」の項で議論する。

(4) 安全性について

1) 臨床試験でみられた有害事象について

申請者は、国内外の臨床試験で認められた主な有害事象について、以下のように説明した。

アジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験）での有害事象発現割合は、因果関係にかかわらず用量に依存して増加したが、その多くは軽度又は中等度であった。本薬群で認められた主な有害事象は、口内乾燥、便秘及び排尿困難であり、いずれも 4 mg 群と比較して 8 mg 群で多く認められた。有害事象による投与中止率はプラセボ群で 3.5% (11/318 例)、本薬 4 mg 群で 4.7% (15/320 例)、本薬 8 mg 群で 4.5% (14/313 例) に認められ、各投与群で同程度であった。因果関係を否定できない有害事象による投与中止例の割合は、プラセボ群で 2.5% (8/318 例)、本薬 4 mg 群で 2.8% (9/320 例)、8 mg 群で 4.2% (13/313 例) であり、投与中止に至った因果関係を否定できない有害事象のうち、本薬群のいずれかで 3 例以上に認められた有害事象は口内乾燥 (4 mg 群 1 例、8 mg 群 7 例) のみであった。国内長期投与試験（A0221006 試験）では、因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、4 mg 維持例で 61.6% (61/99 例)、投与 4 週後に 8 mg に増量した被験者 (8 mg 増量した後 4 mg 減量した症例及び 8 mg 増量維持例) で 77.4% (41/53 例) であり、8 mg へ増量した被験者での発現割合が、4 mg を継続した被験者での発現割合に比べやや高かった。因果関係を否定できない主な有害事象は、口内乾燥、便秘及び排尿困難等であったが、重度の有害事象は認められず、多くは軽度であった。有害事象の多くは投与 12 週後までに初回発現し、52 週間の投与期間中に、遅発性の有害事象は認められなかった。

また、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（SP582、SP688、SP583 及び SP584 試験）の併合結果における有害事象発現割合は、プラセボ群で 50.0% (390/780 例)、トルテロジン 4 mg 群で 49.7% (144/290 例)、本薬 4 mg 群で 59.5% (465/782 例)、本薬 8 mg 群で 63.7% (500/785 例)、本薬 12 mg 群で 73.4% (163/222 例) であった。本薬 4 及び 8 mg 群で認められた主な有害事象は、口内乾燥、頭痛及び便秘であり、本薬 12 mg 群では、これらの有害事象が本薬 4 及び 8 mg 群と比較して多く認められた。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は、プラセボ群で 3.7% (29/780 例)、トルテロジン 4 mg 群で 2.8% (8/290 例)、本薬 4 mg で 5.2% (41/782 例)、本薬 8 mg 群で 7.8% (61/785 例)、本薬 12 mg 群で 13.5% (30/222 例) に認められた。重度の有害事象のうち最も高頻度に認められた有害事象は口内乾燥であり、プラセボ群で 0.5% (4/780 例)、トルテロジン 4 mg 群で 0% (0/290 例)、本薬 4 mg 群で 0.8% (6/782 例)、本薬 8 mg 群で 2.9% (23/785 例)、本薬 12 mg 群で 8.6% (19/222 例) に認められた。有害事象による投与中止率は、プラセボ群で 3.3% (26/780 例)、トルテロジン 4 mg 群で 3.1% (9/290 例)、本薬 4 mg 群で 4.5% (35/782 例)、本薬 8 mg 群で 5.7% (45/785 例)、本薬 12 mg 群で 12.2% (27/222 例) であった。投与中止に至った主な有害事象は口内乾燥であり、プラセボ群で 0.4% (3/780 例)、トルテロジン 4 mg 群で 0.3% (1/290 例)、本薬 4 mg 群で 0.4% (3/782 例)、本薬 8 mg 群で 0.9% (7/785 例)、本薬 12 mg 群で 4.5% (10/222 例) であった。海外長期投与試験（SP669、SP738 及び SP739 試験）の併合結果における、有害事象の主なプロファイルは海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合結果と類似しており、新たな安全性の懸念は認められず、遅発性の有害事象も認められなかった。

