

フェソテロジンフマル酸塩

トビエース[®]錠 4mg

トビエース[®]錠 8mg

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2.4 非臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目 次

2.4	非臨床に関する概括評価	4
2.4.1	非臨床試験計画概略	4
2.4.2	薬理試験.....	8
2.4.3	薬物動態試験	19
2.4.4	毒性試験.....	23
2.4.5	総括および結論.....	36
2.4.6	参考文献一覧	40

略号および用語一覧

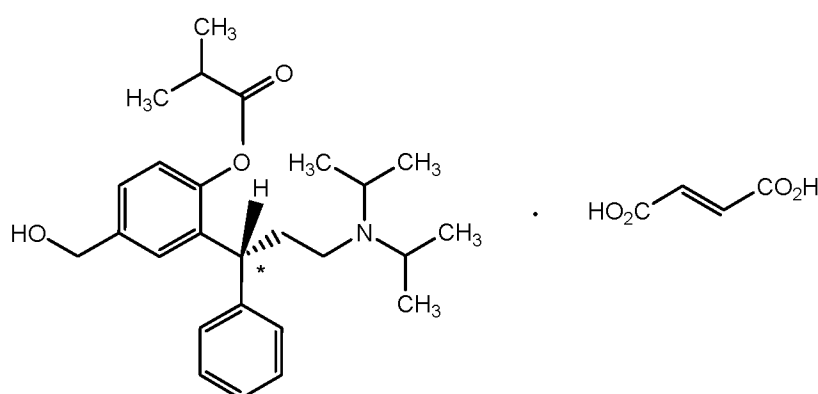
略号・用語	省略していない表現または用語の定義
5-HMT	5-hydroxymethyl tolterodine, トルテロジン 5-ヒドロキシメチル体, フェソテロジンの活性代謝物。試験報告書中には SPM 7605 と表記されているが, 本申請資料においては 5-HMT と表記する。
ALAT	Alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASAT	Aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	ゼロ時間から最終濃度測定時点までの AUC
CHO	Chinese hamster ovary, チャイニーズハムスター卵巣
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450, チトクローム P450
EM	Extensive metabolizer, 代謝酵素活性が正常なヒト
GLP	Good Laboratory Practice, 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human embryonic kidney, ヒト胚腎
hERG	Human ether-à-go-go related gene, ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography, 高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration, 50%阻害濃度
ID ₅₀	50% inhibitory dose, 50%阻害用量
I _{Kr}	心筋細胞での遅延整流性 K チャネルの急速活性化成分
K _i	Inhibition constant, 阻害定数
LD ₅₀	50% lethal dose, 50%致死量
LDH	Lactate dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
M ₁ -M ₅	Muscarinic receptor subtypes 1-5, ムスカリン受容体 1-5
MCH	Mean corpuscular hemoglobin, 平均赤血球ヘモグロビン量
MHE	Maximal human exposure, ヒトの推定最大摂取量
MRHD	Maximum recommended human dose, ヒトで推奨される 1 日最高用量
pA ₂	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
pK _B	K _B 値 (binding constant ; 結合定数) の負の常用対数
PM	Poor metabolizer, 代謝酵素活性が欠損しているヒト
QTc	QT interval corrected for heart rate, 心拍数で補正した QT 間隔
QWBA	Quantitative whole body autoradiography, 定量的全身オートラジオグラフィー
SPM 5428	5-HMT の S-エナンチオマー
SPM 5509	5-HMT のカルボキシ体
SPM 6923	5-HMT のカルボキシ-N-脱イソプロピル体 (R-エナンチオマー)
SPM 7605	5-HMT
SPM 7833	5-HMT の N-脱イソプロピル体 (R-エナンチオマー)
SPM 8163	5-HMT のラセミ体
SPM 8272	フェソテロジンフマル酸塩
SPM 8290	フェソテロジンの S-エナンチオマー
SPM 8311	5-HMT のフマル酸塩
SPM 9078	トルテロジン
SPM 16086	フェソテロジンのラセミ体

2.4 非臨床に関する概括評価

フェソテロジンフマル酸塩（図 1，以下フェソテロジンと記載，開発番号：SPM 8272，化学名：isobutyric acid 2-((R)-3-diisopropylammonium-1-phenylpropyl)-4-(hydroxymethyl)phenyl ester hydrogen fumarate，分子量：527.65，遊離塩基分子量：411.58）は，独 Schwarz Pharma 社により過活動膀胱治療薬として開発された 3,3-diphenylpropylamine の新規誘導体である。

ヒトにおける曝露量と非臨床試験結果の比較においては，曝露量が最も高くなる条件で実施された外国人での第 1 相臨床試験（SP565 試験）の結果を用いた。すなわち，ヒトで推奨される 1 日最高用量（MRHD）である 8 mg のフェソテロジンを経口投与後，フェソテロジンの活性代謝物である 5-HMT の曝露量は，絶食下の CYP2D6 の EM（Extensive metabolizer：代謝酵素活性が正常なヒト）に比べ，摂食下の CYP2D6 の PM（Poor metabolizer：代謝酵素活性が欠損しているヒト）で約 2 倍以上高かったことから^{注1)}，安全域の算出には摂食下の CYP2D6 PM の薬物動態パラメータ（C_{max} または AUC）を用いた。また，個人の体重で正規化した後の薬物動態には年齢による差および性差がなかったことから，健康男性被験者との比較は適切であると考えられる^{注2)}。

図 1 フェソテロジンフマル酸塩の化学構造式



*：不斉炭素

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 過活動膀胱の治療に用いるムスカリン受容体拮抗薬

過活動膀胱は「尿意切迫感を必須症状とする症状症候群であり，通常は頻尿と夜間頻尿を伴うもの」と定義される^{参考文献1)}。膀胱収縮の主要な神経伝達物質はアセチルコリンであり，アセチルコリンは膀胱平滑筋のムスカリン受容体を介して収縮反応を惹起する。ムスカリン受容体は正常な排尿時の排尿筋収縮のみならず，尿意切迫感を伴う過活動膀胱の場合にも収縮に大きく関与していると考えられている。したがって，ムスカリン受容体が遮断されると，膀胱収縮の頻度が減少し，膀胱の蓄尿状態が改善され，切迫性尿失禁が減少する。このことから，ムスカリン受容体拮抗薬は過活動膀胱治療薬として有効であると考えられる^{参考文献2)}。

注1) 5.3.3.1.5 報告書番号 SP565

注2) 5.3.3.3.2 報告書番号 SP570

2.4.1.2 フェソテロジンの化学的・生物学的安定性

フェソテロジンの水溶液を室温で3日間保存しても安定であった^{注1)}。一方、血漿または肝ミクロソームなどの生体系ではフェソテロジンは速やかに加水分解されるが、加水分解速度には種差が認められた^{注2)}。経時的な加水分解はCaco-2細胞^{注3)}およびヒト肝細胞でも認められた^{注4)}。

エステラーゼ阻害剤であるフッ化ナトリウム (NaF) 添加は、イヌ血漿中ではフェソテロジンの加水分解を防止できたが、他の動物種の血漿中では安定化できなかった。イヌ血漿中での加水分解活性は低く、37°Cで30分放置後のフェソテロジンの残存率は約50%であったが、他の動物種においては調製直後でもフェソテロジン残存率は非常に低く、室温で2時間にはNaFを添加しても大部分が分解されていた。したがって、イヌ以外の動物種の血漿では主代謝物である5-HMTを定量し、イヌではフェソテロジンおよび5-HMTの血漿中濃度を定量することにより、フェソテロジンの体内動態を評価することとした。

肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、5-HMT への代謝はチトクローム P450 (CYP) 非依存的事実であることが示された^{注5)}。一方、二次代謝産物 (5-HMT の代謝物) の生成には CYP が関与した^{注5), 注6)}。ヒトにおけるフェソテロジンの主要代謝物 (投与量の10%を超える) は5-HMTならびに5-HMTのカルボキシ体およびカルボキシ-N-脱イソプロピル体である。また、微量代謝物としてN-脱イソプロピル体が生成された^{注7)}。

2.4.1.3 フェソテロジンの非臨床試験

(1) 薬理試験

フェソテロジンの薬理学的特徴を、*in vitro* および *in vivo* 試験で評価した。ムスカリン受容体に対する親和性および機能活性を評価するため、ムスカリン受容体各サブタイプ発現細胞を用いた結合試験および機能活性試験を行った。さらに、ムスカリン受容体への選択性を検討するため、各種リガンド結合試験を行った。また、組織選択性を検討するため、各種組織ホモジネートにおける結合試験を実施した。膀胱収縮に対する作用を評価するため、*in vitro* ではラットおよびヒトの摘出膀胱切片を用いた試験を実施し、*in vivo* では無麻酔ラットで膀胱内圧測定法を用いた尿流動態パラメータに対する作用を検討した。さらに、麻酔ネコを用いて、*in vivo* での膀胱組織選択性を評価した。安全性薬理試験では、中枢神経系、心血管系および呼吸系についての試験を実施した。また、これらのコアバッテリー試験に加え、自律神経系、腎臓系および胃腸管系についての安全性薬理試験も実施した。安全性薬理試験は、*in vitro* イオンチャネル (ナトリウムチャネル) に関するフォローアップ試験および *in vivo* 雄マウス胃腸管輸送能試験を除いて、すべて GLP に準

注1) 2.6.4.2 (2) 1) フェソテロジンの安定性 (4.2.2.1.1 報告書番号 MA 252)

注2) 2.6.4.2 (2) 1) フェソテロジンの安定性 (4.2.2.1.1 報告書番号 MA 252, 4.2.2.1.2 報告書番号 BA 385-02, 4.2.2.1.3 報告書番号 BA 384-02, 4.2.2.1.4 報告書番号 BA 495-02), 2.6.4.5 (2) *In vitro* 代謝 (4.2.2.4.7 報告書番号 DHGY1009, 4.2.2.4.8 報告書番号 DHGY1030)

注3) 2.6.4.5 (2) *In vitro* 代謝 (4.2.2.4.6 報告書番号 010.01.0200 (step 2))

注4) 2.6.4.5 (3) チトクローム P450 の誘導 (4.2.2.4.11 報告書番号 692)

注5) 2.6.4.5 (2) *In vitro* 代謝 (4.2.2.4.7 報告書番号 DHGY1009, 4.2.2.4.8 報告書番号 DHGY1030)

注6) 2.6.4.5 (2) *In vitro* 代謝 (4.2.2.4.9 報告書番号 DHGY1029)

注7) 5.3.1.1.1 報告書番号 SP567

拠して実施した。過活動膀胱の患者には女性が多く含まれるとの臨床状況を考慮し、*in vivo* 試験では主として雌動物を選択した。フェソテロジンおよび 5-HMT は主に水または生理食塩液を溶媒として用いたが、一部の *in vitro* 試験では、終濃度で 0.1% のジメチルスルホキシドを含む溶媒を用いた。

(2) 薬物動態試験

フェソテロジンの吸収、分布、代謝および排泄試験は、薬理試験および毒性試験に準じ、主としてマウス、ラット、ウサギおよびイヌを用いた。また、有色部への分布を検討する目的で、有色マウス (C57BL 系) および有色ラット (Lister Hooded 系) を用いた。投与経路は臨床適用経路を考慮し、また毒性試験に準じ、げっ歯類およびウサギではフェソテロジンを水溶液として強制経口投与し、イヌにおける多くの試験ではカプセルに充填して経口投与した。また、血漿蛋白結合は *in vitro* で評価し、血球移行は組織分布試験で検討した。フェソテロジンの吸収、代謝および排泄を検討するため、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞および Caco-2 細胞なども用いた。生体試料中のフェソテロジンおよび 5-HMT の定量には、バリデートされた質量分析装置または UV 検出器を備えた HPLC 法を用いた。¹⁴C で放射標識したフェソテロジンを使用した試験では、放射能の定量に液体シンチレーション計測法および定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) 法を用いた。代謝物の定量には、β線検出器を備えた HPLC 法を用いた。単回投与および反復投与時の非標識体血漿中濃度、肝薬物代謝酵素誘導および胎盤通過性の検討は、毒性試験の一環として実施した。

(3) 毒性試験

フェソテロジンのマウス、ラットおよびイヌにおける一般毒性試験では、マウスに最長 6 ヶ月間、ラットに最長 3 ヶ月間、イヌに最長 9 ヶ月間反復投与してその毒性を評価した。さらに、マウスおよびウサギにおける生殖発生毒性試験、*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験、マウスおよびラットにおける 2 年間がん原性試験、ウサギ局所刺激性試験、モルモット感作性試験、マウス免疫毒性試験、ヒト血液適合性試験、静脈内投与時の局所刺激性試験ならびに 5-HMT の *in vitro* 光毒性試験を実施した。また、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験およびがん原性試験の一環としてトキシコキネティクスの評価を実施した。ヒトでみられるフェソテロジンの代謝物はいずれも毒性試験で用いた動物種で認められた^{注1)}。

投与経路は主として臨床適用経路である経口投与とした。げっ歯類およびウサギにおける経口投与毒性試験では、注射用水を溶媒として強制経口投与した。また、イヌを用いた試験では、カプセルにフェソテロジンを充てんして経口投与した。また、フェソテロジン徐放錠をイヌに最長 14 日間投与した。さらにイヌでは、5-HMT の全身曝露を上げて毒性評価を行うため、5-HMT を最長 13 週間静脈内持続投与する試験を実施した。すべての毒性試験は GLP に準拠して実施した。

注1) 2.6.4.5 代謝

(4) 被験物質

非臨床試験には主としてフェソテロジンの原薬を用いた。非臨床試験用に製造されたロットの大部分は最近製造される原薬よりも不純物濃度が高い^{注1)}、^{注2)}。また、イヌにおける最長 13 週間静脈内投与毒性試験、ウサギにおける局所刺激性試験（静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、静脈傍投与および筋肉内投与）、ラットおよびネコにおける効力を裏付ける試験（静脈内投与）および多くの *in vitro* 試験では、5-HMT を用いて実施した。

フェソテロジンの代謝物に関する具体的な情報を得るため、同定された 4 種類すべてのヒトの代謝物の薬理活性を受容体結合試験で評価した。また、5-HMT およびその代謝物であるカルボキシ体（SPM 5509）の拮抗活性を検討した。ヒトにおける 3 種類の主代謝物、すなわち 5-HMT ならびに 5-HMT のカルボキシ体およびカルボキシ-N-脱イソプロピル体（SPM 6923）が hERG カリウム電流および CYP 分子種の阻害に及ぼす影響を調べた。

吸収、分布、代謝および排泄試験では、代謝的に安定な部位を標識した^[14C]フェソテロジンを使用した。5-HMT の代謝に関与する CYP 酵素の特定には、5-HMT のフマル酸塩である^[14C]SPM 8311 を被験物質とした。放射標識した被験物質の放射化学的および化学的純度は 98%以上であった。

薬理試験の一部および CYP 阻害試験では、同一実験条件下で直接比較する目的でトルテロジンを対照物質として使用した。

注1) 2.3.S.4.1 規格及び試験方法

注2) 2.3.S.4.4 ロット分析

2.4.2 薬理試験

本項では、フェソテロジンの活性本体である 5-HMT のムスカリン受容体に対する作用ならびに膀胱組織および機能に対する作用を検討した。また、フェソテロジンの主な器官系および生体機能に対する影響を明らかにするため、安全性薬理試験における検討を実施した。

