

審議結果報告書

令和4年8月29日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] トビエース錠4mg、同錠8mg
[一般名] フェソテロジンフマル酸塩
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年11月26日

[審議結果]

令和4年8月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年8月5日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg
[一般名] フェソテロジンフマル酸塩
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年11月26日
[剤形・含量] 1錠中にフェソテロジンフマル酸塩を 4 mg 又は 8 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の神経因性膀胱の小児患者における排尿管理に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
- 神経因性膀胱における排尿管理

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4mg 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。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重 25 kg 超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩 4 mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年7月5日

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

申請品目

- [販売名] トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg
[一般名] フェソテロジンフマル酸塩
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年11月26日
[剤形・含量] 1錠中にフェソテロジンフマル酸塩を4 mg 又は 8 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

- 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
○小児の神経因性排尿筋過活動

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

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。

〈小児の神経因性排尿筋過活動〉体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児

通常、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。

体重 35 kg 超の小児

通常、開始用量として、フェソテロジンフマル酸塩4 mg を1日1回経口投与し、1週間後に1日1回8 mg に増量する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.4

| | |
|---|----|
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 8 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断..... | 27 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価..... | 27 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、独 Schwarz Pharma 社により合成されたムスカリン受容体拮抗薬である本薬を含有する経口剤であり、本邦においては2012年12月に「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能・効果で承認されている。海外においては、本剤は欧州で2007年にOABに係る効能・効果で承認されて以降、2022年7月現在、欧米を含む40以上の国又は地域でOABに係る効能・効果で承認されており、2021年6月には、米国において「6～17歳かつ体重25kg超の神経因性排尿筋過活動」の効能・効果の追加が承認されている。

NDOは、神経学的原因による排尿筋の過活動と定義され（Neurourol Urodyn 2016; 35: 471-81）、NDOの診断に際しては、尿流動態検査における蓄尿期の自発性又は誘発性の不随意性排尿筋収縮や排尿筋圧の上昇により排尿筋の過活動が確認される（Neurourol Urodyn 2016; 35: 471-81、Pediatr Nephrol 2008; 23: 541-51）。また、小児期に確認されたNDOの主な神経学的原因は、二分脊椎等の先天的な脊椎障害が挙げられる（Pediatr Nephrol. 2008; 23: 541-51）。NDOは症状として蓄尿症状（頻尿、尿意切迫感、尿失禁等）を呈し、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドラインでは、二分脊椎の診断時期や患者の状態に応じた排尿管理（CIC又は自排尿）が実施された上で、排尿筋過活動があれば抗コリン薬の投与を考慮するよう推奨されているが、本邦においてNDOに対する小児の用法・用量が承認されている薬剤はない。

以上の状況も踏まえ、NDOに対する小児の用法・用量の追加に係る本剤の国内開発が申請者により2012年から開始され、NDOの小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績を主要な根拠として、今般、「小児の神経因性排尿筋過活動」の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとして提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、NDOに対する本薬の薬理作用について、以下のように説明した。*In vitro*試験の結果から、本薬の活性代謝物である5-HMTのムスカリン受容体に対する阻害作用が示されており、*in vivo*試験の結果から、本薬又は5-HMTの投与により、排尿圧力の低下、膀胱容量の増加及び膀胱収縮間隔の延長、並びにアセチルコリン誘発膀胱収縮の抑制が示されている（「トビエース錠4mg、同錠8mg」初回承認申請時添付資料）。本薬は、上記薬理作用により本剤の既承認効能・効果であるOABに奏効するが、NDOとOABは、排尿筋過活動となる原因は異なるものの、ムスカリン受容体が関与する排尿筋過活動による排尿筋の不随意収縮により、蓄尿症状（頻尿、尿意切迫感、尿失禁等）を呈する点は共通していること（Am J Phys Med Rehabil 2006; 85: 536-45、Neurourol Urodyn 2010; 29: 213-40等）、及び小児と成人でNDOの定義や主な症状は同一であり、病態に違いはないこと（Am J Phys Med Rehabil 2006; 85: 536-45）を踏まえると、排尿筋過活動となる原因や年齢によらず、5-HMTは膀胱平滑筋や膀胱知覚神経の神

経終末に存在するムスカリン受容体に結合して抗コリン作用を示すことで排尿筋過活動及び蓄尿機能を改善すると考えられることから、本剤の初回承認申請時に提出した効力を裏付ける試験の結果により、NDOの小児患者における症状の改善に寄与する本薬の薬理作用は示されていると考える。

機構は、本申請にあたり新たな薬理試験成績は提出されていないが、申請者の説明を踏まえると、本剤の初回承認申請時に提出された効力を裏付ける試験の結果から、本薬の投与により、NDOの小児患者においても活性代謝物である5-HMTがムスカリン受容体と結合して抗コリン作用を示すことで、排尿筋過活動及び蓄尿機能を改善することが期待されると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

NDOの小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A0221047試験）において、体重25kg超の患者を組み入れたコホート1では、本薬の市販製剤である4mg錠及び8mg錠が用いられ、体重25kg以下の患者を組み入れたコホート2では、本剤とのBEが示されていない¹⁾徐放性顆粒充填カプセル剤（SR4製剤）の2mg製剤及び4mg製剤が用いられた。

本薬の活性代謝物である5-HMTの血漿中濃度はLC/MS/MSにより測定され、定量下限は0.02ng/mLであった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（A0221047試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間2012年7月～2020年2月）

6～17歳かつ体重25kg超のNDO患者に、本剤を7.2.1項に記載した用法・用量で投与したときの5-HMTの血漿中濃度データを用いてPPK解析（6.2.2項参照）を実施した結果、定常状態における5-HMTのPKパラメータ（推定）は表1のとおりであった。

1) 第Ⅰ相試験（A0221099試験、CTD 5.3.1.2.1）において、空腹時の市販製剤投与時に対するSR4製剤投与時の5-HMTのC_{max}及びAUC_{last}の比〔90%CI〕は、それぞれ1.0860〔0.9096, 1.2966〕及び0.8785〔0.8134, 0.9488〕であり、食後の市販製剤投与時に対するSR4製剤投与時の5-HMTのC_{max}及びAUC_{last}の比〔90%CI〕は、それぞれ0.7053〔0.6267, 0.7937〕及び0.7990〔0.7374, 0.8658〕であった。

表 1 A0221047 試験での定常状態における 5-HMT の PK パラメータ (推定)

| 投与群 | 例数 | C _{max,ss} (ng/mL) | C _{avg,ss} (ng/mL) | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) |
|-----------|----|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 本剤 4 mg 群 | 32 | 4.88 (48.2) | 2.46 (47.6) | 59.1 (51.7) |
| | | 4.94 [2.15, 9.92] | 2.49 [1.08, 5.21] | 59.7 [25.8, 125] |
| 本剤 8 mg 群 | 39 | 8.47 (41.6) | 4.30 (45.0) | 103 (46.2) |
| | | 8.64 [3.96, 16.9] | 4.22 [1.88, 9.50] | 101 [45.0, 228] |

上段：幾何平均値 (CV%)、下段：中央値 [2.5, 97.5 パーセンタイル値]

6.2.2 PPK 解析 (PMAR-EQDD-A022a-Other-1068、CTD 5.3.3.5.2)

海外第Ⅱ相試験 (A0221066 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A0221047 試験) の対象患者のうち 142 例から得られた合計 428 点の 5-HMT の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析を実施した。PPK 解析の対象患者の主な背景因子について、性別は男性 74 例、女性 68 例、人種は白人 72 例、黒人 5 例、アジア人 63 例、その他 2 例、CYP2D6 の遺伝子多型は EM 139 例、PM 3 例、使用製剤は市販製剤 92 例、SR4 製剤 50 例、年齢は 10 [6, 17] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、体重は 33.6 [11.7, 85.0] kg であった。

5-HMT の血漿中濃度の時間推移は、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。基本モデルには、CL/F 及び V/F が体重のべき乗に比例すると仮定したアロメトリックスケールリング (アロメトリー係数はそれぞれ 0.75 及び 1.00 に固定) が適用され、使用製剤の違いが本薬の F に及ぼす影響も組み込まれた。CL/F 及び V/F に対する共変量の候補として性別、人種、CYP2D6 の遺伝子多型、年齢及び体重が検討され、最終モデルでは、CL/F に対して CYP2D6 の遺伝子多型及び性別、V/F に対して性別が共変量として選択された。

最終モデルより、基準集団 (男性、体重 35 kg、CYP2D6 EM) における PK パラメータ (相対標準誤差) は、CL/F が 71.6 L/h (6.7%)、V/F が 68.1 L (29.7%)、 k_a が 0.0897 h⁻¹ (5.99%) と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 NDO の小児患者における PK の国内外差について

申請者は、NDO の小児患者における本薬投与時の 5-HMT の PK の国内外差について、以下のように説明した。構築した PPK モデル (6.2.2 参照) を用いて、国際共同第Ⅲ相試験 (A0221047 試験) に組み入れられた NDO の日本人及び外国人小児患者の定常状態における 5-HMT の曝露量 (C_{max,ss} 及び C_{avg,ss}) を推定した結果は表 2 のとおりであり、日本人小児患者の定常状態における 5-HMT の曝露量 (C_{max,ss} 及び C_{avg,ss}) の個別値の大部分は、外国人小児患者での個別値の範囲に含まれていたことを踏まえると、NDO の日本人小児患者と外国人小児患者の間で本薬投与時の 5-HMT の PK に大きな差異はないと考える。

表2 A0221047 試験での定常状態における 5-HMT の曝露量 (推定)

| コホート | 投与群 | 対象 | 例数 | C _{max,ss} (ng/mL) | C _{avg,ss} (ng/mL) |
|------|---------------|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 本剤 4 mg 群 | 日本人 | 10 | 4.52 (38.4) | 2.25 (41.3) |
| | | 外国人 | 22 | 5.05 (45.6) | 2.57 (49.1) |
| | 本剤 8 mg 群 | 日本人 | 10 | 6.75 (28.1) | 3.26 (27.4) |
| | | 外国人 | 29 | 9.15 (38.2) | 4.73 (43.2) |
| 2 | SR4 製剤 2 mg 群 | 日本人 | 7 | 2.22 (38.7) | 1.09 (40.4) |
| | | 外国人 | 16 | 2.48 (46.1) | 1.23 (49.4) |
| | SR4 製剤 4 mg 群 | 日本人 | 3 | 3.78 (33.8) | 1.82 (38.8) |
| | | 外国人 | 25 | 5.21 (32.1) | 2.66 (35.1) |

幾何平均値 (CV%)

機構は、提出された試験成績及び申請者の説明を踏まえると、NDO の日本人小児患者と外国人小児患者に本薬を投与した際の 5-HMT の PK に大きな差異はないと判断する。

6.R.2 申請用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明した。成人の OAB 患者及び NDO の小児患者において、排尿筋過活動となる原因や年齢によらず、5-HMT は抗コリン作用を示すことで排尿筋過活動及び蓄尿機能を改善すると考えることから (3.R.1 参照)、国際共同第Ⅲ相試験 (A0221047 試験) では、成人の OAB 患者に既承認用法・用量で本薬を投与したときと同程度の曝露量が得られるような用法・用量を設定することで、NDO の小児患者においても本薬の有効性が期待できると考えた。成人データを用いて構築した PPK モデル (「トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg」初回承認申請時添付資料) に対して体重に基づくアロメトリックスケールリングを適用した PPK モデルを用いてシミュレーションを行い、6～16 歳の小児に本薬を 1 日 1 回 1 週間反復投与したときの 5-HMT の曝露量を推定した (PMAR-EQDD-A022a-Other-296、CTD 5.3.3.5.1)。その結果、体重 25 kg 超の小児では 1 日投与量を本薬 4 mg 及び 8 mg としたとき、成人の OAB 患者に本薬 4 mg 及び 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときとそれぞれ同程度の 5-HMT の C_{max} が得られると推定されたことから、A0221047 試験におけるコホート 1 (体重 25 kg 超の NDO 患者) の用法・用量を本剤 4 mg 又は 8 mg の 1 日 1 回反復経口投与とした。

