TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
略号および用語の定義一覧 7
1. 製品開発の根拠 9
1.1. 薬理学的分類 9
1.2. 目標適応症 9
1.2.1. NDO および治療背景 9
1.2.2. 現行の治療 10
1.2.3. オキシブチニン 11
1.2.4. ソリフェナシン 11
1.2.5. フェソテロジン 11
1.3. 小児（6～17 歳）NDO 患者を対象とした臨床開発の経緯 12
1.3.1. 海外における小児 NDO に対する開発経緯 12
1.3.2. 本邦における小児 NDO に対する開発経緯 13
1.3.3. 臨床開発計画の概要 13
1.4. 規制当局からの科学的助言 16
1.4.1. 本邦の規制当局からの科学的助言 16
1.4.2. 海外の規制当局からの科学的助言 19
1.5. 臨床データパッケージ 21
1.5.1. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 21
2. 生物薬剤学に関する概括評価 21
3. 臨床薬理に関する概括評価 21
3.1. 1047 試験の用量設定 22
3.2. 母集団薬物動態解析および薬物動態／薬力学解析 22
3.3. 日本人および外国人小児の PK の比較 24
4. 有効性の概括評価 24
4.1. 1047 試験 25
4.1.1. 試験デザイン 26
4.1.2. 試験対象集団 27
4.1.3. 有効性の評価 32
4.1.4. 統計解析 32
4.1.5. フェソテロジンの有効性 32

4.1.5.1. 尿流動態検査による評価項目 33
4.1.5.2. 排尿日誌による評価項目 44
4.1.5.3. 事後解析 45
4.2. 1109 試験 46
4.2.1. 試験デザイン 47
4.2.2. 試験対象集団 47
4.2.3. 有効性の評価 47
4.2.4. 統計解析 47
4.2.5. フェソテロジンの有効性 48
4.2.5.1. 尿流動態検査による評価項目 48
4.2.5.2. 排尿日誌による評価項目 48
4.3. 効果の持続，耐薬性 49
4.4. 認められた効果の臨床的意義 49
4.5. ディスカッションおよび有効性の結論 50
5. 安全性の概括評価 50
5.1. 臨床試験における安全性プロファイル 51
5.2. 1047 試験 51
5.2.1. 安全性の解析 53
5.2.2. フェソテロジンの曝露状況 53
5.2.3. 有害事象 54
5.2.3.1. 比較的よくみられる有害事象 55
5.2.3.2. 死亡およびその他の重要な有害事象 61
5.2.3.3. 臨床検査値異常 63
5.2.3.4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 63
5.3. 1109 試験 64
5.3.1. フェソテロジンの曝露状況 64
5.3.2. 有害事象 64
5.3.2.1. 比較的よくみられる有害事象 64
5.3.2.2. 死亡およびその他の重要な有害事象 65
5.3.2.3. 臨床検査値異常 65
5.3.2.4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 65

5.4. 1066 試験 65
5.4.1. 有害事象 66
5.4.1.1. 比較的よくみられる有害事象 66
5.4.1.2. 死亡およびその他の重要な有害事象 66
5.4.1.3. 臨床検査値異常 66
5.4.1.4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 66
5.4.1.5. 注目すべき有害事象およびバイタルサインの変化 66
5.5. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 67
5.5.1. 被験者の内訳 67
5.5.2. 人口統計学的特性およびその他の特性 67
5.5.3. 有害事象 67
5.5.3.1. 比較的よくみられる有害事象 68
5.5.3.2. 死亡およびその他の他の重篤な有害事象 68
5.5.3.3. その他の重要な有害事象 68
5.6. その他の臨床試験での安全性 69
5.7. 器官別または症候群別有害事象 69
5.7.1. Tier 1 の有害事象 69
5.7.1.1. 1047 試験 69
5.7.1.2. 1109 試験 70
5.7.1.3. 1066 試験 70
5.7.1.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 70
5.7.2. Tier 2 70
5.7.2.1. 1047 試験 70
5.7.2.2. 1109 試験 71
5.7.2.3. 1066 試験 71
5.7.2.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 71
5.7.3. 尿路感染 71
5.7.3.1. 1047 試験 71
5.7.3.2. 1109 試験 71
5.7.3.3. 1066 試験 72
5.7.3.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 72

5.8. 特別な患者集団および状況下における安全性 72
5.8.1. 内因性要因 72
5.8.2. 外因性要因 76
5.8.3. 薬物相互作用 76
5.8.4. 妊娠および授乳時の使用 76
5.8.5. 過量投与 76
5.8.6. 薬物乱用 76
5.8.7. 離脱症状および反跳現象 76
5.8.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 76
5.9. 市販後の使用経験 76
5.10. 文献の検討 77
5.11. ディスカッションおよび安全性の結論 77
6. ベネフィットとリスクに関する結論 78
6.1. 疾患の背景 78
6.1.1. 疾患または症状 78
6.1.2. 現行の治療 78
6.2. ベネフィット 78
6.3. リスク 79
6.4. 母集団薬物動態解析結果と薬物動態／薬力学解析結果 80
6.5. ベネフィット・リスク評価 81
7. 参考文献 82

LIST OF TABLES

Table 1. Overview of Pediatric Studies 15
Table 2. 臨床データパッケージ（臨床試験および解析） 21
Table 3. Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau,ss}$, $C_{max,ss,\ and}$ $C_{avg,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4 and 8 mg Tablets or Fesoterodine 2 and 4 mg BIC QD to Cohorts 1 or 2 in Study 1047 23
Table 4. Simulated Estimates of $C_{avg,ss}$ and CFB MCBC Following Administration of Fesoterodine 4 and 8 mg Tablets QD to Subjects in Study 1047, based on 35 kg Body Weight Threshold 24
Table 5. 1047 試験の概要 25

Table 6. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 1 28
Table 7. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 2 30
Table 8. Study 1047 Mean Baseline and Change From Baseline to Week 12 MCBC (mL) - Full Analysis Set 33
Table 9. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 34
Table 10. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 35
Table 11. Summary of Study 1047 Baseline and Change From Baseline to Week 12 in Secondary Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set 35
Table 12. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Detrusor Pressure at Maximum Bladder Capacity (CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 37
Table 13. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Detrusor Pressure at Maximum Bladder Capacity (CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 38
Table 14. Fesoterodine Protocol A0221047 Shift table of Presence of Involuntary Detrusor Contractions (IDC) at Baseline and Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 39
Table 15. Fesoterodine Protocol A0221047 Shift table of Presence of Involuntary Detrusor Contractions (IDC) at Baseline and Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 40
Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Volume (ml) at first IDC at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 40
Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Volume (ml) at first IDC at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 41
Table 18. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Compliance (ML/CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 42
Table 19. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Compliance (ML/CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 43
Table 20. Study 1047 Mean Baseline and Change From Baseline to Week 12 in Selected Secondary Bladder Diary Endpoints - Full Analysis Set 45
Table 21. 1109 試験の概要 46

Table 22. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AE's by Body System and Preferred Term in >=2 Subjects in Any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1 56

Table 23. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AE's by Body System and Preferred Term in >=2 Subjects in Any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2 58

Table 24. Summary of Treatment-Emergent AEs (All Causality) in ≥2 Subjects in Any Treatment/Weight Group in the Active Comparator/Efficacy Phase in Study 1047 73

Table 25. Summary of Treatment-Emergent AEs (All Causality) in ≥2 Subjects in Any Treatment/Weight Group-- Safety Extension Phase in Study 1047 75

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
5-HMT	5-hydroxymethyl tolterodine：5-ヒドロキシメチルトルテロジン
AE	adverse event：有害事象
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state：定常状態時の投与間隔における血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BIC	beads in capsule：徐放性顆粒充填カプセル剤
BOCF	baseline observation carried forward
bpm	beats per minute：1 分間あたりの脈拍数（回/分）
$C_{avg,ss}$	average drug concentration at steady state：定常状態時の平均血漿中濃度
CBCL	Child Behavior Checklist
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化量
CI	confidence interval：信頼区間
CIC	clean intermittent catheterization：清潔間欠導尿
C_{max}	maximum drug concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum drug concentration at steady state：定常状態時の最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
ECG	electrocardiogram：心電図
ER	extended release：徐放性
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
Feso	fesoterodine：フェソテロジン
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GPT	Grooved Pegboard Test
IDC	involuntary detrusor contraction：排尿筋の不随意収縮
ISE	Integrated Summary of Effectiveness
ISS	Integrated Summary of Safety
LOCF	last observation carried forward
LS	least squares：最小二乗
LSLV	last subject last visit：最終被験者の最終来院
MCBC	maximum cystometric bladder capacity：最大膀胱容量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NDA	New Drug Application：新薬承認申請
NDO	neurogenic detrusor overactivity：神経因性排尿筋過活動
OAB	overactive bladder：過活動膀胱
Oxy	oxybutynin：オキシブチニン
PD	pharmacodynamics：薬力学
PI	prediction interval：予測区間
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMAR	Population Modeling Analysis Report：ポピュレーションモデリング解析報告書
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PREA	Pediatric Research Equity Act
PT	(MedDRA) preferred term：基本語
PVR	post-void residual (volume)：排尿後残尿量

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PWR	Pediatric Written Request
QD	once daily：1 日 1 回
RBA	relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SCE	Summary of Clinical Efficacy：臨床的有効性
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
SOC	(MedDRA) system organ class：器官別大分類
SR	sustained release：徐放性
UTI	urinary tract infection：尿路感染
UUT	upper urinary tract：上部尿路

1. 製品開発の根拠

1.1. 薬理学的分類

フェソテロジンフマル酸塩（以下，フェソテロジン）は，尿意切迫感，頻尿，切迫性尿失禁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競合的ムスカリン受容体拮抗薬である。フェソテロジンは EU で 2007 年 4 月に初めて承認され，次いで米国で 2008 年 10 月に承認された。また，米国では 2021 年 6 月に小児の神経因性排尿筋過活動（NDO）に対し承認された。本邦では，2012 年 12 月 25 日に成人の OAB 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[1]。

なお，本 2.5 項では，以降，試験番号を表記する際に A022 を省略し，最後の 4 桁で表示する（例：A0221047 試験を 1047 試験と表示する）。治験総括報告書（CSR）は，例えば CSR1047 のように表記する。

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[2]。

1.2. 目標適応症

効能・効果（案）

小児の神経因性排尿筋過活動

用法・用量（案）

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。

本承認申請で対象とする小児の NDO の要約を以下に示す。

1.2.1. NDO および治療背景

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ている[3]。NDO は尿流動態検査で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し[3]，ベースライン値（基準値）より 15 cm H_2O 超の排尿筋圧の上昇を伴う[4]。小児 NDO の一般的な病因は，先天的な脊椎障害であり，その他の病因には脊髄や中枢神経系の障害が含まれる[4]。これには二分脊椎などの状態を含み，胎児の発育期間の神経管閉鎖により生じる。一般的な後天性の原因は脳性麻痺である（世界での 1000

人の出生あたり 1.5 人から 4 人超と推定される）。また，NDO は，未治療の場合，水腎症による不可逆的な膀胱壁の変化と腎障害を引き起こす可能性がある。

海外および本邦において小児NDOの患者数を調査した報告はないが，その原因疾患の大部分を占める小児二分脊椎患者に関する疫学データはいくつかあり，本邦における二分脊椎の1年当たりの推定患者数は，300人との報告がある[5]。また，日本産婦人科医会・外表奇形等統計調査の報告によれば，2007年の患児発生頻度は分娩10,000件あたり4.8であり，その年の出生数は約400名と推測されている[6]。過去30年間にわたり，患者発生率に変化が認められない（1980年＝2.2/10,000分娩数，1990年＝3.6；2000年＝4.8；2007年＝4.8）[6]。したがって，小児NDOの患者数は極めて少ないと考えられる。

1.2.2. 現行の治療

NDO の早期における治療目的は，膀胱機能を最適化し，畜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 の最も一般的な薬理学的治療法は，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[7]（経口投与または膀胱内投与）と，通常 1 日 3～4 回行われる清潔間欠導尿（CIC）の併用である。脊髄や中枢神経系に障害を有する小児患者で介入治療が開始されない場合，上部尿路（UUT）の悪化と腎障害のリスクは 80%に近づき，最終的には腎障害に陥る。NDO の小児患者は，排尿筋過活動を管理し，失禁を防ぎ，UUT の悪化や腎障害を引き起こす可能性のある高圧膀胱収縮を防ぐために，効果的かつ安全で忍容性の高い治療法が必要な（高い医学的ニーズを持つ）疾患集団といえる。神経因性膀胱機能障害のある成人を対象とした小規模な探索的臨床研究のデータは，OAB 治療薬の投与量を増やすと有効性が高まる可能性があること，また，有害事象は投与量と用量依存的に増加する傾向があることを示唆している[8]。

小児 NDO 治療の第 1 選択肢は，CIC と抗コリン薬の併用である。5 種類の抗コリン薬（オキシブチニン，trospium chloride，トルテロジン，darifenacin，およびソリフェナシン）について，神経因性 OAB に対する治療成績が報告されている[9, 10]。しかしながら，米国において小児患者での使用が承認されているのはオキシブチニンとソリフェナシンだけである[a]。また，これらの薬剤の有効性は広く認められているものの，その使用は公知の抗コリン薬に認められる安全性プロファイルだけではなく，小児集団における潜在的な副作用によっても制限される可能性がある。例えば，オキシブチニンは成長期にある小児においてはより問題となる中枢神経系の有害事象との関連が示唆されている[11]。

一方，本邦において小児 NDO の治療に対し承認を得ている薬剤は，現時点ではまだない。しかし，「二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン（2017 年版）」では，抗コリン薬の使用を推奨しており（エビデンスレベルでは推奨グレードは C1 であるが，臨床的重要性から推奨グレードは B と判定されている），小児 NDO 患者に対する抗コリン薬の開発意義は高いと考える[12]。また，このガイドラインでは一般的に抗コリン薬は OAB の治療に使用される量では排尿筋抑制や残尿増加を期待することは難しく，神経因性下部尿路機能障害などにおける排尿

[a] 米国において，フェソテロジン徐放錠は 6～17 歳かつ体重 25 kg 超の NDO を適応症として 2021 年 6 月 17 日に承認を取得した。

筋過活動や低コンプライアンス膀胱の改善には通常よりも多い投与量が必要であると解説している[13]。

したがって，成人 OAB の治療に使用されるフェソテロジンと同様の安全性プロファイルを備え，投与頻度が少ない新たな薬物治療の選択肢が望まれている。

1.2.3. オキシブチニン

現在，米国においてオキシブチニンによる薬物治療と CIC の併用は，小児 NDO の標準療法のひとつである。また，国内外を問わずオキシブチニンは，従来より二分脊椎において最も使用され，その有用性が報告されている[13, 14, 15]。オキシブチニンの投与により臨床症状および尿流動態検査パラメータ［例えば，平均尿量のベースラインからの増加，最大膀胱容量（MCBC）の増加および平均排尿筋圧の低下］の改善が示された。

また，オキシブチニンは幻覚，興奮，錯乱および傾眠などの中枢神経系の抗コリン作用に関連していると考えられている[16]。さらにオキシブチニンの潜在的な中枢神経系関連の有害事象は，小児患者に対して学習や学校の成績に影響を与える認知機能障害を引き起こす可能性がある。

なお，本邦においてオキシブチニンは，小児 NDO に対する承認は取得していない。

1.2.4. ソリフェナシン

2～17 歳の小児患者に対するソリフェナシン経口懸濁液（5 mg/5 mL）の 1 日 1 回投与により，MCBC の臨床的に意味のある増加が示されており，その有効性は，多くの尿流動態検査パラメータと排尿日誌のデータの改善によって裏付けられている。また，その治療効果の大きさは，年齢層間で類似していた[10]。

ソリフェナシン経口懸濁液の小児患者に対する安全性プロファイルは，成人の OAB 患者に対してソリフェナシン錠 5 mg（症状に応じて 10 mg まで増量可）を 1 日 1 回投与したとき，および一般的な抗コリン作用薬の既知のリスクと一致している。臨床試験で最も頻繁に報告された有害事象は，主に便秘および口内乾燥で，典型的な抗ムスカリン作用に基づくものであった。尿路感染（UTI）も認められたが，少なくとも部分的には，CIC を実施している NDO の小児患者における UTI の高い年間発生率を反映していると考えられた。その他，まれに報告された有害事象には，高血圧，頻脈，傾眠が含まれていた。全体として有害事象は，便秘と口内乾燥を除き，成人 OAB 患者を対象とした臨床試験と同様の頻度で小児 NDO 患者にも報告された。ただし，小児の NDO 患者で報告された便秘と口内乾燥の発現率は成人 OAB 患者で報告された発現率よりも低かった。