機構は、以下のように考える。本薬投与時には用量依存的に抗ムスカリン作用の有害事象の発現割合が増加するものの、休薬や減量により対応可能であること、及び臨床的に問題となるような新たな副作用は認められておらず、重篤な有害事象の発現頻度が特に高まる傾向も認められていないことを踏まえ、本薬 4 及び 8 mg 投与時の忍容性は認められるものと判断した。なお、海外第Ⅲ相試験（SP583 試験）の参照群として設定されたトルテロジン 4 mg 群との探索的な比較ではあるものの、本薬 4 mg はトルテロジン 4 mg と比べて同程度の安全性を有することが示唆されていると考える。

本薬の抗ムスカリン作用に基づく有害事象については、既承認の抗ムスカリン薬と同様、口内乾燥、便秘及び尿閉に関連する有害事象である排尿困難には注意すべきであるが、本薬で類薬と特段異なる発現状況は認められておらず、添付文書（案）において既に類薬と同様に注意喚起されていることから、さらなる注意喚起を記載する必要はないと考える。ただし、本薬の用量選択にあたっては、抗ムスカリン作用による有害事象の発現割合が用量依存的に認められていたことを踏まえ慎重に判断する必要がある、詳細については「（5）用法・用量について」の項で議論する。

また、本申請にあたり提出された国内外の臨床試験における有害事象の発現状況（＜提出された資料の概略＞の項参照）から、国内外の臨床試験で本薬の抗ムスカリン作用に基づく有害事象以外には臨床的に特段問題となるような有害事象は発現しておらず、現時点では、申請者が提出した添付文書（案）に追加して注意喚起すべき有害事象はないものと判断した。

2) 心血管系への影響について

申請者は、一部のムスカリン受容体拮抗薬において QTc 延長を伴うことが示唆されていることも踏まえ、本薬の QTc 延長に関する潜在的な影響について以下のように説明した。

外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（SP686 試験）において、本薬 4 mg 群、28 mg 群及びプラセボ群では、反復投与時の定常状態において QTcF はベースラインと比較して、それぞれ、平均値で 4.6、5.0 及び 4.7 msec 減少した。このように本薬 28 mg（外国承認用量の 3.5 倍量）投与時まで、本薬の投与と QTc の延長との間に関連性は認められなかった。また、血漿中 5-HMT 濃度と QTcF との間には相関は認められなかった。一方、陽性対照であるモキシフロキサシン群では QTcF はベースラインと比較して平均値で 8.6 msec 延長した。なお、第 I 相試験データの比較及び母集団薬物動態解析結果より、民族の違いは本薬投与時の 5-HMT の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが確認されている。A0221005 試験において本薬 4 mg 群で QT 延長が 2 例、A0221006 試験において QTcB 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した症例が 2 例、有害事象として報告されているものの、国内外の第 II 相試験及び第 III 相試験の結果で本薬投与による QT 間隔延長の有害事象の発現割合は低く、プラセボ投与時と比較しても同様の発現割合であり、用量に依存した増加は認められず、長期投与による QT 間隔延長の発現割合の増加も示唆されなかった。さらに、QTcF が投与後に 500 msec 以上又はベースラインから 60 msec 以上の延長が認められた被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群ともに 1%未満であり、本薬投与により致死性の不整脈の発現に結びつく可能性は低いと考えた。以上のことから、日本人においても本薬投与は QT 間隔に影響を及ぼさないことが示唆されたと考えた。

機構は、以下のように考える。本薬の QT 延長リスクについて、QT/QTc 評価試験（SP686 試験）が陰性であることから、当該試験成績から申請用法・用量の範囲内において本薬による QT 延長リスクは低いと想定される。また、民族間で本薬投与時の 5-HMT の薬物動態に臨床的に問題となるような差異はないことが確認されており、国内臨床試験における日本人での心電図所見からも海外と異なる傾向は示唆されていないことから、日本人においても、申請用法・用量の範囲内での本薬投与時の QT 延長リスクは低いものとする。以上の検討結果、及び hERG 試験における 5-HMT の安全域は広いこと、並びに、国内外臨床試験成績及び海外の製造販売後データ等から本薬における QT 延長リスクは示唆されていないと考えられることを踏まえると、本薬における QT 延長リスクについて特段の注意喚起は不要と考える。ただし、活性代謝物が本薬と同一の 5-HMT である類薬のトルテロジンは、QT/QTc 評価試験において臨床用量の約 3 倍に相当する非徐放性製剤 8 mg を投与した際に臨床的に意味のある QTc の延長が認められており、トルテロジン及びその類薬で添付文書に QT 延長に関する注意喚起が記載されてい

