

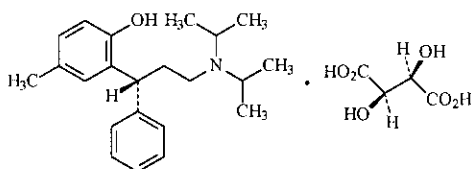
審査報告書

平成 18 年 1 月 17 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] デトロールカプセル 2mg、同 4mg (デトルシトールカプセル 2mg、同 4mg に変更予定)
- [一般名] 酒石酸トルテロジン
- [申請者] ファルマシア株式会社 (現 ファイザー株式会社)
- [申請年月日] 平成 14 年 2 月 28 日 (輸入承認申請)
- [剤型・含量] 1 カプセル中、酒石酸トルテロジンとして 2mg 又は 4mg を含有するカプセル剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]
構造式：



分子式：C₂₂H₃₁NO·C₄H₆O₆

分子量：475.57

化学名：

(日本名) (+)-2-{(1*R*)-3-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]-1-フェニルプロピル}-4-メチルフェノール - L-酒石酸塩

(英名) (+)-2-{(1*R*)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl}-4-methylphenol mono-L-tartrate

- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 1 月 17 日

- [販 売 名] デトロールカプセル 2mg、同 4mg (デトルシトールカプセル 2mg、同 4mg
に変更予定)
- [一 般 名] 酒石酸トルテロジン
- [申 請 者] ファルマシア株式会社 (現 ファイザー株式会社)
- [申請年月日] 平成 14 年 2 月 28 日 (輸入承認申請)

[審査結果]

日本及び韓国共同で実施された過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、本薬4mg/日 (徐放性カプセル：PRカプセル) のプラセボに対する優越性及び対照薬 (塩酸オキシブチニン9mg/日) に対する非劣性が示され、日本人の成績と試験全体の成績も矛盾せず、海外第Ⅲ相臨床試験の成績も含めた評価により、申請用法・用量での有効性及び安全性は示されたと判断した。しかしながら、PRカプセルの用量の検討は国内では行われておらず、第Ⅲ相臨床試験は海外至適用量のみで実施されたことから、国内の至適用量に関する情報は必ずしも十分ではなく、減量した場合の2mg/日の位置付けについても明確ではない。この点に関しては、市販後の調査において重点的に検討する必要があると判断した。

安全性に関して、既承認の同種同効薬の効能・効果である不安定膀胱等とは異なり、過活動膀胱は自覚症状に基づく症状症候群であること、本薬による認知機能障害悪化例が報告されていること等を踏まえ、自覚症状を明確に認識できない認知症等の患者は本薬の投与対象とはならないこと等、既承認の同種同効薬との相違に留意した注意喚起及び市販後の情報収集が必要であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

[用法・用量] 通常、成人には酒石酸トルテロジンとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

審査報告（1）

平成16年3月3日

1. 申請品目

[販売名]	デトロールカプセル2mg、同4mg
[一般名]	酒石酸トルテロジン
[申請者名]	ファルマシア株式会社（現ファイザー株式会社）
[申請年月日]	平成14年2月28日（輸入承認申請）
[申請時効能・効果]	下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感及び切迫性尿失禁 過活動膀胱
[申請時用法・用量]	通常、成人には酒石酸トルテロジンとして4mgを1日1回経口投与 する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

酒石酸トルテロジン（以下、本薬）は、カビ・ファルマシア社（申請時ファルマシア社、現ファイザー社）により開発されたムスカリン受容体拮抗薬である。本薬は、膀胱選択性の高いムスカリン受容体拮抗薬として、1日2回投与の速放性の錠剤（以下IR錠）の臨床開発が1997年より行われ、IR錠は1997年9月にスウェーデン、1998年3月に米国で承認され、2003年11月現在、75カ国で販売されている。さらに、コンプライアンスの向上及び簡便性の観点から、1997年より1日1回投与の徐放性カプセル（以下PRカプセル）の臨床開発が進められ、PRカプセルは2000年12月に米国及びスイスにおいて「切迫性尿失禁、尿意切迫感および頻尿の症状を伴う過活動膀胱の治療」を効能・効果として承認され、2003年11月現在、米国及びEUをはじめとした37カ国で販売されている。

本邦では、1997年よりIR錠の臨床開発が開始されたが、1997年～1999年にかけて実施された第Ⅱ相用量設定試験の結果、主要評価項目である全般改善度ではプラセボとの間に有意な差は認められなかった。安全性はIR錠投与群とプラセボ群でほぼ同様であるとされた。この間、海外ではPRカプセルの開発が進行しており、本邦における開発をIR錠からPRカプセルへ転換することが決定され、臨床試験として、PRカプセルの薬物動態試験及び日本と韓国を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ブリッジング試験）が実施された。申請者は、日本人及び欧米人におけるIR錠及びPRカプセルを用いた薬物動態試験及び臨床試験成績を総合的に評価した結果、外国臨床データの本邦への外挿は可能であると判断し、これら試験成績に欧米人のIR錠及びPRカプセルの薬物動態試験、特別な集団における薬物動態試験、薬物相互作用試験、IR錠とPRカプセル間の薬物動態の比較及び海外のPRカプセルの用量設定試験をあわせた臨床データパッケージにより本邦における承認申請を行った。

類薬として、本邦では塩酸オキシブチニン（ボラキス錠1、同2、同3）及び塩酸プロピペリン（パップフォー錠10、同20）が承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

酒石酸トルテロジンの合成法には、■■■■工程の合成経路からなる合成法Aあるいは■■■■工程の合成経路からなる合成法Bの2種類の合成方法がある。いずれの方法でも■■■■及び■■■■

を出発物質とし、中間工程では異なる試薬を使用するが、工程はを用いた光学分割を行う。化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量分析スペクトルにより確認され、物理的・化学的性質として、性状（外観及びにおい）、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数、旋光性、不純物、強制分解生成物、結晶多形、X線回折、粒子径分布、生物学的同等性（溶出試験による）及び安定性が調べられている。以上を踏まえ、合成法A及びB法により合成された酒石酸トルテロジンの物理的・化学的性質及び不純物プロファイルに差は認められず、長期保存試験36か月間並びに6か月間の加速試験において安定性に差は認められなかったとしている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観及び溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔重金属、強熱残分、残留溶媒（
）〕、類縁物質、光学異性体、含量（定量法）が設定されている。合成法A及びBにより製造した原薬の規格実測値間に差違はみられず、実測値を基に、安定性試験結果も考慮して同一の規格及び試験方法を設定したとしている。なお、合成法Bでは、使用する有機溶媒の違いにより、合成法Aの残留溶媒（
）以外の溶媒（
）が含まれるが、これら残存量はICHガイドラインに示される許容基準内であり、実測値を基に規格値を設定したとしている。

標準品について、確認試験（赤外吸収スペクトル）、類縁物質、水分、強熱残分及び残留溶媒が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験及び含量（定量法）が設定されている。溶出試験は、
において開始
時間後の溶出率について規格が設定されている。