なお，本邦においてソリフェナシン懸濁液は，小児 NDO に対する承認を取得していない。

1.2.5. フェソテロジン

フェソテロジンは，ムスカリン受容体拮抗作用を作用機序とするOABの治療薬であり，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-HMTに加水分解され，抗ムスカリン作用［膀胱平滑筋（排尿筋）の不随収縮や緊張抑制作用，膀胱容量増加作用）］を示す。

国内外の臨床試験（国内第1相試験2試験，第2相試験1試験および第3相試験1試験，ならびに海外第1相試験28試験，第2相試験4試験および第3相試験4試験）成績からフェソテロジン4 mgおよび8 mg徐放錠の成人のOABにおける尿意切迫感，頻尿および切迫性尿失禁に対する有効性と忍容性が確認された。また，フェソテロジン8 mgについては，国内外の臨床試験でフェソテロジン4 mgに比べ抗ムスカリン作用に起因する有害事象の発現頻度が高いことに加え，国内長期投与試験では，フェソテロジン4 mgで継続されている症例や，8 mgに増量後に忍容性の問題により4 mgに減量している症例が存在していたことから，8 mgへの増量にあたっては，フェソテロジン4 mg徐放錠投与で効果が不十分かつ安全性に問題がない症例に増量を検討すべきと判断され，有効性と安全性のバランスを踏まえ，フェソテロジンの成人に対する用量として，通常用量は4 mg，増量用量は8 mgが承認された。

また，米国においては，国際共同治験である第 3 相試験（1047 試験）1 試験，日本国内第 3 相試験 1 試験（1109 試験），第 2 相試験 1 試験（1066 試験），第 1 相試験 1 試験（1099 試験）の成績に加え，母集団薬物動態解析および曝露-反応解析の結果，ならびに有効性および安全性の事後解析結果より，2021 年 6 月 17 日に以下の効能・効果，用法・用量が追加承認された。

［効能・効果］

6～17 歳かつ体重 25 kg 超の神経因性排尿筋過活動

［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。

1.3. 小児（6～17 歳）NDO 患者を対象とした臨床開発の経緯

1.3.1. 海外における小児 NDO に対する開発経緯

フェソテロジンは，米国での承認時（2008 年 10 月 31 日）に[redacted]として求められた。

また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，FDA からファイザーに対し[redacted]が発せられ，その後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] の要件が更新された。

1.3.2. 本邦における小児 NDO に対する開発経緯

現在，本邦で小児 NDO に対する適応症を有する抗コリン薬は 1 剤もない。しかし，日本排尿機能学会が中心となって編纂した「二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン（2005 年度版）」[17]では，オキシブチニンの使用が推奨されている。オキシブチニンは，海外では小児 NDO に対して承認されているが，身体的，認知的，心理･社会的にまだ発達過程にある小児集団では，抗コリン作用に伴う副作用が懸念されるため，その使用が制限される。このような状況を踏まえると，早急に小児 NDO 患者に対して新たな治療選択肢を提供する意義は大きいと考えられる。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した対面助言（[redacted]相談：[redacted]）での助言を踏まえ，小児 NDO を適応症として承認申請することを目的として，20[redacted] 年 [redacted] 月から国際共同第 3 相試験（1047 試験）に参加した。さらに本邦においては，日本人小児 NDO 患者におけるフェソテロジン［フェソテロジン徐放錠およびフェソテロジン徐放性顆粒充填カプセル剤（BIC）］の長期安全性データを収集することを目的に，1047 試験を完了した日本人小児 NDO 患者を対象に第 3 相長期投与継続試験（1109 試験）を 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始した。

神経因性膀胱とは，排尿に関与する神経（脳，脊髄，末梢神経のすべて）の障害によって膀胱の排尿・蓄尿機能に異常が生じた状態である[18]。蓄尿期に機能障害が生じると尿意切迫感，切迫性尿失禁などの症状が現れるが，これら症状は排尿筋の不随意収縮，すなわち排尿筋過活動によるものである。一方，排尿期の機能障害としては排尿困難があり，その原因は膀胱の収縮が弱い場合（排尿筋低活動）または収縮しない場合（排尿筋無収縮）と尿道括約筋が充分弛緩しない場合（閉塞尿道）がある[19]。したがって，神経因性膀胱患者には排尿筋過活動患者と排尿筋低活動患者が含まれる。フェソテロジンは，排尿筋の不随意収縮抑制，すなわち排尿筋の過活動を抑制することにより，OAB の尿意切迫感，頻尿および切迫性尿失禁を改善するため，申請効能・効果を神経因性排尿筋過活動とした。

1.3.3. 臨床開発計画の概要

フェソテロジン小児 NDO 臨床開発プログラム（Table 1）には，全世界的に実施した 6～17 歳の 181 人の小児被験者を対象とした無作為化割り付け第 3 相試験（1047 試験）および 1047 試験の継続試験である長期投与試験（1109 試験）が含まれる。なお，1109 試験は本邦のみで実施した。

第 3 相試験である 1047 試験に先立ち，1047 試験で用いるフェソテロジンの投与量を検討するために，8～17 歳の OAB または NDO の小児患者を対象とした第 2 相用量漸増試験（1066 試験）を実施した。モデリング＆シミュレーション（M&S）解析の結果，1047 試験のコホート 1（体重 25 kg 超の被験者群）の投与量としてフェソテロジン徐放錠 4 mg および 8 mg の 1 日 1 回投与を設定した。また，1066 試験データと 1047 試験のコホート 1 の中間データを用いた M&S 解析の結果，コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者群）の投与量としてフェソテロジン BIC 2 mg および 4 mg の 1 日 1 回投与を設定した。これらの投与量は，それぞれフェソテロジン徐放錠 4 mg および 8 mg を成人に 1 日 1 回投与したときと同様の 5-HMT の曝露量となるように設定した。

1047 試験は，体重により分けられた 2 つのコホートから構成されており（コホート 1：体重 25 kg 超の被験者にフェソテロジン徐放錠 4 mg および 8 mg またはオキシブチニン徐放性錠剤を

投与，コホート 2：体重 25 kg 以下の被験者にフェソテロジン BIC 2 mg および 4 mg を投与），これらのコホートを別々に解析した。1047 試験の両コホートにおいて，主要評価項目である MCBC において，ベースライン値に比べ投与 12 週目の値が増加（改善）し，臨床的有効性が示された。有効性に関する副次評価項目についても，すべての投与群において主要評価項目のベースラインからの改善を支持する結果が得られたが，フェソテロジン BIC 2 mg 群の改善の程度は，他の 3 投与群より小さい項目もあった。

なお，フェソテロジンの小児患者向けの製剤（BIC）の開発を目的に，健康成人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ（BA）/薬物動態（PK）試験（1099 試験）を実施した。

Table 1. Overview of Pediatric Studies

Study No/ Status Phase Country/Region (No. of Sites)	Study Title and Description	Study Medication	Number of Randomized Subjects by Treatment Group
Randomized, Open-Label Clinical Study			
1047/ Completed Phase 3 Global (65)	A 24-week randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of fesoterodine in subjects aged 6 to 17 years with symptoms of detrusor overactivity associated with a neurological condition (Neurogenic Detrusor Overactivity)	Cohort 1 (>25 kg): fesoterodine 4 or 8 mg tablets QD or oxybutynin XL (≥10 mg QD)	Cohort 1 Feso 4 mg tablet: 42 Feso 8 mg tablet: 42 Oxy: 40
		Cohort 2 (≤25 kg): fesoterodine 2 or 4 mg BIC	Cohort 2 Feso 2 mg BIC: 28 Feso 4 mg BIC: 29
Open-Label Extension Study			
1109/ Completed Phase 3 Japan (7)	A long-term extension study to evaluate the safety of fesoterodine in Japanese pediatric subjects with symptoms of detrusor overactivity associated with a neurological condition (Neurogenic Detrusor Overactivity) who have completed 24 weeks treatment in Study 1047	Cohort 1(>25 kg): fesoterodine 4 or 8 mg tablets QD	Cohort 1 Feso 4 mg tablet: 0 Feso 8 mg tablet: 2
		Cohort 2 (≤25 kg): fesoterodine 2 or 4 mg BIC	Cohort 2 Feso 2 mg BIC: 7 Feso 4 mg BIC: 3
PK Study			
1066/ Completed Phase 2 US (7)	An open-label, dose-escalating study of the PK, safety and tolerability of fesoterodine in pediatric OAB and NDO patients aged 8 to 17 years	fesoterodine 4 or 8 mg QD (subjects were administered both doses)	Feso 4 mg tablet: 21 Feso 8 mg tablet: 20

1.4. 規制当局からの科学的助言

1.4.1. 本邦の規制当局からの科学的助言

医薬品医療機器総合機構（PMDA）と本邦でのフェソテロジンの開発計画について 2 回，臨床データパッケージおよび申請用法・用量（案）について 1 回，計 3 回の対面助言を実施した。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]，実施日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

高体重（体重 25 kg 超）の小児 NDO 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（1047 試験）への参加に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に対面助言を実施し，以下の点について合意が得られた。

＜合意事項＞

1：[redacted]について

2：[redacted]について

[redacted]得た。

＜[redacted]に関する助言＞

1：[redacted]について

[redacted]と考える。

2：[redacted]について

[redacted]と考える。

3：[redacted]について

[redacted]になる。

4：[redacted]について

[redacted]

[redacted]である。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]，実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

小児 NDO 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（1047 試験）の計画変更[a]に伴い，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面助言を実施し，以下の点について合意が得られた。

＜合意事項＞

1：[redacted]について

2：[redacted]について

[redacted]得た。

3：[redacted]について

[redacted]がある。

4：[redacted]

[redacted]と考える。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]，実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

フェソテロジンの小児 NDO 患者を対象とした承認申請に先立ち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面助言を実施し，以下の点について合意が得られた。

[a] [redacted]

＜合意事項＞

[redacted]

[redacted]得た。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]について

[redacted]

- [redacted]こと。
- [redacted]こと。

以上を踏まえ，[redacted]がある。

[redacted]について

[redacted]

[redacted]

1.4.2. 海外の規制当局からの科学的助言

米国の New Drug Application（NDA）022030 に関連する以下の 2 つの規制目標を満たすように，フェソテロジンの小児プログラムを計画した。

1. [redacted] の要件
   [redacted]
2. [redacted] の要件（発行：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，修正：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
   [redacted]

以下に，FDA との協議内容の要約を示した。

2008 年 10 月 31 日の FDA の承認書では[redacted]が記されていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted]

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の [redacted] ミーティングでの合意に基づき，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，[redacted]。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted]

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]

2020年12月18日，ファイザーはフェソテロジン徐放錠の承認事項一部変更承認申請を行った。

2021年6月17日，FDAはフェソテロジン徐放錠の承認事項一部変更を承認した。

1.5. 臨床データパッケージ

本邦の承認申請に用いる臨床試験は Table 2 に示すとおりである。

Table 2.　臨床データパッケージ（臨床試験および解析）

分類	試験番号（または報告書番号）	評価／参考
第2相	A0221066	評価
第1相	A0221099	評価
第3相	A0221047	評価
第3相	A0221109	評価
PPK解析	PMAR-00216	評価
PPK解析	PMAR-296	評価
PPK解析	PMAR-1068	評価
PPK/PD解析	PMAR-1069	評価

1.5.1. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

すべての治験は，GCP，ヘルシンキ宣言およびインフォームドコンセントと患者の権利の保護に関する米国 FDA 規制に準拠して実施された。すべての治験はファイザー社による GCP に準拠したすべての有害事象，重篤な有害事象，検査データおよびバイタルサインの定期的なモニタリングを受けた。これまでに完了したすべてのフェソテロジンの小児臨床試験について，規制報告義務が履行されている。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

フェソテロジンの生物薬剤学試験に関する詳細は M2.7.1 に示した。小児に適した BIC 製剤を開発し評価するために，健康成人被験者を対象に 2 種類の処方の BIC 製剤（SR3 および SR4）の PK を検討する第 1 相試験（1099 試験）を実施した。

本試験では SR4 BIC 製剤の空腹投与時の PK プロファイルおよび BA は徐放錠の空腹投与時と同程度であり［C_{max} 比および AUC 比の 90%信頼区間（CI）が事前に規定した相対的バイオアベイラビリティ（RBA）基準である 70%～143%の範囲内であった］，食事の影響を受けなかった。本試験の PK の結果を踏まえ，SR4 BIC 製剤を第 3 相試験（1047 試験）の体重 25 kg 以下の小児患者を対象としたコホート 2 の製剤として選択することとした。

3. 臨床薬理に関する概括評価

フェソテロジンの臨床薬理試験に関する詳細は M2.7.2 に示した。小児 NDO 臨床開発プログラムには，6 歳以上かつ体重 25 kg 以下の小児 NDO 患者向けの BIC 製剤の開発のために健康成人

被験者で実施した第 1 相の RBA/PK 試験（1099 試験），第 3 相試験（1047 試験）の用量選択を検討するために OAB または NDO の 8～17 歳の小児被験者で実施した第 2 相の用量漸増試験（1066 試験），6～17 歳の小児被験者（コホート 1 では体重 25 kg 超の被験者にフェソテロジン徐放錠 4 mg または 8 mg を投与し，コホート 2 では体重 25 kg 以下の被験者にフェソテロジン 2 mg または 4 mg BIC を投与する）を対象とした無作為化割り付け試験（1047 試験），および本邦で実施された，その長期延長試験（1109 試験）が含まれている。

3.1. 1047 試験の用量設定

1066 試験の母集団薬物動態解析の結果に基づき，小児患者における 5-HMT（トルテロジン 5-ヒドロキシメチル体，フェソテロジンの活性代謝物）のクリアランスは，患者の体重で補正することで成人のクリアランスに類似した値が得られると考えられた（M2.7.2）。1047 試験での用法・用量は，1066 試験，母集団薬物動態解析およびシミュレーションの結果より，6～16 歳で体重 25 kg 超の小児患者にフェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回投与，ならびに体重 25 kg 以下の小児患者にフェソテロジン 2 mg および 4 mg を 1 日 1 回投与したときに得られる定常状態での 5-HMT の曝露量が，成人にフェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回投与したときに得られる 5-HMT の曝露量と同程度であると考えられたことに基づき設定した。本解析結果の詳細は M5.3.3.5 PMAR-EQDD-A022a-Other-00216 および M5.3.3.5 PMAR-EQDD-A022a-Other-296 に示した。

3.2. 母集団薬物動態解析および薬物動態／薬力学解析

1047 試験および 1066 試験で得られた PK データに基づき，フェソテロジンの母集団薬物動態解析を実施した。さらに，1047 試験で得られた PK データおよび MCBC のデータを用いて曝露-反応解析を実施した。1047 試験のコホート 1 の小児にフェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したとき，5-HMT の曝露（$AUC_{tau,ss}$ および $C_{max,ss}$）は用量に比例して増加した。同様に，1047 試験のコホート 2 の小児にフェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC を 1 日 1 回投与したとき，5-HMT の曝露（$AUC_{tau,ss}$ および $C_{max,ss}$）は用量に比例して増加した（M2.7.2 Figure 2）。なお，コホート 2 の小児にフェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC を 1 日 1 回投与したときに得られる 5-HMT の曝露量は，コホート 1 の小児にフェソテロジン 4 mg および 8 mg 錠を 1 日 1 回投与したときと比較していずれも顕著に低くなることが確認された（Table 3）。

Table 3. Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau,ss}$, $C_{max,ss,\ and}$ $C_{avg,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4 and 8 mg Tablets or Fesoterodine 2 and 4 mg BIC QD to Cohorts 1 or 2 in Study 1047

Body weight (kg)	Dosage/ Formulation	Number of patients*	$C_{max,ss}$ (ng/mL) Geometric Mean (%CV) Median [95% CI]	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL) Geometric Mean (%CV) Median [95% CI]	$C_{avg,ss}$ (ng/mL) Geometric Mean (%CV) Median [95% CI]
≤25	2 mg QD/BIC	23	2.40 (47.7) 2.51 [0.971, 5.16]	28.4 (50.8) 29.1 [11.2, 63.3]	1.18 (50.8) 1.21 [0.466, 2.64]
	4 mg QD/BIC	28	5.04 (35.4) 5.25 [2.70, 8.45]	61.4 (40.1) 63.2 [30.0, 111]	2.56 (40.1) 2.64 [1.25, 4.61]
>25	4 mg QD/Tablet	32	4.88 (48.2) 4.94 [2.15, 9.92]	59.1 (51.7) 59.7 [25.8, 125]	2.46 (51.7) 2.49 [1.08, 5.21]
	8 mg QD/Tablet	39	8.47 (41.6) 8.64 [3.96, 16.9]	103 (46.2) 101 [45.0, 228]	4.3 (46.2) 4.22 [1.88, 9.50]

Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Table 3
Repository step ID CP1:ST-10394643 CP1:ST-20596775. BIC: Beads in Capsule. CI: confidence interval. CV: coefficient of variation. QD: Once daily. * Number of patients from Cohort 1 and Cohort 2 in Study A0221047.