ることを踏まえ、本薬でも類薬の情報として QT 延長リスクを記載することの必要性について、専門協議での議論も踏まえて検討したい。

3) 認知機能に及ぼす影響について

申請者は、一般的に抗コリン薬は認知機能に影響を及ぼすことが知られており、類薬の添付文書においても認知機能障害に対する注意喚起がなされていることから、本薬が認知機能に及ぼす影響について以下のように説明した。

アジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験）及び国内長期投与試験（A0221006 試験）では、認知機能障害に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（SP582、SP668、SP583 及び SP584 試験）の併合結果では、認知機能障害に関連すると考えられる有害事象として、健忘がプラセボ群で 1 例、本薬 4 mg 群で 2 例、認知症が本薬 4 mg 群で 1 例、注意力障害が本薬 8 mg 投与群で 1 例、本薬 12 mg 投与群で 2 例に、失見当識が本薬 8 mg 群で 1 例に認められたが、いずれの事象の発現割合も 1%未満と低く、重篤な事象は認められなかった。

また、OAB を有する外国人高齢患者を対象とし、本薬及びプラセボの有効性、安全性及び忍容性の比較を目的として本薬 4 mg（用量調節可能）を 1 日 1 回 24 週間（二重盲検期：12 週間、非盲検期：12 週間）経口投与した A0221045 試験において、Mini-Mental State Examination（以下、「MMSE」）検査を実施した結果、投与 12 週時の MMSE スコアは、ベースライン時と比較して臨床的に意義のある変化は認められなかった。さらに、本薬の認知機能への影響を評価するため、外国人健康高齢者を対象とした A0221086 試験を実施した。その結果、本試験で実対照薬としたアルプラゾラムは、単回投与により主要評価項目であるコンピュータベースの客観的認知機能検査（CogState）においてプラセボと比較して有意な認知機能低下を引き起こした一方で、本薬は 1 日 1 回 6 日間投与により認知機能に対しプラセボと比較して有意な影響を及ぼさなかった。以上より、本薬投与による認知機能への影響は、少ないことが考えられる。

機構は、以下のように考える。A0221086 及び A0221045 試験で検討された範囲では、本薬の臨床上大きな問題となるような認知機能の低下は示唆されていないと考えるが、抗コリン薬一般について、薬理作用に基づく認知機能への影響が懸念されている中で、本薬についても、他の臨床試験の中で認知機能障害に関連すると考えられる有害事象が認められていることから、本薬を臨床現場に提供するにあたり、認知機能障害のある患者に対する注意喚起は必要と考える。現在の添付文書案では、抗コリン作用による認知機能の悪化の可能性について類薬と同様の注意喚起がなされており、現時点でさらなる注意喚起の必要はないと考えるが、本薬の認知機能への影響については、引き続き製造販売後において情報収集する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、申請時用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。海外第Ⅲ相試験（SP583 及び SP584 試験）並びにアジア共同第Ⅱ相試験（A0221005 試験）の結果から、OAB 患者に対する本薬 4 及び 8 mg の用量に依存した有効性が確認されており、各用量投与時の忍容性も問題ないと判断している。しかし、A0221005 試験において、本薬 8 mg 群では 4 mg 群と比較して、抗ムスカリン作用に起因する口内乾燥、便秘及び排尿困難等の有害事象の発現割合が増加し、有害事象による中止例の増加が認められた。また、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でも同様に、本薬 8 mg 群では 4 mg 群と比較して、口内乾燥及び便秘といった有害事象の発現割合の増加並びに有害事象による中止例の増加が認められた。ま