製剤設計について、本薬はカプセル中に
で
した顆粒（以下、
顆粒）を含む。
顆粒は
装置内で
に
することにより製造され、
の
（それぞれ
、
及び
）からなる。2mg及び4mgカプセルとも
の
顆粒を使用し、表示量に応じた適量の
顆粒をカプセル充填することにより、必要とする表示量の製剤が得られる。

臨床試験で用いられた製剤は以下の通りである。

本邦では、申請製剤（PRカプセル）を用いて、日本人、韓国人及び欧米人を対象とした第Ⅰ相臨床試験、日本人及び韓国人を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ブリッジング試験）、IR錠を用いて第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験が実施された。海外では、IR錠、PRカプセル、経口水溶液及び注射用製剤を用いて第Ⅰ相臨床試験が実施され、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験ではIR錠及びPRカプセルが用いられた。また、特別な集団を対象とした臨床試験及び薬物相互作用試験では、PRカプセルを用いて実施した制酸剤併用による検討以外は全てIR錠が用いられた。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、主に以下の点を中心に検討を行った。

審査センターは、原薬の合成方法には2種類あるが、今後の実生産における製造方法について確認した。

申請者は、本邦では、当初、主に
で使用されている合成法Aの原薬を用いて製造した製剤を使用する予定であったが、供給面を考慮し主に
で使用されている合成法Bの

原薬を用いて製造した製剤についても使用することとした。その後、合成法Bの原薬を主に製剤の製造に使用することになったため、今後は合成法Bの原薬を用いて製造した製剤を使用する頻度が高いと考えている。

審査センターは、分析法バリデーションにおける室内再現精度の評価において、同じ変動要因の組み合わせが存在する点を指摘したところ、組み合わせを改めた試験成績が提出された。また、強熱残分の規格について、実測値を小数点以下二桁まで検討し、規格値を「 \blacksquare %以下」から「 \blacksquare %以下」に改めるとの説明について、その根拠となった実測値の再計算結果について確認した。

さらに、審査センターは、標準品について、精製法を規定するとともに確認試験では構造の確認ができる機器分析法を設定するよう検討を求めた。

申請者は、標準品の精製法を規定し、赤外吸収スペクトルによる試験に加えて核磁気共鳴スペクトル法による確認試験を設定すると回答した。

審査センターはこれら提出された結果を妥当と考え、了承した。

以上の結果より、審査センターは本薬及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断している。

ハ. 安定性に関する資料

原薬の安定性試験として、性状(外観)、類縁物質、乾燥減量及び定量を測定項目として、合成法Aの原薬について、苛酷試験[温度： \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare ℃、ポリエチレン袋、6カ月(\blacksquare ℃のみ12カ月)、光：25℃、 \blacksquare %RH、白色蛍光灯、積算120万Lux・h]、合成法Bの原薬について、苛酷試験(温度・湿度： \blacksquare 及び \blacksquare ℃、 \blacksquare 及び \blacksquare %RH、ポリエチレン袋、14日、光：25℃、 \blacksquare 中、白色蛍光灯、積算120万Lux・h)、合成法A及びBについて、加速試験(40℃、75%RH、ポリエチレン袋、6カ月)及び長期保存試験[25℃、60%RH、ポリエチレン袋、36カ月(合成法A)及び24カ月(合成法B)、長期保存試験は継続中]が実施されている。苛酷試験から、本薬は固体状態では安定であり、溶液状態では \blacksquare あるいは \blacksquare により分解するものと考えられた。加速試験において6カ月保存したとき、合成法A及びBの原薬の含量は、それぞれ測定開始時点 \blacksquare ～ \blacksquare %及び \blacksquare ～ \blacksquare %から、6カ月時点で \blacksquare ～ \blacksquare %及び \blacksquare ～ \blacksquare %であり、その他の測定項目にも変化は認められなかった。長期保存試験において、合成法A及びBの原薬の含量は、それぞれ測定開始時点 \blacksquare ～ \blacksquare %及び \blacksquare ～ \blacksquare %、36カ月時点で \blacksquare ～ \blacksquare %及び24カ月時点で \blacksquare ～ \blacksquare %であり、その他の測定項目にも変化は認められなかった。

以上の結果より、合成法Aの原薬及び合成法Bの原薬を比較するとき、安定性の差は認められなかったとしている。

製剤の安定性試験としては、性状(外観)、類縁物質、溶出試験及び定量を試験項目として、苛酷試験[温度：2mgカプセルは \blacksquare 、4mgカプセルは \blacksquare 、 \blacksquare 、いずれも成り行き湿度、包装なし、光：白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯、積算130万Lux・h、紫外光204Hh/m²照射、一次包装/二次包装形態①暗所/暗所、②包装なし/包装なし、③ \blacksquare PEボトル/包装なし、④PTP包装(PVDCアルミ)/包装なし、⑤PTP包装(PVCアルミ)/紙箱、⑥PTP包装(PVDCアルミ)/紙箱]、加速試験[40℃、75%RH、PTP包装(PVC/アルミ及びPVC・PVDC/アルミ)及び \blacksquare PEボトル、6カ月]、長期保存試験[25℃、60%RH、PTP包装(PVC/アルミ及びPVC・PVDC/アルミ)及び \blacksquare PEボトル、36カ月]、中間的試験[30℃、60%RH、PTP包装、24カ月]が実施されている。苛酷試験の光に対する影響について、無包装及びPTP包装では、遮光試料と比較して \blacksquare ～ \blacksquare %及び \blacksquare ～ \blacksquare %の

総類縁物質の増加が認められた。一次包装がPTP包装、二次包装が紙箱である試料では、遮光した試料と比較して総類縁物質は〇～〇%程度増加し、PEボトルでは、類縁物質及び含量について光による影響は特に認められなかった。以上より、PTP包装（一次包装）と紙箱（二次包装）並びにPEボトル（一次包装）により、製品は光から十分に保護されると考えられた。温度に対する影響について、〇～〇℃及び〇～〇℃の温度変化に対して無包装の状態では安定であると考えられた。加速試験において、40℃、75%RH、6カ月保存したとき、一部のロットでは性状（外観）に変化が認められ、溶出試験では経時的な溶出率の増加が認められ、一部のカプセルでは〇により〇が〇による溶出率の〇がみられた。測定開始時及び6カ月保存時点において、含量は、2mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%、4mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%、総類縁物質は、2mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%、4mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%であった。中間試験では、測定開始時及び12カ月保存時点において、含量は、2mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%、4mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%、総類縁物質は、2mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%、4mgカプセルで〇～〇%及び〇～〇%であり、12カ月の保存で一部の類縁物質及び溶出率の増加が認められた。長期保存試験では、外観に変化はなく、含量はいずれの包装形態についても経時的に低下が認められ、測定開始時、24カ月及び36カ月保存時点において、2mgカプセルで〇～〇%、〇～〇%及び〇～〇%、4mgカプセルで〇～〇%、〇～〇%及び〇～〇%であった。総類縁物質は、2mgカプセルで〇～〇%、〇～〇%及び〇～〇%、4mgカプセルで〇～〇%、〇～〇%及び〇～〇%であり、一部の類縁物質及び溶出試験では経時的な変化が認められた。