2.4.2.1 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および選択性

1) 5-HMT のムスカリン受容体に対する親和性

ヒトムスカリン受容体 ($M_1 \sim M_5$) を発現させた CHO 細胞を用い、競合結合法によってフェソテロジンの *in vivo* で的一次代謝産物である 5-HMT 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^{注1)}。また、フェソテロジン、二次代謝産物 (5-HMT の代謝物: SPM 5509, SPM 7833 および SPM 6923) および陽性対照としてトルテロジンの結合親和性をあわせて検討した。

5-HMT は、ムスカリン受容体に対する結合親和性においてサブタイプ間での選択性を示さず、いずれのサブタイプに対しても高い親和性を有した (K_i 値: 1.0~6.3 nmol/L)。5-HMT の各ムスカリン受容体サブタイプに対する親和性はトルテロジンとほぼ同等であった。一方、フェソテロジンの結合親和性は 5-HMT と比較して 1/100 未満であった。また、5-HMT のカルボキシ体である SPM 5509 は、ムスカリン受容体への結合親和性は 5-HMT の 1/60~1/90 未満であり、カルボキシ-N-脱イソプロピル体である SPM 6923 はいずれのムスカリン受容体に対しても 1 μ mol/L で 50% 以上のリガンド結合阻害作用を示さなかった。N-脱イソプロピル体である SPM 7833 は 5-HMT の約 1/20~1/70 の結合親和性を示した。

2) 5-HMT のムスカリン受容体結合における立体選択性

5-HMT にはエナンチオマーが存在することから、ムスカリン受容体結合における立体選択性について検討するため、ヒトムスカリン受容体を発現させた CHO 細胞を用いて 5-HMT の S-エナンチオマー (SPM 5428) およびラセミ体 (SPM 8163) のムスカリン受容体各サブタイプへの結合親和性を評価した^{注2)}。また、フェソテロジンの S-エナンチオマー (SPM 8290) およびラセミ体 (SPM 16086) の結合親和性についても評価した^{注3)}。

これらのエナンチオマーのムスカリン受容体への親和性は 5-HMT と比較して 1/100 未満と弱く、かつ生体内での転換は起こらないものと考えられている^{注4)}。

3) 5-HMT のムスカリン受容体からの解離半減期

ムスカリン受容体各サブタイプとの解離速度の違いによるサブタイプ選択性を検討するため、ヒトムスカリン受容体を発現させた CHO 細胞を用いたリガンド結合試験で 5-HMT がムスカリン

注1) 2.6.2.2 (1) 1) 5-HMT のムスカリン受容体に対する親和性 (4.2.1.1.1 報告書番号 817007)

注2) 2.6.2.2 (1) 2) 5-HMT のムスカリン受容体結合における立体選択性 (4.2.1.1.2 報告書番号 6534)

注3) 2.6.2.2 (1) 2) 5-HMT のムスカリン受容体結合における立体選択性 (4.2.1.1.3 報告書番号 8155)

注4) 2.7.2.2.1.4 エナンチオマーの測定

受容体から解離する半減期を測定した^{注1)}。各ヒトムスカリン受容体サブタイプにおける解離半減期は 0.15～0.44 時間でほぼ同等の半減期を示し、サブタイプ間における顕著な違いは認められなかった。

4) 各種受容体およびイオンチャネルに対する結合親和性

5-HMT のムスカリン受容体に対する結合選択性を、ムスカリン受容体を含む 40 種類の受容体およびイオンチャネルを用いた広範なスクリーニング試験で検討し^{注2)}、またフェソテロジン^{注3)}および比較対照薬としてトルテロジン^{注4)}の作用についても評価した。

5-HMT は、ムスカリン $M_1 \sim M_5$ 受容体以外の 35 種類の受容体およびイオンチャネルに対し 1 $\mu\text{mol/L}$ で 50%以上のリガンド結合阻害作用を示さなかったことから、ムスカリン受容体に対する選択性が高いことが示された。また、フェソテロジンも同様にムスカリン受容体以外の受容体およびイオンチャネルに対し、1 $\mu\text{mol/L}$ で 50%以上のリガンド結合阻害作用を示さなかった。一方、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がみられた (1 $\mu\text{mol/L}$ での結合阻害率 : 81%)。

5-HMT の各種受容体への結合親和性を検討した他の試験^{注5)}では、5-HMT はモルモットの脳ヒスタミン H_1 受容体および大脳皮質由来の σ_1 受容体と弱い結合親和性を示した (K_i 値 : H_1 ; 974 nmol/L および σ_1 ; 2758 nmol/L) が、トルテロジンはより高い結合親和性を示した (K_i 値 : H_1 ; 170 nmol/L および σ_1 ; 335 nmol/L)。なお、トルテロジンのムスカリン受容体への親和性 (K_i 値 : 0.34 nmol/L) は 5-HMT と同等であった。

5) 組織中ムスカリン受容体への親和性

各組織におけるムスカリン受容体と 5-HMT との結合親和性をモルモットの膀胱、耳下腺、心臓および大脳皮質の組織ホモジネートを用いて検討し、トルテロジンの親和性と比較した^{注6)}。

5-HMT の親和性は、検討したすべての組織で同等であり、トルテロジンとの差はみられなかった。また、両化合物はいずれの組織においても単一のムスカリン受容体と結合することが示唆された。両化合物の大脳皮質ホモジネートでの親和性は膀胱よりごくわずかに高かったが、5-HMT およびフェソテロジンの中枢移行性は低いことから^{注7)}、*in vivo* において中枢性の作用を示す可能性は低いと考えられた。

注1) 2.6.2.2 (1) 3) 5-HMT のムスカリン受容体からの解離半減期 (4.2.1.1.4 報告書番号 04/SP/01)

注2) 2.6.2.2 (1) 4) 各種受容体およびイオンチャネルに対する結合親和性 (4.2.1.1.6 報告書番号 1006654, 4.2.1.1.8 報告書番号 1001857)

注3) 2.6.2.2 (1) 4) 各種受容体およびイオンチャネルに対する結合親和性 (4.2.1.1.5 報告書番号 1006653, 4.2.1.1.8 報告書番号 1001857)

注4) 2.6.2.2 (1) 4) 各種受容体およびイオンチャネルに対する結合親和性 (4.2.1.1.7 報告書番号 149991, 4.2.1.1.8 報告書番号 1001857)

注5) 2.6.2.2 (1) 4) 各種受容体およびイオンチャネルに対する結合親和性 (4.3.1 参考資料 PDR-1)

注6) 2.6.2.2 (1) 5) 組織中ムスカリン受容体への親和性 (4.3.2 参考資料 PDR-2)

注7) 2.6.4.4 (1) 組織分布

(2) ムスカリン受容体拮抗作用

ヒトムスカリン受容体 ($M_1 \sim M_5$) 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 の作用を検討した。また、フェソテロジン、5-HMT のカルボキシ体である SPM 5509 および陽性対照薬としてトルテロジンの作用をあわせて検討した^{注1)}。

5-HMT は、すべてのサブタイプにおいてアセチルコリンで惹起した反応に対して拮抗作用を示し、抗ムスカリン作用を有することが確認された。フェソテロジン、SPM 5509 およびトルテロジンもムスカリン受容体の各サブタイプに対していずれも拮抗作用を示した。5-HMT の拮抗作用は最も強く、 IC_{50} 値は 3.8 nmol/L (M_2) $\sim$ 35.8 nmol/L (M_4) であった。フェソテロジンおよび SPM 5509 の拮抗活性は、5-HMT の約 1/10 $\sim$ 1/20 および約 1/30 $\sim$ 1/80 であった。なお、5-HMT、フェソテロジンおよび SPM 5509 は、これら自身ではアゴニスト活性を示さなかった。

(3) 膀胱収縮に対する作用

1) *In vitro* 試験

(a) カルバコール誘発膀胱収縮に対する作用

a) ラット

5-HMT の膀胱における抗ムスカリン作用を、雌ラットから摘出した膀胱切片を用いて検討した。さらに、フェソテロジンおよび比較対照薬として、アトロピン、トルテロジンおよびオキシブチニンを評価した^{注2)}。

5-HMT は、カルバコールで誘発したラット膀胱切片の収縮を強力かつ濃度依存的に抑制し、その pA_2 値は 8.8 であった。これはトルテロジン (pA_2 値 : 8.6)、フェソテロジン (pA_2 値 : 8.7)、アトロピン (pA_2 値 : 9.0) およびオキシブチニン (pA_2 値 : 8.4) とほぼ同等であった^{注2)}。

雄ラット膀胱切片を用いて実施した試験においても同様の成績が得られ、アトロピン、5-HMT、トルテロジンおよびオキシブチニンの pK_B 値はそれぞれ 9.1, 9.0, 8.7 および 8.0 であった^{注3)}。

b) ヒト

ヒト膀胱組織を用いて、カルバコール誘発収縮、塩化カリウム誘発収縮および塩化カルシウム誘発収縮に対する 5-HMT の作用を検討した。さらに比較対照薬として、トルテロジン、オキシブチニンおよびアトロピンまたはプロピペリンをあわせて評価した^{注4)}。

5-HMT、トルテロジン、オキシブチニンおよびアトロピンはカルバコール誘発収縮に対して拮抗作用を示し、 pA_2 値はそれぞれ 9.04, 9.04, 8.63 および 9.06 とほぼ等しかった。一方、塩化カルシウムおよび塩化カリウム誘発収縮に対して、5-HMT およびトルテロジンは影響を及ぼさなかったことから、これらのヒト膀胱における作用は抗ムスカリン作用によるものであることが示された。

注1) 2.6.2.2 (2) ムスカリン受容体拮抗作用 (4.2.1.1.9 報告書番号 02/SP/04)

注2) 2.6.2.2 (3) 1) (a) a) ラット (4.2.1.1.10 報告書番号 F9376)

注3) 2.6.2.2 (3) 1) (a) a) ラット (4.3.3 参考資料 PDR-3)

注4) 2.6.2.2 (3) 1) (a) b) ヒト (4.3.4 参考資料 PDR-4)

(b) 電場刺激誘発膀胱収縮に対する作用**a) ラット**

電場刺激誘発収縮に対する 5-HMT の拮抗作用を雌ラットの膀胱切片を用いて検討した。さらに、フェソテロジンおよび比較対照薬としてアトロピン、トルテロジンおよびオキシブチニンを評価した^{注1)}。

5-HMT は、電場刺激で誘発したラット膀胱切片の収縮を強力かつ濃度依存的に抑制し、100 nmol/L で最大効力を示して、その際の抑制率は約 50%に達した。フェソテロジンも同等の作用を示した。トルテロジンは 300 nmol/L で最大効力を示し（抑制率 42%）、オキシブチニンおよびアトロピンは 100 nmol/L で最大効力に達した（抑制率はそれぞれ 34%および 40%）。本試験で 5-HMT とフェソテロジンは同等の有効性を示した。この結果は受容体結合親和性試験の結果^{注2)}と一致しなかったが、エステラーゼ阻害剤であるネオスチグミンを添加した検討から、フェソテロジンを用いた試験結果の少なくとも一部は、*in vitro* 試験系で加水分解が生じ、その結果生成した 5-HMT によるものであることが示唆された。

b) ヒト

ヒト膀胱組織を用いて、電場刺激誘発収縮に対する 5-HMT の拮抗作用を検討した。さらに、比較対照薬としてトルテロジン进行评估した^{注3)}。

5-HMT およびトルテロジンは電場刺激誘発収縮反応を有意に抑制した。なお、電場刺激誘発収縮にはアトロピン抵抗性部分があるが、5-HMT およびトルテロジンはアトロピン存在下ではいずれの周波数における収縮も抑制しなかった。これは、5-HMT およびトルテロジンの電場刺激誘発収縮反応抑制作用が抗ムスカリン作用によるものであることを示していると考えられた。

(c) ムスカリン受容体拮抗作用の選択性

モルモット摘出回腸ヒスタミン受容体およびラット摘出門脈 α -アドレナリン受容体に対する 5-HMT の作用を評価し、トルテロジンおよびオキシブチニンと比較した。また、モルモット摘出右心房および右心室乳頭筋を用い、カルシウムチャネルの阻害活性を検討した^{注4)}。

5-HMT は、モルモット摘出回腸ヒスタミン誘発収縮反応およびラット摘出門脈ノルアドレナリン誘発収縮反応を濃度依存的に抑制したが、モルモット摘出膀胱カルバコール誘発収縮反応の抑制作用と比較して、いずれも 900 倍を超える弱い作用であった（IC₅₀ 値での比較）。

2) *In vivo* 試験

フェソテロジン、5-HMT およびトルテロジンの尿流動態パラメータに対する作用を、無麻酔ラットにおいて膀胱内圧測定法を用いて評価した。フェソテロジン、5-HMT、トルテロジン、オキ

注1) 2.6.2.2 (3) 1) (b) a) ラット (4.2.1.1.10 報告書番号 F9376)

注2) 2.6.2.2 (1) 1) 5-HMT のムスカリン受容体に対する親和性 (4.2.1.1.1 報告書番号 817007)

注3) 2.6.2.2 (3) 1) (b) b) ヒト (4.3.4 参考資料 PDR-4)

注4) 2.6.2.2 (3) 1) (c) ムスカリン受容体拮抗作用の選択性 (4.3.1 参考資料 PDR-1)

シブチニンおよびアトロピンを静脈内投与した後、膀胱内圧および排尿容量を 90～120 分間連続記録した^{注1)}。

5-HMT およびフェソテロジンを静脈内投与すると、いずれも 0.01 mg/kg で排尿圧力は 60%を超える有意な低下を示し、膀胱収縮抑制作用が認められた。また最大膀胱容量の増加および収縮間隔の延長がみられたが、これらの 2 作用は 1 mg/kg では消失し、逆の作用がみられた。トルテロジン、オキシブチニンおよびアトロピンにおいても同様の作用が認められた。また、1 mg/kg の 5-HMT では排尿量および残尿量の有意な低下がみられ、1 mg/kg のフェソテロジンでは排尿量の有意な低下がみられた。一方、基礎圧力、限界圧力には影響はみられなかった。

無麻酔の雌ラットに、さらに低用量の 5-HMT、トルテロジン、ダリフェナシン、オキシブチニンおよびアトロピンを静脈内に持続投与し、膀胱内圧測定法により排尿圧力を測定した^{注2)}。

いずれの薬物においても排尿圧力の低下で示される用量依存的な膀胱収縮の抑制がみられ、ID₅₀ 値は 5-HMT で 7.5 µg/kg (22 nmol/kg)、トルテロジンで 45 µg/kg (94 nmol/kg) であった。一方、排尿回数、排尿量、残尿量または膀胱容量に対する影響はみられなかった。

(4) 膀胱組織選択性

麻酔ネコを用い、アセチルコリン誘発膀胱収縮および電気刺激誘発流涎に及ぼす 5-HMT の作用を検討した^{注3)}。

5-HMT は、アセチルコリン誘発膀胱収縮を用量依存的に抑制し、その ID₅₀ 値は 5.1 µg/kg であった。また、電気刺激による流涎に対しても用量依存的な抑制作用を示したが、ID₅₀ 値は 13.7 µg/kg であった。これらの結果から、麻酔下のネコにおいて 5-HMT は唾液腺と比較して膀胱に対して用量で 3 倍強く作用することが示された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