A0221047 試験のコホート 1 (体重 25 kg 超の NDO 患者) に組み入れられた患者のうち、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群の 71 例から得られたデータに基づき、当該小児患者に本薬 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における 5-HMT の曝露量 (C_{max,ss} 及び AUC_{tau,ss}) を PPK モデル (6.2.2 参照) を用いて推定し、成人の OAB 患者に本薬 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の曝露量の個別推定値と比較したところ、AUC_{tau,ss} については小児の全例が成人の OAB 患者における範囲 (17.0～299 ng・h/mL) 内であったものの、C_{max,ss} については体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児 (24 例) のうち 3 例が成人の OAB 患者における範囲の上限 (17.7 ng/mL) を上回っていた。一方で、同体重区分の患者に本薬 4 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における 5-HMT の C_{max,ss} 及び AUC_{tau,ss} の推定値はともに全例で成人の OAB 患者の範囲内であった。以上の結果を踏まえ、NDO を有する体重 25 kg 超の小児患者において、成人の OAB 患者に本薬 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときと同程度の 5-HMT の曝露量が得られる体重のカットオフ値を PPK モデル (6.2.2 参照) を用いたシミュレーションにより検討した。その結果、体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児集団に本薬 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与した場合の 5-HMT の C_{max,ss} (中央値) は、成人の OAB 患者の 2.44 倍であることが推定された一方で、本薬 4 mg を 1 日 1 回反復経口投与した場合の 5-HMT の C_{max,ss} は、成人の OAB 患者と同程度となることが推定された (表 3)。

表3 小児における5-HMTの曝露量(推定)と
成人のOAB患者における5-HMTの曝露量(推定)の比較

| | 用法・用量 | C _{max,ss} (ng/mL) | AUC _{tau,ss} (ng・h/mL) |
|------------------------|---------|--------------------------------|---------------------------------|
| 成人 OAB 患者 ^a | 8 mg QD | 4.79 (1.59, 17.7) ^b | 63.3 (17.0, 299) ^b |
| 小児 (体重区分別) | | | |
| 25 kg 超 35 kg 以下 | 4 mg QD | 5.83 [2.99, 10.2] ^c | 68.2 [32.2, 131] ^c |
| | 8 mg QD | 11.7 [5.99, 20.3] ^c | 136 [64.4, 262] ^c |
| 35 kg 超 45 kg 以下 | 8 mg QD | 8.87 [6.07, 18.5] ^c | 106 [70.6, 242] ^c |
| 45 kg 超 55 kg 以下 | 8 mg QD | 7.46 [3.99, 14.0] ^c | 93.7 [46.3, 193] ^c |
| 55 kg 超 | 8 mg QD | 5.97 [3.90, 13.1] ^c | 70.1 [46.7, 189] ^c |

QD: 1日1回反復経口投与

a: 健康成人及び成人 OAB 患者から得られた PK データを用いて構築した PPK モデルに基づき、成人 OAB 患者 (457 例) の経験ベイズ推定値を算出した。

b: 中央値 (最小値, 最大値)

c: 中央値 [95% 予測区間]

また、体重別 (25、35、45 及び 55 kg) の小児集団を定義して、当該集団に本薬 4 又は 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の C_{max,ss} 及び AUC_{tau,ss} を PPK モデル (6.2.2 参照) を用いて推定し、成人 OAB 患者に本薬 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の曝露量の推定値 (表 3) と比較した結果、本薬 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の C_{max,ss} (中央値) について、体重 25 kg の小児集団では、成人 OAB 患者の 2.63 倍となり、95% 予測区間の上限 (30.8) は成人 OAB 患者の最大値 (17.7) を上回ると推定された一方、体重 35 kg の小児集団では、中央値は成人の OAB 患者の 2.03 倍となるものの、95% 予測区間の上限 (23.2) は成人の OAB 患者の最大値 (17.7) と大きな乖離はないと推定された (表 4)。

表4 小児における5-HMTの曝露量(推定)

| 体重 | 用法・用量 | C _{max,ss} (ng/mL) | AUC _{tau,ss} (ng・h/mL) |
|------------------------|---------|--------------------------------|---------------------------------|
| 成人 OAB 患者 ^a | 8 mg QD | 4.79 (1.59, 17.7) ^b | 63.3 (17.0, 299) ^b |
| 小児 (体重別) | | | |
| 25 kg | 4 mg QD | 6.47 [2.79, 15.1] ^c | 80.1 [32.2, 205] ^c |
| | 8 mg QD | 12.6 [5.54, 30.8] ^c | 157 [63.2, 391] ^c |
| 35 kg | 4 mg QD | 4.84 [2.08, 11.2] ^c | 59.1 [24.8, 152] ^c |
| | 8 mg QD | 9.74 [3.97, 23.2] ^c | 120 [47.5, 308] ^c |
| 45 kg | 4 mg QD | 3.95 [1.57, 10.2] ^c | 50.1 [19.7, 138] ^c |
| | 8 mg QD | 7.97 [3.47, 18.1] ^c | 102 [40.3, 259] ^c |
| 55 kg | 4 mg QD | 3.37 [1.46, 8.08] ^c | 42.4 [17.5, 110] ^c |
| | 8 mg QD | 6.84 [2.84, 16.1] ^c | 86.4 [35.7, 219] ^c |

QD: 1日1回反復経口投与

a: 健康成人及び成人 OAB 患者から得られた PK データを用いて構築した PPK モデルに基づき、成人 OAB 患者 (457 例) の経験ベイズ推定値を算出した。

b: 中央値 (最小値, 最大値)

c: 中央値 [95% 予測区間]

以上より、本剤の申請用法・用量は、以下のとおり、体重 35 kg を境に異なる用法・用量を設定することが妥当と考えた。

[申請時の用法・用量]

体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児

通常、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。

体重 35 kg 超の小児

通常、開始用量として、フェソテロジンフマル酸塩 4 mg を 1 日 1 回経口投与し、1 週間後に 1 日 1 回 8 mg に増量する。

機構は、以下のように考える。NDO の小児患者を対象とした A0221047 試験における本薬の用法・用量を検討する上で、成人の OAB 患者における曝露量を参考としたことには、排尿筋過活動となる原因や年齢によらず本薬の効力が期待できる旨の申請者の説明を踏まえると一定の合理性がある。また、A0221047 試験の結果から、事前の想定のとおり、体重 25 kg 超の患者に本剤 4 又は 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での 5-HMT の曝露量の範囲（表 1）は、成人の OAB 患者における範囲（表 3）と同様であることが示されていることから、A0221047 試験で設定された用法・用量は、NDO の小児患者において成人の OAB 患者と同程度の曝露量を達成するという観点からは妥当であったと判断する。

一方で、申請者は、PPK モデル（6.2.2 参照）を用いたシミュレーションの結果に基づき、体重の低い患者では本薬 8 mg を投与したときの 5-HMT の曝露量が成人の OAB 患者における既承認用法・用量での曝露量を上回る可能性を考慮し、申請用法・用量として体重 35 kg を境に異なる用法・用量を提示している。しかしながら、既承認効能・効果である OAB への本剤の使用において、安全性の懸念が生じるために超えるべきではない 5-HMT の曝露量の値は特定できていないことに加え、成人の OAB 患者の既承認用法・用量での曝露量をどの程度上回った場合に NDO の小児患者での安全性に懸念が生じるのかは明確ではないこと等を踏まえると、当該シミュレーション結果をより重視して、A0221047 試験の検討用法・用量ではない用法・用量を本剤の用法・用量とすることの妥当性について、PK の観点のみから判断することはできない。A0221047 試験で有効性及び安全性が検討されていない体重区分別の用量調節の要否を含む本剤の用法・用量の妥当性については、成人の OAB 患者における本剤の安全性プロファイル、並びに A0221047 試験における有効性及び安全性の結果も踏まえて判断する（7.R.6 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 5 に示す 3 試験が提出された。

表 5 主な臨床試験の概略

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|-------------|-----|---|-------------------------------|--|------------------|
| 評価 | 海外 | A0221066 試験 | II | 8~17 歳かつ体重 25 kg 超の OAB 又は NDO 患者 | 21 例 | 本薬 4 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与後、本薬 8 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与 | PK 安全性 忍容性 |
| | 国際共同 | A0221047 試験 | III | コホート 1 : 6~17 歳かつ体重 25 kg 超の NDO 患者 | 124 例 | 本剤 4 mg 群: 本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 本剤 8 mg 群: 本薬 4 mg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与後、本薬 8 mg を 1 日 1 回 23 週間反復経口投与 参照群: オキシブチニン徐放錠を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与 (1 日用量は 5 mg から開始し、20 mg を超えない範囲で有効性及び忍容性に応じて 1 週間に 1 回 5 mg ずつ増量又は減量しながら投与 4 週目までに 10 mg 以上となるように用量調節、投与 5 週目以降は用量を変更せずに投与)、少なくとも 2 日間休薬後に、本薬 4 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与、又は本薬 4 mg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与後、本薬 8 mg を 1 日 1 回 11 週間反復経口投与 | 有効性 安全性 |
| | | | | コホート 2 : 6~17 歳かつ体重 25 kg 以下の NDO 患者 | 57 例 | SR4 製剤 2 mg 群: 本薬 2 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 SR4 製剤 4 mg 群: 本薬 2 mg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与後、本薬 4 mg を 1 日 1 回 23 週間反復経口投与 | |
| | 国内 | A0221109 試験 | III | A0221047 試験から継続した患者 | コホート 1 : 2 例 コホート 2 : 10 例 | A0221047 試験での本薬の 1 日投与量と同一の 1 日投与量で 1 日 1 回 28 週間反復経口投与 | 安全性 有効性 |

7.1 海外第 II 相試験 (A0221066 試験、CTD 5.3.3.2.1、実施期間 2009 年 3 月~2010 年 12 月)

8~17 歳かつ体重 25 kg 超の外国人 OAB 又は NDO 患者を対象に、本薬の PK、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 7 施設で実施された (目標症例数: 20 例、各患者 10 例)。

用法・用量は、本薬 4 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与後に、本薬 8 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与することとされた。

主な選択基準は、以下のいずれかとされた。

- 組入れ時の 6 カ月以上前から頻尿 (1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上) 及び尿意切迫感を有する 8~17 歳かつ体重 25 kg 超の特発性又は神経因性の OAB 患者
- 神経学的疾患が安定しており、尿流動態検査により確認された排尿筋過活動を有する 8~17 歳かつ体重 25 kg 超の NDO 患者

組み入れられた 21 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。なお、1 例は本薬 4 mg/日の投与期間中に同意撤回により試験を中止した。

有害事象の発現割合は、本薬 4 mg/日の投与期間中で 38.1% (8/21 例)、本薬 8 mg/日の投与期間中で 65.0% (13/20 例) であった。いずれかの投与期間中に 2 例以上認められた有害事象は、尿路感染症 (本薬 4 mg/日の投与期間中で 2 例、本薬 8 mg/日の投与期間中で 3 例、以下同順)、残尿量増加 (0 例、2 例) であった。

