TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略語・用語の定義一覧 3
1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 4
3. 薬物動態試験 4
3.1. 分析法 4
3.2. 吸収 5
3.3. 分布 5
3.4. 代謝 5
3.5. 排泄 5
3.6. 薬物動態学的薬物相互作用 5
3.7. トキシコキネティクス 5
4. 毒性試験 5
4.1. 単回投与毒性 5
4.2. 反復投与毒性 5
4.3. 遺伝毒性試験 5
4.4. がん原性 5
4.5. 生殖発生毒性 5
4.6. 幼若動物を用いた試験 6
4.7. 局所刺激性試験 6
4.8. その他の毒性試験 6
4.8.1. 不純物 6
4.8.1.1. 原薬中の不純物 6
4.8.1.2. 製剤中の不純物 7
5. 総括及び結論 8
6. 参考文献 10

LIST OF TABLES

Table 1. 原薬（8mg 錠剤）中の不純物における小児 NDO 患者（25 kg 超）の安全域の算出 7

Table 2. 製剤（8 mg 錠剤）中の不純物における小児 NDO 患者（25 kg 超）の安全域の算出.....7

LIST OF FIGURES

Figure 1. フェソテロジンの化学構造式.....4

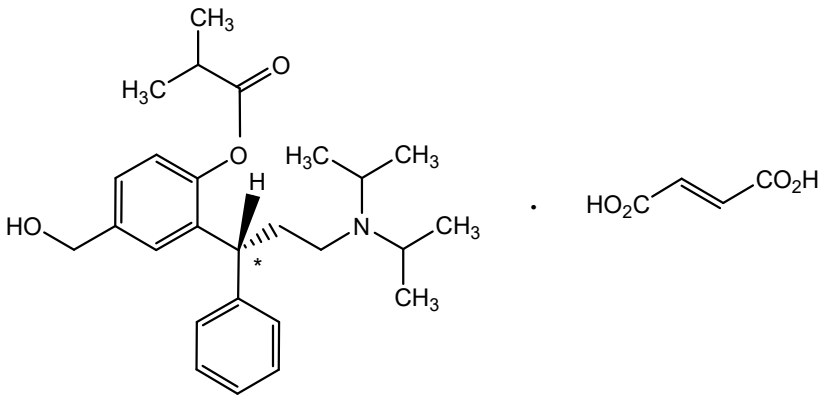
略語・用語の定義一覧

略語・用語	省略していない表現または用語の定義
5-HMT	5-hydroxymethyl tolterodine：5-ヒドロキシメチルトルテロジン
NDO	Neurogenic detrusor overactivity：神経因性排尿筋過活動
OAB	Overactive bladder：過活動膀胱

1. 非臨床試験計画概略

フェソテロジンフマル酸塩（以下フェソテロジンと記載，開発番号：SPM 8272，化学名：isobutyric acid 2-((R)-3-diisopropylammonium-1-phenylpropyl)-4-(hydroxymethyl)phenyl ester hydrogen fumarate，分子量：527.65，遊離塩基分子量：411.58，Figure 1）は，切迫性尿失禁，尿意切迫感，頻尿の症状を有する成人の過活動膀胱（OAB）の治療に対して承認されたムスカリン受容体拮抗薬である。フェソテロジンは 2007 年 4 月に EU で初めて薬事承認を受け，米国では 2008 年 10 月に承認された。本邦では，2012 年 12 月 25 日に成人の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の効能・効果で承認を受け，2013 年 3 月より販売されている。現在，販売されているフェソテロジンの製剤規格は，1 錠中にフェソテロジンフマル酸塩 4 mg および 8 mg を含有する徐放錠である 。