1047 試験から得られたデータを用いて実施した母集団薬物動態解析および母集団薬物動態／薬力学解析より，5-HMT の $C_{avg,ss}$ の増加に伴い，第 12 週の MCBC および第 12 週の MCBC のベースラインからの変化量が増加する傾向にあることが示唆された。体重 25 kg 以下の小児にフェソテロジン 2 mg BIC を 1 日 1 回投与したときに得られる曝露量は当初予想していた曝露量より大幅に低く，第 12 週の MCBC のベースラインからの変化量も低値を示すことが示唆された。

M2.7.2.3.1 項で説明したとおり，母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションの結果から，体重 25 kg の小児にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときに得られる 5-HMT の $C_{max,ss}$ の中央値（12.6 ng/mL）は，成人にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値（4.79 ng/mL）と比較して 2.64 倍高値を示し，$C_{max,ss}$ の 95% CI（5.54, 30.8）を踏まえても成人の曝露範囲を超えていた（M2.7.2 Table 6）。一方，体重 35 kg の小児にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときに得られる 5-HMT の $C_{max,ss}$ の中央値（9.62 ng/mL）は，成人にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときと比較して 2 倍程度高値を示すものの，$C_{max,ss}$ の 95% CI（3.97, 23.2）は成人で忍容性が確認されている範囲（1.39-17.7 ng/mL）と大きな乖離はなかった。

母集団薬物動態／薬力学解析に基づくシミュレーションの結果から，体重に基づくカットオフ値を変更することで生じる MCBC の変化量の予測値に対する影響は小さいことが示唆された。したがって，安全性の予測指標として参照した成人 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（$AUC_{tau,ss}$ および $C_{max,ss}$）の範囲に維持しつつ，有効性も確保できるような体重に基づくカットオフ値を評価するため，母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションを実施した。本シミュレーションの結果より，体重に基づくカットオフ値を 25 kg から 35 kg に変更し，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児にはフェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与することで，当該集団における 5-HMT の曝露量が低下し，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量（$AUC_{tau,ss}$ および $C_{max,ss}$）と同程度となることが示唆された。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に予測された曝露（$AUC_{tau,ss}$ および $C_{max,ss}$）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におおむね収まっており，成人 OAB 患者での曝露と類似した値が得られることが示唆された（M2.7.2 Figure 3;4）。

母集団薬物動態／薬力学解析に基づくシミュレーションの結果から，体重 15 kg 以上 35 kg 以下の小児にフェソテロジン 4 mg を 1 日 1 回投与したときに得られた $C_{avg,ss}$ の中央値［95%予測区間（PI）］は 3.32 ng/mL（1.27, 8.72）であり，そのときの MCBC のベースラインからの変化量の中央値（95% PI）は 47.7 mL（-49.7, 208）と算出された。さらに，体重 35 kg 超の小児にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときに得られる $C_{avg,ss}$ の中央値（95% PI）は 4.06 ng/mL（1.54, 11.4）であり，そのときの MCBC のベースラインからの変化量の中央値（95% PI）は 68.8 mL（-51.4, 286）と算出された（Table 4）。

Table 4. Simulated Estimates of $C_{avg,ss}$ and CFB MCBC Following Administration of Fesoterodine 4 and 8 mg Tablets QD to Subjects in Study 1047, based on 35 kg Body Weight Threshold

Body Weight	$C_{avg,ss}$ (ng/mL) Geometric mean (%CV) Median [95% PI]	CFB MCBC (mL) Geometric mean (%CV) Median [95% PI]
Pediatric subjects receiving fesoterodine 4 mg tablet QD		
≥15 kg to ≤35 kg	3.33 (52.4) 3.32 [1.27, 8.72]	40.9 (118) 47.7 [-49.7, 208]
Pediatric subjects receiving fesoterodine 8 mg tablet QD		
>35 kg	4.09 (56.3) 4.06 [1.54, 11.4]	57.5 (106) 68.8 [-51.4, 286]

Source: Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies Table 7
Repository step ID CP1:ST-11894938. Virtual subjects were extracted from subjects enrolled in Study 1047 (121 subjects in each simulation), then simulated individual $C_{avg,ss}$ and MCBC 1000 times. Simulated values are summarized for subjects with body weight not less than 15 kg.

3.3. 日本人および外国人小児の PK の比較

日本人および外国人小児 NDO 患者を対象に実施した 1047 試験において，日本人および外国人小児の血漿中 5-HMT 濃度の実測値および母集団薬物動態モデルに基づいて推定した曝露量（$C_{max,ss}$ および $C_{avg,ss}$）を比較した。

フェソテロジンを反復投与後の日本人と外国人の血漿中 5-HMT 濃度の実測値および曝露量の推定値の分布はおおむね重なっており，日本人小児と外国人小児の PK に大きな差はないと考えた（M2.7.2.3.4 項）。

4. 有効性の概括評価

6～17 歳の小児 NDO 患者におけるフェソテロジンの有効性は，2 つのコホートおよび 2 つの期間で構成された 24 週間，非盲検，無作為化，実薬対照（コホート 1 のみ）比較試験である 1047 試験で示された。体重 25 kg 超の被験者にはフェソテロジン 4 mg 徐放錠または 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回，体重 25 kg 以下の被験者にはフェソテロジン 2 mg BIC または 4 mg BIC を 1 日 1 回投与した。

PMDA からの助言により日本で実施した，1047 試験の延長試験である 1109 試験の有効性データも含めた。

4.1. 1047 試験

Table 5. 1047 試験の概要

試験デザイン	24 週間，非盲検，無作為化試験であり，2 つの体重コホートおよび 2 つの投与期間で実施した。体重 25 kg 超の被験者にはフェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠またはオキシブチニン徐放錠を 1 日 1 回投与し，体重 25 kg 以下の被験者にはフェソテロジン 2 mg または 4 mg BIC を 1 日 1 回投与した。
目的	<u>主要目的</u> • 体重 25 kg を超える小児 NDO 被験者（コホート 1）にフェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回，12 週間投与したときの安全性および有効性を評価する。 • 体重 25 kg 以下の小児 NDO 被験者（コホート 2）にフェソテロジン 2 mg および 4 mg を 1 日 1 回，12 週間投与したときの安全性および有効性を評価する。 <u>副次目的</u> • 体重 25 kg を超える小児 NDO 被験者を対象にフェソテロジンの安全性および有効性についてオキシブチニンと比較評価する。 • 体重 25 kg を超える小児 NDO 被験者にフェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回，最長 24 週間投与したときの安全性を評価する。 • 体重 25 kg 以下の小児 NDO 被験者にフェソテロジン 2 mg および 4 mg を 1 日 1 回，最長 24 週間投与したときの安全性を評価する。 • 体重 25 kg を超える小児 NDO 被験者にフェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回投与したときの 5-HMT の定常状態の母集団薬物動態を検討する。 • 体重25 kg 以下の小児 NDO 被験者にフェソテロジン2 mg および4 mg を1日1回投与したときの5-HMT の定常状態の母集団薬物動態を検討する。
試験対象集団	選択基準 • 年齢 6 歳から 17 歳の患者 • 安定した神経学的疾患，および臨床的にまたは尿流動態検査により確認された NDO を有する患者 除外基準 • 本治験参加前の 4 週間以内に留置尿道カテーテルを使用した患者 • 自律神経過緊張反射の既往歴を有する患者 • スクリーニング時に臨床的に意義のある UTI が認められた被験者 • 間欠導尿を必要としない患者で，随意排尿直後に仰臥位での経腹壁超音波診断法（ブラッダースキャン等）による排尿後残尿量（PVR）が 20 mL を超える患者
治験薬	<u>**コホート 1**</u> フェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠 オキシブチニン 5 mg または 10 mg 徐放錠 <u>**コホート 2**</u> フェソテロジン 2 mg または 4 mg BIC

Table 5.　1047 試験の概要

治験実施施設数	102 施設（北米，欧州，アジア，南米，南アフリカ）
組み入れ例数／治験薬投与例数	**コホート 1** 組み入れ 124 例／治験薬投与 124 例 フェソテロジン 4 mg 徐放錠群：組み入れ 42 例／治験薬投与 42 例 フェソテロジン 8 mg 徐放錠群：組み入れ 42 例／治験薬投与 42 例 オキシブチニン徐放錠群：組み入れ 40 例／40 例 **コホート 2** 組み入れ 57 例／治験薬投与 57 例 フェソテロジン 2 mg BIC 群：組み入れ 28 例／治験薬投与 28 例 フェソテロジン 4 mg BIC 群：組み入れ 29 例／治験薬投与 29 例
データカットオフ日	2020 年 2 月 13 日［最終被験者の最終来院（LSLV）］
有効性の主要評価項目	MCBC（膀胱内圧検査における最大耐容膀胱容量または排尿／尿失禁開始時もしくは 40 cmH_2O 時の容量と定義）
有効性の副次評価項目	• MCBC 時の排尿筋圧 • 排尿筋の不随意収縮（IDC）の有無 • IDC 初回発現時（発現した場合）の膀胱容量 • 膀胱コンプライアンス • 24 時間あたりの平均排尿回数または平均導尿回数 • 24 時間あたりの平均尿失禁回数 • 該当する場合，24 時間あたりの平均尿意切迫感回数（知覚のある被験者に限る） • 排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量

Source: M5.3.5.3 ISE Table 1

4.1.1. 試験デザイン

コホート 1 は 3 投与群による無作為化，非盲検，実薬対照並行群間比較試験であった。本コホートは実薬対照群（オキシブチニン徐放錠）を含む 3 投与群による 12 週間の実薬比較期間と，それに続く実薬比較を含まない 2 投与群による 12 週間の安全性評価延長期間の 2 つのパートで構成した（M2.7.3 Figure 1）。第 2 相試験である 1066 試験の母集団薬物動態解析によるモデリング＆シミュレーションの結果を用いて，本治験のコホート 1 の小児用量を検討した［M5.3.3.2, CSR 1066, Section 8，M5.3.3.5 PMAR (PMAR-EQDD-A022a-Other-00216, Section 6)］。

ベースライン来院前のスクリーニング期間の日数（3 日以上）は，主に前治療薬のウォッシュアウトに必要な期間に基づいて被験者ごとに決定した。被験者はベースライン時にフェソテロジン 4 mg/日（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群），フェソテロジン 8 mg/日（フェソテロジン 8 mg 徐放錠群），またはオキシブチニン徐放錠［オキシブチニン徐放錠群，開始用量は小児の承認用量および臨床での使用経験（例：オキシブチニン 5 mg 1 日 1 回投与）に従う］の 3 つの投与群のうちの 1 つに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けられた。

オキシブチニン徐放錠群の被験者は，12 週目（または，状況に応じてそれ以前）で，治験担当医師の判断によりフェソテロジン 4 mg 徐放錠群または 8 mg 徐放錠群のいずれかが割り当てられた。フェソテロジン徐放錠群の被験者は実薬比較期間に割り付けられた用量を継続した。

コホート 1 では，投与 12 週目の主要な有効性および安全性解析で計約 99 例（各群約 33 例）の評価可能症例を確保するために必要な症例数を割り付けることとした。

コホート 2 は 2 投与群による無作為化，非盲検，並行群間比較試験である。本コホートは 2 投与群による 12 週間の有効性評価期間と，それに続く 12 週間の安全性評価延長期間の 2 つのパートで構成された（M2.7.3 Figure 2）。

ベースライン来院前のスクリーニング期間の日数（3 日以上）は，主に前治療薬のウォッシュアウトに必要な期間に基づいて被験者ごとに決定した。被験者はベースライン時にフェソテロジン BIC 2 mg/日（フェソテロジン 2 mg BIC 群）またはフェソテロジン BIC 4 mg/日（フェソテロジン 4 mg BIC 群）の 2 つの投与群のうちの 1 つに 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。割り付け後，被験者は 12 週間の有効性評価期間および 12 週間の安全性評価延長期間の間，割り付けられた用量を継続した。

コホート 2 では，投与 12 週目の主要な有効性および安全性解析で計約 50 例（各群約 25 例）の評価可能症例を確保するために必要な症例数を割り付けることとした。

4.1.2. 試験対象集団

ベースライン時の人口統計学的特性

コホート 1（Table 6）およびコホート 2（Table 7）において，違いが認められたものもあったが，人口統計学的特性およびベースライン特性の分布は，投与群間でおおむね類似していた。

Table 6. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 1

	Fesoterodine 4mg (N=42)			Fesoterodine 8mg (N=42)			Oxybutynin (N=40)			Total (N=124)		
	Male (N=26)	Female (N=16)	Total (N=42)	Male (N=20)	Female (N=22)	Total (N=42)	Male (N=23)	Female (N=17)	Total (N=40)	Male (N=69)	Female (N=55)	Total (N=124)
Age (Years):												
>= 6-9	9 (34.6)	6 (37.5)	15 (35.7)	5 (25.0)	10 (45.5)	15 (35.7)	4 (17.4)	11 (64.7)	15 (37.5)	18 (26.1)	27 (49.1)	45 (36.3)
>= 10-12	9 (34.6)	6 (37.5)	15 (35.7)	8 (40.0)	6 (27.3)	14 (33.3)	8 (34.8)	5 (29.4)	13 (32.5)	25 (36.2)	17 (30.9)	42 (33.9)
>= 13-17	8 (30.8)	4 (25.0)	12 (28.6)	7 (35.0)	6 (27.3)	13 (31.0)	11 (47.8)	1 (5.9)	12 (30.0)	26 (37.7)	11 (20.0)	37 (29.8)
Unspecified	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	10.81	10.63	10.74	11.45	10.64	11.02	12.48	9.35	11.15	11.55	10.24	10.97
SD	2.83	2.47	2.67	2.39	2.95	2.70	2.91	1.80	2.92	2.79	2.53	2.75
Range	(7.0, 17.0)	(7.0, 15.0)	(7.0, 17.0)	(8.0, 15.0)	(6.0, 16.0)	(6.0, 16.0)	(8.0, 17.0)	(6.0, 13.0)	(6.0, 17.0)	(7.0, 17.0)	(6.0, 16.0)	(6.0, 17.0)
Gender												
Male	26 (100.0)	0	26 (61.9)	20 (100.0)	0	20 (47.6)	23 (100.0)	0	23 (57.5)	69 (100.0)	0	69 (55.6)
Female	0	16 (100.0)	16 (38.1)	0	22 (100.0)	22 (52.4)	0	17 (100.0)	17 (42.5)	0	55 (100.0)	55 (44.4)
Race												
White	14 (53.8)	10 (62.5)	24 (57.1)	11 (55.0)	13 (59.1)	24 (57.1)	9 (39.1)	8 (47.1)	17 (42.5)	34 (49.3)	31 (56.4)	65 (52.4)
Black	2 (7.7)	0	2 (4.8)	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.5)	2 (2.9)	1 (1.8)	3 (2.4)
Asian	9 (34.6)	5 (31.3)	14 (33.3)	9 (45.0)	9 (40.9)	18 (42.9)	14 (60.9)	8 (47.1)	22 (55.0)	32 (46.4)	22 (40.0)	54 (43.5)
Other	1 (3.8)	1 (6.3)	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.8)	2 (1.6)

Table 6. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 1

	Fesoterodine 4mg (N=42)			Fesoterodine 8mg (N=42)			Oxybutynin (N=40)			Total (N=124)		
	Male (N=26)	Female (N=16)	Total (N=42)	Male (N=20)	Female (N=22)	Total (N=42)	Male (N=23)	Female (N=17)	Total (N=40)	Male (N=69)	Female (N=55)	Total (N=124)
Ethnicity												
Hispanic or Latino	2 (7.7)	1 (6.3)	3 (7.1)	0	2 (9.1)	2 (4.8)	0	1 (5.9)	1 (2.5)	2 (2.9)	4 (7.3)	6 (4.8)
Not Hispanic or Latino	24 (92.3)	15 (93.8)	39 (92.9)	20 (100.0)	20 (90.9)	40 (95.2)	23 (100.0)	16 (94.1)	39 (97.5)	67 (97.1)	51 (92.7)	118 (95.2)
Weight (kg):												
Mean	42.68	44.20	43.26	40.40	43.50	42.02	47.81	36.97	43.20	43.73	41.68	42.82
SD	13.36	20.44	16.19	11.07	13.76	12.50	15.62	11.80	14.98	13.72	15.53	14.52
Range	(25.5, 73.0)	(25.7, 96.0)	(25.5, 96.0)	(25.1, 56.7)	(25.5, 73.0)	(25.1, 73.0)	(25.9, 73.0)	(26.0, 69.0)	(25.9, 73.0)	(25.1, 73.0)	(25.5, 96.0)	(25.1, 96.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (07:30) Source Data: ADSL Output File: ./CDISC/A0221047/adsl_s001 Date of Generation: 07APR2020 (13:39)
Table 14.1.2.1a is for Pfizer internal use.