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 8 mg/日の投与期間中で 1 例 (便秘) に認められ、治験薬との因果関係はありと判定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2012 年 7 月～2020 年 2 月）

6～17 歳の NDO 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内外 65 施設で実施された。本試験は、体重 25 kg 超の患者を対象とするコホート 1（目標症例数：本剤 4 mg 群、本剤 8 mg 群及び参照群各 33 例²⁾、計 99 例）及び体重 25 kg 以下の患者を対象とするコホート 2（目標症例数：SR4 製剤 2 mg 群及び SR4 製剤 4 mg 群各 25 例²⁾、計 50 例）から構成された³⁾。

主な選択基準は、コホート 1 及び 2 ともに、神経学的疾患が安定しており、尿流動態検査により確認された排尿筋過活動を有する 6～17 歳の NDO 患者とされた。なお、コホート 1 の被験者は、体重（50 kg 以下、50 kg 超）により層別割付された。

コホート 1 及びコホート 2 は、それぞれ実薬比較期間⁴⁾（12 週間）及び安全性評価延長期間（12 週間）から構成され、各コホートの用法・用量は以下のとおりとされた。

コホート 1

- 本剤 4 mg 群：本薬 4 mg を 1 日 1 回反復経口投与する。
- 本剤 8 mg 群：本薬 4 mg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与後、本薬 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与する。
- 参照群：オキシブチニン徐放錠⁵⁾ を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与する。その後、少なくとも 2 日間休薬し、治験担当医師の判断に基づき、本剤 4 mg 群又は本剤 8 mg 群と同一の用法・用量で本薬を投与する。オキシブチニン徐放錠の 1 日用量は、5 mg から開始し、20 mg を超えない範囲で有効性及び忍容性に応じて 1 週間に 1 回 5 mg ずつ増量又は減量しながら投与 4 週目までに 10 mg 以上となるよう用量調節を行い、投与 5 週目以降は用量の変更を行わないこととする。忍容性により 1 日用量として 10 mg を許容できない患者では投与を中止する。

コホート 2

- SR4 製剤 2 mg 群：本薬 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与する。
- SR4 製剤 4 mg 群：本薬 2 mg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与後、本薬 4 mg を 1 日 1 回反復経口投与する。

2) コホート 1：本薬投与時の最大膀胱容量のベースラインからの変化量を +70 mL、その標準偏差を 120 mL と仮定し、有意水準を両側 0.05、検出力を 90% 以上とした場合、ベースラインからの有意な変化を検出するために必要な症例数は 1 群 33 例と算出された。また、参照群としてオキシブチニン徐放錠群が設定され、参照群の目標症例数は本薬の各用量群の目標症例数と同じ 33 例とされた。

コホート 2：本薬投与時の最大膀胱容量のベースラインからの変化量について両側 95% CI が点推定値から約 ±55 mL の範囲に 80% の確率で含まれるような症例数として 1 群あたり 25 例が設定された。

3) 本試験は体重 25 kg 超の患者を対象とし、その後実施する臨床試験において体重 25 kg 以下の患者を対象とする計画であったが、本試験の症例の組入れ状況に遅延が認められたことから、試験途中に、本試験に体重 25 kg 以下の患者に対する本薬の有効性を検討するコホート（コホート 2）を追加する変更が行われた。

4) コホート 2 は、有効性評価期間とされた。

5) 本邦では未承認の製剤

本申請は体重 25 kg を超える NDO の小児患者に対する効能・効果及び用法・用量の追加に係るものであること、並びにコホート 2 では本剤との BE が示されていない¹⁾ 製剤 (SR4 製剤) が使用されたこと (6.1 参照) から、本試験における有効性及び安全性の概略については、コホート 1 の結果のみ示す。

コホート 1 では、実薬比較期間に治験薬が投与された 124 例 (本剤 4 mg 群 42 例 (日本人 10 例)、本剤 8 mg 群 42 例 (日本人 10 例)、参照群 40 例 (日本人 6 例)、以下同順) が実薬比較期間における安全性解析対象集団とされた。そのうち、主要評価項目のベースライン値が得られなかった 4 例 (1 例、1 例、2 例) を除く 120 例 (41 例 (日本人 10 例)、41 例 (日本人 10 例)、38 例 (日本人 6 例)) が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。実薬比較期間において試験を中止した被験者は 15 例 (9 例 (日本人 1 例)、2 例、4 例 (日本人 1 例)) であり、中止理由の内訳は、プロトコル不遵守が 3 例 (2 例、0 例、1 例)、有害事象の発現が 2 例 (2 例 (日本人 1 例)、0 例、0 例)、同意撤回が 2 例 (2 例、0 例、0 例)、割付け基準への不適合が 2 例 (0 例、1 例、1 例)、追跡不能が 1 例 (1 例、0 例、0 例)、有害事象を伴わない投薬過誤が 1 例 (0 例、1 例、0 例)、その他が 4 例 (2 例、0 例、2 例 (日本人 1 例)) であった。

実薬比較期間完了後、安全性評価延長期間において治療薬の投与開始前に試験を中止した被験者は 6 例であり、中止理由の内訳は、効果不十分が 3 例、同意撤回が 2 例、有害事象の発現が 1 例であった。

安全性評価延長期間に治験薬が投与された 103 例 (本剤 4 mg 群 30 例 (日本人 9 例)、本剤 8 mg 群 37 例 (日本人 9 例)、参照群 (本剤 4 mg 例) 16 例、参照群 (本剤 8 mg 例) 20 例 (日本人 5 例)、以下同順) が安全性評価延長期間における安全性解析対象集団とされた。安全性評価延長期間において試験を中止した被験者は 8 例 (3 例、4 例 (日本人 1 例)、1 例、0 例) であり、中止理由の内訳は、効果時不十分が 3 例 (1 例、2 例 (日本人 1 例)、0 例、0 例)、有害事象の発現が 2 例 (1 例、1 例、0 例、0 例)、同意撤回が 2 例 (1 例、1 例、0 例、0 例)、有害事象を伴わない投薬過誤が 1 例 (0 例、0 例、1 例、0 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 12 週目における最大膀胱容量 (膀胱内圧検査における最大膀胱容量、又は排尿/尿失禁開始時若しくは 40 cm H₂O 時の容量) のベースラインからの変化量」の結果は表 6 のとおりであり、いずれの本薬群においても投与 12 週目における最大膀胱容量について、ベースラインからの有意な増加が示された⁶⁾。

6) 投与群毎の検定の多重性は調整されていない。

表 6 投与 12 週目における最大膀胱容量のベースラインからの変化量 (mL)
(コホート 1、FAS : LOCF)

| 投与群 | ベースライン ^{a, b} | 投与 12 週目 ^b | ベースライン からの変化量 ^{c, d} | p 値 ^{d, e} |
|-----------|------------------------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|
| 全体集団 | | | | |
| 本剤 4 mg 群 | 195.1±100.75 (41) | 264.3±132.21 (34) | 58.12±14.78 [28.84, 87.39] | 0.0001 |
| 本剤 8 mg 群 | 173.3±104.45 (41) | 262.2±116.78 (40) | 83.36±14.71 [54.22, 112.49] | <0.0001 |
| 参照群 | 164.1±81.64 (38) | 260.9±109.37 (35) | 87.17±15.33 [56.82, 117.53] | <0.0001 |
| 日本人集団 | | | | |
| 本剤 4 mg 群 | 193.4±93.68 (10) | 246.2±125.12 (9) | 51.72±25.23 [-0.74, 104.18] | — |
| 本剤 8 mg 群 | 197.1±85.88 (10) | 284.2±103.35 (10) | 85.98±25.32 [33.32, 138.64] | — |
| 参照群 | 231.7±116.40 (6) | 342.6±158.43 (5) | 90.84±33.22 [21.76, 159.91] | — |

— : 算出せず

a : 治験薬投与開始前に測定

b : 平均値±標準偏差 (例数)

c : 最小二乗平均値±標準誤差 [95%CI]

d : 投与群を因子とし、最大膀胱容量のベースライン値及び体重のベースライン値を共変量とした共分散分析

e : ベースラインと投与 12 週目の比較、有意水準両側 0.05、投与群毎の検定の多重性は調整せず

安全性について、実薬比較期間における全体集団の有害事象の発現割合は、本剤 4 mg 群 61.9% (26/42 例)、本剤 8 mg 群 47.6% (20/42 例)、参照群 75.0% (30/40 例) であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 7 のとおりであった。また、実薬比較期間における日本人集団の有害事象の発現割合は、本剤 4 mg 群 70.0% (7/10 例)、本剤 8 mg 群 50.0% (5/10 例)、参照群 50.0% (3/6 例) であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、上咽頭炎 (本剤 4 mg 群 4 例、本剤 8 mg 群 1 例、参照群 1 例)、口内乾燥 (本剤 4 mg 群 2 例、本剤 8 mg 群 1 例、参照群 0 例) であった。

表7 いずれかの群で2例以上発現した有害事象の発現割合
(コホート1、実薬比較期間における安全性解析対象集団(全体集団))

| | 本剤4mg群 (42例) | 本剤8mg群 (42例) | 参照群 (40例) |
|------------|-----------------|-----------------|--------------|
| 口内乾燥 | 7.1 (3) | 9.5 (4) | 27.5 (11) |
| 下痢 | 11.9 (5) | 7.1 (3) | 2.5 (1) |
| 便秘 | 7.1 (3) | 7.1 (3) | 12.5 (5) |
| 頭痛 | 4.8 (2) | 7.1 (3) | 12.5 (5) |
| 咳嗽 | 0 (0) | 4.8 (2) | 0 (0) |
| 失禁 | 0 (0) | 4.8 (2) | 0 (0) |
| 上咽頭炎 | 11.9 (5) | 2.4 (1) | 5.0 (2) |
| 尿路感染 | 9.5 (4) | 2.4 (1) | 10.0 (4) |
| インフルエンザ | 9.5 (4) | 2.4 (1) | 2.5 (1) |
| 上腹部痛 | 4.8 (2) | 2.4 (1) | 5.0 (2) |
| 悪心 | 4.8 (2) | 2.4 (1) | 5.0 (2) |
| 発熱 | 4.8 (2) | 2.4 (1) | 2.5 (1) |
| 褥瘡性潰瘍 | 4.8 (2) | 2.4 (1) | 0 (0) |
| 腹痛 | 2.4 (1) | 2.4 (1) | 5.0 (2) |
| ウイルス性上気道感染 | 9.5 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| 体重増加 | 4.8 (2) | 0 (0) | 2.5 (1) |
| 尿失禁 | 2.4 (1) | 0 (0) | 10.0 (4) |
| 嘔吐 | 0 (0) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 腎盂腎炎 | 0 (0) | 0 (0) | 5.0 (2) |

% (例数)

安全性評価延長期間における全体集団の有害事象の発現割合は、本剤4mg群46.7% (14/30例)、本剤8mg群35.1% (13/37例)、参照群(本薬4mg投与例)56.3% (9/16例)、参照群(本薬8mg投与例)55.0% (11/20例)であり、いずれかの群で2例以上発現した有害事象は表8のとおりであった。また、安全性評価延長期間における日本人集団の有害事象の発現割合は、本剤4mg群55.6% (5/9例)、本剤8mg群11.1% (1/9例)、参照群(本薬8mg投与例)60.0% (3/5例)であり、いずれかの群で2例以上発現した有害事象は、上咽頭炎(本剤4mg群0例、本剤8mg群1例、参照群(本薬8mg投与例)2例)であった。