Figure 1.　フェソテロジンの化学構造式



*：不斉炭素

フェソテロジンは競合的ムスカリン受容体拮抗薬であり，非特異的エステラーゼによって速やかに活性代謝物である 5-ヒドロキシメチルトルテロジン（5-HMT）に加水分解され，抗ムスカリン作用を示す。ムスカリン受容体は膀胱平滑筋（排尿筋）の収縮と唾液分泌の刺激に関与している。フェソテロジンの尿意切迫感，頻尿および切迫性尿失禁の症状を伴う OAB の治療における作用機序は，膀胱内のムスカリン受容体の阻害によるものと考えられている 。

フェソテロジンの薬理，薬物動態および毒性の非臨床的特性は初回申請時に広範に検討されている（M1.13.1-3）。

本申請は，体重 25 kg 超の小児の神経因性排尿筋過活動（NDO）を申請効能・効果とした承認事項一部変更承認申請である。

2. 薬理試験

本申請における提出データなし。

3. 薬物動態試験

3.1. 分析法

本申請における提出データなし。

3.2. 吸収

本申請における提出データなし。

3.3. 分布

本申請における提出データなし。

3.4. 代謝

本申請における提出データなし。

3.5. 排泄

本申請における提出データなし。

3.6. 薬物動態学的薬物相互作用

本申請における提出データなし。

3.7. トキシコキネティクス

本申請における提出データなし。

体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児にフェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与したときの曝露は，成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露の範囲内におおむね維持された。同様に，体重 35 kg 超の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露についても，成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露の範囲内におおむね維持された（M2.7.2.3.2.3）。したがって，初回申請時に算出した非臨床試験に基づく安全域は，小児 NDO 患者にも適用可能と考えられる。

4. 毒性試験

4.1. 単回投与毒性

本申請における提出データなし。

4.2. 反復投与毒性

本申請における提出データなし。

4.3. 遺伝毒性試験

本申請における提出データなし。

4.4. がん原性

本申請における提出データなし。

4.5. 生殖発生毒性

本申請における提出データなし。

4.6. 幼若動物を用いた試験

幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。成人 OAB 患者を対象とした初回申請時に包括的な非臨床試験が実施されており，その試験結果から，非臨床試験でみられた作用は主としてフェソテロジンおよびその活性代謝物である 5-HMT の抗ムスカリン作用によるものであることが示されている（M1.13.1-3）。抗ムスカリン薬に対して，6 歳以上 18 歳未満の小児患者が成人よりも高い感受性を有することを示唆するエビデンスは得られておらず，また，小児 NDO 患者を対象としてフェソテロジンを投与した臨床試験では，成人で未特定の新たな安全性に関する徴候はみられなかった（M2.7.4.8）。

4.7. 局所刺激性試験

本申請における提出データなし。

4.8. その他の毒性試験

4.8.1. 不純物

安全性の確認が必要とされる閾値を超える不純物について，それらの不純物を含むロットを使用した毒性試験結果から該当する不純物の安全性を確認した。

ICH Q3A（R2）ガイドラインに基づき，一日最大投与量が 2 g/日以下の原薬での不純物に関して，安全性の確認が必要とされる閾値は 0.15%または 1 日摂取量 1.0 mg（どちらか低い方）である。また，ICH Q3B（R2）ガイドラインに基づき，一日最大投与量が 10 mg 未満の製剤中の不純物に関する安全性確認の必要な閾値は 1.0%または 1 日最大摂取量 50 µg（いずれか低い方）である。原薬および製剤の不純物について，安全性確認の必要な閾値を上回る規格値の不純物について，以下に，体重 25 kg 超の小児における安全性を考察した。

安全性の確認が必要とされる閾値を超えた各不純物について，規格値に基づく不純物の 1 日最大摂取量（µg）を，8 mg を投与する小児の体重下限値で除し，µg/kg あたりの不純物量を反復投与毒性試験またはがん原性試験の無毒性量または最大耐量と比較し，曝露量比（安全域）を算出した。算出にあたり小児体重の下限値を用いることにより，最も保守的に安全域の評価を実施した。