2.4.2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験では、中枢神経系、心血管系および呼吸系についての試験を実施した。また、これらのコアバッテリー試験に加え、自律神経系、腎臓系および胃腸管系についての安全性薬理試験も実施した。安全性薬理試験は、*in vitro* イオンチャネル（ナトリウムチャネル）に関するフォローアップ試験および *in vivo* 雄マウス胃腸管輸送能試験を除いて、すべて GLP に準拠して実施した。過活動膀胱の患者には女性が多く含まれるとの臨床状況を考慮し、*in vivo* 試験では主として雌動物を選択した。フェソテロジンおよび 5-HMT は主に水または生理食塩液を溶媒として用いたが、一部の *in vitro* 試験では、終濃度で 0.1% のジメチルスルホキシドを含む溶媒を用いた。

注1) 2.6.2.2 (3) 2) *in vivo* 試験 (4.2.1.1.10 報告書番号 F9376)

注2) 2.6.2.2 (3) 2) *in vivo* 試験 (4.3.3 参考資料 PDR-3)

注3) 2.6.2.2 (4) 膀胱組織選択性 (4.3.2 参考資料 PDR-2)

(1) 中枢神経系

1) マウスの一般症状観察

中枢神経系に及ぼす影響を評価するため、Irwin 法を用いてフェソテロジン経口投与後の行動学的反応、活動性、中枢性興奮、姿勢、運動協調性、筋緊張および反射などの神経薬理学的パラメータを観察した^{注1)}。

ムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な行動学および薬理学的影響が 10 mg/kg 以上でみられ、落ち着きのなさ、攻撃性、警戒性の亢進、啼鳴、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、呼吸数の増加および散瞳が認められた。これらの所見は 2 時間の観察期間内にベースライン値までは回復しなかった。

2) マウスにおける自発運動量に対する作用

静的運動量（グルーミング等の位置を動かない運動）および動的運動量を投与 2 時間後まで測定して、フェソテロジンの自発運動に対する影響を検討した^{注2)}。

フェソテロジンは、検討したいずれの用量（3～30 mg/kg、経口投与）においても、静的および動的運動量に対して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

Phenyl-p-benzoquinone 誘発ライジング反応に対する作用を評価し、フェソテロジンの侵害受容行動に対する影響を検討した^{注3)}。

フェソテロジンは、溶媒対照群と比較して 30 mg/kg（経口投与）でライジング反応数を統計学的に有意に抑制した（抑制率 27%）。

4) マウスにおける痙攣促進作用

電気刺激誘発痙攣に対する作用を評価し、フェソテロジンの痙攣促進作用を検討した^{注4)}。

フェソテロジンは、検討したいずれの用量（3～30 mg/kg、経口投与）でも閾値以下の電気刺激に対しては痙攣を誘発せず、痙攣促進作用を示さなかった。

5) マウスにおける抗痙攣作用

ペントトラゾール誘発間代性痙攣および強直性痙攣に対する作用を評価して、フェソテロジンの抗痙攣作用を検討した^{注5)}。

フェソテロジンは、検討したいずれの用量（3～30 mg/kg、経口投与）においても抗痙攣作用を示さなかった。

注1) 2.6.2.4 (1) 1) マウスの一般症状観察 (4.2.1.3.1 報告書番号 LPT 12718/99)

注2) 2.6.2.4 (1) 2) マウスにおける自発運動量に対する作用 (4.2.1.3.2 報告書番号 LPT 12719/99)

注3) 2.6.2.4 (1) 3) マウスにおける侵害受容行動に対する作用 (4.2.1.3.3 報告書番号 20000031 P)

注4) 2.6.2.4 (1) 4) マウスにおける痙攣促進作用 (4.2.1.3.4 報告書番号 LPT 12721/99)

注5) 2.6.2.4 (1) 5) マウスにおける抗痙攣作用 (4.2.1.3.5 報告書番号 LPT 12722/99)

6) マウスにおける睡眠時間に対する作用

ヘキソバルビタール誘発睡眠に対するフェソテロジンの作用を評価した^{注1)}。

フェソテロジンは、検討したいずれの用量（3～30 mg/kg，経口投与）においても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および眼瞼下垂に対する作用

レセルピン誘発低体温および眼瞼下垂に対するフェソテロジンの作用を評価した^{注2)}。

フェソテロジンは 3 mg/kg でレセルピン誘発低体温を統計学的に有意に増強した（2°C）。しかしながら、より高用量の 10 および 30 mg/kg では、レセルピン誘発低体温に対して影響を及ぼさなかったことから、3 mg/kg でみられた作用は偶発的と考えられた。一方、レセルピン誘発眼瞼下垂に対しては、フェソテロジンはいずれの用量でも影響を及ぼさなかった。

(2) 心血管系

1) *In vitro* 試験

(a) 摘出イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に対する作用

雌ビーグル犬から摘出したプルキンエ線維を用い、心筋活動電位に対する 5-HMT の作用を評価した。さらにフェソテロジンおよび比較対照薬としてトルテロジンの作用をあわせて評価した^{注3)}。

5-HMT、フェソテロジンおよびトルテロジンは累積的に適用し、正常（1 Hz）または低頻度（0.2 Hz）刺激の条件下で、静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度および活動電位持続時間を評価した。

5-HMT およびフェソテロジンは 1.5 μmol/L で活動電位持続時間を延長した。一方、トルテロジンは 0.15 μmol/L で活動電位持続時間を延長した。また、15 μmol/L の 5-HMT およびフェソテロジンでは活動電位持続時間の短縮がみられたが、これらはナトリウムチャネルおよびカルシウムチャネルの阻害による可能性が考えられた。なお、5-HMT、フェソテロジンおよびトルテロジンは、いずれの濃度でも早期後脱分極を引き起こさなかった。

(b) hERG 電流に対する作用

5-HMT が hERG 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^{注4)}。さらに、フェソテロジン^{注5)} および比較対照薬としてトルテロジン^{注6)} の作用を評価した。

5-HMT、フェソテロジンおよびトルテロジンは、hERG 電流を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値はそ

注1) 2.6.2.4 (1) 6) マウスにおける睡眠時間に対する作用（4.2.1.3.6 報告書番号 LPT 12720/99）

注2) 2.6.2.4 (1) 7) マウスにおけるレセルピン誘発低体温および眼瞼下垂に対する作用（4.2.1.3.7 報告書番号 20000030 P）

注3) 2.6.2.4 (2) 1) (a) 摘出イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に対する作用（4.2.1.3.8 報告書番号 20000029 P）

注4) 2.6.2.4 (2) 1) (b) hERG 電流に対する作用（4.2.1.3.10 報告書番号 020314.TDA）

注5) 2.6.2.4 (2) 1) (b) hERG 電流に対する作用（4.2.1.3.9 報告書番号 020313.TDA）

注6) 2.6.2.4 (2) 1) (b) hERG 電流に対する作用（4.2.1.3.11 報告書番号 020315.TDA）

れぞれ、0.5 $\mu\text{mol/L}$ 、3.6 $\mu\text{mol/L}$ および 0.011 $\mu\text{mol/L}$ であった。

さらに、5-HMT の主代謝物である SPM 5509 (カルボキシ体) および SPM 6923 (カルボキシ-N-脱イソプロピル体) が hERG 電流に及ぼす作用を検討した^{注1)}。SPM 5509 は、hERG 電流を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} 値は 3.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、SPM 6923 の抑制作用は弱く、試験の最高濃度である 300 $\mu\text{mol/L}$ でも hERG 電流の減少は 22% であった。また、本試験における 5-HMT の IC_{50} 値は 0.28 $\mu\text{mol/L}$ であり、この値は、報告書番号 020314.TDA での IC_{50} 値 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) とほぼ一致した。なお、5-HMT をウォッシュアウトすると、hERG 電流は完全に回復した。

(c) SCN5A ナトリウムチャネルに対する作用

CHO 細胞にヒト心臓のナトリウムチャネル SCN5A を一過性に発現させ、5-HMT の作用をパッチクランプ法で評価した^{注2)}。フェソテロジンおよびトルテロジンもあわせて評価した。

5-HMT、フェソテロジンおよびトルテロジンは SCN5A ナトリウム電流を濃度依存的に抑制した。得られたデータを 4 通りの方法で解析した結果、5-HMT の IC_{50} 値は 13.6~20.9 $\mu\text{mol/L}$ 、フェソテロジンは 9.5~10.6 $\mu\text{mol/L}$ 、トルテロジンは 2.7~7 $\mu\text{mol/L}$ であった。いずれの化合物においても、約 200 秒間のウォッシュアウトにより作用は回復した。

(d) L-タイプカルシウムチャネルに対する作用

5-HMT が L-タイプカルシウム電流に及ぼす影響を、雌モルモットの心臓から単離した心室筋細胞を用い、パッチクランプ法で評価した^{注3)}。フェソテロジンおよび比較対照薬としてトルテロジンの作用もあわせて評価した。

5-HMT、フェソテロジンおよびトルテロジンは、15 $\mu\text{mol/L}$ で膜電位 0 mV における誘起電流に対してそれぞれ 18%、44% および 17% の統計学的に有意な抑制作用を示した。いずれの抑制作用も膜電位に依存しないことが示唆された。

2) *In vivo* 試験

ハロタン麻酔下の雌ビーグル犬にフェソテロジンを静脈内投与し、血行動態パラメータおよび心電図パラメータに対する作用を検討した^{注4)}。

フェソテロジン 8 および 80 $\mu\text{g/kg}$ 群では、中心静脈圧が投与後 30 分に約 10% 低下し、拡張終期左心室圧がそれぞれ 6% および 11% 低下した。

800 $\mu\text{g/kg}$ 群では、平均血圧、収縮期血圧および拡張期血圧がそれぞれ 11%、10% および 12% 低下し、これらの変化はそれぞれ 5、2 および 30 分間持続した。心拍数減少 (18%) および 1 回拍出量増加 (17%) が 30 分間の観察期間を通してみられた。収縮期左心室圧、心拍出量および左心室 1 回仕事量の低下が投与 2 分後に最大を示し (それぞれ 10%、10% および 18%)、それぞれ投与 5、10 および 15 分まで統計学的に有意な低下を示した。全末梢血管抵抗に変化がみられなかった。

注1) 2.6.2.4 (2) 1) (b) hERG 電流に対する作用 (4.2.1.3.12 報告書番号 E-01-001-022)

注2) 2.6.2.4 (2) 1) (c) SCN5A ナトリウムチャネルに対する作用 (4.2.1.3.13 報告書番号 E-01-014-002)

注3) 2.6.2.4 (2) 1) (d) L-タイプカルシウムチャネルに対する作用 (4.2.1.3.14 報告書番号 LPT 15566/02)

注4) 2.6.2.4 (2) 2) *In vivo* 試験 (4.2.1.3.15 報告書番号 20000026P)

ことから、血圧低下は血管拡張に関連するものではなく、左心室圧低下およびそれに由来するパラメータ変化に関連することが示唆された。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 分後に最大となり、その変化は 10%に達したが、腎動脈血管抵抗の変化に付随するものではなく血圧低下に伴う灌流圧低下によるものと考えられた。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。同様に、冠状動脈の平均血流量の減少（15%）が 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 で QT および QTc 間隔（Fridericia 補正）延長が投与後 5 分からみられ、この変化は 30 分間持続し、それぞれ 18%および 11%に達した。さらに、QRS 間隔が投与後 10 分に一過性に延長し（+6%）、心室脱分極速度の低下が示唆された。800 µg/kg 群の 6 例中 1 例で ST 部分の逆転がみられたことを除いて、いずれの用量群でも心電図の波形、特に T 波の波形に乱れはみられなかった。

血液ガス、pH および重炭酸イオンに関しては、800 µg/kg までの用量でフェソテロジンによる影響はみられなかった。

トルテロジンは、フェソテロジンと等モルである 7.1, 71 および 710 µg/kg の用量で、2 例の麻酔雌ビーグル犬に静脈内投与した。710 µg/kg では、平均血圧、末梢血管抵抗、心拍数、腎血流量および大腿動脈の血流量の低下に加えて、中心静脈圧、1 回拍出量および左心室 1 回仕事量の上昇がみられた。QT/QTc 間隔および QRS 間隔の延長が 71 および 710 µg/kg でみられ、2 例のイヌにおける QRS 間隔の延長は 71 µg/kg で 14/10%，710 µg/kg で 10/14%，QT 間隔延長は 71 µg/kg で 11/14%，710 µg/kg で 82/28%，QTc 間隔延長は 71 µg/kg で 10/9%，710 µg/kg で 61/12%であった。また、心室の異所性収縮および T 波の波形の変化として、ST 波部分の拡大が 2 例ともにみられた。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。

以上、麻酔イヌに 8 および 80 µg/kg の用量でフェソテロジンを投与すると拡張終期の左心室圧が約 10%低下したが、この変化は中心静脈圧の低下に関連すると考えられた。800 µg/kg では、拡張期血圧、心拍数および冠状動脈の血流量低下に加えて、QT/QTc 間隔延長がみられた。これらの影響がみられた 800 µg/kg 投与における C_{max} は、5-HMT で 109.6 ng/mL，フェソテロジンで 1080.1 ng/mL であった。一方、フェソテロジンと等モルの濃度で投与したトルテロジンでは、71 µg/kg で約 10%の QRS 間隔および QT/QTc 間隔延長がみられ、710 µg/kg では、平均血圧、末梢血管抵抗、心拍数、腎血流量および大腿動脈の血流量の低下に加えて、中心静脈圧、1 回拍出量および左心室 1 回仕事量の上昇、QT/QTc 間隔および QRS 間隔の延長がみられた。

(3) 呼吸系

1) *In vitro* 試験

気管平滑筋における 5-HMT の作動活性または拮抗活性を雄モルモットから摘出した気管切片を用いた *in vitro* 試験で評価した^{注1)}。フェソテロジンについてもあわせて評価した。

5-HMT およびフェソテロジンともに、検討したいずれの濃度でも作動活性を示さなかった。

5-HMT は試験に用いた最低濃度である 8.8 $\mu\text{mol/L}$ でアセチルコリン誘発収縮反応を完全に抑制した。一方、フェソテロジンは試験に用いた最高濃度の 948 $\mu\text{mol/L}$ で弱い抑制作用（抑制率 31%）を示した。

2) *In vivo* 試験

無麻酔雌ラットにフェソテロジンを単回経口投与し、全身プレチスモグラフィ検査によって、呼吸機能に対する影響を評価した^{注2)}。

3 mg/kg のフェソテロジン投与 60 分後に、最大吸気流量の統計学的に有意な一過性の増加 (20%) がみられた。また、3, 10 および 30 mg/kg で、吸気時間が統計学的に有意に短縮した（平均 5～8%）が、これらは投与 30～60 分後に一過性にみられ、また明確な用量依存性はみられなかった。

(4) 自律神経系

無麻酔雌ラットにフェソテロジンを単回経口投与し、心臓の圧反射反応の感受性および心機能を測定して自律神経系に及ぼす影響を評価した^{注3)}。フェニレフリンおよびニトロプルシドナトリウムを交互に投与することによって血圧の変動を引き起こし、それ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で定義）を検討した。

