

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

2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	4
2.5.1 製品開発の根拠.....	4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	30
2.5.4 有効性の概括評価	45
2.5.5 安全性の概括評価	73
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	95
2.5.7 参考文献.....	111

薬物動態に関する略号および用語：

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AUC	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tz}	ゼロ時間から最終定量可能時点までの AUC
AUC _{0-t}	ゼロ時間から最終濃度測定時点までの AUC
AUC _{0-∞}	ゼロ時間から無限大時間までの AUC
AUC _τ	反復投与時の投与間隔における AUC
C _{max}	最高血漿（血清）中濃度
CYP	チトクロム P450
CL	全身クリアランス，投与量／静脈内投与時の AUC
CL _{cr}	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
EM	Extensive metabolizer：代謝酵素活性が正常なヒト（特に記載のない場合は CYP2D6 の EM）
5-HMT	トルテロジン 5-ヒドロキシメチル体（5-hydroxymethyl tolterodine）は、フェソテロジンの活性代謝物であり、本資料概要中では、5-HMT と表記する。なお、2.3 項では SPM 7605 と表記されている。
PM	Poor metabolizer:代謝酵素活性が欠損しているヒト（特に記載のない場合は CYP2D6 の PM）
SPM 5509	5-HMT のカルボキシ体
SPM 7789	5-HMT の N-脱イソプロピル体。SPM 7789 はラセミ体の略号であり、R 体の略号は SPM 7833 であるが、2.5 項および 2.7 項では統一して SPM 7789 と記載。
SPM 7790	5-HMT のカルボキシ N-脱イソプロピル体。SPM 7790 はラセミ体の略号であり、R 体の略号は SPM 6923 であるが、2.5 項および 2.7 項では統一して SPM 7789 と記載。
t _{1/2}	消失半減期，経口投与時は見かけの消失半減期
t _{max}	最高血漿（血清）中濃度到達時間

略号および用語の定義一覧：

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ANCOVA	Analysis of Covariance：共分散分析
BMI	Body Mass Index：肥満指数
CV	Coefficient of Variation：変動係数
FAS	Full analysis set：無作為化された被験者のうち、無作為化後、少なくとも1回治験薬の投与を受け、ベースラインおよび投与後の有効性の観測値を有する被験者から構成される最大の解析対象集団
ICS	International Continence Society：国際禁制学会
KHQ	King's Health Questionnaire：キング健康調査票
LOCF	Last Observation Carried Forward：Last observation carried forward 法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRHD	Maximum recommended human dose：ヒトにおける最大推奨用量
OAB	Overactive bladder（過活動膀胱）
OAB Dry	ベースライン時に切迫性尿失禁を認めなかった被験者
OAB Wet	ベースライン時に切迫性尿失禁を認めた被験者
OAB-q	Overactive Bladder Questionnaire
Pool S1	フェソテロジン錠を用いたすべてのプラセボ対照、第2/3相、外国試験の二重盲検期のデータで構成される主要安全性解析対象集団
Pool S2	長期投与時の安全性を検討するために、外国長期延長投与試験から構成される併合解析対象集団
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of life：生活の質
QT 間隔	Time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram：QT 間隔（心電図上でQRS群のQ波の開始からT波の終わりまでの時間）
QTc	QT interval, corrected for heart rate：心拍数を用いて補正した心電図QT間隔
QTcB	QT interval calculated using Bazett's correction factor：Bazettの補正式を用いたQTc
QTcF	QT interval calculated using Fridericia's correction factor：Fridericiaの補正式を用いたQTc
ULN	Upper Limit of Normal：基準範囲上限
フェソテロジン錠	フェソテロジンフマル酸塩徐放錠を指し、含量はフェソテロジンフマル酸塩としての含量を示す。

臨床検査項目：

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本邦における過活動膀胱治療の現状と問題点

2.5.1.1.1 過活動膀胱疾患の概念と疫学

過活動膀胱（Overactive bladder：以下、OAB）という診断名は、1990年代後半より米国で使われ始め、2002年の国際禁制学会（International Continence Society：以下、ICS）の用語基準でその定義は改訂された^{参考文献1)}。それによると OAB とは「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、その初期診断は自覚症状に基づいて行われるようになった。以来、本邦でも欧米と同一の診断基準により、OAB という診断名で統一が図られてきている。また、本邦では2005年8月に日本排尿機能学会から OAB 診療ガイドライン^{参考文献2)} が世界で初めて発行され、OAB の疾患概念、診療方法等が泌尿器科専門医のみならず一般臨床医にも広く浸透しつつある。

2002年に日本排尿機能学会によって行われた国内の疫学調査の結果^{参考文献3)}によると、40歳以上の日本人男女での OAB の有病率は12.4%であり、40歳以上の推定 OAB 患者数は810万人に及ぶことが明らかとなった。また、OAB の有病率は年齢の影響を強く受けており、40歳代では4.8%であったのに対し、50歳代、60歳代、70歳代と年齢が上がるにつれて増加し、80歳以上では36.8%であった。各年代別患者数では70歳代が230万人以上と最も多く、80歳代でも180万人以上と推定された。2005年にカナダ、ドイツ、イタリア、スウェーデン、英国で実施された下部尿路症状に関する大規模疫学調査の結果でも OAB の有病率は2002年に日本で実施された疫学調査と同様であり、有病率が年齢の影響を強く受けているという傾向が認められている^{参考文献4)}。

日本人の平均寿命は、2006年現在、男性79.00年、女性85.81年であるが、今後、男女ともに引き続き伸びて、2055年には男性83.67年、女性90.34年となると予想されている。高齢者（65歳以上）の人口に占める割合も増加の一途をたどり、2015年には全人口の25%を超え、ピーク時の2040年には35%を超える見込みである^{参考文献5)}。先進諸国の高齢化率を比較すると日本は21世紀初頭に最も高い水準となっており、世界のどの国も経験したことのない高齢社会となることが見込まれている。このような急激な高齢社会の到来に伴い、今まで年齢によるものとして片づけられてきた様々な病態が、高齢者の生活の質（Quality of life：以下、QOL）を大きく低下させる重大な問題として取り上げられるようになってきている^{参考文献6)}。

OAB の必須症状である尿意切迫感は病的な膀胱知覚であり、急に起こることを特徴とし、いったん起こると数分しか我慢できないほど強い尿意である。よって、OAB 患者は日常生活の様々な活動を制限されてしまい、精神的、社会的な影響を伴うことから OAB は QOL の低下につながる疾患の一つとなっている。実際に、OAB の QOL 評価に一般的に使用されているキング健康調査票（KHQ）のスコアと OAB 症状の改善に関連性が認められている^{参考文献7)}。また、一般的な QOL 質問票である SF-36 を検討した結果、OAB 患者では種々のドメイン（身体機能、身体機能の障害による役割制限、全体的健康感、活力、社会機能の制限、精神機能の障害による役割の制限および精神状態）で健康人に比べて QOL が低下し、OAB は糖尿病に匹敵する低い QOL であることが報告されている。さらに、その報告の中で切迫性尿失禁を伴う OAB は、尿失禁を伴わない OAB

に比べて QOL の低下がより顕著であることが示されている^{参考文献8)}。また、高齢者の尿失禁は骨折発生のリスクファクターであり、夜間頻尿は死亡率増加のリスクファクターであるとの報告もある^{参考文献9)}。このように OAB は患者の QOL を著しく低下させ、特に介護を要する高齢者の場合は、その家族や介護者の負担まで増加させる疾患である^{参考文献10)}。今後さらに高齢社会が進み、高齢者の介護予防や QOL の向上に社会的関心が高まっていくわが国では、OAB は将来に渡って医療上の大きな課題の 1 つとなると考えられている。

2.5.1.1.2 治療の現状と問題点

OAB の治療の中で根幹をなす「薬物治療」の観点から、OAB の治療の現状とその問題点について以下に述べる。

(1) 薬物治療の現状

OAB は致死的な疾患ではないものの、現在行われている OAB の治療は対症療法でしかなく、長期的な治療を必要とし、また QOL 疾患であることから、OAB の治療には長期にわたる効果の持続、高い安全性および良好な忍容性が求められる。現在、OAB の治療には、薬物治療、行動療法、電気刺激療法および磁気刺激療法などがあるが、薬物治療が OAB の治療の中心であり^{参考文献11)}、ムスカリン受容体拮抗薬が第一選択薬となっている。本邦で OAB に伴う症状に対して用いられているムスカリン受容体拮抗薬は、オキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ソリフェナシンおよびイミダフェナシンである。1988 年にオキシブチニン、1993 年にプロピペリンが発売され、神経因性膀胱や不安定膀胱などに伴う頻尿や尿失禁などの症状に対する治療薬として使用されてきた。さらに 2006 年以降、それまでのムスカリン受容体拮抗薬の副作用を軽減した新しい世代の薬剤であるトルテロジン、ソリフェナシンおよびイミダフェナシンが OAB を適応症として承認され、現在 OAB 治療薬として広く使用されている。

(2) ムスカリン受容体拮抗薬が抱える問題点

ムスカリン受容体拮抗薬の作用機序

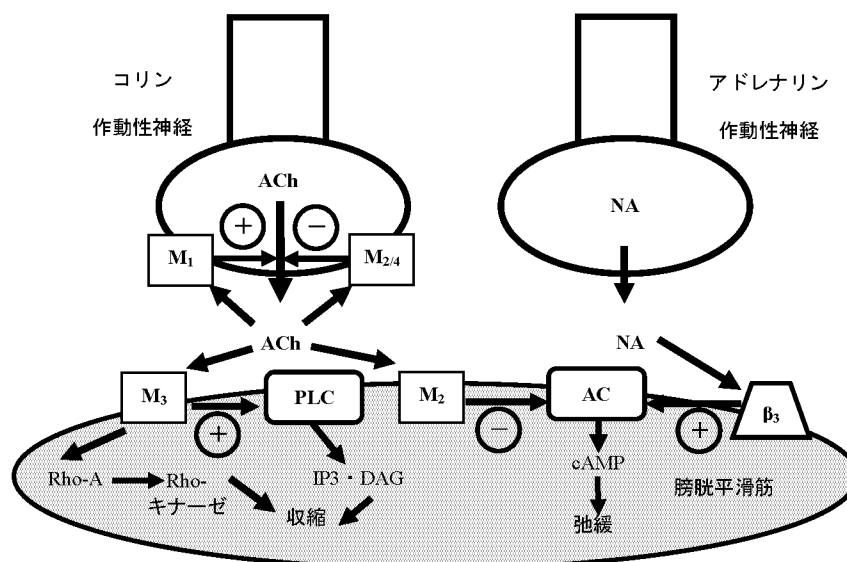
膀胱収縮の主要な神経伝達物質はアセチルコリンであり、アセチルコリンは膀胱平滑筋のムスカリン受容体を介して収縮反応を惹起する。また、ムスカリン受容体は平滑筋のみならず、コリン作動性神経の神経終末にもみられ、このムスカリン受容体はアセチルコリンの放出量を調節することによって、膀胱収縮に関与していると考えられている^{参考文献12)} (図 1)。

さらに、最近では各種病態や膀胱の伸展などにより膀胱尿路上皮からアセチルコリンを含むさまざまな物質が放出され、C 線維を主とした知覚神経の神経終末に存在するそれらの受容体を介して排尿反射を亢進させることが OAB の発生機序の一因であると考えられるようになってきている^{参考文献13)} (図 2)。また、これらの物質の放出量は加齢や様々な病態によって変化し、アセチルコリンは膀胱上皮から伸展刺激によって放出され、加齢に伴う OAB の発生にも関与している可能性が示唆されている^{参考文献14)}。

ムスカリン受容体拮抗薬は、これら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

ン受容体に結合することにより、膀胱収縮のみならず、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ている。

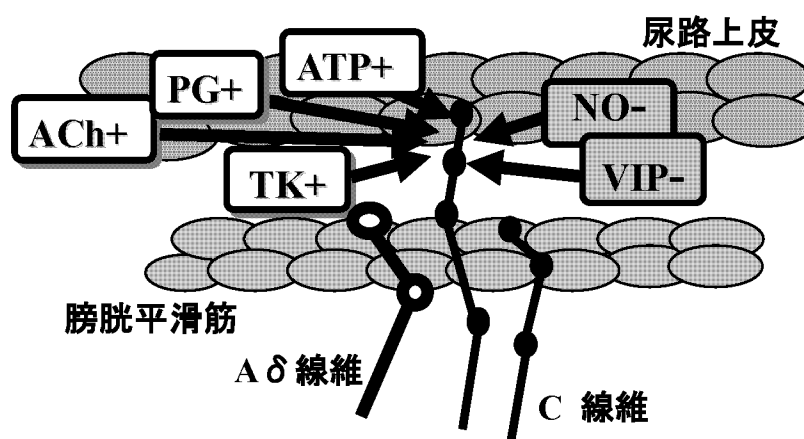
図 1 膀胱平滑筋収縮にかかわるムスカリン受容体のサブタイプ



引用：過活動膀胱のマネジメント（医薬ジャーナル社）

ACh：アセチルコリン，NA：ノルアドレナリン，PLC：ホスホリパーゼ C，AC：アデニル酸シクラーゼ，cAMP：環状アデノシン三リン酸，IP₃：イノシトール 1,4,5-三リン酸，DAG：ジアシルグリセロール

図 2 Mechanoafferent transduction



引用：過活動膀胱のマネジメント（医薬ジャーナル社）

ACh：アセチルコリン，PG：プロスタグランジン，ATP：アデノシン三リン酸，TK：タヒキニン，NO：一酸化窒素，VIP：血管作動性腸管ポリペプチド

ムスカリン受容体拮抗薬のリスク

ムスカリン受容体拮抗薬を使用するにあたっては、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、視覚調節異常および認知機能障害などに注意が必要とされる。ムスカリン受容体は M₁～M₅ までの 5 つのサブタイプに分かれており、ヒトの膀胱平滑

筋には M₂ 受容体 (75%), M₃ 受容体 (25%) が関与していると考えられている。M₃ 受容体は膀胱収縮に直接関与すると考えられており、現在までいくつかの M₃ 受容体に選択性の高い薬剤の開発が進められてきた。しかし、この M₃ 受容体は膀胱以外にも虹彩、毛様体、涙腺、唾液腺、大腸に分布するため、M₃ 受容体を強く遮断すると口内乾燥、便秘および霧視などの副作用が増加または重症化することが懸念される^{参考文献15)}。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。口内乾燥を訴える患者では、その症状を軽減させるために水分摂取が増加し、尿量が増え、OAB の症状が増悪するといった状況を引き起こす可能性があり、治療の中止につながりかねない。前述のとおり、OAB は加齢に伴い、その有病率が上昇するため、OAB 患者には多くの高齢者が含まれる。便秘も同様に加齢とともにその頻度は上昇すると報告されているため^{参考文献16)}、高齢者がムスカリン受容体拮抗薬を服用するとその副作用で腸管運動が低下し、便秘を悪化させる可能性がある。また、ムスカリン受容体拮抗薬は、排尿筋の収縮を抑制するため、排尿困難や尿閉などの排出障害を起こす可能性があり^{参考文献17)}、下部尿路閉塞を有する可能性のある高齢男性患者などでは特に注意が必要である。さらに、M₁ 受容体は脳に分布し、ムスカリン受容体拮抗薬が中枢へ移行すると、その薬理作用により認知機能障害を起こす可能性がある。特にオキシブチニンでは血液脳関門を通過する可能性が報告されている^{参考文献18)}。OAB 患者には多くの高齢者が含まれるため、ムスカリン受容体拮抗薬の投与に際しては認知機能障害に対する注意が必要である。

新しい世代のムスカリン受容体拮抗薬の開発の経緯

ムスカリン受容体拮抗薬として、オキシブチニンおよびプロピペリンが OAB の症状に対して広く使用されてきたが、上記のムスカリン受容体拮抗薬服薬時に予想される副作用の軽減を目的として新しい世代に位置づけられるトルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン等の OAB 治療薬が開発された。実際トルテロジンは、膀胱に対する選択性が高いことから、それまで広く使われていたオキシブチニンで多く見られていた口内乾燥の発現率を改善し^{参考文献19)}、高い評価を受け、1997 年の発売以来、世界で今までに約 1200 万人の OAB 患者に使用されており^{参考文献20)}、2008 年現在、世界で最も広く使用されている OAB 治療薬である^{参考文献21)}。本邦でもトルテロジンは、2006 年 6 月の発売以来、OAB 患者に広く使用されている。

新しい世代のムスカリン受容体拮抗薬が抱える問題点

2000 年から 2003 年にかけて海外で実施された調査では、ムスカリン受容体拮抗薬の服薬中止率は特に長期投与において高く、OAB 患者の約 80% が通常 6 ヶ月以内に服薬を中止するとの報告^{参考文献22)}がある。この調査には、オキシブチニン IR (即放製剤)、オキシブチニン ER (徐放性製剤：国内未発売) およびトルテロジンカプセルが含まれており、調査期間を通じて、トルテロジンカプセルの服薬中止率はオキシブチニン IR より低かったが、トルテロジンカプセルでも 6 ヶ月後には約 80% の患者が服薬を中止していた。また、2003 年に公表された別の調査 [59% (82/139 例) がトルテロジン、41% (57/139 例) がオキシブチニンを服用] では、調査患者の 78.4% が有効性の欠如 (33.7%)、副作用 (17.8%) などを理由 (薬剤内訳不明) に 2 ヶ月以内に服薬を中止したと報告している^{参考文献23)}。さらに、新しい世代のムスカリン受容体拮抗薬が発売された後の 2008

年に国内で行われた調査結果でも、OAB 患者（105 例）のうち約 7 割は、服薬開始 3 ヶ月未満に治療を中止しており、服薬中止の理由（重複回答あり）として多かったのは、症状の改善なし（48%）、症状の改善（37%）、副作用のため（26%）で、57%が自己判断で服薬を中止していた。また、この調査では治療効果および治療満足度において医師と患者の認識にギャップが認められ、医師の方が治療効果および治療満足度を高く評価していた。副作用においても同様に医師と患者の認識にギャップが認められ、医師の認識より多くの患者が口内乾燥や便秘などの副作用を経験していることが分かった^{参考文献 15)}。この結果から、患者はより副作用が少なく、より効果の高い薬剤を求めているものと考えられる。このように、新しい世代のムスカリン受容体拮抗薬が使用されている現状でもムスカリン受容体拮抗薬が抱えるすべての問題点が解決していないことが示唆される。

前述のとおり、ムスカリン受容体拮抗薬の服薬中止理由で最も多いものとして「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示されている。国内で OAB に対して適応を有する新しい世代のムスカリン受容体拮抗薬のうち、ソリフェナシンおよびイミダフェナシンは通常承認用量に加えて、増量が可能であるが、トルテロジンカプセルでは通常承認用量は 1 用量しか存在せず、効果不十分な場合に増量することができない。

また、副作用による服薬中止も今なお多く報告されている。新しい世代のムスカリン受容体拮抗薬では、それまでの薬剤に比べ口内乾燥の副作用は軽減しているものの、口内乾燥と同様にムスカリン受容体拮抗薬投与時に多く認められる便秘の有害事象については、ソリフェナシン 5 mg/日とプロピペリン 20 mg/日の発現率^{注1)}は同程度であり、改善は示されていない^{参考文献 24)}。また、更なる効果を求めてソリフェナシンを通常承認用量（5 mg/日）から 10 mg/日に増量した場合、便秘の発現率は上昇する^{注2)}ことが知られている^{参考文献 24)}。

さらに、従来から抗コリン薬を使用する際の大きな課題の一つとして QT 延長作用がある。トルテロジン即放錠を用いて実施された綿密な QT 試験で、EM（CYP2D6 活性の正常な者）と PM（代謝酵素活性が欠損している者）に同一用量を投与したとき、集団補正した機器読み取りの結果（QTcP）は、EM よりもトルテロジン即放錠が高い血中濃度を示す PM で EM の約 2 倍の延長を示し、即放錠として承認用量の 2 倍量である 4 mg を 1 日 2 回投与した場合（8 mg/日投与）、PM では QTcP は 11.1 msec 延長すると推定された^{参考文献 25)}。PM ではトルテロジンは活性代謝物であるトルテロジン 5-ヒドロキシメチル体（5-HMT）に代謝されず、EM と比較して未変化体であるトルテロジンの血中濃度が高くなることから、PM で QTcP が延長傾向を示したことは、5-HMT でなく、未変化体であるトルテロジンが QT 延長に関与していると示唆される。また、ソリフェナシンにおいても承認用量の 3 倍量（相当量）で QTc の延長傾向が認められた^{参考文献 26)}。

以上のことから、新しい世代のムスカリン受容体拮抗薬が使用できるようになった現在も有効性および副作用の発現率にムスカリン受容体拮抗薬の抱える問題点があり、OAB はアンメット・ニーズが依然として存在する疾患領域であると考えられた。

(3) 新規 OAB 治療薬の現状

2011 年 7 月に世界で初めて本邦において新規 OAB 治療薬であるミラベグロンが承認された。

注1) 便秘の発現率：ソリフェナシン 5 mg/日 10.6% プロピペリン 20 mg/日 11.3%

注2) 便秘の発現率：ソリフェナシン 10 mg/日 18.9%

ミラベグロンは選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬であり、その作用機序から既存のムスカリン受容体拮抗薬に比べ、抗コリン作用に伴う口内乾燥などの副作用の軽減が期待される。しかしながら、ミラベグロンは本邦でのみ発売されており、臨床での使用経験は少なく、OAB 患者に対する安全性が確立しているとは言い難い状況である。実際にミラベグロンの審査報告書の中で、医薬品医療機器総合機構（PMDA）はミラベグロンについて以下のように見解を述べている。

「本薬は OAB 治療の治療選択肢になり得ると考えるが、既存の抗コリン薬と比較して有効性が明らかに優れるとする情報は得られていないことや、抗コリン薬は広く投与経験が得られ安全性の情報が一定量蓄積されている一方で、本薬は臨床試験では忍容性が認められたが投与経験が限られており、さらには非臨床試験で種々の毒性所見が認められており、複数の潜在的なリスクに対する懸念が払拭できないことを考慮すると、現時点においては、抗コリン薬に優先して OAB 治療の第一選択肢として投与すべき位置付けの薬剤でないと考える^{参考文献27)}。」

この PMDA の見解も踏まえると、今後もミラベグロンの OAB 患者に対する安全性が確立するまでは、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ものと思われる。

2.5.1.2 開発の経緯

前項で述べた OAB の治療の現状や問題点を踏まえ、より副作用が少なく、また効果が不十分な場合に忍容性を保持しながら更なる効果が望める高用量に増量可能な薬剤を開発することが、新薬に対する期待に応えることにつながると考えた。また、そのことが、現状においても高いムスカリン受容体拮抗薬の服薬中止率を改善し、患者の治療満足度の向上にも寄与すると考え、フェソテロジンの開発に着手した。

トルテロジンは、2008 年現在、世界で最も広く使用されている OAB 治療薬である^{参考文献 21)}。それまでの薬剤に比べ、膀胱に対する選択性が高いことから、口内乾燥などの発現率を改善し^{参考文献 19)}、高い評価を受け、世界的な OAB の標準治療薬となっている。

トルテロジンは、外国において初めに即放錠（国内未承認）の開発が行われ、2 mg 1 日 2 回投与を通常用法用量として承認された。その後、即放錠 2 mg 1 日 2 回投与時よりも低い Cmax を保ちながら同様の AUC を維持し、同様の有効性を示すことを目的に徐放性カプセルが開発され、トルテロジンカプセルとして 4 mg 1 日 1 回投与を通常用法用量として国内外で承認されている。このように、トルテロジンの通常承認用量は 1 日 4 mg のみであり、4 mg/日で効果不十分な場合に更なる効果を期待して増量するという選択肢はない。

したがって、トルテロジンの高い忍容性を保持しつつ、4 mg/日で効果が不十分な場合でも更なる効果が望める 8 mg/日へ増量することが可能となれば、トルテロジンの有効性を改善し、そのことが服薬中止率を低下させ、さらに結果的に患者の治療満足度の向上にも寄与するものと考えられた。このようなコンセプトを基にフェソテロジンの開発は進められた。

2.5.1.2.1 創薬および非臨床開発の経緯

フェソテロジンは、独 Schwarz Pharma 社により OAB 治療薬として開発された 3,3-diphenylpropilamine の新規誘導体（図 3）であり、経口投与後、非特異的エステラーゼによっ

て速やかに主要活性代謝物である 5-HMT に加水分解される (図 4)。受容体結合試験では 5-HMT はフェソテロジンに比べてムスカリン受容体に対して少なくとも 100 倍以上高い親和性を示し、また、ヒトにおいてフェソテロジンは経口投与後に血漿中で検出されないことから、5-HMT が主要有効成分と考えられる。5-HMT は、本邦で既に承認されている OAB 治療薬、デトルシトール[®] カプセル (成分: 酒石酸トルテロジン) の活性代謝物 (DD01) と同一であり、未変化体であるトルテロジンと同程度の抗ムスカリン作用を有することが確認されている (2.6.2.2 項)。なお、トルテロジンカプセル 4 mg とフェソテロジン徐放錠 (以下、フェソテロジン錠と記載) 4 mg を投与したとき、トルテロジンカプセル投与時の非結合型のトルテロジンと 5-HMT の和としての曝露量とフェソテロジン錠投与時の非結合型の 5-HMT の曝露量は同様であった (2.5.3 項)。

図 3 フェソテロジンフマル酸塩および酒石酸トルテロジンの化学構造式

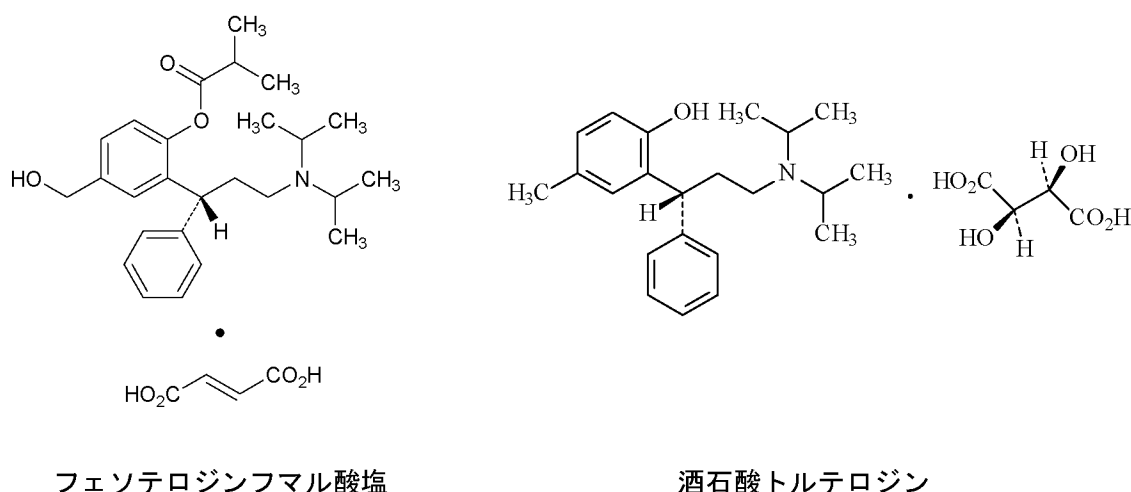
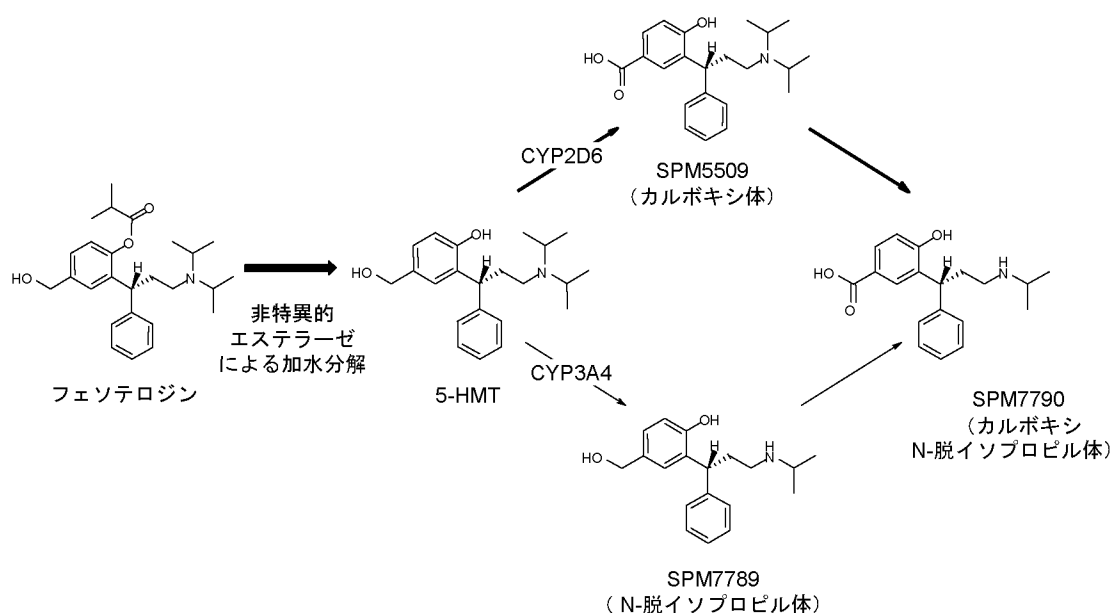


図 4 ヒトにおけるフェソテロジンおよび 5-HMT の推定代謝経路



ムスカリン受容体への選択性について、ヒト膀胱と耳下腺のムスカリン受容体結合親和性の K_i 値を各種ムスカリン受容体拮抗薬と比較した結果、トルテロジンおよびその活性代謝物である 5-HMT は、オキシブチニンやプロピペリンと比べると、唾液腺（耳下腺）より膀胱のムスカリン受容体への選択性が高いことが示されている（参考文献²⁸）。フェソテロジンの活性代謝物も 5-HMT であることから、フェソテロジンも膀胱選択性が高く、トルテロジンと同様にオキシブチニンと比較して、口内乾燥の副作用が少ない薬剤であることが期待された。

前述のとおり、ムスカリン受容体は $M_1 \sim M_5$ までの 5 つのサブタイプに分かれており、ヒトの膀胱平滑筋には M_2 受容体（75%）、 M_3 受容体（25%）が関与していると考えられている。 M_3 受容体は膀胱収縮に直接関与すると考えられているが、近年、 M_2 受容体もまた膀胱収縮に間接的に関与することが明らかにされている（参考文献²⁹）。また、動物モデルおよびヒト膀胱組織を用いた試験に

において、神経因性膀胱などの特定の病的状態の膀胱収縮には M_3 受容体と比較して、 M_2 受容体により重要な役割を果たしているとの報告がある（参考文献³⁰⁾、³¹⁾、³²⁾）。

各種ムスカリン受容体拮抗薬のムスカリン受容体サブタイプに対する選択性を表 1 に示した。ムスカリン受容体サブタイプに対する結合親和性を検討した結果、フェソテロジンおよびトルテロジンの活性代謝物である 5-HMT は、サブタイプ間で選択性は認められず、いずれのサブタイプに対しても高い親和性を有することが示されている（2.6.2.2 項）。したがって、フェソテロジンもトルテロジンと同様に M_3 選択性が低く、 M_2 受容体と M_3 受容体にバランスよく作用していると考えられる（参考文献¹⁵⁾）。OAB は神経因性と非神経因性の 2 つに大別されるが、同一患者がいくつか OAB の病因を有していることもある。以上のことから、フェソテロジンは M_2 受容体と M_3 受容体にバランスよく作用することで、その病因を選ばず、様々なタイプの OAB 患者に効果を示すことが期待された。

表 1 ムスカリン受容体拮抗薬*のムスカリン受容体サブタイプの選択性（一部改変）（参考文献¹⁵⁾）

M_3 選択性が高い	$M_3 > > M_1 \text{ and } M_2$	ダリフェナシン（国内未承認）
比較的 M_3 選択性が高い	$M_3 > M_1 > M_2$ $M_3 \geq M_1 > M_2$	オキシブチニン、ソリフェナシン イミダフェナシン
サブタイプに対し非選択的	$M_3 = M_1 \geq M_2$ $M_3 = M_1 = M_2$	プロピペリン トルテロジン、フェソテロジン

*製剤名

2.5.1.2.2 臨床開発の経緯

2.5.1.2.2.1 外国試験

外国（欧米）では、2000 年に 1 日 2 回投与の即放カプセルを用いて臨床試験を開始したが、第 1 相試験 2 試験 [単回投与（SP560 試験）、反復投与（SP561 試験）] およびパイロット試験（SP577 試験）を実施した後に、患者のコンプライアンスを向上させるため、1 日 1 回投与の徐放錠（フェソテロジン錠）による開発に切り替え、再度、第 1 相試験から実施した。

欧米での承認申請までに外国では、第 1 相試験として 753 例を対象として 19 試験（即放カプセルを用いた 2 試験を含む）が実施された。

第 1 相試験では健康成人を対象とし、1 日 1 回投与で最大 28 mg まで検討された。その結果、重篤な有害事象の報告はなく、比較的良く見られた有害事象は抗ムスカリン作用に起因するものであった。

第 2 相用量設定試験では、OAB 患者を対象として、フェソテロジン錠 4 mg、8 mg、12 mg またはプラセボを 1 日 1 回毎朝経口投与する二重盲検、並行群間比較試験が、欧州（SP582 試験、12 週間投与）および米国（SP668 試験、8 週間投与）でそれぞれ 1 試験実施された。その結果、両試験ともに主要評価項目である「24 時間あたりの平均排尿回数の変化量」において、用量依存的な改善が認められ、フェソテロジン錠の各用量群ではプラセボ群と比べて統計的に有意な減少を示した。安全性については概ね良好であり、高頻度に認められた有害事象は本薬の抗ムスカリン作用に起因する事象であった。しかしながら、他の投与群に比べ、フェソテロジン錠 12 mg 群では口内乾燥の発現率が高く、さらに有害事象による投与中止率の増加が認められたことから、

ベネフィットとリスクを勘案し、フェソテロジン錠の 4 mg/日および 8 mg/日が、以降の臨床試験で選択された。

その後、第 3 相試験として、OAB 患者を対象に、フェソテロジン錠 4 mg、8 mg またはプラセボを毎朝 1 日 1 回、12 週間経口投与する、二重盲検、並行群間比較試験が 2 試験 [SP583 試験 (欧州他)、SP584 試験 (米国)] 実施された。なお、SP583 試験では探索的な比較の対照としてトルテロジン 4 mg 群を設定した。試験の結果、両試験ともに主要評価項目である「24 時間あたりの平均排尿回数の変化量」および「24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量」において、4 mg 群および 8 mg 群ともにプラセボ群と比べて統計的に有意な減少を示した。また、SP583 試験でフェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群とトルテロジン 4 mg 群を探索的に比較した結果、フェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群の 24 時間あたりの切迫性尿失禁の回数の減少 (改善) の程度は、トルテロジン 4 mg 群における減少よりも大きかった。探索的な比較であるものの、特に、フェソテロジン 8 mg 群では、トルテロジン 4 mg 群と比較して、統計的に有意な減少を示した。また、24 時間あたりの排尿回数の減少 (改善) および尿意切迫感回数の減少 (改善) の程度は、フェソテロジン 4 mg 群とトルテロジン 4 mg 群では同程度であり、フェソテロジン 8 mg 群の減少はトルテロジン 4 mg 群よりもやや大きかった (2.5.4.5.1 項)。有効性の副次評価項目でも同様な結果であった。フェソテロジン錠 4 mg および 8 mg の忍容性は良好であり、主な有害事象は口内乾燥、便秘等の抗ムスカリン作用に起因する事象であった。

OAB 患者に対してフェソテロジン錠を長期間投与したときの安全性、効果の持続等を評価するために、第 2 相の SP668 試験および第 3 相の SP583 試験と SP584 試験からの非盲検、長期延長試験 (SP669 試験および SP738 試験と SP739 試験) が実施され、長期投与時の安全性および有効性の持続が確認された。

以上の結果より、OAB 患者に対するフェソテロジン錠 4 mg および 8 mg の有効性および安全性が確認されたことから、独 Schwarz Pharma 社が 2006 年 3 月に欧米で OAB を適応症として、フェソテロジン錠 4 mg および 8 mg を申請し、欧州では 2007 年 4 月に、米国では 2008 年 10 月に承認された。なお、2006 年 6 月にファイザー社が独 Schwarz Pharma 社から本薬の世界的独占販売権を取得している。

2.5.1.2.2.2 国内試験

日本では、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) が 2005 年 9 月～10 月に第 1 相単回投与試験 (SP857 試験) を実施後、日本での開発はシュワルツ・ファーマ・ジャパン株式会社からファイザー株式会社が引き継いだ。単回投与試験 (SP857 試験) および反復投与試験 (A0221004 試験) の結果、日本人におけるフェソテロジン錠 8 mg 1 日 1 回投与までの安全性および忍容性が確認され、日本人と欧米人の薬物動態の類似性が示された。

国内外での外的・内的要因 (OAB の診断、治療法および薬物動態) は類似していると考えられ、さらに、本薬の有効成分である活性代謝物 5-HMT は、既承認薬であるトルテロジンカプセルの活性代謝物 DD01 と同一であることも踏まえ、ブリッジング戦略に基づく開発を計画した。日本、韓国、台湾、香港においてブリッジング試験として実施したアジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) および国内長期投与試験 (A0221006 試験) のデザインについて、20 年 月 日に対面

助言を行い、そこでの助言を踏まえて試験を計画・実施した。

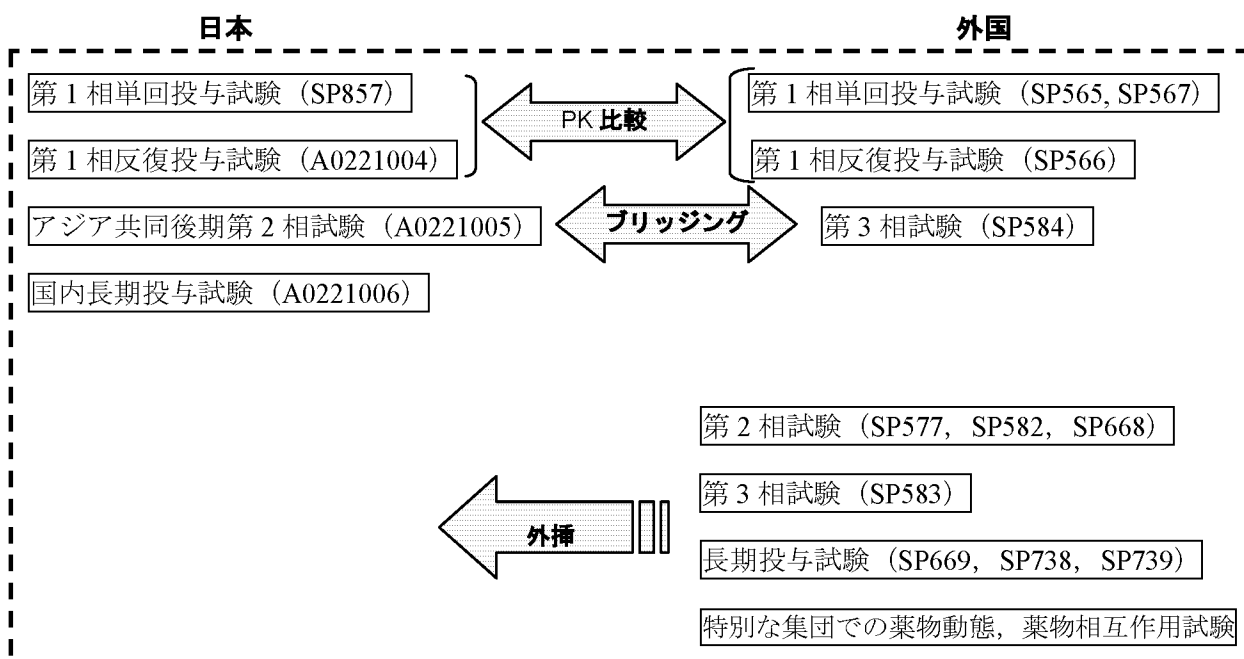
その結果、アジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）では、12 週間投与においてフェソテロジン錠 4 mg/日および 8 mg/日の有効性、安全性および良好な忍容性が確認された。また、国内長期投与試験（A0221006 試験）でも、投与 52 週後までの効果の持続が認められ、安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。

2.5.1.2.2.3 国内臨床データパッケージの概略

ブリッジング戦略に基づき、国内で実施した臨床試験に加え、外国第 2/3 相試験、長期投与試験、臨床薬理試験（特別な集団における薬物動態、薬物相互作用等）のデータを日本人に外挿し、日本での承認申請用の臨床データパッケージを構築し（図 5）、以下に示す欧米と同様の効能効果および用法用量で、本剤 4 mg 錠および 8 mg 錠の申請を行うこととした。

- 予定される効能・効果：過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁
- 予定される用法・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。

図 5 臨床データパッケージ概略



2.5.1.3 臨床開発における対面助言

国内における以下の OAB 治療薬の評価、診療ガイドラインおよび外国で実施された本薬の臨床試験を参考に国内における開発計画および試験計画を立案し、対面助言を通じて得た当局の助言に基づいて開発を進めた。以下に、本薬において実施した 3 回の対面助言における相談内容および助言の要約を示した。