以上より、製剤の貯法は遮光、有効期間は室温で保存するとき2年であるとしている。

審査センターは、提出された試験成績からみて、原薬及び製剤の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断している。

二. 毒性に関する資料

毒性の資料としては、単回投与毒性4試験、反復投与毒性5試験、生殖発生毒性4試験、遺伝毒性5試験、がん原性2試験、抗原性1試験、分解物の毒性3試験の合計24試験の資料が提出されている。

単回投与毒性試験の経口投与における概略の致死量は、マウスで300mg/kg、ラットで375mg/kg超、イヌで40mg/kg超であった。

反復投与毒性試験での無毒性量は、マウスで10mg/kg/日、イヌで0.5mg/kg/日であった。マウスでは、30mg/kg/日以上で死亡がみられたが、死亡日前に一般状態の悪化などは認められず、薬理作用の過剰な発現による急性死と考えられた。イヌでは死亡例はなく、主に口渴、散瞳及び眼の乾燥など抗ムスカリン作用が認められた。

生殖発生毒性試験は、マウスを用いた妊娠前、妊娠中、周産期及び授乳期試験において、親動物の生殖能における無毒性量は、雄で30mg/kg/日、雌で20mg/kg/日、F1動物の子宮内及び生後発育に対する無毒性量は10mg/kg/日であった。マウスを用いた胚・胎児毒性試験では、妊娠動物での無毒性量は40mg/kg/日であったが、30～40mg/kg/日以上で吸収胚の増加や胎児体重の低下が認められ、異常胎児の発生率が増加した。ウサギを用いた胚・胎児毒性試験では、催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験、がん原性試験及び抗原性試験ではいずれも陰性であった。

分解物の毒性試験として、2種の分解物（〇及び〇）について、マウ

スを用いた13週間経口反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。その結果、分解物がトルテロジン単独に比べて毒性が強い、あるいは新たな毒性が発現する等の相違は認められず、分解物が毒性学的に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

審査センターは、毒性試験全般について、多くの試験で毒性所見が認められておらず、また死亡等重篤な所見が認められた試験においても申請者は所見を薬理作用の過剰発現として毒性と捉えていないことから、毒性試験全般において最高投与量で何ら毒性所見が得られていないなど用量設定に問題がある、との指摘を申請者に対して行った。

それに対し、申請者は、本薬の薬理作用が発現するためこれ以上用量を上げることは本薬の溶解度等の技術的な観点から困難である等の回答を提出した。

審査センターは技術的に困難であるものは致し方ないかもしれないが、そうでない場合は、もっと用量を上げて、十分な観察を行い、観察された所見について、十分な考察を行い、臨床適応にあたっての安全性上の問題を明確にすべきであると考えている。この点についても専門協議において専門家の意見を聞きたいと考えている。

また、審査センターは、本薬が膀胱に選択的に作用する理由に関する考察が安全性・有効性の両面から見て不十分であり、各ムスカリン受容体サブタイプと各生理機能、さらに膀胱以外にも分布するムスカリン受容体も含めて総合的に考察し、本薬の膀胱選択性に関する考察を深化させることを求めた。

それに対し、申請者は、ムスカリン受容体サブタイプにはM1～M5の5種類があり、本薬はその全てに対して阻害作用を有する。膀胱の収縮に関与するのはM2とM3である。しかしながら各サブタイプは多くの臓器にも分布するため、本薬の阻害作用は多くの生理機能に影響する可能性があるが、臨床上問題となることは考えにくいと回答した。

審査センターは、本薬の阻害作用については不明な点が多く、申請者が臨床上問題とならないとしている根拠が使用上の経験に基づいたものであることから、臨床適応にあたっては特に用量に関して十分な検討が必要であると考えている。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける試験

膀胱収縮に対する作用はヒト及び動物の摘出膀胱平滑筋を用い、膀胱と唾液腺に対する作用の選択性はネコを用いて検討された。

麻酔ネコの動脈内へのカルバコール及びアセチルコリン投与による膀胱収縮を、本薬の静脈内投与は用量依存的に抑制した (ID_{50} 値: 0.032 及び 0.027mg/kg)。モルモット及びラットの摘出膀胱平滑筋標本のカルバコールによる収縮を、本薬は濃度依存的に抑制した (IC_{50} 値: 14 及び 11.1nM)。悪性腫瘍患者の摘出膀胱平滑筋 (以下ヒト摘出膀胱平滑筋標本) の電気刺激による収縮を、本薬は濃度依存的に抑制し、この作用はオキシブチニン及びプロピペリンと比較して 1/10 の濃度でみられた (刺激頻度 60Hz 時の本薬の IC_{50} 値: 0.1 μ M)。また、麻酔ネコの舌索副交感神経終末の電気刺激 (6V, 5Hz, 2msec) で誘発した唾液分泌及びアセチルコリン誘発膀胱収縮を、本薬の静脈内投与は用量依存的に抑制し、膀胱収縮抑制作用は唾液分泌抑制作用と比較して低用量でみられた (ID_{50} 値: 0.048 及び 0.122mg/kg)。オキシブチニンでは、膀胱及び唾液の ID_{50} 値は 0.079 及び 0.041mg/kg であった。プロピペリンのモルモット摘出膀胱平滑筋カルバコール誘発収縮抑制作用は本薬の 1/38 であり (IC_{50} 値: 530nM)、ムスカリン受容体に対する親和性は本薬の 1/80 以下であ

った（モルモット膀胱、耳下腺、心臓及び大脳皮質に対するプロピペリンの K_i 値：860、390、380 及び 100nM）。ヒト摘出膀胱平滑筋の電気刺激誘発収縮をいずれの薬物も抑制したが、アトロピン（1 μ M）存在下で電気刺激により誘発した収縮を、本薬は抑制しなかったのに対しオキシブチニン及びプロピペリンは抑制した。

(2) 作用機序

本薬の膀胱収縮抑制の作用機序はヒトを含む動物種の摘出膀胱平滑筋の収縮を指標として解析された。また、各種動物の摘出組織標本及び培養細胞を用いた受容体結合実験によりムスカリン受容体に対する親和性、サブタイプ選択性、その他の受容体に対する影響が検討された。

1) ムスカリン受容体に対する作用

モルモット、ラット及びヒト摘出膀胱平滑筋標本において、本薬によりカルバコール誘発収縮の濃度-反応曲線は最大収縮に影響を与えずに右に平行移動した（ pA_2 値はそれぞれ 8.6、8.7 及び 8.4、シルドプロットの傾き：1 前後）。また、 K_B 値は 3.0、2.0 及び 4.0nM を示した。ヒト膀胱平滑筋標本ではアトロピン（1 μ M）存在下で電気刺激により誘発した収縮を本薬は抑制しなかった。