た、国内長期投与試験（A0221006 試験）の結果から、本薬 4 mg で十分な効果が得られず投与 4 週後に 8 mg に増量した患者では、増量後に改善が認められ、本薬 4 mg から投与を開始し、安全性及び忍容性を確認した上で 8 mg に増量することにより、8 mg 増量例では 4 mg 維持例と比較して有害事象発現割合及び有害事象による中止割合の増加は認められなかった。以上の結果を踏まえ、有効性及び安全性のバランスを考慮し、通常用量は本薬 4 mg とし、効果が十分に得られなかった場合、患者の反応、安全性及び忍容性を踏まえ、本薬 8 mg への増量を判断することが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から、本薬 4 及び 8 mg 投与時の有効性及び忍容性は認められており、いずれの用量も臨床現場に提供できると判断する。また、各試験の成績において、本薬 4 mg から 8 mg への増量効果が認められているが、本薬 8 mg については、国内外の臨床試験で本薬 4 mg に比し抗ムスカリン作用に起因する有害事象の発現割合が高いことに加えて、国内長期投与試験（A0221006 試験）では本薬 4 mg で継続される症例や、8 mg に増量後に忍容性の問題により 4 mg に減量している症例が存在したことから、増量にあたっては、本薬 4 mg 投与で効果不十分かつ安全性に問題がない症例において増量を検討すること、増量後に有害事象の発現や増悪を認めた際には中止や減量を考慮することが徹底されるべきと考える。したがって、本薬 4 及び 8 mg 投与時の有効性及び安全性のバランスを踏まえ、4 mg を通常用量、8 mg を増量用量と設定することは妥当と考える。

以上より、用法・用量は「通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。」と設定することが適切と考える。

用法・用量については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

（6）効能・効果について

機構は、本申請にあたり提出された国内外の臨床試験成績から OAB 患者において本薬のプラセボに対する平均切迫性尿失禁回数、排尿回数及び尿意切迫感回数いずれにおいても有効性が確認されていることから、類薬の効能・効果も参考にして、本薬の効能・効果は「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」とすることが適切であると判断した。

（7）製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。本薬の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、観察期間を 12 週間とした予定症例数 2,000 例の使用成績調査を実施する。本調査においては、本薬が認知機能に及ぼす影響を重点調査事項とする。予定症例数及び観察期間の設定根拠は、以下のとおりである。国内長期投与試験（A0221006 試験）における 8 mg 投与例の収集状況及び第Ⅱ相試験（A0221005 試験）における有害事象発現状況を踏まえると、製造販売後に 2,000 例を収集することで 8 mg 投与例としては 370 例収集されることが見込まれるため 8 mg の安全性及び有効性の検討は可能と考える。また、国内長期投与試験（A0221006 試験）において、本薬と因果関係が否定できない有害事象の多くは投与開始から 12 週間までに発現していること、及び 12 週以降 52 週までに遅発して発現する傾向のある因果関係を否定できない有害事象は認められていないことから、長期使用に関する調査を実施せず、12 週間の観察期間で本薬の安全性及び有効性の検討は可能と考える。また、認知機能についても抗コリン薬による認知機能への影響は投与後すぐに発現し、一方で投与後すぐに影響を及ぼさない場合はより長期間投与しても影響ないとされていることから、12 週の観察期間で本薬の安全性及び有効性の検討は可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、12 週間の観察期間において本薬 4 及び 8 mg 投与例の安全性及び有効性に関する臨床使用実態下での情報は一定程度収集できると考える。しかしながら、臨床現場において本薬が長期投与されることが想定されること、また本薬はトルテロジンと異なり 4 mg から 8 mg への増量が可能となることから、製造販売後においても長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集は必要と考える。製造販売後調査の詳細については専門協議の議論も踏まえて検討したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

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。

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、5.3.5.2.5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、治験薬の誤処方、残尿量測定の実施）、原資料と症例報告書との不整合（有害事象の未記載）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部に関し、モニタリングで適切な時期に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、長期投与時の安全性及び有効性等については、適切な製造販売後の情報収集が必要と考える。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg
〔一 般 名〕	フェソテロジンフマル酸塩
〔申 請 者 名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 3 月 15 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. 臨床的位置付けについて