- 過活動膀胱治療薬の評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 0628001 号，平成 18 年 6 月 28 日 審査管理課長通知）
- 過活動膀胱診療ガイドライン（2005 年 8 月 日本排尿機能学会編集，日本泌尿器科学会推薦）^{参考文献 2)}

2.5.1.3.1 医薬品後期第 2 相試験開始前相談（20 年 月 日）

アジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）を外国第 3 相試験（SP584 試験）のブリッジング試験として実施し，外国試験データを外挿して臨床データパッケージを構築すること，またアジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）および国内での長期投与試験（A0221006 試験）のデザインについて相談を行った。得られた以下の助言を踏まえ，アジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）および国内長期投与試験（A0221006 試験）を実施した。

(1) 臨床データパッケージについて

- ブリッジングが成立した場合，外国試験を外挿して臨床データパッケージを構築することで問題はないが， を明確にする必要があること。

(2) アジア共同後期第 2 相試験（ブリッジング試験）のデザインについて

- アジア共同後期第 2 相試験では，ブリッジング対象試験と同程度の 必要があること。
- 中間解析を実施する際には，割付実施者と解析実施者の独立性，および，解析実施者の盲検性を確実に担保し，必要な情報以外を解析時に入手することのないようにすること。また，事前に作成した手順書に従い適切に中間解析を実施する必要があること。
- 本試験を日本を含むアジアの国際共同試験として実施するに際しては，実施する各国の医療環境等，地域間の相違を考慮した上で試験を実施する必要があること。

(3) 国内長期投与試験デザインについて

- と の安全性および有効性の成績は，フェソテロジン錠の国内での臨床使用において有意義なデータであるため，本試験では に加え 対象患者に含めて実施することを勧めること。
- は， と に行うことを勧めること。
- は，治験担当医に注意して観察するよう要請し，情報収集に努めることを勧めること。

2.5.1.3.2 医薬品生物学的同等性試験等相談（20 年 月 日）

外国での開発初期段階から市販用製剤が作成されるまでの間に複数回の処方変更が行われている。ブリッジング試験であるアジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）では処方 E1（4 および 8 mg 錠）が使用された。一方，外国での検証試験であり本邦の申請におけるブリッジング対象試

験である SP584 試験では処方 D (4 および 8 mg 錠) および E (8 mg 錠のみ) が使用された。国内、外国ともに市販用製剤は処方 F である。

以上を踏まえ、すでに海外で実施された生物学的同等性試験(試験, 試験, 試験)を含めた生物学的同等性データパッケージの妥当性と市販用製剤の食事の影響試験デザインについて相談を行い、得られた以下の助言を踏まえ、 と 実施した。

(1) 国内の検証試験で使用した製剤と市販用製剤の生物学的同等性について

- 処方間の生物学的同等性は、国内の生物学的同等性ガイドラインに基づき、絶食時だけでなく食後投与でも示す必要があること。
- 含量間の生物学的同等性は、 試験するのではなく、国内の生物学的同等性ガイドラインに従い、 絶食時と食後投与双方で示す必要があること。

(2) 国内外の検証試験で使用した製剤間の生物学的同等性について

- ブリッジング戦略で開発を進める場合、ブリッジング試験で使用した製剤(処方 E1)とブリッジング対象試験で使用した製剤(処方 D, 処方 E)の生物学的同等性について、国内の生物学的同等性ガイドラインを参考に説明する必要があること。

(3) 市販用製剤の 試験デザインについて

- の成績を用いて、 を検討することは可能であること。

(4) その他

- 溶出性の基礎データは必要であり、国内の生物学的同等性ガイドラインを参考に各製剤、各含量での溶出試験を実施し、溶出挙動を説明すること。

2.5.1.3.3 医薬品申請前相談 (20 年 月 日)

再申請時に提出する予定の申請資料の内容および添付文書案で設定した使用上の注意の妥当性を確認する目的で申請前相談を行った。

(1) 申請資料の内容の妥当性について

以下の点を踏まえ 申請資料の内容を説明し、その妥当性について助言を得た。

- 臨床に関わる (を行わなかった点についてはその判断理由)
- がまとめられた試験成績
- に行われた海外の添付文書およびリスクマネジメントプラン, 国内添付文書案, リスクマネジメントプラン案

(2) 添付文書案に設定した使用上の注意の妥当性について

以下の点に関する使用上の注意について相談し、妥当性について助言を得た。

- [REDACTED]での使用上の注意について
 - [REDACTED]に関連する使用上の注意
 - [REDACTED]に関連する使用上の注意
- 本剤の[REDACTED]と考えられる患者に対する使用上の注意について
 - [REDACTED]に対する使用上の注意
 - [REDACTED]および[REDACTED]に対する使用上の注意

2.5.1.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

承認申請における臨床データパッケージを表 2（第 1 相および臨床薬理試験）および表 3（第 2 相および第 3 相試験）に示した。

本邦での臨床データパッケージには、外国の承認申請に含まれた臨床試験（第 1 相：19 試験、第 2 相および第 3 相：5 試験）、海外において承認申請後に実施された臨床試験のうち本邦の承認申請に必要と判断した試験（第 1 相：6 試験 第 2 相および第 3 相：3 試験）および本邦での承認申請のために行った試験（第 1 相：4 試験 第 2 相および第 3 相：2 試験）を含めた。

また、欧米の承認申請後に実施された第 3b 相試験のうち、2009 年 6 月までに総括報告書が完成した 3 試験、認知機能を検討した第 1 相試験 1 試験および高齢 OAB 患者に対する有効性・安全性を検討した第 4 相試験 1 試験について参考資料として本邦での臨床データパッケージに含めた。

表 2 国内での承認申請に用いた第 1 相および臨床薬理試験

日本人／ 外国人	試験 No.	対象	試験の種類	試験 方法	用法	1 日投与量(mg)	投与 期間	被験者数
日本人	SP857	健康 男性	単回	二重盲検	各ステップで 単回	P, 4, 8, 16	1 回	12
日本人	A0221004 ^{a)}	健康 男性	反復	二重盲検	1 日 1 回	P, 4, 8	5 日間	20
日本人	A0221052	健康 男性	生 物 学 的 同 等 性・食事の影響 (処方 E1, 処方 F)	二重盲検	単回, 2 群, 3 期クロスオー バー	8 (処方 E1 8 mg, 処方 F 8 mg, 4 mg×2)	1 回	118
外国人	SP560	健康 男性	即放カプセルで の単回, 食事の影響, EM と PM の 比較	二重盲検	単回	P, 0.5, 1, 2, 4 ^{b)} , 8, 12, 16 (即放カプセル)	1 回	65
外国人	SP561	健康 男性	即放カプセルで の反復	二重盲検	1 日 2 回	P, 1, 2, 4 (即放カプセル)	7 日間	36
外国人	SP565	健康 男性	単回, 食事の影響 (処方 B), EM と PM の比較	非盲検	単回, 4 期ク ロスオーバー	4, 8 ^{b)} , 12	1 回	24
外国人	SP566	健康 男性	反復, 最大耐用量	二重盲検	1 日 1 回	P, 4, 8, 12, 20, 28	3 日間	40
外国人	SP567	健康 男性	絶対バイオアベ イラビリティ, マ スバランス	非盲検	単回, 3 期ク ロスオーバー	Part1 : 4, 1 ^{c)} , 5-HMT 0.65 ^{c)} Part2 および再実施 : 8, 4 ^{c)} , 5-HMT 2.6 ^{c)}	1 回	Part1 : 4 Part2 : 13 再実施 : 15
外国人	A0221062	健康 男女	日内変動	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	8	1 回	14
外国人	SP570	健康 男女	年齢・性別の検討	二重盲検	単回	P, 8	1 回	48
外国人	SP649	健康 白人, 健康 黒人	人種(白人・黒人) の検討	二重盲検	単回	P, 8	1 回	32
外国人	A0221015	健康 韓国人 男性	韓国人の薬物動 態	二重盲検	1 日 1 回	P, 4, 8	5 日間	21
外国人	SP568	健康 男女, 腎機能 低下者	腎機能低下の影響	非盲検	単回	4	1 回	32
外国人	SP569	健康 男性, 肝機能 低下者	肝機能低下の影響	非盲検	単回	8	1 回	17
外国人	SP677	健康 女性	相 互 作 用 試験 経口避妊薬	二重盲検	1 日 1 回, 2 期 クロスオーバー	8, 経口ホルモン避妊 薬 (0.03 mg エチニル エストラジオールお よび 0.15 mg レボノ ルゲストレル, 1 日 1 回, 21 日間)	14 日間	30

日本人／ 外国人	試験 No.	対象	試験の種類	試験 方法	用法	1 日投与量(mg)	投与 期間	被験者数
外国人	SP564	健康 男性	相互 作用 試験 ケトコナゾール (1 日 1 回)	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	8, ケトコナゾール (200 mg, 1 日 1 回 200 mg, 6 日間)	1 回	19
外国人	SP684	健康 男性	相互 作用 試験 ケトコナゾール (1 日 2 回)	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	8, ケトコナゾール (1 回 200 mg, 1 日 2 回 400 mg, 6 日間)	1 回	18
外国人	SP683	健康 男性	相互 作用 試験 リファンピシ ン	非盲検	単回	8, リファンピシン (600 mg, 1 日 1 回 600 mg, 8 日間)	1 回	12
外国人	A0221079	健康 男性	相互 作用 試験 ワルファリン	非盲検	1 日 1 回, 2 期 クロスオーバ ー	8, ワルファリン (25 mg)	9 日間	14
外国人	A0221080	健康 男女	相互 作用 試験 フルコナゾール	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	8, フルコナゾール (200 mg, 1 日 2 回, 1 2 日間)	1 回	28
外国人	SP686	健康 男女	綿密な QT 試験	二重盲検	1 日 1 回	P, 4, 28, モキシフロキ サシン (400 mg)	3 日間	261
外国人	SP687	健康 男性	食事の影響 (処方 D)	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	8	1 回	16
外国人	SP562	健康 男性	異なる製剤での 相対的バイオア ベイラビリティ (処方 A)	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	6 (処方 A 製剤 A およ び処方 A 製剤 B)	1 回	12
外国人	SP685	健康 男性	異なる製剤での 相対的バイオア ベイラビリティ (処方 B と処方 C)	非盲検	単回, 3 期ク ロスオーバー	8 (処方 C の 8 mg×1 錠および処方 B の 4 mg×2 錠)	1 回	12
外国人	SP681	健康 男性	生物学的同等性 (処方 B と処方 D)	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	8 (処方 D 8 mg×1 錠お よび処方 B 4 mg×2 錠)	1 回	16
外国人	SP842	健康 男性	生物学的同等性 (処方 E と処方 F)	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	8 (処方 E および処方 F)	1 回	32
外国人	SP877	健康 男性	用量比例性 (処方 F)	非盲検	単回, 2 期ク ロスオーバー	4, 8 (いずれも処方 F)	1 回	24
外国人	A0221044	健康 男女	用量比例性およ び生物学的同等 性 (処方 E1 と処 方 F)	非盲検	単回, 3 期ク ロスオーバー	4 (処方 E1, 8 (処方 E1), 8 (処方 F)	1 回	36

日本人／外国人	試験 No.	対象	試験の種類	試験方法	用法	1 日投与量(mg)	投与期間	被験者数
外国人	A0221063	健康アジア人男性	生物学的同等性 (処方 D と処方 E1)	非盲検	単回, 2 期クロスオーバー	4 (処方 D および処方 E1)	1 回	37
外国人 (参考資料)	A0221086	健康男女	認知機能に及ぼす影響	二重盲検	1 日 1 回, 4 期クロスオーバー	P, 4, 8, アルプラゾラム (1 mg, 単回)	6 日間	20

a) 日本人を対象に外国で実施した試験

P : プラセボ

b) 食事の影響を検討した用量

c) 単回定速静脈内投与

表 3 国内での承認申請に用いた第 2 相および第 3 相試験

試験の相	日本人／外国人	試験 No.	対象	試験の目的	試験方法	用法	1 日投与量(mg)	投与期間	投与例数
第 2 相	日本人 ^{a)}	A0221005	過活動膀胱患者	有/安	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	1 日 1 回経口投与	P, 4, 8	12 週間	全体 : 951 例 P : 318 例 4 : 320 例 8 : 313 例
第 3 相	日本人	A0221006		長期安/有	非盲検	1 日 1 回経口投与	4, 8 (4 で開始し, 8 に増量可能とした)	52 週間	152 例
第 2 相	外国人	SP577	排尿筋不安定性が確認された過活動膀胱患者	薬力学/安	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行クロスオーバー	1 日 2 回経口投与	P, 4, 8 (即放カプセル)	4 週間	全体 : 12 例 A 群 (2/P) : 6 例 B 群 (4/P) : 6 例
第 2 相	外国人	SP582	過活動膀胱患者	有/安/用量反応	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	1 日 1 回経口投与	P, 4, 8, 12	12 週間	全体 : 728 例 P : 183 例 4 : 186 例 8 : 173 例 12 : 186 例
第 2 相	外国人	SP668		有/安/用量反応	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	1 日 1 回経口投与	P, 4, 8, 12	8 週間	全体 : 171 例 P : 43 例 4 : 43 例 8 : 47 例 12 : 38 例
第 3 相	外国人	SP583		有/安	無作為化, 二重盲検, プラセボおよび実薬対照, 並行群間	1 日 1 回経口投与	P, 4, 8, トルテロジン 4	12 週間	全体 : 1132 例 P : 283 例 4 : 272 例 8 : 287 例 トルテロジン 4 : 290 例
第 3 相	外国人	SP584		有/安	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	1 日 1 回経口投与	P, 4, 8	12 週間	全体 : 832 例 P : 271 例 4 : 282 例 8 : 279 例
第 2 相	外国人	SP669		長期安	二重盲検期の後に非盲検, SP668 試験の 2 期継続投与	1 日 1 回経口投与	二重盲検期 : 4, 8, 12 非盲検期 : 4, 8 (8 で開始し, 4 に減量可能とした)	最長 4 年間	186 例
第 3 相	外国人	SP738		長期安/有	SP583 試験の非盲検継続投与	1 日 1 回経口投与	4, 8 (8 で開始し, 4 に減量可能とした)	最長 3 年間	417 例
第 3 相	外国人	SP739		長期安/有	SP584 試験の非盲検継続投与	1 日 1 回経口投与	4, 8 (8 で開始し, 4 に減量可能とした)	最長 3 年 3 カ月間	473 例

試験の相	日本人/外国人	試験 No.	対象	試験の目的	試験方法	用法	1日投与量(mg)	投与期間	投与例数
第3b相 (参考資料)	外国人	A0221008	過活動膀胱患者	有/安	無作為化,二重盲検,プラセボおよび実薬対照,並行群間	1日1回経口投与	P, トルテロジン 4, フェソテロジン: 最初の1週間4,その後11週間8	12週間	全体: 1697例 P: 334例 8: 679例 トルテロジン4: 684例
第3b相 (参考資料)	外国人	A0221014		有/安/忍	無作為化,二重盲検,プラセボ対照,並行群間	1日1回経口投与	P, 4, 8	12週間	全体: 883例 P: 445例 フェソテロジン: 438例
第3b相 (参考資料)	外国人	A0221007	トルテロジン治療に不満足の過活動膀胱患者	有/安	非盲検	1日1回経口投与	4, 8 (4で開始し, 8に増量可能とした)	12週間	516例
第4相 (参考資料)	外国人	A0221045	高齢過活動膀胱患者	有/安/忍	無作為化,二重盲検,プラセボ対照,並行群間	1日1回経口投与	二重盲検期: P, 4 (4で開始し, 8に増量可能とした) 非盲検期: 二重盲検期と同用量, または4で開始し, 8に増量可能	24週間 (二重盲検期: 12週間, 非盲検期: 12週間)	全体: 785例 P: 393例 フェソテロジン: 392例

a) 他のアジア人 (韓国, 台湾, 香港) も含む

P: プラセボ, 有: 有効性, 安: 安全性, 忍: 忍容性

2.5.1.5 海外における承認状況

フェソテロジン錠 (フェソテロジン錠 4 mg および 8 mg) は, 20 年 月末現在, 43 カ国において過活動膀胱の適応症で承認されている。欧州では 2007 年 4 月, 米国では 2008 年 10 月に過活動膀胱の適応症が承認された (表 4)。

表 4 欧米で承認されているフェソテロジン錠の適応症および用法・用量

	米国	欧州
適応症	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	過活動膀胱患者における尿意切迫感, 頻尿および切迫性尿失禁の症状の治療
用法・用量	1日1回4mgを推奨開始用量とする。 個々の患者の症状に応じて, 1日1回8mgに増量する。	1日1回4mgを推奨開始用量とする。 個々の患者の症状に応じて, 1日1回8mgに増量する。1日最高用量は8mgとする。
規格	・4mg 徐放錠 ・8mg 徐放錠	・4mg 徐放錠 ・8mg 徐放錠

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) の遵守

本申請資料に用いた臨床試験は, ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を遵守した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

フェソテロジン錠は、1錠中にフェソテロジンをフェソテロジンフマル酸塩として4または8 mg 含有する徐放錠である。以後、投与量はフェソテロジンフマル酸塩としての投与量を示す。

フェソテロジンは、投与後速やかに非特異的エステラーゼによって活性代謝物 5-HMT となるため、経口投与後、フェソテロジンは血漿中に検出されない。よって、バイオアベイラビリティの評価は活性代謝物である 5-HMT で行った。

2.5.2.1 バイオアベイラビリティ

フェソテロジン錠投与時の、フェソテロジン静脈内投与時に対する 5-HMT としての絶対バイオアベイラビリティは 52%であった (SP567 試験)。なお、5-HMT 静脈内投与に対するバイオアベイラビリティは 42%であった。また、フェソテロジン錠経口投与後、糞尿中に 5-HMT およびその代謝物として、投与量の 77%が回収され、70%が尿中に、7%が糞中に回収された (SP567 試験)。フェソテロジンまたは 5-HMT を静脈内投与したときの糞尿中の回収率は約 85%であった。このことから、フェソテロジン錠経口投与時に、投与量のほとんどが吸収されていると考えられた。フェソテロジン錠投与後、血漿中 5-HMT 濃度は日本人、外国人ともに約 5 時間で最高血漿中濃度 (Cmax) に達し、外国人で 4~12 mg, 日本人で 4~16 mg の用量範囲で薬物動態は線形であった (SP565 および SP857 試験)。

2.5.2.2 食事の影響

食事がフェソテロジン錠投与時の 5-HMT の薬物動態に及ぼす影響については、外国人で、絶食時に比べて食後で Cmax は約 20%~30%, AUC は約 10%~20%の上昇が認められた (SP565 および SP687 試験)。日本人での市販用製剤での検討においても、外国人と同様の傾向が確認され、高脂肪食摂取により 5-HMT のバイオアベイラビリティがわずかに上昇し、Cmax および AUC はそれぞれ 16%および 10%上昇した (A0221052 試験)。このことから、本剤投与時の 5-HMT の薬物動態に食事が及ぼす影響は临床上問題となる変動ではないと考えられた。また、各処方 (処方 B : SP565 試験, 処方 D : SP687 試験および処方 F : A0221052 試験) での食事の影響は同様であった。

2.5.2.3 生物学的同等性

外国での臨床開発開始時には、即放カプセルが使用されたが (健康被験者における第 1 相試験 2 試験および第 2a 相試験 1 試験)、その後患者のコンプライアンスを向上させるために 1 日 1 回投与を目的としたフェソテロジン錠 (徐放錠) が開発され、以後の開発にはフェソテロジン錠が用いられた。外国において、申請、承認されている剤型はフェソテロジン錠のみであり、国内の臨床試験で使用された製剤および市販用製剤もフェソテロジン錠のみである。

製剤開発の過程で、フェソテロジン錠として初期開発用製剤 (処方 A, B および C) および開発用製剤 (処方 D, E および E1) が開発され、外国での臨床試験に使用された (2.7.1.1 項 表 1)。国内およびアジア共同での臨床試験では処方 E および E1 が使用された。国内、外国ともに市販用製剤は処方 F である。

アジア共同および外国の検証試験と日本人と外国人の薬物動態比較に用いた試験で使用された製剤の一覧を表5に示す。

表5 アジア共同および外国の検証試験と日本人と外国人の薬物動態比較に用いた試験で使用された製剤

試験	対象	治験 No.	治験の種類 デザイン	処方						
				A	B	C	D	E	E1	F
検証試験 (ブリッジ ング試験と その対象と なる試験)	日本人お よびアジ ア人(韓 国, 台湾, 香港)	A0221005	過活動膀胱患者に対す る有効性, 忍容性, 安 全性をプラセボと比較 する						○ 4, 8	
	外国	SP583	過活動膀胱患者に対す る有効性, 安全性, 忍 容性をプラセボおよび 実薬対照と比較する				○ 4, 8	○ 8		
		SP584	過活動膀胱患者に対す る有効性, 安全性, 忍 容性をプラセボと比較 する				○ 4, 8	○ 8		
薬物動態の 比較に用い た試験	日本人	SP857	日本人における単回投 与試験					○ 4		
		A0221004	日本人における反復投 与試験						○ 4, 8	
	外国人 (欧米人)	SP565	外国人(欧米人)にお ける単回投与試験		○ 4					
		SP566	外国人(欧米人)にお ける反復投与試験		○ 4					
		SP567	絶対バイオアベイラビリティ試 験		○ 4		○* 8			
	外国人 (韓国人)	A0221015	韓国人における反復投 与試験						○ 4, 8	

上段 ○: 使用あり, 下段 数字: 含量 (mg), *: 薬物動態の比較に用いた部分は処方 D 8 mg 錠を使用

ブリッジング試験として実施したアジア共同後期第2相試験である A0221005 試験では処方 E1 (4 および 8 mg 錠) が使用された。一方, 外国での第3相比較試験であり, 本邦の申請におけるブリッジング対象試験である SP584 試験では処方 D (4 および 8 mg 錠) および処方 E (8 mg 錠のみ) が使用された。

また, 日本人と外国人の薬物動態の比較に用いた試験については, 日本人を対象とした薬物動態試験では, 単回投与試験 (SP857 試験) で処方 E (4 mg 錠のみ), 反復投与試験 (A0221004 試験) で処方 E1 (4 および 8 mg 錠) が用いられた。外国人での試験では, 欧米人での薬物動態試験 [単回投与試験 (SP565 試験) および反復投与試験 (SP566 試験)] は処方 B (4 mg 錠のみ) が使用され, 代謝物の比較に用いた試験 (SP567 試験) では処方 D の 8 mg 錠が使用された。韓国人を対象とした薬物動態試験 [反復投与試験 (A0221015 試験)] は処方 E1 (4 および 8 mg 錠) が使用された。

なお, 処方 D, E, E1 および F の 4 および 8 mg 錠の溶出挙動について, 溶出試験結果から総合的に評価した結果, 処方 D, E, E1 および F の各処方変更は溶出挙動に影響を及ぼすものではな

く、これら処方変更間の溶出挙動は同等であると考えられた。また、処方 E1 および処方 F の含量間の溶出挙動は同等であった。コーティングについては、裸錠と処方 E, E1 および F 間の溶出挙動を比較し、フィルムコーティングは本剤の溶出性に影響を及ぼさないことが確認されている (2.3.P.2.2.1(2)項)。

これらの処方間および含量間の生物学的同等性については、生物学的同等性試験に係る以下のガイドライン (以後、「本邦の生物学的同等性のガイドライン」と記載) を参照し、評価を行った。各処方の詳細および、本邦の生物学的同等性ガイドラインにおける変更水準の評価は 2.3.P.2.2.1(2) 項に記載した。なお、本剤の生物学的同等性パッケージについては、2008 年 5 月 19 日に医薬品生物学的同等性試験等相談を実施した (2.5.1.3.2 項)。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)

- 別紙 1 : 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
- 別紙 2 : 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン
- 別紙 3 : 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン

『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について』等の改正について」(平成 18 年 11 月 24 日 事務連絡)

- 別紙 1 : 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A
- 別紙 2 : 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン, 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A

2.5.2.3.1 アジア共同検証試験で使用された製剤と市販用製剤の生物学的同等性

ブリッジング試験であるアジア共同検証試験（A0221005 試験）で使用された製剤は処方 E1 の 4 および 8 mg 錠であり、市販用製剤は処方 F の 4 および 8 mg 錠である。これらの製剤について行われた生物学的同等性の検討結果を図 6 に示す。

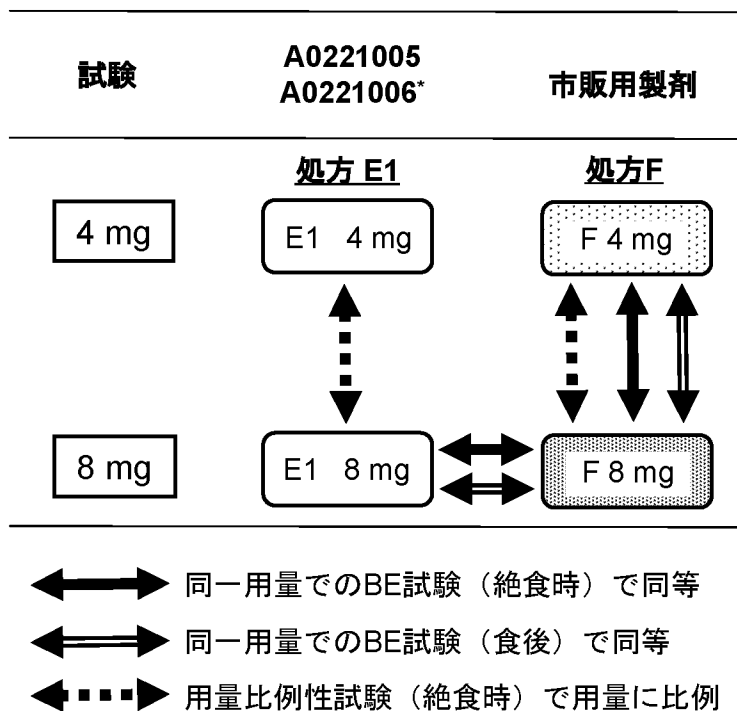
処方 E1 と市販用製剤（処方 F）の間の生物学的同等性については、高含量錠である 8 mg 錠で、絶食時および食後の生物学的同等性が確認されている（絶食時：A0221044 試験，食後：A0221052 試験）。

市販用製剤（処方 F）の 4 mg 錠と 8 mg 錠の含量違いの同等性については、同一用量（8 mg）での絶食時および食後の生物学的同等性が確認されている（A0221052 試験）。市販用製剤については、絶食時での 4 mg 錠と 8 mg 錠の用量比例性も確認されており（SP877 試験），用量比例性試験での検討結果と同一用量での生物学的同等性の検討結果は一致した。処方 E1 については、4 mg 錠と 8 mg 錠の絶食時の用量比例性が確認されている（A0221044 試験）。なお，処方 E1 と処方 F の絶食時および食後での生物学的同等性が確認されていることから，処方 E1 および処方 F での食事の影響は同様であると推察される。

各処方の溶出挙動については，いずれの含量でも処方 E1 と市販用製剤（処方 F）の溶出挙動は同等であり，これらの処方における含量間の溶出挙動も同等であった（2.3.P.2.2.1(2)項参照）。また，処方 E1 および処方 F の 8 mg 錠と裸錠を用いて本剤の溶出性を検討した結果，フィルムコーティングの有無は溶出性に影響を及ぼさなかった（2.3.P.2.2.1(2)項参照）。

このことから，アジア共同検証試験で使用された処方 E1 と市販用製剤の生物学的同等性が確認され，各処方内の含量違いの生物学的同等性についても同等であると考えられる。

図 6 アジア共同検証試験で使用された製剤と市販用製剤の生物学的同等性



* 検証試験ではないが，日本人で行われた試験であるため参考として記載

2.5.2.3.2 アジア共同検証試験で使用された製剤と外国検証試験で使用された製剤との生物学的同等性

ブリッジング試験であるアジア共同後期第2相試験（A0221005 試験）で使用された製剤は処方 E1 の4 および 8 mg 錠であり、ブリッジング対象試験である第3相比較試験（SP584 試験）で使用された製剤は処方 D の4 および 8 mg 錠と、処方 E の 8 mg 錠である。これらの製剤について行われた生物学的同等性についての検討結果を図7に示す。

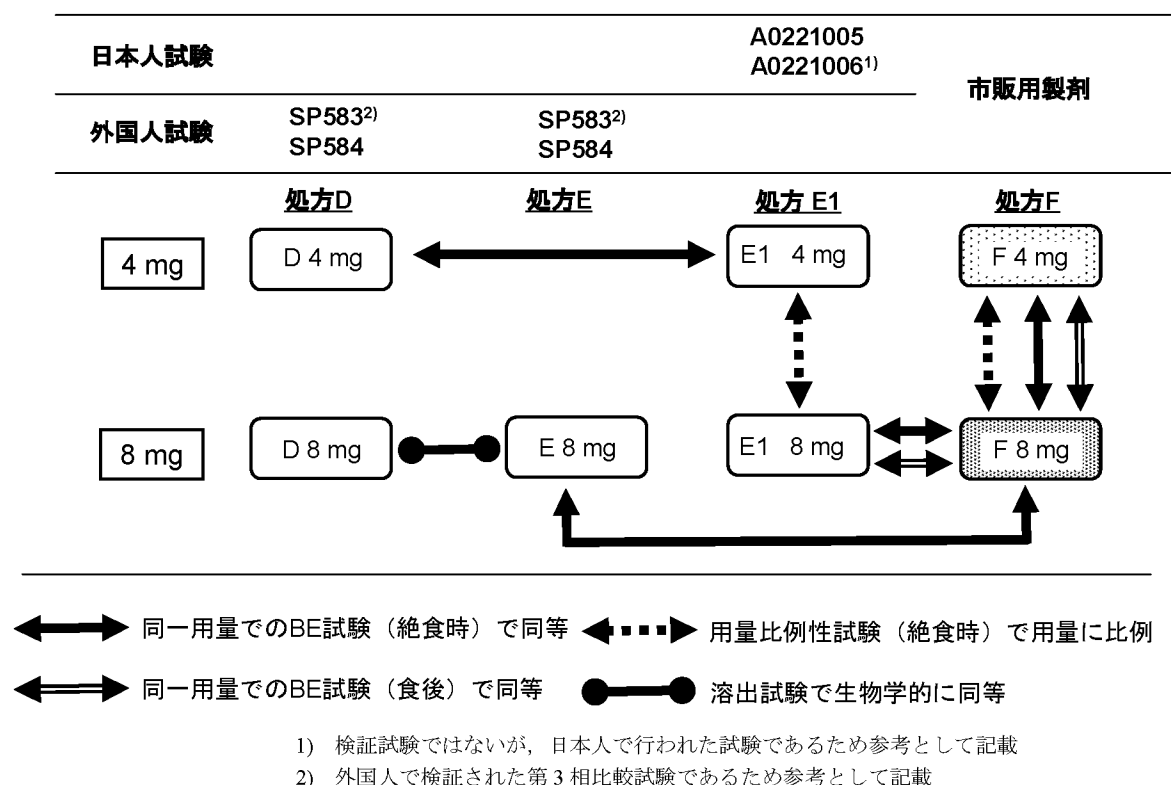
4 mg 錠については、処方 D と処方 E1 の間で、絶食時の生物学的同等性が確認されている（A0221063 試験）。なお、処方 E1 と ████████ の ████████ である処方 F 8 mg 錠での食事の影響と処方 D 8 mg 錠での食事の影響は類似していることが確認されている（2.5.2.2 項）。

8 mg 錠については、処方 D と処方 E 間の生物学的同等性を処方 D から処方 F の溶出試験結果および処方 E1 と処方 F の追加溶出試験結果により評価した結果、処方 D と処方 E は生物学的に同等であると判断した（2.3.P.2.2.1(2)項参照）。処方 E と処方 E1 については、直接比較を行った生物学的同等性試験は行われていないが、処方 E と市販用製剤（処方 F）（絶食時、SP842 試験）、および処方 E1 と市販用製剤（処方 F）（絶食時：A0221044 試験および食後：A0221052 試験）の間に生物学的同等性試験が行われており、それぞれの試験で生物学的同等性が確認されている。

なお、いずれの含量においても処方 D から処方 F への処方変更は溶出挙動に影響を及ぼさず、各処方変更間の溶出挙動は同等であると考えられた。また、処方 E1 および処方 F の含量間の溶出挙動は同等であった（2.3.P.2.2.1(2)項参照）。コーティングについては、裸錠と処方 E、E1 および F 間の溶出挙動を比較し、フィルムコーティングは本剤の溶出性に影響を及ぼさないことが確認されている。

このことから、ブリッジング試験で使用された処方 E1 と、ブリッジング対象試験で使用された処方 D および処方 E は生物学的に同等と考えられる。

図 7 アジア共同検証試験で使用された製剤と外国検証試験で使用された製剤との生物学的同等性



2.5.2.3.3 日本人と外国人の薬物動態比較に用いた試験で使用された製剤の生物学的同等性

日本人と外国人の薬物動態の比較に用いた試験で使用された製剤は、日本人の試験が処方 E の 4 mg 錠（SP857 試験，単回投与試験）および処方 E1 の 4 mg および 8 mg 錠（A0221004 試験，反復投与試験）であった。欧米人の試験は単回投与試験（SP565 試験），反復投与試験（SP566 試験）は処方 B の 4 mg 錠，代謝物の比較に用いた単回投与試験（SP567 試験）は処方 D の 8 mg 錠，また，韓国人の試験（A0221015 試験，反復投与試験）は日本人の反復投与試験と同様に処方 E1 の 4 および 8 mg 錠であった。これらの製剤について行われた生物学的同等性の検討結果を図 8 に示す。

処方 B の 4 mg 錠は，処方 D の 8 mg 錠と絶食時に同一用量での生物学的同等性が確認されており（SP681 試験），処方 D，E，E1 の 8 mg 錠の生物学的同等性は 2.5.2.3.2 項に示したデータにより確認されている。なお，処方 B 4 mg 錠と処方 D 8 mg 錠での食事の影響は類似していることが確認されている（2.5.2.2 項）。

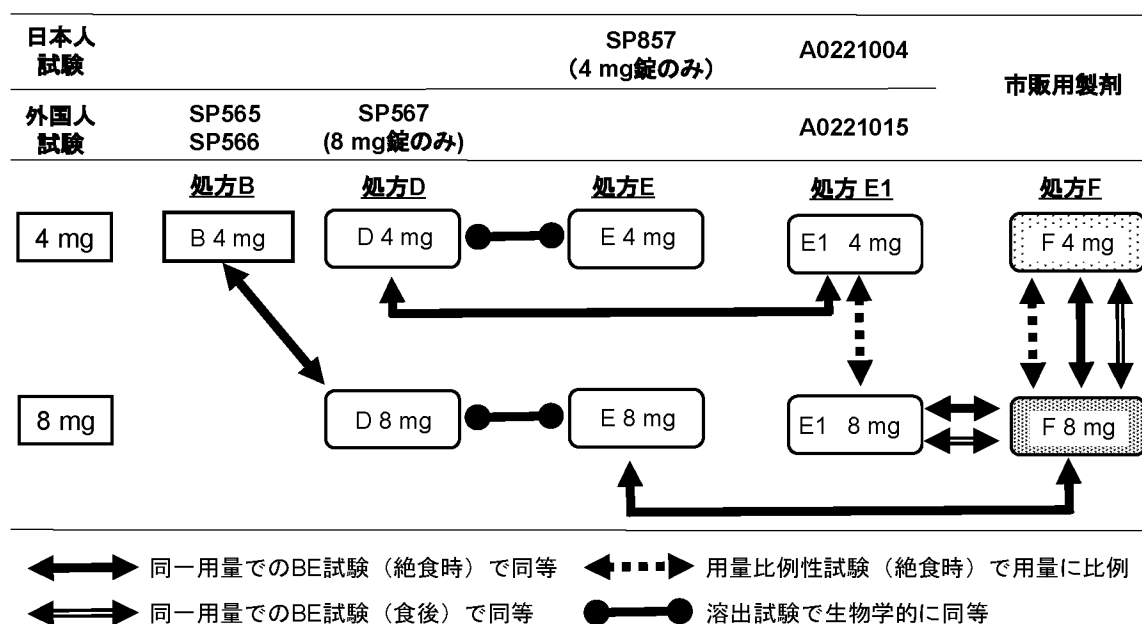
処方 D，E，E1 の 4 mg 錠については，処方 D と処方 E 間の生物学的同等性を処方 D から処方 F の溶出試験結果および処方 E1 と処方 F の追加溶出試験結果により評価した結果，処方 D と処方 E は生物学的に同等であると判断した（2.3.P.2.2.1(2)項参照）。また，処方 D と処方 E1 の 4 mg 錠については，2.5.2.3.2 項に示した通り，生物学的同等性試験で生物学的に同等であることが確認されている（A0221063 試験）。

4 mg 錠と 8 mg 錠については，2.5.2.3.1 項に示した通り，処方 E1 および処方 F での絶食時の用量比例性（A0221044 および SP877 試験）と，市販用製剤（処方 F）で絶食時および食後での同一用量の生物学的同等性が確認されている（A0221052 試験）。

なお、いずれの含量においても処方 D から処方 F への処方変更は溶出挙動に影響を及ぼさず、各処方変更間の溶出挙動は同等であると考えられた。また、処方 E1 および処方 F の含量間の溶出挙動は同等であった (2.3.P.2.2.1(2)項参照)。コーティングについては、裸錠と処方 E、E1 および F 間の溶出挙動を比較し、フィルムコーティングは本剤の溶出性に影響を及ぼさないことが確認されている。

このことから、これらの処方で行われた薬物動態試験の結果を用いて日本人と外国人の薬物動態の比較を行うことは可能と考える。

図 8 日本人と外国人の薬物動態比較に用いた試験で使用された製剤の生物学的同等性



2.5.2.4 個体間および個体内変動

クロスオーバーデザインで実施した生物薬剤学試験で健康被験者にフェソテロジン錠を単回経口投与したときの個体内変動 (CV%) は, C_{max} で 13.9%~38.1%, 投与後最終定量可能時点までの AUC (AUC_{0-tz}) で 10.1%~22.5%, 投与後最終採血時間までの AUC (AUC_{0-t}) で 10.1%~11.7%, 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) で 9.9%~21.8%, 個体間変動 (CV%) は, C_{max} で 27.1%~113.0%, AUC_{0-tz} で 29.7%~123.7%, AUC_{0-t} で 29.7%~44.1%, $AUC_{0-\infty}$ で 29.5%~71.2%であった。

CYP2D6 の遺伝子型が測定されている試験 [PM が含まれていない試験 (A0221044, A0221052 および A0221063 試験)] または CYP2D6 の遺伝子型がモデルに組み込まれている試験 (SP565 試験) では, 個体内変動 (CV%) は, C_{max} で 13.9%~23.8%, AUC_{0-tz} で 10.1%~14.5%, AUC_{0-t} で 10.1%~11.7%, $AUC_{0-\infty}$ で 9.9%~12.6%で, 個体間変動 (CV%) は, C_{max} で 27.1%~61.3%, AUC_{0-tz} で 29.7%~67.0%, AUC_{0-t} で 29.7%~44.1%, $AUC_{0-\infty}$ で 29.5%~43.8%であった。

一方, CYP2D6 の遺伝子型が測定されていない試験 (SP562, SP681, SP685, SP687, SP842 および SP877 試験) では, 個体内変動 (CV%) は, C_{max} で 13.9%~38.1%, AUC_{0-tz} で 13.4%~22.5%, $AUC_{0-\infty}$ で 14.7%~21.8%で, 個体間変動 (CV%) は, C_{max} で 35.1%~113.0%, AUC_{0-tz} で 38.4%~123.7%, $AUC_{0-\infty}$ で 48.8%~71.2%であった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

フェソテロジン錠経口投与後、フェソテロジンは非特異的エステラーゼによって速やかに主要活性代謝物である 5-HMT に加水分解されるため、血漿中に検出されない（図 4）。よって、本剤投与時の薬理活性にかかわる薬物動態の評価は 5-HMT で行った。

フェソテロジン錠投与後、約 5 時間で血漿中 5-HMT 濃度は C_{max} に達する。フェソテロジン錠単回経口投与後、C_{max} および AUC は投与量に比例して増加した（日本人：4～16 mg，欧米人：4～12 mg）。1 日 1 回反復経口投与時においても、5-HMT の C_{max} および AUC は用量に伴って増加した（日本人：4～8 mg，欧米人：4～28 mg）。日本人、欧米人ともに投与開始 48 時間後には定常状態に達し、単回投与時からの予想を超える蓄積は観察されなかった。フェソテロジン静脈内投与時および即放カプセル投与時の血漿中 5-HMT の終末相の消失半減期 ($t_{1/2}$) が約 4 時間であったのに対し、フェソテロジン錠投与後の見かけの $t_{1/2}$ は、投与量によらず約 7 時間であった。このことから、徐放化によりフリップ・フロップ（吸収部位から血漿への移行速度が真の消失速度と比較して遅い場合、見かけの終末相より得られる消失速度が、真の消失速度ではなく吸収部位から血漿への移行速度を示すこと）が起こり、製剤からの溶出が律速過程になっていると考えられる。

In vitro での検討において、5-HMT の血漿蛋白への非結合率は、約 50%であり、ヒト血清アルブミンと α_1 -酸性糖蛋白に対してほぼ同様の親和性を示した。5-HMT 静脈内投与時の血漿中 5-HMT の定常状態の分布容積は 169 L であった。