なお，5-HMT に関しては，フェソテロジンの活性代謝物として *in vivo* で生成されることにより一連の毒性試験において十分に曝露されているものと考えられる。

4.8.1.1. 原薬中の不純物

安全性確認の必要な閾値を上回る規格値の不純物について，反復投与毒性試験およびがん原性試験で用いたロットにより安全域を算出した（Table 1）。

Table 1.　原薬（8mg 錠剤）中の不純物における小児 NDO 患者（25 kg 超）の安全域の算出

不純物	規格値 (%)	一日最大摂取量 (µg/day)	体重当たりの一日最大摂取量 (µg/kg/day)	毒性試験ロット中の含有濃度 (%)	毒性試験で確認された摂取量 (µg/kg/day)	曝露量比
SPM 16161	0.15	12	0.48	安全性確認が必要な閾値以下		
SPM 16109	0.15	12	0.48	安全性確認が必要な閾値以下		
SPM 7799	**0.20**	16	0.64	0.11	33	51.6
SPM 8393	**0.25**	20	0.80	0.07	17.5	21.9
SPM 7827	**0.30**	24	0.96	0.14	35	36.5
SPM 7675	**0.50**	40	1.60	0.7	175	109.4
SPM 7847	0.15	12	0.48	安全性確認が必要な閾値以下		
その他の不純物	0.10	8	0.32	安全性確認が必要な閾値以下		

体重当たりの一日最大摂取量（µg/kg/day）は，8mg 錠剤を投与する小児の体重下限値である 25 kg を用いて算出した。
SPM7799 の安全性の確認にはマウス 2 年間がん原性試験(LPT 13399/00)の最大耐量（30mg/kg）を用いた。
SPM 8393, SPM 7827, SPM 7675 および SPM 7847 の安全性確認には，マウス 6 ヵ月間経口投与毒性試験(LPT 13348/00)の無毒性量（25 mg/kg）を用いた。
太字は，ICH Q3A（R2）ガイドラインにおいて，一日当たりの原薬の最大投与量が 2g 以下の場合の安全性確認が必要な閾値を超えるものを示す。

4.8.1.2. 製剤中の不純物

SPM 7799，SPM 8393，SPM 7827，SPM 7847，SPM 7675 およびフェソテロジン S エナンチオマーのうち，安全性確認が必要な閾値を超えるものについてその安全域を算出した。

Table 2.　製剤（8 mg 錠剤）中の不純物における小児 NDO 患者（25 kg 超）の安全域の算出

不純物	規格値 (%)	一日最大摂取量 (µg/day)	体重当たりの一日最大摂取量 (µg/kg/day)	毒性試験ロット中の含有濃度 (%)	毒性試験で確認された摂取量 (µg/kg/day)	曝露量比
SPM 7675	1.2	**96**	3.84	0.7	175	45.6
SPM 7827	0.62	49.6	1.98	安全性確認が必要な閾値以下		
SPM 8393	0.62	49.6	1.98	安全性確認が必要な閾値以下		
SPM 7859	0.62	49.6	1.98	安全性確認が必要な閾値以下		
SPM 7797	0.62	49.6	1.98	安全性確認が必要な閾値以下		
SPM 7846	0.62	49.6	1.98	安全性確認が必要な閾値以下		
その他の不純物	0.25	20	0.8	安全性確認が必要な閾値以下		

体重当たりの一日最大摂取量（µg/kg/day）は，8mg 錠剤を投与する小児の体重下限値である 25 kg を用いて算出した。
SPM 7675 の安全性確認には，マウス 6 ヵ月間経口投与毒性試験(LPT 13348/00)の無毒性量（25 mg/kg）を用いた。
太字は，ICH ガイドラインにおいて，安全性確認が必要な閾値を超えるものを示す。
ICH Q3B（R2）ガイドラインに基づき，一日最大投与量が 10 mg 未満の製剤中の不純物に関する安全性確認の必要な閾値は 1.0%または 1 日最大摂取量 50 µg（いずれか低い方）である。