圧反射の感受性は、10 および 30 mg/kg では用量に依存して有意に減弱した。なお、3, 10 および 30 mg/kg のフェソテロジンを経口投与すると、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、統計学的に有意であったのは 30 mg/kg のみであった。心拍数の増加は血圧変動を伴わなかったことから、フェソテロジンの抗ムスカリン活性によるものであることが示唆された。

さらに、フェソテロジンは 30 mg/kg でフェニレフリンの血圧上昇反応を増強し、またセロトニンの初期の徐脈作用を減弱させた。これらの作用についても、抗ムスカリン作用によるものと考えられた。

(5) 腎/泌尿器系

雌ラットにフェソテロジンを経口投与後、経時的に尿中ナトリウム、カリウムおよび塩素イオン濃度を分析して利尿および電解質排泄に及ぼす影響を評価した^{注4)}。

フェソテロジンは、検討したいずれの用量（3～30 mg/kg）でも尿量および電解質の尿排泄に対

注1) 2.6.2.4 (3) 1) *In vitro* 試験 (4.2.1.3.16 報告書番号 LPT 12727/99)

注2) 2.6.2.4 (3) 2) *In vivo* 試験 (4.2.1.3.17 報告書番号 20000027 P)

注3) 2.6.2.4 (4) 自律神経系 (4.2.1.3.18 報告書番号 20000028 P)

注4) 2.6.2.4 (5) 腎/泌尿器系 (4.2.1.3.19 報告書番号 LPT 12731/99)

して投与に関連した影響を及ぼさなかった。

(6) 胃腸管系

1) *In vitro* 試験

モルモット摘出回腸切片における 5-HMT およびフェソテロジンの作動活性および拮抗活性を評価した^{注1)}。

5-HMT (2.9 nmol/L～293 μ mol/L) およびフェソテロジン (19 nmol/L～948 μ mol/L) は作動活性を示さなかった。

5-HMT およびフェソテロジンの拮抗活性は、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンおよび塩化バリウムで誘発される回腸切片の収縮反応に対する抑制作用を評価することによって検討した。5-HMT およびフェソテロジンは、アセチルコリンによる収縮反応を抑制し、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.9 fmol/L 未満および 209 nmol/L であった。また、5-HMT はヒスタミン、セロトニンおよび塩化バリウムによる収縮を濃度依存的に低下させ、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.4, 41 および 28.7 μ mol/L であった。フェソテロジンもヒスタミン、セロトニンおよび塩化バリウムによる収縮反応を濃度依存的に低下させ、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.5, 0.4 および 3.6 μ mol/L であった。

2) *In vivo* 試験

フェソテロジンの単回経口投与後に投与した炭末の腸内での移動距離を測定し、胃腸管輸送能に対する影響を評価した^{注2) 注3)}。

フェソテロジンは検討したいずれの用量 (雌: 3～30 mg/kg, 雄: 1～30 mg/kg) でも、胃腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。なお、雌マウスを用いた試験では、フェソテロジンの低および高用量群の 5 例中 1 例で抑制作用がみられたが、溶媒対照群でも 5 例中 1 例で胃腸管輸送能の遅延がみられたことから、偶発的な作用であると判断した。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

注1) 2.6.2.4 (6) 1) *In vitro* 試験 (4.2.1.3.20 報告書番号 LPT 12726/99)

注2) 2.6.2.4 (6) 2) *In vivo* 試験 (4.2.1.3.21 報告書番号 LPT 12730/99, 雌マウス)

注3) 2.6.2.4 (6) 2) *In vivo* 試験 (4.2.1.3.22 報告書番号 04.221/2/A, 雄マウス)

2.4.3 薬物動態試験

薬理および毒性の評価に用いた動物種におけるフェソテロジンの吸収、分布、代謝および排泄を評価するために非臨床薬物動態試験を実施した。系統は薬理試験および毒性試験に準じ、主にマウスでは CD-1 系、ラットでは Sprague-Dawley 系、ウサギではヒマラヤウサギおよびイヌはビーグル犬を用いた。また、有色部への分布を検討する目的で、有色マウス (C57BL 系) および有色ラット (Lister Hooded 系) を用いた。投与経路は臨床適用経路を考慮し、また毒性試験に準じ、げっ歯類およびウサギではフェソテロジンを水溶液として強制経口投与し、イヌでは主にカプセルに充填して経口投与した。

マウス、ラットおよびイヌにおいて、 $[^{14}\text{C}]$ フェソテロジンを用いた吸収、分布、代謝および排泄試験を実施した。また、マウス、ラット、ウサギおよびイヌにおける血漿中のフェソテロジン (イヌのみ) および 5-HMT を定量することによりフェソテロジン単回および反復投与後の体内動態を評価した。さらに、フェソテロジンの代謝について検討するため *in vitro* 代謝試験を実施した。

フェソテロジンの *in vitro* 安定性試験では、フェソテロジンはマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、サルおよびヒト血漿中で 5-HMT へと非常に速やかに加水分解された。イヌ血漿中での加水分解活性は低く、37°C で 30 分放置後のフェソテロジンの残存率は約 50%であったが、他の動物種においては、エステラーゼ阻害剤 (NaF) を添加しても室温で 2 時間後には大部分が分解されていた。したがって、イヌ以外の動物種の血漿では主代謝物である 5-HMT を定量し、イヌではフェソテロジンおよび 5-HMT の血漿中濃度を定量することにより、フェソテロジンの体内動態を評価することとした。

生体試料中のフェソテロジンおよび 5-HMT の定量には、質量分析装置または UV 検出器を備えた HPLC 法を使用し、放射能の定量は定量的全身オートラジオグラフィー法または液体シンチレーション計測法を用いた組織計数法で実施した。代謝物の定量には、β線検出器を備えた HPLC 法を用いた。

2.4.3.1 吸収

フェソテロジンは *in vitro* および *in vivo* で速やかに脱エステル化されて 5-HMT へと代謝された。

Caco-2 細胞培養上清中では時間依存的に脱エステル化され 5-HMT となるため^{注1)}、フェソテロジンの透過係数を測定することはできなかった。マウス^{注2)}、^{注3)}、ラット^{注4)}、^{注5)} およびウサギ^{注6)} における薬物動態試験およびトキシコキネティクス試験から、経口投与されたフェソテロジンは速やかに吸収され、5-HMT として全身曝露されることが確認された。また、イヌにおいてはフェ

注1) 2.6.4.5 (2) *In vitro* 代謝 (4.2.2.4.6 報告書番号 010.01.0200 (step 2))

注2) 2.6.4.3 (2) 1) (a) $[^{14}\text{C}]$ フェソテロジンを単回投与後の血漿中放射能濃度推移 (4.2.2.2.2 報告書番号 DHGY1005, DHGY1005-a1)

注3) 2.6.4.3 (2) 1) (b) 非標識フェソテロジンを単回経口投与後の血漿中 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.3 報告書番号 LPT 13683/00)

注4) 2.6.4.3 (2) 2) (a) $[^{14}\text{C}]$ フェソテロジンを単回投与後の血漿中放射能濃度推移 (4.2.2.2.4 報告書番号 DHGY1007)

注5) 2.6.4.3 (2) 2) (b) 非標識フェソテロジンを単回経口投与後の血漿中 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.5 報告書番号 LPT 13684/00)

注6) 2.6.4.3 (2) 3) (a) 非標識フェソテロジンを単回投与後の血漿中 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.6 報告書番号 LPT 14902/01)

ソテロジンおよび 5-HMT の両者の定量が可能であった^{注1)}、^{注2)}。5-HMT の全身曝露は用量比以上に増加する傾向を示し、非線形性が示唆された。^[14C]フェソテロジンを経口投与後の放射能は速やかに吸収され、マウス、ラットおよびイヌにおける放射能のバイオアベイラビリティは、それぞれ 50, 14 および 98%以上であった。さらに、非標識フェソテロジンの反復投与後の体内動態について検討した。マウス^{注3)} およびウサギ^{注4)} では投与期間による変化は認められなかったが、ラット^{注5)} では投与期間にともない 5-HMT の全身曝露量がやや増加する傾向が認められた。イヌ^{注6)} では未変化体、5-HMT とともに反復投与後の曝露量は増加した。

2.4.3.2 分布

^[14C]フェソテロジンをマウス^{注7)}、ラット^{注8)} およびイヌ^{注9)} に単回経口投与したとき、放射能は多くの組織に速やかかつ広範に分布し、排泄および代謝に関与する臓器で高濃度であったが、中枢神経系への移行はわずかであった。有色動物において、多くの脂溶性の塩基性化合物と同様、放射能は眼の有色部に分布し、緩やかに消失した。妊娠マウス^{注7)} およびラット^{注8)} において胎児中に放射能が認められたことから、フェソテロジンあるいはその代謝物は胎盤を通過するものと考えられた。フェソテロジンおよび 5-HMT と血漿蛋白との *in vitro* 結合性は低く、マウス、ラット、ウサギ、イヌにおける非結合型画分はともに 64~80%の範囲にあり、またヒトではともに約 50%であった。5-HMT はヒト血清アルブミンおよび α_1 -酸性糖蛋白と結合し、両者に対する親和性はほぼ同等であった^{注10)}。

2.4.3.3 代謝

^[14C]フェソテロジンは、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびヒト肝ミクロソームの存在下でチトクローム P450 (CYP) 以外の酵素で速やかに代謝されて消失し、主代謝物である 5-HMT が生成した。5-HMT は CYP によりさらに代謝されると考えられ、これはラットにおいて最も顕著であった。検討したいずれの動物種においても、カルボキシ体、カルボキシ-N-脱イソプロピル体および N-脱イソプロピル体の 3 化合物が二次代謝物として認められた。カルボキシ体および N-脱イソプロピル体の生成には、それぞれ CYP2D6 および CYP3A4 が主として関与していると考え

注1) 2.6.4.3 (2) 4) (a) ^[14C]フェソテロジンを単回投与後の血漿中放射能濃度推移 (4.2.2.2.7 報告書番号 DHGY1006)

注2) 2.6.4.3 (2) 4) (b) 非標識フェソテロジンを単回投与後の血漿中フェソテロジンおよび 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.8 報告書番号 LPT 12893/99, 4.2.2.2.9 報告書番号 LPT 14841/01)

注3) 2.6.4.3 (3) 1) (a) 非標識フェソテロジンを反復経口投与後の血漿中 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.10 報告書番号 LPT 13683/00)

注4) 2.6.4.3 (3) 3) (a) 非標識フェソテロジンを反復経口投与後の血漿中 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.12 報告書番号 LPT 14902/01)

注5) 2.6.4.3 (3) 2) (a) 非標識フェソテロジンを反復経口投与後の血漿中 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.11 報告書番号 LPT 13684/00)

注6) 2.6.4.3 (3) 4) (a) 非標識フェソテロジンを反復投与後の血漿中フェソテロジンおよび 5-HMT 濃度 (4.2.2.2.13 報告書番号 LPT 14841/01)

注7) 2.6.4.4 (1) 1) マウス (4.2.2.3.1 報告書番号 DHGY1005, DHGY1005-a1)

注8) 2.6.4.4 (1) 2) ラット (4.2.2.3.2 報告書番号 DHGY1007)

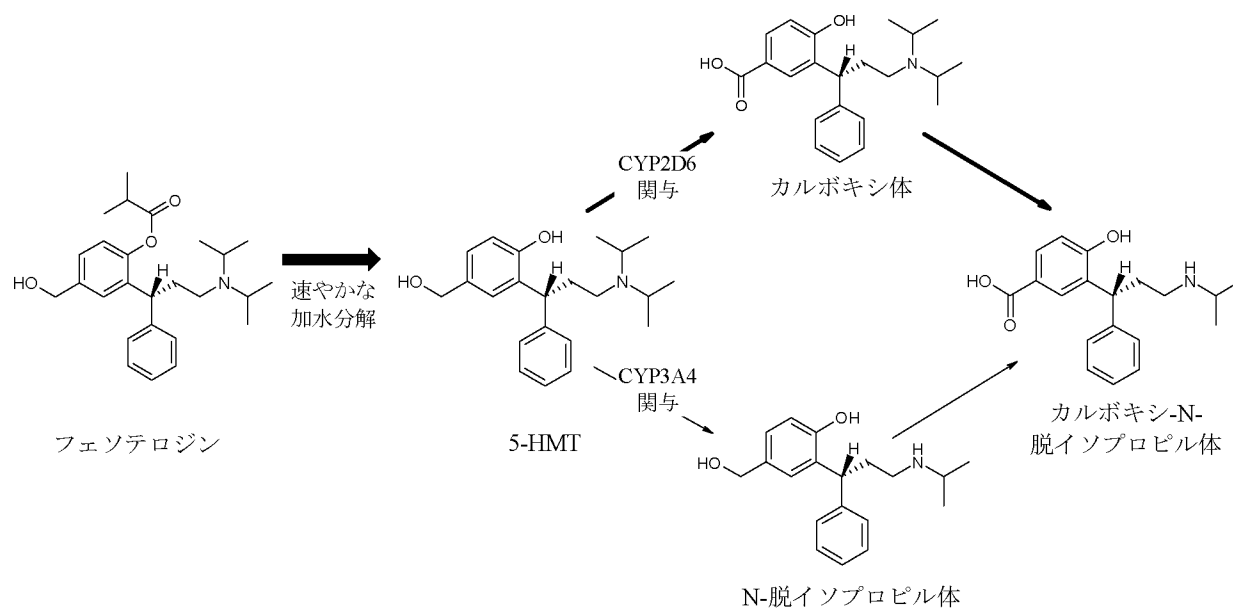
注9) 2.6.4.4 (1) 3) イヌ (4.2.2.3.3 報告書番号 DHGY1006)

注10) 2.6.4.4 (2) 血漿蛋白結合および血球移行 (4.2.2.3.4 報告書番号 BA 496-02, 4.2.2.3.3 報告書番号 DHGY1006)

られた^{注1)} (図 2)。マウスおよびイヌでは雌雄の代謝パターンは類似していたが、ラットでは性差が認められた。

マウス^{注2)}、ラット^{注3)}、ウサギ^{注4)} およびイヌ^{注5)} の血漿中代謝物について検討したところ、いずれにおいても上述した代謝物が検出された。これら 3 種類の代謝物は、いずれもヒト^{注6)} の血漿中においても検出された。

図 2 フェソテロジンの推定代謝経路



フェソテロジンが CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 を誘導する可能性について、凍結保存したヒト肝細胞を用いて検討した^{注7)}。また、フェソテロジンおよびその代謝物が CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4 を阻害する可能性について、CYP 分子種の発現系を用いて検討した^{注8)}。これらの *in vitro* 試験の結果から、フェソテロジンは CYP を介した代謝における薬物相互作用を起こす可能性はほとんどないことが示唆された。反復投与毒性試験において、フェソテロジンをマウス^{注9)} およびイヌ^{注10)} に反復経口投与しても、肝ミクロソームの蛋白質および CYP 濃度ならびに CYP1A, CYP2B, CYP2C, CYP2E, CYP3A および CYP4A 活性に対する影響はとくにみられなかった。

注1) 2.6.4.5 (2) *In vitro* 代謝 (4.2.2.4.7 報告書番号 DHGY1009, 4.2.2.4.8 報告書番号 DHGY1030, 4.2.2.4.9 報告書番号 DHGY1029)