5-HMT は CYP2D6 と CYP3A4 により、SPM 5509（カルボキシ体）、SPM 7789（N-脱イソプロピル体）および SPM 7790（カルボキシ N-脱イソプロピル体）に代謝される（2.7.2.3.3 項 図 17）。PM では、EM と比較して、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、約 2 倍に増加した。なお、PM の発現頻度は、欧米人で 5%～10%であるのに対し、アジア人では 1%～2%と報告されている（参考文献³³）。CYP3A4 については、阻害薬であるケトコナゾールとの併用により、5-HMT の曝露量は PM，EM とともに約 2 倍に増加した。また、誘導薬であるリファンピシンとの併用により、単独投与時と比較して、5-HMT の曝露量は PM，EM とともに約 75%減少した。

5-HMT の排泄には、肝代謝と腎排泄が関与している。フェソテロジン錠経口投与後、投与された用量の 70%は尿中に、7%が糞中に 5-HMT およびその代謝物として回収された。腎機能障害の影響については、軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者で、健康被験者と比較して 5-HMT の C_{max} および AUC は、それぞれ 1.4 倍および 1.6 倍、1.5 および 1.8 倍に増加し、重度の腎機能障害を有する被験者では 2.0 および 2.3 倍に増加した。肝機能障害の影響については、中等度の肝機能障害を有する被験者で C_{max} および AUC は、健康被験者と比較して、それぞれ 1.4 および 2.1 倍に増加した。

フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の薬物動態に、年齢および性別による臨床的に意味があると考えられる影響は認められていない。また、フェソテロジン錠を夜投与したとき、朝投与時と比較して C_{max} は朝投与の 78.51%と低値を示したが、AUC は朝投与の 93.20%であり、朝投与と夜投与で大きく異ならず、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) および見かけの $t_{1/2}$ も朝投与、夜投与で同様であった。

外国人健康成人を対象としたモキシフロキサシンを陽性対照とした綿密な QT 試験で、フェソ

テロジン錠 4 および 28 mg の 1 日 1 回反復投与を行ったとき、QTcF はベースラインと比較して延長しないことが確認された。また、5-HMT の血漿中濃度と QTcF の間には相関は認められなかった。第 1 相試験データの比較および母集団薬物動態解析結果より、民族はフェソテロジン錠投与時の 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おり、国内外の第 2/3 相試験の結果でも本剤投与による QT 間隔延長の発現率は低く、プラセボ投与時と比較してもその発現率は同様であり、用量に依存した増加は認められていない。さらに、国内外の長期投与試験において、本剤の長期投与による QT 間隔延長の発現率の増加も示唆されなかった。よって、日本人においてもフェソテロジンは QTc 間隔に影響がないことが示唆された。

2.5.3.1 日本人における薬物動態

2.5.3.1.1 単回投与時の薬物動態（SP857 試験）

日本人健康男性に、フェソテロジン錠 4, 8 および 16 mg（各 8 例）を単回経口投与したときの 5-HMT の血漿中濃度推移を図 9 に、薬物動態パラメータを表 6 に示す。

フェソテロジン錠単回経口投与後、血漿中 5-HMT 濃度は投与量にかかわらず約 5 時間で C_{max} に達し（図 9 および表 6）、見かけの t_{1/2} は約 7~10 時間であった（表 6）。4, 8 および 16 mg 単回経口投与時の C_{max} の平均値は 2.683, 5.648 および 11.106 ng/mL, AUC_{0-∞} の平均値は 27.075, 57.560 および 116.071 ng·h/mL であり、C_{max}, AUC_{0-∞} ともに投与量に比例して増加した。

図 9 日本人健康男性にフェソテロジン錠 4, 8 および 16 mg を単回経口投与したときの 5-HMT の平均血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差, n=8, SP857 試験）

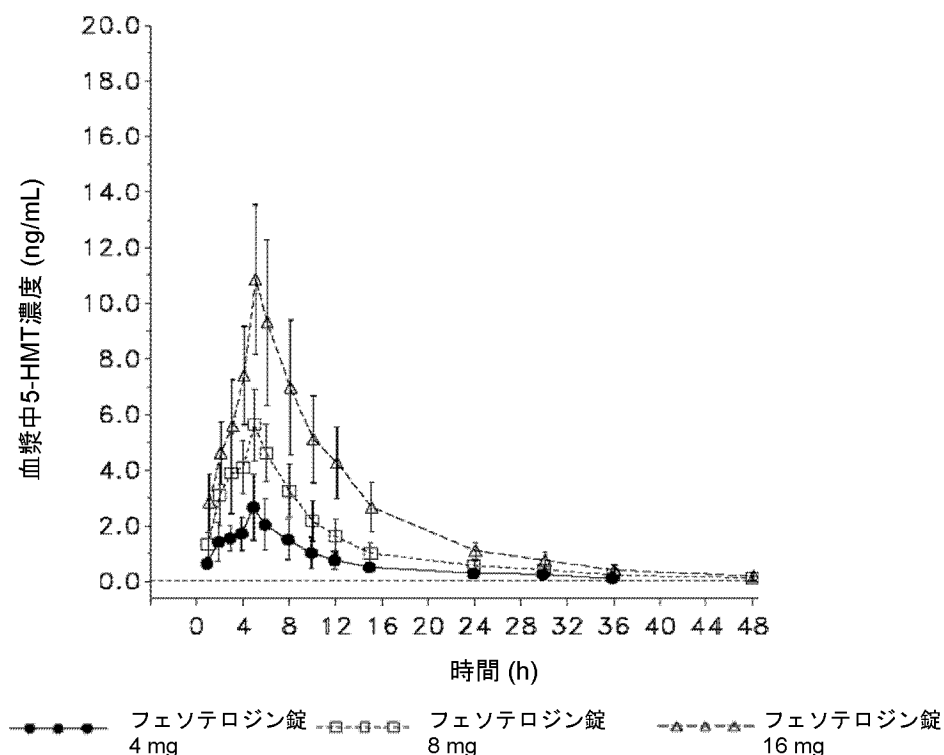


表6 日本人健康男性にフェソテロジン錠 4, 8 および 16 mg を単回経口投与したときの 5-HMT の薬物動態パラメータ（上段：算術平均値±標準偏差，下段：最小値－最大値，n=8，SP857 試験）

薬物動態パラメータ	4 mg	8 mg	16 mg
C _{max} (ng/mL)	2.683 ± 1.179 1.33 - 4.56	5.648 ± 1.274 3.76 - 7.76	11.106 ± 2.555 7.90 - 16.03
t _{max} (h)	5.00 4.0 - 5.0	5.00 5.0 - 6.0	5.00 5.0 - 6.0
AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	25.993 ± 9.789 15.61 - 40.58	55.576 ± 15.608 41.15 - 79.09	113.856 ± 26.507 74.47 - 149.96
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	27.075 ± 9.685 16.72 - 41.15	57.560 ± 16.346 42.49 - 81.49	116.071 ± 27.817 75.33 - 155.75
t _{1/2} (h)	9.843 ± 2.142 7.95 - 14.70	9.551 ± 1.806 5.71 - 11.28	7.622 ± 1.064 6.20 - 9.37

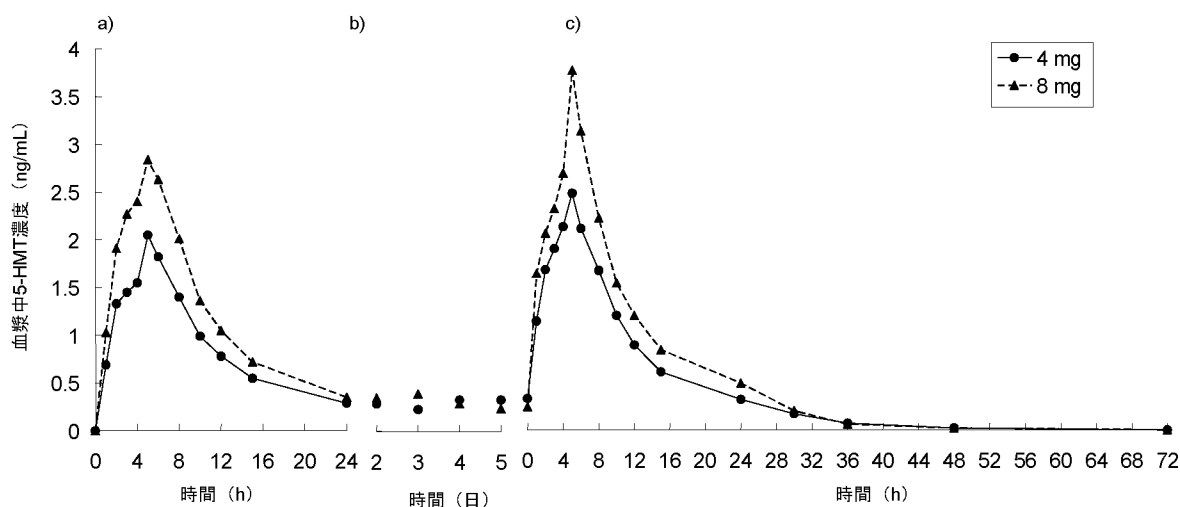
t_{max} 上段：中央値

2.5.3.1.2 反復投与時の薬物動態（A0221004 試験）

日本人健康男性に、フェソテロジン錠 4 および 8 mg（各 8 例）を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの 5-HMT の血漿中濃度推移を図 10 に、薬物動態パラメータを表 7 に示す。

フェソテロジン錠を反復経口投与したとき、初回投与後および反復投与時ともに、血漿中 5-HMT 濃度は投与量にかかわらず約 5 時間で C_{max} に達し（図 10 および表 7）、t_{1/2} の平均値は約 5～8 時間であった。初回投与後の C_{max} および投与間隔での AUC（AUC_τ）の平均値は、4 mg 群で 2.07 ng/mL および 21.1 ng·h/mL，8 mg 群で 3.09 ng/mL および 29.7 ng·h/mL，最終投与後（5 日目）では 4 mg 群で 2.55 ng/mL および 25.7 ng·h/mL，8 mg 群で 3.77 ng/mL および 35.1 ng·h/mL と、初回投与後、反復投与後ともに投与量に伴って増加した。また、反復投与時のトラフ濃度は、投与開始 48 時間後には一定であり、血漿中 5-HMT 濃度は 48 時間以内に定常状態に達していると考えられた。

図 10 日本人健康男性にフェソテロジン錠 4 および 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの 5-HMT の平均血漿中濃度推移（n=8，A0221004 試験）



a) 初回投与後，b) 第2日目～5日目の投与前値，c) 最終投与後

表 7 日本人健康男性にフェソテロジン錠 4 および 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの 5-HMT の薬物動態パラメータ（上段：算術平均値±標準偏差，下段：最小値－最大値，n=8，A0221004 試験）

薬物動態パラメータ	初回投与後		最終投与後	
	4 mg	8 mg	4 mg	8 mg
C _{max} (ng/mL)	2.07 ± 0.856 1.34 - 4.07	3.09 ± 1.14 1.56 - 4.34	2.55 ± 1.19 1.24 - 4.85	3.77 ± 1.25 2.52 - 5.67
t _{max} (h)	5.0 2.0 - 6.0	5.0 2.0 - 6.0	5.0 2.0 - 5.0	5.0 5.0 - 5.0
AUC _τ (ng·h/mL)	21.1 ± 8.95 14.50 - 41.60	29.7 ± 11.9 9.24 - 42.30	25.7 ± 11.9 11.60 - 48.00	35.1 ± 13.1 17.70 - 50.50
t _{1/2} (h)	8.13 ± 3.21 4.31 - 14.00	6.86 ± 1.25 4.87 - 8.69	5.13 ± 2.54 3.17 - 10.70	4.86 ± 1.69 2.72 - 7.26

t_{max} 上段：中央値

2.5.3.2 外国人における薬物動態

2.5.3.2.1 吸収

フェソテロジン錠経口投与後、フェソテロジンは非特異的エステラーゼによって速やかに主要活性代謝物である 5-HMT に加水分解されるため、血漿中に検出されない (SP566 試験)。In vitro での検討結果から、フェソテロジンは血漿中、ヒト肝ミクロソームおよび腸管細胞などで 5-HMT に加水分解されると考えられる。フェソテロジン錠投与後、約 5 時間で、血漿中 5-HMT 濃度は C_{max} に達する。欧米人において、フェソテロジン錠単回経口投与後、4~12 mg の用量範囲で、C_{max} および AUC は投与量に比例して増加した (SP565 試験)。4~28 mg 1 日 1 回反復経口投与時においても、5-HMT の C_{max} および AUC は用量に伴って増加した (SP566 試験)。また、投与開始 48 時間後には定常状態に達し、単回投与時からの予想を超える蓄積は観察されなかった。フェソテロジン静脈内投与時 (SP567 試験) および即放カプセル投与時 (SP560 試験) の血漿中 5-HMT の真の t_{1/2} が約 4 時間であったのに対し、フェソテロジン錠投与後の見かけの t_{1/2} は、投与量によらず約 7 時間であった (SP565 および SP566 試験)。このことから、徐放化によりフリップ・フロップ (吸収部位から血漿への移行速度が真の消失速度と比較して遅い場合、見かけの終末相より得られる消失速度が、真の消失速度ではなく吸収部位から血漿への移行速度を示すこと) が起こり、製剤からの溶出が律速過程になっていると考えられる。

2.5.3.2.2 分布

In vitro での検討において、5-HMT の血漿蛋白への非結合率は、約 50% であり、ヒト血清アルブミンと α₁-酸性糖蛋白に対してほぼ同様の親和性を示した。フェソテロジン錠投与後の軽度、中等度、重度の腎機能障害を有する被験者および健康被験者の血漿検体における 5-HMT の非結合型の比率の平均値は、それぞれ 0.45, 0.43, 0.43 および 0.54 であり、in vitro 試験の結果と一致した (SP568 試験)。

5-HMT 静脈内投与時の血漿中 5-HMT の定常状態の分布容積の平均値は 169 L であった (SP567 試験)。

2.5.3.2.3 代謝

5-HMT は CYP2D6 と CYP3A4 により、SPM 5509 (カルボキシ体)、SPM 7789 (N-脱イソプロピル体) および SPM 7790 (カルボキシ N-脱イソプロピル体) に代謝される。これらの代謝物はヒトにフェソテロジンを投与した際にも血漿中に検出された。

2.5.3.2.4 排泄

5-HMT の排泄には、肝代謝と腎排泄が関与している。フェソテロジン錠経口投与後、投与された用量の 70% は尿中に排泄され、その内訳は 5-HMT 16%, SPM 5509 (カルボキシ体) 34%, SPM 7789 (N-脱イソプロピル体) 1%, および SPM 7790 (カルボキシ N-脱イソプロピル体) 18% であった (SP567 試験)。また、糞便中には投与量の 7% が排泄された。

2.5.3.3 日本人と外国人の薬物動態の比較

日本人被験者には PM は含まれていなかったことから、欧米人との薬物動態の比較は EM で行った。

2.5.3.3.1 日本人および外国人の単回投与時の薬物動態の比較

EM の日本人と外国人（欧米人）に、フェソテロジン錠 4 および 8 mg を単回経口投与したときの 5-HMT の薬物動態の比較を行った（日本人：SP857 試験，欧米人：SP565 試験，SP567 試験）。

フェソテロジン錠投与後、いずれの投与量においても日本人被験者と欧米人被験者の血漿中濃度推移は概ね類似しており（図 11），終末相における傾きも類似していた。日本人，欧米人ともに， t_{max} の中央値は 5 時間， $t_{1/2}$ の平均値は 4 および 8 mg 投与時で，日本人で 9.843 および 9.551 時間，欧米人で 7.56 および 9.21 時間と類似した値を示した（表 8）。日本人，欧米人ともに曝露量は投与量に比例して増加し， C_{max} は日本人で高値を示す傾向にあったが， $AUC_{0-\infty}$ は類似した値を示し， C_{max} ， $AUC_{0-\infty}$ ともに個々の日本人と欧米人の値は同様の範囲に分布した（図 12）。また，5-HMT の代謝物である SPM 5509（カルボキシ体），SPM 7789（N-脱イソプロピル体）および SPM 7790（カルボキシ N-脱イソプロピル体）についても，日本人と欧米人で大きな違いは認められなかった（表 9）。

図 11 CYP2D6 の EM である日本人および欧米人にフェソテロジン錠を単回経口投与したときの 5-HMT の平均血漿中濃度推移 [左図：未変換データのプロット，右図：片対数プロット，4 および 8 mg，各用量 日本人 n=8（SP857 試験），欧米人 n=16（SP565 試験）]

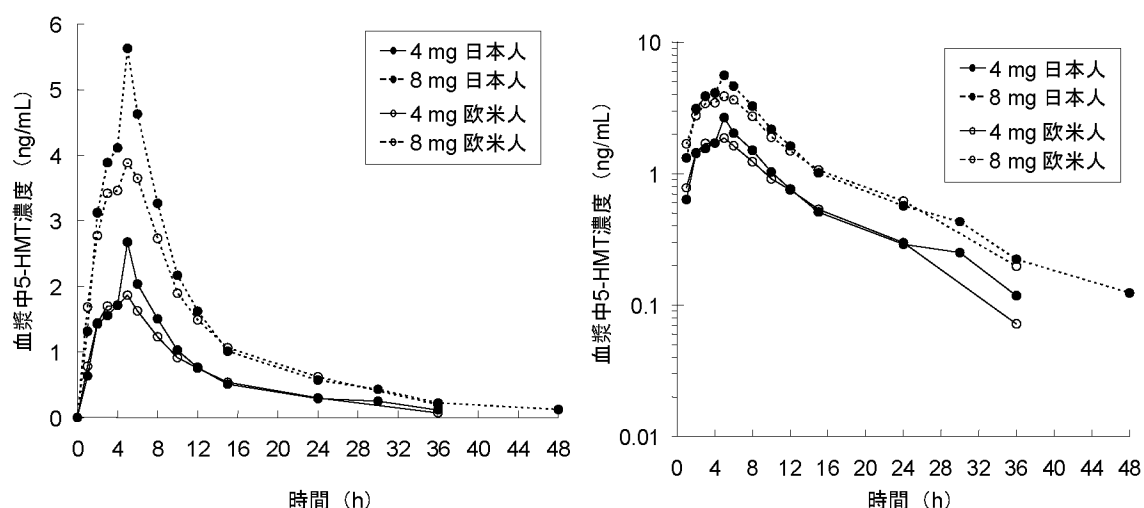


図 12 CYP2D6 の EM である日本人および欧米人にフェソテロジン錠を単回経口投与したときの投与量と 5-HMT の $C_{\max}$ (左図) および $AUC_{0-\infty}$ (右図) との関係 [日本人 4, 8 および 16 mg, 欧米人 4, 8 および 12 mg, 各用量 日本人 n=8 (SP857 試験), 欧米人 n=16 (SP565 試験)]

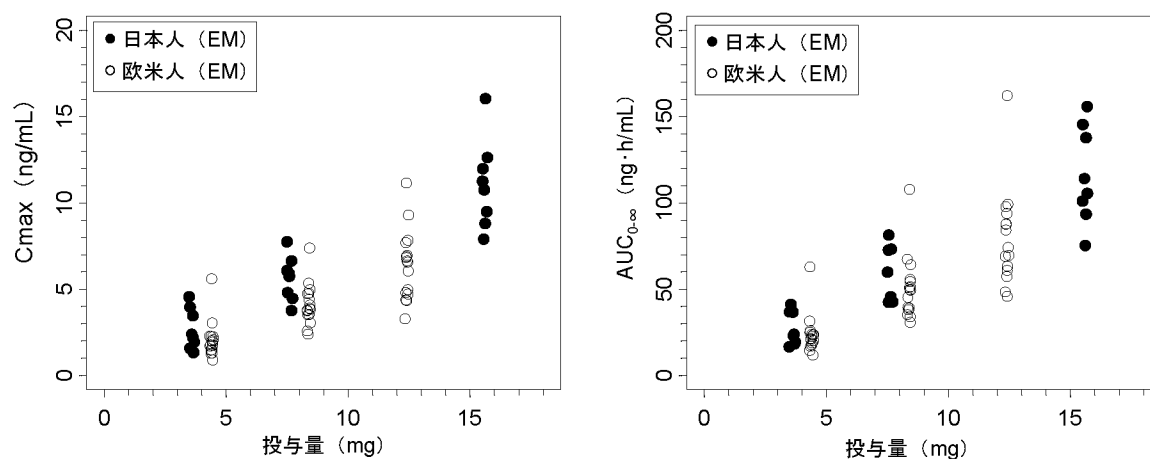


表 8 CYP2D6 の EM である日本人および欧米人にフェソテロジン錠を単回経口投与したときの 5-HMT の薬物動態パラメータ [4 および 8 mg, 算術平均値±標準偏差, 各用量 日本人 n=8 (SP857 試験), 外国人 n=16 (SP565 試験)]

投与量	民族	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
4 mg	日本人	27.075 ± 9.685	2.683 ± 1.179	5.00 (4.0 - 5.0)	9.843 ± 2.142
	欧米人	23.83 ± 11.41	2.07 ± 1.07	5.0 (2 - 6)	7.56 ± 2.07
8 mg	日本人	57.560 ± 16.346	5.648 ± 1.274	5.00 (5.0 - 6.0)	9.551 ± 1.806
	欧米人	50.76 ± 18.50	4.13 ± 1.19	5.0 (3 - 6)	9.21 ± 3.57

$t_{\max}$: 中央値 (最小値 - 最大値)

表 9 CYP2D6 の EM である日本人および欧米人にフェソテロジン錠を単回経口投与したときの 5-HMT の代謝物 (SPM 5509, SPM 7789 および SPM 7790) の薬物動態パラメータ [8 mg, 算術平均値±標準偏差, 日本人 n=8 (SP857 試験), 欧米人 n=11 (SP567 試験)]

代謝物	民族	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
SPM 5509 (カルボキシ体)	日本人	293.407 ± 76.859	22.314 ± 6.449	5.00 (4.0 - 6.0)	8.438 ± 1.289
	欧米人	205.1 ± 40.28	13.4 ± 3.11	5.00 (5.00 - 8.00)	7.83 ± 2.66
SPM 7789 (N-脱イソプロピル体)	日本人	4.62 ± 3.09	0.628 ± 0.274	5.00 (5.0 - 5.0)	6.004 ± 2.487 ^{a)}
	欧米人	2.18 ± 1.59	0.286 ± 0.14	5.00 (4.00 - 8.00)	7.07 ± 2.22 ^{b)}
SPM 7790 (カルボキシ N-脱イソプロピル体)	日本人	192.424 ± 34.515	13.255 ± 3.062	5.00 (4.0 - 6.0)	9.385 ± 1.438
	欧米人	124.6 ± 39.26	7.45 ± 2.36	6.00 (5.00 - 12.00)	8.93 ± 3.04

t_{max} : 中央値 (最小値-最大値) a) n=5 b) n=7

2.5.3.3.2 日本人および外国人の反復投与時の薬物動態の比較

EM の日本人と外国人（欧米人および韓国人）に、フェソテロジン錠 4 および 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の薬物動態の比較を行った（日本人：A0221004 試験，欧米人：SP566 試験，韓国人：A0221015 試験）。

フェソテロジン錠投与後，いずれの投与量においても反復投与時の日本人被験者と外国人被験者の血漿中濃度推移は概ね類似しており（図 13），終末相における傾きも類似していた。日本人，外国人ともに， t_{max} の中央値は 5 時間， $t_{1/2}$ の平均値は 4 および 8 mg 投与時で，日本人で 5 時間，欧米人，韓国人でそれぞれ 6～8 および 6～7 時間と類似した値を示した（表 10）。また，日本人，外国人ともに反復投与後 48 時間で定常状態に達した。

反復経口投与後の C_{max} および AUC_{τ} について，8 mg では，欧米人と比較して日本人は低値，韓国人は高値を示す傾向にあったが，4 mg では，日本人，欧米人および韓国人は類似した値を示し，個々の値も同様の範囲に分布した（図 14）。

図 13 CYP2D6 の EM である日本人，欧米人および韓国人にフェソテロジン錠を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の平均血漿中濃度推移 [上図：未変換データのプロット，下図：片対数プロット，4 および 8 mg，各用量 日本人 n=8 (A0221004 試験)，欧米人 n=5 (SP566 試験)，韓国人 n=8 (A0221015 試験)]

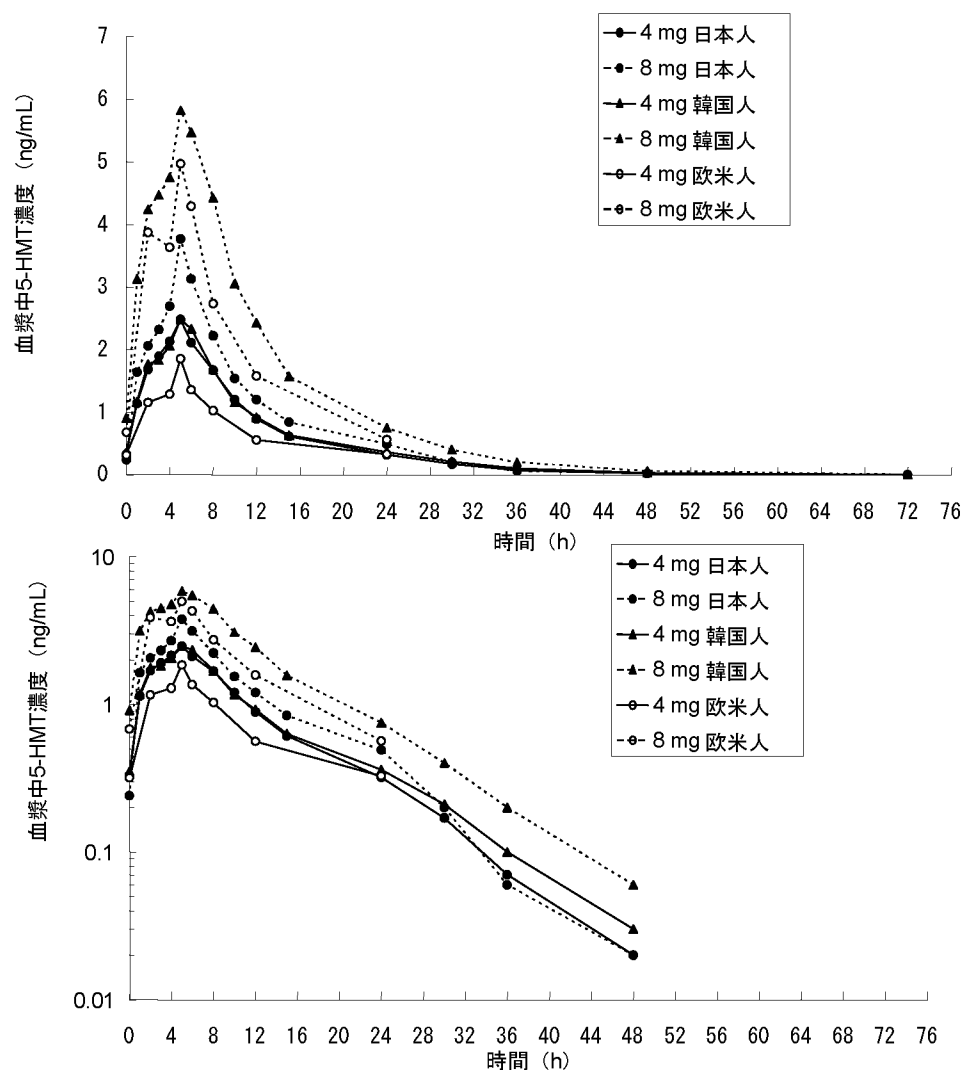


図 14 CYP2D6 の EM である日本人, 欧米人および韓国人にフェソテロジン錠を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与量と 5-HMT の C_{max} (左図) および AUC_τ (右図) との関係 [4 および 8 mg, 各用量 日本人 n=8 (A0221004 試験), 欧米人 n=5 (SP566 試験), 韓国人 n=8 (A0221015 試験)]

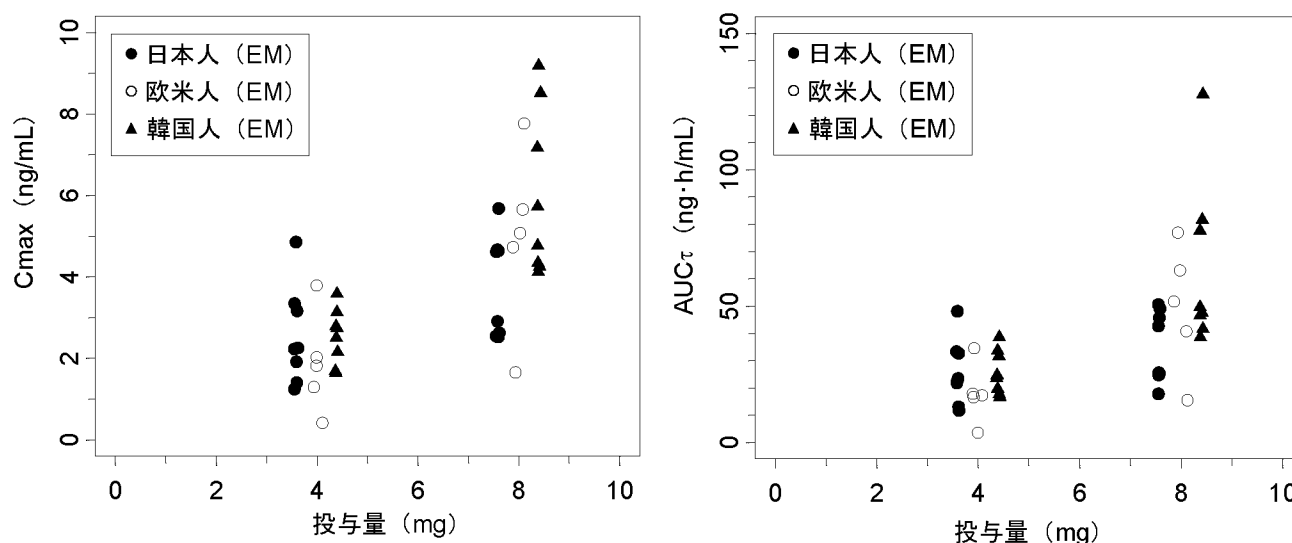


表 10 CYP2D6 の EM である日本人, 欧米人および韓国人にフェソテロジン錠を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の薬物動態パラメータ [4 および 8 mg, 算術平均値±標準偏差, 各用量 日本人 n=8 (A0221004 試験), 欧米人 n=5 (SP566 試験) 韓国人 n=8 (A0221015 試験)]

投与量	民族	AUC _τ (ng · h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
4 mg	日本人	25.7 ± 11.9	2.55 ± 1.19	5.0 (2.0 - 5.0)	5.13 ± 2.54
	韓国人	26.1 ± 8.0	2.55 ± 0.68	5.0 (4.0 - 6.0)	7.05 ± 1.84
	欧米人	17.88 ± 10.99	1.86 ± 1.24	5.00 (0 - 5)	8.342 ± 4.28
8 mg	日本人	35.1 ± 13.1	3.77 ± 1.25	5.0 (5.0 - 5.0)	4.86 ± 1.69
	韓国人	64.2 ± 30.4	6.04 ± 2.03	5.0 (2.0 - 6.0)	6.07 ± 1.95
	欧米人	49.50 ± 23.31	4.97 ± 2.20	5.00 (5 - 5)	6.47 ± 1.00

t_{max} : 中央値 (最小値-最大値)

以上のことから, フェソテロジン錠経口投与時の 5-HMT の薬物動態は, 日本人と外国人 (欧米人および韓国人) で類似していると考えられた。

2.5.3.3.3 日本人および外国人での母集団薬物動態解析

フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の薬物動態について, 日本人 [第 1 相試験 (SP857 および A0221004 試験) および第 2 相試験 (A0221005 試験)], アジア人 [第 1 相試験 (A0221015 試験 (韓国人)) および第 2 相試験 (A0221005 試験)] および欧米人 [第 1 相試験 (SP564, SP566, SP568, SP569,

SP683, SP684 および SP686 試験), 第2相試験 (SP668) および第3相試験 (SP584 試験)] のデータを用いて母集団薬物動態解析を行った。本解析には 1546 例が含まれ, その内訳は, 日本人 522 例 (33.8%), 欧米人 878 例 (56.8%), 韓国人 105 例 (6.8%), およびその他アジア人 (台湾および香港) 41 例 (2.7%) であった。

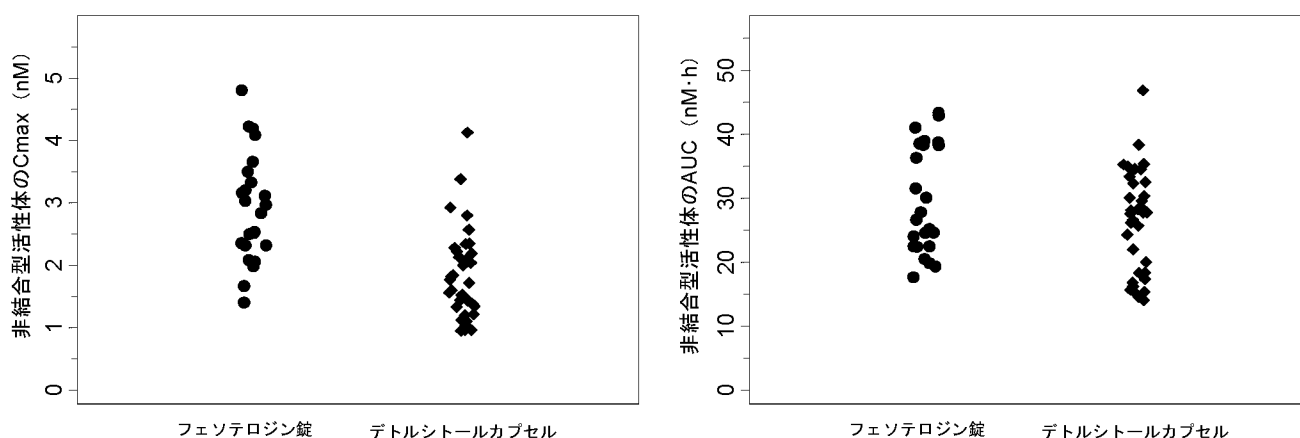
5-HMT の血漿中薬物動態は, 一次吸収およびラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルで記述した。共変量選択の結果, 最終モデルにおいて, 見かけの全身クリアランスを減少させる因子として, 肝機能障害 (Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス B), CYP2D6 の遺伝子型 (PM), CYP3A4 の阻害薬の併用が選択された。それぞれの因子での見かけの全身クリアランスの減少率は, 約 60%, 40% および 50% と推定された。また, クレアチニンクリアランスも見かけの全身クリアランスを減少させる因子として選択され, クレアチニンクリアランスが 80 mL/min から 20 mL/min まで減少したとき, 見かけの全身クリアランスは 34% 減少すると推定された。一方, CYP3A4 誘導薬との併用では, 見かけの全身クリアランスは 4 倍になると推定された。これらに加えて, 見かけの全身クリアランスが増加する因子として民族 (日本人) が, 減少させる因子として性別 (女性) が選択されたが, それぞれの影響は約 10% と推定され, 曝露量に大きな影響を与える因子ではないと考えられた。

2.5.3.4 フェソテロジン錠とデトルシトールカプセル投与時の薬物動態の比較

OAB 治療薬として既に承認されているムスカリン受容体拮抗薬トルテロジンの徐放性製剤であるデトルシトールカプセル投与後, 生体内では未変化体であるトルテロジンとその代謝物である DD 01 (フェソテロジンの活性代謝物である 5-HMT と同一の物質, 以下 5-HMT と記載) が抗ムスカリン作用に寄与する。トルテロジンと 5-HMT は同様の抗ムスカリン作用を示すと考えられるため, デトルシトールカプセルを投与したときには, トルテロジンと 5-HMT の非結合型血清中濃度の合計 (非結合型活性体濃度) が薬理活性に寄与すると推定される^{参考文献34)}。このことから, デトルシトールカプセルとフェソテロジン錠を投与したときの, 抗ムスカリン作用に寄与する活性本体への曝露量は, 非結合型活性体 (デトルシトールカプセル投与時にはトルテロジンと 5-HMT の非結合型のモル濃度の和, フェソテロジン錠投与時には 5-HMT のみの非結合型モル濃度) として評価することができると考えられる。日本人健康被験者にデトルシトールカプセルもしくはフェソテロジン錠を単回経口投与したときの非結合型活性体の曝露量の比較を行った。

日本人健康被験者にフェソテロジン錠またはデトルシトールカプセルを単回経口投与したときの非結合型活性体の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ を図 15 に, 要約統計量を表 11 に示す。曝露量はそれぞれ投与量を 4 mg に基準化した値で示した。投与量を 4 mg に基準化したときの非結合型活性体の C_{max} はフェソテロジン錠でデトルシトールカプセルに比べて高値を示す傾向にあったが (図 15 および表 11), $AUC_{0-\infty}$ の平均値は 29.82 および 26.40 nM・h と同様の値を示し, 分布範囲も同様であった。

図 15 日本人健康被験者にフェソテロジン錠またはデトルシトールカプセルを単回経口投与したときの非結合型活性体の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ * (フェソテロジン錠 $n=24$, デトルシトールカプセル $n=36$, 左図: C_{max} , 右図: $AUC_{0-\infty}$)



*フェソテロジン錠はフェソテロジンフマル酸塩として 4~16 mg (SP857 試験), デトルシトールカプセルは酒石酸トルテロジンとして 2~6 mg (参考文献³⁵⁾) を単回経口投与したときの値について投与量を 4 mg に基準化した値

表 11 日本人健康被験者にフェソテロジン錠またはデトルシトールカプセルを単回経口投与したときの非結合型活性体の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ * の要約統計量 (フェソテロジン錠 $n=24$, デトルシトールカプセル $n=36$, 上段: 算術平均値±標準偏差, 下段: 最小値-最大値)

薬剤	C_{max} (nM)	$AUC_{0-\infty}$ (nM·h)
フェソテロジン錠	2.91 ± 0.87 1.40 - 4.81	29.82 ± 8.46 17.63 - 43.38
デトルシトール カプセル	1.83 ± 0.71 0.95 - 4.13	26.40 ± 8.01 14.07 - 46.90

*フェソテロジン錠はフェソテロジンフマル酸塩として 4~16 mg (SP857 試験), デトルシトールカプセルは酒石酸トルテロジンとして 2~6 mg (参考文献³⁵⁾) を単回経口投与したときの値について投与量を 4 mg に基準化した値

2.5.3.5 内因性要因

2.5.3.5.1 年齢, 性別, 人種

外国人高齢者と非高齢者, および男女での薬物動態を比較した試験では, フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の薬物動態パラメータは類似しており, 臨床的に意味があると考えられる影響は認められなかった (SP570 試験)。また, 白人と黒人の間で薬物動態パラメータに差異は認められなかった (SP649 試験)。

2.5.3.5.2 日内変動

外国人健康被験者にフェソテロジン錠を夜投与したとき, 朝投与時と比較して C_{max} は朝投与の 78.51%と低値を示したが, $AUC_{0-\infty}$ は朝投与の 93.20%であり, 朝投与と夜投与で大きく異ならず, 90%信頼区間も 88.63%~98.00%と, 生物学的同等性の基準である 80%~125%の範囲に含まれていた。 t_{max} の中央値は朝投与, 夜投与ともに 5 時間であり, $t_{1/2}$ の平均値も約 6 時間と同様の値

を示した (A0221062 試験)。

2.5.3.5.3 腎機能障害

腎機能障害がフェソテロジン錠投与時の 5-HMT の薬物動態に及ぼす影響については、軽度 ($80 \text{ mL/min} > \text{CLcr} \geq 50 \text{ mL/min}$)、中等度 ($50 \text{ mL/min} > \text{CLcr} \geq 30 \text{ mL/min}$) および重度 ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) の腎機能障害を有する外国人被験者での検討が行われている (SP568 試験)。軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者では、健康被験者と比較して 5-HMT の C_{max} と $\text{AUC}_{0-\text{tz}}$ は、それぞれ 1.4 倍および 1.6 倍、1.5 倍および 1.8 倍増加した。重度の腎機能障害を有する被験者では、 C_{max} と $\text{AUC}_{0-\text{tz}}$ はそれぞれ 2.0 倍および 2.3 倍増加した。 $t_{1/2}$ は、腎機能障害を有する被験者において健康被験者と同様であった。母集団薬物動態解析においても、見かけの全身クリアランスに影響を与える因子としてクレアチニンクリアランスが選択され、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min から 20 mL/min まで低下した場合、見かけの全身クリアランスは 34% 低下すると推定された。

2.5.3.5.4 肝機能障害

肝機能障害が 5-HMT の薬物動態に及ぼす影響については、中等度 (Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス B) の肝機能障害を有する外国人被験者での検討が行われている (SP569 試験)。中等度の肝機能障害を有する被験者において、5-HMT の C_{max} と $\text{AUC}_{0-\text{tz}}$ は健康被験者と比較して、それぞれ 1.4 倍と 2.1 倍増加した。 $t_{1/2}$ は、健康被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者で同程度であった。母集団薬物動態解析においても、見かけの全身クリアランスに影響を与える因子として肝機能障害の有無が選択され、見かけの全身クリアランスは、肝機能障害 (Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス B) を有する場合、約 60% 低下すると推定された。