表8 いずれかの群で2例以上発現した有害事象の発現割合
(コホート1、安全性評価延長期間における安全性解析対象集団(全体集団))

| | 本剤4mg群 (30例) | 本剤8mg群 (37例) | 参照群 (本薬4mg投与例) (16例) | 参照群 (本薬8mg投与例) (20例) |
|------|-----------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|
| 頭痛 | 3.3 (1) | 8.1 (3) | 6.3 (1) | 5.0 (1) |
| 上咽頭炎 | 3.3 (1) | 5.4 (2) | 6.3 (1) | 10.0 (2) |
| 胃腸炎 | 0 (0) | 5.4 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 発熱 | 3.3 (1) | 2.7 (1) | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 尿路感染 | 0 (0) | 2.7 (1) | 12.5 (2) | 0 (0) |

% (例数)

治験期間を通して死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、全体集団において、実薬比較期間では本剤4mg群3例(腹膜炎・虫垂炎・蜂巣炎・褥瘡性潰瘍・尿路感染、骨端離開各1例)、本剤8mg群2例(精巣上体炎、ウイルス感染各1例)、参照群1例(尿路感染・急性腎障害・水腎症)に認められ、安全性評価延長期間では本剤8mg群2例(急性腎盂腎炎、卵巣嚢胞各1例)に認められ、いずれも

治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団において、実薬比較期間では本剤 4 mg 群 3 例（尿失禁、疲労、骨端離開各 1 例）、安全性評価延長期間では本剤 8 mg 群 1 例（急性腎盂腎炎）に認められ、尿失禁及び疲労については治験薬との因果関係はありと判断された。

日本人集団では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、実薬比較期間で本剤 4 mg 群 1 例（骨端離開）に認められた。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験（A0221109 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2015 年 6 月～2020 年 4 月）

日本人の 6～17 歳の NDO 患者を対象に本薬の長期投与時の安全性等を検討することを目的として、国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験）を完了した被験者を対象とした非盲検非対照試験が国内 7 施設で実施された。

本試験における本薬の用量は A0221047 試験で投与された用量から変更せずに継続することとされ、A0221047 試験において本薬を 24 週間投与された被験者は 28 週間、A0221047 試験のコホート 1 で参照群であった被験者は 40 週間投与することとされた。

主な選択基準は、A0221047 試験を完了した患者とされた。

A0221047 試験から本試験に移行した 12 例（コホート 1：本剤 8 mg 群 2 例、コホート 2：SR4 製剤 2 mg 群 7 例、SR4 製剤 4 mg 群 3 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬が投与された 12 例のうち、治験薬の投与を完了した被験者は 11 例であり、コホート 2 の SR4 製剤 2 mg 群の 1 例は同意撤回により試験を中止した。

有効性について、コホート 1 の本剤 8 mg 群から移行した 2 例、コホート 2 の SR4 製剤 2 mg 群から移行した 7 例及び SR4 製剤 4 mg 群から移行した 3 例における最大膀胱容量のベースライン（A0221047 試験の治験薬投与開始前に測定）からの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 12 週目ではそれぞれ $153.0 \pm 56.57^7)$ 、 37.6 ± 28.83 及び 55.3 ± 38.76 mL、投与 52 週目ではそれぞれ $121.5 \pm 30.41^8)$ 、 $32.8 \pm 52.42^9)$ 及び 48.0 ± 67.55 mL であった。

安全性について、A0221047 試験から本試験に移行した後の有害事象の発現割合は 83.3%（10/12 例）であり、2 例以上で認められた有害事象の発現割合は上咽頭炎 50.0%（6/12 例）、インフルエンザ 16.7%（2/12 例）、無症候性細菌尿 16.7%（2/12 例）であった。治験期間を通して死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、NDO の小児患者の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。NDO の小児患者における薬物治療の目的は、膀胱コンプライアンス¹⁰⁾を改善することで膀胱を低圧状態に保ち、導尿間隔の延長や尿禁制を改善することである（二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン.p55-69）。抗コリン薬は、排尿筋の不随意収縮を抑制し、膀胱容量を増加させる作用がある

7) 個別値：113 及び 193 mL

8) 個別値：100 及び 143 mL

9) 6 例

10) 膀胱の進展性を示す指標であり、膀胱内圧測定中の膀胱容量の変化量を排尿筋圧の変化量で除したものをいう。

ため、排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱を改善するとされており（二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン.p56-63）、二分脊椎患者では自排尿（随意排尿）での排尿管理が可能と判断される場合を除き、基本的にはCICによる排尿管理が実施され、いずれの患者においても、排尿筋過活動等が確認されれば、抗コリン薬の投与を考慮することが推奨されている（二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン.p6-12）。

以上を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（A0221047試験）は、排尿管理法（自排尿又はCIC）の規定は設けず、尿流動態検査で排尿筋過活動が確認され、薬物治療が必要とされた患者を組み入れて実施した。その結果、A0221047試験のコホート1（体重25kg超の患者）において、主要評価項目である投与12週目における最大膀胱容量について、本剤4mg群及び本剤8mg群ともに臨床的に意義のある改善が示され、主な副次評価項目の結果についても主要評価項目の結果を支持するものであった。また、国内第Ⅲ相試験（A0221109試験）の結果から、本薬の長期投与によりNDOの小児患者における有効性が減弱する可能性は示唆されていない（7.R.3参照）。安全性について、A0221047試験のコホート1において発現が認められた本薬と関連ありと判断された主な有害事象は、一般に抗コリン薬を投与した際に認められる事象（便秘、口内乾燥、頭痛等）であり、A0221047試験のコホート2やA0221109試験における有害事象の発現状況は、A0221047試験のコホート1と比較して特記すべきものはなく、国内外での小児への使用に関する市販後データも含めて、成人のOAB患者に本薬を投与したときの既知の安全性プロファイルと比較してNDOの小児患者において新規又は予期しない副作用は認められなかった（7.R.4参照）。

以上より、NDOの小児患者における本剤の有効性及び安全性は示されており、本剤は本邦においてNDOに対する小児の用法・用量の承認を有する唯一の薬剤となると考える。

機構は、以下のように考える。A0221047試験の結果、本薬はNDOの小児患者において臨床的に意義のある有効性を示すものと判断でき（7.R.3参照）、A0221047試験及びA0221109試験で認められた有害事象並びに国内外の市販後に報告された小児への本剤投与時の有害事象は概ね既承認の効能・効果でその発現が注意喚起されている事象であり、臨床試験で認められた有害事象の重症度は概ね軽度又は中等度であったことから、得られている有効性を考慮すると安全性は許容可能と判断できる（7.R.4参照）。小児期に確認されたNDOの主な神経学的原因である二分脊椎（*Pediatr Nephrol* 2008; 23: 541-51）の患者に対しては、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドラインにおいて、二分脊椎の診断時期や患者の状態に応じた排尿管理法（CIC又は自排尿）が実施された上で、尿流動態検査で排尿筋過活動が確認された場合には、抗コリン薬の投与を考慮することが推奨されている。加えて、その他のNDOの原因の一つに挙げられる脊髄損傷の小児に対しては、脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン2019年版（中外医学社; 2019.p133-6）において、抗コリン薬の投与を含む適切な尿路管理を行う旨が記載されていることも踏まえると、提出された試験成績から、本剤は、排尿筋過活動の原因となる神経疾患によらず、CIC又は自排尿による排尿管理が適切に実施されているNDOの小児患者において、膀胱容量の増加や膀胱コンプライアンス¹⁰⁾の改善により適切な排尿管理を行うために使用される薬剤に位置付けられると判断する。また、ガイドラインによっては、NDOの小児患者への投与を考慮することが推奨される抗コリン薬として具体的な薬剤名が複数挙げられているものの、本邦においてNDOに対して小児の用法・用量が承認されている薬剤はないことから、本剤をNDOの小児に用いる薬剤として、医療現場に提供する臨床的意義があるものと判断する。

7.R.2 A0221047 試験を国際共同治験として実施したことの妥当性について

申請者は、A0221047 試験を国際共同治験として実施したことの妥当性について、以下のように説明した。国内外のいずれにおいても、NDO の診断に際しては、尿流動態検査において蓄尿期の自発性又は誘発性の不随意性排尿筋収縮や排尿筋圧の上昇により排尿筋過活動が確認されており（Neurourol Urodyn 2016 ;35 :471-81、Pediatr Nephrol 2008 ;23: 541-51）、小児期に確認された NDO の主な神経学的原因は、二分脊椎等の先天的な脊椎障害が挙げられる（Pediatr Nephrol 2008; 23: 541-51）。NDO の小児患者に対する治療は国内外のいずれも、自排尿で十分に管理できない場合には CIC が実施されるとともに薬物治療としては主に抗コリン薬が投与されている（二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン、p6-12、Neurourol Urodyn 2020; 39: 45-57 等）。NDO の小児患者に用いられる抗コリン薬として、欧米においては、A0221047 試験の開始時点ではオキシブチニンが、現時点ではオキシブチニンに加えて、ソリフェナシン等がそれぞれ承認されており、本邦においては、A0221047 試験の開始時点及び現時点ともに NDO に対する小児の用法・用量が承認されている薬剤はないものの、欧米で承認されている上記の薬剤を含む抗コリン薬が一般的に用いられている。したがって、NDO の小児患者の診断及び治療は国内外で同様と考える。また、NDO の小児患者に本剤を投与したときの 5-HMT の PK に明らかな国内外差は認められていない（6.R.1 参照）。

以上より、A0221047 試験を国際共同治験として実施したことは妥当と考える。

機構は、申請者の民族的要因の国内外差に関する説明は妥当であり、それに加えて、排尿筋過活動に伴い蓄尿症状を呈する点等が NDO と共通している OAB について、本剤の承認用法・用量は国内外で同一であることも踏まえると、NDO の小児患者を対象とした国際共同治験を実施するにあたって問題となるような国内外差はなく、A0221047 試験を国際共同治験として実施したことは妥当と判断する。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 A0221047 試験の試験デザインについて

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験）の試験デザインについて、以下のように説明した。二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドラインにおいて、抗コリン薬は、排尿筋過活動による排尿筋の不随意収縮を抑制し、膀胱容量を増加させる作用があるため、膀胱容量の増加による低コンプライアンス膀胱の改善を示し、導尿間隔の延長や尿禁制の改善に有用である旨記載されていることを踏まえると、NDO の小児患者において、膀胱容量が増加することには臨床的に意義があると考えられる。したがって、A0221047 試験の主要評価項目として最大膀胱容量を設定した。また、以下の理由から、A0221047 試験をプラセボ対照試験として実施せず、NDO の小児患者における本薬の有効性は、各被験者のベースラインと治療後の最大膀胱容量の比較に基づき評価することとした。

- A0221047 試験の計画当時、海外では NDO の小児患者に対して抗コリン薬が承認されていたこと、及び本邦には NDO に対する小児の用法・用量が承認されている薬剤はなかったものの、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン 2005 年版（ブラックウェルパブリッシング; 2005. p68-79）において、二分脊椎による NDO の小児患者に対する薬物治療として抗コリン薬が推奨され一般的に用いられていたことから、A0221047 試験をプラセボ対照試験として実施することは困難であったこと。
- 成人の非神経因性 OAB 患者及び脊髄損傷に伴う排尿筋過活動患者での知見（BJU Int 2009; 105: 1268-75、Urol Int 1991; 47: 138-43、Spinal Cord 1999; 37: 196-200）から、NDO の小児患者にプラセボを投