2) ムスカリン受容体に対する親和性

モルモット膀胱、耳下腺、心臓及び大脳皮質及びヒト膀胱ムスカリン受容体に対する本薬の K_i 値は 2.7、4.8、1.6、0.75 及び 3.3nM、オキシブチニンのモルモット及びヒト膀胱に対する K_i 値は 4.0 及び 4.5nM であった。ヒトのムスカリン受容体サブタイプ M1～M5 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞のホモジネートにおいて、本薬は受容体サブタイプに対して同程度の親和性を示した（M1～M5 の K_i 値：3.0、3.8、3.4、5.0 及び 3.4nM）。オキシブチニンは M3 受容体に対してより親和性が高く（同：2.4、6.7、0.67、2.0 及び 11nM）。プロピペリンは全体的に親和性が低かったものの、M3 受容体に対する親和性はその中では高かった（同：134、335、75、156 及び 165nM）。

3) その他の受容体に対する親和性

ラット摘出門脈のノルアドレナリン誘発収縮とモルモット摘出回腸のヒスタミン及び塩化カリウム誘発収縮を本薬は濃度依存的に抑制したが、モルモット膀胱におけるカルバコール誘発収縮に対する作用と比較して弱いものであった。また、各種受容体及びチャンネルを発現した培養細胞において、本薬 1 μ M は、 H_1 及び σ_1 受容体を 50% 以上抑制したが、親和性はムスカリン受容体と比較して低かった（ K_i 値：170 及び 350nM）。

(3) 代謝物の薬理作用

本薬の主代謝物である DD01 は親化合物と同一の実験系でその薬理作用を、その他の代謝物についてはムスカリン受容体拮抗作用を検討し、母化合物と比較した（代謝物の種類等についてはへ項参照）。

1) DD01 の薬理作用

麻酔ネコにおいて、DD01 の静脈内投与はアセチルコリン動脈内投与による膀胱収縮を用量依存的に抑制した（ ID_{50} 値：0.005mg/kg）。モルモット及びラットの摘出膀胱平滑筋のカルバコール誘発収縮、ヒト膀胱平滑筋標本の電気刺激誘発膀胱平滑筋収縮に対して DD01 は本薬と同様の結果を示した。麻酔ネコのアセチルコリン誘発唾液分泌及び膀胱収縮抑制作用に対して DD01 は本薬と同様な傾向を示したが、その効果は約 1/6 の濃度でみられ（膀胱収縮及び唾液分泌に対する DD01 の ID_{50} 値：0.007 及び 0.02mg/kg）、蛋白非結

合率の違いによると考察された。

2) ムスカリン受容体に対する DD01 の作用

モルモット、ラット及びヒト膀胱平滑筋標本について、DD01 はカルバコール誘発収縮の濃度-反応曲線を最大収縮に影響を与えることなく右に平行移動させた (K_B 値: 0.84、1.0 及び 3.1mM)。ヒト摘出膀胱平滑筋標本において、DD01 はカルバコール誘発収縮の濃度-反応曲線を最大収縮に影響を与えることなく右に平行移動した (pA_2 値: 9.04、シルドプロットの傾き: 0.97)。ヒト膀胱平滑筋標本ではアトロピン 1 μ M 存在下で電気刺激により誘発した収縮を本薬と同様に抑制しなかった。

3) ムスカリン受容体に対する DD01 の親和性

モルモット及びヒト膀胱ムスカリン受容体、また、モルモット耳下腺、心臓及び大脳皮質のムスカリン受容体に対する K_i 値は本薬とほぼ同様であった (それぞれ 2.9、4.5、5.2、1.1、0.60nM)。ムスカリン受容体サブタイプ (M1~M5) に対する親和性は 2.0~2.9nM であり、本薬と同様に特定のサブタイプに対する選択性を示さなかった。

4) その他の受容体に対する DD01 の作用

ラット摘出門脈のノルアドレナリン誘発収縮とモルモット摘出回腸のヒスタミン及び塩化カリウム誘発収縮を DD01 は濃度依存的に抑制したが (IC_{50} 値: 100,000、6,100 及び 39,000nM)、これらの IC_{50} 値は本薬と比較して 6 倍以上大きかった。また、本薬で試験したものと同種の受容体及びチャネルにおいて、DD01 により 50% 以上の抑制率が得られたものはみられなかった (H_1 受容体: 31%、 σ_1 受容体: 8%)。

5) その他の代謝物の膀胱収縮に対する作用

モルモット摘出膀胱平滑筋標本において、最も K_B 値が小さかった (R) *N*-脱アルキルトルテロジンの抗ムスカリン活性は本薬と比較して弱かった。

(4) 一般薬理試験

1) 一般症状及び中枢神経系に及ぼす本薬の影響

本薬 15 及び 150mg/kg を経口投与したとき、散瞳、自発運動増加、啼鳴及び接触反応過敏が認められ、150mg/kg では痛覚反応の亢進が認められたが、麻酔増強作用、痙攣増強及び拮抗作用並びに鎮痛作用を認めず、体温に対してもほとんど影響しなかった。

2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす本薬の影響

モルモット摘出回腸のアセチルコリン及びセロトニン誘発収縮を本薬は 100 及び 10nM で抑制した。また、塩化バリウム誘発収縮に対しても 1 μ M 以上で抑制作用を示した。

3) 神経筋結合部に及ぼす本薬の影響

ラット横隔膜神経筋標本の電気刺激による収縮を本薬は 0.1mM 以上で抑制した。

4) 循環器系に及ぼす本薬の影響

麻酔イヌに静脈内急速投与したとき、心拍数は低用量 (0.1 及び 0.3mg/kg) では増加し、高用量 (1.0 及び 3.0mg/kg) では減少したが、持続投与時には 1.6 mg/kg まで心拍数への影響はみられなかった。麻酔ネコに静脈内投与 (0.3mg/kg) あるいはマウスに経口投与 (20mg/kg) 時に徐脈作用が認められた。一方、無麻酔、無拘束イヌに反復経口投与した時、1.0mg/kg で心拍数が増加し、4.5mg/kg 投与後 1 日目で心拍出量が増加したが、9 日目では無影響であった。本薬を麻酔イヌに静脈内急速投与した時、3.0mg/kg では血圧を 15~20mmHg 低下したが、持続投与では血圧に対して無影響であった。一方、無麻酔、無拘束イヌに本薬を反復経口投与した時、1.0mg/kg では収縮期血圧に対して無影響であったが、拡張期血圧を最大 40% 上昇させた。麻酔ネコに静脈内投与した時、本薬 1.0mg/kg は腸管

膜動脈血流量を増加した。本薬はモルモット摘出右心房の自発収縮及び摘出乳頭筋の電気刺激誘発収縮を抑制したが、その IC₅₀ 値より、これらはカルシウム拮抗作用によるものと考えられた。