2.5.3.5.5 CYP2D6 の遺伝子型

外国人健康被験者において、CYP2D6 の PM では、EM と比較して、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の C_{max} および $\text{AUC}_{0-\text{tz}}$ は、それぞれ 1.73 倍と 1.96 倍に増加したが、PM の見かけの $t_{1/2}$ は EM と同様であった (SP565 試験)。母集団薬物動態解析においても、見かけの全身クリアランスに影響を与える因子として CYP2D6 の遺伝子型 (PM) が選択され、PM では EM と比較して、見かけの全身クリアランスは約 40% 低下すると推定された。

2.5.3.6 外因性要因

2.5.3.6.1 薬物相互作用

2.5.3.6.1.1 ヒト肝 CYP 分子種に対する影響

ヒト肝細胞およびヒトの CYP 分子種発現系を用いて、フェソテロジンおよび 5-HMT のヒト肝 CYP 分子種に対する影響の検討を行った。その結果、フェソテロジンおよび 5-HMT は CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 と 3A4 の酵素活性に影響を与えなかった。

2.5.3.6.1.2 CYP2D6 および CYP3A4 の阻害および誘導

ヒトの CYP 分子種発現系およびヒト肝ミクロソームでの検討にて、5-HMT の代謝には、CYP2D6 と CYP3A4 が関与していることが確認されている。よって、CYP2D6 および CYP3A4 についての検討を行った。

CYP2D6 については、外国人健康被験者において、酵素活性が欠損している PM と活性が正常な EM での検討が行われており、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、PM で EM の約 2 倍になることが確認されている（SP565 試験）。PM での検討が行われているため、CYP2D6 阻害薬との薬物相互作用試験は実施していない。

CYP3A4 については、阻害の影響を検討するため、外国人健康被験者を対象に強力な阻害薬であるケトコナゾールと、中等度の阻害薬であるフルコナゾールとの薬物相互作用試験を行い、また、誘導の影響を検討するためリファンピシンの相互作用試験を行った。

強力な阻害薬であるケトコナゾールとの相互作用試験では、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、ケトコナゾールとの併用により、単独投与時と比較して、PM、EM とともに約 2 倍に増加した（SP564 および SP684 試験）。中等度の阻害薬であるフルコナゾールとの相互作用試験では、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、フルコナゾールとの併用により、単独投与時と比較して、C_{max} で約 20%、AUC_{0-∞} で約 25% 増加した（A0221080 試験）。5-HMT の見かけの t_{1/2} は、ケトコナゾールおよびフルコナゾールとの併用によって変化しなかった。

リファンピシンの相互作用試験では、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、リファンピシンの併用により、単独投与時と比較して、PM、EM とともに約 75% 減少した（SP683 試験）。母集団薬物動態解析においても、CYP3A4 阻害薬および CYP3A4 誘導薬は見かけの全身クリアランスに影響を与える因子として選択され、CYP3A4 阻害薬の併用により 50% 低下し、CYP3A4 誘導薬の併用では 4 倍になると推定された。

2.5.3.6.1.3 その他の薬物相互作用

経口避妊薬に対するフェソテロジン錠併用投与の影響を、外国人健康女性を対象として検討した（SP677 試験）。卵巣ステロイドホルモン（プロゲステロンとエストラジオール）とともに、下垂体性腺刺激ホルモン（LH と FSH）の分泌も抑制され、排卵は起こらず、フェソテロジン錠の併用投与は避妊薬の薬物動態および効果に影響を与えなかった。また、ワルファリンに対するフェソテロジン錠併用の影響を検討した結果、併用はワルファリンの薬物動態および薬力学パラメータに影響を与えないことが確認された（A0221079 試験）。

2.5.3.7 エナンチオマー

臨床試験（SP566 試験）で採取した被験者の尿試料をキラルキャピラリー電気泳動により分析した結果、5-HMT [R-(+)-エナンチオマー] の鏡像異性体である SPM 5424 [S-(-)-エナンチオマー] は測定されず、生体内で異性化が起こらないことが示唆された（BA501-02）。

2.5.3.8 曝露量と薬力学の関係

2.5.3.8.1 電気生理学

フェソテロジン錠 4 mg もしくは 28 mg/日投与での QT 間隔への影響を、外国人健康成人を対象としたプラセボおよび陽性（モキシフロキサシン 400 mg/日）対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験により検討した（SP686 試験）。その結果，フェソテロジン錠 4 mg 群，28 mg 群およびプラセボ群では，QTcF はベースラインと比較して，それぞれ，平均値で 4.6 msec，5.0 msec および 4.7 msec 減少し，ベースラインから延長していないことが確認された。これに対して，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。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。第 1 相試験データの比較および母集団薬物動態解析結果より，民族はフェソテロジン錠投与時の 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おり，国内外の第 2/3 相試験の結果でも本剤投与による QT 間隔延長の発現率は低く，プラセボ投与時と比較してもその発現率は同様であり，用量に依存した増加は認められていない。さらに，国内外の長期投与試験において，本剤の長期投与による QT 間隔延長の発現率の増加も示唆されなかった。よって，日本人においてもフェソテロジンは QTc 間隔に影響がないことが示唆された。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、主要評価試験（国内：A0221005 試験，外国：SP583 および SP584 試験）および国内外の長期投与試験〔国内：A0221006 試験，外国：SP738 および SP739 試験〕の有効性結果を記載する。

フェソテロジンの OAB 患者に対する有効性に関する主要な評価は、ブリッジング試験として実施したアジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) および外国第 3 相比較試験 (SP583 および SP584 試験) に基づいて行った。ブリッジングの主要な評価は、A0221005 試験と SP584 試験結果の比較に基づき行った。

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要

2.5.4.1.1 主要評価試験：A0221005 および SP583, SP584 試験

A0221005, SP583 および SP584 試験の概略を表 12 にまとめた。

A0221005 試験（日本，韓国，台湾，香港で実施）は、切迫性尿失禁を有する OAB 患者を対象に、フェソテロジン錠 4 mg, 8 mg またはプラセボを毎朝，1 日 1 回 12 週間経口投与する，二重盲検，並行群間比較，国際共同ブリッジング試験として実施した。A0221005 試験と SP584 試験の臨床試験成績（切迫性尿失禁回数，排尿回数および尿意切迫感回数）を基に，本剤の用量反応，有効性について比較し，外国試験成績の外挿可能性を検討した。外国試験成績を外挿可能と判断した根拠については，2.5.4.5.1 項に要約し，詳細は 2.7.3.3.2 項に記載した。

SP584 試験（米国）および SP583 試験（欧州他）は，OAB 患者を対象に，フェソテロジン錠 4 mg, 8 mg またはプラセボを毎朝，1 日 1 回，12 週間経口投与する，二重盲検，並行群間比較試験として実施した。

A0221005 試験と SP584 試験の主な選択基準と除外基準は，試験間で若干の差異がみられたものの，ほぼ同一であり，外挿可能性を評価する上で問題はないと考えられた（2.7.3.3.2 項）。

表 12 ブリッジング試験および外国第 3 相比較試験の概略

治験 No. (実施国／地域)	A0221005 (日本，韓国，台湾，香港)	SP583 (欧州他)	SP584 (米国)
デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験	多施設共同，無作為化，プラセボおよび実薬対照，二重盲検，並行群間比較試験	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験
投与群	・プラセボ ・フェソテロジン 4 mg ・フェソテロジン 8 mg	・プラセボ ・フェソテロジン 4 mg ・フェソテロジン 8 mg ・トルテロジン 4 mg	・プラセボ ・フェソテロジン 4 mg ・フェソテロジン 8 mg
目標被験者数	900	996	747
主要評価項目	12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量	12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量および 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量	12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量および 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量
投与期間	12 週間	12 週間	12 週間

2.5.4.1.2 長期投与試験

国内外の長期投与試験の概略を表 13 にまとめた。

A0221006 試験は、OAB 患者にフェソテロジンを長期投与したときの安全性、忍容性および有効性を検討するために多施設共同、非盲検試験として国内で実施した。

SP738 および SP739 試験は、OAB 患者にフェソテロジンを長期投与したときの安全性、被験者による治療満足度および効果の持続についてのデータを収集するために、それぞれ SP583 および SP584 試験（いずれも第 3 相）から継続する非盲検、長期延長投与試験として外国で実施した。

表 13 長期投与試験の概略

治験 No. (実施国／地域)	A0221006 (日本)	SP738 (欧州他)	SP739 (米国)
デザイン	多施設共同、非盲検試験	SP583 試験から継続する非盲検試験	SP584 試験から継続する非盲検試験
開始用量	フェソテロジン 4 mg	フェソテロジン 8 mg	フェソテロジン 8 mg
目標被験者数	150	設定せず	設定せず
主要有効性評価項目	24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量	24 時間あたりの平均排尿回数の変化量および 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量	24 時間あたりの平均排尿回数の変化量および 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量
投与期間	52 週間	最長 3 年	3 年 3 ヶ月

2.5.4.2 被験者の選択

A0221005、SP584 および SP583 試験のいずれにおいても、スクリーニングの 6 ヶ月前から尿意切迫感および頻尿の症状が認められた患者を選択し、被験者が記入する 3 日間の排尿日誌に基づき、24 時間あたりの平均排尿回数が 8 回以上、かつ、合計 3 回以上の切迫性尿失禁を有する被験者を選択した。

なお、SP584 および SP583 試験では、治験実施中に治験実施計画書を改訂した。改訂前の組み入れ基準では、3 日間の排尿日誌において合計 6 回以上の尿意切迫感回数を有する被験者の組み入れを可能とした。

2.5.4.3 有効性の評価

2.5.4.3.1 評価対象集団

A0221005、SP584 および SP583 試験ともに、有効性の主要な解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とし、無作為化された被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、ベースラインおよび投与後の有効性の観測値を有する被験者集団とした。また、主解析結果の頑健性を評価する目的で、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）に対する解析も行った。PPS は、国内外ともに FAS のうち、有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書違反がなく、二重盲検期の薬剤投与期間が 2 週間以上の被験者と定義した。

2.5.4.3.2 有効性の評価項目

主要な3つの検証試験（A0221005、SP583 および SP584 試験）を通して、本剤の有効性を評価するため、本項で検討した主要評価項目および副次評価項目を下記に示した。

(1) 主要評価項目

主要評価項目は、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とした。

(2) 副次評価項目

副次評価項目は、以下の2つの評価項目とした。

- 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
- 12 週時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量

なお、国内試験（A0221005 試験）の治験実施計画書では、主要評価項目および主たる副次評価項目は上記の設定を用いた。外国試験（SP584 および SP583 試験）の治験実施計画書では、主要評価項目として 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と 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の2つの項目を用い、主たる副次評価項目として 12 週時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量を用いた。

2.5.4.3.3 統計解析手法

本項では、主要な3つの検証試験（A0221005、SP583 および SP584 試験）で用いた各試験の主解析の統計解析手法を以下に記載した。また、(3) 項では、国内試験と外国試験の比較方法（ブリッジング解析）についての要約を記載した。詳細は 2.7.3.3.2.1.3.3 項および 5.3.5.3.1 項に記載した。

(1) 国内試験：A0221005 試験

主要評価項目（切迫性尿失禁回数）および副次評価項目（排尿回数、尿意切迫感回数）に対して、投与群および地域を固定効果とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。FAS の解析では、投与 12 週後の測定値が欠測の場合には、直前の測定値により補完した。PPS の解析では欠測値の補完は行わなかった。

検定は、主要評価項目である 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量に対して、以下に示す2段階の閉検定手順を適用した。

1. 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量において、プラセボとフェソテロジン 8 mg の優越性の両側検定を有意水準 5%で行う。有意であった場合に、2.へ進む。
2. 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量において、プラセボとフェソテロジン 4 mg の優越性の両側検定を有意水準 5%で行う。

それ以外の評価項目に対する検定については、多重性は考慮しなかった。

(2) 外国試験：SP584 および SP583 試験

主要評価項目（切迫性尿失禁回数）および副次評価項目（排尿回数、尿意切迫感回数）に対して、投与群および地域を固定効果とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。FAS の解析では、投与 12 週後の測定値が欠測の場合には、直前の測定値により補完した。PPS の解析では欠測値の補完は行わなかった。

検定は、24 時間あたりの平均排尿回数と平均切迫性尿失禁回数の変化量に対して、以下に示す 4 段階の閉検定手順を適用した。

1. 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量において、プラセボとフェソテロジン 8 mg の優越性の両側検定を有意水準 5%で行う。有意であった場合に、2.へ進む。
2. 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量において、プラセボとフェソテロジン 4 mg の優越性の両側検定を有意水準 5%で行う。有意であった場合に、3.へ進む。
3. 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量において、プラセボとフェソテロジン 8 mg の優越性の両側検定を有意水準 5%で行う。有意であった場合に、4.へ進む。
4. 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量において、プラセボとフェソテロジン 4 mg の優越性の両側検定を有意水準 5%で行う。

(3) 国内試験（A0221005 試験）と外国試験（SP584 試験）との比較方法（ブリッジング解析）

有効性での主解析結果の比較

試験ごとに主要評価項目および副次評価項目に対して、投与群、地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて、最小二乗平均値およびその両側 95%信頼区間を投与群別に算出し、A0221005 試験と SP584 試験との比較を行った。

被験者背景およびベースライン値で調整した有効性結果の比較

主要評価項目および副次評価項目に対する被験者背景およびベースライン値の影響を調整して比較を行う目的で、以下の共分散分析モデル（モデル 2、4）を用いて、各試験での投与群別の最小二乗平均値およびその両側 95%信頼区間を算出し、試験間の比較を行った。

a) モデル 2：ベースライン値と OAB に対する前治療での調整

説明変数

- 要因 : 投与群, 地域, 試験
- 共変量 : ベースライン値, OAB に対する前治療の有無
- 交互作用 : 投与群と試験

b) モデル 4：ベースライン値と OAB に対する前治療、投与群と前治療の交互作用での調整

説明変数

- 要因 : 投与群, 地域, 試験

- 共変量 : ベースライン値, OAB に対する前治療の有無
- 交互作用 : OAB に対する前治療の有無と投与群, 投与群と試験

2.5.4.4 被験者背景

国内試験（A0221005 試験）および外国試験（SP584 および SP583 試験）における人口統計学的およびベースライン特性を表 14 に示した。

男女比, 平均年齢（65 歳以上の被験者の割合も含む）などの被験者背景は 3 試験で類似していた。外国試験と比較して, A0221005 試験では体重は約 20 kg 軽く, OAB に対する前治療による治療歴を持たない被験者の割合が多かった。

A0221005 試験の人種の内訳はすべてアジア人であり, 本邦の被験者数は 735 例であった。外国試験では被験者の多くが白人であった。

対象集団の主な有効性評価項目のベースライン値は, 24 時間あたりの排尿回数は 3 試験で同様であったが, 24 時間あたりの切迫性尿失禁回数および 24 時間あたりの尿意切迫感回数は, A0221005 試験では外国試験と比較して少なかった。

なお, 各試験ともに, 投与群間で被験者背景に偏りは認められなかった。

表 14 人口統計学およびベースライン特性：A0221005, SP583 および SP584 試験（FAS）

治験 No.	A0221005 N=929	SP583 N=1103	SP584 N=800
年齢（歳）： 平均（標準偏差） 範囲 65 歳以上（%） 75 歳以上（%）	57.5 (13.7) 20 - 88 302 (32.5) 120 (12.9)	56.7 (13.9) 19 - 86 360 (32.6) 86 (7.8)	58.9 (13.1) 21 - 91 273 (34.1) 90 (11.3)
性別：n（%） 男性 女性	194 (20.9) 735 (79.1)	214 (19.4) 889 (80.6)	192 (24.0) 608 (76.0)
体重（kg） 平均（標準偏差） 範囲	57.6 (10.6) 31.2 - 107.0	74.6 (15.3) 42.0 - 150.0	81.6 (20.1) 41.7 - 192.8
人種：n（%） 白人 黒人 アジア人 その他	0 0 929 (100) 0	1071 (97.1) 4 (0.4) 19 (1.7) 9 (0.8)	654 (81.8) 70 (8.8) 11 (1.4) 65 (8.1)
実施国／地域：n（%） 米国 欧州／南半球 アジア：日本 韓国 台湾 香港	0 0 735 (79.1) 131 (14.1) 56 (6.0) 7 (0.8)	0 1103 (100) 0 0 0 0	800 (100) 0 0 0 0 0
OAB 前治療薬 あり：n（%） なし	156 (16.8) 773 (83.2)	526 (47.7) 577 (52.3)	422 (52.8) 378 (47.3)
切迫性尿失禁あり：n（%） なし	929 (100) 0	856 (77.6) 247 (22.4)	651 (81.4) 149 (18.6)
24 時間あたりの切迫性尿失禁回数 平均（標準偏差） 範囲	2.24 (1.82) 0.67 - 14.33	3.75 (3.13) 0.33 - 20.33	3.80 (3.39) 0.33 - 23.67
24 時間あたりの排尿回数 平均（標準偏差） 範囲	11.27 (2.54) 5.67 - 22.00	11.73 (3.43) 3.33 - 43.00	12.36 (3.63) 3.33 - 29.00
24 時間あたりの尿意切迫感回数 平均（標準偏差） 範囲	4.96 (3.36) 0.67 - 22.00	11.23 (3.97) 0.00 - 43.00	11.82 (3.88) 3.00 - 28.00

引用：Bridging Analysis Table 1, CTD Table E1.1.1, CTD Table E1.1.2, CTD Table E1.1.3,

A0221005 Table 13.4.2.3.3, 13.4.3.1.2.1, SP583 Table 4.3.1, 13.2.2.1.1, SP584 Table 4.3.1, 13.2.2.1.1

2.5.4.5 有効性の結果

2.5.4.5.1 主要評価試験

(1) 国内試験：A0221005 試験

1) 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の最小二乗平均値を表 15 に示した。

フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）し（それぞれ、 $p=0.002$ および <0.001 ）、用量に依存した

減少が認められた。また、PPS においても、フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）した。

表 15 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量
(ANCOVA, FAS-LOCF) : A0221005 試験

	投与群		
	プラセボ	フェソテロジン	
		4 mg	8 mg
ベースライン時：	N=309	N=314	N=306
平均値（標準偏差）	2.24 (1.872)	2.23 (1.814)	2.26 (1.788)
12 週時：	N=309	N=314	N=306
平均値（標準偏差）	0.85 (2.041)	0.50 (1.248)	0.45 (1.133)
変化量：	N=309	N=314	N=306
最小二乗平均	-1.01	-1.35	-1.40
95%信頼区間	(-1.31, -0.71)	(-1.65, -1.05)	(-1.70, -1.09)
最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.34	-0.39
95%信頼区間	-	(-0.56, -0.13)	(-0.60, -0.17)
p 値	-	0.002	<0.001

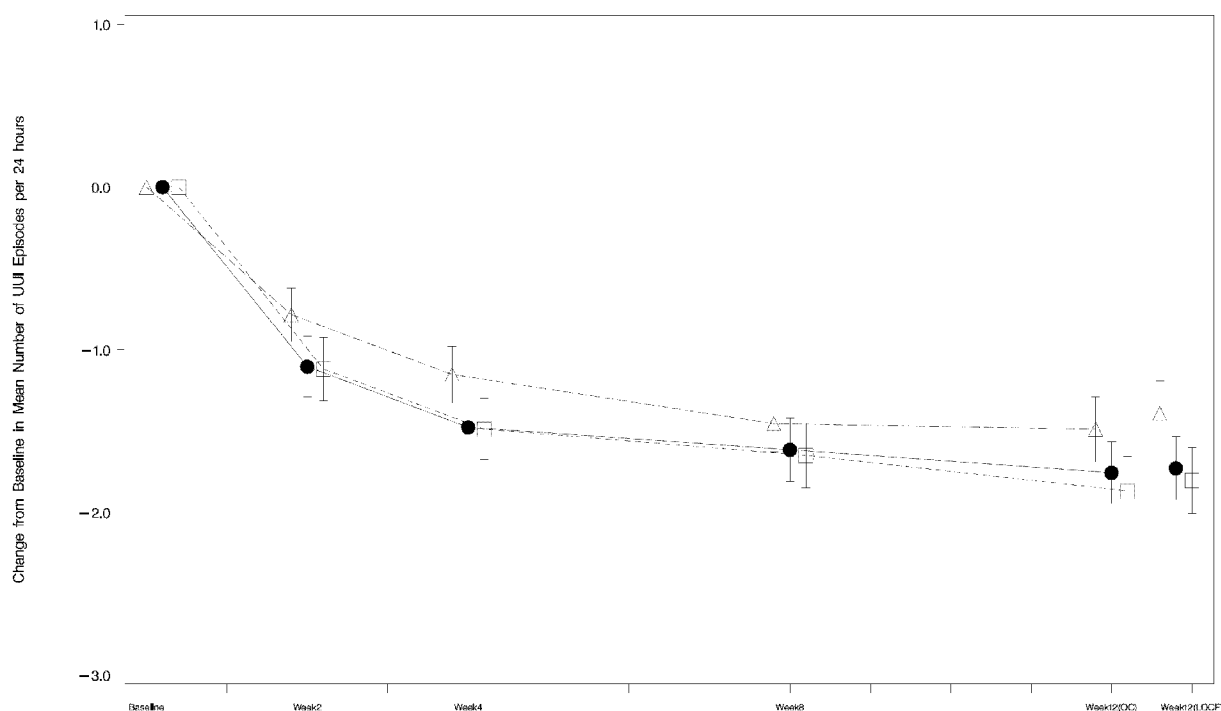
引用：A0221005 Table 13.4.2.1.1.1, 13.4.2.2.1

p 値、最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群および地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

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投与 12 週後までの推移を投与群別に、図 16 に示した。

24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数は、投与後早期（投与開始後 2 週）からプラセボ群と比較して改善が認められた。

図 16 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
および 95%信頼区間の推移：A0221005 試験（FAS）



引用：A0221005 Figure 14.1.2 △：プラセボ, ●：フェソテロジン 4 mg, □：フェソテロジン 8 mg UUI：切迫性尿失禁

2) 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数および 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数および尿意切迫感回数の変化量の最小二乗平均値を表 16 に示した。

フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では、24 時間あたりの平均排尿回数はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）し（それぞれ、 $p=0.002$ および <0.001 ）、用量に依存した減少が認められた。また、PPS においても、フェソテロジン 4 mg および 8 mg 投与では、24 時間あたりの平均排尿回数はプラセボ群と比べて、統計的に有意に減少した。

また、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数についても、フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）させた（それぞれ、 $p=0.003$ および 0.002 ）。

表 16 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数および平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量（ANCOVA, FAS-LOCF）：A0221005 試験

評価項目		投与群		
		プラセボ	フェソテロジン	
			4 mg	8 mg
24 時間あたりの平均排尿回数の変化量	ベースライン時：	N=309	N=314	N=306
	平均値（標準偏差）	11.13 (2.494)	11.32 (2.576)	11.36 (2.560)
	12 週時：	N=309	N=314	N=306
	平均値（標準偏差）	9.83 (2.746)	9.38 (2.628)	9.28 (2.573)
	変化量：	N=309	N=314	N=306
	最小二乗平均	-0.59	-1.15	-1.25
	95%信頼区間	(-1.08, -0.10)	(-1.64, -0.67)	(-1.75, -0.76)
24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.56	-0.66
	95%信頼区間	-	(-0.91, -0.22)	(-1.01, -0.32)
	p 値	-	0.002	<0.001
	ベースライン時：	N=309	N=314	N=306
	平均値（標準偏差）	5.05 (3.406)	4.81 (3.123)	5.01 (3.538)
	12 週時：	N=309	N=314	N=306
	平均値（標準偏差）	2.78 (3.681)	2.01 (2.938)	2.07 (2.963)
	変化量：	N=309	N=314	N=306
	最小二乗平均	-1.00	-1.65	-1.66
	95%信頼区間	(-1.60, -0.40)	(-2.25, -1.05)	(-2.27, -1.05)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.65	-0.66
	95%信頼区間	-	(-1.07, -0.22)	(-1.09, -0.23)
	p 値	-	0.003	0.002

引用：A0221005 Table 13.4.3.1.1.1, 13.4.3.2.1, 13.4.5.1.1, 13.4.5.2

p 値、最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群および地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

24 時間あたりの平均排尿回数および平均尿意切迫感回数のベースラインから投与 12 週後までの推移を投与群別に、図 17 および図 18 に示した。

両評価項目ともに、投与後早期（投与開始後 2 週）からプラセボ群と比較して改善が認められた。

図 17 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
および 95%信頼区間の推移：A0221005 試験（FAS）

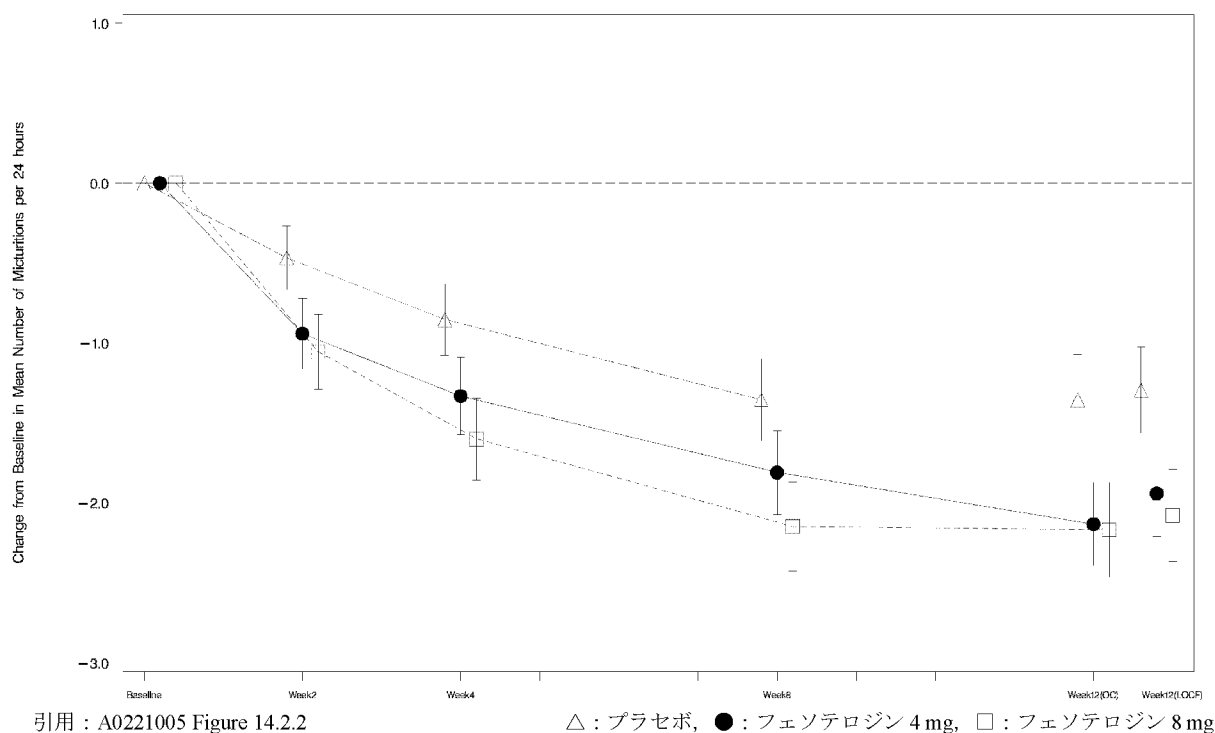
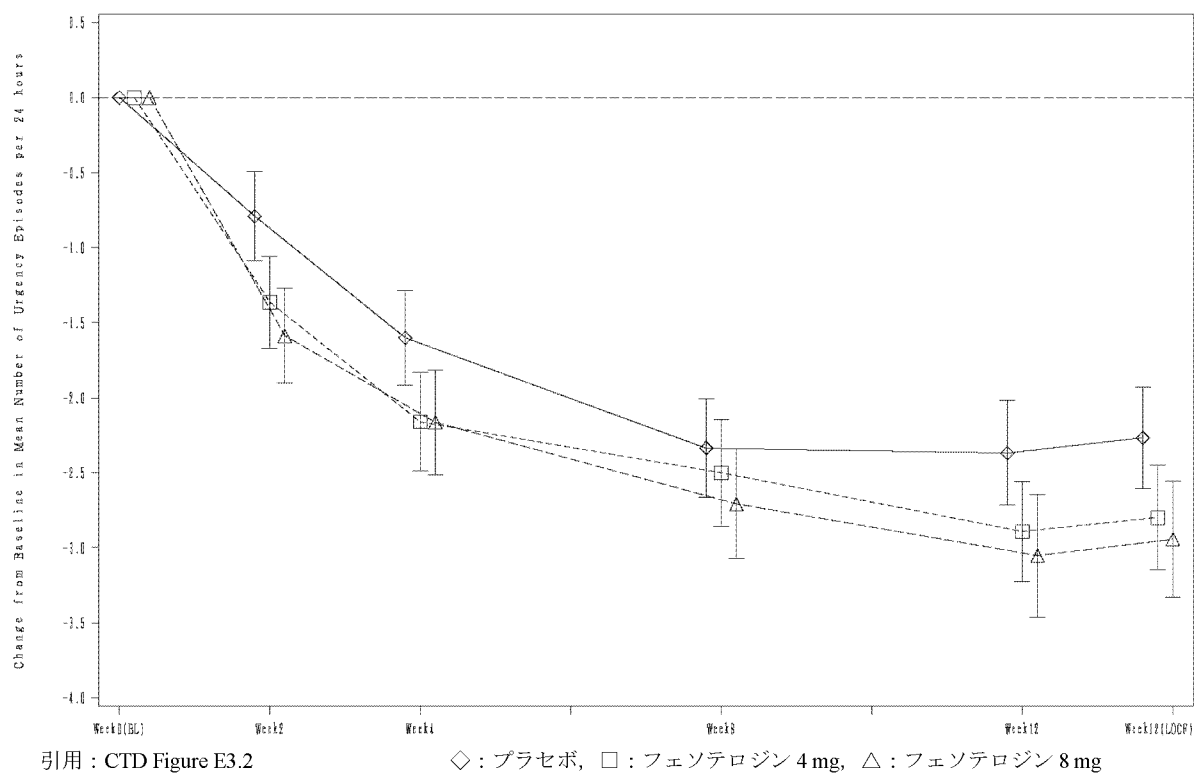


図 18 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量
および 95%信頼区間の推移：A0221005 試験（FAS）



(2) 外国試験：SP584 試験

1) 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の最小二乗平均値を表 17 に示した。

フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群は 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数をプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）させ（それぞれ、 $p=0.003$ および <0.001 ）、用量に依存した減少が認められた。また、PPS においても、フェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群における減少は、プラセボ群と比べて統計的に有意に大きかった。さらに、投与後早期（投与開始後 2 週）からプラセボ群と比較して改善が認められた。

表 17 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量
(ANCOVA, FAS-LOCF) : SP584 試験

	投与群		
	プラセボ	フェソテロジン	
		4 mg	8 mg
ベースライン時：	N=205	N=228	N=218
平均値（標準偏差）	3.7 (3.33)	3.9 (3.51)	3.9 (3.32)
12 週時：	N=205	N=228	N=218
平均値（標準偏差）	2.7 (3.31)	2.1 (3.24)	1.4 (2.13)
変化量：	N=205	N=228	N=218
最小二乗平均	-0.96	-1.65	-2.28
95%信頼区間	(-1.30, -0.63)	(-1.97, -1.34)	(-2.61, -1.96)
最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.69	-1.32
95%信頼区間	-	(-1.14, -0.24)	(-1.78, -0.87)
p 値	-	0.003	< 0.001

引用：SP584 Table 13.2.1.1.1, 13.2.2.1.1, Bridging Analysis Table 3.3

p 値、最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群および地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

2) 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数および 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量および 12 週時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量の最小二乗平均値を表 18 に示した。

フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では、24 時間あたりの平均排尿回数はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）し（それぞれ、 $p=0.032$ および <0.001 ）、用量に依存した減少が認められた。PPS においても、フェソテロジン 4 mg および 8 mg 投与の 24 時間あたりの平均排尿回数は、プラセボ群と比べて、統計的に有意に減少した。

また、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数についても、フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）させた（ともに、 $p<0.001$ ）。

さらに、両評価項目ともに、投与後早期（投与開始後 2 週）からプラセボ群と比較して改善が認められた。

表 18 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数および平均尿意切迫感回数の
ベースラインからの変化量 (ANCOVA, FAS-LOCF) : SP584 試験

評価項目		投与群		
		プラセボ	フェソテロジン	
			4 mg	8 mg
24 時間あたりの平均 排尿回数の変化量	ベースライン時： 平均値 (標準偏差)	N=266 12.2 (3.66)	N=267 12.9 (3.86)	N=267 12.0 (3.31)
	12 週時： 平均値 (標準偏差)	N=266 11.2 (3.44)	N=267 11.0 (3.56)	N=267 10.1 (3.19)
	変化量： 最小二乗平均	N=266 -1.08	N=267 -1.61	N=267 -2.09
	95%信頼区間	(-1.43, -0.73)	(-1.96, -1.26)	(-2.44, -1.74)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.53	-1.01
	95%信頼区間	-	(-1.02, -0.04)	(-1.50, -0.52)
24 時間あたりの平均 尿意切迫感回数 の変化量	ベースライン時： 平均値 (標準偏差)	N=266 11.4 (3.77)	N=267 12.5 (4.05)	N=267 11.6 (3.72)
	12 週時： 平均値 (標準偏差)	N=266 10.7 (3.85)	N=267 10.3 (3.87)	N=267 9.4 (3.92)
	変化量： 最小二乗平均	N=266 -0.79	N=267 -1.91	N=267 -2.30
	95%信頼区間	(-1.17, -0.40)	(-2.30, -1.53)	(-2.69, -1.91)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-1.13	-1.52
	95%信頼区間	-	(-1.67, -0.59)	(-2.05, -0.98)
	p 値	-	<0.001	<0.001

引用：SP584 Table 13.1.1.1.1, 13.1.2.1.1, 14.12.1.1, Bridging Analysis Table 3.4, 3.5

p 値, 最小二乗平均およびその 95%信頼区間は, 投与群および地域を要因, ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

(3) 国内試験 (A0221005 試験) と外国試験 (SP584 試験) との比較 (ブリッジング解析)

本項では, 外国試験の成績の外挿可能性を検討する目的で, A0221005 および SP584 試験成績に基づき, 本剤の用量反応, 有効性について比較した結果の要約を記載した。なお, 外国試験成績を外挿可能と判断した根拠の詳細は, 2.7.3.3.2 項に記載した。

1) 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

A0221005 および SP584 試験での, 主解析の共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の最小二乗平均値を表 19 に示した。

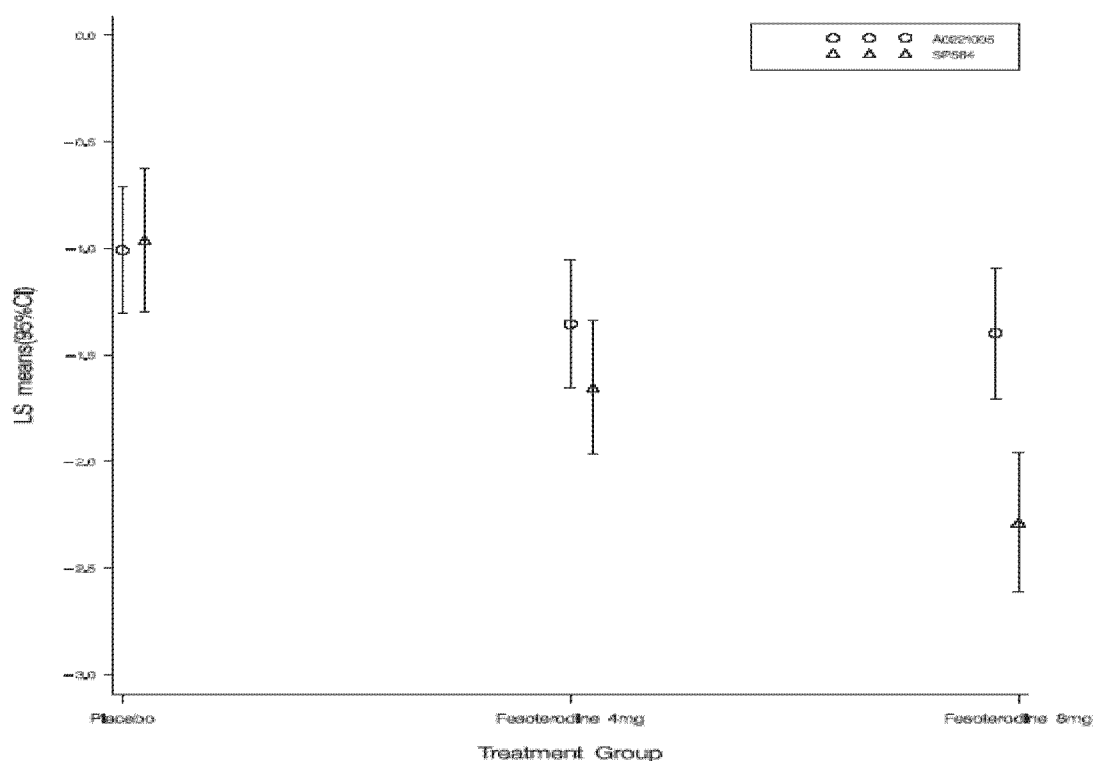
ブリッジング試験 (A0221005 試験) とブリッジング対象試験 (SP584 試験) とともに, フェソテロジン 4 mg と 8 mg の投与はプラセボに対して統計的に有意な減少を示した。さらに, 平均変化量の点推定値がプラセボ, フェソテロジン 4 mg, 8 mg の順に減少していたことから用量反応関係が認められ, 変化量の点推定値の各群の順序関係は試験間で同じであった。

表 19 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
(ANCOVA, FAS-LOCF)

治験 No.		投与群		
		プラセボ	フェソテロジン	
			4 mg	8 mg
A0221005 (国内)	ベースライン時 :	N=309	N=314	N=306
	平均値 (標準偏差)	2.24 (1.872)	2.23 (1.814)	2.26 (1.788)
	12 週時 :	N=309	N=314	N=306
	平均値 (標準偏差)	0.85 (2.041)	0.50 (1.248)	0.45 (1.133)
	変化量の最小二乗平均	-1.01	-1.35	-1.40
	95%信頼区間	(-1.31, -0.71)	(-1.65, -1.05)	(-1.70, -1.09)
SP584 (外国)	ベースライン時 :	N=205	N=228	N=218
	平均値 (標準偏差)	3.7 (3.33)	3.9 (3.51)	3.9 (3.32)
	12 週時 :	N=205	N=228	N=218
	平均値 (標準偏差)	2.7 (3.31)	2.1 (3.24)	1.4 (2.13)
	変化量の最小二乗平均	-0.96	-1.65	-2.28
	95%信頼区間	(-1.30, -0.63)	(-1.97, -1.34)	(-2.61, -1.96)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.34	-0.39
	95%信頼区間	-	(-0.56, -0.13)	(-0.60, -0.17)
	p 値	-	0.002	<0.001
	ベースライン時 :	N=205	N=228	N=218
	平均値 (標準偏差)	3.7 (3.33)	3.9 (3.51)	3.9 (3.32)
	12 週時 :	N=205	N=228	N=218
	平均値 (標準偏差)	2.7 (3.31)	2.1 (3.24)	1.4 (2.13)
	変化量の最小二乗平均	-0.96	-1.65	-2.28
	95%信頼区間	(-1.30, -0.63)	(-1.97, -1.34)	(-2.61, -1.96)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.69	-1.32
	95%信頼区間	-	(-1.14, -0.24)	(-1.78, -0.87)
	p 値	-	0.003	<0.001

引用 : A0221005 Table 13.4.2.1.1.1, 13.4.2.2.1, SP584 Table 13.2.1.1.1, 13.2.2.1.1, Bridging Analysis Table 3.3

図 19 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の比較
(ANCOVA, FAS-LOCF), ○ : A0221005, △ : SP584



引用 : Bridging Analysis Figure 1.1.1

次に、FAS における平均切迫性尿失禁回数の変化量の大きさを比較した結果、プラセボ群での減少は同程度であるのに対して、いずれのフェソテロジン群（4 mg, 8 mg）においても SP584 試験の方が A0221005 試験に比べ大きな減少が認められた。その理由として、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しており、これらの違いが原因であると考えられた（2.7.3.3.2 項および 5.3.5.3.1 項：ブリッジング解析報告書）。

尿意切迫感のデータ収集方法は、A0221005 試験と SP584 試験間で一部異なっており、両試験ともに、ICS の尿意切迫感の定義を用い、尿意切迫感のデータを排尿日誌により収集したが、SP584 試験では、尿意切迫感に対して重症度（なし、軽度、中等度、重度）を定義し、重症度の評価を行った。さらに、SP584 試験では 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軽度および中等度についても尿意切迫感に含めて、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数と平均尿意切迫感回数を導出して解析を行った。このため、このデータ収集の違いを考慮し、SP584 試験の重度の尿意切迫感を伴う平均尿失禁回数を用いて A0221005 試験との比較を行う必要があると判断した。なお、この試験間の尿意切迫感のデータ収集法の違いが及ぼす影響は、A0221005 試験の開鍵前に評価し、ブリッジング用の統計解析計画書で比較方法を事前に定めた。

尿意切迫感のデータ収集方法の違いを考慮した上で、平均切迫性尿失禁回数の変化量に影響を及ぼすと考えられたベースライン値、前治療の有無の因子および前治療の有無と投与群の交互作用の因子で調整した結果を表 20 に示した。