Table 7. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 2

	Fesoterodine 2mg BIC (N=28)			Fesoterodine 4mg BIC (N=29)			Total (N=57)		
	Male (N=16)	Female (N=12)	Total (N=28)	Male (N=10)	Female (N=19)	Total (N=29)	Male (N=26)	Female (N=31)	Total (N=57)
Age (Years):									
>= 6-9	13 (81.3)	11 (91.7)	24 (85.7)	10 (100.0)	13 (68.4)	23 (79.3)	23 (88.5)	24 (77.4)	47 (82.5)
>= 10-12	2 (12.5)	1 (8.3)	3 (10.7)	0	5 (26.3)	5 (17.2)	2 (7.7)	6 (19.4)	8 (14.0)
>= 13-17	1 (6.3)	0	1 (3.6)	0	1 (5.3)	1 (3.4)	1 (3.8)	1 (3.2)	2 (3.5)
Unspecified	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	7.8	7.3	7.5	6.9	8.5	7.9	7.4	8.0	7.7
SD	2.05	1.48	1.82	0.99	2.20	2.00	1.75	2.02	1.90
Range	(6.0, 13.0)	(6.0, 10.0)	(6.0, 13.0)	(6.0, 9.0)	(6.0, 15.0)	(6.0, 15.0)	(6.0, 13.0)	(6.0, 15.0)	(6.0, 15.0)
Gender									
Male	16 (100.0)	0	16 (57.1)	10 (100.0)	0	10 (34.5)	26 (100.0)	0	26 (45.6)
Female	0	12 (100.0)	12 (42.9)	0	19 (100.0)	19 (65.5)	0	31 (100.0)	31 (54.4)
Race									
White	6 (37.5)	6 (50.0)	12 (42.9)	1 (10.0)	10 (52.6)	11 (37.9)	7 (26.9)	16 (51.6)	23 (40.4)
Black	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	10 (62.5)	6 (50.0)	16 (57.1)	9 (90.0)	7 (36.8)	16 (55.2)	19 (73.1)	13 (41.9)	32 (56.1)
Other	0	0	0	0	2 (10.5)	2 (6.9)	0	2 (6.5)	2 (3.5)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)	2 (6.9)	1 (3.8)	1 (3.2)	2 (3.5)

Table 7. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 2

	Fesoterodine 2mg BIC (N=28)			Fesoterodine 4mg BIC (N=29)			Total (N=57)		
	Male (N=16)	Female (N=12)	Total (N=28)	Male (N=10)	Female (N=19)	Total (N=29)	Male (N=26)	Female (N=31)	Total (N=57)
Not Hispanic or Latino	16 (100.0)	12 (100.0)	28 (100.0)	9 (90.0)	18 (94.7)	27 (93.1)	25 (96.2)	30 (96.8)	55 (96.5)
Weight (kg):									
Mean	20.8	21.4	21.1	21.8	21.1	21.3	21.2	21.2	21.2
SD	3.86	2.56	3.32	3.27	3.57	3.43	3.61	3.18	3.35
Range	(11.7, 25.0)	(17.6, 25.0)	(11.7, 25.0)	(14.7, 25.0)	(12.4, 24.8)	(12.4, 25.0)	(11.7, 25.0)	(12.4, 25.0)	(11.7, 25.0)

BIC= Beads-in-Capsule.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06MAR2020 (11:12) Source Data: ADSL Output File: ./CDISC/A0221047_CH2/adsl_s001_c2 Date of Generation: 07APR2020 (09:47)

Table 14.1.2.1b is for Pfizer internal use.

既往歴および合併症

コホート 1 およびコホート 2 いずれにおいても，大部分の被験者は既往歴を少なくとも 1 つ有していた。髄膜脊髄瘤は，全投与群を通じて最も多く認められた既往歴であった。大部分（コホート 1 の 90.5%～97.6%，コホート 2 の 92.9%および 93.1%）の被験者が，合併症を少なくとも 1 つ有していた。コホート 1 において，スクリーニング時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた合併症は便秘，二分脊椎，髄膜脊髄瘤，水頭症，アーノルド・キアリ奇形，弯足，足変形，対麻痺，緊張性膀胱，膀胱尿管逆流および神経因性膀胱であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.2.3a）。コホート 2 において，スクリーニング時にいずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた合併症は，便秘，髄膜脊髄瘤，神経因性膀胱，水頭症，アーノルド・キアリ奇形，尾部退行症候群，二分脊椎，脊髄空洞症，近視，斜視，弯足，無症候性細菌尿，側弯症，対麻痺および膀胱尿管逆流であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.2.3b）。

診断および罹病期間

コホート 1 において，診断はすべての投与群で緊張性膀胱であり，罹病期間の中央値はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群で 8 年，オキシブチニン徐放錠群で 7 年であった（M5.3.5.1 1047 試験 CSR Table 14.1.2.2a）。コホート 2 においても，診断はすべての投与群で緊張性膀胱であり，罹病期間の中央値はフェソテロジン 2 mg BIC 群で 6 年，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 5.7 年であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.2.2b）。

4.1.3. 有効性の評価

尿流動態検査による評価（M5.3.5.1 CSR 1047 Appendix 16.1.1; M5.3.5.1 A0221047 Protocol Section 7.1.1）は，ベースライン時および 12 週に実施した。排尿日誌による評価も行った。有効性の主要評価項目および副次評価項目は Table 5 に示した。

4.1.4. 統計解析

有効性の主要評価項目および副次評価項目の要約および統計解析手法については，
M2.7.3.1.2.1.4 項に示した。

4.1.5. フェソテロジンの有効性

1047 試験において，コホート 1 で 6～17 歳の体重 25 kg を超える小児 NDO 患者にフェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠を投与した結果，主要有効性評価項目である MCBC は，12 週時にベースラインからの有意な改善が認められた。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の主要有効性評価項目のベースラインからの改善の程度はオキシブチニン徐放錠群と同程度であり，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群と比較してフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で数値的に大きかった。コホート 2 では，6～17 歳の体重 25 kg 以下の小児 NDO 被験者にフェソテロジン 2 mg BIC および 4 mg BIC を投与した結果，主要有効性評価項目である MCBC は，12 週時にベースラインからの改善が認められ，フェソテロジン 4 mg BIC 群のベースラインからの変化量はフェソテロジン 2 mg BIC 群よりも大きかった。

ベースライン時の MCBC の平均値およびベースラインから 12 週までの変化量を両コホートのすべての投与群について Table 8 に示す。コホート 1 の被験者は体重が重く，コホート 2 の被験

者よりも概して年齢が高かった。そのため，ベースライン時の MCBC の平均値はコホート 1 のすべての投与群で大きく，ベースラインからの変化量についてもコホート 2 より大きかった。

Table 8. Study 1047 Mean Baseline and Change From Baseline to Week 12 MCBC (mL) - Full Analysis Set

	Cohort 1			Cohort 2	
	Fesoterodine 4 mg tablet	**Fesoterodine 8 mg tablet**	**Oxybutynin**	**Fesoterodine 2 mg BIC**	**Fesoterodine 4 mg BIC**
N	41	41	38	25	28
Baseline (mean)	195.1	173.3	164.1	131.4	126.7
Change from baseline LS Mean (95% CI for mean)	58.12 (28.84,87.39)	83.36 (54.22,112.49)	87.17 (56.82,117.53)	23.49 (3.03, 43.95)	40.17 (20.84, 59.50)
p-value vs baseline[a]	0.0001	<.0001	<.0001	--[b]	--[b]

Sources: M2.7.3 Section 2.7.3.3.2; M5.3.5.1 CSR1047 Table 9, Table 10, Table 14.2.2.2a, Table 14.2.2.2b
a. Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline MCBC and baseline weight. LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
b No hypothesis testing was planned for Cohort 2; therefore, no p-values are presented.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
N is the number of patients with a non-missing baseline measurement.

1047 試験の主要目的は達成され，これらの有効性の結果は PK データおよび部分集団解析によって裏付けられた。コホート 1 については，解析した 11 項目の副次有効性評価項目のうち，5 項目でフェソテロジン 4 mg 徐放錠および 8 mg 徐放錠の投与によりベースラインから統計的に有意な改善が認められ，7 つの評価項目でオキシブチニン徐放錠の投与によりベースラインから統計的に有意な改善が認められた。コホート 2 では，11 項目の副次有効性評価項目のうち 5 項目で，フェソテロジン 4 mg BIC の投与によりベースラインからの改善が認められたが，フェソテロジン 2 mg BIC の投与では，いずれの副次有効性評価項目についてもベースラインからの改善が認められなかった（M2.7.3 Table 10）。

4.1.5.1. 尿流動態検査による評価項目

4.1.5.1.1. 主要評価項目－12 週の MCBC

コホート 1

コホート 1（体重 25 kg 超）では，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群ならびにオキシブチニン徐放錠群において，12 週の MCBC はベースラインと比較して統計的に有意に増加した（それぞれ p=0.0001，p<0.0001 および p<0.0001）（Table 9，M 5.3.5.1 1047 試験 CSR Figure 5）。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群のオキシブチニン徐放錠群に対する平均変化量の差の 95% CI には 0 が含まれた（M 5.3.5.1 1047 試験 CSR Figure 6）。

ベースライン時の MCBC の平均値は，全投与群で 164.1～195.1 mL であった（Table 8）。

Table 9. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1

		Feso 4mg (N=41)	Feso 8mg (N=41)	Oxybutynin (N=38)
WEEK 12	N	41	41	38
	LS Mean (SE)	58.12 (14.78)	83.36 (14.71)	87.17 (15.33)
	95% CI for mean	(28.84,87.39)	(54.22,112.49)	(56.82,117.53)
	P-value	0.0001	<.0001	<.0001
	Versus Oxybutynin			
	LS Mean (SE)	-29.06 (21.39)	-3.82 (21.23)	
	95% CI for mean	(-71.42,13.31)	(-45.87,38.23)	

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (08:02) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047/desc_infr_chg_ur_mbc_1 Date of Generation: 07APR2020 (13:46)
Table 14.2.2.1a is for Pfizer internal use.

コホート 2

コホート 2（体重 25 kg 以下）では，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群において 12 週の MCBC にベースラインからの増加が認められ，ベースラインからの平均変化量の 95% CI には 0 が含まれなかった（Table 10，M5.3.5.1 CSR 1047 Figure 7）。

ベースライン時の MCBC の平均値は，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 131.4 mL，4 mg BIC 群で 126.7 mL であった（Table 8）。

Table 10. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2

		Fesoterodine 2mg BIC (N=25)	Fesoterodine 4mg BIC (N=28)
WEEK 12	N	25	28
	LS Mean (SE)	23.49 (10.18)	40.17 (9.62)
	95% CI for mean	(3.03,43.95)	(20.84,59.50)

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment. Based on an ANCOVA model with terms for treatment group,
baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
BIC= Beads-in-Capsule.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:17) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/desc_infr_chg_ur_mbc_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (09:49)
Table 14.2.2.1b is for Pfizer internal use.

4.1.5.1.2. 副次評価項目

尿流動態検査による副次評価項目の結果を Table 11 に示した。

コホート 1 では，12 週の IDC 初回発現時の膀胱容量のベースラインからの統計的に有意な増加がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群ならびにオキシブチニン徐放錠群で認められ，膀胱コンプライアンスの統計的に有意な増加（改善）がオキシブチニン徐放錠群で認められた。コホート 2 では，12 週の MCBC 時の排尿筋圧，IDC 初回発現時の膀胱容量および膀胱コンプライアンスがフェソテロジン 4 mg BIC 群で改善した。

Table 11. Summary of Study 1047 Baseline and Change From Baseline to Week 12 in Secondary Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set

	Cohort 1			Cohort 2	
	Fesoterodine 4 mg tablet	Fesoterodine 8 mg tablet	Oxybutynin	Fesoterodine 2 mg BIC	Fesoterodine 4 mg BIC
Detrusor pressure at maximum bladder capacity (cmH_2O)					
N	40	41	38	25	28
Baseline (mean)	26.53	27.20	23.55	31.92	33.39
Change from Baseline LS Mean (95% CI for mean)[a]	-2.86 (-7.60, 1.87)	-1.57 (-6.25, 3.12)	-2.39 (-7.27, 2.48)	-2.74 (-10.62, 5.15)	-9.73 (-17.18,-2.28)
p-value vs. baseline[a]	0.2334	0.5087	0.3333	--[b]	--[b]

Table 11. Summary of Study 1047 Baseline and Change From Baseline to Week 12 in Secondary Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set

	Cohort 1			Cohort 2	
	Fesoterodine 4 mg tablet	**Fesoterodine 8 mg tablet**	**Oxybutynin**	**Fesoterodine 2 mg BIC**	**Fesoterodine 4 mg BIC**
Number and percentage of patients with IDC at baseline but not at Week 12 (n [%])					
N	41	41	38	25	28
n (%)	9 (22.0)	18 (43.9)	14 (36.8)	6 (24.0)	11 (39.3)
Bladder volume at first IDC (mL)					
N	26	36	32	25	27
Baseline (mean)	88.6	88.5	76.8	66.0	48.6
Change from Baseline LS Mean (95% CI for mean)[a]	30.53 (2.42, 58.64)	26.06 (2.19, 49.92)	41.31 (15.92, 66.70)	23.80 (-1.60, 49.19)	31.26 (6.85, 55.68)
p-value vs. baseline[a]	0.0336	0.0327	0.0017	--[b]	--[b]
Bladder compliance (mL/cmH_20)					
N	40	40	38	25	28
Baseline (mean)	13.83	10.07	14.17	8.32	10.11
Change from Baseline LS Mean (95% CI for mean)[a]	6.40 (-0.48, 13.28)	5.41 (-1.49, 12.32)	11.36 (4.30, 18.42)	12.44 (-0.64, 25.53)	16.44 (4.08, 28.80)
p-value vs. baseline[a]	0.0679	0.1233	0.0019	--[b]	--[b]

Source: M2.7.3 Table 11
a. Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight. LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
b. No hypothesis testing was planned for Cohort 2; therefore, no p-values are presented.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
N is the number of patients with a non-missing baseline measurement.

4.1.5.1.2.1. 副次評価項目—12 週の MCBC 時の排尿筋圧

コホート 1

コホート 1（体重 25 kg 超）では，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群ならびにオキシブチニン徐放錠群において 12 週の MCBC 時の排尿筋圧にベースラインからの数値的な低下が認められた（それぞれ p=0.2334，p=0.5087 および p=0.3333）（Table 12）。

ベースライン時の MCBC 時の排尿筋圧の平均値は，全投与群で 23.55～27.20 cm H_2O であった（Table 11）。

Table 12. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Detrusor Pressure at Maximum Bladder Capacity (CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1

		Feso 4mg (N=41)	Feso 8mg (N=41)	Oxybutynin (N=38)
WEEK 12	N	40	41	38
	LS Mean (SE)	-2.86 (2.39)	-1.57 (2.37)	-2.39 (2.46)
	95% CI for mean	(-7.60,1.87)	(-6.25,3.12)	(-7.27,2.48)
	P-value	0.2334	0.5087	0.3333
	Versus Oxybutynin			
	LS Mean (SE)	-0.47 (3.43)	0.82 (3.42)	
	95% CI for mean	(-7.28,6.33)	(-5.96,7.60)	

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (08:02) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047/desc_infr_chg_ur_mdp_1 Date of Generation: 07APR2020 (13:48)
Table 14.2.3.1a is for Pfizer internal use.