OAB 治療薬の選択肢の一つとして本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあるとの機構の判断に関連し、専門委員より、難治性 OAB では通常用量では奏効しない症例が多く、高用量への増量が可能な抗ムスカリン薬を提供することには臨床的意義があるとの意見、本薬の活性本体とトルテロジンの活性代謝物が同一ということもあり、トルテロジンと本薬の 4 mg は臨床的に同等の位置付けと考えられ、さらに本薬 8 mg では 4 mg からの増量効果が示されているため、本薬には難治性 OAB に使用する臨床的意義があるとの意見が出された。一方、本薬の主な臨床的有用性は 4 mg から 8 mg へ増量可能なことであるとするが、既に増量可能な薬剤も含め、複数の同効薬が臨床現場で使用されていることから、その臨床的有用性は限定的であるとの意見も出された。以上の意見も踏まえ、本薬の臨床的位置付けが議論され、本薬を本邦で OAB 治療薬の選択肢の一つとすることに一定の意義はあるとのことで専門委員意見は一致した。

2. 臨床データパッケージ及び有効性について

本申請の臨床データパッケージにおいて、ブリッジング試験とされた A0221005 試験をアジア共同試験として実施したことは受入れ可能であり、A0221005 試験と海外第Ⅲ相試験（SP584 試験）の成績からブリッジングが成立したものと判断できることから、海外第Ⅲ相試験（SP584 及び SP583 試験）の成績を日本人に外挿可能であるとした機構の判断は専門委員より支持された。

また、平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数について、海外第Ⅲ相試験（SP584 及び SP583 試験）において、OAB に対する本薬 4 及び 8 mg の有効性は示されており、各用量の成績から、本薬 4 mg から 8 mg への増量によりさらなる有効性が期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

(1) 臨床試験でみられた有害事象について

国内外の臨床試験において、本薬投与時には抗ムスカリン作用に基づく有害事象の発現割合が用量依存的に増加していたものの、休薬や減量により対応可能であることが示されたことから、本薬4及び8 mg投与時の有害事象の発現状況は臨床的に許容可能であるとした機構の判断、及び国内外の臨床試験において、抗ムスカリン薬に特徴的な副作用以外の本薬に特有の副作用は認められておらず、現時点では申請者が提出した添付文書（案）において安全性に関する適切な注意喚起や情報提供がなされているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 心血管系への影響について

本薬のQT/QTc 評価試験（SP686 試験）の結果が陰性であったことから、申請用法・用量の範囲内において本薬によるQT 延長リスクは低いことが想定される。しかしながら、トルテロジンでは、QT/QTc 評価試験において国内承認用量の2倍に相当する非徐放性製剤8 mgを投与した際に臨床的に意味のあるQTc の延長が認められており、QTc 延長に関する注意喚起がなされている。また、トルテロジン以外の抗ムスカリン作用を有するOAB治療薬の添付文書でも類薬の情報としてQT 延長に関する注意喚起が記載されている。以上を踏まえ、専門協議において、本薬の添付文書においても、類薬での情報としてQT 延長リスクを記載する必要性が議論され、QT 延長リスクについては注意喚起が必要とのことで専門委員の意見は一致した。

(3) 認知機能に及ぼす影響について

本薬の認知機能に関して検討されたA0221086 及びA0221045 試験の範囲では、本薬による臨床上大きな問題となるような認知機能の低下は示唆されていないものの、抗コリン薬一般について、薬理作用に基づく認知機能への影響が懸念されている中で、本薬についても、他の臨床試験の中で認知機能障害に関連するとも考えられる有害事象が認められていることから、本薬を臨床現場に提供するにあたり、類薬と同様の認知機能障害のある患者に対する注意喚起は必要であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 用法・用量について

国内外の臨床試験成績において、本薬4 及び8 mg 投与時の有効性及び忍容性は認められており、本薬8 mg の有効性は本薬4 mg を上回ると判断できるものの、本薬4 mg に比し抗ムスカリン作用に起因する有害事象の発現割合が高く、国内長期投与試験（A0221006 試験）では本薬4 mg で継続される症例や、8 mg に増量後に忍容性の問題により4 mg に減量している症例が存在したことから、4 mg を通常用量とし、本薬4 mg 投与で効果不十分かつ安全性に問題がない症例において8 mg に増量を検討する以下の用法・用量を設定することが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

<用法・用量>

「通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として4 mg を1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日1回8 mg まで増量できる。」