与したとしても最大膀胱容量の増加は示さないと考えられたことから、ベースラインと治療後の最大膀胱容量の比較により本薬の有効性を評価することは可能と考えたこと。

機構は、以下のように考える。小児期の神経学的疾患や神経障害に伴う下部尿路機能障害に対する排尿管理において、CIC 又は自排尿により尿の排出を適切に行うとともに、尿流動態検査で排尿筋過活動が確認され NDO と診断された場合には、膀胱内を低圧で維持し蓄尿機能を改善する観点からまずは薬物治療により膀胱容量の増加（拡大）を行うこと自体が臨床上重要であることから、NDO の小児患者では膀胱容量の増加自体に一定の意義があると判断でき、A0221047 試験の主要評価項目を最大膀胱容量としたことは妥当と判断する。ただし、膀胱容量の変化量（絶対値）によって蓄尿症状の改善の程度が一意に定まるものではないことから、NDO の小児患者における本剤の有効性については、蓄尿機能に関連するパラメータや蓄尿症状に関する副次評価項目の結果も踏まえ、総合的に評価することが妥当と判断する。

A0221047 試験における有効性の評価方法については、国内では NDO に対する小児の用法・用量が承認された薬剤はないものの、国内外ともに NDO の小児患者に対する薬物治療として抗コリン薬が推奨され、国内外の医療現場では既に抗コリン薬が一般的に用いられていた旨の申請者の説明を踏まえると、プラセボ投与例との群間比較により本薬の有効性を評価しなかったことはやむを得なかった。また、本邦において NDO に対する小児の用法・用量が承認されている薬剤はないことを踏まえると、実薬投与例との群間比較により本薬の有効性を評価しなかったこともやむを得なかった。さらに、NDO の小児患者にプラセボを投与したとしても最大膀胱容量は増加しない旨の申請者の説明を踏まえると、各被験者のベースラインと治療後の最大膀胱容量の比較に基づき本薬の最大膀胱容量の増加効果を評価することは可能と判断する。

7.R.3.2 体重 25 kg 超の小児患者における本薬の NDO に対する有効性について

申請者は、体重 25 kg 超の小児患者における本薬の NDO に対する有効性について、国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験）のコホート 1 の結果等に基づき、以下のように説明した。A0221047 試験のコホート 1 において、主要評価項目である投与 12 週目における最大膀胱容量のベースラインからの変化量について、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群とともにベースラインからの有意な増加を示した⁶⁾（表 6）。また、主な副次評価項目について、最大膀胱容量時の排尿筋圧、膀胱コンプライアンス¹⁰⁾、IDC 初回発現時の膀胱容量、並びに 24 時間あたりの平均排尿回数、平均失禁回数及び平均尿意切迫感回数は本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群とともにベースラインから改善傾向を示し、IDC の有無別の被験者数についても、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群とともに投与 12 週目にベースラインから改善した被験者が一定数認められ、投与 12 週目においてベースラインから悪化した被験者数はわずかであった（表 9）。

表 9 A0221047 試験のコホート 1 における主な副次評価項目の結果 (FAS : LOCF)

| | | 本剤 4 mg 群 | 本剤 8 mg 群 | 参照群 | |
|--|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| 最大膀胱容量時の 排尿筋圧 (cmH ₂ O) | ベースライン ^a | 26.53±15.030 (40) | 27.20±13.193 (41) | 23.55±20.914 (38) | |
| | 投与 12 週目 ^a | 22.85±15.017 (34) | 24.08±14.529 (39) | 19.77±15.104 (35) | |
| | 変化量 ^{b,c} | -2.86 [-7.60, 1.87] | -1.57 [-6.25, 3.12] | -2.39 [-7.27, 2.48] | |
| 膀胱コンプライアンス ^d (mL/cmH ₂ O) | ベースライン ^a | 13.83±18.967 (40) | 10.07±11.173 (40) | 14.17±16.971 (38) | |
| | 投与 12 週目 ^a | 21.24±21.704 (34) | 20.99±22.987 (38) | 25.62±26.495 (35) | |
| | 変化量 ^{b,c} | 6.40 [-0.48, 13.28] | 5.41 [-1.49, 12.32] | 11.36 [4.30, 18.42] | |
| IDC 初回発現時の 膀胱容量 (mL) | ベースライン ^a | 88.6±73.79 (26) | 88.5±76.20 (36) | 76.8±51.23 (32) | |
| | 投与 12 週目 ^a | 169.3±103.88 (15) | 123.2±90.79 (19) | 169.0±99.73 (15) | |
| | 変化量 ^{b,c} | 30.53 [2.42, 58.64] | 26.06 [2.19, 49.92] | 41.31 [15.92, 66.70] | |
| IDC の有無別の被験者の 割合 (% (例数)) | ベースライン時 有 | 投与 12 週目有 | 43.9 (18/41) | 43.9 (18/41) | 47.4 (18/38) |
| | | 投与 12 週目無 | 22.0 (9/41) | 43.9 (18/41) | 36.8 (14/38) |
| | ベースライン時 無 | 投与 12 週目有 | 4.9 (2/41) | 2.4 (1/41) | 0 (0/38) |
| | | 投与 12 週目無 | 29.3 (12/41) | 9.8 (4/41) | 15.8 (6/38) |
| 24 時間あたりの 平均排尿回数 ^e | ベースライン ^a | 3.51±1.665 (18) | 3.73±2.813 (21) | 3.75±3.477 (26) | |
| | 投与 12 週目 ^a | 2.85±1.854 (11) | 2.67±3.034 (17) | 2.28±2.027 (14) | |
| | 変化量 ^{b,c} | -1.07 [-1.88, -0.25] | -0.68 [-1.44, 0.08] | -0.97 [-1.65, -0.29] | |
| 24 時間あたりの 平均尿失禁回数 ^e | ベースライン ^a | 2.81±1.754 (33) | 2.68±1.481 (33) | 3.12±2.366 (35) | |
| | 投与 12 週目 ^a | 2.29±1.533 (23) | 1.84±1.523 (27) | 2.20±1.517 (21) | |
| | 変化量 ^{b,c} | -0.46 [-0.92, 0.00] | -0.89 [-1.35, -0.43] | -1.01 [-1.46, -0.56] | |
| 24 時間あたりの 平均尿意切迫感回数 ^{e,f} | ベースライン ^a | 2.01±1.852 (26) | 2.08±1.739 (18) | 2.73±1.890 (26) | |
| | 投与 12 週目 ^a | 1.31±1.690 (18) | 1.63±2.179 (13) | 2.17±1.560 (15) | |
| | 変化量 ^{b,c} | -0.62 [-1.18, -0.06] | -0.50 [-1.17, 0.17] | -0.14 [-0.70, 0.42] | |

a: 平均値±標準偏差 (例数)

b: 最小二乗平均値 [95%CI]

c: 投与群を因子とし、各評価項目のベースライン値及び体重のベースライン値を共変量とした共分散分析

d: 膀胱内圧測定中の膀胱容量の変化量を排尿筋圧の変化量で除した値

e: 排尿日誌に記録された合計回数を記録日数で除した値

f: 評価対象は知覚を有する患者のみ

A0221047 試験のコホート 1 の主要評価項目である投与 12 週目の最大膀胱容量のベースラインからの変化量について、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様であり、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群ともにベースラインから増加する傾向が認められ、その増加量は本剤 4 mg 群と比較して本剤 8 mg 群で大きかった (表 6)。また、主な副次評価項目についても、日本人集団の結果は全体集団の結果 (表 9) と同様であり、主要評価項目の結果を支持するものと考えた。したがって、A0221047 試験のコホート 1 において、日本人集団と全体集団で一貫した有効性の結果が得られていると考える。

また、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討した国内第Ⅲ相試験 (A0221109 試験) には、A0221047 試験のコホート 1 の本剤 8 mg 群 2 例、コホート 2 の SR4 製剤 2 mg 群 7 例及び SR4 製剤 4 mg 群 3 例が組み入れられた。少数例での検討ではあるものの、これらの 12 例において最大膀胱容量のベースラインからの変化量は、投与 12 週目と投与 52 週目 (A0221109 試験の投与 28 週目) で概ね同程度に維持されており (7.2.2 参照)、その他の尿流動態検査による評価項目 (最大膀胱容量時の排尿筋圧、IDC 初回発現時の膀胱容量及び膀胱コンプライアンス¹⁰⁾) や排尿日誌による評価項目についても、投与 12 週目と投与 52 週目で明らかに悪化するような傾向はなかった。したがって、A0221109 試験の結果から、本薬の長期投与により、NDO の小児患者における有効性が減弱する可能性は示唆されていないと考える。

機構は、A0221047 試験における本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群の主要評価項目の結果の臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。A0221047 試験における本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群の主要評価

項目の結果について、欧米において NDO の小児患者に係る承認を有し、本邦では承認されていないものの診療ガイドライン等を踏まえて本邦でも NDO の小児患者に一般的に使用されているソリフェナシンやオキシブチニンの成績と比較した。その結果、本剤 4 mg 群の投与 12 週目における最大膀胱容量のベースラインからの増加量は、本試験と同様の NDO の小児患者を対象としたソリフェナシンの海外第 III 相試験の投与 24 週目における最大膀胱容量のベースラインからの増加量と同程度であった (J Pediatr Urol 2020; 16: 180.e1-8)。また、本剤 8 mg 群の投与 12 週目における最大膀胱容量のベースラインからの増加量は、本剤 4 mg 群よりも大きく、参照群であるオキシブチニン徐放錠群の結果と同程度であった。以上より、A0221047 試験における本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群の主要評価項目の結果にはそれぞれ臨床的に意義があると考えた。

機構は、以下のように考える。A0221047 試験のコホート 1 の主要評価項目である投与 12 週目における最大膀胱容量について、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群とともにベースラインからの有意な増加が示され⁹⁾、その増加の程度は本剤 4 mg 群と比較して本剤 8 mg 群でより大きい傾向が示された。また、A0221047 試験のコホート 1 の主な副次評価項目について、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群とともに膀胱コンプライアンス¹⁰⁾ が主要評価項目と同様にベースラインから改善する傾向が認められ、その他の副次評価項目についてもベースラインから改善する傾向が認められた。

適切な治療介入がなされなければ膀胱容量は増加しないとの申請者の説明 (7.R.3.1 参照) や二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドラインにおける抗コリン薬の投与目的及び治療目標等を踏まえると、本邦において NDO に対する小児の用法・用量が承認された薬剤はない中で、本剤の投与により一定の膀胱容量の増加が認められた A0221047 試験のコホート 1 における主要評価項目の結果には臨床的に意義があると判断できる。また、A0221047 試験のコホート 1 における本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群の主な副次評価項目の結果も踏まえると、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドラインに記載されている抗コリン薬の投与目的及び治療目標のとおり、本薬は、NDO の小児患者において、膀胱容量を増加させることにより、膀胱コンプライアンス¹⁰⁾ を改善させ、導尿間隔の延長や尿禁制の改善といった適切な排尿管理を可能とする有効性を有すると判断できる。

さらに、A0221047 試験のコホート 1 における主要評価項目及び副次評価項目の結果について、全体集団と日本人集団で同様の傾向が認められていることを踏まえると、A0221047 試験のコホート 1 で示された有効性が、NDO の日本人小児患者においても得られると判断する。加えて、少数例の検討ではあるが、A0221109 試験の結果から、本薬の長期投与により本薬の有効性が減弱する傾向は示されていないと判断する。

以上より、体重 25 kg 超の NDO の日本人小児患者における排尿管理について、本剤 4 mg 及び本剤 8 mg は臨床的に意義のある有効性を示すと判断でき、本剤 4 mg 投与と比較して本剤 8 mg 投与でより高い有効性が示唆されていると判断する。