コホート 2

コホート 2（体重 25 kg 以下）では，フェソテロジン 4 mg BIC 群において 12 週の MCBC 時の排尿筋圧にベースラインからの低下が認められ，ベースラインからの平均変化量の 95% CI には 0 が含まれなかった（Table 13）。フェソテロジン 2 mg BIC 群では，12 週の MCBC 時の排尿筋圧がベースラインから数値的に低下し，ベースラインからの平均変化量の 95% CI には 0 が含まれた。

ベースライン時の MCBC 時の排尿筋圧の平均値は，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 31.92 cm H_2O，4 mg BIC 群で 33.39 cm H_2O であった（Table 11）。

Table 13. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Detrusor Pressure at Maximum Bladder Capacity (CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2

		Fesoterodine 2mg BIC (N=25)	Fesoterodine 4mg BIC (N=28)
WEEK 12	N	25	28
	LS Mean (SE)	-2.74 (3.92)	-9.73 (3.71)
	95% CI for mean	(-10.62,5.15)	(-17.18,-2.28)

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment. Based on an ANCOVA model with terms for treatment group,
baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
BIC= Beads-in-Capsule.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:17) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/desc_infr_chg_ur_mdp_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (09:58)
Table 14.2.3.1b is for Pfizer internal use.

4.1.5.1.2.2. 副次評価項目—12 週の IDC の有無

コホート 1

コホート 1（体重 25 kg 超）では，12 週の IDC の有無についてベースラインから改善を示した被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群と比較して，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で数値的に高かった（Table 14）。いずれの投与群でも，12 週においてベースラインからの悪化が認められた被験者の割合は，5%未満であった。

ベースライン時に IDC を有していた被験者の割合は，全投与群で 65.9%～87.8%の範囲であった（M 5.3.5.1 1047 試験 CSR Table 14.2.4.2a）。

Table 14. Fesoterodine Protocol A0221047 Shift table of Presence of Involuntary Detrusor Contractions (IDC) at Baseline and Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1

		Week 12					
		Feso 4mg (N=41)		Feso 8mg (N=41)		Oxybutynin (N=38)	
Visit	Presence of IDC?	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Baseline	YES	18 (43.9)	9 (22.0)	18 (43.9)	18 (43.9)	18 (47.4)	14 (36.8)
	NO	2 (4.9)	12 (29.3)	1 (2.4)	4 (9.8)	0	6 (15.8)

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (08:02) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047/t_shift_ud_idc_1 Date of Generation: 07APR2020 (13:59)
Table 14.2.4.1a is for Pfizer internal use.

コホート 2

コホート 2（体重 25 kg 以下）では，12 週の IDC の有無についてベースラインから改善を示した被験者の割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群と比較してフェソテロジン 4 mg BIC 群で高かった（Table 15）。いずれの投与群でも，12 週においてベースラインからの悪化が認められた被験者はなかった。

ベースライン時に IDC を有していた被験者の割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でそれぞれ，100.0%および 96.4%であった（M5.3.5.1 1047 試験 CSR Table 14.2.4.2b）。

Table 15. Fesoterodine Protocol A0221047 Shift table of Presence of Involuntary Detrusor Contractions (IDC) at Baseline and Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2

		Week 12			
		Fesoterodine 2mg BIC (N=25)		Fesoterodine 4mg BIC (N=28)	
Visit	Presence of IDC?	Yes	No	Yes	No
Baseline	NO	0	0	0	1 (3.6)
	YES	19 (76.0)	6 (24.0)	16 (57.1)	11 (39.3)

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
BIC= Beads-in-Capsule.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:17) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/t_shift_ud_idc_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:08)
Table 14.2.4.1b is for Pfizer internal use.

4.1.5.1.2.3. 副次評価項目－12 週の IDC 初回発現時の膀胱容量

<u>コホート 1</u>

コホート 1（体重 25 kg 超）では，12 週の IDC 初回発現時の膀胱容量は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群ならびにオキシブチニン徐放錠群においてベースラインから統計的に有意に増加した（Table 16）。

Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Volume (ml) at first IDC at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1

		Feso 4mg (N=41)	Feso 8mg (N=41)	Oxybutynin (N=38)
WEEK 12	N	26	36	32
	LS Mean (SE)	30.53 (14.15)	26.06 (12.01)	41.31 (12.78)
	95% CI for mean	(2.42,58.64)	(2.19,49.92)	(15.92,66.70)
	P-value	0.0336	0.0327	0.0017

Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Volume (ml) at first IDC at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1

		Feso 4mg (N=41)	Feso 8mg (N=41)	Oxybutynin (N=38)
	Versus Oxybutynin			
	LS Mean (SE)	-10.78 (19.11)	-15.25 (17.56)	
	95% CI for mean	(-48.75,27.19)	(-50.15,19.64)	

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (08:02) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047/desc_infr_chg_ur_vfdc Date of Generation: 07APR2020 (13:49)
Table 14.2.6.1a is for Pfizer internal use.

コホート 2

コホート 2（体重 25 kg 以下）では，12 週の IDC 初回発現時の膀胱容量は，フェソテロジン 4 mg BIC 群においてベースラインから増加した。フェソテロジン 2 mg BIC 群では，12 週の IDC 初回発現時の膀胱容量がベースラインから数値的に増加した（Table 17）。

Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Volume (ml) at first IDC at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2

		Fesoterodine 2mg BIC (N=25)	Fesoterodine 4mg BIC (N=28)
WEEK 12	N	25	27
	LS Mean (SE)	23.80 (12.63)	31.26 (12.14)
	95% CI for mean	(-1.60,49.19)	(6.85,55.68)

Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Volume (ml) at first IDC at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2

	Fesoterodine 2mg BIC (N=25)	Fesoterodine 4mg BIC (N=28)

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
BIC= Beads-in-Capsule.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:17) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/desc_infr_chg_ur_vfdc_c2 Date of Generation: 07APR2020 (09:59)
Table 14.2.6.1b is for Pfizer internal use.

4.1.5.1.2.4. 副次評価項目―12 週の膀胱コンプライアンス

コホート 1

コホート 1（体重 25 kg 超）では，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群において，12 週の膀胱コンプライアンスがベースラインから数値的に改善した。オキシブチニン徐放錠群では，12 週の膀胱コンプライアンスがベースラインから統計的に有意に改善した（Table 18）。

Table 18. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Compliance (ML/CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1

		Feso 4mg (N=41)	Feso 8mg (N=41)	Oxybutynin (N=38)
WEEK 12	N	40	40	38
	LS Mean (SE)	6.40 (3.47)	5.41 (3.48)	11.36 (3.56)
	95% CI for mean	(-0.48,13.28)	(-1.49,12.32)	(4.30,18.42)
	P-value	0.0679	0.1233	0.0019
	Versus Oxybutynin			
	LS Mean (SE)	-4.96 (4.97)	-5.95 (5.00)	
	95% CI for mean	(-14.81,4.89)	(-15.85,3.95)	

Table 18. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Compliance (ML/CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1

		Feso 4mg (N=41)	Feso 8mg (N=41)	Oxybutynin (N=38)

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment. Based on an ANCOVA model with terms for treatment group,
baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (08:02) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047/desc_infr_chg_ur_bc_1 Date of Generation: 07APR2020 (13:44)
Table 14.2.5.1a is for Pfizer internal use.

コホート 2

コホート 2（体重 25 kg 以下）では，フェソテロジン 4 mg BIC 群において，12 週の膀胱コンプライアンスがベースラインから改善した。フェソテロジン 2 mg BIC 群では，12 週の膀胱コンプライアンスがベースラインから数値的に改善した（Table 19）。

Table 19. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Bladder Compliance (ML/CMH2O) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2

		Fesoterodine 2mg BIC (N=25)	Fesoterodine 4mg BIC (N=28)
WEEK 12	N	25	28
	LS Mean (SE)	12.44 (6.51)	16.44 (6.15)
	95% CI for mean	(-0.64,25.53)	(4.08,28.80)

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight.
LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
BIC= Beads-in-Capsule.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:17) Source Data: ADUR Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/desc_infr_chg_ur_bc_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (09:56)
Table 14.2.5.1b is for Pfizer internal use.

4.1.5.2. 排尿日誌による評価項目

排尿日誌による評価項目の結果は両コホートとも項目により様々であった。12 週の 24 時間あたりの平均排尿回数または平均導尿回数は，コホート 1 ではフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群ならびにオキシブチニン徐放錠群でベースラインから統計的に有意に減少し（M2.7.3.3.2.1.2.2 項，M5.3.5.1 CSR 1047 Table 21)，コホート 2 ではフェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群で，ベースラインから数値的に減少した（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 24）。

12 週の 24 時間あたりの平均尿失禁回数は，コホート 1 ではフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群ならびにオキシブチニン徐放錠群でベースラインから統計的に有意に減少した（Table 20）。12 週の 24 時間あたりの平均尿失禁回数は，コホート 2 ではフェソテロジン 4 mg BIC 群でベースラインから減少し，フェソテロジン 2 mg BIC 群ではベースラインから数値的に減少した（Table 20）。

12 週の排尿 1 回あたりの平均尿量は，コホート 1 およびコホート 2 でフェソテロジンまたはオキシブチニンの投与により，ベースラインから統計的に有意または数値的に減少した（Table 20）。12 週の導尿 1 回あたりの平均尿量は，コホート 1 および 2 でフェソテロジンまたはオキシブチニンの投与により，ベースラインから有意または数値的に増加した（Table 20）。

Table 20. Study 1047 Mean Baseline and Change From Baseline to Week 12 in Selected Secondary Bladder Diary Endpoints - Full Analysis Set

	Cohort 1			Cohort 2	
	Fesoterodine 4 mg tablet	**Fesoterodine 8 mg tablet**	**Oxybutynin**	**Fesoterodine 2 mg BIC**	**Fesoterodine 4 mg BIC**
Number of incontinence episodes per 24 hours[a]					
N	33	33	35	22	20
Baseline (mean)	2.81	2.68	3.12	2.88	2.83
Change from Baseline LS Mean (95% CI for mean)[b]	-0.46 (-0.92, -0.00)	-0.89 (-1.35, -0.43)	-1.01 (-1.46, -0.56)	-0.38 (-0.95, 0.20)	-0.69 (-1.29, -0.08)
p-value vs. baseline[b]	0.0496	0.0002	< 0.0001	--[c]	--[c]
Mean volume voided per micturition (mL)					
N	15	15	20	8	10
Baseline (mean)	173.51	101.96	131.16	100.99	99.67
Change from Baseline LS Mean (95% CI for mean)[b]	4.10 (-28.05, 36.24)	19.21 (-12.67, 51.10)	4.15 (-22.69, 30.98)	-12.72 (-34.96, 9.52)	-8.41 (-28.27, 11.44)
p-value vs. baseline[b]	0.7986	0.2313	0.7571	--[c]	--[c]
Mean volume voided per catheterization (mL)					
N	36	32	28	23	25
Baseline (mean)	147.80	118.16	118.23	128.37	155.90
Change from Baseline LS Mean (95% CI for mean)[b]	29.47 (-1.38, 60.32)	47.18 (14.74, 79.62)	45.90 (11.24, 80.55)	11.50 (-9.87, 32.88)	1.74 (-18.76, 22.23)
p-value vs. baseline[b]	0.0610	0.0048	0.0100	--[c]	--[c]

Source: M2.7.3 Table 12
a. Only subjects with >0 incontinence episodes at baseline are included.
b. Based on an ANCOVA model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight. LOCF/BOCF was used for imputing missing values.
c. There was no hypothesis testing planned for Cohort 2; therefore, no p-values are presented.
Notes: Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.
N is the number of subjects with a non-missing baseline measurement.

4.1.5.3. 事後解析

用量設定に体重 35 kg のカットオフ値を用いることの妥当性を裏付けるため，主要有効性評価項目（MCBC のベースラインから 12 週までの変化量）について，事後解析を実施し，記述的に要約した。これらはコホート 1 のデータに基づき，35 kg のカットオフ値を適用して，体重に関して 2 つの部分集団（25 kg 超 35 kg 以下および 35 kg 超）について評価した。これらをコホート 2 の結果と共に M2.7.3.3.3.2 項に示した。

- MCBC のベースラインから 12 週までの変化量の平均値および中央値は，25 kg 以下のフェソテロジン 4 mg BIC 群および 25 kg 超 35 kg 以下のフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で同程度であり，25 kg 以下のフェソテロジン 2 mg BIC 群よりも高かった。

- 25 kg 超 35 kg 以下の部分集団では，MCBC のベースラインからの平均変化量に関してはオキシブチニン徐放錠群のばらつきが大きく，オキシブチニン徐放錠群で両フェソテロジン徐放錠群より高値を示したが，ベースラインからの変化量の中央値は投与群間で類似していた。また，35 kg 超の部分集団と比較すると変化量は小さく，これは 35 kg 超の部分集団の被験者の予想膀胱容量がより大きいことに起因する可能性が考えられた。

- 35 kg 超の群では，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群と比較してフェソテロジン 8 mg 徐放錠群およびオキシブチニン徐放錠群で 12 週の MCBC のベースラインからの変化量は高値を示した。

4.2. 1109 試験

Table 21. 1109 試験の概要

試験デザイン	1047試験に参加し，かつ完了した日本人小児NDO患者を対象とした長期継続投与試験
目的	**主要目的** 日本人小児 NDO 患者にフェソテロジンを 1 日 1 回長期投与したときの安全性および忍容性を検討する。 **副次目的** 日本人小児 NDO 患者にフェソテロジンを 1 日 1 回長期投与したときの有効性を検討する。
試験対象集団	1047 試験で来院 7（投与 24 週目）までの 24 週間の治験薬投与および来院時の手順をすべて完了した者のうち，以下の基準を満たす者 • 1047 試験のベースライン時と比較して NDO の悪化を示唆する所見が認められない者 • フェソテロジンに対する忍容性に問題がない者 • 体重 25 kg を超える場合は，錠剤を噛んだり，砕いたりせず，そのまま飲み込むことができる者。治験実施医療機関で初回投与の様子を確認し，錠剤を飲み込むことができなければ本治験から除外した。 • 体重 25 kg 以下の場合は，カプセル剤をそのまま，または食物に散布して服用できる者
治験薬	**コホート 1** フェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠 **コホート 2** フェソテロジン 2 mg または 4 mg BIC
治験実施施設数	7 施設（日本）
組み入れ例数／治験薬投与例数	**コホート 1** 組み入れ 2 例／治験薬投与 2 例 フェソテロジン 4 mg 徐放錠群：組み入れ 0 例／治験薬投与 0 例 フェソテロジン 8 mg 徐放錠群：組み入れ 2 例／治験薬投与 2 例 **コホート 2** 組み入れ 10 例／治験薬投与 10 例 フェソテロジン 2 mg BIC 群：組み入れ 7 例／治験薬投与 7 例 フェソテロジン 4 mg BIC 群：組み入れ 3 例／治験薬投与 3 例
データカットオフ日	2020 年 4 月 1 日（LSLV）

Table 21. 1109 試験の概要

有効性の評価項目	• MCBC（膀胱内圧検査における最大耐容膀胱容量または排尿／尿失禁開始時もしくは 40 cm H_2O 時の容量と定義） • MCBC 時の排尿筋圧 • IDC の有無 • IDC 初回発現時（発現した場合）の膀胱容量 • 膀胱コンプライアンス • 24 時間あたりの平均排尿回数または平均導尿回数 • 24 時間あたりの平均尿失禁回数 • 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数（知覚のある患者のみ，該当する場合） • 排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量

Source M5.3.5.3 ISE Table 2

4.2.1. 試験デザイン

1109 試験は，先行する 1047 試験に参加し，かつ完了した日本人小児 NDO 患者を対象とした第 3 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与試験であった。本治験は，28 週間の非盲検治療期間とそれに続く 4 週間のフォローアップ期間で構成された。なお，先行する 1047 試験においてオキシブチニン徐放錠群に割り付けられた被験者は，フェソテロジンを 1 年間投与したときのデータを収集するため，40 週目まで投与を継続することとした。

4.2.2. 試験対象集団

性別の割合および投与群あたりの被験者数などの人口統計学的特性およびベースライン特性に若干の差が認められた。コホート 1 の被験者はいずれも女性であり，コホート 2 の 10 例については，90%が男性であり，女性は 10%であった。各コホートで定義した体重カットオフで予想されたように，コホート 1 の被験者（平均年齢：13.5 歳）はコホート 2 の被験者（平均年齢：7.7 歳）よりも年齢が高かった（M2.7.3 Table 3）。

前治療および併用薬については，M2.7.3.3.1.1.2 項に提示した。髄膜脊髄瘤は，全投与群を通じて最も多く認められた既往歴であった（M2.7.3.3.1.1.2 項）。診断はすべての投与群で緊張性膀胱であり，被験者全体の罹病期間の中央値は 6.0 年であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.1.2.2）。