注2) 2.6.4.5 (1) 1) (a) マウス (4.2.2.4.1 報告書番号 634)

注3) 2.6.4.5 (1) 1) (b) ラット (4.2.2.4.2 報告書番号 667)

注4) 2.6.4.5 (1) 1) (c) ウサギ (4.2.2.4.3 報告書番号 628)

注5) 2.6.4.5 (1) 1) (d) イヌ (4.2.2.4.4 報告書番号 669)

注6) 2.7.2.2.2.2 (3) SP567 試験 (マスバランス)

注7) 2.6.4.5 (3) チトクローム P450 の誘導 (4.2.2.4.10 報告書番号 BA 535-02, 4.2.2.4.11 報告書番号 692)

注8) 2.6.4.5 (4) チトクローム P450 の阻害 (4.2.2.4.14 報告書番号 BA 474-02, BA 474-02-a1)

注9) 2.6.4.5 (3) チトクローム P450 の誘導 (4.2.2.4.12 報告書番号 0798/029, 0798/029-a1)

注10) 2.6.4.5 (3) チトクローム P450 の誘導 (4.2.2.4.13 報告書番号 0798/030, 0798/030-a1)

2.4.3.4 排泄

マウス^{注1)}、ラット^{注2)} およびイヌ^{注3)} に $[^{14}\text{C}]$ フェソテロジンを経口投与または静脈内投与したとき、いずれの動物種においても放射能の排泄は速やかであった。投与放射能は主としてラットでは糞、イヌでは尿に排泄され、マウスでは尿および糞にほぼ同量が排泄された。放射能の消失における明確な性差は認められなかった。

注1) 2.6.4.6 (1) マウス (4.2.2.5.1 報告書番号 DHGY1005, DHGY1005-a1)

注2) 2.6.4.6 (2) ラット (4.2.2.5.2 報告書番号 DHGY1007)

注3) 2.6.4.6 (3) イヌ (4.2.2.5.3 報告書番号 DHGY1006)

2.4.4 毒性試験

フェソテロジンのマウス、ラットおよびイヌにおける一般毒性試験では、マウスに最長 6 ヶ月間、ラットに最長 3 ヶ月間、イヌに最長 9 ヶ月間反復投与してその毒性を評価した。さらに、マウスおよびウサギにおける生殖発生毒性試験、*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験、マウスおよびラットにおける 2 年間がん原性試験、ウサギ局所刺激性試験、モルモット感作性試験、マウス免疫毒性試験、ヒト血液適合性試験、静脈内投与時の局所刺激性試験ならびに 5-HMT の *in vitro* 光毒性試験を実施した。また、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験およびがん原性試験の一環としてトキシコキネティクスの評価を実施した。イヌ以外の種ではフェソテロジンは速やかに加水分解され薬理活性を有する代謝物である 5-HMT に変換されるため、未変化体は血漿中から検出されない。したがってイヌ以外のトキシコキネティクス評価では 5-HMT を測定し、イヌでは未変化体と 5-HMT を測定した。ヒトでみられるフェソテロジンの代謝物はいずれも毒性試験で用いた動物種で認められた^{注1)}。

投与経路は主として臨床適用経路である経口投与とした。げっ歯類およびウサギにおける経口投与毒性試験では、注射用水を溶媒として強制経口投与した。また、イヌを用いた試験では、カプセルにフェソテロジンを充てんして経口投与した。

すべての毒性試験は GLP に準拠して実施した。

フェソテロジンを投与したとき、薬理作用である抗ムスカリン作用によって目的とする排尿抑制作用以外の影響が認められる。これらの影響については、抗ムスカリン作用により引き起こされるものであっても毒性変化であると考えたが、十分に予想される変化であることから無毒性量の判断においては除外して評価した。

2.4.4.1 単回投与毒性

フェソテロジンの単回投与毒性試験を、マウスおよびラットを用いて経口投与および静脈内投与により実施した^{注2)}、^{注3)}、^{注4)}、^{注5)}。またイヌを用いて経口投与最大耐量試験を実施し、急性毒性を評価した^{注6)}。実施した試験を表 1 に示す。

表 1 マウスおよびラットにおける単回投与毒性試験ならびにイヌにおける急性毒性試験

動物種	投与経路	投与した化合物	用量 (mg/kg)
マウス	強制経口投与	フェソテロジン	100, 215, 464
	静脈内投与	フェソテロジン	4.64, 10.0, 21.5, 46.4
ラット	強制経口投与	フェソテロジン	100, 215, 464, 1000
	静脈内投与	フェソテロジン	4.64, 10.0, 21.5, 46.4
イヌ	強制経口投与 (カプセル)	フェソテロジン	1, 3, 10, 30

注1) 2.6.4.5 代謝

注2) 2.6.6.2 (1) マウス単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.1 報告書番号 LPT 12351/99)

注3) 2.6.6.2 (2) マウス単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.2 報告書番号 LPT 12352/99)

注4) 2.6.6.2 (3) ラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.3 報告書番号 LPT 12353/99)

注5) 2.6.6.2 (4) ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.4 報告書番号 LPT 12354/99)

注6) 2.6.6.2 (5) イヌ経口投与最大耐量検討試験 (4.2.3.2.5 報告書番号 LPT 12357/99)

マウスおよびラットにおける主な毒性所見は、運動性低下、運動失調、呼吸困難、死亡および散瞳等であり、主として抗ムスカリン作用に関連するものと考えられた。いずれの試験でも、剖検ならびに肝臓および腎臓の病理組織学的検査では、フェソテロジンの投与に関連した所見は認められなかった。

マウスにおける死亡は 464 mg/kg の経口投与で投与後 20～35 分に全例で認められた。静脈内投与では、46.4 mg/kg で投与後 2 分以内に全例が死亡した。以上よりマウスにおける概略の LD₅₀ 値は経口投与で 316 mg/kg、静脈内投与で 31.6 mg/kg と考えられた。

ラットにおける死亡は、経口投与時は 464 mg/kg の雌で投与後 10 分～30 時間、1000 mg/kg の雌雄で投与後 60～120 分以内に全例で認められた。静脈内投与では 46.4 mg/kg で投与後 2 分以内に全例が死亡した。以上のことからラットにおける概略の LD₅₀ 値は経口投与では雄で 681 mg/kg および雌で 316 mg/kg、静脈内投与で 31.6 mg/kg と考えられた。

イヌにおける主な毒性所見として、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）および血液生化学的検査値（総ビリルビン、トリグリセリド、ALAT および LDH の増加など）での影響が認められた。さらに、30 mg/kg の雄で 1 回目の投与後に嘔吐、2 回目の投与翌日に、運動失調、運動性低下、歯肉の蒼白および重度の結膜炎が認められ、その後、瀕死状態に陥ったため、投与 3 日の投与を行わず屠殺した。剖検ではフェソテロジン投与に関連した変化は認められなかった。30 mg/kg では、雌雄とも体重および摂餌量が投与開始前に比して減少した。以上の成績より、30 mg/kg はイヌにおける経口投与での致死量と考えられた。

2.4.4.2 反復投与毒性

フェソテロジンの反復投与毒性試験を臨床適用経路である経口投与を基本として、マウスでは最長 6 ヶ月間投与、ラットでは最長 3 ヶ月間投与、イヌでは最長 9 ヶ月間投与により実施した。イヌでは、フェソテロジンを経口投与した場合、血漿中に検出される 5-HMT の割合がヒトより低いことが確認されている。したがって 5-HMT の全身曝露を上げて毒性評価を行うため、5-HMT をイヌに最長 13 週間静脈内持続投与する試験も実施した。実施した反復投与毒性試験を表 2 に示す。

表2 マウス、ラット、イヌにおける反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与した化合物	用量 (mg/kg/日)
マウス	強制経口投与	7日間 ^{a)}	フェソテロジン	0, 30, 100, 200
		13週間	フェソテロジン	0, 5, 25, 75, 125
		6ヵ月間	フェソテロジン	0, 5, 25, 75/100 (雄), 75/125 (雌)
	静脈内投与	3日間 ^{a)}	フェソテロジン	5, 10, 20
		14日間 ^{a)}	フェソテロジン	0, 2, 6, 18
ラット	強制経口投与	7日間 ^{a)}	フェソテロジン	0, 10, 30, 100
		13週間	フェソテロジン	0, 5, 25, 75
イヌ	強制経口投与	7日間 ^{a)}	フェソテロジン	18
		14日間 ^{a)}	フェソテロジン (徐放錠)	0, 8, 32
		13週間	フェソテロジン	0, 0.5, 2.5, 10
		9ヵ月間	フェソテロジン	0, 0.5, 2.5, 12.5
	静脈内投与	3日間 ^{a)}	フェソテロジン	1, 5, 10
		14日間 ^{a)}	フェソテロジン	0, 0.6, 2, 6
		14日間 ^{a)}	5-HMT	1.5, 6
		13週間	5-HMT	0, 0.5, 1.5, 4.5

a) 重要な試験以外の試験

(1) マウス

13週間経口投与試験^{注1)}では、75 mg/kgの雄2例、125 mg/kgの雄3例および雌1例で、フェソテロジン投与との関連が否定できないと考えられる死亡がみられた。なお、5 mg/kgの雌1例および回復性試験期間中の25 mg/kgの雌1例においても死亡がみられたが、5 mg/kgの雌1例については死亡発現に用量依存性がないこと、25 mg/kg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、フェソテロジン投与と関連のない死亡と考えられた。剖検では、125 mg/kgの2例に肺の暗赤色化、別の1例に右腎臓の多発性病変および膀胱の拡張/膨満が認められた。一般状態の変化として75 mg/kg以上で立毛が認められた。また、25 mg/kg以上の雄で体重増加抑制が用量依存的に、雌でも125 mg/kgで体重増加抑制が認められたが、雄の25 mg/kgおよび雌の125 mg/kgの体重増加抑制については、いずれもその程度がごく軽微であったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。また、血液生化学的検査では25 mg/kgの雄でグルコースの、25 mg/kgの雌および75 mg/kgの雄でトリグリセリドの、75 mg/kgの雄で尿素濃度の統計学的に有意な増加が認められたが、これらの変化には用量依存性がみられず、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

6ヵ月間経口投与試験^{注2)}では、偶発的と考えられた2例（25 mg/kg群の雄1例、高用量群の雌1例）に加えて、フェソテロジン投与との関連が否定できないものと考えられた死亡が、高用量群の雄1例（100 mg/kg投与時）および雌1例（125 mg/kg投与時）で認められた。一般状態の変化として、高用量群の雌雄で投与11週以降立毛が認められた。体重増加抑制が、高用量群の雌雄および25 mg/kgの雌でみられたが、10%未満のごく軽度の変化であったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。血液学的検査および血液生化学的検査では、高用量群で統計学的に有意な血小板数減少およびトリグリセリドの減少、グルコースおよ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。摂餌量、摂水量、眼科学的検査、聴覚検査、器官重量、剖検および病理組織学的検査所見にはフェソテロジン投与による

注1) 2.6.6.3 (2) 1) マウス 13週間経口投与毒性および4週間回復性試験 (4.2.3.2.9 報告書番号 LPT 12940/00)

注2) 2.6.6.3 (2) 2) マウス 6ヵ月間経口投与毒性および4週間回復性試験 (4.2.3.2.10 報告書番号 LPT 13348/00)

影響はみられなかった。以上より、本試験の無毒性量は 25 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における 5-HMT の C_{max} は雄で 144 ng/mL, 雌で 258 ng/mL, AUC_{0-24h} は雄で 379 ng·h/mL, 雌で 575 ng·h/mL であり、無毒性量における 5-HMT の C_{max} に基づく安全域は 16.7/29.9 (雄/雌), AUC に基づく安全域は 3.9/5.8 (雄/雌) であった。

フェソテロジンの 14 日間静脈内投与試験^{注1)}では、18 mg/kg の雄で投与 3 日以降に軽度から中等度の運動性低下がみられた以外にフェソテロジン投与による影響はみられなかった。

(2) ラット

13 週間経口投与最大耐量試験^{注2)}では、75 mg/kg の雄で体重増加抑制が認められた。摂餌量の減少が一過性にみられ、雄より雌で影響が強かった。血液学的検査では、75 mg/kg で平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量の有意な減少が雌で、血小板数の増加が雌雄で認められた。血液生化学的検査では 25 mg/kg 以上で ALAT, ASAT および総ビリルビンの用量依存的な増加が認められ、75 mg/kg では統計学的に有意であった。また、総コレステロールの増加が 25 および 75 mg/kg で、アルカリホスファターゼの上昇が 75 mg/kg でいずれも統計学的に有意に認められ、変化の程度は雄より雌で強かった。尿検査では、75 mg/kg で pH の統計学的に有意な上昇が、雌で比重の低下を伴う尿量の増加 (2 倍) が認められた。器官重量については、25 mg/kg 以上の雌および 75 mg/kg の雄で肝臓相対重量の統計学的に有意な増加、また 75 mg/kg の雌で肝臓絶対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、75 mg/kg の雌全例で肝臓に軽度の胆管増殖を伴う胆管周囲炎がフェソテロジン投与に関連する所見としてみられた。摂水量、眼科学的検査、聴覚検査、剖検にはフェソテロジン投与による影響はみられなかった。以上より、本試験における無毒性量は 5 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における 5-HMT の平均 C_{max} は、雄で 5.4 ng/mL, 雌で 3.1 ng/mL, 平均 AUC_{0-24h} は雄で 19.6 ng·h/mL, 雌で 13.9 ng·h/mL であり、無毒性量における 5-HMT の C_{max} に基づく安全域は 0.6/0.4 (雄/雌), AUC に基づく安全域は 0.2/0.1 (雄/雌) であった。

(3) イヌ

13 週間経口投与試験^{注3)}では、2.5 mg/kg および 10 mg/kg で投与 1 日、投与 2 週および投与 6 週に心拍数の増加 (雌では用量依存的) が認められ、この変化は投与後 6 時間以上認められた。しかしながら、投与 13 週には 10 mg/kg の雌で投与後 2 時間に心拍数の増加が認められたものの、2.5 mg/kg の雌雄および 10 mg/kg の雄では心拍数は正常値の範囲内に復した。心電図の波形および心電図パラメータ (P 波時間, QRS 間隔, QT 間隔, PQ 間隔) にはフェソテロジン投与に関連した変化は認められず、心拍数の増加は未変化体および 5-HMT の抗ムスカリン作用に起因すると考えられた。血液学的検査では、2.5 mg/kg および 10 mg/kg の雄で血小板数の増加が、10 mg/kg の雌雄で白血球数の増加が認められたが、いずれも一過性の変化であり、投与前値との比較では軽微な変化であったことから毒性学的意義は乏しいと考えられた。血液生化学的検査では、10 mg/kg

注1) 2.6.6.3 (1) 3) マウス 14 日間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.3 報告書番号 LPT 15539/02)

注2) 2.6.6.3 (2) 3) ラット 13 週間経口投与最大耐量試験 (4.2.3.2.11 報告書番号 LPT 12941/00)

注3) 2.6.6.3 (2) 4) イヌ 13 週間経口投与毒性および 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.12 報告書番号 LPT12358/99)