A0221005 および SP584 試験ともに、調整後の変化量の最小二乗平均値においても、用量反応関係が認められ、変化量の点推定値の各群の順序関係は同じであった。また、変化量の試験間差は、調整前に比べ小さくなった。このことから、主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、被験者の前治療有無の比率の違いから説明できると考えられ、A0221005 試験と SP584 試験間の用量反応関係に大きな違いはないと考えられた。

表 20 ベースライン値と OAB に対する前治療の有無で調整した 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量（A0221005 試験と SP584 試験の併合データ、FAS）

	投与群		
	プラセボ	フェソテロジン	
		4 mg	8 mg
平均切迫性尿失禁回数			
A0221005：	N=309	N=314	N=306
最小二乗平均	-0.81	-1.22	-1.36
95%信頼区間	(-1.15, -0.48)	(-1.55, -0.88)	(-1.71, -1.02)
重度の尿意切迫感を伴う平均尿失禁回数			
SP584：	N=173	N=202	N=187
最小二乗平均	-0.66	-1.08	-1.52
95%信頼区間	(-0.89, -0.44)	(-1.29, -0.87)	(-1.73, -1.30)

引用：Bridging Analysis Table 5.4.4

最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群、地域および試験を要因、ベースライン値および OAB に対する前治療の有無を共変量とし、投与群と試験、および投与群と前治療の有無の交互作用を含めた共分散分析モデルを用いて算出した。

2) 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

A0221005 および SP584 試験での、主解析の共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量の最小二乗平均値を表 21 に示した。

ブリッジング試験（A0221005 試験）とブリッジング対象試験（SP584 試験）ともに、フェソテロジン 4 mg と 8 mg の投与はプラセボに対して統計的に有意な減少を示した。さらに、用量反応関係が認められ、変化量の点推定値の各群の順序関係は同じであった。

表 21 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
(ANCOVA, FAS-LOCF)

治験 No.		投与群		
		プラセボ	フェソテロジン	
			4 mg	8 mg
A0221005 (国内)	ベースライン時：	N=309	N=314	N=306
	平均値（標準偏差）	11.13 (2.494)	11.32 (2.576)	11.36 (2.560)
	12 週時：	N=309	N=314	N=306
	平均値（標準偏差）	9.83 (2.746)	9.38 (2.628)	9.28 (2.573)
	変化量の最小二乗平均	-0.59	-1.15	-1.25
	95%信頼区間	(-1.08, -0.10)	(-1.64, -0.67)	(-1.75, -0.76)
SP584 (外国)	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.56	-0.66
	95%信頼区間	-	(-0.91, -0.22)	(-1.01, -0.32)
	p 値	-	0.002	<0.001
	ベースライン時：	N=266	N=267	N=267
	平均値（標準偏差）	12.2 (3.66)	12.9 (3.86)	12.0 (3.31)
	12 週時：	N=266	N=267	N=267
	平均値（標準偏差）	11.2 (3.44)	11.0 (3.56)	10.1 (3.19)
	変化量の最小二乗平均	-1.08	-1.61	-2.09
	95%信頼区間	(-1.43, -0.73)	(-1.96, -1.26)	(-2.44, -1.74)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.53	-1.01
	95%信頼区間	-	(-1.02, -0.04)	(-1.50, -0.52)
	p 値	-	0.032	<0.001

引用：A0221005 Table 13.4.3.1.1.1, 13.4.3.2.1, SP584 Table 13.1.1.1.1, 13.1.2.1.1, Bridging Analysis Table 3.4

次に、FAS における平均排尿回数の変化量の大きさを比較すると、プラセボ群およびいずれのフェソテロジン群（4 mg, 8 mg）においても SP584 試験の方が多く減少した。この理由として、被験者の前治療の有無の比率の違いが影響していると考えられた（2.7.3.3.2 項）。

そこで、平均排尿回数の変化量に影響を及ぼすと考えられた被験者の前治療の有無の因子で調整し、A0221005 試験と SP584 試験を比較した（表 22）。なお、各試験の主解析では、ベースライン値を調整因子としていたため、本解析でも、ベースライン値についても調整した。調整した結果、主解析における比較に比べ、試験間差は小さくなった。したがって、主解析結果でみられた試験間差の大部分は、被験者の前治療有無の比率の違いから説明できると考えられ、A0221005 試験と SP584 試験間の用量反応関係に大きな違いはないと考えられた。

表 22 ベースライン値と OAB に対する前治療の有無で調整した 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量（A0221005 試験と SP584 試験の併合データ，FAS）

	投与群		
	プラセボ	フェソテロジン	
		4 mg	8 mg
A0221005 :	N=309	N=314	N=306
最小二乗平均	-0.53	-1.23	-1.40
95%信頼区間	(-1.10, 0.04)	(-1.80, -0.65)	(-1.98, -0.81)
SP584 :	N=266	N=267	N=267
最小二乗平均	-0.84	-1.34	-1.83
95%信頼区間	(-1.15, -0.53)	(-1.65, -1.03)	(-2.14, -1.52)

引用：Bridging Analysis Table 5.4.2

最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群、地域および試験を要因、ベースライン値および OAB に対する前治療の有無を共変量とし、投与群と試験、および投与群と前治療の有無の交互作用を含めた共分散分析モデルを用いて算出した。

3) 12 週時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

A0221005 および SP584 試験での、主解析の共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量の最小二乗平均値を表 23 に示した。

ブリッジング試験（A0221005 試験）とブリッジング対象試験（SP584 試験）ともに、フェソテロジン 4 mg と 8 mg の投与はプラセボに対して統計的に有意な減少を示し、変化量の点推定値の各群の順序関係は同じであった。

表 23 12 週時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量
(ANCOVA, FAS-LOCF)

治験 No.		投与群		
		プラセボ	フェソテロジン	
			4 mg	8 mg
平均尿意切迫感回数				
A0221005 (国内)	ベースライン時： 平均値（標準偏差）	N=309 5.05 (3.406)	N=314 4.81 (3.123)	N=306 5.01 (3.538)
	12 週時： 平均値（標準偏差）	N=309 2.78 (3.681)	N=314 2.01 (2.938)	N=306 2.07 (2.963)
	変化量の最小二乗平均	-1.00	-1.65	-1.66
	95%信頼区間	(-1.60, -0.40)	(-2.25, -1.05)	(-2.27, -1.05)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.65	-0.66
	95%信頼区間	-	(-1.07, -0.22)	(-1.09, -0.23)
	p 値	-	0.003	0.002
SP584 (外国)	ベースライン時： 平均値（標準偏差）	N=266 11.4 (3.77)	N=267 12.5 (4.05)	N=267 11.6 (3.72)
	12 週時： 平均値（標準偏差）	N=266 10.7 (3.85)	N=267 10.3 (3.87)	N=267 9.4 (3.92)
	変化量の最小二乗平均	-0.79	-1.91	-2.30
	95%信頼区間	(-1.17, -0.40)	(-2.30, -1.53)	(-2.69, -1.91)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-1.13	-1.52
	95%信頼区間	-	(-1.67, -0.59)	(-2.05, -0.98)
	p 値	-	<0.001	<0.001
重度の平均尿意切迫感回数				
SP584 (外国)	ベースライン時： 平均値（標準偏差）	N=173 3.2 (2.56)	N=202 3.6 (2.73)	N=187 3.3 (2.61)
	12 週時： 平均値（標準偏差）	N=173 2.6 (2.91)	N=202 2.1 (2.69)	N=187 1.6 (2.29)
	変化量の最小二乗平均	-0.61	-1.32	-1.64
	95%信頼区間	(-0.96, -0.26)	(-1.64, -1.00)	(-1.97, -1.31)
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.71	-1.03
	95%信頼区間	-	(-1.17, -0.25)	(-1.50, -0.56)
p 値	-	0.003	<0.001	

引用：A0221005 Table 13.4.5.1.1, 13.4.5.2, SP584 Table 14.12.1.1, Bridging Analysis Table 2.2, 3.2, 3.5

また、平均尿意切迫感回数の変化量については、1)項で述べたように A0221005 試験と SP584 試験での尿意切迫感のデータ収集の方法が異なっていたことから、SP584 試験において、ベースライン時に重度の尿意切迫感を伴う尿失禁を有した患者を対象に 12 週時の 24 時間あたりの重度の尿意切迫感回数の変化量に対して主解析と同様の解析を行った（表 23 の下段）。その結果、重度の平均尿意切迫感回数においても、プラセボ群と比較してフェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では統計的に有意な減少を示し、変化量の点推定値の各群の順序関係は A0221005 試験と同じであった。

さらに、A0221005 試験の結果と SP584 試験での重度の平均尿意切迫感回数の変化量の大きさを比較すると、フェソテロジン 8 mg 群を除き、A0221005 試験は SP584 試験に比べ平均で 0.33～0.39 回多く減少し、プラセボ群およびフェソテロジン 4 mg 群で認められた試験間差は同程度だった。

試験間差が認められた理由として、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しているものと考えられた。

そこで、平均尿意切迫感回数の変化量に影響を及ぼすと考えられたベースライン値、前治療の有無の因子で調整し、A0221005 試験と SP584 試験を比較した（表 24）。A0221005 および SP584 試験ともに、調整後の変化量の最小二乗平均値においても、用量反応関係が認められ、変化量の点推定値の各群の順序関係は同じであった。また、調整した結果は調整前に比べ試験間差は小さくなったものの、フェソテロジン 8 mg 群を除き、A0221005 試験は SP584 試験に比べ、平均で 0.58 ～0.61 回少なく減少し、調整前と同様に、プラセボ群およびフェソテロジン 4 mg 群で同程度の試験間差が認められた。

表 24 ベースライン値と OAB に対する前治療の有無で調整した 12 週時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量（A0221005 試験と SP584 試験の併合データ，FAS）

	投与群		
	プラセボ	フェソテロジン	
		4 mg	8 mg
平均尿意切迫感回数			
A0221005：	N=309	N=314	N=306
最小二乗平均	-0.58	-1.22	-1.24
95%信頼区間	(-1.15, -0.01)	(-1.79, -0.65)	(-1.83, -0.66)
重度の平均尿意切迫感回数			
SP584：	N=173	N=202	N=187
最小二乗平均	-1.16	-1.83	-2.18
95%信頼区間	(-1.56, -0.77)	(-2.19, -1.46)	(-2.56, -1.80)

引用：Bridging Analysis Table 5.2.5

最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群、地域および試験を要因、ベースライン値および OAB に対する前治療の有無を共変量とし、投与群と試験の交互作用を含めた共分散分析モデルを用いて算出した。

4) 国内試験（A0221005 試験）と外国試験（SP584 試験）との比較のまとめ

ブリッジング成立の可否を評価する有効性の主要な比較である A0221005 試験と SP584 試験との比較から、以下の結果を得た。

- 主要評価項目である平均切迫性尿失禁回数の変化量の主解析の比較から、A0221005 および SP584 試験ともに、フェソテロジン 4 mg と 8 mg の投与はプラセボに対し統計的に有意な減少を示した。
- A0221005 および SP584 試験ともに、用量反応関係が認められ、変化量の点推定値の各群の順序関係は同じであった。
- A0221005 試験と SP584 試験の試験間で、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みられた。したがって、尿意切迫感のデータ収集方法の違いを考慮した上で、ベースライン値と前治療の有無を共変量として調整した解析を行った結果、主解析に比べて、変化量の試験間差は小さくなった。
- 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た。

以上のことから、主要評価項目での主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、被験者の前治療有無の比率の違いから説明でき、副次評価項目も含め A0221005 試験と SP584 試験の試験間で、用量反応関係に大きな

違いがないと考えられた。

国内および外国における OAB の診断基準、疾病の定義および治療法は類似しており (2.7.3.3.2.1 項)、日本人と欧米人の薬物動態も類似していた (2.5.3 項) ことから、上述の結論をもって、ブリッジングは成立し、外国試験成績を外挿することは可能であると判断した (2.7.3.3.2 項)。

(4) 第 3 相検証試験 : SP583 試験

本項では、(3)項での A0221005 試験と SP584 試験の比較によりブリッジングが成立したと判断し、外挿する主要評価試験である SP583 試験の結果を示す。また、本試験では、プラセボ群、フェソテロジン 4 mg 群、8 mg 群に加え、トルテロジン 4 mg 群を設定した。以下では、フェソテロジン 4 mg 群、8 mg 群とプラセボとの検証的な比較の結果に加え、トルテロジン 4 mg 群とフェソテロジン 4 mg 群、8 mg 群との探索的な比較結果を示した。

1) 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の最小二乗平均値を表 25 に示した。

フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少 (改善) し (それぞれ、 $p=0.001$ および <0.001)、用量に依存した減少が認められた。また、PPS においても、フェソテロジン 4 mg および 8 mg 投与では、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数は、プラセボ群と比べて、統計的に有意に減少した。

表 25 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量
(ANCOVA, FAS-LOCF) : SP583 試験

	投与群			
	プラセボ	フェソテロジン		トルテロジン 4 mg
		4 mg	8 mg	
ベースライン時 :	N=211	N=199	N=223	N=223
平均値 (標準偏差)	3.7 (3.13)	3.8 (3.38)	3.7 (2.97)	3.8 (3.07)
12 週時 :	N=211	N=199	N=223	N=223
平均値 (標準偏差)	2.5 (3.54)	1.8 (2.96)	1.4 (2.46)	2.0 (3.04)
変化量 :	N=211	N=199	N=223	N=223
最小二乗平均	-1.14	-1.95	-2.22	-1.74
95%信頼区間	(-1.46, -0.82)	(-2.28, -1.62)	(-2.53, -1.91)	(-2.05, -1.43)
最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.81	-1.08	-0.60
95%信頼区間	-	(-1.26, -0.35)	(-1.52, -0.64)	(-1.04, -0.16)
p 値	-	0.001	<0.001	0.008

引用 : SP583 Table 13.2.2.1.1, 13.2.1.1.1, Bridging Analysis Table 3.3

p 値、最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群および地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

2) 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数および 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

共分散分析モデルに基づき算出した 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量および 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量の最小二乗平均値を表 26 に示した。

フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では、24 時間あたりの平均排尿回数はプラセボ群と比べ

て統計的に有意に減少（改善）し（ともに、 $p < 0.001$ ）、用量に依存した減少が認められた。PPSにおいても、フェソテロジン 4 mg および 8 mg 投与では、24 時間あたりの平均排尿回数はプラセボ群と比べて、統計的に有意に減少した。

また、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数についても、フェソテロジン 4 mg および 8 mg 投与はプラセボ群と比べて統計的に有意に減少（改善）させた（それぞれ、 $p = 0.003$ および < 0.001 ）

さらに、両評価項目ともに、投与後早期（投与開始後 2 週）からプラセボ群と比べ改善が認められた（2.7.3.3.2.2 項）。

表 26 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数および 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量（ANCOVA, FAS-LOCF）：SP583 試験

	投与群			
	プラセボ	フェソテロジン		トルテロジン 4 mg
		4 mg	8 mg	
24 時間あたりの平均排尿回数				
ベースライン時：	N=279	N=265	N=276	N=283
平均値（標準偏差）	12.0 (3.69)	11.6 (3.22)	11.9 (3.81)	11.5 (2.92)
12 週時：	N=279	N=265	N=276	N=283
平均値（標準偏差）	10.9 (4.23)	9.8 (3.18)	10.0 (4.37)	9.8 (3.01)
変化量：	N=279	N=265	N=276	N=283
最小二乗平均	-0.95	-1.76	-1.88	-1.73
95%信頼区間	(-1.27, -0.63)	(-2.09, -1.43)	(-2.20, -1.56)	(-2.05, -1.42)
最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.81	-0.93	-0.78
95%信頼区間	-	(-1.26, -0.36)	(-1.38, -0.49)	(-1.23, -0.34)
p 値	-	<0.001	<0.001	0.001
24 時間あたりの平均尿意切迫感回数				
ベースライン時：	N=279	N=265	N=276	N=283
平均値（標準偏差）	11.4 (4.03)	11.0 (4.21)	11.5 (4.22)	11.0 (3.36)
12 週時：	N=279	N=265	N=276	N=283
平均値（標準偏差）	10.3 (4.75)	9.1 (4.26)	9.0 (5.11)	9.0 (3.95)
変化量：	N=279	N=265	N=276	N=283
最小二乗平均	-1.07	-1.88	-2.36	-2.03
95%信頼区間	(-1.45, -0.69)	(-2.27, -1.49)	(-2.74, -1.98)	(-2.41, -1.65)
最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.81	-1.29	-0.96
95%信頼区間	-	(-1.35, -0.27)	(-1.83, -0.75)	(-1.49, -0.43)
p 値	-	0.003	<0.001	<0.001

引用：SP583 Table 13.1.2.1.1, 14.12.1.1, Bridging Analysis Table 3.5

p 値、最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群および地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

(5) トルテロジンとの比較

フェソテロジン各用量と対照薬のトルテロジン 4 mg を探索的に比較した結果を表 27 に示した。

フェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群の 24 時間あたりの切迫性尿失禁の回数を減少（改善）の程度は、トルテロジン 4 mg 群における減少よりも大きかった。探索的な解析結果であるものの、特に、フェソテロジン 8 mg 群では、トルテロジン 4 mg 群と比較して、統計的に有意な減少を示した（表 27）。

また、排尿回数の減少（改善）および尿意切迫感回数の減少（改善）の程度は、フェソテロジン 4 mg 群とトルテロジン 4 mg 群では同程度であり、フェソテロジン 8 mg 群の減少はトルテロジ

ン 4 mg 群よりもやや大きかった（表 26）。

表 27 トルテロジン 4 mg 群とフェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群との比較（ANCOVA, FAS-LOCF）：SP583 試験

	トルテロジン 4 mg	フェソテロジン	
		4 mg	8 mg
24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数			
変化量：	N=223	N=199	N=223
最小二乗平均	-1.74	-1.95	-2.22
最小二乗平均のトルテロジン群との差	-	-0.21	-0.48
95%信頼区間	-	(-0.66,0.24)	(-0.92,-0.05)
24 時間あたりの平均排尿回数			
変化量：	N=283	N=265	N=276
最小二乗平均	-1.73	-1.76	-1.88
最小二乗平均のトルテロジン群との差	-	-0.03	-0.15
95%信頼区間	-	(-0.48, 0.42)	(-0.60, 0.30)

引用：SP583 Table 13.1.2.1.1, 13.2.2.1.1

最小二乗平均およびその 95%信頼区間は、投与群および地域を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

(6) 主要評価試験結果の結論

アジア共同後期第 2 相試験である A0221005 試験結果から、フェソテロジン 4 mg/日と 8 mg/日の投与はともに、12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数（主要有効性評価項目）および平均排尿回数をプラセボと比較して統計的に有意に減少させ、用量に依存した減少が認められた。また、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数においてもフェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日はプラセボと比較して統計的に有意な効果が認められた。

また、外国 SP584 試験からも、フェソテロジンの OAB に対する有効性が検証された。フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の投与は OAB 患者に対して、プラセボと比べ、統計的に有意に 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数および平均尿意切迫感回数を減少させ、フェソテロジン 4 mg/日と 8 mg/日で用量反応関係が認められた。

ブリッジング成立の可否については、国内および外国における OAB の診断基準、疾病の定義および治療法は類似していること（2.7.3.3.2.1 項）、日本人と欧米人の薬物動態が類似していたこと（2.5.3 項）、さらに、A0221005 試験とブリッジング対象試験である SP584 試験を比較し、有効性に関して大きな違いがないと考えられたことから、ブリッジングが成立し、外国試験成績を国内での有効性の評価として外挿することは可能であると判断した（2.7.3.3.2 項）。

外挿する主要評価試験である SP583 試験でも、フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の投与は OAB 患者に対して、プラセボと比べ、統計的に有意に 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数および平均尿意切迫感回数を減少させ、フェソテロジン 4 mg/日と 8 mg/日で用量反応関係が認められた。

24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数および平均排尿回数において、フェソテロジンとトルテロジン投与の探索的な比較（SP583 試験）では、トルテロジン 4 mg/日投与に比べて、フェソテロジン 4 mg/日投与は、同程度かやや大きな減少効果を示し、探索的な解析結果であるものの、特に、フェソテロジン 8 mg/日投与は、トルテロジン 4 mg/日投与に比べて、統計的に有意な減少を示し

た。

さらに、いずれの試験においてもフェソテロジンの有効性は、投与後早期（投与開始後 2 週）から改善が認められた。

2.5.4.5.2 長期投与試験

長期投与試験では、組み入れ時（外国長期投与試験は先行試験組み入れ時）の 24 時間あたりの排尿回数が 8 回以上の OAB 患者を組み入れた。

A0221006 試験は本邦で実施し、SP738 および SP739 試験は外国で実施した。外国長期投与試験はそれぞれ、第 3 相試験（SP583, SP584 試験）の延長試験として実施した。

(1) 国内長期投与試験成績：A0221006 試験

国内長期投与試験（A0221006 試験）は非盲検試験として実施し、本剤の長期投与時の有効性の評価を行った。本試験は、フェソテロジン 4 mg（1 日 1 回投与）から投与を開始し、投与 4 週時点で治験責任医師が 4 mg/日の効果が不十分であり安全性および忍容性に問題がないと判断し、かつ患者が希望した場合、8 mg/日へ増量可能とした。

本治験には 153 例が組み入れられたが、このうち、1 例では治験薬の投与が確認できなかったことから、152 例が治験薬投与例となった。133 例（87.5%）は治験を完了し、効果不十分による投与中止例は、1 例のみであった。

用量変更の内訳は、152 例中 99 例（65.1%）は 4 mg を維持し（4 mg 維持例）、53 例（34.9%）は投与 4 週後に 8 mg に増量した。これらの増量例 53 例のうち、28 例（全体の 18.4%）が投与 4 週後以降も 8 mg を維持（8 mg 増量維持例）し、25 例（全体の 16.4%）が投与 8 週後に 4 mg に減量（8 mg 増量 4 mg 減量例）した。

治験薬が投与された 152 例のうち、有効性解析対象例は 150 例であった。

1) 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数のベースラインから投与 52 週後までの推移を用量変更経緯別に、表 28 および図 20 に要約した。

24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数は、投与 4 週後で 0.86 回、投与 8 週後で 1.15 回、投与 52 週後で 1.34 回減少し、経時的な減少が認められた。改善の大部分は投与 8 週後までに認められ、その後、投与 52 週後まで効果は維持された。

4 mg 維持例では、投与 4 週後で 0.99 回、投与 8 週後で 1.16 回、投与 52 週後で 1.23 回の減少が認められ、平均切迫性尿失禁回数の改善の大部分は投与 8 週後までに認められ、投与 52 週後まで効果が維持された。

8 mg 増量 4 mg 減量例では、投与 4 週後で 0.73 回、投与 8 週後で 1.31 回、投与 52 週後で 1.18 回の減少が認められた。投与 4 週後の効果は 4 mg 維持例よりも小さかったが（4 mg 維持例：0.99 回、8 mg 増量 4 mg 減量例：0.73 回）、8 mg に増量後は大きく減少し、4 mg へ減量後も効果が維持された。8 mg 増量維持例では、投与 4 週後で 0.63 回、投与 8 週後で 1.00 回、投与 52 週後で 1.71

回の減少が認められた。投与 4 週後の平均変化量が他の用量変更経緯例と比べて小さかったが、8 mg に増量後には大きく減少し、投与 28 週後以降は他の用量変更経緯例よりも大きい改善効果が認められた。

表 28 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投与 52 週後までの変化量：
全体および用量変更経緯別（A0221006 試験）

	全体		用量変更経緯別					
			4 mg		4 mg > 8 mg > 4 mg		4 mg > 8 mg	
	N	平均値±SD	N	平均値±SD	N	平均値±SD	N	平均値±SD
ベースライン	101	1.6±1.48	60	1.4±1.23	17	1.7±1.24	24	2.1±2.04
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

引用：A0221006 Table 13.4.2.1

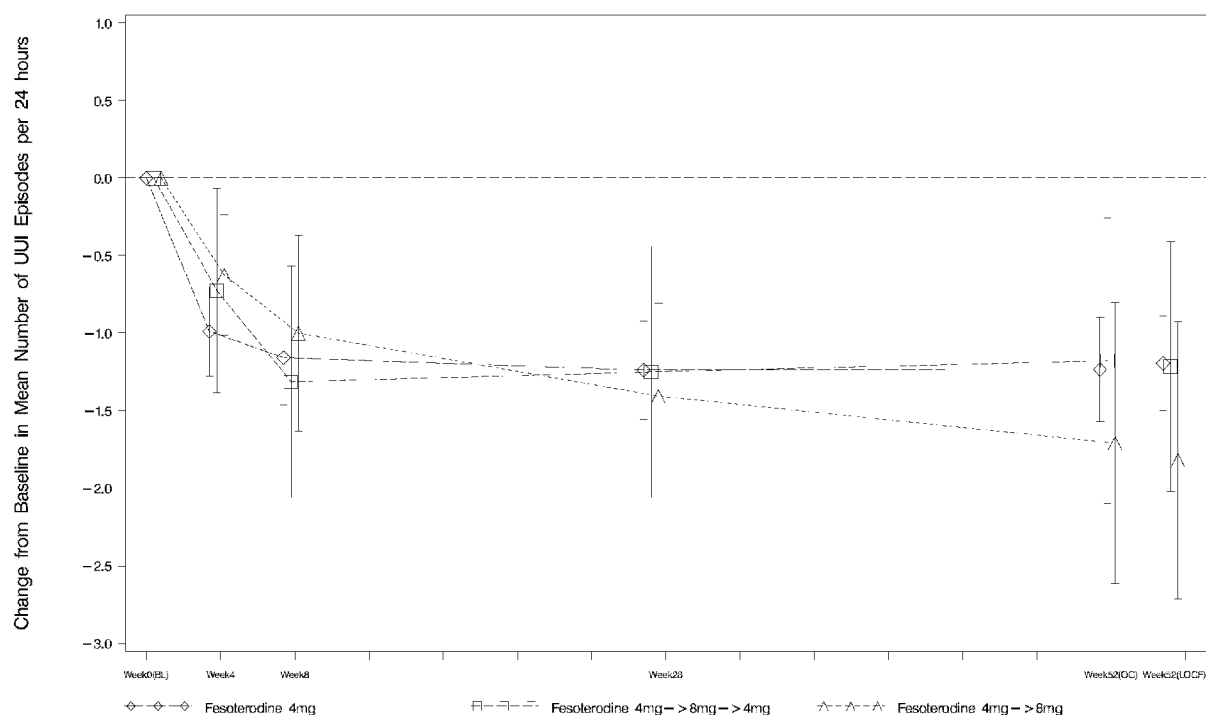
SD：標準偏差

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）

図 20 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および
95%信頼区間の推移：用量変更経緯別（A0221006 試験）



引用：A0221006 Figure 14.1.2

UI：切迫性尿失禁

◇：投与期間をとおして 4 mg（4 mg 維持例）

□：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）

△：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）

2) 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインから投与 52 週後までの推移を用量変更経緯別に、表 29 および図 21 に要約した。

24 時間あたりの平均排尿回数において、改善の大部分は投与 8 週後までに認められ、その後、投与 52 週後まで効果は持続した。

4 mg 維持例の平均排尿回数の改善の大部分は、投与 8 週後までに認められ、投与 52 週後まで効果が持続した。8 mg 増量 4 mg 減量例では、減量後も効果が維持された。8 mg 増量維持例では、増量後に大きな改善がみられ、投与 52 週後までには他の用量変更経緯例よりも大きい改善効果が認められた。

表 29 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインから投与 52 週後までの変化量
：全体および用量変更経緯別（A0221006 試験）

	全体		用量変更経緯別					
			4 mg		4 mg > 8 mg > 4 mg		4 mg > 8 mg	
	N	平均値±SD	N	平均値±SD	N	平均値±SD	N	平均値±SD
ベースライン	150	11.3±2.85	97	11.0±2.69	25	11.2±2.71	28	12.3±3.31
投与 4 週後	150	-1.42±1.855	97	-1.73±1.899	25	-1.28±1.403	28	-0.45±1.757
投与 8 週後	148	-2.11±1.946	95	-2.03±1.897	25	-1.81±2.035	28	-2.63±2.005
投与 28 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	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

引用：A0221006 Table 13.4.3.1

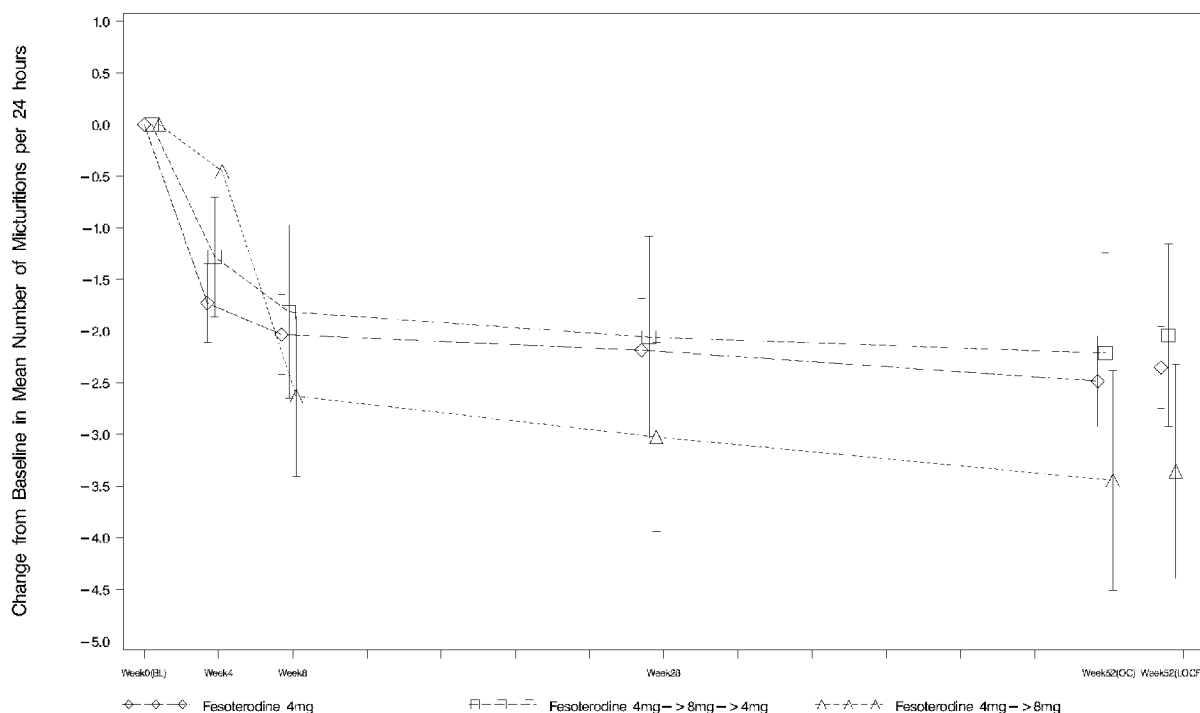
SD：標準偏差

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）

図 21 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および 95%信頼区間の推移：用量変更経緯別（A0221006 試験）



引用：A0221006 Figure 14.2.2

◇：投与期間をとおして 4 mg（4 mg 維持例）

□：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）

△：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）

3) 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインから投与 52 週後までの推移を用量変更経緯別に，表 30 および図 22 に要約した。

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数において，改善の大部分は投与 8 週後までに認められ，その後，投与 52 週後まで効果は持続した。

4 mg 維持例の平均尿意切迫感回数の改善の大部分は，投与 8 週後までに認められ，投与 52 週後まで効果が持続した。8 mg 増量例では，増量後に大きな改善が認められた。8 mg 増量 4 mg 減量例では，減量後も効果が維持された。8 mg 増量維持例では，増量後に大きく改善して他の用量変更経緯例と同程度まで改善し，投与 52 週後まで効果が維持された。

表 30 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインから投与 52 週後までの変化量：
全体および用量変更経緯別（A0221006 試験）

	全体		用量変更経緯別					
			4 mg		4 mg > 8 mg > 4 mg		4 mg > 8 mg	
	N	平均値±SD	N	平均値±SD	N	平均値±SD	N	平均値±SD
ベースライン	150	4.5±3.40	97	3.9±3.31	25	6.2±3.72	28	5.1±2.87
投与 4 週後	150	-1.69±2.009	97	-1.77±1.856	25	-1.75±2.572	28	-1.37±2.001
投与 8 週後	148	-2.44±2.194	95	-2.32±1.881	25	-2.59±2.940	28	-2.70±2.463
投与 28 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	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

引用：A0221006 Table 13.4.5.1

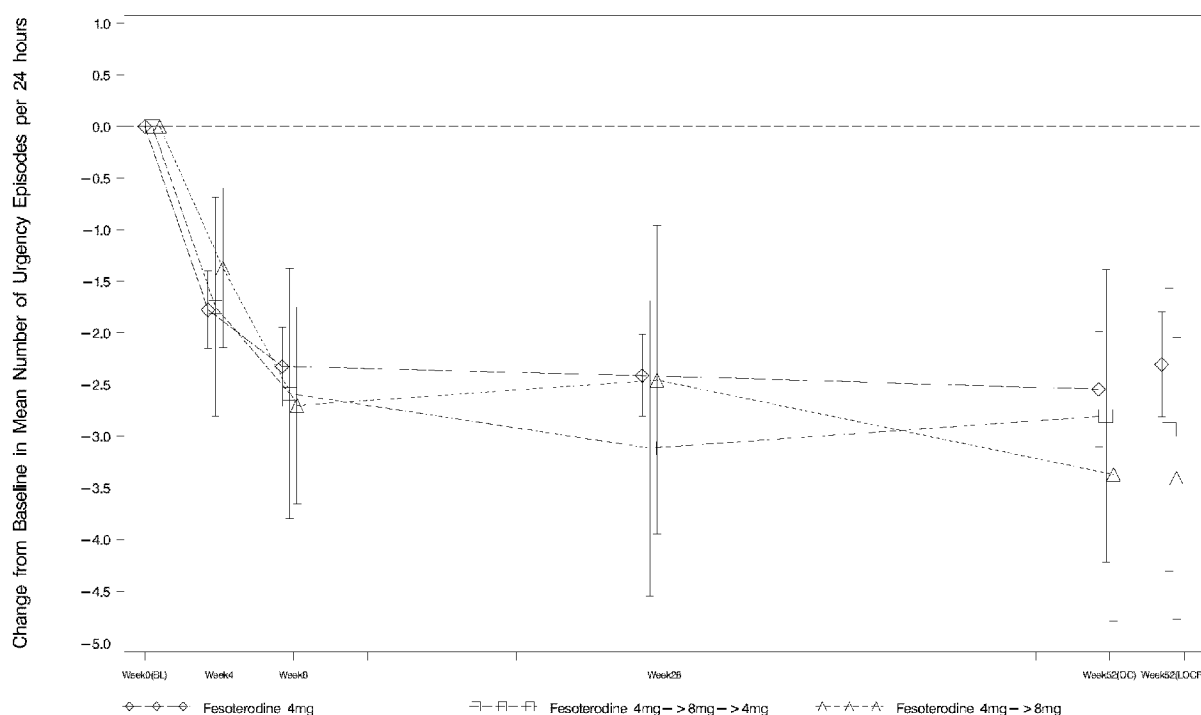
SD：標準偏差

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）

図 22 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量および
95%信頼区間の推移：用量変更経緯別（A0221006 試験）



引用：A0221006 Figure 14.4.2

◇：投与期間をとおして 4 mg（4 mg 維持例）

□：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）

△：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）

(2) 外国長期投与試験成績：SP738 および SP739 試験

外国長期投与試験（SP738 および SP739 試験）はすべて非盲検試験として実施した。

これら 2 試験の長期投与試験に組み入れられた 890 例のうち，727 例はフェソテロジンの投与を 6 ヶ月以上，604 例は 12 ヶ月以上受けた。

治験薬投与例のうち，評価可能例（FAS）として，SP738 試験では 407 例，SP739 試験では 457

例が含まれた。

1) 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

SP738 および SP739 試験では、先行する二重盲検試験のベースラインから来院 8（2 年目）までに 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数はそれぞれ 2.8 回および 2.6 回減少した。長期投与試験（非盲検期）のベースラインからフェソテロジン投与 1 ヶ月後の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数は 0.6 回および 0.7 回減少し、来院 8（2 年目）ではそれぞれ 0.6 回および 0.5 回の減少が認められ、効果の持続が投与 2 年目まで確認された。

2) 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

SP738 および SP739 試験では、二重盲検期のベースラインから来院 8（2 年目）の間、24 時間あたりの平均排尿回数はそれぞれ 2.7 回および 3.0 回減少した。非盲検期のベースラインからフェソテロジン投与 1 ヶ月後の 24 時間あたりの平均排尿回数はともに 0.7 回減少し、来院 8（2 年目）ではそれぞれ 0.6 回および 1.0 回の減少が認められ、効果の持続が投与 2 年目まで確認された。

3) 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

SP738 および SP739 試験では、二重盲検期のベースラインから来院 8（2 年目）の間、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数はそれぞれ 3.3 回および 3.2 回減少した。非盲検期のベースラインからフェソテロジン投与 1 ヶ月の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数はともに 0.9 回減少し、来院 8（2 年目）ではそれぞれ 1.0 回および 1.4 回の減少が認められ、効果の持続が投与 2 年目まで確認された。

(3) 長期投与試験の結論

A0221006 試験結果から、フェソテロジンは OAB に対して有効であり、投与 52 週後まで効果が持続した。また、4 週時点で効果が不十分と判断された被験者では、4 mg/日から 8 mg/日に増量することで、さらなる有効性の改善が示された。

フェソテロジンの長期投与を行った外国長期投与試験でも、24 時間あたりの切迫性尿失禁回数、排尿回数および尿意切迫感回数のいずれの項目においても持続的な改善が示され、先行して行った二重盲検試験での投与群にかかわらず、フェソテロジンの効果は持続した。

2.5.4.5.3 層別解析

主要評価試験（A0221005, SP584, SP583 試験）の成績に基づき、12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数および平均排尿回数の変化量に対する内因性／外因性要因（性別、年齢、OAB 前治療の有無、OAB 分類）の影響を検討し、以下の結論が得られた。

1) 性別

男性、女性ともに、本剤 4 mg および 8 mg の投与は、3 試験を通して、プラセボに比べ切迫性尿失禁回数および排尿回数を減少させ、本剤 4 mg と 8 mg で用量反応関係が認められた。

2) 年齢

非高齢者（65 歳未満）、高齢者（65 歳以上）ともに、本剤 4 mg および 8 mg の投与は、3 試験を通して、プラセボに比べ切迫性尿失禁回数および排尿回数を減少させ、概して、本剤 4 mg と 8 mg で用量反応関係が認められた。この傾向は 75 歳以上の被験者においても同様に認められた。

3) OAB に対する前治療の有無

OAB の「前治療あり」の被験者、「前治療なし」の被験者ともに、本剤 4 mg および 8 mg の投与は、3 試験を通して、プラセボに比べ切迫性尿失禁回数および排尿回数を減少させ、概して、本剤 4 mg と 8 mg で用量反応関係が認められた。また、OAB に対する「前治療なし」の被験者における切迫性尿失禁回数および排尿回数は「前治療あり」の被験者に比べ、フェソテロジン群、プラセボ群ともに大きく減少する傾向が示唆された。

4) OAB 分類

ベースライン時に切迫性尿失禁を有する被験者（OAB Wet）、切迫性尿失禁がない被験者（OAB Dry）ともに、本剤 4 mg および 8 mg の投与は、外国 SP584、SP583 試験を通して、プラセボに比べ、排尿回数を減少させた。また、国内長期投与試験（A0221006 試験）においても、本剤の投与により、OAB 分類にかかわらず、排尿回数は減少した。

2.5.4.6 有効性の結論

有効性を検討した試験結果から以下のことが示された。

- 本剤の主要評価試験である A0221005 試験および外国第 3 相試験（SP583 および SP584 試験）で得られた有効性成績から、フェソテロジンの OAB 患者に対する有効性が検証された。フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の投与は OAB 患者に対して、OAB 症状である切迫性尿失禁回数、排尿回数および尿意切迫感回数をプラセボと比べ、統計的に有意に減少させ、概して、フェソテロジン 4 mg/日と 8 mg/日で用量反応関係が認められた。
- ブリッジング試験である国内 A0221005 試験と外国 SP584 試験の試験間で、用量反応関係に大きな違いがないと考えられた。
- いずれの主要評価試験においてもフェソテロジンの有効性は、投与後早期（投与開始後 2 週）から改善が認められた。
- SP583 試験結果から、フェソテロジン 4 mg/日の有効性はトルテロジン 4 mg/日に比べて同程度あるいはやや優れており、フェソテロジン 8 mg/日はトルテロジン 4 mg/日より効果 que 優れることが示された。

- 国内長期投与試験（A0221006 試験）および外国長期投与試験結果から、フェソテロジンの有効性は長期にわたって維持された。
- A0221006 試験から、フェソテロジン 4 mg/日で効果不十分な患者に対し 8 mg/日に増量することによって更なる効果が示された。
- 性別、年齢、OAB に対する前治療の有無別の層別解析の結果、どの部分集団においても、フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の投与は、プラセボと比べて、切迫性尿失禁回数および排尿回数を減少させた。また、OAB 分類（OAB Wet もしくは OAB Dry）別の層別解析の結果、どちらの被験者においても、フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の投与は、プラセボと比べて、排尿回数を減少させた。