4.2.3. 有効性の評価

有効性の評価については，1047 試験（4.1.3 項）と同様である。有効性の評価項目の概要を Table 21 に示した。

4.2.4. 統計解析

有効性の評価項目は，1047 試験と 1109 試験を統合したデータを用いて要約した（1047 試験から 1109 試験に移行した被験者の場合）。統合したデータを用いて経時的な変化を解析する場合，ベースラインは 1047 試験の来院 1（スクリーニング）または来院 2（第 1 日）とした。統計解析方法の詳細については，M2.7.3.1.2.2.4 項を参照のこと。

4.2.5. フェソテロジンの有効性

1109 試験では，被験者数が限られていたが，フェソテロジンの投与を受けた被験者（全投与群の併合）において，1047 試験の集団全体の結果と同様，12 週時に MCBC は数値的に増加（改善）し，52 週時（本治験の 28 週時）でも数値的な増加が認められた。その他の尿流動態検査による評価項目でもベースラインからの数値的な改善が認められた。52 週時の排尿日誌に基づく有効性評価項目では，一部の評価項目で数値的な改善が認められなかった。

4.2.5.1. 尿流動態検査による評価項目

MCBC のベースラインからの変化量

フェソテロジンの投与を受けた被験者（全投与群の併合）において，1047 試験の集団全体の結果と同様，12 週時に MCBC は増加した。また，52 週時（本治験の 28 週時）でもフェソテロジンの投与を受けた被験者で数値的な増加が認められた。MCBC のベースラインからの平均変化量［標準偏差（SD）］は，12 週および 52 週でそれぞれ 61.3 mL (53.98)および 53.1 mL (59.74）であった（M2.7.3 Table 13）。

1047 試験の集団全体の結果と同様，フェソテロジンの投与を受けた被験者（全投与群の併合）では，12 週に MCBC 時の排尿筋圧が低下した。また，52 週時（本治験の 28 週時）にも数値的な減少が認められた。フェソテロジンの投与を受けた被験者の MCBC 時の排尿筋圧のベースラインからの平均変化量（SD）は，12 週で-12.3 cmH_2O (22.74)，52 週で-4.8 cmH_2O (21.43)であった（M2.7.3 Table 13）。

12 例のうち，11 例がベースライン時に IDC が認められた。これら 11 例のうち，2 例で 52 週に改善が認められた。その他の被験者では，52 週で IDC のベースラインからの変化は認められなかった（M2.7.3 Table 13）。

1047 試験の集団全体の結果と同様，フェソテロジンの投与を受けた被験者（全投与群の併合）で IDC 初回発現時の膀胱容量は，12 週で数値的な増加が認められた。この数値的な増加は，52 週時（本治験の 28 週時）でも認められた。ベースラインからの平均変化量（SD）は，12 週で 95.0 mL (53.88)および 52 週で 50.4 mL (36.38)であった（M2.7.3 Table 13）。

1047 試験の集団全体の結果と同様，フェソテロジンの投与を受けた被験者（全投与群の併合）で 12 週に膀胱コンプライアンスが改善した。また，52 週時（本治験の 28 週時）にもフェソテロジンの投与を受けた被験者で数値的な改善が認められた（M2.7.3 Table 13）。

4.2.5.2. 排尿日誌による評価項目

排尿日誌の評価項目については，Table 21 に示した。1047 試験開始から 52 週時の排尿日誌による評価項目では，一部の評価項目で数値的な改善が認められなかった。

24 時間あたりの平均排尿回数または平均導尿回数のベースラインからの平均変化量（SD）は，フェソテロジン投与を受けた被験者では，12 週で-0.46 (1.055) 回，52 週（本治験の 28 週）で-0.41 (0.758) 回であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.2.9）。

24 時間あたりの平均尿失禁回数のベースラインからの平均変化量（SD）は，フェソテロジン投与を受けた被験者では，12 週で-0.07 (1.586) 回，52 週（本治験の 28 週）で 0.08 (1.615) 回であった（M2.7.3 Table 14）。

フェソテロジン投与を受けた被験者における 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平均変化量（SD）は，12 週および 52 週（本治験の 28 週）のいずれも-0.61(0.347) 回であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.2.11）。

フェソテロジン投与を受けた被験者では，排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量のベースラインからの平均変化量（SD）は，12 週で 14.75 (18.638) mL，52 週（本治験の 28 週）で 4.75 (29.583) mL であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.2.14）。

4.3. 効果の持続，耐薬性

小児患者でのフェソテロジンの有効性の解析は，2 試験（1047 試験および 1109 試験）に限定した。1109 試験では，日本人小児被験者を対象にフェソテロジンを長期投与したときに，ベースラインから 52 週まで尿流動態検査による有効性評価項目の数値的な改善が認められたが，排尿日誌による有効性評価項目については，一部の評価項目で数値的な改善が認められなかった。しかし，1109 試験は被験者数が少ないため，これらの結果の解釈には注意が必要である（M2.7.3.5 項）。

4.4. 認められた効果の臨床的意義

小児の NDO の治療においては膀胱コンプライアンスの改善に意義がある。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，その薬理作用により膀胱平滑筋（排尿筋）の不随意収縮や緊張を抑制し，膀胱容量を増加させることで排尿筋過活動や膀胱コンプライアンスの改善に寄与すると考えられる。したがって，フェソテロジンの効果を直接反映する MCBC を本治験の主要評価項目として設定した。

現在得られているデータに基づくと，既承認のオキシブチニン XL[16] の投与により，24 週時の MCBC の平均値がベースラインの 185 mL から 254 mL に増加（ベースラインと比較して 69 mL の変化），オキシブチニン徐放錠 [14] の投与により，24 週時の MCBC の平均値がベースラインの 230 mL から 279 mL に増加（ベースラインと比較して 49 mL の変化），オキシブチニンシロップ [14] の投与により，24 週時の MCBC の平均値がベースラインの 192 mL から 294 mL に増加（ベースラインと比較して 102 mL の変化）を示した。また，24 週間のソリフェナシン経口懸濁剤 [10] 投与後，5 歳以上の小児患者における MCBC の平均値の増加は 57.2 mL であった [7]。

排尿日誌に基づく 3 つの最も重要なパラメータは，24 時間あたりの排尿回数，最大排尿量（膀胱の解剖学的容量を示す），および機能的膀胱容量である平均排尿量または導尿量である[20]。

1047 試験では，MCBC の増加および MCBC 時の排尿筋圧の低下は，各投与群で 12 週時にベースラインからの統計的に有意または数値的な改善を示した。12 週の MCBC のベースラインからの変化は，両コホートにおいてフェソテロジンの有効性を支持し，コホート 1 ではフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群で有意な改善が認められ，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群のベースラインからの変化量はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群よりも数値的に高かった。有効

性の副次評価項目のベースラインからの改善は，フェソテロジン 2 mg BIC 群の改善が最も小さかったが，すべての投与群でおおむね有効性が支持された。

不可逆的な水腎症および膀胱充満時の排尿筋収縮による排尿筋圧上昇と膀胱圧上昇に起因する膀胱壁の変化を予防するために膀胱機能を最適化する上で，これらの変化は臨床的に重要である。1109 試験では，症例数は限られていたが，日本人 NDO 被験者においてフェソテロジンを長期投与したときの有効性が認められた。フェソテロジンの投与を受けた被験者で 12 週に MCBC が増加し，52 週でも数値的に増加した。その他の尿流動態検査による有効性評価項目では，52 週でベースラインからの数値的な改善が認められた。排尿日誌による有効性評価項目では，一部の評価項目で 52 週でベースラインからの改善が認められなかった。

4.5. ディスカッションおよび有効性の結論

6～17 歳の小児 NDO 患者に対するフェソテロジンの有効性は，1047 試験および 1109 試験において以下のとおり示された。

- 1047 試験において，主要有効性評価項目の MCBC のベースラインから 12 週までの変化量の主解析は，両コホート共に主目的を支持した。
- 1047 試験の結果から，フェソテロジン 4 mg 徐放錠および 8 mg 徐放錠，2 mg BIC および 4 mg BIC を 12 週間投与したとき，MCBC のベースラインからの変化量は用量依存的に増加した。
- 1047 試験の有効性の主な副次評価項目は，全投与群で観察された主要評価項目のベースラインからの改善をおおむね支持するものであった。フェソテロジン 2 mg BIC 群では，改善の程度がより低かった。
- 1047 試験において，MCBC のベースラインから 12 週までの変化量について補足的な事後解析を実施した結果，用法・用量（案）で設定した体重の各部分集団（25 kg 超 35 kg 以下，35 kg 超）においてベースラインからの改善が認められた。
- 1109 試験では，日本人小児被験者において，ベースラインから 52 週までの間に尿流動態検査による有効性評価項目に 1047 試験の開始時と比較して数値的に改善が認められ，排尿日誌による有効性評価項目については，一部の評価項目で数値的な改善が認められなかった。ただし，被験者数が少ないことから，本治験の結果は慎重に解釈する必要がある。

5. 安全性の概括評価

有害事象，臨床検査の評価などの安全性データは，表または図を用いて要約した。これには特に注目すべき有害事象も含めた。1047 試験のコホート 1 の Tier 1 の有害事象については，フェソテロジンの各用量をオキシブチニンと比較したが（M5.3.5.3 ISS Section 2.2），その他の安全性評価項目については統計的推測を実施しなかった。個々の試験の要約には，1047 試験，1109 試験，1066 試験，および 1099 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者のデータが含まれており，特に第 3 相試験である 1047 試験に重点を置いている。

1047 試験のコホート 1（実薬比較期間）のフェソテロジン投与を受けた被験者の安全性データは，1066 試験においてフェソテロジンの投与を受けた NDO を有する被験者と併合し，より包括的な安全性の解析を行った。

5.1. 臨床試験における安全性プロファイル

治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（安全性解析対象集団）を対象とし，有害事象（例：発現日，内容，重症度，治験薬との関連性，および投与量），臨床検査値，および身体的検査，バイタルサイン，神経学的検査，心電図（ECG）の結果を用いて，安全性を評価した。

治験薬投与下で発現した，因果関係を問わない有害事象について，記載を簡略化するために単に「有害事象」と記載することとした。

重篤な有害事象は，投与量を問わず発現した有害事象のうち，死に至るもの，生命を脅かすもの，入院または入院期間の延長が必要となるもの，永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの，先天異常・先天性欠損を来すものと定義した。その他の臨床的に重要な事象は，被験者が危険にさらされたり，重篤な有害事象の定義に該当する状態になることを防ぐために医学的または外科的介入を必要とする場合，重篤な有害事象とみなすこととした。

本資料で提示された 6～17 歳の NDO を有する小児被験者の臨床試験データベースには 192 例の被験者が含まれ，そのうち 181 例は無作為化比較試験である 1047 試験（そのうち 12 例は 1109 試験に移行して治験を継続），11 例は 1066 試験の被験者であった。

本資料で提示する試験のデザインは，M2.7.4.1 項に要約し，その詳細は M2.7.6 に示した。

5.2. 1047 試験

有害事象の重症度は概して軽度または中等度であり，主な有害事象は器官別大分類が感染症および寄生虫症の事象であった。これは，小児 NDO 患者集団が尿路感染に罹患しやすいこと，またはフェソテロジン投与により発現することが知られている抗ムスカリン作用を反映していると考えられた。

<u>コホート 1</u>

- 6～17 歳かつ体重 25 kg 超の小児 NDO 患者を対象に，フェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回，12 週間，最長 24 週間投与したときの忍容性は良好であった。
- 治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなく，死亡例も認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度から中等度であった。
- コホート 1 の治験期間全体では，最も発現割合が高い有害事象の器官別大分類は，感染症および寄生虫症であった。主に認められた感染症は，小児によく認められる上気道感染および小児 NDO 患者が罹患しやすい尿路感染症であった。報告された感染症の大部分は，治験薬と関連なしと判断された。

- 実薬比較期間および治験期間全体において，主な治験薬と関連のある有害事象は，口内乾燥，便秘，下痢，腹痛などの胃腸障害であり，成人に投与した場合のフェソテロジンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

- 実薬比較期間での Tier 1 の有害事象に関して，口内乾燥の発現割合がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でオキシブチニン徐放錠群と比較して低かった（それぞれ p=0.0155 および p=0.0406）。その他の Tier 1 の有害事象については，オキシブチニン徐放錠群とフェソテロジン徐放錠群の間に明らかな差は認められなかった。全体として，フェソテロジン徐放錠群での抗ムスカリン作用による有害事象の発現割合は，オキシブチニン徐放錠群と比較して数値的に低かった。

- 治験期間全体では，痙攣発作や傾眠などの症状は認められず，CBCL および GPT で評価した認知機能や行動に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- コホート 1 の治験期間全体では，視力検査および視覚調節検査，PVR，バイタルサイン，身体的検査，体重，または臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- フェソテロジン 4 mg 徐放錠群と 8 mg 徐放錠群の間に治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況に対する明確な用量反応性は認められなかった。

コホート 2

- 6～17 歳かつ体重 25 kg 以下の小児 NDO 患者を対象に，フェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC を 1 日 1 回，12 週間，最長 24 週間投与したときの忍容性は良好であった。

- 治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなく，死亡例も認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の重症度は，軽度から中等度であった。

- コホート 2 の有効性評価期間および治験期間全体では，最も発現割合が高い有害事象の器官別大分類は，感染症および寄生虫症であった。主に認められた感染症は，小児によく認められる上気道感染および小児 NDO 患者が罹患しやすい尿路感染症であった。報告された感染症はすべて，治験薬と関連なしと判断された。

- 治験期間全体では，最も発現割合が高い治験薬と関連ありと判断された有害事象は，器官別大分類別では胃腸障害の事象であり，これは成人に投与した場合のフェソテロジンの既知の安全性プロファイルと一致している。

- 報告された中枢神経系の有害事象は，頭痛と浮動性めまいのみであり，これらはいずれも既知の成人の安全性プロファイルと一致していた。また，痙攣発作や傾眠などは認められず，CBCL や GPT で評価した認知機能や行動に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- コホート 2 の治験期間全体では，視力検査および視覚調節検査，PVR，バイタルサイン，身体的検査，体重，または臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- フェソテロジン 2 mg BIC 群と 4 mg BIC 群の間，あるいはフェソテロジン 4 mg 徐放錠の投与を受けた体重 25 kg 超 35 kg 以下の被験者とフェソテロジン 4 mg BIC の投与を受けた体重 25 kg 以下の被験者との間には，治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現状況に対する明確な曝露–反応関係は認められなかった。

5.2.1. 安全性の解析

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，ECG，視力検査および視覚調節検査，認知機能，PVR および身体的所見について表および記述統計量または図を用いて，被験者の安全性データを要約した。コホート 1 の Tier 1 の有害事象については，フェソテロジンの両用量群とオキシブチニン群を比較したが（M5.3.5.3 ISS Sections 2.2 and 2.5.8.1），その他の安全性評価項目については統計的推測を実施しなかった。治験期間全体の要約には，コホート 1 については安全性評価延長期間で治験を継続し，実薬比較期間および安全性評価延長期間の両方で，コホート 2 については有効性評価期間および安全性評価延長期間のいずれかで，フェソテロジンの投与を 1 回以上受けたすべての被験者のデータを含めた。本項では 1047 試験のデータは，必要に応じて全体だけでなく，コホート（コホート 1 およびコホート 2）別，治療期別に表示する。詳細については，M5.3.5.3 ISS 2.2 項に示した。

5.2.2. フェソテロジンの曝露状況

コホート 1

コホート 1 については，無作為化，非盲検，実薬対照，並行群間試験であり，3 つの投与群で構成された。本治験は，オキシブチニンを実薬対照として 3 群からなる 12 週間の実薬比較期間とそれに続く，実薬対照を用いず 2 群からなる 12 週間の安全性評価延長期間の 2 つの治療期で構成された。投与期間（日）は，治験薬投与開始日から治験薬投与終了日までの日数で算出した。

実薬比較期間において，投与期間の中央値は，投与群間で同様であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 35）。12 週目の来院期間の許容範囲が-7～14 日であったため，実薬比較期間の投与期間は最長 98 日であった。

安全性評価延長期間において，投与期間の中央値は，実薬比較期間でオキシブチニンの投与を受けた投与群も含めて，投与群間で同様であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 36）。24 週目の来院期間の許容範囲が-7～14 日であったため，安全性評価延長期間の投与期間は最長 98 日間となった。

コホート 2

コホート 2 については，2 群からなる 12 週間の有効性評価期間とそれに続く，2 群からなる 12 週間の安全性評価延長期間の 2 つの治療期で構成された。投与期間（日）は，治験薬投与開始日から治験薬投与終了日までの日数で算出した。