5) 呼吸器系に及ぼす本薬の影響

麻酔イヌの静脈内に本薬 3.0mg/kg を静脈内急速投与した時、一回換気量は減少し、呼吸数は増加したが、1.6mg/kg を持続投与した時には無影響であった。また、麻酔ネコでは静脈内持続投与で 0.1mg/kg まで呼吸に対して無影響であり、0.3mg/kg で一回換気量の軽微な減少を示し、1.0mg/kg で強い減少を示した。

6) 消化器系に及ぼす本薬の影響

マウス (4 週齢) に本薬 15mg/kg 以上を経口投与した時、胃腸管輸送能を抑制した。若齢 (6 週齢) 及び高齢 (1 年齢) の雌雄マウスで共に本薬 45mg/kg は胃腸管輸送能を抑制し、この作用は雄で大きい傾向を示した。若齢の雌では 15mg/kg で低下が観察され、高齢の雌では 5mg/kg でも弱い抑制が認められた。

7) 水及び電解質に及ぼす本薬の影響

マウスに本薬 1.5~150mg/kg を経口投与した時、15~50mg/kg で尿量増加、150mg/kg では残尿のみ観察された。尿量に関しては用量依存性がみられなかった。

(5) 代謝物 DD01 の一般薬理作用

マウスへの DD01 の経口投与 (15mg/kg) により、散瞳、自発運動亢進、接触反応過敏、啼鳴を認め、150mg/kg で痛覚反応の亢進を観察した。DD01 (10nM) はモルモット摘出回腸標本のアセチルコリン及びセロトニン誘発収縮を抑制した。また、DD01 は 100nM で塩化バリウム誘発収縮を、10 μ M でヒスタミン誘発収縮を抑制した。ラット横隔膜神経筋標本において、横隔膜収縮を抑制するには 1mM を要した。麻酔イヌに DD01 を静脈内持続投与 (4.5mg/kg) した時、血圧、心拍数及び呼吸に影響は認められなかった。DD01 は高濃度ではモルモット摘出右心房標本の自発収縮及び摘出乳頭筋標本の電気刺激収縮を抑制した。マウスへの DD01 の経口投与では、15mg/kg 以上で残尿が発生し、150mg/kg で胃腸管輸送能を低下した。

(6) 心室筋再分極過程に及ぼす本薬の影響

1) 心筋活動電位に及ぼす本薬の影響

ビーグル犬摘出プルキンエ線維への 0.5、1、2Hz 刺激下において、本薬 30 及び 100nM は濃度依存的に APD₉₀ (活動電位が 90% 再分極するまでの時間) を延長した。この作用は低頻度刺激でその延長作用が最も強く、本薬の作用は刺激頻度の上昇に逆比例した。本薬による早期後脱分極は観察されなかった。これらの作用は陽性対照薬 (シサプリド 300nM) と同程度であった。本薬の代謝物 DD01 の活動電位に対する最小影響量 (100nM) は CYP2D6 の EM (extensive metabolizer) の血清中濃度 (2.8nM) と比較して 36 倍高かった。また、*N*-脱アルキルトルテロジンの最小影響量 (30nM) は PR カプセル 4mg 投与時の CYP2D6 の PM (poor metabolizer) における血清中濃度 (2.1nM) と比較して 14 倍高かった。

2) 心筋再分極過程を担うカリウム電流 (IKr) に及ぼす本薬の影響

human ether-a-go-go related gene (hERG) チャネルを発現させた HEK293 細胞において、本薬は濃度依存的に IKr を抑制した (IC₅₀ 値: 3.9nM)。この作用は陽性対照薬 (シサプリド 1 μ M) と比較して同程度であった。また、電気刺激 (3Hz) により本薬の IKr 抑制作用は刺激時間に依存して約 20% 増加した。また、DD01 及び *N*-脱アルキルトルテロジンも IKr

を抑制した (IC₅₀ 値: 62.7 及び 13.2nM)。DD01 による抑制作用は電気刺激下 (3Hz) で刺激時間に依存して 43% 増加したが、*N*-脱アルキルトルテロジンによる抑制作用は頻度依存性を示さなかった。

3) L 型 Ca²⁺ チャンネルに及ぼす本薬の影響

モルモット単離心筋細胞の Ca²⁺ チャンネル電流を本薬は濃度依存的に抑制した (IC₅₀ 値: 14.6μM)。本薬 10μM は刺激頻度 0.3 及び 3Hz で頻度依存性の抑制作用を示した。また、より生理的な条件下で実験を行った場合、本薬は 100nM でも刺激頻度 1 及び 3Hz で頻度依存性の抑制作用を示した。

4) 心電図 QT 間隔に及ぼす本薬の影響

本薬の静脈内持続投与 (0.029~2.9mg/kg/hr) により、用量及び注入時間に依存した QTca 間隔 (補正された QT 間隔) 延長が認められた。これらの QTca 間隔が延長した 0.29mg/kg/hr で投与開始後 10 分目における本薬の血清中非結合形濃度は 1.3μg/mL (4nM) であった。DD01 の 1.4mg/kg/hr 以上で用量及び注入時間に依存した QTca 間隔の延長を認めた。QTca 間隔が延長し始めた 1.4mg/kg/hr で投与開始後 10 分目における DD01 の血清中非結合形濃度は 47μg/L (138nM) であった。

無麻酔イヌに本薬 0.2~4.5mg/kg/day を反復経口投与しテレメトリーを用い投与後第 1 日及び第 9 日目の QTca 間隔を測定した。4.5mg/kg/day 投与により第 1 日目の QTca 間隔は延長し、この延長は投与後 4 時間目まで持続した。1mg/kg/day 投与では投与後 4 時間目で QTca 間隔を延長したが、0.2mg/kg/day 投与では無影響であった。4.5mg/kg/day 投与による QTca 間隔延長作用は投与第 9 日目にも認められた。1mg/kg/day 投与の血清中非結合形薬物濃度は、本薬が 2.2μg/L (6.8nM)、DD01 が 8.0μg/L (23nM) であった。

イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験で得られた心電図データから、4.5mg/kg/day 投与は投与後第 1 日目の QTca 間隔に影響しないが、投与後第 5、14、26 週目では、各測定日の投与後 5 時間目まで持続する QTca 間隔の延長を観察した。このときの血清中非結合形未変化体及び DD01 濃度は 11μg/L (34nM) 及び 35μg/L (102nM) であった。

イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験で得られた心電図データから、1.5 及び 4.5mg/kg/day 投与は投与第 1 日目の QTca 間隔に影響しないが、投与後第 1、5、26、39 及び 52 週目でも少なくとも投与後 6 時間続く QTca 間隔の延長を認めた。この結果は Bazett の方法で補正した QT 間隔 (QTcb 間隔) においても QTca 間隔と同様にみられた。なお、本薬が QTca 間隔に影響した最低用量投与時 (1.5mg/kg/day) の平均血清中非結合形未変化体及び DD01 濃度はそれぞれ 3.4μg/L (10nM) 及び 13μg/L (38nM) であった。