7.R.4 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明した。国際共同第 III 相試験 (A0221047 試験) のコホート 1 の実薬比較期間における有害事象の発現割合 (全体集団) は、本剤 4 mg 群 61.9% (26/42 例)、本剤 8 mg 群 47.6% (20/42 例)、参照群 75.0% (30/40 例) であり、参照群と比較して本剤群で低かった。本剤群で認められた主な有害事象は、上気道感染、尿路感染症等の感染症に関する有害事象、及び頭痛、口内乾燥、下痢、便秘等の胃腸障害に関する有害事象であった。感染症に関する有害事象について、主

な感染症は、小児でよく見られる上気道感染や NDO の小児患者が罹患しやすい尿路感染症であり、報告された感染症の多くは治験薬との関連はなしと判断された。胃腸障害に関する有害事象は、本剤の抗コリン作用に起因するものと考えられ、成人に本剤を投与した場合でも発現することを注意喚起している事象であった。いずれの群においても治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現は認められず、治験薬と関連ありと判断された有害事象について、高度の事象が本剤 4 mg 群の 1 例（頭痛）及び参照群の 2 例（口内乾燥 2 例）に認められたことを除き、いずれも軽度又は中等度であった。日本人集団における有害事象の発現割合は、本剤 4 mg 群 70.0%（7/10 例）、本剤 8 mg 群 50.0%（5/10 例）、参照群 50.0%（3/6 例）であった。主な有害事象は胃腸障害に関する有害事象であり、全体集団の結果と同様であった。また、A0221047 試験のコホート 1 の安全性評価延長期間における有害事象の発現状況は、全体集団及び日本人集団ともに実薬比較期間と同様であった。なお、A0221047 試験のコホート 2 においても、コホート 1 と同様、感染症に関する有害事象が最も多く発現したが、いずれの感染症も治験薬との関連はなしと判断された。治験薬と関連ありと判断された有害事象について、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、2 例以上に認められた事象は下痢及び浮動性めまいであった。その他の有害事象について、コホート 1 と比較して特記すべきものはなかった。

A0221109 試験に移行した 12 例において、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎、インフルエンザ及び無症候性細菌尿であり、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。また、治験薬と関連ありと判断された有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。したがって、A0221109 試験で発現した有害事象の種類や重症度は A0221047 試験と類似しており、本薬の長期投与に伴う新たな安全性の懸念は認められなかった。

2007 年 4 月 20 日～2021 年 4 月 19 日までに得られた国内外での本薬の市販後データ¹¹⁾のうち 172 例が小児に使用されたものであり、その多くは OAB 又は NDO での使用に関するものであった。本薬を小児に使用した 172 例の報告のうち 20 例で重篤な副作用が報告された。そのうち申請者が実施した臨床試験に組み入れられた被験者からの報告を除いた 4 例（完全房室ブロック、腔出血、頻脈・尿閉・低血圧・嘔吐・発疹・末梢性浮腫、片頭痛）については、情報不足により因果関係の評価ができない片頭痛の 1 例を除き、本薬との因果関係は否定された。

以上のとおり、臨床試験で発現した本薬との関連があると判断された有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、国内外での市販後データにおける小児への使用経験においても本薬と重篤な有害事象との因果関係を示す情報はなかったこと、並びに臨床試験及び市販後データのいずれからも、成人の OAB 患者に本薬を投与したときの既知の安全性プロファイルと比較して NDO の小児患者において新規又は予期しない副作用は認められなかったことを踏まえると、NDO の小児患者に対する本剤の臨床使用において懸念される安全性上の問題は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。A0221047 試験において、コホート 1 の本剤 4 mg 群と本剤 8 mg 群での有害事象の発現割合及び発現した有害事象の種類や重症度に大きな差異はなく、A0221047 試験の本薬投与時に発現割合の高かった有害事象は、主に感染症及び胃腸障害に関する有害事象であった。感染症に関する有害事象の発現状況は、ほとんどが治験薬との関連はなしと判断されており、小児又は NDO 患者が罹患しやすい感染症の発現状況を反映した結果であるとの申請者の説明は妥当と判断できる。胃腸

11) データベースには、医療機関からの自発報告、保健当局からの報告、公表文献に記載のある報告、申請者が実施したマーケティングプログラムでの報告、非介入試験や臨床試験における因果関係を問わない重篤な有害事象の症例報告が含まれる。

障害に関する有害事象は、本剤の抗コリン作用に起因するものであり、既承認効能・効果での使用において注意喚起している事象であることを踏まえると、既承認効能・効果での使用と同様に管理可能であり、本剤の臨床使用において大きな問題とはならないと判断する。また、A0221047 試験において本薬と関連ありと判断された有害事象は概ね軽度又は中等度で、重度と判断された事象（頭痛）1 例の転帰は回復であった。さらに、申請者が提示した国内外の市販後の安全性情報からも小児での本薬の使用に際して注意を要する副作用は認められておらず、A0221109 試験の結果からは、本薬を NDO の小児患者に長期投与することに伴う新たな安全性の懸念は示唆されていない。

以上より、本剤投与時に発現が懸念される有害事象は、既承認効能・効果での使用と同様の注意喚起を行う等することで臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能であり、認められた本剤の有効性（7.R.3 参照）を踏まえると、NDO の小児患者における本剤 4 mg 又は 8 mg 投与の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果を「小児の神経因性排尿筋過活動」としていることについて、本邦では、本剤と同様の薬理作用を有する抗コリン薬が神経因性膀胱に係る効能・効果で承認され、実臨床においてその薬理作用を踏まえて NDO の患者に投与されている状況であること、小児と成人での NDO の病態の異同、及び国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験）で示された本剤の有効性は NDO の根治等を示すものではないことを踏まえ、本剤の適切な効能・効果について検討するよう求めた。

申請者は、本剤の効能・効果（案）を「神経因性膀胱における排尿管理」に変更するとして、その妥当性について、以下のように説明した。神経因性膀胱は、排尿に関与する神経の障害によって膀胱の排尿及び蓄尿機能に異常が生じた状態であり（STEP SERIES 泌尿器科 第3版. 海馬書房; 2010: p196）、蓄尿期の機能障害により尿意切迫感や切迫性尿失禁等の症状を呈する排尿筋過活動と、排尿期の機能障害により排尿困難等の症状を呈する排尿筋低活動に大別される（脊髄外科 2013; 27: 4-12）。本薬は、排尿筋の不随意収縮を抑制することで排尿筋過活動に伴う症状を改善するものであり、排尿筋低活動の患者は本薬の投与対象とはならない。一方、本邦では既に、効能・効果に神経因性膀胱を表記して承認されている抗コリン薬が、実臨床においてはその薬理作用から症状の改善効果が期待できる NDO の患者に投与されている状況にあることを踏まえ、本剤の効能・効果は、「神経因性排尿筋過活動」ではなく、既承認薬で使用されている「神経因性膀胱」に係るものとするのが妥当と考える。また、小児と成人で NDO の病態に違いはないことから（Am J Phys Med Rehabil 2006; 85: 536-45）、本剤の効能・効果は小児に限定したものとはせず小児に係る用法・用量を新たに設定する。さらに、NDO の小児患者に対する本薬を含む抗コリン薬の投与目的及び治療目標は、膀胱容量を増加させることにより、膀胱コンプライアンス¹⁰⁾を改善させ、導尿間隔の延長や尿禁制の改善といった適切な排尿管理を可能とすることであること（二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. p56-63）、及び A0221047 試験において、本薬の投与により、主要評価項目とされた最大膀胱容量について臨床的に意義のある増加が示され（表 6）、副次的評価項目とされた膀胱コンプライアンス¹⁰⁾、排尿回数、尿失禁回数等においても改善が認められたこと（表 9）を踏まえると、NDO の小児患者への本剤の投与が示す臨床的意義は、膀胱容量を増加させることにより、膀胱コンプライアンス¹⁰⁾を改善させ、導尿間隔の延長や尿禁制の改善といった適切な排尿管理を可能とすることであると考える。

以上より、本剤の効能・効果は、本剤の投与目的及び治療目標、並びに臨床試験で示された有効性が明確になるよう、「神経因性膀胱における排尿管理」とすることが適切と考える。

機構は、申請者が示した添付文書（案）の効能・効果に関連する注意において、本剤の投与が可能な年齢を6歳以上と設定していることに関して、本剤の投与対象として年齢の下限を設定する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。構築した PPK モデル（6.2.2 参照）において 5-HMT の CL/F に対しては体重、CYP2D6 の遺伝子多型及び性別が、V/F に対しては性別がそれぞれの共変量として選択されたが、年齢は 5-HMT の CL/F 及び V/F の共変量として選択されなかった。また、選択された共変量のうち、体重及び CYP2D6 の代謝活性は年齢と相関すると考えるが、CYP2D6 の代謝活性は生後1年で成人と同程度に達すること（Clin Pharmacokinet 2006; 45: 931-56）等を踏まえると、体重 25 kg 超の集団において、年齢が CYP2D6 の代謝活性に影響を及ぼす可能性はないと考える。したがって、本剤の投与対象を体重 25 kg 超の患者とする場合、6歳以上の患者と比較して6歳未満の患者で 5-HMT の曝露量が著しく高くなる可能性は低いと考える。有効性について、A0221047 試験のコホート 1 に組み入れられた NDO の小児患者における投与 12 週目における最大膀胱容量のベースラインからの変化量と年齢との関係を検討したところ、それらに一定の傾向は認められなかったことから、体重 25 kg 超の 6歳未満の患者で 6歳以上の患者と比較して本剤の有効性が著しく低下する可能性は示唆されていないと考える。安全性について、2007年4月20日～2021年4月19日までに得られた国内外での本薬の市販後データにおいて、年齢が確認可能であった症例のうち6歳未満の症例は11例（3歳が2例、4歳が4例、5歳が5例）であったが、これらの症例で安全性上の問題は報告されていない。

また、本邦における乳幼児身体発育調査（平成 22 年 乳幼児身体発育調査報告書. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局；平成 23 年 10 月 . <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11901000-Koyoukintoujidoukateikyoku-Soumuka/zenntai.pdf>（最終確認日：2022年7月5日））において、6歳の男女ともに体重の 97 パーセンタイル値が約 25 kg であることを踏まえると、体重 25 kg 超の小児の大部分は 6歳以上であると推定され、本剤の用法・用量を体重 25 kg 超の小児に関するものとして設定することで、本剤の投与対象として年齢の下限を設定する意義は大きくないとは考える。一方で、A0221047 試験を含む本剤の臨床試験は 6歳以上の患者を対象としており、本剤を 6歳未満の患者に投与した際の有効性及び安全性を評価した臨床試験成績は得られていないことから、本剤を投与可能な年齢を 6歳以上と設定することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。A0221047 試験において、本薬の投与により、主要評価項目とされた最大膀胱容量に臨床的に意義のある増加が示され、副次的評価項目とされた膀胱コンプライアンス¹⁰⁾、排尿回数、尿失禁回数等においても改善する傾向が認められたことを踏まえると、申請者が説明したように、本薬は、NDO の小児患者において膀胱容量を増加させることにより、膀胱コンプライアンス¹⁰⁾ を改善し、導尿間隔の延長や尿禁制の改善といった適切な排尿管理を可能とする有効性を有すると判断できる（7.R.1 参照）。また、その認められたベネフィットを踏まえれば、NDO の小児患者における本薬の安全性は許容可能である（7.R.2 参照）。