また、専門委員より、本薬の臨床的有用性の一つは本薬4 mg から8 mg への増量効果があることだが、8 mg への増量に伴い有害事象の発現割合が増加し、患者によっては増量が必ずしも良い結果をもたらす

わけではない場合も想定されることから、増量の要否に関する情報提供として、添付文書において用量毎の安全性の情報を提供すべきとの意見が出された。以上の意見を踏まえ、機構は、申請者に添付文書（案）において国内外の臨床試験での用量毎の副作用発現状況を追記するよう求めたところ、申請者より適切に対応がなされたことから、機構は、申請者の当該情報提供案を了承した。

5. 効能・効果について

提出された臨床試験成績及び類薬の効能・効果を踏まえ、本剤の効能・効果を「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

6. 腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する注意喚起について

腎機能障害及び肝機能障害患者に対し、申請者が提示した以下の注意喚起案の内容について議論された。

- ・ 重度の腎機能障害患者及び中等度の肝機能障害患者に対して本薬 4 mg から 8 mg への増量を行わないよう注意喚起する。
- ・ 腎機能障害のある患者及び肝機能障害のある患者（重度を除く）を慎重投与とする。
- ・ 重度の肝機能障害患者を禁忌とする。

機構は、本薬を 8 mg で投与開始したときの有効性及び安全性は臨床試験で確認されていること、現時点で OAB 患者を対象とした国内外の臨床試験で本薬 2 mg 投与時の有効性は確認されていないことから、臨床薬理試験（SP568 及び SP569 試験）で示された 5-HMT の曝露量の増加のみを理由として、重度の腎機能障害患者や中等度肝機能障害患者の開始用量を一律に減量する規定とするべきではないと判断した。また、これらの患者への本薬の投与経験は非常に限られていることを踏まえた申請者の注意喚起の内容は妥当であると判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

7. 薬物相互作用について

臨床薬理試験（SP565 試験）成績から CYP2D6 の Poor Metabolizer（以下、「PM」）で 5-HMT の曝露量の増加が明らかとなっていることを踏まえると、CYP2D6 阻害薬を併用する患者においても 5-HMT の曝露量が増加することは十分想定されることから、CYP2D6 阻害薬と併用する際の具体的な注意喚起が必要であるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、OAB 患者の中にはうつ状態やうつ病合併例が多く、強力な CYP2D6 阻害薬として知られているパロキセチン等の抗うつ薬が処方されている頻度も少なくないことから、CYP2D6 阻害薬併用時の注意喚起は必要との意見、強力な CYP3A4 阻害薬併用例の注意喚起と同様に、CYP2D6 阻害薬の併用例においても本薬 8 mg への増量は行わないよう注意喚起すべきとの意見、強力な CYP2D6 阻害薬との併用においては 1 日投与量 4 mg を基本とし、8 mg に増量する際は副作用の慎重な観察のもとに行うよう注意喚起すべきとの意見、添付文書（案）「相互作用」の項で CYP2D6 阻害薬との併用に注意が必要である旨を注意喚起すべきとの意見が出された。以上の意見に加え、海外添付文書での注意喚起内容及び SP565 試験における CYP2D6 の PM での 5-HMT の曝露量増加の程度を踏まえ、添付文書（案）

「相互作用」の項に、臨床現場で併用が想定される強力な CYP2D6 阻害薬を併用注意とし、当該薬剤と本薬の併用時には、4 mg から 8 mg への増量に際して患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うよう注意喚起することが適切とのことで専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、申請者に対して CYP2D6 阻害薬併用時の注意喚起を求めたところ、申請者より、CYP2D6 阻害薬のキニジン及びパロキセチン等を「相互作用」の項に記載し、併用薬の強力な CYP2D6 阻害作用により 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性があることから 4 mg から 8 mg への増量に際しては患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うよう注意喚起する旨回答され、機構は、申請者の回答を了承した。