2. 審査センターにおける審査の概要

審査センターは、本薬のムスカリン受容体を介する作用のうち、重篤な副作用の発現の可能性のあるものに関し、添付文書等による注意喚起の必要性について回答を求めた。

(1) 循環器系に及ぼす影響

申請者は、血圧への影響について、海外の臨床試験では高血圧を合併症とする患者が登録されたが、投与中及び投与後に高血圧の悪化あるいは心・血管系の有害事象が報告されなかったこと、アトロピン及び同種同効薬の添付文書では高血圧患者については特に使用上の注意に記載はなく、本薬について高血圧患者に対し使用上の注意の項で注意喚起する必要はないと判断した。不整脈等の心機能異常のある患者について、非臨床試験結果より心室再分極過程に影響を及ぼす可能性が示唆されているが、海外臨床試験成績において、

本薬による QT 間隔の延長を示唆する結果は認められなかった。日本人においても、心電図所見に安全性を疑わせる結果は認められなかった。また、海外の市販後の自発報告及び臨床試験において、本薬に関連した臨床上問題となる QT 間隔延長に関連する有害事象は認められていない。さらに、URO-025 試験の PR カプセル 4mg/日群では、合併症として不整脈及び心機能の異常を認めた患者計 13 例（5%）が含まれていたが、本薬投与期間を含め投与終了後まで不整脈及び心機能異常に関する有害事象は認められなかった。

以上より、不整脈及び心機能異常のある患者に対して、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。また、高温環境にある患者について、抗コリン作用を有する薬剤により発汗抑制が起こり、体温調節が困難になる可能性が考えられるが、本薬について発汗抑制及び皮膚乾燥の副作用が認められていないことから、注意喚起の必要はないと考える。

審査センターは、高血圧患者及び高温環境にある患者については、臨床的な観点からも専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える。不整脈等の心機能異常のある患者では、本薬により投与期間を含め終了後まで不整脈及び心機能異常に関する有害事象は認められなかったとしているが、非臨床試験で QT 間隔の延長の観察及び臨床試験において QTc 間隔を延長した症例があることから、本薬により重篤な不整脈を来し得る QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は否定できないので、使用にあたっては注意が必要と考える。（ト項参照）

(2) 泌尿器系に及ぼす影響

マウスを用いた一般薬理試験で、本薬 15mg/kg 以上の経口投与で残尿が認められ、これに関連する可能性があると思われる副作用として排尿困難が 0.2%～1.6%、排尿障害が 0.1%～2.7% 発現し、TOCR-007B 試験では尿閉が 3 例（0.3%）に認められ、尿閉の 2 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。TOCR-007B 試験における尿閉 1 例で投与後 342 日目に本薬の投与を中止し、カテーテルによる排尿を行ったが、それ以外は中止することなく回復した。これらの点に関しては添付文書において注意喚起を行っている。

審査センターは、本薬による泌尿器系の副作用発現の可能性は否定できないことから、添付文書で十分に注意喚起することとした回答について了承するが、長期投与時の影響については本邦における検討症例が少ないことも踏まえて、十分な対応が必要であると考え（ト項参照）。

(3) 本薬の認知機能に及ぼす影響について

審査センターは、本薬の長期投与により認知機能障害を示した症例報告がなされていることを踏まえ（NEJM、349;23、2274-2275）、認知機能に及ぼす本薬の影響について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。血液脳関門を容易に通過する抗ムスカリン薬について、認知機能への影響が観察されたとの報告がある。オキシブチニン 10mg の単回投与により認知機能に対して急性の影響が認められている。本薬は三級アミンであるが、オキシブチニンに比べ脂溶性が比較的低く（トルテロジン、オキシブチニンの LogD：1.83、>3.3）。DD01 は親化合物と比較してその脂溶性は低く（DD01 の LogD：0.74）、本薬及び DD01 はオキシブチニンより血液脳関門を通過しにくいと考える。さらに、DD01 のヒトにおける蛋白非結合率は 36% であり、トルテロジンの 3.7% と比較して約 10 倍高値であるが、脂溶性が低いことを考慮すると DD01 も中枢移行性は低いものと考え。また、マウスに本薬標識体の経口投与時の組織分布を検討したところ、投与後 30 分で最も放射活性が低かった

のは脳の0.05 μ geq./gであり、血漿中濃度0.68 μ geq./gと比較して1/14であった。同じくマウスを用いて本薬経口投与時の一般症状に対する影響をIrwin法により検討したところ、認められた影響は抗ムスカリン薬として予想される範囲であり、影響が認められた最小用量における血清中非結合形薬物濃度は、本薬及びDD01がそれぞれ40nM以上及び126nM以上であり、EMにPRカプセル4mgを6日間投与した時の本薬(0.4nM)及びDD01(2.8nM)の血清中非結合形濃度と比較して、それぞれ100及び45倍以上であった。

審査センターは、本薬による認知機能障害を示唆する臨床例が報告されていること、また、オキシブチン及びプロピペリンを初めとする抗コリン薬では中枢作用の検討を目的とした*in vivo*動物試験が行なわれているが、本薬について、現時点では認知機能に及ぼす影響を否定する情報は非臨床においても十分には得られていないことから、本回答では、本薬の安全性に関する情報提供は充分ではないと考える。(ト項参照)。

(4) 本薬の同種同効薬との違いについて

審査センターは、非臨床試験成績から対照薬オキシブチニンに比べ本薬が優れているとしている事象が臨床試験においても観察されているか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床試験の有害事象において、本薬とオキシブチニンとの顕著な違いは、口内乾燥及び高度な口内乾燥の発現頻度が低かった点である。また、関連していると思われる非臨床試験成績は見出されていないが、臨床において、排尿障害、排尿困難及び尿閉等の泌尿器系有害事象についても本薬の発現頻度の方が低く、より軽度であった。

審査センターは、本回答については、臨床試験で用いた用量も勘案して慎重に考慮すべきと考える(ト項参照)。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び2種の¹⁴C標識体を用いた。マウス、イヌ及びヒトの血漿又は血清薬物濃度(本薬、主代謝物DD01、N-脱アルキルトルテロジン、N-脱アルキルDD01、トルテロジン酸、N-脱アルキルトルテロジン酸)はガスクロマトグラフィー質量分析法及び液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定した。

1. 提出された資料の概要

(1) 非臨床薬物動態試験成績

1) 吸収

単回投与時の薬物動態は、マウスへの標識体4、12、40mg/kgの経口又は1mg/kgの静脈内投与、イヌへの標識体0.1及び1.5mg/kgの経口投与又は1mg/kgの静脈内投与により検討された。本薬の絶対バイオアベイラビリティ(BA)はマウスへの4mg投与時で雌雄それぞれにおいて9%及び19%、イヌでは1.5mg/kg投与時で雌雄ともに約60%であった。未変化体及びDD01のAUCは、高用量では投与量の増加に比例した以上の上昇を示し、代謝の飽和が示唆された。本薬を反復投与時(マウス:4~40mg/kg、13週、イヌ:0.5~4.5mg/kg、26週)の未変化体及びDD01の血清中濃度は投与期間による顕著な増加は認められないとされた。