の雄で投与2週にALAT, ASATおよびLDHが一過性に約2倍に上昇した。また, 10 mg/kgの雌雄で尿素濃度の上昇が, 雌雄で総ビリルビンの増加が認められた。これらの変化はいずれも休薬期間中に回復または回復傾向を示した。

9ヵ月間経口投与試験^{注1)}では, いずれの用量においても死亡例は認められなかった。一般状態の変化として, 12.5 mg/kg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た。体重増加抑制が2.5 mg/kgの雄で投与13~14週以降, 12.5 mg/kgの雌雄で投与1週以降に認められた。結膜炎が動物の健康状態に影響を及ぼしていると考えられたため, これを軽減する目的で投与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の体重は投与開始時の値に復した。2.5 mg/kgおよび12.5 mg/kgにおいて, 心拍数の増加が雌雄で認められ, これは未変化体および5-HMTの抗ムスカリン作用に起因すると考えられた。心電図の波形および心電図パラメータ(P波時間, QRS間隔, QTc間隔(Fridericia補正およびVan de Water補正), PQ間隔)ならびに血圧には, フェソテロジン投与に関連した変化は認められなかった。血液学的検査および血液生化学的検査では, 12.5 mg/kgの雄で血小板数の増加が, 雌雄で尿素濃度の上昇がみられた。剖検では, 2.5 mg/kgの2例および12.5 mg/kgの6例では, 本薬の抗ムスカリン作用による括約筋緊張に起因する胆嚢の膨満がみられたが, 重症度が低いことならびに血液生化学的検査およ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学的意義は乏しいと考えられた。別途, 9ヵ月間投与による眼(特に網膜)に関する詳細な病理組織学的評価を実施したが^{注2)}, フェソテロジン投与による影響はみられなかった。摂水量, 眼科学的検査, 聴覚検査, 尿検査, 器官重量, 病理組織学的検査所見にはフェソテロジン投与による影響はみられなかった。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または回復傾向を示した。以上より, 本試験での無毒性量は2.5 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における5-HMTの平均C_{max}は雄で65.6 ng/mLおよび雌で41.1 ng/mL, 平均AUC_{0-24h}は雄で160 ng·h/mLおよび雌で143 ng·h/mLであった。また, 無毒性量における未変化体の平均C_{max}は雄で3.1 ng/mLおよび雌で14.2 ng/mL, 平均AUC_{0-24h}は雄で5.74 ng·h/mLおよび雌で32.7 ng·h/mLであった。無毒性量における5-HMTのC_{max}に基づく安全域は7.6/4.8(雄/雌), AUCに基づく安全域は1.6/1.5(雄/雌)であった。

フェソテロジンの2週間静脈内投与試験^{注3)}では, 経口投与と同様の影響に加え高用量では流涎の増加がみられた。

5-HMTの13週間静脈内投与試験^{注4)}では, いずれの用量においても死亡例はみられなかった。1.5 mg/kgおよび4.5 mg/kgの雌ならびに4.5 mg/kgの雄で体重増加抑制が認められた。また, 投与1日で, 心拍数の増加が用量依存的にみられ, 1.5 mg/kg以上の雌および4.5 mg/kg群の雄では統計学的に有意な変化であった。しかしながら, 投与6週と13週には心拍数の有意な変化はみられなかった。なお, 4.5 mg/kgの雌では, 収縮期および拡張期血圧の上昇が認められた。眼科学的検査においては0.5 mg/kg以上で角膜上皮の損傷(蛍光染色陽性)がみられた。また, 4.5 mg/kgの全例で散瞳および瞳孔反射の消失がみられた。眼科学的検査における変化は, いずれも抗ムスカリ

注1) 2.6.6.3 (2) 5) イヌ9ヵ月間経口投与毒性および4週間回復性試験 (4.2.3.2.13 報告書番号 LPT 13349/00)

注2) 2.6.6.8 (4) イヌ9ヵ月間経口投与による眼の追加検討 (4.2.3.7.7.3 報告書番号 LPT 19381/05)

注3) 2.6.6.3 (1) 8) イヌ2週間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.8 報告書番号 LPT 15541/02)

注4) 2.6.6.3 (2) 6) 5-HMTのイヌ13週間静脈内投与毒性および4週間回復性試験 (4.2.3.2.14 報告書番号 LPT 16842/1/03)

ン作用によると考えられた。なお、いずれの変化も 4 週間の休薬期間により消失した。摂餌量、摂水量、聴覚検査、心電図波形、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検および病理組織学的検査には、5-HMT 投与の影響はみられなかった。以上より、本試験における無毒性量は 5-HMT 0.5 mg/kg/日と考えられた。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、AUC_{0-24h} は雄で 155 ng·h/mL、雌で 151 ng·h/mL であり、C_{max} に基づく安全域は 0.95/1.0 (雄/雌)、AUC_{0-24h} に基づく安全域は 1.6/1.5 (雄/雌) であった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

フェソテロジンの遺伝毒性を 6 種類 (*in vitro* 試験 5 試験および *in vivo* 試験 1 試験) の異なる試験で検討した。代謝試験において *in vitro* のミクロソームでフェソテロジンから 5-HMT が生成されることが明らかにされている^{注1)}。したがって、遺伝毒性試験では、*in vivo* 試験に加え *in vitro* 試験においても、ラットまたはマウスの S9 mix による代謝活性化後にはフェソテロジンだけでなくその代謝物が評価系に存在する。

6 種類の菌株を用いた復帰突然変異試験^{注2), 注3)} では、マウスおよびラット肝 S9 mix による代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの系においても復帰変異コロニー数の増加を示さず、細胞毒性を示す濃度まで変異原性はないと考えられた。

チャイニーズハムスター由来 V79 細胞においてフェソテロジンは検討した濃度で染色体異常を誘発しないと考えられた^{注4)}。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験^{注5), 注6)} において、マウスおよびラット肝 S9 mix による代謝活性化の有無にかかわらずフェソテロジンは検討した濃度で染色体異常を誘発しないと考えられた。

マウス小核試験^{注7)} では、検討したいずれの用量においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加は認められず、本試験においてフェソテロジンは染色体損傷を誘発しないと考えられた。

2.4.4.4 がん原性

(1) マウス

マウスにフェソテロジンを 0, 5, 15 および 45 mg/kg/日の用量で 2 年間連日強制経口投与し、発がん性を評価した^{注8)}。なお、高用量について、当初の用量 (45 mg/kg/日) では予想された毒性発現がみられなかったため、投与 28 週から雌雄ともに 60 mg/kg/日に増量した。その結果、雄で

注1) 2.6.4.5 (2) *In vitro* 代謝

注2) 2.6.6.4 (1) 1) (a) 細菌を用いる復帰突然変異試験 (ラット S9 mix 活性化法) (4.2.3.3.1.1 報告書番号 LPT 12359/99)

注3) 2.6.6.4 (1) 1) (b) 細菌を用いる復帰突然変異試験 (マウス S9 mix 活性化法) (4.2.3.3.1.2 報告書番号 LPT 15411/02)

注4) 2.6.6.4 (1) 2) (a) 哺乳類細胞 (V79) を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.3 報告書番号 LPT 12360/99)

注5) 2.6.6.4 (1) 2) (b) ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (ラット S9 mix 活性化法) (4.2.3.3.1.4 報告書番号 LPT 12361/99, LPT 12361/99-a1)

注6) 2.6.6.4 (1) 2) (c) ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (マウス S9 mix 活性化法) (4.2.3.3.1.5 報告書番号 LPT 15412/02)

注7) 2.6.6.4 (2) 1) マウス小核試験 (4.2.3.3.2.1 報告書番号 LPT 12362/99)

注8) 2.6.6.5 (2) 1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.3 報告書番号 LPT 13399/00)

死亡例が増加したため、雄については投与 47 週以降に 45 mg/kg/日に減量したが、死亡率が上昇し続けたため、投与 68 週以降に用量を 30 mg/kg/日に減量した。雄高用量群の死亡率が 60%に達したため、投与 84 週に当該群への投与を中止した。加えて、雄の中用量（15 mg/kg/日）および低用量（5 mg/kg/日）群ならびに雌の高用量（45/60 mg/kg/日）群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 703 日、投与 709 日および投与 722 日に中止した。

雄の中用量および高用量群の生存率が統計学的に有意に低下し、高用量群の平均生存期間は有意に短縮した。雌の生存率への影響はなかった。一般状態、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、聴覚検査、血液学的検査、血液生化学的検査および器官重量にフェソテロジン投与による影響はみられなかった。高用量群の雄および雌でそれぞれ投与 21 週および投与 11 週以降に有意な体重増加抑制が認められ、投与前値から投与 103 週までの体重増加量も対照群と比べて減少した。

剖検では、大腸の膨満が雄の全投与群（低、中および高用量群でそれぞれ 4/50 例、5/50 例および 7/50 例）および雌の高用量群（6/50 例）で認められた。また、直腸の膨満が雄の全投与群（低、中および高用量群でそれぞれ 2/50 例、4/50 例および 10/50 例）および雌の高用量群（5/50 例）で認められた。腸管の膨満は対照群ではみられず、フェソテロジン投与に関連した変化と考えられた。病理組織学的検査では、腫瘍性病変および過形成性病変の種類または発生率に対照群との差異はなく、フェソテロジン投与に関連した非腫瘍性病変も認められなかった。以上より、フェソテロジンは毒性発現用量（60 mg/kg/日）でもマウスにおける発がん性はないと考えられた。

(2) ラット

ラットにフェソテロジンを 0, 5, 15 および 45 mg/kg/日の用量で 2 年間連日強制経口投与し、発がん性を評価した^{注1)}。なお、高用量について、当初の用量（45 mg/kg/日）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/日に増量した。

雄の 45/60 mg/kg（高用量群）の生存率が統計学的に有意に低下した。雌の生存率への影響はなかった。一般状態、摂餌量、摂水量、眼科学的検査および聴覚検査にフェソテロジン投与による影響はみられなかった。45/60 mg/kg の雄および雌でそれぞれ投与 17 週および投与 57 週以降に有意な体重増加量の抑制が認められ、投与終了時（投与 103 週）の体重も対照群と比べて有意に低かった。

血液学的検査では血小板数の増加が 45/60 mg/kg の雌雄、MCH の減少が 45/60 mg/kg の雄および雌（投与 52 週のみ）で、血液生化学的検査では総コレステロールおよびトリグリセリドの増加が 15 mg/kg および 45/60 mg/kg の雌雄、ALAT およびアルカリホスファターゼの上昇が 15 mg/kg の雄および雌（投与 52 週のみ）ならびに 45/60 mg/kg の雌雄、ASAT の上昇が 15 mg/kg の雄および雌（投与 52 週のみ）ならびに 45/60 mg/kg の雄で認められた。

尿検査（投与 104 週）では 45/60 mg/kg の雌で軽度の尿量の増加および pH の上昇がみられた。

剖検ではいずれの用量においてもフェソテロジン投与による影響は認められなかった。15 mg/kg 以上の雌雄で肝臓の絶対重量および相対重量の用量依存的な増加、雄で前立腺の絶対重量

注1) 2.6.6.5 (2) 2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.4 報告書番号 LPT 13400/00)

の減少が、45/60 mg/kg の雌雄で脾臓の絶対重量および相対重量の減少がみられた。

病理組織学的検査では、腫瘍性病変および過形成性病変の種類または発生率に対照群との差異はみられなかった。非腫瘍性病変については、フェソテロジン投与に関連すると考えられる所見が肺、膀胱、唾液腺および涙腺に認められた。すなわち、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45/60 mg/kg の雌雄で、膀胱では尿貯留を伴う膀胱の拡張および腔内の蛋白性内容物の減少が5 mg/kg 以上の雄で、唾液腺および涙腺では上皮細胞の分泌能の低下が15 mg/kg 以上でみられ、膀胱、唾液腺および涙腺で認められた変化は、抗ムスカリン作用の過剰な発現によるものと考えられた。以上より、フェソテロジンは毒性発現用量(45/60 mg/kg/日)でもラットにおける発がん性はないと考えられた。

2.4.4.5 生殖発生毒性

フェソテロジンについてマウスを用いた受胎能および初期胚発生、胚・胎児発生および出生前/出生後の発生に関する試験ならびにウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施した。また、妊娠ウサギにフェソテロジンを経口投与した後の未変化体および5-HMTのクリアランスが速やかであったことから^{注1)}、高い全身曝露量を得ることを目的として皮下投与によるウサギの胚・胎児発生試験も実施した。実施した生殖発生毒性試験を表3に示す。

表3 生殖発生毒性試験

動物種	試験の種類	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)
マウス	受胎能および初期胚発生	強制経口投与	雄: 交配10週間前～交配期間終了時 雌: 交配14日前～妊娠7日	0, 5, 15, 45
	胚・胎児発生 (用量設定試験) ^{a)}	強制経口投与	妊娠6～15日	0, 5, 15, 45, 75
	胚・胎児発生	強制経口投与	妊娠6～15日	0, 15, 45, 75
	出生前および出生後の発生	強制経口投与	妊娠6日～授乳21日	0, 10, 30, 60
ウサギ	胚・胎児発生 (用量設定試験) ^{a)}	強制経口投与	妊娠6～20日	0, 5, 10, 20
	胚・胎児発生	強制経口投与	妊娠6～20日	0, 3, 9, 27
	胚・胎児発生 (用量設定試験) ^{a)}	皮下投与	妊娠6～20日	0, 0.5, 1.0, 2.5, 5
	胚・胎児発生	皮下投与	妊娠6～20日	0, 0.5, 1.5, 4.5

a) 重要な試験以外の試験

(1) マウスにおける受胎能および初期胚発生に関する経口投与試験

雄ではいずれの用量においてもフェソテロジン投与による影響はみられなかった^{注2)}。雌でもいずれの用量においても死亡例はなく、フェソテロジン投与による一般状態の変化、摂餌量および受胎能への影響はみられなかった。45 mg/kg で母動物のごく軽微な体重増加抑制および黄体数、着床数およ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。吸収胚率および着床前胚損失率への影響はみられず、雌動物の開腹時に死亡

注1) 2.6.6.6 (2) 2) (b) ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5.2.5 報告書番号 LPT 13178/00)

注2) 2.6.6.6 (2) 1) マウスにおける受胎能および初期胚発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5.1.1 報告書番号 LPT 12981/00, LPT 12981/00-a1)

胎児および奇形児は認められなかった。雌雄とも剖検では異常所見はみられなかった。

以上より、本試験における雌の一般毒性に関する無毒性量は 45 mg/kg/日、雌の生殖能および次世代の発生に関する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられた。また、雄の一般毒性および生殖能に関する無毒性量は 45 mg/kg/日と考えられた。雄の無毒性量における 5-HMT の C_{max} は 767 ng/mL であった。また雌では、一般毒性に関する無毒性量における 5-HMT の C_{max} は 577 ng/mL、生殖能に関する無毒性量においては 60.4 ng/mL であった。無毒性量における 5-HMT の C_{max} に基づく安全域は雄で 89.0、雌では一般毒性に関して 66.9、生殖能に関して 7.0 であった。