8. 製造販売後調査について

申請者より提出された使用成績調査について、12 週間の観察期間で本薬 4 及び 8 mg 投与例での安全性及び有効性に関する臨床使用実態下での情報は一定量収集できると考えるものの、臨床現場において本薬が 8 mg へ増量され長期投与された際の安全性及び有効性に関する情報を製造販売後に収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、本薬の臨床的有用性の一つは 4 mg から 8 mg への増量が可能であることであるため、本薬を増量又は減量した場合の理由及び用量変更前後の安全性及び有効性に関する情報を収集できるような計画とする必要があるとの意見、長期投与の情報収集の途中であっても、12 週間の観察期間での安全性及び有効性に関する情報を集計した時点で臨床現場に情報提供すべき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、臨床使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性、本薬を増量又は減量した場合の理由、及び用量変更前後の安全性及び有効性に関する情報収集を行う調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。国内長期投与試験（A0221006 試験）において本薬 4 及び 8 mg を 1 年間投与した患者における安全性及び有効性が検討されているものの、8 mg 継続投与例が 28 例（18%）と少数であったことから、使用成績調査の調査対象症例 2,000 例のうち、投与開始 8 週から 12 週の 4 週間にわたり 8 mg が継続投与された症例については、投与開始から 52 週後まで長期間投与した場合の安全性及び有効性に関する情報を収集することとした。本薬 8 mg の投与が 1 年以上継続される症例として 100 例以上の収集が見込まれることから、本薬 8 mg 長期投与例の安全性及び有効性について検討が可能と考える。また、使用成績調査では、本薬投与開始日から 12 週後（8 mg 継続例は 52 週後）までの本薬の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与期間）、投与量変更理由、Overactive Bladder Symptom Score（以下、「OABSS」）スコア及び有害事象の情報を収集する。本薬 4 mg から 8 mg へ増量した症例については、増量後に OABSS スコアが改善した症例数及び副作用発現状況を情報収集し、8 mg から 4 mg に投与量を減量した症例については、8 mg 増量時に認められた副作用の転帰を情報収集する。

機構は、本薬の長期投与時の安全性及び有効性について、本薬 8 mg 増量例に重点を置き検討するとした申請者の方針は受入れ可能と考える。また、本薬を増量又は減量した場合の情報収集の方策についても妥当と考え、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 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	改訂前	改訂後
3	29~30	5-HMT の和（血中存在比は概ね 1 : 1）としての曝露量と本薬 4 mg 投与時の 5-HMT の曝露量は同程度である。	5-HMT の血中存在比は概ね 1 : 1 であり、トルテロジン 4 mg 投与時のトルテロジン未変化体と 5-HMT の非結合型モル濃度の和と、本薬 4 mg 投

			与時の 5-HMT の非結合型モル濃度は同程度である。
21	6	125 mg/kg の雌	125 mg/kg 群の雌
28	11	幾何平均値の比	調整済み幾何平均値の比 ※以降 38 頁まで同様に修正
38	37~38	本薬 4 (65 例) 及び 28 mg (64 例)、モキシフロキサシン 400 mg (68 例) 又はプラセボ (64 例)	本薬 4 (64 例) 及び 28 mg (68 例)、モキシフロキサシン 400 mg (64 例) 又はプラセボ (65 例)
40	8	5-HMT の平均値	5-HMT の AUC の平均値
45	23	脱落した 281 例	脱落した 282 例
45	25	除く 951 例	除く 950 例
45	25	移行し、全例が治験薬の投与を受けたため 951 例	移行した。950 例が治験薬の投与を受け、さらに、プラセボ導入観察期の脱落症例で無作為化前に二重盲検期の治験薬を誤投与された 1 例を含めた 951 例
49 51	表 14、15 表 16	ベースラインからの変化量 ^b	ベースラインからの変化量 ^a
52 54	表 17 表 19	平均排尿回数及び平均切迫性尿失禁回数の「p 値 ^{cd} 」	平均排尿回数及び平均切迫性尿失禁回数の「p 値 ^f 」
59	24	5-HMT の和としての曝露量と本薬投与時の 5-HMT の曝露量は同程度であった。	5-HMT の非結合型モル濃度の和と本薬投与時の 5-HMT の非結合型モル濃度は同程度であった。
66	39	臨床用量の約 3 倍に相当する非徐放性製剤 8 mg	非徐放性製剤 8 mg (4 mg 1 日 2 回投与：国内承認用量の 2 倍に相当)

IV. 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 年とすることが妥当であり、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品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、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。