以上のことから、フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の投与は、OAB 患者に対し有効性が示され、長期にわたり、その効果は維持されることが確認された。また、フェソテロジン 4 mg/日で投与を開始し、効果不十分と判断された症例において、8 mg/日に増量することによって、十分な治療効果を期待できると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

フェソテロジンの安全性の評価は、第1相試験 881 例 (29 試験)、国内第2/3相試験 747 例 [後期第2相試験 633 例 (A0221005 試験) および長期投与試験 152 例 (A0221006 試験)]、外国第2/3相試験 2881 例 (8 試験) および外国第3b相試験 1633 例 (3 試験) を対象に行った。

国内試験は後期第2相試験および長期投与試験成績を併合せずに個別に評価した。

外国第2/3相試験は安全性解析対象集団のデータを併合し、評価を行った。主要安全性解析対象集団は Pool S1 とした。併合解析集団の内訳を下記に要約した。

- Pool S1 : 第2/3相, 二重盲検試験 (SP582, SP668, SP583, SP584 試験)
- Pool S2 : 長期投与試験 (SP669, SP738, SP739 試験)
- Pool S3 : 第2/3相試験 (SP582, SP668, SP669, SP583, SP738, SP584 および SP739 試験)

Pool S1 は安全性の評価を投与群別に比較することを目的とし、二重盲検、並行群間比較試験を併合した。Pool S2 はフェソテロジン長期投与時の安全性を評価した。また、Pool S3 は第2/3相試験を通して、フェソテロジン徐放錠を投与したすべての被験者の安全性を評価した。

2.5.5.1 安全性の評価

国内第2/3相試験を含めファイザー社が実施した臨床試験は、治験責任医師がすべての有害事象について因果関係の評価し、「治験薬に関連あり」または「治験薬に関連なし」のいずれかに判断した。Schwarz Pharma 社が実施した臨床試験^{注1)}では、有害事象の因果関係を「関連あり (highly probable)」、「多分あり (probable)」、「可能性あり (possible)」、「多分なし (unlikely)」、「関連なし (not related)」、「判定不能 (not assessable)」の6段階で評価しており、本資料中では「関連あり」、「多分あり」、「可能性あり」、「判定不能」を、因果関係を否定できない有害事象として集計した。

臨床検査のうち、血液学および血液生化学的検査は中央検査施設にて測定した。尿検査は国内試験では中央検査施設で測定を行い、外国試験では治験実施施設において実施した。残尿量は、超音波により計測した。第2/3相試験における心電図の中央評価では、標準化された手順を用いて判読を行った。

米国で実施した第2/3相試験 (SP668, SP584 試験) では、CYP2D6 の遺伝子型別に安全性を検討した。

2.5.5.2 非臨床試験の要約

フェソテロジンの抗ムスカリン作用による影響は、眼、心臓、呼吸器系、自律神経系に認められた。また、活動性、接触に対する反応、疼痛に対する反応および呼吸数の増加等が認められたものの中枢神経系への影響は小さいことが示された。生命維持に重要な機能を対象とした試験では特に問題は認められず、重篤な副作用を発現する可能性は低いものと考えられた。また、胃腸管に関する *in vivo* 試験では、胃腸管輸送能に対する影響はみられなかった。

組織分布試験では、眼の有色部への分布が認められ、その消失は他の組織に比較して遅かった。しかし、フェソテロジン長期投与時のげっ歯類での病理組織学的変化や眼科学的試験における異

注1) 治験 No. が SP で始まる試験

常は認められず、イヌの眼についての詳細な病理組織学的検査においても異常所見は認められなかった。また、分布試験からフェソテロジンの中枢神経系への移行性は低いことが示された。

イヌの毒性試験では、主として作用機序に関連した眼（涙腺からの分泌減少、散瞳、結膜炎、瞳孔反射の消失）への影響および心拍数の変化が認められたが、いずれも投与中止により消失した。ラットでは、肝重量の増加とそれに伴う病理組織学的所見および血液生化学的パラメータの変化が雌において認められた。しかしながら、これらの肝臓の変化は他の動物種ではみられず、ラットにおけるフェソテロジンの代謝がマウス、イヌおよびヒトと異なることを考慮すると、ラットでみられた肝臓への影響はヒトへの外挿性は低いと考えられ、マウスおよびイヌでの検討がより適切であると考えられた。

なお、非臨床データの概括および要約は 2.4.5 項を参照のこと。

2.5.5.3 対象被験者集団

安全性の解析対象集団は、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者から構成した。

(1) 国内試験

国内試験の被験者背景を表 31 に示した。

後期第 2 相試験（A0221005 試験）の平均年齢は 57.6 歳であり、32.7%（311/951 例）が 65 歳以上、12.9%（123/951 例）が 75 歳以上であった。79.6%（757/951 例）は女性であり、平均体重は 57.6 kg であった。投与群間で被験者背景に大きな違いは認められなかった。主な合併症は、高血圧、高脂血症、腹圧性尿失禁、不眠症および季節性アレルギーなどであった。主な併用薬はアムロジピンベシル酸塩、アスピリン、ロキソプロフェンナトリウムなどであった。地域（実施国）の内訳は、日本 78.5%（747/951 例）、韓国 14.2%（135/951 例）、台湾 6.4%（61/951 例）、香港 0.8%（8/951 例）であった。

長期投与試験（A0221006 試験）の平均年齢は 52.7 歳であり、21.1%（32/152 例）が 65 歳以上、4.6%（7/152 例）が 75 歳以上であった。87.5%（133/152 例）は女性であり、平均体重は 56.3 kg であった。

表 31 被験者背景：A0221005 および A0221006 試験

治験 No.	A0221005 試験				A0221006 試験
	プラセボ群	フェソテロジン		全体	
		4 mg 群	8 mg 群		
評価対象例数	318	320	313	951	152
年齢 (歳)					
平均 (標準偏差)	56.7 (13.5)	57.2 (14.2)	58.8 (13.4)	57.6 (13.7)	52.7 (12.6)
範囲	20 - 88	21 - 86	20 - 87	20-88	24 - 79
65 歳以上 (%)	91 (28.6)	103 (32.2)	117 (37.4)	311 (32.7)	32 (21.1)
75 歳以上 (%)	38 (11.9)	43 (13.4)	42 (13.4)	123 (12.9)	7 (4.6)
性別 (%)					
男性	67 (21.1)	69 (21.6)	58 (18.5)	194 (20.4)	19 (12.5)
女性	251 (78.9)	251 (78.4)	255 (81.5)	757 (79.6)	133 (87.5)
人種 (%)					
アジア人	318 (100)	320 (100)	313 (100)	951 (100)	152 (100)
体重 (kg)					
平均 (標準偏差)	57.6 (10.6)	57.2(10.4)	57.9 (10.6)	57.6 (10.5)	56.3 (11.6)
BMI (kg/m ²)					
平均 (標準偏差)	23.3 (3.8)	22.8 (3.5)	23.7 (3.9)	23.3 (3.7)	22.8 (4.6)
地域 (%)					
日本	248 (78.0)	250 (78.1)	249 (79.6)	747 (78.5)	152 (100)
韓国	45 (14.2)	46 (14.4)	44 (14.1)	135 (14.2)	0
台湾	21 (6.6)	21 (6.6)	19 (6.1)	61 (6.4)	0
香港	4 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	8 (0.8)	0

引用：A0221005 Table 13.2.1.1, 13.2.1.2, CTD Table S1.1, A0221006 Table 13.2.1.1, CTD Table S3.1

BMI：肥満指数

(2) 外国試験

Pool S1 および Pool S2 の被験者背景を表 32 に示した。

主要安全性解析対象集団である Pool S1 の平均年齢は 57.1 歳, 65 歳以上の被験者の割合は 32.0% (915/2859 例) であり, 75 歳以上の被験者の割合は 9.0% (257/2859 例) であった。女性の割合は 80.6% (2305/2859 例) であり, 平均 BMI は 28.3 kg/m² であった。人種の多くは白人であり, 92.1% (2633/2859 例) を占めた。投与群間で被験者背景に大きな違いは認められなかった。主な合併症は, 高血圧, 薬物過敏症, 高コレステロール血症, 骨関節炎, 甲状腺機能低下症, うつ病であった。989 例で CYP2D6 の遺伝子型検査が実施され, 91.0% (900/989 例) が EM であり, 9.0% (89/989 例) が PM であった。

主な併用薬は抗炎症および抗リウマチ製剤, 性ホルモン剤, ビタミンおよび鎮痛剤であった。

Pool S2 の平均年齢は 58.3 歳であり, 65 歳以上および 75 歳以上の被験者の割合は Pool S1 と同様であった。Pool S2 の 79.1% が女性であり, 87.5% が白人であった。

Pool S2 に含めた長期投与試験である SP669, SP738 および SP739 試験には, それぞれ対応する SP668, SP583 および SP584 試験の被験者が移行した。なお, SP669 試験では SP668 試験からの移行被験者に加え, 新規の被験者も組み入れた (SP669 試験の被験者の内訳: SP668 試験からの移行 81 例, 新規 105 例)。

表 32 被験者背景：Pool S1 および Pool S2

併合解析集団	Pool S1						Pool S2
	プラセボ群	フェソテロジン			トルテロジン 4 mg 群	全体	長期投与
		4 mg 群	8 mg 群	12 mg 群			
評価対象例数	780	782	785	222	290	2859	1055
年齢 (歳)							
平均 (標準偏差)	57.3 (12.98)	57.5 (13.26)	56.7 (13.72)	55.4 (12.96)	57.7 (14.64)	57.1 (13.44)	58.3 (13.00)
範囲	19-88	19-86	18-91	21-78	20-86	18-91	20 - 88
65 歳以上 (%)	239 (30.6)	267 (34.1)	248 (31.6)	59 (26.6)	102 (35.2)	915 (32.0)	363 (34.4)
75 歳以上 (%)	63 (8.1)	75 (9.6)	65 (8.3)	14 (6.3)	40 (13.8)	257 (9.0)	109 (10.3)
性別 (%)							
男性	160 (20.5)	153 (19.6)	144 (18.3)	34 (15.3)	63 (21.7)	554 (19.4)	221 (20.9)
女性	620 (79.5)	629 (80.4)	641 (81.7)	188 (84.7)	227 (78.3)	2305 (80.6)	834 (79.1)
人種 (%)							
白人	709 (90.9)	710 (90.8)	724 (92.2)	207 (93.2)	283 (97.6)	2633 (92.1)	923 (87.5)
黒人	34 (4.4)	32 (4.1)	28 (3.6)	7 (3.2)	0	101 (3.5)	61 (5.8)
アジア人	14 (1.8)	10 (1.3)	10 (1.3)	4 (1.8)	6 (2.1)	44 (1.5)	23 (2.2)
その他	23 (2.9)	30 (3.8)	23 (2.9)	4 (1.8)	1 (0.3)	81 (2.8)	48 (4.5)
BMI (kg/m ²)							
平均 (標準偏差)	28.6 (6.49)	28.2 (6.17)	28.4 (5.95)	28.5 (6.33)	27.5 (5.22)	28.3 (6.13)	29.2 (6.80)

引用：SCS Table 12.1, SCS Table 12.2

BMI：肥満指数

2.5.5.4 治験薬の曝露

(1) 国内試験

国内試験のフェソテロジンの投与期間の内訳を表 33 に示した。

A0221005 試験のフェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群の投与期間の中央値は、83.0 日および 84.0 日であり、投与群間で差は認められなかった。

A0221006 試験の投与期間の中央値は 359.0 日（範囲：7～371 日）であり、138 例（90.8%）が 6 ヶ月以上（181 日以上）の投与を受けた。

表 33 投与期間：A0221005 および A0221006 試験

治験 No.	A0221005 試験		A0221006 試験
	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群	
投与群			
治験薬投与例数	320	313	152
1-28 日	18 (5.6)	21 (6.7)	3 (2.0)
29-90 日	297 (92.8)	291 (93.0)	7 (4.6)
91-180 日	5 (1.6)	1 (0.3)	4 (2.6)
181-364 日	-	-	114 (75.0)
365 日以上	-	-	24 (15.8)
中央値	83.0 日	84.0 日	359.0 日

引用：A0221005 Table 13.3.1.1.1, 付録 A13.1, A0221006 Table 13.3.1.1

例数 (%)

(2) 外国試験

Pool S1 および Pool S2 における投与期間の内訳を表 34 に示した。

Pool S1 のフェソテロジン 4, 8 および 12 mg 群の投与期間の中央値はそれぞれ 84.0 日, 84.0 日 および 83.0 日であり、トルテロジン 4 mg 群では 84.0 日であった。

Pool S2 の投与期間の中央値は全投与期間で 26.3 カ月（範囲：1 日～59.8 カ月）であり、非盲検期では 25.4 カ月（範囲：1 日～50.5 カ月）であった。853 例（80.9%）が 6 カ月以上の投与を受け、ほとんどの被験者がフェソテロジン 8 mg/日の投与^{注1)}を受けた。

表 34 投与期間：Pool S1 および Pool S2

併合解析集団 投与群	Pool S1 フェソテロジン			トルテロジン 4 mg 群	Pool S2 (全投与期間)
	4 mg 群	8 mg 群	12 mg 群		
治験薬投与例数	782	785	222	290	1055
1-28 日	66 (8.4)	66 (8.4)	31 (14.0)	19 (6.6)	30 (2.8)
29-87 日	581 (74.3)	585 (74.5)	165 (74.3)	203 (70.0)	43 (4.1)
88 日以上 6 カ月未満	135 (17.3)	134 (17.1)	26 (11.7)	68 (23.4)	129 (12.2)
6 カ月以上 (≥183 日)	-	-	-	-	853 (80.9)
12 カ月以上 (≥366 日)	-	-	-	-	701 (66.4)
24 カ月以上 (≥731 日)	-	-	-	-	529 (50.1)
36 カ月以上 (≥1096 日)	-	-	-	-	105 (10.0)
中央値	84.0 日	84.0 日	83.0 日	84.0 日	26.3 カ月

引用：SCS Table 2.1, SCS Table 3.1, SCS Table 5.1, SCS Table 7.1

例数 (%)

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 主な有害事象

(1) 国内試験

1) A0221005 試験

因果関係を問わない有害事象を表 35 に、因果関係を否定できない有害事象を表 36 に要約した。プラセボ群 [40.9% (130/318 例)] と比較してフェソテロジン群 [4 mg 群：60.0% (192/320 例), 8 mg 群：70.9% (222/313 例)] の有害事象発現率は高く、因果関係を否定できない有害事象の発現率も同様にフェソテロジン群で高かった[プラセボ群：25.5% (81/318 例), 4 mg 群：46.9% (150/320 例), 8 mg 群：61.3% (192/313 例)]。有害事象発現率は、因果関係にかかわらずフェソテロジンの用量に依存して高くなった。

有害事象による投与中止はプラセボ群で 3.5% (11/318 例)、フェソテロジン 4 mg 群で 4.7% (15/320 例)、8 mg 群で 4.5% (14/313 例) に認められ、有害事象による投与中止率は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は、プラセボ群で 2.5% (8/318 例)、フェソテロジン 4 mg 群で 2.8% (9/320 例)、8 mg 群で 4.2% (13/313 例) に認められ、因果関係を否定できない有害事象による投与中止率はプラセボ群とフェソテロジン 4 mg 群で同程度であった。フェソテロジン群のいずれかで 3 例以上に認められた投与中止に至った因果関係を否定できない有害事象は、口内乾燥 (4 mg 群 1 例, 8 mg 群 7 例) のみであった。

因果関係にかかわらず、フェソテロジン群で認められた主な有害事象は、口内乾燥、便秘および排尿困難であり、いずれも 4 mg 群と比較して 8 mg 群で多く認められた。フェソテロジン群で認められた有害事象の多くは、因果関係にかかわらず軽度または中等度であった。

注1) 長期延長投与試験の開始用量はフェソテロジン 8 mg/日とした。

また、本試験では、認知症や記憶障害などの認知機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

表 35 いずれかの投与群で 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象：A0221005 試験

MedDRA 基本語 (11.1 版)	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群
評価対象例数	318	320	313
有害事象発現例数	130 (40.9)	192 (60.0)	222 (70.9)
有害事象発現件数	215	320	397
有害事象による中止	11 (3.5)	15 (4.7)	14 (4.5)
口内乾燥	31 (9.7)	93 (29.1)	158 (50.5)
便秘	15 (4.7)	17 (5.3)	33 (10.5)
鼻咽頭炎	21 (6.6)	19 (5.9)	22 (7.0)
排尿困難	0	2 (0.6)	14 (4.5)
膀胱炎	4 (1.3)	12 (3.8)	7 (2.2)
頭痛	5 (1.6)	10 (3.1)	4 (1.3)
下痢	3 (0.9)	7 (2.2)	3 (1.0)
浮動性めまい	1 (0.3)	7 (2.2)	2 (0.6)
残尿	5 (1.6)	7 (2.2)	2 (0.6)

引用：A0221005 Table 13.6.2.1.1, 13.6.2.3.1

例数 (%)

表 36 いずれかの投与群で 2%以上に認められた因果関係を否定できない有害事象：
A0221005 試験

MedDRA 基本語 (11.1 版)	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群
評価対象例数	318	320	313
有害事象発現例数	81 (25.5)	150 (46.9)	192 (61.3)
有害事象発現件数	112	203	304
有害事象による中止	8 (2.5)	9 (2.8)	13 (4.2)
口内乾燥	29 (9.1)	89 (27.8)	155 (49.5)
便秘	14 (4.4)	16 (5.0)	33 (10.5)
排尿困難	0	2 (0.6)	13 (4.2)
膀胱炎	3 (0.9)	11 (3.4)	3 (1.0)
残尿	5 (1.6)	7 (2.2)	2 (0.6)

引用：A0221005 Table 13.6.3.1.1, 13.6.3.3.1

例数 (%)

2) A0221006 試験

投与 52 週後までに全体で 2%以上に認められた有害事象を表 37 に要約した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は 90.8% (138/152 例) に 434 件、因果関係を否定できない有害事象は 67.1% (102/152 例) に 170 件認められた。用量変更経緯別の因果関係を否定できない有害事象の発現率は、4 mg 維持例で 61.6% (61/99 例)、投与 4 週後に 8 mg へ増量した被験者で 77.4% (41/53 例：8 mg 増量 4 mg 維持例 25 例と 8 mg 増量維持例 16 例の合計) であり、8 mg へ増量した被験者での因果関係を否定できない有害事象の発現率は 4 mg を継続した被験者での発現率に比べやや高かった。

被験者 152 例のうち、有害事象を理由に投与を中止した被験者は 10 例 (6.6%) であった。椎間板障害、ALT 増加、結腸癌の各 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

因果関係を否定できない主な有害事象 (全体で発現率 2%以上) は、口内乾燥 (77 例, 50.7%)、

便秘（16 例，10.5%），排尿困難（6 例，3.9%），胃炎（5 例，3.3%），下痢，浮動性めまいおよび尿流量減少（それぞれ 4 例，2.6%）であった。因果関係を否定できない有害事象の多くは軽度であり，重度の有害事象は認められなかった。有害事象の多くは投与 12 週後までに初回発現し，52 週間投与において遅発して発現する有害事象は認められなかった。

また，本試験では，認知症や記憶障害などの認知機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

表 37 全体で 2%以上に認められた有害事象：A0221006 試験

因果関係	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
用量変更経緯	全体	4 mg	4 mg > 8 mg > 4 mg	4 mg > 8 mg	全体	4 mg	4 mg > 8 mg > 4 mg	4 mg > 8 mg
評価対象例数	152	99	25	28	152	99	25	28
有害事象発現例数	138 (90.8)	91 (91.9)	25 (100)	22 (78.6)	102 (67.1)	61 (61.6)	25 (100)	16 (57.1)
有害事象による中止	10 (6.6)	8 (8.1)	2 (8.0)	0	7 (4.6)	6 (6.1)	1 (4.0)	0
有害事象発現件数	434	269	92	73	170	94	48	28
MedDRA 基本語 (11.1 版)								
回転性めまい	3 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (3.6)	1 (0.7)	1 (1.0)	0	0
霧視	3 (2.0)	2 (2.0)	1 (4.0)	0	1 (0.7)	0	1 (4.0)	0
上腹部痛	5 (3.3)	3 (3.0)	1 (4.0)	1 (3.6)	0	0	0	0
便秘	20 (13.2)	11 (11.1)	7 (28.0)	2 (7.1)	16 (10.5)	8 (8.1)	6 (24.0)	2 (7.1)
下痢	11 (7.2)	5 (5.1)	3 (12.0)	3 (10.7)	4 (2.6)	3 (3.0)	0	1 (3.6)
口内乾燥	77 (50.7)	43 (43.4)	21 (84.0)	13 (46.4)	77 (50.7)	43 (43.4)	21 (84.0)	13 (46.4)
胃炎	9 (5.9)	8 (8.1)	1 (4.0)	0	5 (3.3)	5 (5.1)	0	0
悪心	4 (2.6)	1 (1.0)	2 (8.0)	1 (3.6)	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (4.0)	0
歯周炎	3 (2.0)	0	1 (4.0)	2 (7.1)	0	0	0	0
口内炎	4 (2.6)	3 (3.0)	0	1 (3.6)	0	0	0	0
膀胱炎	12 (7.9)	8 (8.1)	1 (4.0)	3 (10.7)	1 (0.7)	1 (1.0)	0	0
胃腸炎	3 (2.0)	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	50 (32.9)	35 (35.4)	7 (28.0)	8 (28.6)	0	0	0	0
上気道感染	12 (7.9)	8 (8.1)	2 (8.0)	2 (7.1)	0	0	0	0
挫傷	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (8.0)	0	0	0	0	0
関節捻挫	3 (2.0)	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	4 (2.6)	3 (3.0)	1 (4.0)	0	3 (2.0)	2 (2.0)	1 (4.0)	0
AST 増加	4 (2.6)	3 (3.0)	1 (4.0)	0	3 (2.0)	2 (2.0)	1 (4.0)	0
関節痛	6 (3.9)	5 (5.1)	1 (4.0)	0	0	0	0	0
背部痛	16 (10.5)	12 (12.1)	1 (4.0)	3 (10.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	6 (3.9)	3 (3.0)	2 (8.0)	1 (3.6)	4 (2.6)	1 (1.0)	2 (8.0)	1 (3.6)
頭痛	5 (3.3)	5 (5.1)	0	0	0	0	0	0
傾眠	5 (3.3)	1 (1.0)	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (1.3)	0	2 (8.0)	0
不眠症	3 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (3.6)	0	0	0	0
排尿困難	6 (3.9)	2 (2.0)	3 (12.0)	1 (3.6)	6 (3.9)	2 (2.0)	3 (12.0)	1 (3.6)
残尿	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (8.0)	0	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (4.0)	0
尿流量減少	4 (2.6)	1 (1.0)	2 (8.0)	1 (3.6)	4 (2.6)	1 (1.0)	2 (8.0)	1 (3.6)
アレルギー性鼻炎	7 (4.6)	4 (4.0)	1 (4.0)	2 (7.1)	2 (1.3)	2 (2.0)	0	0
湿疹	4 (2.6)	3 (3.0)	0	1 (3.6)	0	0	0	0

引用：A0221006 Table 13.6.2.1.1, 13.6.2.3.1, 13.6.3.1.1, 13.6.3.3.1

例数 (%)

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）

(2) 外国試験

1) 主要安全性解析対象集団：Pool S1

Pool S1 のフェソテロジン群のいずれかで 3%以上に認められた有害事象を表 38 に要約した。

有害事象発現率は、プラセボ群とトルテロジン 4 mg 群で同程度であり、フェソテロジン群ではプラセボに比べやや高く、用量に依存して高くなった。

プラセボ群およびトルテロジン 4 mg 群でそれぞれ 3.3% (26/780 例) および 3.1% (9/290 例)、フェソテロジン 4 mg 群で 4.5% (35/782 例)、フェソテロジン 8 mg 群で 5.7% (45/785 例)、フェソテロジン 12 mg 群で 12.2% (27/222 例) が有害事象により投与を中止した。

フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群で認められた主な有害事象は、口内乾燥、頭痛、便秘であった。これらの有害事象はいずれもフェソテロジン 4 mg および 8 mg 群と比較して、12 mg 群で多く認められた。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。重度の有害事象はプラセボ群、フェソテロジン 4 mg, 8 mg, 12 mg 群、トルテロジン 4 mg 群でそれぞれ 3.7%(29/780 例), 5.2%(41/782 例), 7.8% (61/785 例), 13.5% (30/222 例), 2.8% (8/290 例) に認められた。重度の有害事象のうち、口内乾燥が最も高頻度に認められ、プラセボ群、フェソテロジン 4 mg, 8 mg, 12 mg 群、トルテロジン 4 mg 群における発現率はそれぞれ 0.5% (4/780 例), 0.8% (6/782 例), 2.9% (23/785 例), 8.6% (19/222 例), 0% (0/290 例) であり、プラセボ群、フェソテロジン 4 mg 群およびトルテロジン 4 mg 群の発現率は同程度であった。

表 38 フェソテロジン群のいずれかで 3%以上に認められた
因果関係を問わない有害事象：Pool S1

MedDRA 基本語 (11.1 版)	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群	フェソテロジン 12 mg 群	トルテロジン 4 mg 群
評価対象例数	780	782	785	222	290
有害事象発現例数	390 (50.0)	465 (59.5)	500 (63.7)	163 (73.4)	144 (49.7)
有害事象による中止	26 (3.3)	35 (4.5)	45 (5.7)	27 (12.2)	9 (3.1)
口内乾燥	66 (8.5)	173 (22.1)	280 (35.7)	113 (50.9)	49 (16.9)
頭痛	59 (7.6)	64 (8.2)	49 (6.2)	34 (15.3)	14 (4.8)
便秘	19 (2.4)	28 (3.6)	47 (6.0)	18 (8.1)	8 (2.8)
尿路感染	22 (2.8)	26 (3.3)	32 (4.1)	5 (2.3)	4 (1.4)
消化不良	4 (0.5)	12 (1.5)	25 (3.2)	6 (2.7)	5 (1.7)
悪心	24 (3.1)	17 (2.2)	18 (2.3)	15 (6.8)	6 (2.1)
咽喉乾燥	4 (0.5)	8 (1.0)	17 (2.2)	14 (6.3)	3 (1.0)
上腹部痛	8 (1.0)	11 (1.4)	16 (2.0)	7 (3.2)	3 (1.0)
排尿困難	8 (1.0)	12 (1.5)	16 (2.0)	8 (3.6)	3 (1.0)
鼻咽頭炎	23 (2.9)	28 (3.6)	13 (1.7)	7 (3.2)	10 (3.4)
下痢	19 (2.4)	20 (2.6)	12 (1.5)	7 (3.2)	3 (1.0)
浮動性めまい	18 (2.3)	17 (2.2)	9 (1.1)	8 (3.6)	4 (1.4)
腹痛	13 (1.7)	6 (0.8)	7 (0.9)	8 (3.6)	5 (1.7)
インフルエンザ	19 (2.4)	25 (3.2)	7 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.7)
味覚異常	6 (0.8)	4 (0.5)	4 (0.5)	7 (3.2)	0
鼻乾燥	3 (0.4)	7 (0.9)	3 (0.4)	7 (3.2)	2 (0.7)

引用：SCS Table 18.1, SCS Table 31.1

例数 (%)

Pool S1 のフェソテロジン群のいずれかで 3%以上に認められた因果関係を否定できない有害事

象を表 39 に要約した。

因果関係を否定できない有害事象発現率は、トルテロジン 4 mg 群とフェソテロジン 4 mg 群で同程度であり、フェソテロジン群では用量に伴い上昇した。特にフェソテロジン 12 mg 群では、口内乾燥が 50.9%、頭痛が 11.7%、便秘が 8.1%、咽喉乾燥は 6.3%に認められた。

表 39 フェソテロジン群のいずれかで 3%以上に認められた
因果関係を否定できない有害事象：Pool S1

MedDRA 基本語 (11.1 版)	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群	フェソテロジン 12 mg 群	トルテロジン 4 mg 群
評価対象例数	780	782	785	222	290
有害事象発現例数	182 (23.3)	260 (33.2)	369 (47.0)	144 (64.9)	87 (30.0)
有害事象による中止	17 (2.2)	24 (3.1)	35 (4.5)	20 (9.0)	6 (2.1)
口内乾燥	66 (8.5)	173 (22.1)	276 (35.2)	113 (50.9)	48 (16.6)
便秘	16 (2.1)	26 (3.3)	40 (5.1)	18 (8.1)	7 (2.4)
頭痛	39 (5.0)	32 (4.1)	27 (3.4)	26 (11.7)	10 (3.4)
咽喉乾燥	3 (0.4)	8 (1.0)	16 (2.0)	14 (6.3)	3 (1.0)
悪心	13 (1.7)	11 (1.4)	10 (1.3)	10 (4.5)	3 (1.0)
浮動性めまい	9 (1.2)	12 (1.5)	6 (0.8)	7 (3.2)	1 (0.3)
鼻乾燥	3 (0.4)	7 (0.9)	2 (0.3)	7 (3.2)	2 (0.7)

引用：SCS Table 26.1, SCS Table 31.5

例数 (%)

フェソテロジンの投与により、記憶障害に関連する有害事象は報告されず、失見当識、健忘、認知症、注意力障害などの有害事象の発現率も非常に低かった（1%未満）。

2) 長期投与：Pool S2

Pool S2 の全投与期間で 3%以上に認められた有害事象を表 40 に要約した。

フェソテロジンの長期投与により認められた有害事象の主なプロファイルは上記で記載した Pool S1 と類似しており、主な有害事象は口内乾燥、尿路感染、便秘および頭痛であった。長期投与試験（非盲検期）では、13.1%（138/1055 例）が有害事象により治験薬の投与を中止した。

表 40 全投与期間で 3%以上に認められた因果関係を問わない有害事象：Pool S2

MedDRA 基本語 (11.1 版)	全投与期間	非盲検期
評価対象例数	1055	1055
有害事象発現例数	900 (85.3)	830 (78.7)
口内乾燥	459 (43.5)	322 (30.5)
尿路感染	172 (16.3)	156 (14.8)
便秘	112 (10.6)	80 (7.6)
頭痛	69 (6.5)	52 (4.9)
鼻咽頭炎	59 (5.6)	43 (4.1)
背部痛	58 (5.5)	50 (4.7)
下痢	56 (5.3)	41 (3.9)
上気道感染	50 (4.7)	41 (3.9)
インフルエンザ	49 (4.6)	41 (3.9)
咳嗽	49 (4.6)	35 (3.3)
気管支炎	48 (4.5)	42 (4.0)
高血圧	48 (4.5)	43 (4.1)
悪心	43 (4.1)	35 (3.3)
胃食道逆流性疾患	42 (4.0)	38 (3.6)
副鼻腔炎	42 (4.0)	34 (3.2)
眼乾燥	40 (3.8)	25 (2.4)
消化不良	40 (3.8)	31 (2.9)
排尿困難	39 (3.7)	27 (2.6)

引用：SCS Table 18.2, SCS Table 18.3

例数 (%)

ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。重度の有害事象は非盲検期では 19.5% (206/1055 例) に認められた。Pool S2 (非盲検期) において 1%以上に認められた重度の有害事象は、口内乾燥 (4.3%, 45/1055 例) および便秘 (1.5%, 16/1055 例) であった。

3%以上に認められた因果関係を否定できない有害事象を表 41 に要約した。

主な因果関係を否定できない有害事象は抗ムスカリン作用に関連するものであり (口内乾燥, 便秘, 眼乾燥等), フェソテロジンの長期投与時に認められた臨床的に問題となる新たな有害事象は認められなかった。

表 41 全投与期間で 3%以上に認められた因果関係を否定できない有害事象：Pool S2

MedDRA 基本語 (11.1 版)	全投与期間	非盲検期
評価対象例数	1055	1055
有害事象発現例数	652 (61.8)	535 (50.7)
口内乾燥	457 (43.3)	320 (30.3)
便秘	90 (8.5)	62 (5.9)
眼乾燥	39 (3.7)	25 (2.4)
頭痛	38 (3.6)	30 (2.8)
尿路感染	32 (3.0)	30 (2.8)

引用：SCS Table 18.6, SCS Table 18.7

例数 (%)

(3) 薬理学的に特徴的な有害事象

本剤の薬理作用である抗ムスカリン作用に基づいて発現すると考えられる主な有害事象として、類薬においても認められている口内乾燥、便秘および尿閉について検討を行った。

1) 口内乾燥

国内試験（A0221005 試験）において、因果関係を否定できない口内乾燥はプラセボ群で 9.1%、フェソテロジン 4 mg 群で 27.8%、8 mg 群で 49.5%と用量依存的に認められた。重症度は、多くが軽度または中等度であり、重度のものはプラセボ群で 1 例、フェソテロジン 8 mg 群で 3 例のみで、フェソテロジン 4 mg 群では認められなかった。また、投与中止に至った口内乾燥は、プラセボ群で 2 例（0.6%、ともに中等度）、フェソテロジン 4 mg 群で 1 例（0.3%、軽度）、8 mg 群で 7 例（2.2%、軽度 3 例、中等度 2 例、重度 2 例）とプラセボ群とフェソテロジン 4 mg 群に投与中止率の差は認められなかった。

外国試験（Pool S1）においても、口内乾燥はフェソテロジン投与時に最も多く認められた有害事象であり、因果関係を否定できないものは、フェソテロジン 4、8 および 12 mg 群でそれぞれ、22.1%、35.2%および 50.9%と用量依存的に認められた。因果関係を否定できない口内乾燥の多くは軽度または中等度であり、重度の口内乾燥はプラセボ群で 0.5%およびフェソテロジン 4 mg 群で 0.8%、8 mg 群で 2.9%、12 mg 群で 8.6%に認められた。口内乾燥による投与中止はプラセボ群、フェソテロジン 4 mg 群、8 mg 群およびトルテロジン 4 mg 群で同程度であった（各群 1%未満）が、フェソテロジン 12 mg 群では 4.5%まで増加した。

国内長期投与試験（A0221006 試験）では口内乾燥は 50.7%に認められ、ほとんどは投与 12 週以内に発現し、4 mg 維持例と比較して 8 mg 増量例での発現率は高かった [4 mg 維持例：43.4%（43/99 例）、8 mg 増量例：64.2%（34/53 例）]。8 mg 増量例（計 53 例）のうち、有害事象による 4 mg 減量例は 23 例に認められ、19 例の減量理由に口内乾燥が含まれたが、減量により治療の継続に問題は認められなかった。

口内乾燥はフェソテロジンの用量依存的に認められたものの、重症度の多くは軽度または中等度であった。また、投与中止に至った口内乾燥の発現率は低く、治療の継続に関し、大きな問題は認められなかった。

2) 便秘

国内試験（A0221005 試験）において、因果関係を否定できない便秘はプラセボ群で 4.4%、フェソテロジン 4 mg 群で 5.0%、8 mg 群で 10.5%に認められた。重症度は、ほとんどが軽度または中等度であり、重度のものはフェソテロジン 4 mg 群で 1 例のみ認められた。また、投与中止に至った便秘は認められなかった。

外国試験（Pool S1）において、因果関係を否定できない便秘は、フェソテロジン 4、8 および 12 mg 群でそれぞれ 3.3%、5.1%および 8.1%に認められた。フェソテロジン 4 mg 群（3.3%）とトルテロジン 4 mg 群（2.4%）の便秘の発現率は同程度であった。便秘の多くは軽度または中等度であり、重度の便秘は、フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群で各 2 例（各 0.3%）と少なく、その頻度はプラセボ群（0.4%、3/780 例）と同程度であった。重篤な便秘はフェソテロジン群では認められなかった。便秘による投与中止はフェソテロジン 8 mg 群の 3 例（0.4%）のみに認められた。

国内長期投与試験（A0221006 試験）において便秘は 13.2%に認められ、4 mg 維持例と比較して 8 mg 増量例での発現率はやや高かった [4 mg 維持例：11.1%（11/99 例）、8 mg 増量例：17.0%（9/53

例)]。8 mg 増量例（計 53 例）のうち、2 例に減量理由として便秘が含まれ、4 mg に減量されたが、減量により治療の継続に問題は認められなかった。

因果関係を否定できない便秘の発現率は、フェソテロジン 4 mg 群では 3.3～5.0%であり、プラセボ群と同程度であり、また、8 mg 群では 4 mg 群に比べ頻度は高かったものの、重症度の多くは軽度または中等度であった。また、投与中止に至った便秘の発現率は非常に低く、治療の継続に関し、大きな問題は認められなかった。

3) 尿閉

国内試験（A0221005 試験）では、尿閉は報告されなかったが、因果関係を否定できない尿閉に関連する事象として排尿困難、残尿量増加、残尿、尿流量減少が報告された（表 42）。フェソテロジン 8 mg 群で認められた中等度の排尿困難および残尿量増加各 1 例を除き、これらの有害事象は軽度であった。また、フェソテロジン 8 mg 群では軽度の排尿困難により 2 例が投与中止となった。

表 42 尿閉に関連する因果関係を否定できない有害事象：A0221005 試験

MedDRA 基本語 (11.1 版)	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群
評価対象例数	318	320	313
排尿困難	0	2 (0.6)	13 (4.2)
残尿量増加	0	3 (0.9)	6 (1.9)
残尿	5 (1.6)	7 (2.2)	2 (0.6)
尿流量減少	0	0	2 (0.6)

引用：A0221005 Table 13.6.3.3.1

例数 (%)

外国試験（Pool S1）では、尿閉はプラセボ群 1 例（0.1%）、フェソテロジン 4, 8, 12 mg 群でそれぞれ 5 例（0.6%）、6 例（0.8%）、3 例（1.4%）に認められ、トルテロジン 4 mg 群では認められなかった。尿閉の発現率は総じて低く、重症度のほとんどは軽度または中等度であり、重度のものはプラセボ群、フェソテロジン 8 mg 群および 12 mg 群で各 1 例（いずれも 1%未満）のみであった。関連する有害事象として、重度の残尿、残尿量および排尿異常は認められなかった。因果関係を否定できない尿閉はフェソテロジン 4, 8 および 12 mg 群でそれぞれ 5 例（0.6%）、5 例（0.6%）および 3 例（1.4%）に認められ、用量依存性は認められなかった。尿閉による投与中止は、フェソテロジン 4, 8 および 12 mg 群でそれぞれ 3 例（0.4%）、5 例（0.6%）および 2 例（0.9%）に認められた。Pool S1 では、フェソテロジン群の 2 例（8 mg 群および 12 mg 群各 1 例）が残尿により投与を中止し、フェソテロジン 4 mg 群の 1 例が排尿異常により投与を中止した。

なお、用量依存的な残尿量の増加がフェソテロジン群に認められたが、臨床的に問題となる変化は認められなかった。A0221005 試験では、ベースラインから 12 週時の平均変化量はプラセボ群で 3.54 mL、フェソテロジン 4 mg 群で 8.62 mL および 8 mg 群で 10.47 mL と小さかった。

国内長期投与試験（A0221006 試験）において、尿閉は認められなかったが、因果関係を否定できない排尿困難、尿流量減少、残尿がそれぞれ、3.9%（6 例）、2.6%（4 例）、1.3%（2 例）に認められた。これらの有害事象は排尿困難 2 例、尿流量減少 1 例、残尿 1 例を除き、8 mg 増量例で認

められ、投与中止は排尿困難の1例（8 mg 増量例，軽度）のみであった。また，ベースラインから各評価時点の残尿量の平均変化量は小さく，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.5.5.5.2 死亡およびその他の重篤な有害事象

(1) 国内試験：A0221005 および A0221006 試験

A0221005 試験では，死亡は認められず，重篤な有害事象は計8例（プラセボ群5例，フェソテロジン4 mg 群3例）に認められた。

フェソテロジン4 mg 群で認められた3例4件の重篤な有害事象の内訳は骨盤痛，骨盤骨折，交通事故，尿路感染が各1件であった。これらのうち，尿路感染は因果関係を否定されなかったが，処置により消失が確認された。

A0221006 試験では，死亡は認められず，重篤な有害事象が1例（椎間板障害）に認められたが，治験薬との因果関係は否定された。

(2) 外国試験

Pool S3 では，治験期間中の死亡は7例報告された。死亡例7例のうち，治験薬との因果関係ありと判断されたものは認められなかった。これらの死亡例については2.7.4.2.1.2.2.1 項に要約した。

1) 主要安全性解析対象集団：Pool S1

Pool S1 では重篤な有害事象がプラセボ群で1.9%（15/780 例），フェソテロジン4 mg 群で3.5%（27/782 例），フェソテロジン8 mg 群で2.9%（23/785 例），フェソテロジン12 mg 群で5.9%（13/222 例），トルテロジン4 mg 群で2.4%（7/290 例）にそれぞれ報告された。フェソテロジン投与例で2例以上に報告された重篤な有害事象は，胸痛（3例），肺炎，心電図QT延長，虫垂炎および卵管炎（各2例）であった。心電図QT延長2例（いずれもフェソテロジン8 mg 群）のうち，1例は因果関係を否定されなかったが，軽度であり^{注1)}，投与継続により事象は消失した（2.7.4.4.2.2.1.2 項）。因果関係を否定できない重篤な有害事象発現率は，フェソテロジン12 mg で2.3%（5/222 例）に認められたが，他の投与群ではすべて1%未満であった。Pool S1 において2例以上で報告された因果関係を否定できない重篤な有害事象は，狭心症（フェソテロジン8 mg 群および12 mg 群，各1例）のみであった。