(2) 胚・胎児発生に関する試験

1) マウス

45 mg/kg で 1 例、75 mg/kg で 3 例（2 例はトキシコキネティクス群）の母動物が投与期間中に死亡した^{注1)}。いずれの用量においても一般状態の変化は認められなかったが 75 mg/kg で母動物の体重増加抑制がみられた。45 mg/kg（雄の胎児）および 75 mg/kg で胎児体重の軽度の減少が、75 mg/kg 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および生存胎児数の減少が認められた。胎児死亡が計 4 例みられたが、発現頻度に用量依存性は認められなかった。母動物に毒性が認められた 45 mg/kg においても催奇形性はみられなかった。

以上より、本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、母動物の生殖能に関する無毒性量は 45 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられた。

母動物の一般毒性および次世代に対する無毒性量における 5-HMT の平均 C_{max} は 75.0 ng/mL、平均 AUC_{0-5.4h} は 118.5 ng·h/mL、C_{max} に基づく安全域は 8.7、AUC に基づく安全域は 1.2 であった。母動物の生殖能に関する無毒性量における平均 C_{max} は 1050 ng/mL、平均 AUC_{0-5.4h} は 1373 ng·h/mL、C_{max} に基づく安全域は 121.8、AUC に基づく安全域は 14.0 であった。

2) ウサギ

27 mg/kg の母動物 1 例が妊娠 8 日に死亡した^{注2)}。なお、9 mg/kg のフェソテロジン経口投与で母動物 1 例で流産がみられたが単発性の偶発例と考えられた。いずれの用量においても一般状態および体重への影響はみられなかった。27 mg/kg で吸収胚数が約 3 倍に増加し、その結果、着床後胚損失率の上昇および生存胎児数の減少が認められた。加えて、母動物 1 例で 100%の初期吸収胚が認められた。母動物に毒性が認められた 27 mg/kg においても催奇形性はみられなかった。27 mg/kg で胎児における胸骨分節の骨化遅延および全身的な発達遅延の発生率の上昇がみられた。以上より、経口投与時の母動物の一般毒性、生殖能および次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 9 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における 5-HMT の平均 C_{max} は 10.6 ng/mL であり、平均 AUC_{0-5.5h} は 22.7 ng·h/mL であった。無毒性量における 5-HMT の C_{max} に基づく安全域は 1.2、AUC に基づく安全域は 0.23 であった。また、胎児の血漿試料を測定したところ、5-HMT はウサギの胎盤を通過することが明らかになった。

注1) 2.6.6.6 (2) 2) (a) マウスにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5.2.4 報告書番号 LPT 13347/00)

注2) 2.6.6.6 (2) 2) (b) ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5.2.5 報告書番号 LPT 13178/00)

皮下投与試験^{注1)}では、フェソテロジン投与群で注射部位周囲の変色領域および軽度の浮腫が認められた。4.5 mg/kg で母動物 4/24 例が投与期間中に死亡した。これらの死亡例については、うち 2 例で呼吸困難、間代性痙攣および横臥が死亡前にみられたことから、フェソテロジン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、胸腺および腎臓の病変が認められた。フェソテロジン投与群で軽度から重度の縮腫が用量依存的にみられた。1.5 mg/kg では母動物の体重増加抑制が認められ、投与期間中の体重増加量も軽度ながら統計学的に有意に減少した。一方、投与終了後、妊娠 24 日から妊娠 27 日までの体重増加量は統計学的に有意に増加した。1.5 mg/kg 以上で投与期間中の摂餌量の減少が認められた。4.5 mg/kg では、投与開始日から開腹日まで体重増加抑制が持続し、投与を開始した妊娠 6 日以降の体重増加量も減少した。同用量の母動物では、胎児摘出後の死体重量も有意に低かった。以上より、本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 0.5 mg/kg/日、生殖能および次世代の発生に関する無毒性量は 4.5 mg/kg/日と考えられた。母動物の無毒性量 (0.5 mg/kg/日) におけるトキシコキネティクス測定を実施していないため、用量設定試験^{注2)}の C_{max} および AUC を比較に用いると、5-HMT 平均 C_{max} は 34.3 ng/mL、平均 AUC_{0-∞} は 129 ng·h/mL であり、安全域は C_{max} に基づくと 4.0、AUC に基づくと 1.3 であった。母動物の生殖能および次世代の発生に関する無毒性量 (4.5 mg/kg/日) における平均 C_{max} は 438 ng/mL、平均 AUC_{0.5-6h} は 1008 ng·h/mL であり、安全域は C_{max} に基づくと 50.8、AUC に基づくと 10.3 であった。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 は胎盤を通過すると考えられた。

(3) マウスにおける出生前および出生後の発生に関する経口投与試験

60 mg/kg の母動物の 1 例が投与期間中に死亡した^{注3)}。いずれの用量においても一般状態に影響はみられなかった。30 mg/kg の母動物で授乳第 1 週の体重増加抑制、60 mg/kg の母動物で妊娠 10 日から授乳 2 週の終わりまでの体重増加抑制が認められた。60 mg/kg における母動物の体重増加抑制は胎児数の軽度な減少に起因するものと考えられた。また、60 mg/kg では、母動物の摂餌量が妊娠 7 日および 8 日ならびに授乳 1, 2 および 3 週において軽微かつ一過性に減少した。30 mg/kg 以上の F₁ 出生児で出生後および哺乳期間中に軽度の体重増加抑制が認められた (30 mg/kg の雌出生児のみ統計学的に有意)。同用量では耳介開展の日数が 0.75 日間遅延した結果、聴覚性驚愕反射を示す出生児の減少がみられた。F₁ 出生児の交配および生殖能に関する検査を含むその他のすべての検査項目については対照群との差異はみられなかった。また、離乳までの F₂ 出生児への影響は認められなかった。以上より、本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 60 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

注1) 2.6.6.6 (2) 2) (c) ウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験 (4.2.3.5.2.6 報告書番号 LPT 15408/02)

注2) 2.6.6.6 (1) 3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与用量設定試験 (4.2.3.5.2.3 報告書番号 LPT 15407/02)

注3) 2.6.6.6 (2) 3) マウスにおける出生前および出生後の発生に関する経口投与試験 (4.2.3.5.3.1 報告書番号 LPT 13249/00, LPT 13249/00-a1, LPT 13249/00-a2)

2.4.4.6 局所刺激性試験

フェソテロジンの製造工程中に本薬が皮膚または眼に曝露される可能性があるため、ウサギを用いて皮膚刺激性^{注1)} および眼刺激性^{注2)} について検討した。

無傷または擦過した背部皮膚にフェソテロジン (500 mg) を生理食塩水に湿らせ塗布した。無傷および擦過した皮膚でごく軽度の紅斑が、擦過した皮膚でごく軽度の浮腫がみられた。いずれの所見も **Draize** の評価基準^{参考文献3)} におけるグレード 1 に分類された。認められた陽性反応が許容基準^{参考文献4)} 内にあったことから、フェソテロジンは皮膚への刺激性を有さないと考えられた。

フェソテロジンの粉末を右眼結膜嚢に単回投与 (100 mg/個体) したところ、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 または 2) がみられた。これらの影響はフェソテロジン添加 1 時間後から認められ、最長 5~7 日間持続した (グレード 1)。蛍光色素検査では、角膜の損傷 (蛍光染色陽性) を認めた。以上、フェソテロジンは眼に対する刺激性物質 (局所投与時) であると考えられた。

2.4.4.7 その他の毒性試験

(1) 皮膚感作性試験 (Magnusson and Kligman maximisation 法)

フェソテロジンが皮膚感作性反応 (接触アレルギー) を誘発する可能性について検討する目的で、モルモットを用いて Magnusson and Kligman maximisation 法にて試験を実施した^{注3)}。

フェソテロジンの皮内投与 (1%, 0.1 mL) および貼付 (25%, 2mL) による遅延型接触性過敏反応は認められず、本試験ではフェソテロジンは感作性を有さないと考えられた。

(2) 免疫毒性試験

マウスにフェソテロジンを 5~75 mg/kg/日の用量で 28 日間強制経口投与し、剖検 4 日前にマウスにヒツジ赤血球を静脈内投与した。剖検後、脾臓細胞懸濁液を調製し、IgM および IgG の反応を調べた^{注4)}。

フェソテロジン投与動物の脾臓細胞数または IgM および IgG のブランク数は、溶媒対照群と同等であり、本試験条件下でフェソテロジンは IgM 反応および IgG 応答に関する免疫毒性を示さないと考えられた。

(3) *In vitro* 光毒性試験

[¹⁴C]フェソテロジンの眼からの消失はごく緩やかであり^{注5)}、5-HMT は 290 nm を超える波長での吸収が認められたため^{注6)}、Balb/c 3T3 培養細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験を実施した^{注1)}。

注1) 2.6.6.7 (1) ウサギにおける急性皮膚刺激性試験 (パッチテスト) (4.2.3.6.1 報告書番号 LPT 13554/00)

注2) 2.6.6.7 (2) ウサギにおける急性眼刺激性試験 (4.2.3.6.2 報告書番号 LPT 13555/00)

注3) 2.6.6.8 (1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Magnusson and Kligman maximisation) 試験 (4.2.3.7.7.1 報告書番号 LPT 13553/00)

注4) 2.6.6.8 (2) 免疫毒性試験 (4.2.3.7.2 報告書番号 LPT 17778/04)

注5) 2.6.4.4 (1) 組織分布

注6) 4.2.3.7.7.3 報告書番号 335

5-HMT (6.25~100 µg/mL) による UVA/可視光の存在下および非存在下で細胞毒性の徴候は認められず、本試験条件下で 5-HMT は光毒性を示さなかった。

(4) イヌ 9 ヶ月間経口投与による眼の追加検討

ビーグル犬にフェソテロジンを 0.5~12.5 mg/kg の用量で投与した 9 ヶ月間経口投与毒性試験^{注2)}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^{注3)}。

網膜色素上皮の肥大、網膜色素上皮の限局性の増殖または網膜剥離などの所見がみられたが、これらは単一個体または対照群およびフェソテロジン群の両方に認められた。また、鋸状縁領域の嚢胞が大部分の動物にみられたが、これはこの月齢のイヌに通常よくみられる所見である。以上より、フェソテロジンを 9 ヶ月間投与したイヌの眼において、フェソテロジン投与による病理組織学的影響はないと考えられた。

(5) 不純物

フェソテロジン原薬中に混入する可能性のある有機不純物のうち、規格に設定された限度値(規格値^{注4)}) がガイドライン^{参考文献5)} で示されている安全性の確認が必要とされる閾値 (0.15%) を超えるものは、類縁物質 A* (規格値: ■%), 類縁物質 B* (規格値: ■%), 類縁物質 C* (規格値: ■%), 類縁物質 D* (規格値: ■%), 類縁物質 E* (規格値: ■%) およびフェソテロジンの ■% (類縁物質 F* 規格値: ■%) であった。また、フェソテロジン製剤に混入する可能性のある有機不純物のうち、規格値のレベルでガイドライン^{参考文献5)} で示されている安全性の確認が必要とされる閾値 (1 日総摂取量 50 µg) を超えるものは、類縁物質 A* (規格値: ■%^{注5)}) および 類縁物質 B* (規格値: ■%^{注6)}) である。上記のガイドラインに従い、類縁物質 A* 以外の上記不純物の一般毒性を確認した (2.6.6.10 項, 表 7~表 11)。これらの不純物を含むロットを使用した反復投与毒性試験 (マウス 6 ヶ月間およびイヌ 9 ヶ月間) の無毒性量における投与量および含量濃度から換算した推定 1 日投与量は、ヒトの推定最大摂取量 (MHE: maximal human exposure) の 101 倍および 10 倍(類縁物質 B*), 88 倍および 8.8 倍(類縁物質 C*), 53 倍および 5.3 倍(類縁物質 D*), 47 倍および 4.7 倍(類縁物質 E*)^{注6)} ならびに 50 倍および 5 倍(類縁物質 F*) であった。また、遺伝毒性試験については直接には評価していないが、マウス小核試験ならびにがん原性試験 (マウスおよびラット 2 年間) で MHE のそれぞれ 2885 倍ならびに 111 倍および 222 倍(類縁物質 B*), 313 倍ならびに 53 倍および 105 倍(類縁物質 C*), 225 倍ならびに 63 倍および 126 倍(類縁物質 D*), 563 倍ならびに 124 倍および 248 倍(類縁物質 E*), 750 倍ならびに 60 倍および 120 倍(類縁物質 F*) まで評価し、染色体異常性およびがん原性を有しないことが示された。なお、類縁物質 A* に関しては、フェソテロジンの ■% として *in vivo* で生成されることにより一連の毒性試験において十分に曝露

注1) 2.6.6.8 (3) *In vitro* 光毒性試験 (4.2.3.7.7.2 報告書番号 LPT 19387/05)

注2) 2.6.6.3 (2) 5) イヌ 9 ヶ月間経口投与毒性および 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.13 報告書番号 LPT 13349/00)

注3) 2.6.6.8 (4) イヌ 9 ヶ月間経口投与による眼の追加検討 (4.2.3.7.7.3 報告書番号 LPT 19381/05)

注4) 2.3.S.4.1 規格及び試験方法

注5) 2.3.P.5.1 規格及び試験方法

注6) 類縁物質 E* はマウス 6 ヶ月間およびイヌ 9 ヶ月間試験で用いたロット (AC8340/1) では含有されていないため、マウス 13 週間およびイヌ 13 週間試験で用いたロット (AC8288) で確認した。

*; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

されているものと考えられる。これらのことから、フェソテロジン原薬および製剤中に含まれる有機不純物の安全性が確認されたものと考えられた。

(6) 静脈内投与に関する検討

海外で静脈内投与による臨床試験が計画されていたことに伴い、溶血性試験および局所刺激性試験を実施した。

1) フェソテロジンおよびその主要代謝物のヒト血液における適合性および溶血性試験

フェソテロジンおよび 5-HMT の生体適合性および溶血特性を検討するため、ヒト血液とフェソテロジンまたは 5-HMT の 0.2 mg/mL 静脈内投与用溶液と混合させ、溶血性、血液の肉眼および顕微鏡検査による変化、沈殿物の存在、ヘマトクリット値、赤血球の形態ならびに浸透圧について検査した^{注1)}。フェソテロジンおよび 5-HMT はこれらの項目に影響を及ぼさなかった。

2) ウサギにおける静脈内、動脈内、静脈傍、皮下および筋肉内投与による局所刺激性試験

フェソテロジンおよび 5-HMT を様々な経路で投与した際の局所忍容性に関する情報を得るため、ウサギにフェソテロジンを 4 時間持続静脈内、単回筋肉内、単回皮下、4 時間持続動脈内および単回静脈傍投与した。また、5-HMT を 4 時間持続静脈内、単回筋肉内、単回皮下、4 時間持続動脈内および単回静脈傍投与した^{注2)}。

フェソテロジンおよび 5-HMT を静脈内投与、動脈内投与、静脈傍投与、皮下投与および筋肉内投与しても投与部位に肉眼的変化はなかった。病理組織学的検査で、フェソテロジンをウサギに筋肉内投与したところ軽微から中等度の変化がみられたが、静脈内、動脈内、静脈傍および皮下投与時の忍容性は良好であった。また、5-HMT のウサギにおける忍容性はいずれの投与経路の場合にも良好であった。

注1) 2.6.6.8 (6) 1) フェソテロジンおよびその主要代謝物のヒト血液における適合性および溶血性試験 (4.2.3.7.7.4 報告書番号 LPT 15547/02)