以上の本薬の NDO の小児患者における排尿管理に関する有効性及び安全性を踏まえ、本剤の効能・効果について、以下のように考える。本邦で承認されている医薬品の効能・効果で「神経因性排尿筋過活動」と表記されたものはない。神経因性の下部尿路機能障害に係る承認を有する抗コリン薬は、いずれも NDO という用語が確立する以前に本邦で承認されており、その効能・効果の表記は、排尿筋の過活動と低活動のいずれの状態も含む「神経因性膀胱」とされているが、実臨床においてはその薬理作用から症状の改善効果が期待できる NDO に適用されている。本剤と適用対象が同一である既承認の抗コ

リン薬と効能・効果の表記を異なるものにした場合、各薬剤の承認範囲が異なるものと捉えられる可能性を考慮すると、本剤の効能・効果を、既承認の抗コリン薬で使用されている「神経因性膀胱」に係るものとするの方が妥当と判断する。また、小児と成人で NDO の病態に違いはないことを踏まえて効能・効果を小児に限定しないことも妥当である。加えて、A0221047 試験で認められた本薬の有効性を明確にする観点から、申請者が提示した変更後の効能・効果（案）である「神経因性膀胱における排尿管理」を効能・効果とすることは妥当と判断する。

本薬を投与可能な年齢の下限については、以下のように考える。申請者による検討の結果から、本剤の投与対象を体重 25 kg 超の患者とする場合、年齢による本薬の PK への影響は小さいと判断できること、並びに 6 歳未満の患者への本薬の投与に関する有効性及び安全性の懸念は示唆されていないことに加えて、本剤の用法・用量を体重 25 kg 超の小児を対象に設定すること（7.R.6 参照）を踏まえると、臨床試験の組入れ対象の年齢は適切に情報提供する必要があるものの、本剤を投与可能な年齢の下限を 6 歳に制限する必要はないと判断する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。PPK モデルに基づくシミュレーションの結果から、体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児に本薬 8 mg を 1 日 1 回投与した場合、ほとんどの被験者では本薬の活性代謝物である 5-HMT の曝露量が、成人の OAB 患者での承認用法・用量で本薬を投与したときの曝露量の範囲内となるが、一部の体重が低い患者ではその範囲を上回る可能性があることが推定された（6.R.2 参照）。国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験）のコホート 1 のデータを用いて、体重 25 kg 超 35 kg 以下の患者集団と体重 35 kg 超の患者集団で有害事象の状況を比較したところ、本剤の用量によらず集団間で有害事象の発現割合に顕著な差異は認められなかったが（表 10）、NDO の小児患者における曝露量が可能な限り成人での曝露量の範囲に収まることを重視し、PPK モデルに基づくシミュレーションの結果（6.R.2 参照）を踏まえ、申請用法・用量として体重 35 kg を境に異なる用法・用量を設定することが妥当と考えた。

表 10 A0221047 試験のコホート 1 のいずれかの群で 2 例以上発現した有害事象の体重区分別の発現割合（実薬比較期間における安全性解析対象集団）

| | 体重 25 kg 超 35 kg 以下の患者集団 | | | 体重 35 kg 超の患者集団 | | |
|------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------------|---------------|
| | 本剤 4 mg 群 (17 例) | 本剤 8 mg 群 (14 例) | 参照群 (15 例) | 本剤 4 mg 群 (25 例) | 本剤 8 mg 群 (28 例) | 参照群 (25 例) |
| 口内乾燥 | 0 (0) | 0 (0) | 26.7 (4) | 12.0 (3) | 14.3 (4) | 28.0 (7) |
| 便秘 | 11.8 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 4.0 (1) | 10.7 (3) | 20.0 (5) |
| 下痢 | 11.8 (2) | 7.1 (1) | 6.7 (1) | 12.0 (3) | 7.1 (2) | 0 (0) |
| 頭痛 | 5.9 (1) | 7.1 (1) | 13.3 (2) | 4.0 (1) | 7.1 (2) | 12.0 (3) |
| 上咽頭炎 | 11.8 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 12.0 (3) | 3.6 (1) | 8.0 (2) |
| インフルエンザ | 5.9 (1) | 0 (0) | 6.7 (1) | 12.0 (3) | 3.6 (1) | 0 (0) |
| 上腹部痛 | 5.9 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3.6 (1) | 8.0 (2) |
| 悪心 | 0 (0) | 7.1 (1) | 0 (0) | 8.0 (2) | 0 (0) | 8.0 (2) |
| ウイルス性上気道感染 | 11.8 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 8.0 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 尿路感染 | 17.6 (3) | 7.1 (1) | 6.7 (1) | 4.0 (1) | 0 (0) | 12.0 (3) |
| 尿失禁 | 5.9 (1) | 0 (0) | 13.3 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 8.0 (2) |
| 嘔吐 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 8.0 (2) |
| 腎盂腎炎 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 8.0 (2) |
| 失禁 | 0 (0) | 14.3 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 咳嗽 | 0 (0) | 14.3 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

% (例数)

以上の内容に加え、A0221047 試験の主要評価項目の結果に関して、本剤 4 mg 群よりも本剤 8 mg 群でより大きな改善が認められたことを踏まえ、体重 25 kg 超 35 kg 以下の患者については、推定した曝露量を重視して基本的には本薬 4 mg の 1 日 1 回反復経口投与とするが、患者の症状に応じて 8 mg への増量が可能な用法・用量を設定すること、及び体重 35 kg 超の患者については、A0221047 試験のコホート 1 の本剤 8 mg 群で設定された用法・用量と同一の用法・用量を設定することが妥当と考え、申請用法・用量を以下のとおり設定した。

[申請時の用法・用量]

体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児

通常、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。

体重 35 kg 超の小児

通常、開始用量として、フェソテロジンフマル酸塩 4 mg を 1 日 1 回経口投与し、1 週間後に 1 日 1 回 8 mg に増量する。

機構は、A0221047 試験のコホート 1 の本剤 8 mg 群における定常状態での 5-HMT の曝露量の範囲は、成人の OAB 患者の曝露量の範囲と同様であったこと (6.R.2 参照)、体重 25 kg 超の NDO の小児患者を本剤 4 mg 群と本剤 8 mg 群に無作為に割付けた A0221047 試験のコホート 1 において、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群のいずれにおいても臨床的に意義のある有効性が示されたこと (7.R.3.2 参照)、A0221047 試験のコホート 1 では、いずれの本剤群でも特段の安全性の懸念は認められておらず (7.R.4 参照)、体重 25 kg 超 35 kg 以下の患者と体重 35 kg 超の患者で本剤の用量によらず安全性プロファイルは同様であったこと (表 10) を踏まえ、本剤の用法・用量を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。体重 25 kg 超の小児患者を対象とした A0221047 試験のコホート 1

において本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群で示された有効性はいずれも臨床的に意義のあるものと考えますが、本剤 4 mg 群と比較して本剤 8 mg 群でより有効性が高いと判断したこと、並びに本剤 8 mg 群の安全性は臨床的に許容可能なものと判断したことから、本剤の用法・用量については、患者の状態に応じて、本剤 4 mg 又は 8 mg の 1 日 1 回投与のいずれかを選択可能とすることが妥当であるが、本剤の投与開始から 1 週間は、A0221047 試験のコホート 1 の本剤 8 mg 群の用法・用量と同一の本剤 4 mg を 1 日 1 回投与する必要があると考え、以下のとおり設定することが妥当と考えた。ただし、PPK モデルに基づくシミュレーションの結果から、体重が低い小児患者に本剤 8 mg を投与したとき、一部の患者で成人の OAB 患者に本剤 8 mg を投与したときの曝露量の範囲を上回る可能性があることが推定されたことを踏まえ、体重が低い小児患者では 8 mg への増量は慎重に行うよう注意喚起する。

[変更後の用法・用量案]

通常、体重 25 kg 超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩 4 mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した PPK モデルに基づくシミュレーションの結果、体重 25 kg 超の NDO の小児患者のうち、体重が低い患者に本剤 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の曝露量 ($C_{max,ss}$ 及び $AUC_{tau,ss}$) の範囲は、成人の OAB 患者に本剤 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の曝露量の範囲を上回る可能性が推定されている。しかしながら、A0221047 試験のコホート 1 において、本薬投与例の 5-HMT の曝露量の範囲は成人の OAB 患者に本剤 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの範囲と同様であることが示されており、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群でともに忍容できない副作用の発現はないことを含め、安全性に大きな問題は認められておらず、表 10 のとおり、体重による有害事象の発現傾向の違いも認められていない。以上の NDO の小児患者を対象とした本薬の臨床試験成績に加えて、成人の OAB 患者に本剤 12 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性について、本剤 4 mg 又は 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与と比較して、主に有害事象として口内乾燥が発現したことによる投与中止率の増加は認められたものの、著しく安全性に問題がある傾向は観察されなかったと申請者が説明していること（「平成 24 年 10 月 9 日付け審査報告書 トビエース錠 4 mg 他」）等を踏まえると、成人の OAB 患者での承認用法・用量における 5-HMT の曝露量の上限を上回ることで、直ちに NDO の小児患者での安全性の懸念につながる事が明らかな状況とはいえず、推定された曝露量を考慮しても、安全性の観点から体重 25 kg 超の小児患者への本剤 8 mg の投与に大きな問題があることは示唆されていないと判断する。

以上の PK 及び安全性の観点からの検討に加えて、A0221047 試験の結果、NDO の小児患者における排尿管理について、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群のいずれにおいても臨床的に意義のある有効性が示され、本剤 4 mg 群と比較して本剤 8 mg 群でより高い有効性が示唆されていることを踏まえると、申請用法・用量のように体重 35 kg を境に異なる用法・用量を設定し、A0221047 試験において体重 25 kg 超の患者で有効性及び安全性が確認された用法・用量での本剤の投与を、体重 25 kg 超のうち特定の体重の集団で制限することに妥当性はないと判断する。したがって、本剤の用法・用量は、体重 25 kg 超の小児に対して、患者の状態に応じて、本剤 4 mg 及び 8 mg のいずれかを選択できる用法・用量とすることが妥当であり、また A0221047 試験のコホート 1 の本剤 8 mg 群では本剤の投与開始から 1 週間は本剤 4 mg を投与する規定であったことを踏まえると、本剤の用法・用量において、本剤投与開始 1 週間の本剤の 1 日投与量は 4 mg とすることが適切であることから、申請者の提示した変更後の用法・用量（案）