5. 総括及び結論

フェソテロジンの薬理，薬物動態および毒性の非臨床的特性は初回申請時に広範に検討されている（M1.13.1-3）。

フェソテロジンは，マウス，ラット，ウサギおよびヒトでは，経口投与後，速やかに主要活性代謝物である 5-HMT に加水分解され，血漿中に検出されない。したがって，初回申請時の効力を裏付ける試験において，*in vitro* 薬理試験は主として 5-HMT を用いて実施し，*in vivo* 試験は，経口投与ではフェソテロジンを用い，静脈内投与では主として 5-HMT を用いた。その結果を以下に要約する。

5-HMT は *in vitro* および *in vivo* で強力な抗ムスカリン作用を示した。*in vitro* リガンド結合試験では，5-HMT およびフェソテロジンはヒトのムスカリン受容体に結合し，サブタイプ（M_1～M_5）に対する選択性はないことが示された。ムスカリン受容体に対する 5-HMT の結合親和性はフェソテロジンより 100 倍以上強い作用を示した。また，5-HMT およびフェソテロジンはムスカリン受容体以外の受容体およびイオンチャネルに対するリガンド結合試験において 1 μmol/L で 50%以上の結合阻害作用を示さず，ムスカリン受容体に対して選択的に結合することが示された。モルモットの膀胱，耳下腺，心臓および大脳皮質のホモジネートを用いた試験においても 5-HMT はムスカリン受容体に対して高い親和性を示し，また，各組織間でムスカリン受容体との結合親和性に差はないことが示された。

in vitro 機能試験では，5-HMT はムスカリン受容体発現細胞を用いた試験で各受容体サブタイプにおけるアセチルコリン誘発反応を阻害し，また，カルバコールで誘発したラットおよびヒト排尿筋の収縮を抑制するとともに，電気刺激誘発収縮も抑制した。

膀胱内圧測定法を用いた *in vivo* 試験では，無麻酔の雌ラットへのフェソテロジンおよび 5-HMT の静脈内投与は，排尿圧力の低下，膀胱容量の増加および収縮間隔の延長作用を示した。また，麻酔ネコで，5-HMT はアセチルコリン誘発膀胱収縮を抑制した。麻酔ネコでは電気刺激で誘発した流涎も抑制したが，唾液腺と比較して膀胱に対して用量で 3 倍強く作用することが示された。

以上のように，初回申請時の効力を裏付ける試験において，フェソテロジンの活性本体である 5-HMT はムスカリン受容体に対し選択的かつ高い親和性を示し，抗ムスカリン作用により *in vitro* および *in vivo* において膀胱収縮を抑制することが示された。

本申請の適応症である NDO は，国際小児尿禁制学会（International Children's Continence Society：ICCS）により神経学的原因による排尿筋の過活動と定義され，蓄尿期に発現する自発性または誘発性の不随意性排尿筋収縮を特徴とする（M2.5.1.2.1）。NDO の早期における治療目的は，膀胱機能を最適化し，蓄尿期の高圧排尿筋収縮および膀胱圧の上昇に起因する水腎症性腎損傷および二次膀胱壁の変化を防ぐことである。NDO に対する最も一般的な薬物療法は，排尿筋の過活動を抑制する抗コリン薬であるオキシブチニン （経口投与または膀胱内投与）である（M2.5.1.2.2）。

抗ムスカリン薬は，節後副交感神経のムスカリン受容体におけるアセチルコリン誘発刺激を抑制する。ムスカリン受容体は，正常な排尿の排尿筋収縮だけでなく，尿意切迫感や切迫性尿失