注2) 2.6.6.8 (6) 2) ウサギにおける静脈内、動脈内、静脈傍、皮下および筋肉内投与による局所刺激性試験 (4.2.3.7.7.5 報告書番号 LPT 15546/02)

2.4.5 総括および結論

In vitro 受容体結合試験および機能試験から、フェソテロジンの活性代謝物である 5-HMT はムスカリン受容体に選択的かついずれのムスカリン受容体サブタイプに対しても高い親和性を有するムスカリン受容体拮抗薬であることが示された。5-HMT と比較し、フェソテロジンは結合作用を示すものの、その親和性は 5-HMT の 1/100 未満であった。5-HMT の代謝物であるカルボキシ体は、ヒト血漿中の C_{max} は 5-HMT の 3.5~3.8 倍^{注1)}であったがムスカリン受容体への結合親和性は 5-HMT の約 1/60~1/90 であり、カルボキシ-N-脱イソプロピル体はいずれのムスカリン受容体に対しても 1 $\mu\text{mol/L}$ で 50%以上のリガンド結合阻害作用を示さなかった。また、N-脱イソプロピル体は 5-HMT の約 1/20~1/70 の結合親和性を示したが、微量代謝物でありヒト血漿中の C_{max} は 5-HMT の 13~14%^{注1)}であった。これらの結果および経口投与時に血漿中にはフェソテロジンは検出されないことから、フェソテロジンをヒトに投与した際の薬理作用を担う活性本体は 5-HMT であると考えられた。フェソテロジンおよび 5-HMT は、ムスカリン受容体拮抗作用と一致して、膀胱機能の *in vitro* および *in vivo* モデルにおいて膀胱収縮を抑制した。5-HMT の組織選択性を *in vivo* で調べた実験において、5-HMT は膀胱選択的に抗ムスカリン作用を発現することが示唆された。

マウス、ラットおよびイヌにおける安全性薬理試験から、フェソテロジンおよび 5-HMT は、眼、心臓、呼吸系、自律神経系に対し抗ムスカリン作用を示し、中枢神経系には限定的な抗ムスカリン作用を示すことが明らかにされた。

心臓の *in vitro* 電気生理学的試験では、5-HMT は、MRHD における非結合型 C_{max} の 126 倍でイヌのプルキンエ線維の活動電位持続時間を延長させた。また hERG 電流も高濃度で抑制し、その IC_{50} 値は MRHD での非結合型 C_{max} の 24 倍および 42 倍であった。心臓のナトリウムおよび L-タイプカルシウム電流に対する 5-HMT の IC_{50} 値は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、MRHD での非結合型 C_{max} の 1000 倍以上であった。これらのことから、临床上では 5-HMT が心臓の活動電位に影響を及ぼす可能性は低いものと考えられる。フェソテロジンも 5-HMT と同様の結果を示したが、ヒトにフェソテロジンを経口投与した場合、未変化体の血漿中濃度は定量限界未満であることから、未変化体がヒトで心臓の電気生理学的性質に直接作用することはないと考えられる。比較対照として用いたトルテロジンは、5-HMT と比較すると、イヌプルキンエ線維の活動電位持続時間延長を示した濃度では 10 倍強く、hERG 電流の IC_{50} 値の比較では 45 倍強かった。

ハロタン麻酔したビーグル犬に 8 および 80 $\mu\text{g/kg}$ のフェソテロジンを静脈内投与した場合、心血管パラメータに対する影響は比較的軽度であったが、800 $\mu\text{g/kg}$ では QTc 間隔の延長がみられた。麻酔イヌで QTc 間隔の延長がみられた際の非結合型の C_{max} は、*in vitro* 試験で hERG に対する抑制作用およびプルキンエ線維の活動電位持続時間の延長作用がみられた濃度とほぼ同程度であったことから、この QTc 間隔延長は I_{Kr} 電流の抑制作用に起因すると考えられた。一方、覚醒下で行った経口投与毒性試験では、実施した最高用量 (12.5 mg/kg) でも QTc 間隔の延長は認められておらず、その際の C_{max} ^{注2)} は MRHD での C_{max} と比較して 80 倍以上であった。この麻酔の有無による違いの原因のひとつとして、安全性薬理試験ではハロタン麻酔下のイヌを用いたため、より鋭敏に I_{Kr}

注1) 5.3.3.1.1 報告書番号 SP857

注2) 2.6.6.3 (2) 5) イヌ 9 ヶ月間経口投与毒性および 4 週間回復性試験 (4.2.3.2.13 報告書番号 LPT 13349/00)

阻害作用による QTc 間隔延長を捉えられた可能性^{参考文献7)} が考えられる。このようにフェソテロジンは覚醒下では QTc 間隔を延長せず、いずれの条件下においても不整脈を惹起しなかった。また、800 µg/kg 投与時の変化として心拍数の減少がみられた。ムスカリン受容体拮抗薬は、多くの場合心拍数を増加させるが、しばしば一時的に心拍数の減少させることもある^{参考文献8)}。

イヌにおけるフェソテロジンの加水分解は遅く、フェソテロジンおよび 5-HMT の両者が循環血中で検出される。したがって、イヌで認められた所見に関し、ヒトでの曝露量との直接比較に基づいたヒトへの外挿を適切に行うことはできないが、麻酔イヌで心血管系への影響を及ぼす 5-HMT の濃度は MRHD における C_{max} に対し 13 倍乖離していると考えられ、QT 間隔延長を含めて临床上では発現する可能性は低いものと考えられた。実際、ヒトにおける綿密な QT 試験が実施されているが、当該ヒト試験ではフェソテロジン投与による QTc 間隔の延長はみられなかった^{注1)}。

5-HMT は胃腸管に対しても *in vitro* では抗ムスカリン作用を示したものの、マウスにフェソテロジンを単回経口投与した結果、胃腸管輸送能に影響はみられなかった。また、毒性試験においてもがん原性試験で大腸の膨満が認められたのみで、反復投与毒性試験では消化管に対する影響は認められておらず、临床上問題となる消化器系の副作用が生じる危険性は低いと考えられた。実際、間接的な比較ではあるが、臨床試験の結果ではフェソテロジンの便秘の発現率はイミダフェナシンやソリフェナシンと比較して低いことが示唆された^{注2)}。

安全性薬理試験の結果から、フェソテロジンおよび 5-HMT はムスカリン受容体拮抗薬として典型的な作用を示したが消化管に対する影響も含め重篤な副作用は発現しないことが示唆され、臨床使用上安全性に大きな問題を生じる可能性は低いと考えられた。

非臨床薬物動態およびトキシコキネティクス試験から、マウス、ラット、ウサギおよびイヌは活性本体である 5-HMT およびフェソテロジン(イヌのみ)に全身曝露されていることが示された。¹⁴C]フェソテロジンをマウス、ラットおよびイヌに単回経口投与したとき、放射能は多くの組織に速やかかつ広範に分布し、排泄および代謝に関与する臓器で高濃度であったが、中枢神経系への移行はわずかであった。有色動物においては、放射能は眼の有色部に分布し緩やかに消失したが、フェソテロジンをげっ歯類に長期投与しても被験物質に関連した眼の病理組織学的変化や眼科学的検査の異常はなく、イヌに長期投与しても病理組織学的変化は認められなかった。妊娠マウスおよびラットにおいて胎児中に放射能が認められたことから、フェソテロジンあるいはその代謝物は胎盤を通過するものと考えられた。フェソテロジンおよび 5-HMT と血漿蛋白との *in vitro* 結合性は低く、マウス、ラット、ウサギ、イヌにおける非結合型画分はともに 64~80%の範囲にあり、またヒトではともに約 50%であった。

フェソテロジンは、血漿、肝ミクロソーム、Caco-2 細胞およびヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において 5-HMT へ加水分解された。エステル結合を切断する加水分解酵素(エステラーゼ)は天然には広く存在し、生体内では血液を含むほぼすべての組織で認められ^{参考文献9)}、これらの非特異的エステラーゼがフェソテロジンの脱エステル化に関与していると推定される。ヒトに経口投与した際、フェソテロジンは速やかに加水分解されて 5-HMT に代謝され、血漿中に未変化体は検出

注1) 2.5.5.9.2 臨床試験におけるフェソテロジンの心電図に対する影響

注2) 2.5.6.1 <安全性に関して> (3) 便秘の発現率が低い

されない。5-HMT の代謝に関与するのは CYP2D6 および CYP3A4 であった。フェソテロジンと CYP 分子種の基質である薬物を併用投与してもフェソテロジンは *in vivo* で CYP を介した薬物相互作用を起こす可能性はほとんどないことが *in vitro* 試験から示唆された。

[¹⁴C]フェソテロジンをマウス、ラットおよびイヌに経口投与または静脈内投与したとき、放射能は速やかに消失した。ラットの代謝パターンに性差が見られたほかは、消失経路および速度に関して明確な性差はみられなかった。また、尿糞中への排泄パターンには種差がみられた。また、フェソテロジンと同様に 5-HMT を活性代謝物とするトルテロジンでは、マウスで薬物由来の放射能が乳汁中に排泄されており、フェソテロジンについても類似した結果が予想される。

フェソテロジンのマウス、ラットおよびイヌにおける一般毒性試験では、マウスに最長 6 ヶ月間、ラットに最長 3 ヶ月間、イヌに最長 9 ヶ月間反復投与してその毒性を評価した。マウス 6 ヶ月間経口投与毒性試験では 75 mg/kg 以上で死亡、体重増加抑制、立毛、血小板数の減少、血中尿素濃度の上昇などが認められ、無毒性量は 25 mg/kg/日と考えられた。

ラットでは、雌において肝重量の増加とこれに伴う病理組織学的所見および血液生化学的検査値の変化が認められた。ラットでは、フェソテロジンの一次代謝物である 5-HMT が CYP でさらに代謝される際、マウス、イヌ、ウサギおよびヒトと異なり、多くの 5-HMT の代謝物が生成される^{注1)}。肝重量の増加および肝臓の病理組織学的変化はラット以外の動物種ではみられなかったことから、これらの変化はラットにおける 5-HMT の代謝の違いに起因する可能性が考えられた。したがって、長期毒性試験および生殖毒性試験では適切なげっ歯類としてマウスを選択した。

イヌ 9 ヶ月間経口投与毒性試験では重大な毒性は生じず、イヌにおける無毒性量は 2.5 mg/kg/日と考えられた。イヌでは抗ムスカリン作用によると思われる 2.5 mg/kg 以上における心拍数の増加および一部の個体で括約筋緊張に起因すると思われる胆嚢の膨満、12.5 mg/kg における涙液分泌減少とこれに起因する結膜炎がみられた。また、眼（特に網膜）の詳細な病理組織学的評価を実施したが、フェソテロジン投与の影響はみられなかった。心電図の波形および心電図パラメータ（P 波時間、QRS 間隔、QTc 間隔および PQ 間隔）に変化は認められなかった。また、フェソテロジンの投与に関連した病理組織学的所見はみられなかった。

マウスおよびイヌで実施されたフェソテロジンの静脈内投与試験では、みられた所見は経口投与時とほぼ同様であった。イヌの血漿中ではマウス、ラットおよびヒトの血漿中に比べフェソテロジンの加水分解が緩やかであることから、5-HMT の曝露量を他の種と同程度とするため、5-HMT を静脈内持続投与した試験を実施した。フェソテロジン経口投与後にみられた変化に加え、眼科学的検査で角膜上皮の損傷（蛍光染色陽性）および高用量群における瞳孔反射の消失が 5-HMT を投与した数例で認められた。

6 種類の遺伝毒性試験ならびにマウスおよびラットにおける 2 年間がん原性試験を実施し、フェソテロジンが遺伝的傷害および腫瘍を誘発する可能性について調べた。*In vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験においてフェソテロジンは変異原性を示さなかった。また、マウスおよびラットに 2 年間投与してもフェソテロジンのがん原性は認められなかった。

また、フェソテロジンは雌雄マウスの受胎能に影響を及ぼさず、マウスおよびウサギにおいて催奇形性を示さなかった。生殖発生毒性試験でみられた影響は、マウスおよびウサギの母動物に

注1) 2.6.4.5 (2) *in vitro* 代謝

対する毒性量で黄体数、着床数および生存胎児数の軽度の減少であった。これらの影響は、母動物に毒性を示す高い全身曝露量でのみ認められ、二次的影響の可能性が考えられたが、より高い全身曝露量では胎児発生に及ぼすフェソテロジンの直接的影響の可能性を完全に排除することはできない。したがって、添付文書（案）使用上の注意の項；妊婦、産婦、授乳婦等への投与に「動物実験において、臨床曝露量を超える高い血漿中濃度 {AUC で 6～27 倍（マウス）及び 3～11 倍（ウサギ）、C_{max} で 77 倍（マウス）及び 19 倍（ウサギ）} において軽度の胚・胎児毒性 {吸収胚数の増大及びそれに関連した生存胎児数の減少並びに胎児の骨化遅延（ウサギのみ）} が認められた。」との記載を行い注意喚起している。また、フェソテロジンがヒトの乳汁中に移行するかは不明であるが、活性代謝物が同一であるトルテロジンでは、マウスで乳汁中への移行がわずかに認められている。妊婦および授乳婦を対象とした臨床試験は実施されていないため、添付文書（案）において「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」および「本剤投与中の婦人は授乳を避けること。」との注意喚起を行っている。

局所刺激性試験から、フェソテロジンは眼に対する刺激性物質に分類されたが、皮膚に対しては非刺激性物質であった。また、感作性および免疫毒性は認められていない。

フェソテロジンおよび 5-HMT の主な毒性所見は、主として作用機序である抗ムスカリン作用に関連するものであった。毒性試験の結果は、フェソテロジンを過活動膀胱患者の長期治療に推奨される 1 日最高用量（8 mg）までの用量で使用した際の安全性を支持するものと考えられる。

以上、フェソテロジンの非臨床試験結果から、フェソテロジンおよび活性本体である 5-HMT の薬理学的、薬物動態学的、毒性学的特徴が示された。これらの特徴から、フェソテロジンは過活動膀胱の治療に有用であると期待された。

2.4.6 参考文献一覧

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61:37-49.
- 2) Staskin DR, Wein AJ, Andersson K-E, et al. Overview consensus statement. *Urology*. 2002;60 Suppl 5A:1-6.
- 3) Draize, JH. Dermal toxicity. “In: Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics”, the editorial committee of the association of food and drug officials of the United States. Austin, Texas, p46, 1959.
- 4) 欧州委員会指令 67/548/EEC および 93/21/EEC
- 5) 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，医薬審発第 1216001 号（平成 14 年 12 月 16 日）
- 6) 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，医薬審発第 0624001 号（平成 15 年 6 月 24 日）
- 7) Takahara A, Sugiyama A, Satoh Y, et al. Halothane sensitizes the canine heart to pharmacological IK_r blockade. *Eur J Pharmacol*. 2005;507(1-3):169-77.
- 8) Brown JH and Taylor P. 第 7 章 ムスカリン受容体作動薬および拮抗薬：高折修二，福田英臣，赤池昭紀，石井邦雄 監訳，グッドマン・ギルマン薬理書・第 11 版 -薬物治療の基礎と臨床- [上巻]，東京，廣川書店，2007，p221-45
- 9) Satoh T, Hosokawa M. The mammalian carboxylesterases: from molecules to functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:257-88.