2) 分布

雌雄マウスに標識体4及び12mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は、両投与量群において同様な分布様式を示し、胆嚢、膀胱、肝及び腎臓に比較的高い濃度で分布した。投与24時間後の摘出臓器に残存していた放射能は投与量の1.4~2.2%であった。標識体2mg/kg

の反復投与における7日目の組織内放射能濃度は、雌雄ともに単回投与と比較して高く、その消失は緩慢であった。妊娠マウスに標識体12及び40mg/kgを単回又は反復経口投与したとき、放射能は母体及び胎児中に分布した。

本薬の血清蛋白結合率はイヌ及びヒトで高く（平均の蛋白非結合率：2.1%及び3.7%）、マウス、ラット及びウサギでは低く（同：16～39%）ヒトにおける主な結合蛋白は α_1 酸性糖蛋白であった。DD01のヒト血清における蛋白結合率は低かった。ヒトにおいて、4mg反復投与時の本薬及びDD01の血清蛋白非結合率は2.5%及び36%、肝硬変患者で3.6及び36%であった。イヌに単回経口又は静脈内投与時の本薬の血球移行率は15～35%であった。

3) 代謝

本薬の代謝物としてフェニル基5位メチル基の水酸化代謝物（DD01）、N-脱アルキルトロテロジン、N-脱アルキルDD01、トロテロジン酸及びN-脱アルキルトロテロジン酸が認められ、血清及び尿中代謝物はマウス、イヌ及びヒトにおいて類似していた。一方、ラットの尿中には数種の極性代謝物が高濃度に存在した。マウスへの7日間反復投与時の尿及び糞中の代謝物組成比は単回投与時とほぼ同様であった。*in vitro*での検討より、本薬の代謝におけるフェニル基5位メチル基の酸化反応にはCYP2D6、N-脱アルキル化にはCYP3A4が関与すると考えられた。マウスへの1日1回13日間反復投与により、肝薬物代謝酵素活性の変動が認められたが、対照群と比較して軽微であり、その変動は4週間の休薬により回復した。

4) 排泄

雌雄マウスに標識体4及び12mg/kgを単回経口投与したとき、投与後120時間までに投与放射能の約34～41%が尿中に、約46～58%が糞中に回収され、12mg/kgを7日間反復経口投与時も尿中に約40%及び糞中に約50%と同様であった。雌雄イヌに標識体1.5mg/kgを単回経口投与したとき、投与後120時間までに投与放射能の約50～56%が尿中に、約32～35%が糞中に回収され、胆管瘻を施した雌雄イヌに1mg/kgで単回経口投与した後24時間までの胆汁中に投与放射能の約22%が回収された。授乳期のマウスに標識体4mg/kgを単回経口投与したとき、放射能の乳汁/母体血漿比は0.31以下であった。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、健康成人、高齢者、過活動膀胱患者、肝障害患者及び腎障害患者を対象に検討された。臨床薬物動態に関する試験成績の概略について、その記載順はト項に準じ、試験方法及び安全性はト項において記載した。

1) 日本人、韓国人及び欧米人におけるPRカプセル経口投与時の薬物動態（UR0-017、へ-46）

健康成人男女にPRカプセルを単回及び1日1回5日間反復経口投与したときの薬物動態について検討した。反復投与最終投与時の未変化体のC_{max}（平均±SD）は、日本人、欧米人及び韓国人において、2mg投与：1.12±2.20、2.53±3.34及び1.48±1.51 μ g/L、4mg投与：1.30±0.72、2.57±2.55及び2.83±2.06 μ g/L、6mg投与：2.87±1.58、2.03±1.80及び4.38±3.26 μ g/L、AUC₀₋₂₄は、2mg投与：13.0±28.6、40.3±65.8及び18.2±19.8 μ g/L、4mg投与：14.8±10.2、26.8±32.3及び33.2±26.3 μ g·h/L、6mg投与：26.7±10.6、19.5±16.9及び45.5±38.2 μ g·h/L、DD01については、C_{max}が2mg投与：0.76±0.35、1.28±1.08及び1.18±0.44 μ g/L、4mg投与：1.68±0.64、2.27±0.92及び2.12±0.82 μ g/L、6mg投与：3.34±1.31、3.19±1.33及び3.85±1.23 μ g/L、AUC₀₋₂₄は、2mg投与：8.77±3.45、13.7±8.98及び15.0±6.08 μ g/L、4mg投与：19.2±5.98、25.1±8.12及び27.4±8.54 μ g·h/L、6mg投与：34.8±5.98、33.0±11.2及び41.6±9.85 μ g·h/Lであった。欧米人の2mg投与群にPMが2名含まれ、この2名では他の被験者と比較して血清中未変化体濃度は高値を示し、

DD01は血清中に検出されなかった。未変化体とDD01の血清中非結合形濃度の和（非結合形活性体濃度）のCmax（平均）は、日本人、欧米人及び韓国人で、2mg投与：1.07、1.31及び1.61nM、4mg投与：2.07、2.70及び2.65nM、6mg投与：4.00、3.92及び5.15nM、AUC₀₋₂₄（同）は、2mg投与：12.5、15.2及び20.5nM・h、4mg投与：23.9、30.3及び33.9nM・h、6mg投与：42.8、40.1及び55.7nM・hであった。反復経口投与時の非結合形活性体のAUC₀₋₂₄の平均値において、欧米人に対する日本人の比の平均値は0.90（90%信頼区間：0.78～1.03）、韓国人に対する比は0.72（同：0.62～0.83）であった。

2) 日本人健康被験者におけるIR錠投与時の薬物動態（OATA-011、018、019、へ-23～25）

本薬1、2及び4mgを空腹時単回経口投与したとき、血清中未変化体及びDD01濃度のTmaxはいずれも1時間以内、消失半減期は約2及び3時間であった。未変化体のCmax及びAUCはばらつきが大きく用量と比例しなかった。本薬2mgの食後単回投与時のCmax、AUC及び尿中回収率（平均値）の空腹時投与に対する比は、未変化体で1.45、1.5及び1.64、DD01で0.88、1.22及び1.35であった。2mgを1日2回7日間反復投与時の最終回投与における未変化体及びDD01のTmaxはいずれも約1.6時間、消失半減期は2.7及び3.8時間であり、Cmax及びAUCには初回投与時の値と比較して有意な差は認められなかった。