2) 長期投与：Pool S2

長期投与時（非盲検期）の重篤な有害事象は，14.0%（148/1055 例）に認められた。長期投与の非盲検期で4例以上に報告された重篤な有害事象は，腹圧性尿失禁（6例），関節炎（6例），心筋梗塞（5例），狭心症（4例），気管支炎（4例），憩室炎（4例），骨関節炎（4例）および乳癌（4例）であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象は1.5%（16/1055 例）に認められた。

注1)	ベースライン	57日目	88日目（次来院時）
QTcF (msec)	470	<u>500</u>	453
QTcB (msec)	465	<u>517</u>	452

長期投与の非盲検期の重篤な有害事象によるフェソテロジンの投与中止率は 2.7% (29/1055 例) であった。投与中止となった重篤な有害事象のうち、3 例以上報告されたものは尿閉 (3 例) のみであった。これら 3 例 (発現時投与量 : 8 mg/日) の尿閉はいずれも重度であり、因果関係を否定できないと判断されたが、投与中止により尿閉は消失または軽快した。

3) 外国第 3b 相試験 : A0221007, A0221008, A0221014 試験

A0221007 および A0221014 試験では死亡例は認められず、重篤な有害事象は A0221007 試験では 1.7% (9/516 例) に、A0221014 試験のフェソテロジン群では 0.9% (4/438 例) に認められ、いずれの事象も因果関係を否定された。

A0221008 試験では死亡例はプラセボ群およびフェソテロジン群で各 2 例に認められたが、いずれも因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群、トルテロジン 4 mg 群およびフェソテロジン群でそれぞれ 1.8% (6/334 例)、1.3% (9/684 例) および 2.4% (16/679 例) に認められた。いずれの投与群でも 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。フェソテロジン群で認められた 2 例 2 件 (鉄欠乏性貧血および尿閉) の重篤な有害事象は因果関係を否定できないと判断された。

2.5.5.6 臨床検査

(1) 国内試験

A0221005 試験では、フェソテロジン各群の臨床検査値のベースラインから最終観察時までの変化量の中央値は小さく、投与による大きな変化は認められなかった。主な臨床検査値異常は、尿潜血陽性 (プラセボ群 : 32.4%, フェソテロジン 4 mg 群 : 31.8%, フェソテロジン 8 mg 群 : 29.2%, 以下同順)、総コレステロール増加 (7.3%, 4.8%, 10.3%) および尿蛋白陽性 (6.7%, 7.3%, 7.1%) であり、それらの臨床検査値異常発現率にフェソテロジン群では用量依存性は認められず、発現率はプラセボ群と差は認められなかった。

A0221006 試験では、各臨床検査値のベースラインから最終測定時までの変化量の中央値は小さく、投与による大きな変化は認められなかった。主な臨床検査値異常は、尿潜血陽性 (33.6%) および尿蛋白陽性 (9.2%) であった。

(2) 外国試験

ベースラインから最終投与時までの血液学的、血液生化学的、尿検査の各パラメータの平均値に臨床的に問題となる変化あるいは傾向は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査異常は少なく、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。同様に、個々の臨床検査値が基準範囲を超えた例は認められたが、顕著な異常値の発現には明確な傾向は認められなかった。

トランスアミラーゼ (AST, ALT) については、主要安全性解析対象集団 (Pool S1) のフェソテロジン投与例で、投与中に基準範囲上限 (ULN) を超えた値を示した被験者は 6%未満 (0.8~6.0%) であった。また、基準範囲上限を超えた被験者の割合は、プラセボ群を含め、いずれの投与群でも同様 (プラセボ : 0.9~4.2%, トルテロジン 4 mg : 1.4~4.8%) であった。Pool S1 および

Pool S2 のフェソテロジン群の被験者で AST または ALT が ULN の 2.5 倍以上上昇し、かつビリルビンが ULN を超えた被験者は認められなかった。

2.5.5.7 バイタルサイン、心電図および残尿量に関連した検査項目

(1) 国内試験

A0221005 試験では、拡張期血圧および収縮期血圧のベースラインから投与後 12 週までのフェソテロジン群の平均変化量は小さく、プラセボ群とも差は認められなかった。脈拍数はプラセボ群 (0.4 bpm) と比較して用量依存的にやや増加 (フェソテロジン 4 mg 群 : 3.3 bpm, 8 mg 群 : 5.1 bpm) したが、臨床的に問題となる変化ではなかった。フェソテロジン群の 12 誘導心電図パラメータのベースラインから投与 12 週後の平均変化量に臨床的に問題となる変化は認められなかった。フェソテロジン群において、平均残尿量は 8.62~10.47 mL 増加し、男性の増加量は女性と比較してわずかに大きかった (男性 : 11.38~14.38 mL, 女性 : 7.79~9.62 mL)。中止基準に該当する 200 mL 以上の残尿量が認められたのは、4 週目にフェソテロジン 8 mg 群 1 例 (0.3%)、12 週目にプラセボ群、フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群でそれぞれ 1 例認められ、その頻度 (いずれも 0.4%) は低かった。

A0221006 試験では、拡張期血圧および収縮期血圧のベースラインから投与後 52 週までの平均変化量は小さく、脈拍数はやや増加 (3.6 bpm) したが、用量に依存した一定の傾向は認められなかった。12 誘導心電図パラメータのベースラインから投与 52 週後の平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。残尿量は、ベースラインから各評価時点の平均変化量はわずかであり、臨床的に問題となる変化は認められず、用量変更経緯別および性別にみても同様の結果であった。なお、投与 52 週後までに投与中止の基準である 200 mL 超の残尿量を呈した被験者は認められなかった。

(2) 外国試験

フェソテロジン投与例において、バイタルサイン、心電図および残尿量について、ベースライン値と比較して臨床的に問題となる変化は認められなかった。

Pool S1 のすべてのフェソテロジン群の平均脈拍数は、ベースラインから最終投与時まで 2.06~3.07 bpm の増加が認められた。血圧は最終投与時までベースライン値と比較して比較的安定していた。バイタルサインの長期投与による平均変化は Pool S1 で認められたものと同様であり、フェソテロジンの投与期間の増加によりバイタルサインへの影響が大きくなる傾向は認められなかった。

Pool S1 のフェソテロジン群の心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF、QTcB はベースライン値と比較して臨床的に問題となる平均変化は認められなかった。フェソテロジンの長期投与において QT 間隔の延長傾向は認められていない。

Pool S1 のフェソテロジン群において、平均残尿量は 5.8~10.2 mL 増加した。Pool S2 では、残尿量は非盲検期のベースラインの平均値 16.5 mL から、3, 6, 12, 18 ヶ月後に、それぞれ、26.8, 26.5, 24.5, 28.2 mL に増加した。Pool S1 のフェソテロジン投与例のうち、中止基準に該当する

200 mL 以上の残尿量が認められたのは、17 例（1%未満）とその頻度は低かった。

2.5.5.8 各部分集団における安全性

(1) 国内試験：A0221005 および A0221006 試験

A0221005 試験のフェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群では、それぞれ 32.2%（103/320 例）および 37.4%（117/313 例）が 65 歳以上で、13.4%（43/320 例）および 13.4%（42/313 例）が 75 歳以上であり、21.6%（69/320 例）および 18.5%（58/313 例）が男性、78.4%（251/320 例）および 81.5%（255/313 例）が女性であった。実施国の内訳は、日本が最も多く全体の 78.5%（747/951 例）を占めた。

A0221005 試験では、有害事象のプロファイルに高齢被験者（65 歳以上および 75 歳以上）と非高齢被験者間で大きな差は認められず、有害事象発現率および有害事象による投与中止率に差は認められなかった。フェソテロジン群では、高齢者で口内乾燥の発現率が高くなる傾向は示唆されず、高齢者で特異的に認められた有害事象もなかった。口内乾燥発現率は、男性よりも女性で高く、フェソテロジン 8 mg 群では約 20%高かった。日本と比較して、韓国の有害事象発現率は因果関係にかかわらずプラセボ群も含め約 10%高かった。また、実施国間で評価対象例の差はあるが、口内乾燥は日本と比較して韓国ではフェソテロジン各群で約 20%多く認められた。しかしながら、全般的に有害事象による投与中止率に差は認められなかった。その他、各国において有害事象の発現傾向は同様であり、実施国による差は認められなかった。

A0221006 試験では、有害事象発現傾向に年齢、性別および OAB 分類（Wet, Dry）による差は認められなかった。

(2) 外国試験

Pool S1 では 32.0%（915/2859 例）が 65 歳以上で、9.0%（257/2859 例）が 75 歳以上であり、19.4%（554/2859 例）が男性、80.6%（2305/2859 例）が女性であった。CYP2D6 遺伝子型の内訳は、91.0%（900/989 例）が EM、9.0%（89/989 例）が PM であった。

有害事象のプロファイルは 65 歳以上と 65 歳未満で同様であったが、フェソテロジン 8 mg 群では便秘、消化不良、尿路感染は 65 歳以上で多く（65 歳未満と比較して 2 倍かつ 3%以上高いもの）認められた。

トルテロジン 4 mg 群を除き、全般的に有害事象発現率は、男性と比較して女性でやや高かった。女性に多く認められた有害事象（男性と比較して 2 倍かつ 3%以上高いもの）は、フェソテロジン 4 mg 群では尿路感染および頭痛、8 mg 群では尿路感染および頭痛、12 mg 群では涙器障害、腹痛、悪心、味覚異常、咽喉乾燥および鼻乾燥、トルテロジン 4 mg 群では頭痛であった。男性に多く認められた有害事象（女性と比較して 2 倍かつ 3%以上高いもの）は、フェソテロジン 12 mg 群では上腹部痛、下痢および消化不良、トルテロジン 4 mg 群では悪心であった。口内乾燥は、男性（フェソテロジン 4 mg 群：14.4%、8 mg 群：36.8%、12 mg 群：41.2%）と比較して女性（フェソテロジン 4 mg 群：24.0%、8 mg 群：35.4%、12 mg 群：52.7%）で多く認められたが、便秘の発現率に各投与群で性別による差は認められなかった。

フェソテロジン 4 mg 群では、CYP2D6 の EM と比較して PM では有害事象発現率は高かったが、8 mg 群では同程度であった。しかしながら、EM と比較して、ムスカリン受容体拮抗薬によって発現することが知られている有害事象（便秘、口内乾燥、消化不良など）は、フェソテロジン 8 mg 群の PM で多く認められた。

口内乾燥はフェソテロジン 8 mg 群およびトルテロジン 4 mg 群で、CYP3A4 阻害剤非併用例と比較して CYP3A4 阻害剤併用例で多く認められたが、フェソテロジン 4 mg 群では差は認められなかった。長期投与時（非盲検期）では、口内乾燥は CYP3A4 阻害剤非併用例と CYP3A4 阻害剤併用例で同様に認められた。

2.5.5.9 QTc 延長の可能性の検討

一部のムスカリン受容体拮抗薬は QTc 延長を伴うことが示唆されているため、フェソテロジンの非臨床および臨床試験に際し、一般的な有効性および安全性に対する評価に加え、フェソテロジンの QTc に対する影響を評価した。本項では、フェソテロジンの一連の非臨床および臨床試験成績をまとめ、これらの結果から、フェソテロジンの QTc に対する潜在的な影響について検討した。

2.5.5.9.1 非臨床試験におけるフェソテロジンの QTc に対する影響

In vitro 電気生理学的試験では、フェソテロジンの活性代謝物である 5-HMT はヒトにおける最大推奨用量（MRHD）での C_{max} （非結合型）の 13 倍である $0.15 \mu\text{mol/L}$ までの濃度で、イヌのプルキンエ線維の静止膜電位、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に影響を及ぼさなかった。本試験で活動電位持続時間の延長を示した濃度は、MRHD での C_{max} （非結合型）の 126 倍を超える $1.5 \mu\text{mol/L}$ であった。また、hERG カリウムチャネル電流に対する抑制作用を示し、その IC_{50} 値は $0.28 \mu\text{mol/L}$ および $0.5 \mu\text{mol/L}$ [MRHD での C_{max} （非結合型）の 24 倍および 42 倍] であった。

麻酔イヌを用いた *in vivo* 試験では、フェソテロジン $800 \mu\text{g/kg}$ の静脈内投与で、1 回拍出量の増加、冠状動脈の血流量の減少、心拍数の減少および QT 間隔の延長がみられた。フェソテロジンは、ヒトでは経口投与後速やかに 5-HMT に代謝され、血漿中に未変化体は検出されないが、イヌにおけるフェソテロジンの加水分解は遅く、ヒトと異なり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た。したがって、イヌで認められた所見に関して、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行うことは適切ではないが、心血管系への変化がみられたフェソテロジンおよび 5-HMT の最高血漿中濃度はそれぞれ 1080.1 ng/mL および 109.6 ng/mL であった。

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

モキシフロキサシンを陽性対照とし、外国人健康成人を対象として実施した綿密な QT 試験（SP686 試験）で、フェソテロジン 4 mg および 28 mg の 1 日 1 回、3 日間の反復投与を行ったとき、QTcF はベースラインと比較して延長しないことが確認され、5-HMT の血漿中濃度と QTcF の間には相関は認められなかった。SP686 試験結果から、フェソテロジンの QTc に及ぼす影響が

ないことが示唆された。

さらに、国内試験（A0221005 および A0221006 試験）および外国試験（Pool S1）結果から、OAB 患者でのフェソテロジンの QTc に対する影響を検討した。

(1) QTc の平均値および平均変化量

QTc の値は Fridericia (QTcF) と Bazett (QTcB) の式で算出した。

1) 国内試験

A0221005 試験の心拍数、QTcF および QTcB の投与 12 週時の平均値およびベースラインからの変化量を表 43 に要約した。なお、来院時の心電図測定時間については治験実施計画書で規定しなかった。

ベースライン時と比較して投与 12 週時の QTcF に群間差は認められなかったが、QTcB については、フェソテロジン群ではベースラインからの平均値のわずかな増加（4.3～6.0 msec）が認められた。QTcB は心拍数が増加した場合に QT 間隔を過剰に補正することが知られており、これはフェソテロジン群（4 mg 群：3.9 bpm，8 mg 群：4.9 bpm）で認められたわずかな心拍数の増加と関連していると考えられた。

表 43 心拍数および QTc のベースライン^{a)}から 12 週時までの変化：A0221005 試験

	プラセボ群		フェソテロジン 4 mg 群		フェソテロジン 8 mg 群	
	N	平均（標準偏差）	N	平均（標準偏差）	N	平均（標準偏差）
心拍数 (bpm)						
ベースライン	318	66.0 (9.45)	320	66.2 (9.18)	313	66.3 (9.29)
12 週	284	66.4 (9.11)	283	70.1 (11.01)	284	71.1 (10.73)
ベースラインからの変化	284	0.5 (7.34)	283	3.9 (7.97)	284	4.9 (7.95)
QTcB (msec)						
ベースライン	317	416.1 (21.58)	320	415.7 (20.07)	312	417.0 (19.03)
12 週	282	416.6 (22.43)	283	419.7 (20.39)	283	422.9 (18.85)
ベースラインからの変化	282	1.4 (15.61)	283	4.3 (17.32)	282	6.0 (16.13)
QTcF (msec)						
ベースライン	317	410.2 (19.80)	320	409.6 (18.42)	312	410.8 (17.39)
12 週	282	410.1 (20.90)	283	409.6 (17.66)	283	411.7 (17.26)
ベースラインからの変化	282	0.8 (13.41)	283	0.3 (16.06)	282	1.0 (13.65)

引用：A0221005 Table 13.9.1.1, 13.9.2.1, N：評価対象例数

a) ベースライン値は来院 1 と来院 2 の平均とした。

A0221006 試験結果では、QTcF のベースラインからの平均変化量は小さく、投与 4, 12, 28, 52 週後の変化量は-2.2, 0.0, 1.6, 4.5 msec であった。

2) 外国試験

Pool S1 の心拍数、QTcF および QTcB の最終投与時の平均値およびベースラインからの変化量を表 44 に要約した。

ベースライン時と同様に最終投与時の QTcF に群間差は認められなかった。QTcB については、

プラセボ群でベースラインからの平均値のわずかな短縮が、フェソテロジン群およびトルテロジン 4 mg 群ではベースラインからの平均値のわずかな延長 (1.9~3.9 msec) が認められた。これは、国内試験と同様にフェソテロジン群 (4 mg 群 : 3.5 bpm, 8 mg 群 : 4.9 bpm, 12 mg 群 : 5.5 bpm) およびトルテロジン 4 mg 群 (2.8 bpm) で認められたわずかな心拍数の増加と関連しているものと考えられた。

表 44 心拍数および QTc のベースラインから最終投与時までの変化 : Pool S1

	プラセボ群 N=780		Feso 4 mg 群 N=782		Feso 8 mg 群 N=785		Feso 12 mg 群 N=222		Tolt 4 mg 群 N=290	
	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)
心拍数 (bpm)										
ベースライン	780	68.1 (10.23)	782	68.8 (9.93)	784	68.4 (10.70)	222	68.5 (10.17)	290	68.4 (9.53)
最終投与時	768	68.8 (11.01)	774	72.2 (11.62)	771	73.4 (11.81)	216	74.0 (11.06)	285	71.2 (9.54)
ベースラインからの変化	768	0.7 (7.88)	774	3.5 (9.38)	771	4.9 (9.51)	216	5.5 (10.20)	285	2.8 (8.83)
QTcF (msec)										
ベースライン	780	409.7 (21.50)	782	409.0 (20.58)	784	410.2 (19.99)	222	408.4 (18.67)	290	412.9 (20.23)
最終投与時	768	408.3 (23.05)	774	409.5 (21.24)	771	409.2 (21.50)	216	406.4 (21.65)	285	412.1 (21.68)
ベースラインからの変化	768	-1.3 (17.81)	774	0.4 (16.41)	771	-0.9 (16.42)	216	-1.9 (16.11)	285	-1.0 (17.98)
QTcB (msec)										
ベースライン	780	417.5 (23.11)	782	417.4 (22.17)	784	418.3 (22.15)	222	416.6 (20.98)	290	421.4 (22.22)
最終投与時	768	416.8 (25.41)	774	421.3 (23.42)	771	422.1 (23.62)	216	420.0 (22.81)	285	423.4 (23.25)
ベースラインからの変化	768	-0.5 (20.05)	774	3.8 (19.21)	771	3.9 (19.44)	216	3.5 (18.30)	285	1.9 (19.91)

引用 : SCS Table 68.1, Feso : フェソテロジン, Tolt : トルテロジン, N : 安全性解析対象例数

n : 評価対象例数, SD : 標準偏差

(2) QTc の測定値および変化量の分類

本項では、CPMP クライテリアによる分類^{参考文献³⁶⁾}を参考として、ベースライン後の QTc が 500 msec 以上または QTc のベースラインからの延長が 60 msec 以上の被験者の割合を検討した。

1) 国内試験

A0221005 試験では、ベースライン後の QTcF が 500 msec 以上の被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。また、QTcB がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者は、フェソテロジン 4 mg 群および 8 mg 群でそれぞれ 2 例 (0.6%) および 1 例 (0.3%) のみであり、QTcF がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者はフェソテロジン 4 mg 群の 1 例のみであった。

A0221006 試験では、500 msec 以上の QTcB および QTcF を呈した被験者は認められず、QTcB または QTcF がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者はそれぞれ 3 例 (2.0%) および 1 例 (0.7%) のみであった。

2) 外国試験

Pool S1 では、ベースライン後の QTc が 500 msec 以上の被験者は、いずれの投与群でも 1%未満

と同程度の発現率であった。また、QTc がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者は、フェソテロジン 4 mg 群およびプラセボ群の QTcB でそれぞれ 1.7%および 1.3%、その他の投与群および QTcF についてはいずれも 1%未満であり、その発現率は低かった。なお、最終投与時には QTcF または QTcB が 500 msec 以上を示したフェソテロジン群の被験者は認められなかった。

(3) QTc 延長に関連する可能性のある有害事象

有害事象として取り上げられた QTc 延長に関連する可能性のある有害事象（心電図 QT 延長）の発現率について国内試験および外国試験について検討した。

1) 国内試験

A0221005 試験では、フェソテロジン 4 mg 群で心電図 QT 延長が 2 例に報告されたが、いずれも軽度であり、投与中止後、消失が確認された。他に QTc 延長に関連する可能性のある有害事象は認められなかった。

A0221006 試験では、QTcB 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した 2 例に有害事象（MedDRA 基本語：心電図 QT 延長）として報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、軽度であり 1 例は治験終了時までには回復した。

2) 外国試験

Pool S1 では、QTc 延長に関連する可能性のある有害事象は、いずれの事象もプラセボ群、フェソテロジン群およびトルテロジン 4 mg 群で発現率に差は認められず、また、発現率も低かった（いずれも 1%未満）。

(4) QT 間隔に対する影響の結論

外国人健康成人を対象とした綿密な QT 試験（SP686 試験）において、フェソテロジン 28 mg（外国承認用量の 3.5 倍量）投与時まで、フェソテロジンの投与と QTc の延長との間に関連性は認められなかった。また、国内外の第 2/3 相試験の結果でも本剤投与による QT 間隔延長の発現率は低く、プラセボ投与時と比較してもその発現率は同様であり、用量に依存した増加は認められず、長期投与による QT 間隔延長の発現率の増加も示唆されなかった。さらに、QTc が投与後に 500 msec 以上また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、プラセボと同様に低く（QTcF では 1%未満）、フェソテロジン投与により致死性の不整脈の発現に結びつく可能性は極めて低いと考えられた。

2.5.5.10 用法・用量および治療期間と有害事象の関係

国内試験（A0221005 試験）で認められた主な有害事象のうちムスカリン受容体拮抗薬によく認められる口内乾燥、便秘および排尿困難はフェソテロジン 4 mg 群と比較して 8 mg 群で多く認められた。主要安全性解析対象集団（Pool S1）では、フェソテロジン 4 mg、8 mg 群でプラセボ群より多く認められ、かつ 8 mg 群で 4 mg 群よりも発現率が高かった有害事象は、ムスカリン受容

体拮抗薬で典型的に認められる有害事象である口内乾燥、便秘、涙器障害（眼乾燥）、排尿障害、上腹部痛、咽喉乾燥、消化不良、尿路感染などであった。これらの有害事象の発現の多くは投与開始後1ヵ月以内であり、時間経過とともに新たな発現は減少した。フェソテロジン 12 mg 群は 4 mg 群および 8 mg 群と比較して有害事象発現率は高く、有害事象による投与中止率も同様に高く、他の用量群と比較して忍容性は高くなかった。

国内長期投与試験では、フェソテロジン 4 mg/日から投与を開始したが、4 mg 維持例に忍容性に問題は認められず、また、有害事象の発現率において、8 mg 増量例では 4 mg 維持例と比べてやや高くなったものの、忍容性に問題は認められず、長期間の投与継続は可能であった。

外国長期投与試験では、フェソテロジン 8 mg/日から投与を開始したが、有害事象によるフェソテロジンの投与中止率は 13.1% (138/1055 例) であった。長期投与試験中、フェソテロジン 8 mg/日から 4 mg/日に減量した主な有害事象は口内乾燥 (8.8%, 93/1055 例) であった。フェソテロジンの長期投与中、投与中止に至った有害事象はムスカリン受容体拮抗薬により認められる典型的な有害事象 [口内乾燥、尿閉、便秘] などであり、これらの事象による投与中止率は 0.9~1.8% であった。

全般的にアジア共同後期第2相試験、外国第3相試験および長期投与試験で用いられた用法・用量（フェソテロジン 4 mg あるいは 8 mg/日）の忍容性は良好であった。

2.5.5.11 過量投与、薬物依存の可能性、反跳現象および薬物乱用

フェソテロジンを含むムスカリン受容体拮抗薬の過量投与は、重度の抗コリン作用を引き起こす可能性があり、対症療法および支持療法により対処する必要がある。なお、臨床試験（SP566, SP686 試験）において、フェソテロジンの安全性は 28 mg/日投与まで検討された。

ムスカリン受容体拮抗薬は一般的に薬物乱用性や依存性はないが、フェソテロジンの薬物乱用の可能性や依存性については評価されていない。非臨床安全性薬理試験の結果は、フェソテロジンが中枢神経系に及ぼす影響は小さいことを示しており（2.4.2.3 項）、また、これは非臨床薬物動態試験で示されたフェソテロジンの中枢移行性が低いことから示唆される（2.4.3.2 項）。これらのことから、フェソテロジンが薬物乱用や依存性を示す可能性は低いと考えられる。

フェソテロジンや他のムスカリン受容体拮抗薬について現在得られている結果から、これらの薬剤を服用した被験者に離脱症状や反跳現象は示されていない（2.7.4.5.7 項）。

2.5.5.12 市販後データ

フェソテロジンの定期的安全性最新報告（PSUR）計 8 報（調査期間 2 年：2007 年 4 月 20 日～2011 年 7 月 10 日）で報告された安全性情報を検討した。その結果、第 7 報までの報告期間までに安全性上、フェソテロジンによる新たな影響や予測できない問題は認められなかった。第 7 報補遺の報告期間中に、コアダータシート（CDS）が、血管浮腫に対する警告および有害事象に蕁麻疹およびそう痒症を加えるため改訂された（2.7.4.6.2 項）。

2.5.5.13 安全性の結論

安全性を検討した試験結果から以下のことが示された。

- フェソテロジンの主な有害事象は口内乾燥および便秘であり、抗ムスカリン作用に起因するものがあった。また、その発現率は用量に依存して高くなった。フェソテロジンで認められた有害事象の多くは軽度または中等度であり、用量依存的な重症度の増悪は認められなかった。また、フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の投与では、有害事象による投与中止例も少なく、忍容性は良好であった。
- フェソテロジン 4 mg/日の忍容性は、トルテロジン 4 mg/日と同程度であり、フェソテロジン 4 mg/日および 8 mg/日の忍容性は良好であった。フェソテロジン 12 mg/日は、4 mg/日および 8 mg/日と比較して口内乾燥の発現率が高く、有害事象による投与中止率の増加が認められ、4 mg/日および 8 mg/日と比較して忍容性は低かった。
- フェソテロジンを長期投与（最長 4 年）したときの有害事象プロファイルに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。
- OAB 患者を対象としたいずれの臨床試験においても、フェソテロジン投与例で認められた有害事象の発現傾向や頻度は同様であり、重篤な有害事象や投与中止に至る有害事象発現率は低かった。
- 高齢者患者にフェソテロジンを投与したときに問題となる有害事象は認められず、非高齢患者と差も認められなかったことから、フェソテロジンは、高齢者患者に対しても安全に投与することが可能と考えられた。
- フェソテロジンの投与により临床上問題となる臨床検査値、バイタルサイン、または心電図所見は示唆されなかった。
- 第 1 相試験 [外国人健康成人を対象とした綿密な QT 試験 (SP686 試験) を含む] および国内外の第 2/3 相試験の結果から、フェソテロジンの QT 間隔延長や他の心電図パラメータへの影響は示唆されなかった。QTc が投与後に 500 msec 以上またはベースラインから 60 msec 以上の QTc 延長が認められた被験者の割合は、プラセボと同様に低かった (QTcF では 1%未満)。

以上のことから、OAB 患者におけるフェソテロジンの 4 mg および 8 mg の 1 日 1 回投与は、安全かつ忍容性は良好であった。また、長期投与においても安全性のリスクの増加は認められず、4 mg/日で投与を開始し、効果不十分と判断された症例においても、8 mg/日まで増量でき、忍容性の高い薬剤であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

ムスカリン受容体拮抗薬は膀胱平滑筋や膀胱知覚神経の神経終末に作用することにより、OAB に対して有効性を示すと考えられており、OAB 治療薬の中でムスカリン受容体拮抗薬が第一選択となっている。その一方で、ムスカリン受容体拮抗薬を使用するにあたっては、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、視覚調節異常および認知機能障害などに注意が必要とされる。本邦では 2006 年以降、新しい世代の薬剤として位置づけられるトルテロジン、ソリフェナシンおよびイミダフェナシンが OAB を適応症として承認され、安全性の面においてそれまでの薬剤と比較して改善がなされてきている。しかしながら、新しい世代の OAB 治療薬が使用できるようになった現在も有効性および副作用の発現率に OAB 治療薬の抱える問題点があり、OAB はアンメット・ニーズが依然として存在する疾患領域である。より副作用が少なく、かつ効果が不十分な場合に忍容性を保持しながら更なる効果が望める高用量に増量可能な薬剤を開発することが、新薬に対する期待に応えることにつながると考えられた。また、そのことが、現状においても高いムスカリン受容体拮抗薬の服薬中止率を改善することにより、患者の治療満足度の向上にも寄与すると考えられた。

国内外で得られた臨床試験データ等を踏まえて、OAB 患者に対する、フェソテロジンのベネフィットとリスクを以下にまとめた。

2.5.6.1 ベネフィット

<有効性に関して>

(1) OAB 症状の改善が確認された

アジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）において、OAB 患者に対するフェソテロジン錠（以下、本剤）4 mg/日および 8 mg/日投与の有効性が確認された（表 45）。主要評価項目である 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（投与 12 週後）では、プラセボ投与群に対して、本剤投与群（4 mg/日および 8 mg/日）は統計的に有意な減少を示すとともに、用量反応性が示された。同様に、副次評価項目である 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量および 24 時間あたりの尿意切迫感回数の変化量においても、本剤投与群（4 mg/日および 8 mg/日）でプラセボ投与群と比べて統計的に有意な減少が示された。

また、外国第 3 相試験（SP583 および SP584 試験）においても、OAB 患者に対する本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与の有効性が確認された（表 45）。

表 45 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の最小二乗平均値 (FAS) : A0221005, SP584 および SP583 試験

治験 No.		投与群			
		プラセボ	フェソテロジン		トルテロジン
			4 mg	8 mg	4 mg
A0221005	変化量 :	N=309	N=314	N=306	
	最小二乗平均	-1.01	-1.35	-1.40	
	95%信頼区間	(-1.31, -0.71)	(-1.65, -1.05)	(-1.70, -1.09)	
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.34	-0.39	
	95%信頼区間	-	(-0.56, -0.13)	(-0.60, -0.17)	
SP584	p 値	-	0.002	<0.001	
	変化量 :	N=205	N=228	N=218	
	最小二乗平均	-0.96	-1.65	-2.28	
	95%信頼区間	(-1.30, -0.63)	(-1.97, -1.34)	(-2.61, -1.96)	
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.69	-1.32	
SP583	95%信頼区間	-	(-1.14, -0.24)	(-1.78, -0.87)	
	p 値	-	0.003	<0.001	
	変化量 :	N=211	N=199	N=223	
	最小二乗平均	-1.14	-1.95	-2.22	
	95%信頼区間	(-1.46, -0.82)	(-2.28, -1.62)	(-2.53, -1.91)	
	最小二乗平均のプラセボ群との差	-	-0.81	-1.08	
	95%信頼区間	-	(-1.26, -0.35)	(-1.52, -0.64)	
	p 値	-	0.001	<0.001	

引用 : A0221005 Table 13.4.2.2.1, SP584 Table 13.2.2.1.1, SP583 Table 13.2.2.1.1, Bridging analysis Table 3.3

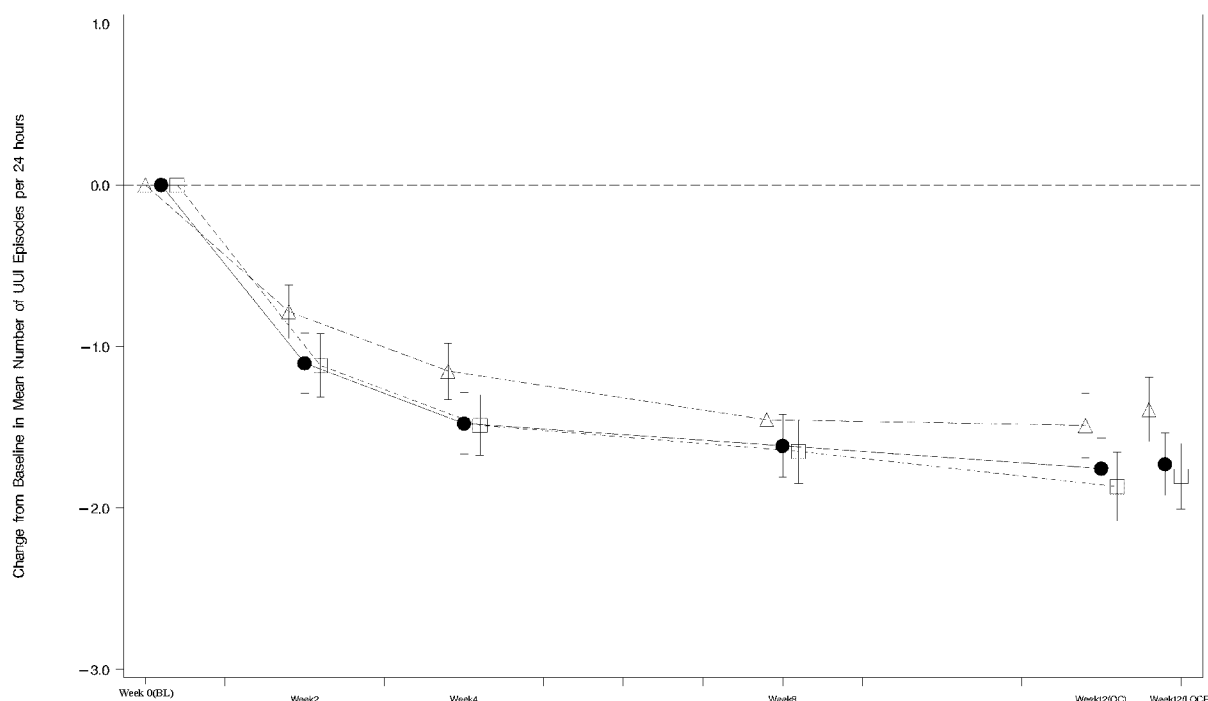
さらに、SP583 試験で本剤の各用量 (4 mg/日および 8 mg/日) と対照薬のトルテロジンカプセル (4 mg/日) を探索的に比較した結果、本剤 4 mg/日投与群と 8 mg/日投与群の 24 時間あたりの切迫性尿失禁回数の減少 (改善) の程度は、トルテロジン 4 mg/日投与群における減少よりも大きかった。特に、本剤 8 mg/日投与群では、トルテロジン 4 mg/日投与群と比較して、統計的に有意な減少を示した。また、24 時間あたりの排尿回数の減少 (改善) の程度は、本剤 4 mg/日投与群とトルテロジン 4 mg/日投与群では同程度であり、本剤 8 mg/日投与群の減少はトルテロジン 4 mg/日投与群よりもやや大きかった (2.5.4.5.1 項)。

(2) 投与後早期からの OAB 症状改善効果

アジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) では本剤投与後早期からの OAB 症状改善効果を検討するために、初回評価を投与 2 週後に設定し、本剤投与群とプラセボ群の効果を比較した。

アジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) において、本剤投与群 (4 mg/日および 8 mg/日) では、プラセボ投与群と比べ、主要評価項目である 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数で投与後早期 (投与開始後 2 週) からプラセボ投与群と比較して改善が認められた (図 23)。また、24 時間あたりの平均排尿回数および平均尿意切迫感回数でも同様の傾向が認められた。

図 23 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
および 95%信頼区間の推移：A0221005 試験（FAS）



引用：A0221005 Figure 14.1.2 △：プラセボ，●：フェソテロジン 4 mg，□：フェソテロジン 8 mg UUI：切迫性尿失禁

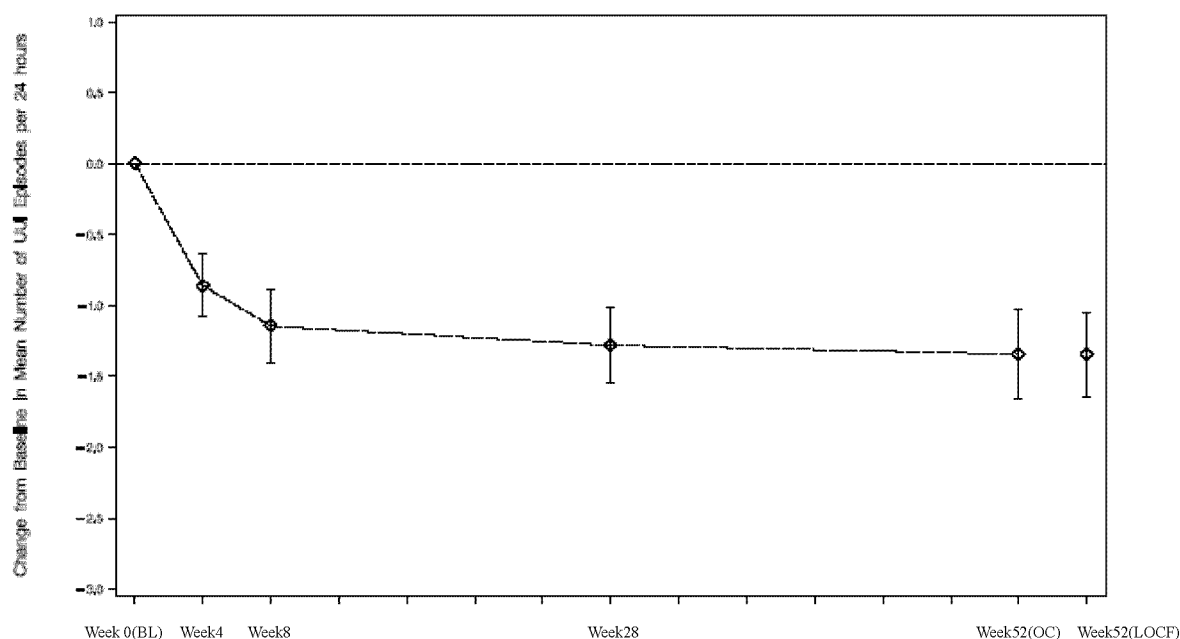
外国第 3 相試験（SP583 および SP584 試験）でも、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数および平均排尿回数で、投与後早期（投与開始後 2 週）からプラセボ投与群と比較して改善が認められた。

なお、薬物動態の検討の結果、反復投与時に本剤は日本人、外国人ともに投与開始 48 時間後には定常状態に達することが示されており（2.5.3 項）、この薬物動態プロファイルが本剤の早期症状改善効果に寄与しているものと考えられた。

(3) 長期にわたる効果の持続

国内長期投与試験（A0221006 試験）において、投与 8 週時までに認められた本剤（4 mg/日および 8 mg/日投与）の効果は、投与 52 週間時まで持続した（図 24）。また、外国第 3 相長期投与試験（SP738 および SP739 試験）においても、本剤 4 mg/日または 8 mg/日を 1 日 1 回、3 年間投与した結果、いずれの試験でも効果の持続が認められた。

図 24 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
および 95%信頼区間の推移：解析対象全例（A0221006 試験）



引用：A0221006 Figure 14.1.2

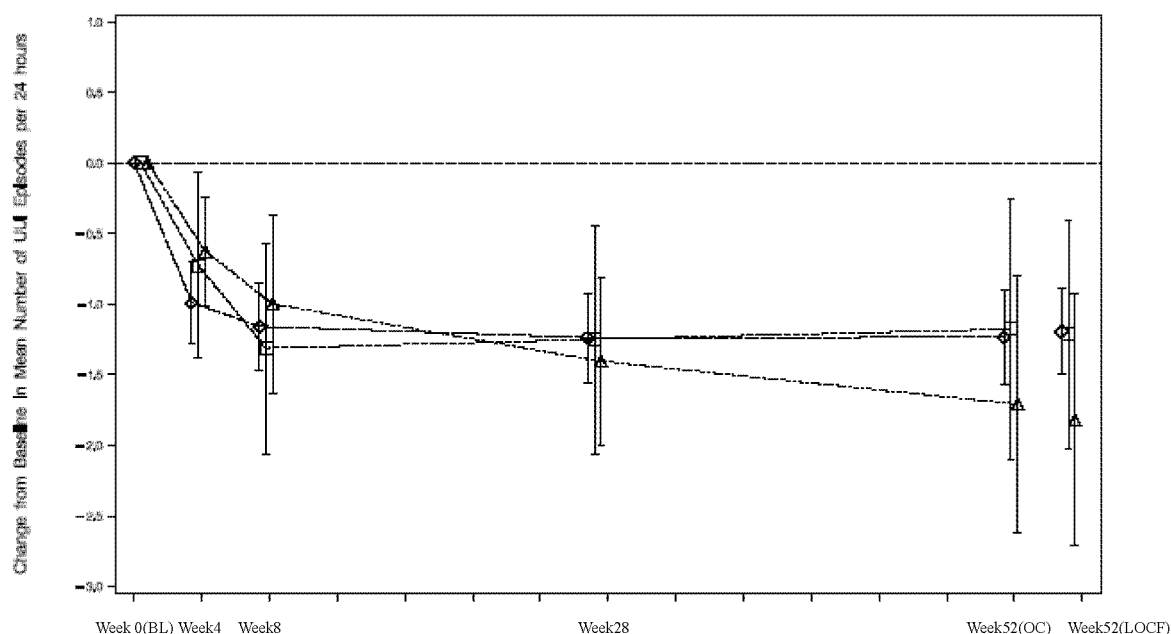
◇：Total

UII：切迫性尿失禁

(4) 高用量（8 mg/日）の有用性

国内長期投与試験（A0221006 試験）において、治験薬投与例 152 例中、53 例（34.9%）が投与 4 週後に 8 mg/日に増量した。これらの増量例 53 例のうち、25 例（全体の 16.4%）が投与 8 週後に 4 mg/日に減量し（8 mg 増量 4 mg 減量例）、28 例（全体の 18.4%）が投与 8 週後以降も 8 mg/日を維持した（8 mg 増量維持例）。本剤 4 mg/日投与で効果不十分な被験者に 8 mg/日投与に増量して治療を継続した結果、8 mg 増量維持例では、増量後に大きな改善がみられ、投与 28 週後までには 4 mg 維持例と同程度の改善傾向が認められた（図 25）。また、増量によって中止率が増加することはなく、安全性に問題なく増量が可能であったことから、本剤 4 mg/日投与で効果が不十分な患者に対する 8 mg/日投与の有用性が示された。