禁を伴った過活動膀胱および NDO における収縮にも関与するものと考えられる[1)]。よって，OAB および NDO ともに排尿筋過活動となる原因は異なるものの，排尿筋の不随意収縮により症状を呈することに違いはない[2), 3)]。また，NDO は神経学的原因により排尿筋が過活動となった状態であり，その状態に小児と成人での違いはないと考えられる（小児の主な症状：尿意切迫感，頻尿，尿失禁[4)]，成人の主な症状：尿意切迫感，頻尿，尿失禁[1)]）。排尿筋の収縮にはムスカリン受容体が関与していることを踏まえると，抗ムスカリン薬は病因を問わず OAB および小児 NDO 患者の治療として論理的な選択肢と考えられる。いくつかの抗ムスカリン薬が特発性 OAB の治療に用いられており，これらにはオキシブチニン，トロスピウム塩化物，プロピベリン，トルテロジン，ソリフェナシン，ダリフェナシンおよび近年ではフェソテロジンが含まれる。さらに抗ムスカリン薬は小児 NDO 患者の薬物療法の基礎であり，膀胱コンプライアンスを改善し，症状を軽減することが示されている。オキシブチニン，トロスピウム塩化物，トルテロジン，ダリフェナシン，ソリフェナシンおよびフェソテロジンについては，既に小児 NDO 患者での治療成績が報告されている。また，米国においては小児 NDO 患者の治療におけるオキシブチニン，ソリフェナシンおよびフェソテロジンの使用が承認されている（M2.5.1.2.2）。

以上のように，抗ムスカリン薬は NDO に対する最も一般的な薬物療法のひとつであり，フェソテロジンの既承認の申請資料で示された抗ムスカリン作用および尿流動態試験における薬理試験結果は，NDO 治療におけるフェソテロジンの効果を支持するものと考えられる。

薬物動態の項に記載したように，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児に本薬 4 mg 徐放錠を投与したときの曝露は，成人 OAB 患者に本薬 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露の範囲内に維持された。同様に，体重 35 kg 超の小児に本薬 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露についても，成人 OAB 患者に本薬 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露の範囲内におおむね維持された。したがって，初回申請時に算出した非臨床試験に基づく安全域は，小児 NDO 患者にも適用可能と考えられる。

非臨床試験成績に加え，小児 NDO 患者での臨床試験でフェソテロジンの臨床安全性プロファイルが評価されている。これらの臨床試験結果から，フェソテロジンの小児 NDO 患者における臨床安全性プロファイルは概して成人 OAB 患者で報告されている臨床安全性プロファイルと一致することが示され，小児 NDO 患者で検討されたすべての用量において忍容性は良好であり，成人でみられていない新たな安全性に関する徴候は特定されなかった。

幼若動物を用いた毒性試験は実施していないが，これまでに得られている非臨床および臨床データから，小児 NDO 患者におけるフェソテロジンの使用が裏付けられ，また小児における潜在的リスクについて適切に評価されていると考えられる。フェソテロジンの薬理作用および薬物動態が 6 歳以上 18 歳未満の小児患者と成人で異なることを示唆するエビデンスはなく，フェソテロジンの代謝は主に非特異的エステラーゼによる加水分解により速やかに 5-HMT が生成されることから，小児と成人における薬理作用および薬物動態は類似していると考えられる。したがって，幼若動物を用いたさらなる毒性試験は必要ないと考える。

フェソテロジンの安全性プロファイルは既承認の他の抗ムスカリン薬と同程度であり，これまでに得られているフェソテロジンの非臨床プロファイルは，NDO 治療を目的とした小児患者へのフェソテロジンの投与を支持するものと考えられる。

6. 参考文献

1 Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. Am J Phys Med Rehabil. 2006;85:536-45.

2 Yoshida M, Perspectives on overactive bladder in the elderly population. World J Urol. 2009;27:729-37

3 Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn. 2010;29:213-40.

4 In:日本排尿機能学会，日本泌尿器科学会編．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 年度版．東京: リッチヒルメディカル; 2017.