は妥当と判断する。

なお、A0221047 試験のコホート 1 において、本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群で安全性に大きな問題は認められておらず、体重により有害事象の発現傾向に違いが認められていないことを踏まえると、提示された資料からは、体重が低い患者において本剤の 1 日投与量を 8 mg に増量することに対して特段の注意喚起は不要と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。既承認効能・効果である OAB の治療に本剤を使用した際の安全性情報を踏まえ、尿閉及び血管浮腫を重要な特定されたリスクと設定したが、尿閉については、NDO の小児患者に対する治療では通常 CIC が実施されており、CIC を実施している NDO の小児患者に本剤を使用する場合、尿閉の発現は安全性上の懸念とはならないこと、並びに臨床試験における尿閉及び血管浮腫の発現割合は低いことを踏まえると、尿閉及び血管浮腫については、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集することが妥当と考える。また、他の抗コリン薬では認知機能への影響が懸念されており、認知機能障害を重要な潜在的リスクと設定したものの、成人の OAB 患者において本剤と認知機能障害との関連を示す情報はないこと、及び NDO の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験）のコホート 1 で本剤 8 mg 群の 1 例に治験薬と関連ありと判断された認知障害が認められたものの、A0221047 試験及び国内第Ⅲ相試験（A0221109 試験）において Childhood Behavior Checklist 及び Grooved Pegboard Test を用いて評価した結果、本剤投与例で行動の変化及び認知機能の低下に対する影響は認められなかったことを踏まえると、本剤を NDO の小児患者に使用する際に、認知機能障害について追加の医薬品安全性監視活動により検討すべき懸念事項はないと考える。さらに、本邦において NDO の小児患者に本剤が使用されている実態があり、市販後データから NDO の小児における本剤の使用について特段の安全性の懸念は報告されていない（7.R.4 参照）。以上より、設定した安全性検討事項について追加の医薬品安全性監視活動を行わず、通常の医薬品安全性監視活動により評価することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤の申請効能・効果である NDO は、既承認効能・効果である OAB と排尿筋過活動となる原因は異なるものの、排尿筋過活動が一因となり蓄尿症状を呈する病態は共通しており、本剤は、OAB と NDO のいずれも排尿筋での抗コリン作用を期待して投与される。NDO の小児患者を対象とした本薬の臨床試験における有害事象の発現状況や本薬の小児への使用に関する市販後の有害事象の報告状況は、成人の OAB 患者に本薬を投与したときの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた（7.R.4 参照）。また、体重 25 kg 超の NDO の小児患者のうち、体重が低い患者に本剤 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の曝露量の範囲は、成人の OAB 患者に本剤 8 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の曝露量の範囲を上回る可能性が推定されているが、推定された曝露量を考慮しても、安全性の観点から体重 25 kg 超の小児患者への本剤 8 mg の投与に大きな問題があることは示唆されていない（7.R.6 参照）。以上の点、及び設定した各安全性検討事項に関する申請者の説明を踏まえると、NDO の治療に対する小児の用法・用量を追加するにあたり、まずは通常の医薬品安全性監視活動により情報を集積し、得られた情報を基に必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施の可否を検討することが妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の神経因性膀胱の小児患者における排尿管理に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請は、神経因性膀胱の小児患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年8月5日

申請品目

[販売名] トビエース錠 4 mg、同錠 8 mg
[一般名] フェソテロジンフマル酸塩
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年11月26日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

専門委員より、本剤が NDO の小児患者において適切な排尿管理を可能とするという意義のある有効性が示されているとの意見に加えて、NDO の小児患者における治療では、特に就学児においては QOL の改善の観点から蓄尿症状（頻尿、尿意切迫感、尿失禁等）の改善は重要であるとの意見、蓄尿症状の改善も重要であるが、長期的には膀胱コンプライアンスの改善による腎障害や症候性尿路感染症（腎盂腎炎）のリスクの軽減が目標となり、A0221047 試験で認められた本剤投与による最大膀胱容量の増加の程度を踏まえると、本剤は、腎障害や症候性尿路感染症（腎盂腎炎）のリスク軽減に寄与する可能性もあるとの意見が示され、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け及び有効性に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 安全性について

1.2.1 血圧上昇について

国際共同第Ⅲ相試験（A0221047 試験）のコホート2で用いた製剤（SR4 製剤）¹²⁾を体重25 kg以下のNDOの小児患者に用いた際の血圧上昇の懸念が米国食品医薬品局（FDA）から指摘されたとの情報が令和4年7月5日に申請者より示されたことから、機構は、体重25 kg超のNDOの小児患者に本剤の投与したときに血圧上昇が問題となることのないのか、改めて説明するよう求めた。

12) 徐放性顆粒を充填したカプセル剤であり、本剤とのBEが示されていない（審査報告(1)、6.1参照）。

申請者は、体重 25 kg 超の NDO の小児患者に本剤を投与したときの血圧上昇について、以下のように説明した。A0221047 試験のコホート 1 の実薬比較期間（12 週間）における血圧上昇例¹³⁾ の割合は、本剤 4 mg 群 12.5%（5/40 例）、本剤 8 mg 群 9.8%（4/41 例）、参照群 15%（6/40 例）であり、コホート 2 の有効性評価期間（12 週間）における血圧上昇例¹³⁾ の割合は、SR4 製剤 2 mg 群 16.7%（4/24 例）、SR4 製剤 4 mg 群 24.1%（7/29 例）であった。A0221047 試験のコホート 1 及び 2 において血圧上昇例¹³⁾ は認められたものの、これらの症例での血圧の変化は測定時点を通じて一貫又は持続したのではなく、血圧上昇例¹³⁾ の中には本薬投与前のスクリーニング時点とベースライン時点の間で血圧の変動が認められた症例もいたことを踏まえると、これらの結果は血圧測定のばらつきを反映した結果であると考えられる。また、A0221047 試験において有害事象として高血圧又は血圧上昇は報告されていない。加えて、2007 年 4 月 20 日～2021 年 4 月 19 日までに得られた国内外での本薬の市販後データのうち小児への使用に関する報告は 172 例であるが、高血圧及び血圧上昇、又はそれらに関連する副作用は報告されておらず、小児を対象とした本剤の臨床試験に関する公表文献（Urol Int 2019; 103: 202-10、Can Urol Assoc J 2020; 14: 192-8）においても本剤投与による血圧上昇は報告されていない。

以上より、体重 25 kg 超の NDO の小児患者に本剤を使用するにあたり、既承認効能・効果とは異なる血圧上昇の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。A0221047 試験のコホート 1 及び 2 における血圧上昇例¹³⁾ のうち、本薬投与後に拡張期血圧又は収縮期血圧が 2 時点以上の測定時点でベースラインから 20 mmHg 以上上昇した 9 例について、その大半は本薬の投与期間を通じてベースラインからの各測定時点の血圧が 20 mmHg 以上とはなっていないこと、及び残りの症例は本薬の投与期間を通じてベースラインからの各測定時点の血圧が 20 mmHg 以上であったものの、本薬投与前のスクリーニング時からの変化量はベースライン時からの変化量ほど大きい値ではなかったことを踏まえると、これらの結果は血圧測定のばらつきを反映した結果であるとの申請者の説明には一定の妥当性はある。また、A0221047 試験において有害事象として高血圧又は血圧上昇は報告されておらず、製造販売後の安全性データや小児を対象とした本薬の臨床試験に関する公表論文からも小児に本薬を投与した際の高血圧や血圧上昇の懸念は示されていない。以上を踏まえると、高血圧は既承認効能・効果での本剤の使用に際して注意喚起されているものの、体重 25 kg 超の NDO の小児患者での本剤の使用に際して既承認効能・効果と異なる血圧上昇の懸念は示されておらず、現時点では添付文書において血圧上昇に関する追加の注意喚起を行う必要はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2.2 その他の事象について

専門委員より、本薬の市販後データにおいて、本薬を使用した小児で尿閉が報告されていることを踏まえれば、自排尿での排尿管理を行っている患者では本薬による尿閉の発現に特段の注意が必要であるとの意見、及び二分脊椎症の小児の多くが排便障害を有することや小児のために副作用を認知しにくい可能性を考慮して、抗コリン作用を有している本剤の投与による便秘等の発現について注意喚起すべきではないかとの意見が示され、機構は、以下のように説明した。本薬の市販後データとして報告されている尿閉については、その発現時期から、併用されたイミプラミン塩酸塩の投与に起因するものとされ、

13) 拡張期血圧又は収縮期血圧がベースラインから 20 mmHg 以上上昇した症例

本薬との因果関係は否定されている。本薬の作用機序や既承認効能・効果での安全性情報を踏まえると、NDOの小児患者においても本剤投与により尿閉が発現する可能性があり、自排尿での排尿管理を行っている患者では尿閉の発現に注意が必要と考えるが、既承認効能・効果での使用と同様の注意喚起を行うことで臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と判断できることから、現時点での追加の対応は不要と考える。また、NDOの小児患者での本剤の使用にあたって、便秘は注意すべき副作用であるが、本剤の添付文書では、既に副作用として便秘が注意喚起されており、NDOの小児患者を対象とした臨床試験における当該副作用の発現状況を踏まえると、便秘等について現時点での追加の対応は不要と考える。

以上の「1.2.1 血圧上昇について」の項及び「1.2.2 その他の事象について」の項を含め、本剤の安全性に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門委員より、本剤の効能・効果を「神経因性膀胱における排尿管理」とすることで、臨床試験において本剤の有効性及び安全性が示された投与対象が適切に選択されるものと考えられるとの意見が示され、審査報告(1)に記載した本剤の効能・効果に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表11に示す安全性検討事項等を設定すること、並びに表12に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、それらの検討事項について、既承認効能・効果で製造販売後に得られたデータ等を考慮すると、まずは、追加の医薬品安全性監視活動を実施することなく、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集することが適切と判断した。

表11 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|--|--|--|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> 尿閉 血管浮腫 | <ul style="list-style-type: none"> 認知機能障害 | <ul style="list-style-type: none"> 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 該当なし | | |

表12 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(神経因性膀胱における排尿管理) | <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供(神経因性膀胱における排尿管理) |

2. 審査報告(1)の訂正事項

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

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|---|---------|-----------------------------------|--|
| 7 | 表 3 | 小児（体重区分別） | 小児（体重区分別） ^ε |
| 7 | 表 3 | c | d |
| 7 | 表 3 の注釈 | b：中央値（最小値，最大値） c：中央値 [95%予測区間] | b：中央値（最小値，最大値） c：PPK モデル（6.2.2 参照）に基づくシミュレーションにより算出した。 d：中央値 [95%予測区間] |
| 7 | 表 4 | 小児（体重別） | 小児（体重別） ^ε |
| 7 | 表 4 | c | d |
| 7 | 表 4 の注釈 | b：中央値（最小値，最大値） c：中央値 [95%予測区間] | b：中央値（最小値，最大値） c：PPK モデル（6.2.2 参照）に基づくシミュレーションにより算出した。 d：中央値 [95%予測区間] |

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

- 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
- 神経因性膀胱における排尿管理

(下線部追加)

[用法・用量]

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

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

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重25kg超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩4mgを開始用量として1日1回経口投与する。投与開始から1週間後以降に、患者の状態に応じて1日1回8mgまで増量できる。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|--------------------------|---|--|
| 5-HMT | 5-hydroxymethyl tolterodine | 5-ヒドロキシメチルトルテロジン |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{last} | Area under the concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration | 0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{tau,ss} | Area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state | 定常状態における投与間隔での濃度－時間曲線下面積 |
| BE | Bioequivalence | 生物学的同等性 |
| C _{avg,ss} | Average plasma concentration at steady state | 定常状態における平均血漿中濃度 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CIC | Clean intermittent catheterization | 清潔間欠自己導尿 |
| CL/F | Apparent total body clearance | みかけの全身クリアランス |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| C _{max,ss} | Maximum plasma concentration at steady state | 定常状態における最高血漿中濃度 |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| EM | Extensive metabolizer | 代謝酵素高活性型 |
| F | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| FAS | Full analysis set | 最大解析対象集団 |
| IDC | involuntary detrusor contractions | 排尿筋不随意収縮 |
| k _a | Absorption rate constant | 吸収速度定数 |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 |
| LOCF | Last observation carried forward | － |
| NDO | Neurogenic detrusor overactivity | 神経因性排尿筋過活動 |
| OAB | Overactive bladder | 過活動膀胱 |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PM | Poor metabolizer | 代謝酵素低活性型 |
| PPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| SR | Sustained-release | 徐放性 |
| V/F | Apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |
| オキシブチニン | － | オキシブチニン塩酸塩 |
| ソリフェナシン | － | ソリフェナシンコハク酸塩 |
| 二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン | － | 二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン 2017 年版. リッチヒルメディカル株式会社; 2017 |
| 機構 | － | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | － | トビエース錠 |
| 本薬 | － | フェソテロジンフマル酸塩 |