図 25 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
および 95%信頼区間の推移：用量変更経緯別（A0221006 試験）



引用：A0221006 Figure 14.1.2

UII：切迫性尿失禁

◇：投与期間をとおして 4 mg（4 mg 維持例）

□：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）

△：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）

(5) 服薬中止率の改善が期待できる

2.5.1.1.2 項に記載したとおり、新しい世代の薬剤が使用されている現状でもムスカリン受容体拮抗薬の服薬中止率は高いことが報告されており、その理由として最も多いものは「有効性の欠如」といった薬剤の効果に関連したものであった^{参考文献 15), 23)}。これらの報告のうち国内の調査結果では、患者が自己判断で服薬を中止した割合は 57%にもなることから、服薬中止率を改善するには、まず投与後早期から改善効果を示し、患者が自己判断で服薬を中止することを防ぐことが重要である。本剤は、国内外の臨床試験でプラセボと比較して投与後早期から改善効果を示すことが確認されたことから、患者が自己判断で服薬を中止することを防ぐことができるものと考えられる。また、本剤は国内長期投与試験（A0221006 試験）において、通常用量である 4 mg/日で効果が不十分な症例に対する 8 mg/日の増量効果が確認されたことから、現状でも十分でない既存のムスカリン受容体拮抗薬の有効性を本剤投与により改善し、「有効性の欠如」といった問題で服薬を中止する患者の割合を低下させることが可能であると考えられる。

(6) トルテロジンによる治療に満足していない患者を対象とした試験で高い治療満足度が得られた

トルテロジンの治療に満足できなかった OAB 患者を対象に本剤を投与したときの OAB の症状改善および全般的な治療満足度を評価することを主要目的として、外国第 3b 相試験（A0221007 試験：参考試験）を実施した。その結果、投与 12 週後（主要評価時点）に本剤 4 mg/日または 8 mg/

日による OAB 治療に満足していると回答した患者の割合は約 80% (95%信頼区間 : 75.8, 83.3) であった。この結果は、トルテロジンでは 4 mg/日 で効果が不十分な場合に増量することができないのに対し、フェソテロジンでは 8 mg/日 への増量が可能となることで、患者がより高い治療満足度を得られるようになることを支持するものである。

(7) QOL の改善効果

OAB の症状は、多岐にわたる領域で日常生活に支障をきたすため、疾患の重症度評価や治療の有効性は、臨床医学的パラメータのみで評価することは困難であり、QOL 評価は不可欠であると言われている^{参考文献 2)}。

アジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) および国内長期投与試験 (A0221006 試験) において KHQ および OAB-q を用いた被験者の QOL 評価が行われている (2.7.3.3.2.2.3 項)。A0221005 試験において、KHQ の各ドメインは、「全体的な健康状態」を除き、「生活への影響」、「仕事・家事的制限」、「身体的活動の制限」、「社会的活動の制限」、「個人的な人間関係」、「心の問題」、「睡眠・活力」および「自覚的重症度」のドメインでプラセボ群と比較して、本剤の投与によりスコアの大きな改善が認められた。OAB-q では、すべてのドメインでプラセボ群と比較して、本剤の投与によりスコアの改善傾向が示された。また、投与量の増減が可能で、投与方法が実際の治療現場をより反映していると考えられる国内長期投与試験 (A0221006 試験) において、ベースラインと比較して投与 52 週後に KHQ および OAB-q のすべてのドメインでスコアの改善が認められ、長期投与における QOL の改善効果が示された。

外国第 3 相試験 (SP583 試験および SP584 試験) でも、本剤の投与により「全般的な健康改善」を除く、「生活への影響」、「仕事・家事的制限」、「身体的活動の制限」、「社会的活動の制限」、「個人的な人間関係」、「心の問題」、「睡眠・活力」および「自覚的重症度」のドメインでプラセボ群と比較して、スコアの改善が示された (2.7.3.3.2.2.3 項)。このように国内または外国試験を問わず、本剤投与により一貫した QOL 改善効果が示された。

以上のように、フェソテロジンは OAB の症状を改善するばかりでなく、近年 OAB を含む排尿障害の治療効果を判定する上で重要とされている QOL を改善し、OAB 患者の日常生活の質を向上する薬剤となることが期待できる。

(8) 本剤の臨床的意義

OAB 症状のうち、切迫性尿失禁は QOL を大きく低下させる症状であり、切迫性尿失禁が消失することの臨床的意義は大きいと考えられる。そこで、アジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) において、事後的に切迫性尿失禁回数の消失継続例 (定義は以下を参照) の割合を算出した。その結果、プラセボ群と比較すると、本剤 4 mg 群および 8 mg 群で、それぞれ 4.4%と 7.9%消失継続例が多かった (表 46)。また、早期消失継続例 (定義は以下を参照) の割合をプラセボ群と比較すると、本剤 4 mg 群および 8 mg 群で、それぞれ 10.1%、14.0%多かった。これらの結果は、本剤の投与により患者が早期に切迫性尿失禁が消失することを示しており、本剤は OAB 患者の QOL を改善する、臨床的に意義のある薬剤であると考えられる。

消失継続例の定義

消失継続例：投与 2 週後から 8 週後までに切迫性尿失禁が消失し、それが 12 週時/最終評価時まで継続した症例。

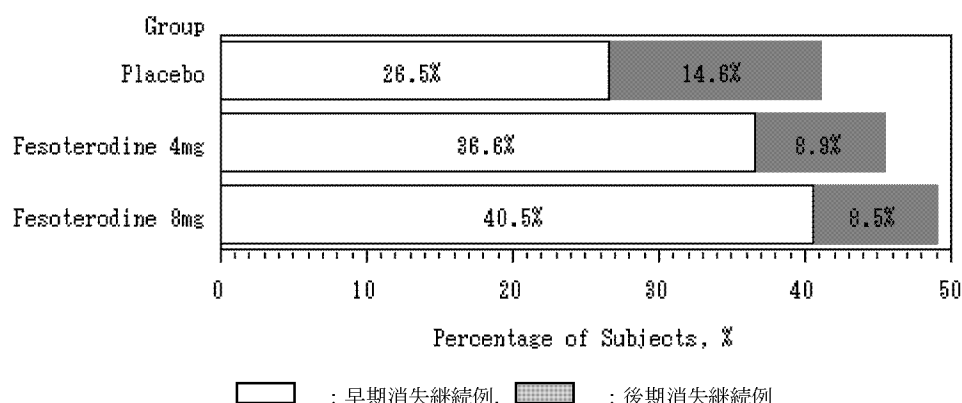
また、切迫性尿失禁が消失した時期により、消失継続例を以下に示す 2 つの消失パターンに分類した。

消失パターン	定義
早期消失継続例	投与 2 週後もしくは 4 週後までに消失し、それが 12 週時/最終評価時まで継続した症例
後期消失継続例	投与 8 週時に消失し、それが 12 週時/最終評価時まで継続した症例

表 46 各投与群別の切迫性尿失禁回数の消失継続例の割合

消失継続例：% (症例数)	プラセボ N=309	フェソテロジン 4 mg N=314	フェソテロジン 8 mg N=306
早期消失継続例	26.54% (82 例)	36.62% (115 例)	40.52% (124 例)
後期消失継続例	14.56% (45 例)	8.92% (28 例)	8.50% (26 例)
消失継続例：合計	41.10% (127 例)	45.54% (143 例)	49.02% (150 例)

図 26 各投与群別の切迫性尿失禁回数の消失継続例の割合 (%)



<安全性に関して>

(1) 高用量（8 mg/日）でも高い忍容性が確認された

アジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）において、有害事象の重症度は、その多くが軽度または中等度であった。因果関係を問わない有害事象による投与中止率は、プラセボ投与群、本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与群でそれぞれ 3.8% (12/318 例)、4.7% (15/320 例) および 4.8% (15/313 例) であり、投与群間に大きな差は認められず、本剤の忍容性は良好であった。国内長期投与試験（A0221006 試験）においても、有害事象の重症度は、その多くが軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。因果関係を問わない有害事象による投与中止率は、6.6% (10/152 例) であった。その用量変更経緯の内訳は 4 mg 維持例では 8.1% (8 例)、8 mg 増量 4 mg 減量例では 8.0% (2 例)、8 mg 増量維持例では認められず、8 mg/日への増量により中止率は増加せず、本剤長期投与時（投与 52 週後）の忍容性は良好であった。

(2) QT 間隔に及ぼす影響がないことが示唆された

既存のムスカリン受容体拮抗薬には臨床推奨用量内ではないが、その投与により QT 間隔が延長傾向をきたす薬剤が存在する。トルテロジン即放錠を用いて行われた綿密な QT 試験では、8 mg (4 mg 1 日 2 回投与：国内承認用量の 2 倍に相当) を投与した際に QTc の延長傾向が認められ、また EM よりもトルテロジンの血中濃度が高値を示す PM でより長く延長する傾向が認められた^{参考文献 25)}。PM ではトルテロジンは活性代謝物であるトルテロジン 5-ヒドロキシメチル体 (5-HMT) に代謝されず、EM と比較して未変化体であるトルテロジンの血中濃度が高くなることから、PM で QTcP が延長傾向を示したことは、5-HMT でなく、未変化体であるトルテロジンが QT 延長に関与していると示唆される。また、ソリフェナシンで実施された綿密な QT 試験では、30 mg (国内承認用量の 3 倍に相当) 投与時の定常状態において QTc の延長が認められた^{参考文献 26)}。なお、イミダフェナシンでは綿密な QT 試験は実施されていない^{参考文献 37)}。

一方、フェソテロジンは経口投与後、非特異的エステラーゼによって速やかに主要活性代謝物である 5-HMT に加水分解されることから、QT 間隔に及ぼす影響がないことが示唆された。外国人健康被験者を対象として心電図への影響をプラセボおよび実薬 (モキシフロキサシン) と比較検討するために綿密な QT 試験 (SP686 試験) が実施され、その結果、フェソテロジン 28 mg (外国承認用量の 3.5 倍量) 投与時まで、フェソテロジンの投与と QTc の延長との間に関連性は認められなかった。第 1 相試験データの比較および母集団薬物動態解析結果より、民族はフェソテロジン錠投与時の 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おり、国内外の第 2/3 相試験の結果でも本剤投与による QT 間隔延長の発現率は低く、プラセボ投与時と比較してもその発現率は同様であり、用量に依存した増加は認められていない。さらに、国内外の長期投与試験において、長期投与による QT 間隔延長の発現率の増加も示唆されなかった。したがって、フェソテロジンの投与がトルサード ド ポアンなどの致死性の不整脈の発生に結びつく可能性は極めて低い (2.5.5.9.2 項)。本剤はトルテロジンやソリフェナシンと比較して、QT 間隔の延長に関して安全域が広い薬剤である。

(3) 便秘の発現率が低い

アジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) において、因果関係を否定できない便秘は、プラセボ、本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与群それぞれ 4.4% (14/318 例)、5.0% (16/320 例) および 10.5% (33/313 例) に認められた。本剤 4 mg/日投与群での便秘の発現率はプラセボ投与群と同等であり、本剤 8 mg/日投与群でもその発現率は低かった。便秘のほとんどは軽度または中等度であり、重度の便秘は本剤 4 mg/日投与群で 1 例 (0.3%) にのみ認められた。便秘による投与中止例は認められなかった (2.7.4.2.1.5 項)。

外国試験 (Pool S1) において、因果関係を否定できない便秘は、本剤 4、8 および 12 mg/日投与群でそれぞれ 3.3%、5.1% および 8.1% に認められた。外国承認最高用量である本剤 8 mg/日投与群でもその発現率は低く、便秘の多くは軽度または中等度であり、重度の便秘は本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与群で各 2 例 (1%未満) と少なく、プラセボ投与群 (3 例、1%未満) と同様であった。便秘による投与中止例は、本剤 8 mg/日投与群でのみ認められたが、その頻度は 1%未満 (3/785 例) と少なかった (2.7.4.2.1.5 項)。

アジア共同後期第2相試験（A0221005 試験）では本剤 4 mg/日投与群での便秘の発現率がプラセボ投与群と同程度であったのに対し、試験間の間接的な比較ではあるが、イミダフェナシン 0.2 mg/日投与群やソリフェナシン 5 mg/日投与群の国内第3相試験での便秘の発現率はプラセボ投与群の約 1.5 倍から 2.5 倍となっており^{参考文献 24), 38)}、本剤の便秘の発現率は他のムスカリン受容体拮抗薬と比較して低いことが示唆される（表 47）。

表 47 主要試験における因果関係を問わない便秘の発現率の比較

	フェソテロジン アジア共同後期第2相試験			ソリフェナシン 国内第3相試験			イミダフェナシン 国内第3相試験	
	プラセボ	4 mg/日	8 mg/日	プラセボ	5 mg/日	10 mg/日	プラセボ	0.2 mg/日
発現率	4.7%	5.3%	10.5%	4.0%	10.6%	18.9%	7.6%	11.8%

引用：A0221005 Table 13.6.2.3.1, ソリフェナシン CTD 2.7.6 項, イミダフェナシン CTD 2.7.6 項

便秘は、口内乾燥とともに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。OAB は加齢に伴い、その有病率が上昇するため、OAB 患者には多くの高齢者が含まれる。便秘も同様に加齢とともにその頻度は上昇すると報告されているため^{参考文献 16)}、高齢者がムスカリン受容体拮抗薬を服用するとその副作用で腸管運動が低下し、便秘が悪化する可能性がある。また、便秘の副作用が発現することで直腸に停滞した便が膀胱を圧迫し、尿意が我慢しにくくなったり、骨盤底筋も圧迫するため、腹圧性尿失禁の症状を誘発したりする可能性がある^{参考文献 39)}。便秘の発現により、服薬率の低下を招くことも予想されるため、便秘の発現率が少ない薬剤を選択することは、治療上のメリットが大きいものと考ええる。

(4) 残尿量の変化が少ない

アジア共同後期第2相試験（A0221005 試験）ではスクリーニング時、ベースライン時、投与 4 週間および 12 週間または中止時に残尿量を超音波にて測定した。投与 4 週間後に残尿量の測定を規定しており、残尿量が 200 mL を超えた場合には治験を中止する基準を設けた。本基準に合致して、治験を中止した被験者は本剤 8 mg/日投与群でのみ 0.3%（1/313 例）に認められた。また、治験終了もしくは中止時に残尿量が 200 mL を超えた被験者はプラセボ投与群を含む各投与群に 1 例ずつ認められたのみであり、投与群間で差はなかった。さらに、残尿量の平均増加量はプラセボ、本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与群でそれぞれ 3.54 mL、8.62 mL および 10.47 mL であり（表 48）、いずれの投与群でもわずかであった（2.7.4.4 項）。外国第3相試験（SP583 および SP584 試験）でもアジア共同後期第2相試験（A0221005 試験）と同様に残尿量の測定を実施し、本剤各投与群のベースラインからの残尿量の平均増加量は、5.6～16.4 mL であった。

表 48 残尿量 (mL) の 12 週時のベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)
: A0221005 試験

	プラセボ		フェソテロジン 4 mg		フェソテロジン 8 mg	
	例数	平均 (標準偏差)	例数	平均 (標準偏差)	例数	平均 (標準偏差)
ベースライン時	316	7.15 (11.996)	320	9.64 (17.460)	311	8.48 (14.594)
12 週時	285	10.36 (23.446)	284	17.76 (33.365)	282	18.83 (31.265)
変化量	284	3.54 (22.259)	284	8.62 (30.932)	281	10.47 (30.825)

引用 : A0221005 Table 13.10.1.1

ムスカリン受容体拮抗薬投与により、その作用機序から残尿量が増加することが考えられる。特に下部尿路閉塞疾患を合併している患者では注意が必要で、過活動膀胱診療ガイドライン^{参考文献 2)}の診療のアルゴリズムには残尿量測定的重要性が述べられている。

A0221005, SP583 および SP584 試験において、投与後の残尿量の平均増加量は 8 mg/日投与群でも小さく、本剤の投与は残尿量に対し、概して影響が少ないことが確認された。

(5) 高齢者に対する安全性

OAB の有病率は年齢が上がるにつれて増加することから、OAB 治療薬において、高齢者に対する安全性について検討することは重要である。

健康男女高齢者および非高齢者を対象に本剤 8 mg を単回経口投与した外国第 1 相試験 (SP570 試験) の結果から、年齢による薬物動態プロファイルへの影響は認められなかった。

アジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) では、有害事象のプロファイルに高齢被験者 (65 歳以上および 75 歳以上) と非高齢被験者間で大きな差は認められず、有害事象発現率および中止率に差は認められなかった。本剤投与群では、口内乾燥発現率に年齢による差は認められず、高齢者に特異的に認められた有害事象もなかった。国内長期投与試験 (A0221006 試験) でも、有害事象発現傾向に年齢による差は認められなかった。外国試験 (Pool S1) においても、有害事象のプロファイルは高齢、非高齢被験者間で同様であった (2.5.5.8 項)。なお、A0221005, SP583 および SP584 試験において、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数および平均排尿回数における投与 12 週後のベースラインからの変化量について、年齢にかかわらず、プラセボ群と比較して本剤 4 mg 群および 8 mg 群では減少した (2.7.3.3.3.2 項)。

フェソテロジンは承認後、多くの高齢 OAB 患者に投与されることが予想されるが、上述のとおり、薬物動態および安全性に非高齢者と高齢者に違いは認められなかった。よって、フェソテロジンは高齢 OAB 患者にも安全に投与することが可能であると考えられる。

(6) 患者の生活習慣に合わせて服薬のタイミングを選択できる

日本人 (A0221052 試験)、外国人 (SP565 および SP687 試験) とともに、絶食時に比べて食後で 5-HMT の C_{max} には約 20~30%の上昇が認められたが、薬剤の吸収量の指標である AUC の上昇は約 10~20%程度であり、臨床上問題となる変動ではないと考えられた (2.5.2.2 項)。

また、外国人健康成人に本剤を夜投与したとき、朝投与時と比較して C_{max} は朝投与の 78.51%と低値を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ は朝投与の 93.20%であり、朝投与と夜投与で大きく異ならず、90%信

頼区間も 88.63%～98.00%と、生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲に含まれていた。 t_{max} および $t_{1/2}$ も朝投与と夜投与で同様の値を示した (2.5.3.5.2 項)。

本剤は、1 日 1 回投与の徐放錠として開発しており、患者が生活習慣に合わせて服薬のタイミングを選択できるため、非常に利便性が高い薬剤である。

2.5.6.2 リスク

(1) ムスカリン受容体拮抗薬でよくみられる有害事象

フェソテロジンは臨床試験において現在市販されている他のムスカリン受容体拮抗薬と同様に、因果関係を否定できない主な有害事象として、抗ムスカリン作用に起因するものと考えられる口内乾燥、便秘、残尿量、残尿量の増加、尿流量減少、排尿困難が認められた。これらの有害事象に関するリスクについて検討した。

ムスカリン受容体拮抗薬で見られる有害事象に関するリスクの考察

口内乾燥は本剤投与時に最も多く認められた有害事象である。口内乾燥の発現率は本剤投与により、用量依存的に増加する傾向にあったが、多くは軽度または中等度であった。また、プラセボ投与群、本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与群で、口内乾燥による投与中止の頻度はいずれも低く、治療の継続に関し、大きな問題は認められなかった。

便秘は口内乾燥に次いでムスカリン受容体拮抗薬で多く認められる有害事象である。アジア共同後期第 2 相試験 (A0221005 試験) においては、本剤 4 mg/日投与群の便秘の発現率はプラセボ投与群と同程度であった。また、外国承認最高用量である本剤 8 mg/日投与群でも国内および外国試験においてその発現率は低かった。したがって、便秘については、臨床試験間の間接的な比較ではあるものの、他のムスカリン受容体拮抗薬と比較して、その発現率が低いことが示唆される。

国内外の臨床試験では、残尿量の増加、排尿困難、尿閉およびそれらに関連する有害事象について、本剤投与による発現率はいずれも低く、その重症度もほとんどのものは軽度または中等度であった。また、残尿量の測定結果でも本剤投与によるその増加量はわずかで、臨床的に問題となる増加傾向はみられなかった。

以上の結果から、本剤投与による消化管、残尿量の増加、排尿困難および尿閉に関連するリスクは概して高くないことが予想されるが、フェソテロジンの薬理作用を考慮し、添付文書 (案) で関連する以下の注意喚起を行う予定である。

【禁忌】

- 尿閉を有する患者 [抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
- 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
- 胃アトニー又は腸アトニーのある患者 [抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。]

【慎重投与】

- 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕
- 消化管運動が低下する危険性のある患者〔腸管の閉塞を招くおそれがある。〕
- 潰瘍性大腸炎の患者〔中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。〕

【重要な基本的注意】

- 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。

(2) 認知機能への影響

抗コリン作用のある薬剤は、その認知機能への影響が古くから知られており、パーキンソン病治療ガイドライン^{参考文献40)}には「抗コリン薬投与により、主として記憶力、前頭葉機能が障害されることが示唆されており、特に高齢者や知的機能障害の始まっている患者への使用は推奨しない」と記載されている。OAB 治療薬においても、添付文書中で「使用上の注意：慎重投与」の項に「認知症および認知機能障害のある患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある〕」^{参考文献 34)}との記載がある。OAB 治療薬であるムスカリン受容体拮抗薬が認知機能へ影響を及ぼすかどうかはその薬剤が血液脳関門を通過するかどうかが重要な要素となる。血液脳関門を通過しやすくなる因子として「脂溶性が高いこと」、「分子量が小さいこと」、「荷電していないこと」がある^{参考文献41)}。ムスカリン受容体拮抗薬であるオキシブチニンは、3 級アミンであり、脂溶性が高いことから血液脳関門を通過しやすい。トルテロジン（未変化体）もオキシブチニンと同じ 3 級アミンであるが、トルテロジン（未変化体）は、オキシブチニンと比べ、脂溶性が低く、また、トルテロジンの活性本体である 5-HMT は、トルテロジン（未変化体）に比べ、さらに脂溶性が低いことから、トルテロジン（未変化体）および 5-HMT は、血液脳関門を通過しにくい^{参考文献42), 43)}。このことは、トルテロジンとオキシブチニンを比較した試験の結果からも臨床的に確認されている^{参考文献44)}。フェソテロジンもその活性本体は 5-HMT であることから、中枢神経への影響が少ないことが予想される。

アジア共同後期第 2 相試験（A0221005 試験）およ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。外国試験（Pool S1）では、認知機能障害に関連すると考えられる有害事象は、健忘が本剤 4 mg/日投与群で 2 例に、認知症が本剤 4 mg/日投与群で 1 例に、注意力障害が本剤 8 mg/日投与群で 1 例、12 mg/日投与群で 2 例に、失見当識が本剤 8 mg/日投与群で 1 例に認められた。しかし、いずれの事象の発現率も 1%未満と低く、重篤なものは認められなかった（2.7.4.2.1.5.6 項）。

OAB を有する高齢患者を対象に実施した外国試験（A0221045 試験）において、ミニメンタルステート検査スコアは、ベースラインと比較して投与 12 週後で臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、有害事象および安全性の全体的なプロファイルは、フェソテロジンの既知の作用と一致した（治験総括報告書：A0221045 試験）。

フェソテロジンの認知機能への影響を評価するため、健康高齢者を対象にプラセボ・実薬対照、4 投与順序 4 期クロスオーバー試験（A0221086 試験）を実施した（2.7.6 項）。その結果、本試験で実対照薬としたアルプラゾラムは、プラセボとの比較において認知機能を有意に低下させ、認知機能に影響を及ぼしていた一方で、フェソテロジン 4 mg および 8 mg はいずれも、プラセボと比較して認知機能に対し統計的に有意な影響を及ぼさなかった。

以上より、フェソテロジン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。

(3) 腎機能障害患者における曝露量の増加

軽度（ $80 \text{ mL/min} > \text{CLcr} \geq 50 \text{ mL/min}$ ）および中等度（ $50 \text{ mL/min} > \text{CLcr} \geq 30 \text{ mL/min}$ ）の腎障害を有する外国人被験者では、健康な外国人被験者と比較して 5-HMT の C_{max} と AUC_{0-12} は、それぞれ、1.4 倍および 1.6 倍、1.5 倍および 1.8 倍増加した。重度の腎障害（ $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ ）を有する被験者では、 C_{max} と AUC_{0-12} はそれぞれ 2.0 倍と 2.3 倍増加した（2.5.3.5.3 項）。

腎機能障害を有する OAB 患者については、添付文書（案）にて、慎重投与に該当する患者として、『腎障害のある患者』を含めており、腎機能障害を有する OAB 患者への本剤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。

腎機能が正常な患者と比較して曝露量が約 2 倍になる重度の腎機能障害を有する患者については、本剤 4 mg を投与した場合の 5-HMT の曝露量は、EM、PM とも腎機能が正常な患者に 8 mg を投与したときの曝露量と同様であると推定され、PM を含む腎機能が正常な患者集団で、8 mg までの有効性と安全性が確認されていることから、重度の腎機能障害のある患者にフェソテロジン錠 4 mg を投与することは妥当であると考えられる。また、国内外の第 3 相試験（A0221005、SP583 および SP584 試験）では、8 mg 投与群に漸増期を設けず、割付後すぐに 8 mg 投与が行われた。その結果、8 mg 1 日 1 回投与の安全性が確認され、忍容性にも問題は認められなかったことから、重度の腎機能障害のある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られる。したがって、重度の腎障害（ $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ ）を有する患者で、腎機能障害を有しない患者と同様に、開始用量を 4 mg に設定した。ただし、1 日用量の上限は 4 mg とした。

(4) 肝機能障害患者における曝露量の増加

中等度の肝障害（Child-Pugh 分類 B）を有する外国人被験者では、健康な外国人被験者と比較して、5-HMT の C_{max} と AUC_{0-12} は 1.4 倍と 2.1 倍増加した（2.5.3.5.4 項）。重度の肝機能障害についての検討は行われていない。

肝機能障害を有する OAB 患者については、添付文書（案）にて、慎重投与に該当する患者として、『肝障害のある患者』を含めており、肝機能障害を有する OAB 患者への本剤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。

肝機能が正常な患者と比較して曝露量が約 2 倍になる中等度の肝機能障害を有する患者については、本剤 4 mg を投与した場合の 5-HMT の曝露量は、EM、PM とも腎機能が正常な患者に 8 mg を投与したときの曝露量と同様であると推定され、PM を含む腎機能が正常な患者集団で、8 mg までの有効性と安全性が確認されていることから、中等度の肝機能障害のある患者にフェソテロジン錠 4 mg を投与することは妥当であると考えられる。また、国内外の第 3 相試験（A0221005、

SP583 および SP584 試験) では、8 mg 投与群に漸増期を設けず、割付後すぐに 8 mg 投与が行われた。その結果、8 mg 1 日 1 回投与の安全性が確認され、忍容性にも問題は認められなかったことから、中等度の肝機能障害のある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られる。したがって、中等度の肝障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する患者で、肝機能障害を有しない患者と同様に、開始用量を 4 mg に設定した。ただし、1 日用量の上限は 4 mg とした。また、重度の肝障害患者 (Child-Pugh 分類 C) への影響は不明であるため、本剤の投与は禁忌とした。

(5) 薬物相互作用

1) CYP2D6

フェソテロジンの活性代謝物である 5-HMT の主要な代謝経路は CYP2D6 によるカルボキシ体 (SPM 5509) への代謝であり (2.5.3.2.3 項)、外国人健康成人で、CYP2D6 の PM では、EM と比較して、本剤投与時の 5-HMT の C_{max} および AUC_{0-tz} は、それぞれ 1.73 倍と 1.96 倍に増加した (2.5.3.5.5 項)。なお、CYP2D6 の活性が欠損した PM での検討が行われているため、CYP2D6 阻害薬での薬物相互作用試験は実施していない。

外国第 2/3 相試験のうち、CYP2D6 の遺伝子型を測定した試験での CYP2D6 の PM の発現率は 9.0%であり、それらの試験において、フェソテロジン 4 mg 群では、CYP2D6 の EM と比較して PM では有害事象発現率は高かったが、8 mg 群では同程度であった。しかしながら、EM と比較して、抗ムスカリン作用に起因するものと考えられる有害事象 (口内乾燥、便秘、消化不良) は、フェソテロジン 8 mg 群の PM で多く認められた (2.5.5.8 項)。

本剤は、通常、成人には 4 mg を 1 日 1 回経口投与し、個々の患者での有効性と忍容性に応じて 8 mg/日まで増量でき、また、最も強力な CYP2D6 阻害薬を併用した場合と同じ状況と見なせる PM での 4 および 8 mg 投与時の有効性および安全性が確認されているため、CYP2D6 阻害薬併用に関連する特別な用量調節を行う必要はないが、強力な CYP2D6 阻害薬の併用により 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性について、添付文書 (案) の 3. 相互作用 併用注意の項に記載し注意喚起を行う予定である。

2) CYP3A4

(a) CYP3A4 阻害薬

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールとの併用により、本剤単独投与時と比較して、5-HMT の曝露量は CYP2D6 の PM、EM とともに約 2 倍に増加した (2.5.3.6.1.2 項)。

外国人 OAB 患者を対象とした試験で、CYP3A4 阻害剤の併用は有害事象の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。口内乾燥はフェソテロジン 8 mg 群で、CYP3A4 阻害剤を使用しなかった被験者よりも、使用した被験者で多く認められたが、フェソテロジン 4 mg 群では差は認められなかった (2.5.5.8 項)。

CYP3A4 阻害薬を併用している OAB 患者については、添付文書 (案) にて、慎重投与に該当する患者として、『CYP3A4 阻害薬を投与中の患者』を含めており、CYP3A4 阻害薬を併用して

いる OAB 患者への本剤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。

CYP3A4 阻害薬を併用していない患者と比較して曝露量が約 2 倍になる強力な CYP3A4 阻害薬を併用している患者については、本剤 4 mg を投与した場合の 5-HMT の曝露量は、EM、PM とも併用していない患者に 8 mg を投与したときの曝露量と同様であると推定され、PM を含む強力な CYP3A4 阻害薬を併用していない患者集団で、8 mg までの有効性と安全性が確認されていることから、強力な CYP3A4 阻害薬を併用している患者にフェソテロジン錠 4 mg を投与することは妥当であると考えられる。また、国内外の第 3 相試験 (A0221005, SP583 および SP584 試験) では、8 mg 投与群に漸増期を設けず、割付後すぐに 8 mg 投与が行われた。その結果、8 mg/1 日 1 回投与の安全性が確認され、忍容性にも問題は認められなかったことから、強力な CYP3A4 阻害薬を併用している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られる。したがって、強力な CYP3A4 阻害薬 (イトラコナゾールなど) を投与中の患者では、強力な CYP3A4 阻害薬を併用していない患者と同様に、開始用量を 4 mg に設定した。ただし、1 日用量の上限は 4 mg とした。

(b) CYP3A4 誘導薬

CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンとの併用により、本剤単独投与時と比較して、5-HMT の曝露量は CYP2D6 の PM、EM ともに約 75%減少した (2.5.3.6.1.2 項)。

よって、CYP3A4 誘導薬の併用により、フェソテロジン投与時の 5-HMT の血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤は、通常、成人には 4 mg を 1 日 1 回経口投与し、個々の患者での有効性と忍容性に応じて 8 mg/日まで増量できるため、CYP3A4 誘導薬併用に関連する特別な用量調節を行う必要はないが、CYP3A4 誘導薬の併用により 5-HMT の血漿中濃度が低下する可能性について、添付文書 (案) の 3. 相互作用 併用注意の項に記載し注意喚起を行う予定である。

(6) 自動車運転等危険を伴う機械の操作に対する注意

頻度は低いものの、その他のムスカリン受容体拮抗薬と同様に本剤投与により、浮動性めまい、霧視および傾眠など好ましくない影響が起こる可能性があるため、運転または機械操作の際には注意が必要である。

したがって、添付文書 (案) の重要な基本的注意の項で以下の注意喚起を行う予定である。

【重要な基本的注意】

- 眼調節障害 (霧視等)、めまい、眠気等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

2.5.6.3 フェソテロジンの臨床的位置づけ

フェソテロジンの活性代謝物である 5-HMT は、2008 年現在、世界で最も広く使用されている OAB 治療薬であるトルテロジンの活性代謝物 DD01 と同一である。トルテロジンカプセルは新規 OAB 治療薬の臨床試験において、比較対照薬として選択されることが多く、有効性と安全性が確立した OAB 治療の標準薬である。しかしながら、トルテロジンカプセルには通常承認用量である

4 mg/日で効果が不十分な場合、更なる効果が望める高用量に増量するという選択肢はない。

A0221005 試験では、主要な評価項目である切迫性尿失禁回数、排尿回数および尿意切迫感回数において、本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与群の有効性が確認された。また、安全性、忍容性に問題がないことも確認された。

SP583 試験では、探索的に比較した結果、本剤 4 mg/日投与群と 8 mg/日投与群の 24 時間あたりの切迫性尿失禁回数の減少（改善）の程度は、トルテロジン 4 mg/日投与群における減少よりも数値的に大きく、探索的な解析結果ではあるものの、特に、本剤 8 mg/日投与群では、トルテロジン 4 mg/日投与群と比較して、統計的に有意な減少を示した（2.5.4.5.1 項）。また、本剤 4 mg/日投与群はトルテロジン 4 mg/日投与群と比較して、安全性および忍容性は同様であった。さらに、国内長期投与試験（A0221006 試験）の結果から、本剤 4 mg/日投与で効果が不十分な場合、8 mg/日投与での増量効果が示され、長期投与時の本剤 4 mg/日および 8 mg/日の忍容性に問題はなかった。

このように本剤は、4 mg/日投与において OAB 治療の標準薬であるトルテロジン 4 mg/日投与と同程度の高い有効性、安全性および忍容性を示した。また、安全性、忍容性は大きな問題がないまま、更なる効果が望める 8 mg/日へ増量が可能であることが確認された。よって、本剤は OAB 治療の新たな選択肢として、その治療に大きく貢献することが期待される薬剤である。

2.5.6.4 結論

国内外臨床試験成績から、本剤 4 mg/日および 8 mg/日投与の OAB 患者に対する有効性、安全性および忍容性が確認された。本剤は 4 mg/日投与で OAB の症状の改善が認められ、さらに 4 mg/日投与で効果不十分な場合に 8 mg/日投与に増量することにより更なる効果が示された。有害事象の多くは軽度または中等度であり、主な有害事象は口内乾燥であった。長期投与時においても一般的に安全性、忍容性に問題は認められなかった。

本剤は、4 mg/日投与では効果が十分でない場合にトルテロジンでは選択できなかった更なる効果が望める高用量への増加が可能である。トルテロジンを含む既承認のムスカリン受容体拮抗薬の服薬中止率は、投与期間に依存して高くなり、その主な要因は「有効性の欠如」と「副作用」である（参考文献²³⁾）。フェソテロジンは有効性と安全性のバランスを考慮しながら、柔軟な用量の調節が可能であり、既存のムスカリン受容体拮抗薬で問題となる長期投与時の服薬中止率を改善し、患者の治療満足度の向上に寄与するものと考えられる。

したがって、本項に述べたように治療上の有益性は、フェソテロジンの投与に伴うリスクを上回ると結論付けられる。

以上より、OAB 患者に対する本剤の臨床推奨用法・用量として以下を設定した。

予定される用法・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。

2.5.7 参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology & Urodynamics* 2002;21:167-178.
- 2) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会. 「過活動膀胱診療ガイドライン」(日本泌尿器科学会推薦). ブラックウェルパブリッシング, 東京: 2005.
- 3) 本間 之夫, 柿崎 秀宏, 後藤 百万, 他. 排尿に関する疫学的研究. *日排尿会誌* 2003;14:266-277.
- 4) Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-1315.
- 5) 内閣府政策統括官(共生社会政策担当). 高齢化の状況及び高齢社会対策の実施の状況に関する年次報告. 平成 20 年版高齢社会白書.
- 6) 上田 朋宏. 高齢者の尿漏れに取り組んで. *日本医師会雑誌* 2000;123:215-219.
- 7) Payne CK, Kelleher C. Redefining response in overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2007;99:101-106.
- 8) Abrams P, Wein AJ. *The Overactive Bladder; A Widespread and Treatable Condition*. Erick Medical AB, Stockholm, Sweden, 1998.
- 9) 中川 晴夫, 池田 義弘, 海法 康裕, 他. 高齢者の尿失禁は骨折の, 夜間頻尿は 3 年以内生存率低下のリスクファクターである - 疫学調査後の 3 年間の経過観察による検討 - [演題番号 APP-074]. *日本泌尿器科学会雑誌* 2008;99(2):246.
- 10) 後藤 百万. 高齢者下部尿路機能障害の診断. *老年医学* 2007;45(4):405-411.
- 11) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会. 診療ガイドライン 治療, P30-51「過活動膀胱診療ガイドライン」(日本泌尿器科学会推薦), ブラックウェルパブリッシング, 東京: 2005.
- 12) 吉田 正貴, 前田 喜寛, 里地 葉, 他. 過活動膀胱の薬物治療. *Urology View* 2007;5(1):54-62.
- 13) Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 2002;59 (suppl 5A): 43-50.
- 14) Yoshida M, Inadome A, Maeda Y, et al. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology* 2006;67(2):425-430.
- 15) 吉田 正貴. 泌尿器科・一般内科医および患者における OAB 治療の認識. *新薬と臨床* 2009;58(5):63-72.
- 16) Sonnenberg A, Koch TR. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34(4):606-611.
- 17) 山西 友典. 薬物性排尿障害. 排尿障害のすべて 2007:148-159.
- 18) 後藤 百万. 高齢者 LUTS マネジメントの pitfall. *Urology View* 2009;7(1):40-43.
- 19) Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, et al. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81(6):801-810.
- 20) デトルシトール®インタビューフォーム 2010 年 10 月 (改訂第 5 版).
- 21) 社内資料 (2008 年度 IMS データ)

- 22) Shaya FT, Blume S, Gu A, et al. Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a medicaid population. *Am J Manag Care*. 2005; 11 (4 Suppl): S121-129.
- 23) Pesce F, Rubilotta E, D'Amico A, et al. Long-term anticholinergic therapy: duration and causes of discontinuation. [abstract no. 304] at :International Continence Society annual meeting; 2003; Florence, Italy.
- 24) ソリフェナシン既承認資料 公開概要, 2.7.6
- 25) トルテロジン審査報告 (2)
- 26) ソリフェナシン審査報告 (1)
- 27) ミラベグロン審査報告 (1)
- 28) 山田 静雄, 隠岐 知美, 木村 良平, 他. 過活動膀胱治療薬のヒト正常膀胱ならびに耳下腺のムスカリン性受容体結合親和性. *日本排尿機能学会誌* 2004;15(2):178-185.
- 29) Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med*. 2004;350:786-799.
- 30) Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. M₂ muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol* 1998;275:1654-1660.
- 31) Braverman AS, Ruggieri MR, Pontari MA, et al. The M₂ muscarinic receptor subtype mediates cholinergic bladder contractions in patients with neurogenic bladder dysfunction [abstract no. 147]. *J Urol* 2001;165 (Suppl. 5):36.
- 32) Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR. The M₂ muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R874-R880.
- 33) Bradford, L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002;3(2):229-243
- 34) デトルシトール®カプセル添付文書
- 35) デトルシトール®カプセルの薬物動態試験総括報告書 (社内資料) (試験番号 : 583E-URO-0084-017)
- 36) POINT TO CONSIDER: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. CPMP/986/96
- 37) イミダフェナシン審査報告 (1)
- 38) イミダフェナシン既承認資料 公開概要, 2.7.6
- 39) Wells M. Chapter 2 The development of urinary continence, and causes of incontinence. In: Norton. C, editors. *Nursing for Continence*, Beaconsfield Publishers LTD, UK: 1996:12-32.
- 40) パーキンソン病治療ガイドライン 2002 II, 各抗パーキンソン病薬および治療法の有効性と安全性. *臨床神経学* 2002;42: 432-459.
- 41) Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly: *Clinical Therapeutics* 2005;27(2):144-153.
- 42) Nilvebrant L. The mechanism of action of tolterodine. *Rev Contemp Pharmacother* 2000;11:13-27.
- 43) Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001;41:636-644.

- 44) Kay G, Kardiasmenos K, Crook T. Differential effects of the antimuscarinic agents tolterodine tartrate ER and oxybutynin chloride ER on recent memory in older subjects. [abstract no. 87] at : International Continence Society annual meeting; 2006; Christchurch, New Zealand.