3) PRカプセルとIR錠の薬物動態の比較（TOCR-010、006、へ-47、48）

PRカプセルを空腹時単回投与（8mg）したときの未変化体のCmax及びAUC（平均値）は2.7µg/L及び37.0µg・h/L、DD01については3.2µg/L及び49.1µg・h/Lであり、IR錠を空腹時単回投与（4mg）では、それぞれ未変化体5.4µg/L及び19.6µg・h/L、DD01については5.5µg/L及び27.2µg・h/Lであり、投与量で基準化したAUCの幾何平均値の比の90%信頼区間は、未変化体、DD01及び非結合形活性体のそれぞれについて製剤間の生物学的同等性の検証に用いられる許容域（0.8～1.25）に含まれた。また、PRカプセルの空腹時投与に対する食後投与時のAUCの幾何平均値の比の90%信頼区間は未変化体及びDD01において共に0.8～1.25の範囲内にあった。Cmaxにおいては、DD01及び非結合形活性体の下限値は0.8を下回るものの、幾何平均値の比は、未変化体、DD01及び非結合形活性体についてそれぞれ0.98、0.88及び0.91を示し、Cmaxにおける食事の影響は少ないと考えられた。

欧米人健康成人男女にPRカプセル又はIR錠を6日間反復経口投与したとき、無作為に抽出したEM4例及びPM4例（全例）の定常状態時の未変化体のAUC₀₋₂₄（平均値、以下同様）は40.5及び311µg・h/L、Cmaxは3.4及び18.6µg/L、Cminは0.7及び9.3µg/L、DD01はPMでは検出されず、EMではAUC₀₋₂₄33.4µg・h/L、Cmax2.7µg/L、Cmin0.6µg/L、非結合形活性体は、AUC：32.5及び23.3nM・h、Cmax：2.6及び1.4nM、Cmin：0.6及び0.7nMであり、EM及びPMをあわせた全17例の非結合形活性体の定常状態時Cmax及びCminは、PRカプセルではIR錠の75%及び135%であり、AUCは0.97（90%信頼区間0.90～1.04）であった。

4) PRカプセルの吸収に関する検討（TOCR-005、へ-49）

欧米人健康成人男女（EM）において、IR錠に対するPRカプセルのBA及び*in vivo*溶出速度について検討した。PRカプセルとして、最終製剤及び██████████溶出速度を遅く又は速くした製剤並びに保存後の製剤（40℃、湿度75%で1カ月）を使用した。全ての徐放性製剤においてIR錠に対し同等なBAを示し、また、消化管からの吸収は少なくとも24時間は持続するものと考えられた。

5) IR錠、経口水溶液、注射剤を用いた海外第I相試験（OATA-001B、004、022、024、TRN-007、023、126、へ-26～32）

PM（3例）では、EM（24例）と比較して、IR錠経口投与時の未変化体のCmax及びAUCは高値を示し、消失半減期は遅延し、DD01はほとんど検出されなかった（OATA-024）。水

は、腎障害患者で6.8 $\mu\text{g/L}$ 及び25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、健康成人で2.9 $\mu\text{g/L}$ 及び11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、DD01は、腎障害患者で4.2 $\mu\text{g/L}$ 及び38 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、健康成人で2.5 $\mu\text{g/L}$ 及び12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、PMの腎障害患者2例の未変化体のC_{max}は8.8及び20 $\mu\text{g/L}$ 、AUCは105及び556 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ であった。腎障害患者におけるその他の代謝物の暴露は、健康成人と比較して10～30倍高値を示した（OATA-040）。

黒人（EM21例、PM 1例）、白人（EM22例、PM2例）にIR錠4mgを反復経口投与したとき、未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₁₂（平均値）は、黒人のEMで4.3 $\mu\text{g/L}$ 及び15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、PMで33 $\mu\text{g/L}$ 及び219 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、白人のEMで3.6 $\mu\text{g/L}$ 及び14 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、PMで14 $\mu\text{g/L}$ 及び93 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、DD01については、黒人のEMで3.4 $\mu\text{g/L}$ 及び17 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、白人のEMで3.7 $\mu\text{g/L}$ 及び16 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ であり、PMでは検出されなかった（OATA-051）。

EMの健康成人男女への2mg空腹時単回経口投与時の未変化体及びDD01の薬物動態に男女間で大きな差はなかった（OATA-022、024、028）。

8) 薬物相互作用の検討

*in vitro*での検討；蛋白結合に関して、本薬（12ng/mL）は、ワルファリン、トルブタミド、ジルチアゼム及びファモチジン共存下で、また、ワルファリン及びインドメタシンは本薬の添加により蛋白結合率に影響がみられたが、いずれも臨床的には重大な結果をもたらす可能性は低いと考察された。本薬はCYP2D6の基質となる薬物の代謝を阻害したが、DD01はいずれの薬物に対しても顕著な阻害効果を示さなかった。

外国人健康成人男女、うつ病又は不安定症候群患者、チアジド系利尿薬の治療を受けている患者を対象にP450基質（デブリソキン、オメプラゾール、カフェイン）、ワルファリン、経口避妊薬、フルオキセチン、チアジド系利尿薬、ケトコナゾール、マーロックス及びオメプラゾールとの臨床薬物相互作用6試験が実施された。フルオキセチンの併用により本薬の代謝が阻害され、EMでは本薬のAUCは4.8倍増大、DD01ではC_{max}が約50%減少し、消失半減期は約2倍に増大、PMでは本薬のAUCが約1.2倍となった。PMにおいて、ケトコナゾールは本薬の代謝を有意に阻害し、単回投与時でAUCが2.5倍増加、経口CLは61%低下、反復投与時でAUC₀₋₁₂が2.2倍増加した。一方、本薬はCYP2D6、2C19及び3A4により代謝される薬物の薬物動態に影響を与えず、本薬併用によりワルファリンの薬理作用（プロトロンビン時間、第Ⅶ因子活性）及び薬物動態パラメータに影響を与えず、ワルファリンの単回投与は本薬の定常状態時薬物動態に影響を与えず、本薬の反復投与により経口避妊薬投与時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に変化は認められず、チアジド系利尿薬（ベンドロフルアチド、ヒドロクロロチアジド）併用時の本薬の薬物動態は健康被験者と同様であった。マーロックス及びオメプラゾールの併用により、PRカプセル投与時の本薬、DD01及び非結合形活性体のAUCの幾何平均値の比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲にあり、BAに影響は認められないとされた。

2. 審査センターにおける審査の概要

1) 非結合形活性体濃度について

本申請資料では、未変化体と活性代謝物DD01の血清中非結合形濃度の和を非結合形活性体濃度として評価している。審査センターは、本薬の有効性及び安全性の評価における非結合形活性体濃度の意義について、臨床試験での測定方法も含め説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。用量と非結合形活性体濃度との関係は、日本人、韓国人及び欧米人にPRカプセルを投与した試験（URO-017）において検討し、非結合形活性体濃度のC_{max}及びAUCは1回2～6mgの投与量範囲で用量に比例した。非結合形活性体濃度と臨床効果及び安全性の検討はTOCR-002試験において行い、PRカプセル2～8mg投与時の非