有効性評価期間において，投与期間の中央値は投与群間で同様であった（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 38）。12 週目の来院期間の許容範囲が-7～14 日であったため，有効性評価期間の投与期間は最長 98 日であった。

安全性評価延長期間において，投与期間の中央値は投与群間で同様であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 39）。12 週目の来院期間の許容範囲が-7～14 日であったため，安全性評価延長期間の投与期間は最長 98 日であった。

5.2.3. 有害事象

コホート 1

実薬比較期間中，有害事象の発現割合は，オキシブチニン徐放錠群（75.0%）で最も高く，次いでフェソテロジン 4 mg 徐放錠群（61.9%）およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群（47.6%）であった。重篤な有害事象を発現した被験者は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 3 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 2 例，オキシブチニン徐放錠群で 1 例であり，いずれも治験薬と関連なしと判断された。3 例（すべてフェソテロジン 4 mg 徐放錠群）が，有害事象により治験を中止した（M5.3.5.3 ISS Table 10）。

実薬比較期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で認められた 80 件の有害事象のうち 24 件，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で認められた 46 件の有害事象のうち 13 件，オキシブチニン徐放錠群で認められた 83 件の有害事象のうち 30 件が治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある有害事象はいずれも重篤な有害事象ではなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.2.1.1, Table 41 および Table 42）。

安全性評価延長期間中，有害事象の発現割合は，フェソテロジン 8 mg 徐放錠→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の被験者では他のいずれの投与群よりも低かった。2 例（いずれもフェソテロジン 8 mg 徐放錠→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群）に重篤な有害事象が発現した。1 例（フェソテロジン 8 mg 徐放錠→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群）が有害事象（急性腎盂腎炎）により治験を中止した（M5.3.5.3 ISS Table 11）。

安全性評価延長期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠→フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で認められた 22 件の有害事象のうち 5 件，フェソテロジン 8 mg 徐放錠→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で認められた 26 件の有害事象のうち 1 件，オキシブチニン投与群で認められた 31 件の有害事象のうち 9 件は，治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある有害事象はいずれも重篤な有害事象ではなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.2.1.2，Table 43 および Table 44）。

治験期間全体でフェソテロジン 4 mg 徐放錠群に認められた 78 件の有害事象のうち 20 件，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で認められた 62 件の有害事象のうち 14 件が治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある有害事象はいずれも重篤な有害事象ではなかった。1 例（フェソテロジン 8 mg 徐放錠群）が有害事象により治験を中止した（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.2.1.3, 1047 Table 45 および Table 46）。

コホート 2

有効性評価期間中，有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 67.9%，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 62.1%であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 47）。重篤な有害事象の発現割合は投与群間で類似しており，重度の有害事象は少なかった。フェソテロジン 2 mg BIC 群では 3 例が有害事象により治験を中止したが，フェソテロジン 4 mg BIC 群では有害事象による中止は認められなかった。

有効性評価期間中の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象）は，無症候性細菌尿，上咽頭炎，および尿路感染であった（M2.7.4 Table 28）。各投与群で認められた有害事象のほとんどの重症度は軽度または中等度であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.1b）。

安全性評価延長期間中，有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 55.0%，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 57.1%であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 49）。重度の有害事象および有害事象による治験中止または投与中止は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 1 件のみであった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 50）。

治験期間全体で有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 75.0%，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 79.3%であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 51）。重度の有害事象の発現割合は低く，重篤な有害事象の発現割合は，投与群間で類似していた。フェソテロジン 2 mg BIC 群では 3 例（10.7%）が有害事象により治験を中止した。いずれの投与群においても，有害事象により治験薬投与を一時中止した被験者の割合は低かった。

5.2.3.1. 比較的よくみられる有害事象

<u>コホート 1：実薬比較期間</u>

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群（61.9%）およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群（47.6%）は，オキシブチニン徐放錠群（75.0%）と比較して有害事象の発現割合が低かった。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では発現割合が 10%以上の有害事象は認められなかったが，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では下痢および上咽頭炎，オキシブチニン徐放錠群では便秘，口内乾燥，頭痛，尿失禁および尿路感染の発現割合が 10%以上であった（M2.7.4 Table 23）。

主な有害事象は，頭痛および口内乾燥，下痢，便秘などの胃腸障害の有害事象であった。これらの有害事象は，フェソテロジンの投与を受けた成人 OAB 患者で発現することが予測される抗ムスカリン作用と一致した。

感染症および寄生虫症の器官別大分類の有害事象の発現割合は 19.0%（フェソテロジン 8 mg 徐放錠群）～42.9%（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群）であり，これは小児 NDO 患者集団が感染症に罹患しやすいことを反映している。治験責任医師に治験薬と関連ありと判断された感染症および寄生虫症の器官別大分類の有害事象はなかった。尿路感染の発現割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群で同程度であり，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群より高かった（M2.7.4 Table 23）。

いずれの投与群でも治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなく，死亡は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

動悸，霧視，尿閉は認められなかった。フェソテロジン徐放錠群で認知障害および失神が各 1 例に認められ，オキシブチニン徐放錠群の 1 例に浮動性めまいが認められた（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.2.1a）。

コホート 1：安全性評価延長期間

コホート 1 の安全性評価延長期間における各投与群の有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は同程度であり，主な有害事象は感染症および寄生虫症の器官別大分類の有害事象であった（M5.3.5.3 ISS Table 17）。有害事象の多くは，重症度が軽度または中等度であり，治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2a）および治験薬と関連ありと判断された有害事象による治験中止は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 44）。

コホート 1：治験期間全体

治験期間全体では，有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は各投与群で同程度であった。フェソテロジン徐放錠投与群（いずれかの用量）の 10%以上に認められた有害事象は，下痢，口内乾燥，インフルエンザ，上咽頭炎，UTI，ウイルス性上気道感染，頭痛，褥瘡性潰瘍であった（Table 22）。

Table 22. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AE's by Body System and Preferred Term in >=2 Subjects in Any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=30)	Feso 8mg (N=37)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	23 (76.7)	23 (62.2)
EYE DISORDERS	4 (13.3)	2 (5.4)
Myopia	2 (6.7)	1 (2.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	13 (43.3)	11 (29.7)
Constipation	1 (3.3)	3 (8.1)
Diarrhoea	5 (16.7)	3 (8.1)
Dry mouth	4 (13.3)	4 (10.8)
Nausea	2 (6.7)	2 (5.4)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (10.0)	3 (8.1)
Pyrexia	2 (6.7)	2 (5.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	15 (50.0)	13 (35.1)
Gastroenteritis	1 (3.3)	3 (8.1)
Influenza	4 (13.3)	1 (2.7)

Table 22. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AE's by Body System and Preferred Term in >=2 Subjects in Any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=30)	Feso 8mg (N=37)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
Nasopharyngitis	5 (16.7)	3 (8.1)
Upper respiratory tract infection	1 (3.3)	2 (5.4)
Urinary tract infection	3 (10.0)	2 (5.4)
Viral upper respiratory tract infection	3 (10.0)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3 (10.0)	6 (16.2)
Headache	2 (6.7)	6 (16.2)
RENAL AND URINARY DISORDERS	2 (6.7)	2 (5.4)
Incontinence	0	2 (5.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (6.7)	6 (16.2)
Cough	0	2 (5.4)
Oropharyngeal pain	1 (3.3)	2 (5.4)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	5 (16.7)	1 (2.7)
Decubitus ulcer	3 (10.0)	0

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s030_3i Date of Generation: 07APR2020 (15:13)
Table 14.3.1.2.2.3i.a is for Pfizer internal use.

コホート 2：有効性評価期間

コホート 2 の有効性評価期間中の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象）は，無症候性細菌尿，上咽頭炎，および尿路感染であり（M2.7.4 Table 28），いずれも

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 60）。感染症は小児 NDO 集団で比較的よく見られる有害事象である。

治験薬と関連のある有害事象の大部分は胃腸障害の器官別大分類の事象であり（M2.7.4 Table 29），これは成人でのフェソテロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれも重篤または重度ではなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2b および Table 14.3.1.3.6.2.1b）。

コホート 2：安全性評価延長期間

安全性評価延長期間において，いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象は，発熱，無症候性細菌尿，上咽頭炎，尿路感染および尿臭異常であった（M2.7.4 Table 30）。両投与群で報告された有害事象の重症度は，いずれも軽度または中等度であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.2b）。

フェソテロジン 4 mg BIC→フェソテロジン 4 mg BIC 群の 2 例にそれぞれ 1 件の重篤な有害事象（デング熱および尿路感染）が認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 69）。

コホート 2：治験期間全体

コホート 2 の治験期間全体の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象）は，発熱，無症候性細菌尿，上咽頭炎，上気道感染，尿路感染および頭痛であった。感染症および寄生虫症は，コホート 2 の治験期間全体で有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類であった（Table 23）。各投与群で報告された有害事象の多くが軽度または中等度であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.3b）。

Table 23. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AE's by Body System and Preferred Term in >=2 Subjects in Any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2

Number of Subjects Evaluable for AEs	Fesoterodine 2mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4mg BIC (N=29)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	21 (75.0)	23 (79.3)
EYE DISORDERS	1 (3.6)	2 (6.9)
Myopia	0	2 (6.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	6 (21.4)	4 (13.8)

Table 23. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AE's by Body System and Preferred Term in >=2 Subjects in Any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2

Number of Subjects Evaluable for AEs	Fesoterodine 2mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4mg BIC (N=29)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
Constipation	0	2 (6.9)
Diarrhoea	2 (7.1)	1 (3.4)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (10.7)	3 (10.3)
Pyrexia	2 (7.1)	3 (10.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	13 (46.4)	19 (65.5)
Asymptomatic bacteriuria	6 (21.4)	2 (6.9)
Gastroenteritis	2 (7.1)	0
Nasopharyngitis	4 (14.3)	4 (13.8)
Pharyngitis	1 (3.6)	2 (6.9)
Upper respiratory tract infection	1 (3.6)	3 (10.3)
Urinary tract infection	3 (10.7)	7 (24.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (7.1)	3 (10.3)
Dizziness	2 (7.1)	0
Headache	0	3 (10.3)
RENAL AND URINARY DISORDERS	4 (14.3)	3 (10.3)
Hypertonic bladder	2 (7.1)	0
Urinary incontinence	0	2 (6.9)
Urine odour abnormal	2 (7.1)	1 (3.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4 (14.3)	3 (10.3)
Epistaxis	0	2 (6.9)

Table 23. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AE's by Body System and Preferred Term in >=2 Subjects in Any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2

Number of Subjects Evaluable for AEs	Fesoterodine 2mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4mg BIC (N=29)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s030_3i_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:58)
Table 14.3.1.2.2.3i.b is for Pfizer internal use.

コホート 1（実薬比較期間）およびコホート 2（有効性評価期間）における有害事象の概要

コホート 1 の実薬比較期間中に，いずれかのフェソテロジン徐放錠群において，発現割合が 5%以上の有害事象（因果関係を問わない）は，下痢，口内乾燥，便秘，上咽頭炎，尿路感染，インフルエンザ，腹痛（上腹部痛を含む），および頭痛であった（M2.7.4 Table 23）。これらのうち，下痢，口内乾燥，便秘，腹痛，頭痛は治験薬と関連ありと判断された。（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.2.1a，M5.3.5.3 ISS Section 2.5.3.1）。

コホート 2 の有効性評価期間中に，フェソテロジン BIC 群（N=57）において，発現割合が 5%以上の有害事象（因果関係を問わない）は，尿路感染，上咽頭炎，無症候性細菌尿，発熱であった（M2.7.4 Table 28）。これらの有害事象のうち，治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.2.1b，M5.3.5.3 ISS Section 2.5.3.2）。

最後に，投与形態にかかわらず，フェソテロジンを投与された被験者に認められた有害事象の概要をより完全に示すために，上記のコホート 1 および 2 の有害事象を併合した。1047 試験において，フェソテロジン（徐放錠または BIC）のいずれかを投与された被験者の 5%以上に発現した主な有害事象は，下痢，口内乾燥，便秘，上咽頭炎，無症候性細菌尿，尿路感染，インフルエンザ，腹痛（上腹部痛を含む），頭痛，および発熱であった。これらの有害事象のうち，下痢，口内乾燥，便秘，腹痛，頭痛は，治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 ISS Section 2.5.3.2 コホート 2 および M2.7.4.2.1.2.1 項コホート 1）。

5.2.3.2. 死亡およびその他の重要な有害事象

死亡

1047 試験では死亡例は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.1a; 14.3.2.1b）。

その他の重篤な有害事象

コホート 1：実薬比較期間

コホート 1 の実薬比較期間では，因果関係の有無を問わず，重篤な有害事象の報告は少なかった［フェソテロジン 4 mg 徐放錠群：3 例に 6 件（蜂巣炎，合併症を伴う虫垂炎，腹膜炎，尿路感染，骨端離開，褥瘡性潰瘍），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群：2 例に 2 件（精巣上体炎，ウイルス感染），オキシブチニン徐放錠群：1 例に 3 件（尿路感染，急性腎障害，水腎症）］（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 65）。いずれの投与群でも 2 例以上に報告された有害事象はなかった。重篤な有害事象の叙述については，M5.3.5.1 CSR 1047 Section 14.3.3 および M2.7.6 に示した。

実薬比較期間中に治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2.3.1a）。

コホート 1：安全性評価延長期間

安全性評価延長期間中に2件の重篤な有害事象が報告された（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 66）。フェソテロジン8 mg徐放錠→フェソテロジン8 mg徐放錠群の1例は，重篤な有害事象として急性腎盂腎炎を発現し，同投与群の別の1例は，重篤な有害事象として卵巣嚢胞を発現した。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連なしと判断された（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2.3.2a）。

コホート 1：治験期間全体

重篤な有害事象は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例に 3 件（蜂巣炎，尿路感染および褥瘡性潰瘍），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 4 例に各 1 件（精巣上体炎，卵巣嚢胞，急性腎盂腎炎およびウイルス感染）認められた（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 67）。いずれも治験薬との関連なしと判断された（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2.3.3a）。

コホート 2：有効性評価期間

因果関係の有無を問わず，有効性評価期間中に認められた重篤な有害事象は少なかった［フェソテロジン 2 mg BIC 群：2 例（尿路感染および動物咬傷），フェソテロジン 4 mg BIC 群：2 例（虫垂炎，腹膜炎および尿路感染）］（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 68）。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象の叙述については，M5.3.5.1 CSR 1047 Section 14.3.3 および M2.7.6 に示した。

有効性評価期間中に治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2.3.1b）。

コホート 2：安全性評価延長期間

安全性評価延長期間中に2件の重篤な有害事象が報告された（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 69）。フェソテロジン4 mg BIC群→フェソテロジン4 mg BIC群で重篤な有害事象であるデング熱および尿路感染が各1例に認められた。いずれも治験薬との関連なしと判断された（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2.3.2b）。

コホート 2：治験期間全体

治験期間全体では，主に認められた重篤な有害事象は尿路感染であり，各投与群で1例に認められた。その他の事象はそれぞれ1例のみの発現だった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 70）。コホート2の治験期間全体では，治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2.3.3b）。

有害事象による治験または投与の中止

コホート 1

実薬比較期間中，3 例（すべてフェソテロジン 4 mg 徐放錠群）が有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象は尿失禁（中等度，治験薬と関連あり），疲労（中等度，治験薬と関連あり），骨端離開（重篤な有害事象，重度，治験薬と関連なし）であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1a）。安全性評価延長期間に，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例が急性腎盂腎炎（重篤な有害事象，中等度，治験薬との関連なし）により治験を中止した（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1.2a）。

実薬比較期間中，4 例（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群およびオキシブチニン徐放錠群の各 2 例）が有害事象により治験薬の投与を一時中止した。治験薬の一時中止に至った有害事象は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では頭痛（重度，治験薬と関連あり），調節障害（軽度，治験薬と関連あり），合併症を伴う虫垂炎（重篤な有害事象，治験薬と関連なし），腹膜炎（重篤な有害事象，治験薬と関連なし）であり，オキシブチニン徐放錠群では，嘔吐（中等度，治験薬と関連あり），腹痛（中等度，治験薬と関連あり），口内乾燥（重度，治験薬と関連あり），近視（軽度，治験薬と関連あり）であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.3.1a）。安全性評価延長期間中に有害事象により治験薬の減量または一時中止をした被験者は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.3.2a）。

これらの有害事象の叙述は M5.3.5.1 CSR 1047 Section 14.3.3 に示した。

コホート 2

有効性評価期間中，3 例（すべてフェソテロジン 2 mg BIC 群）が有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象は緊張性膀胱（中等度，治験薬との関連なし），頻脈（軽度，治験薬と関連あり），呼吸困難（中等度，治験薬と関連あり）であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1.1b）。安全性評価延長期間中に治験を中止した被験者はなかった（M2.7.4 Table 18，M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1.2b）。

有効性評価期間に 2 例（各群 1 例）が 9 件の有害事象により治験薬を減量または一時中止した（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.3.3b および Table 14.3.1.1.3.1b）。安全性評価延長期間中に有害事象により治験薬を減量または一時中止した被験者は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.3.2b）。これらの有害事象の叙述を M5.3.5.1 CSR 1047 Section 14.3.3 に示した。

5.2.3.3. 臨床検査値異常

コホート 1

臨床検査の各項目について基準値を超える被験者が認められたが，コホート 1 の実薬比較期間または安全性評価延長期間に顕著な臨床検査値異常が発現する傾向は認められなかった。認められた臨床検査値異常は，臨床的に意味がある異常とは判断されなかった。コホート 1 の実薬比較期間または安全性評価延長期間において，血液学的検査または血液生化学検査のベースラインから最終観察時までの変化量の中央値に明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.4.1.4.1a, Table 14.3.4.1.4.2a）。主に認められた臨床検査値異常を M5.3.5.3 ISS Section 2.7.1 に一覧で示した。

コホート 2

臨床検査の各項目について基準値を超える被験者が認められたが，コホート 2 の有効性評価期間または安全性評価延長期間に顕著な臨床検査値異常が発現する傾向は認められなかった。認められた臨床検査値の異常は臨床的に意味のある異常とは判断されなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.4.3）。コホート 2 の有効性評価期間または安全性評価延長期間において，血液学的検査または血液生化学検査のベースラインから最終観察時までの変化量の中央値に明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.4.1.4.1b，Table 14.3.4.1.4.2b）。主に認められた臨床検査値異常を M5.3.5.3 ISS Section 2.7.2 に一覧で示した。

5.2.3.4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン

コホート 1

コホート 1 では，いずれの投与群でもバイタルサインの各項目に各評価時点で臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.4.2.1a）。フェソテロジン投与群では，脈拍数の平均値にベースラインからの増加が認められた。しかし，コホート 1 の被験者に頻脈の有害事象は報告されなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 16.2.7a）。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例に治験薬と関連ありと判断された軽度の心拍数増加が認められた（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 16.2.7a）が，治験中止には至らなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 16.2.1.1a）。実薬比較期間および安全性評価延長期間では，血圧を含むバイタルサインのベースライン後のカテゴリー別の絶対値に，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.4.2.4.1.1a および Table 14.3.4.2.4.1.2a）。

コホート 2

コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でバイタルサインの各項目に各評価時点で臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（M5.3.5.1 CSR

1047 Table 14.3.4.2.1b）。脈拍数の平均値にベースラインからの緩やかな増加がフェソテロジンの両投与群で認められた。有効性評価期間および安全性評価延長期間では，血圧を含むバイタルサインのベースラインからのカテゴリー別の減少に，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.4.2.4.3.1b および Table 14.3.4.2.4.3.2b）。

フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例に認められた 1 件の頻脈（軽度）は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 16.2.7b）。本被験者は治験薬の投与を中止し，有害事象のため治験を中止した。本被験者に関する詳細は M5.3.5.1 CSR 1047 Section 14.3.3 に示した。

身体的所見

コホート 1

コホート 1 では，身体的検査（診察）の所見について 12 週および 24 週にベースラインからの変化が認められた被験者の割合に臨床的に意味のある群間差は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.4.4.2.1a，Table 14.3.4.4.2.2a）。

コホート 2

コホート 2 では，身体的検査（診察）の所見について，12 週および 24 週にベースラインからの変化が認められた被験者の割合にフェソテロジン 2 mg BIC 群とフェソテロジン 4 mg BIC 群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.4.4.2.1b，Table 14.3.4.4.2.2b）。

5.3. 1109 試験

試験デザインの概要については 4.2.1 項，試験対象集団の概要については 4.2.2 項に示した。また，安全性のデータを M2.7.4.1.1.3.2 項に示したとおり評価した。

5.3.1. フェソテロジンの曝露状況

コホート 1 では，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の被験者はいずれも投与期間が 37～52 週間の範囲であった。投与期間は，1047 試験の治験薬投与開始日から治験薬投与終了日までの日数で算出した。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の被験者の平均投与期間は 368 日であった。

コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群の被験者の投与期間は，37～52 週間の範囲であった。投与期間の中央値は，各投与群で同様であった。フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群の平均投与期間は，それぞれ，354.00 日および 367.33 日であった。

5.3.2. 有害事象

5.3.2.1. 比較的よくみられる有害事象

フェソテロジンの投与を受けた被験者に認められた主な有害事象（因果関係を問わない）は，上咽頭炎，無症候性細菌尿，および発熱であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 21）。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は低く，コホート 1 では治験薬と関連のある有害事象は認められな

かった。コホート 2 では，下痢，軟便，尿失禁が各 1 例に認められ，治験薬と関連ありと判断された。これらの事象の重症度はすべて軽度であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 22）。

5.3.2.2. 死亡およびその他の重要な有害事象

死亡

本治験において，死亡例は認められなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.2.1）。

その他の重篤な有害事象

1 件の重篤な有害事象（尿路感染，中等度，治験薬と関連なし）がフェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例に報告された［被験者 [redacted]，1047 試験の被験者 [redacted]（M2.7.4 Table 37）］。叙述の要約は M2.7.6 に示した。

有害事象による治験または投与の中止

本治験では有害事象による治験の中止はなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.1.1.1）。コホート 1 では，有害事象による投与の一時中止は報告されなかった。コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例に尿路感染（重篤な有害事象），発熱および上咽頭炎が発現し，治験薬の投与を一時中止した（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.1.1.3）。

5.3.2.3. 臨床検査値異常

臨床検査の各項目について基準値を超える被験者が認められたが，本治験において顕著な臨床検査値異常が発現する傾向は認められなかった。臨床検査値異常を M5.3.5.3 ISS Section 3.6 に一覧で示した。

5.3.2.4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

コホート 1 では，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群において，評価時点でバイタルサインの各項目および身体所見に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.4.2.2）。

コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群またはフェソテロジン 4 mg BIC 群において，評価時点でバイタルサインの各項目および身体所見に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.4.2.2）。

有害事象として報告された臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 16.2.7.1）。

5.4. 1066 試験

1066 試験は，8～17 歳の OAB 患者を対象とした 8 週間の非盲検，非対照試験であり，本治験の対象集団の約 50%は NDO 患者であった。第 1～4 週まで，すべての被験者にフェソテロジン 4 mg を 1 日 1 回投与し，第 5～8 週まではフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与した。本治験の主要目的は，本治験の対象患者における 5-HMT の PK の検討，副次目的はフェソテロジン 4 mg 1 日 1 回投与および 8 mg 1 日 1 回投与の安全性および忍容性の評価であった。

安全性は，治験期間中に発現した有害事象の発現頻度，重症度および治験薬との因果関係，ならびに有害事象による投与中止例により評価した。安全性評価項目は，身体的検査，バイタルサイン測定値（体温，血圧，脈拍数），心電図，および臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査および尿検査を含む）とした。CIC を実施していない被験者の PVR は経腹壁超音波診断法（ブラッダースキャンなど）を用いて評価した。

21 例の被験者が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。21 例のうち，20 例が治験を完了した。1 例が同意撤回により中止した。治験薬投与を受けた 21 例のうち，ほとんどが白人で，平均年齢は 13.1 歳であった。神経因性膀胱と診断された被験者は 11 例，特発性 OAB と診断された被験者は 10 例であった（M5.3.5.3 ISS Section 4.2）。

5.4.1. 有害事象

5.4.1.1. 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は，尿路感染および残尿量増加のみであり，尿路感染はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 2 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 3 例，残尿量増加はフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 2 例に認められた（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13）。

5.4.1.2. 死亡およびその他の重要な有害事象

死亡，重度の有害事象，有害事象による中止は認められなかった。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象である便秘が 1 件発現し，治験薬投与の一時中止に至った（M5.3.5.3 ISS Section 4.2.3）。しかし，治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

5.4.1.3. 臨床検査値異常

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 5 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 8 例に臨床検査値異常（ベースライン時の異常の有無を問わない）が認められた（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.7.1）。主な臨床検査値異常は，好酸球増加（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 3 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 3 例），尿中亜硝酸塩および尿中白血球（それぞれ，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 3 例に発現）であった。

5.4.1.4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

血圧の経時的変化は小さく，臨床的に意味のあるものではなかった（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.8.1）。フェソテロジン 4 mg 投与期間では，脈拍数のベースラインからの増加量の平均値は 14.6 bpm（第 1 週，投与後 4 時間），4.6 bpm（第 4 週，投与後 0 時間），12.4 bpm（第 4 週，投与後 4 時間）であり，フェソテロジン 8 mg 投与期間では，8.2 bpm（第 8 週）であった。この増加は用量依存的ではないと考えられた（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.8.1）。フェソテロジン 4 mg 投与後，2 例で脈拍数が 120 bpm を超えた（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 16）。

5.4.1.5. 注目すべき有害事象およびバイタルサインの変化

抗ムスカリン作用による有害事象およびバイタルサインの変化について，被験者の人口統計学的特性および対応するフェソテロジンの投与量を 5-HMT の血漿中濃度とともに，M5.3.3.2 CSR

1066 Table 17 に示した。これらの有害事象やバイタルサインの変化を発現した被験者では，発現しなかった被験者と比較して，5-HMT の曝露量は高くなかった（M5.3.3.2 CSR 1066 Appendix A14.1）。さらに，フェソテロジン 4 mg または 8 mg を投与された被験者では，体重の閾値を 35 kg から 25 kg に下げることで 5-HMT の曝露量や有害事象の発現割合が上昇することを示唆する一貫した傾向は認められなかった。血漿中濃度の最大値は，体重 44 kg の被験者では 4 mg 投与後 4 時間で 11.6 ng/mL，体重 36 kg の被験者では 8 mg 投与後 8 時間で 13.3 ng/mL であった（M5.3.3.2 CSR 1066 Appendix B2.1, B5.1.1）。最も高い曝露量は体重が最も軽い被験者（すなわち 35 kg 未満の被験者）で認められるのではなく，忍容性や安全性との関連は認められなかった（M5.3.3.2 CSR 1066 Appendix A14.1）。

5.5. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

1047 試験のコホート 1（実薬比較期間，N=84）と 1066 試験の NDO 患者（N＝11）の有害事象のデータを併合し，フェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠の 1 日 1 回投与を受けた NDO 患者の 95 例について報告された安全性データをより包括的に検討した。1066 試験の被験者はフェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠の両方の投与を受けたため，1047 試験のフェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠群いずれとも併合した。1066 試験の被験者 11 例のうち，1 例については，フェソテロジン 4 mg 錠を投与されていたが，その後同意撤回により治験を中止し，フェソテロジン 8 mg 錠の投与を受けなかったため，フェソテロジン 8 mg の併合データには含まれなかった（M5.3.3.2 CSR 1066 Section 6.1）。臨床検査値，バイタルサイン，身体的所見およびその他のデータは併合せず，個々の試験のデータを用いて評価した。

5.5.1. 被験者の内訳

1047 試験の実薬比較期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠の投与を受けた被験者，または 1066 試験の NDO を有する被験者 53 例のうち，10 例が治験を中止した［中止理由：有害事象，保護者等による中止，プロトコル逸脱，およびその他が各 2 例，追跡調査不能 1 例，同意撤回 1 例（1066 試験のこの被験者はフェソテロジン 8 mg 徐放錠の投与を継続しなかった）］。1047 試験の実薬比較期間にフェソテロジン 8 mg 徐放錠の投与を受けた被験者，または 1066 試験の NDO を有する被験者 52 例のうち，2 例が治験を中止した［中止理由：「投与過誤（それによる有害事象の発現なし）」が 1 例，「無作為化基準に合致せず」が 1 例］（M5.3.5.3 ISS Figure 1，M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.1.2.1a，M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.1.2，M5.3.5.3 ISS Supporting Table 1）。

5.5.2. 人口統計学的特性およびその他の特性

1047 試験のコホート 1 のデータを M2.7.4.1.3.1.1 項に示した。1066 試験のデータはベースライン診断別（NDO または OAB 別）ではなく，投与群別に提示されている（M2.7.4.1.3.3 項）。したがって，1066 試験の NDO 集団の人口統計学的特性および他の特性は，M2.7.4 には含めなかった。

5.5.3. 有害事象

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群（62.3%，33/53 例）ではフェソテロジン 8 mg 徐放錠群（53.8%，28/52 例）よりも有害事象（因果関係を問わない）の発現割合が高かった。このうち，各群 3 例に重篤な有害事象が認められた。3 例（すべてフェソテロジン 4 mg 徐放錠群）が有害事象によ

り治験を中止した（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 5.1）。治験薬と関連ありと判断された有害事象は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 13 例（24.5%），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 12 例（23.1%）に発現し，治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 1 例に認められた（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 6.1）。

5.5.3.1. 比較的よくみられる有害事象

主な有害事象（因果関係を問わない）は，胃腸障害，感染症および寄生虫症の器官別大分類の有害事象であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は，腹痛（上腹部痛を含む），便秘，下痢，口内乾燥，頭痛，インフルエンザ，上咽頭炎，発熱，尿路感染，およびウイルス性上気道感染であった（M2.7.4 Table 34）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち，便秘，下痢，口内乾燥および体重増加はいずれかの投与群で 2 例以上に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 32）。

5.5.3.2. 死亡およびその他の他の重篤な有害事象

いずれの試験においても死亡例は認められなかった。

因果関係の有無を問わず，重篤な有害事象の発現は少なく，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 3 例（蜂巣炎，合併症を伴う虫垂炎，腹膜炎，尿路感染，骨端離開，褥瘡性潰瘍），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 3 例（便秘，精巣上体炎，ウイルス感染）であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で認められた便秘のみであった（M5.3.5.3 ISS Supporting Tables 5.4 and 6.4）。

5.5.3.3. その他の重要な有害事象

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では 4 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では 1 例に重度の有害事象が発現した。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例は，重度（治験薬と関連なしと判断された）の骨端離開のため治験を中止したが，本事象は重篤な有害事象でもあった。

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では，3 例が有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象は，尿失禁（中等度，治験薬と関連あり），疲労（中等度，治験薬と関連あり），骨端離開（重篤な有害事象，重度，治験薬と関連なし）であった（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 1）。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では，有害事象による治験中止は認められなかったが，投与過誤（これによる有害事象の発現なし）により，1 例が治験を中止した。

有害事象による治験薬の一時中止は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 2 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 1 例に認められた。治験薬の一時中止に至った有害事象は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では，合併症を伴う虫垂炎および腹膜炎（いずれも重篤な有害事象，重度，治験薬と関連なし）が 1 例，頭痛（重度，治験薬と関連あり）および調節障害（軽度，治験薬と関連あり）が 1 例であり，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では，便秘（重篤な有害事象，中等度，治験薬と関連あり）が 1 例であった（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 2）。

5.6. その他の臨床試験での安全性

1099 試験

1099 試験は，健康成人を対象に，フェソテロジン 4 mg 徐放錠（市販製剤）と比較したフェソテロジン 4 mg BIC の RBA および食事あるいはアップルソースに散布したときの影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与，無作為化，クロスオーバー試験であった。この 2 期または 5 期クロスオーバー試験では，2 つのコホートそれぞれに 12 例ずつ組み入れることとした（M5.3.5.3 ISS Table 39）。

24 例全例がコホート 1 および 2 の第 1 期および第 2 期を完了した。第 1 期と第 2 期の PK 解析の結果，SR3 BIC 製剤は徐放錠に対する事前に規定した RBA 基準を満たさなかったため，コホート 1 の全 12 例が第 2 期の後に治験を中止した。一方，第 1 期と第 2 期の結果，SR4 BIC 製剤は徐放錠に対する事前に規定した RBA 基準を満たしたため，コホート 2 のうち，10 例が第 3～5 期に移行したが，1 例は個人的な理由による同意撤回，1 例はその他の理由（第 2 期以降，プロトコルで定められた避妊の要件を満たさなかった）により第 2 期の後に治験を中止した（M2.7.4.1.2.1.5 項）。

主な有害事象の器官別大分類は，神経系障害であり，主な有害事象は，頭痛，疲労，傾眠および下痢であった（M5.3.1.2 CSR 1099 Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.3.2）。本治験において，死亡，重篤な有害事象，有害事象による治験の一時中止は認められなかった。本治験では，重要な有害事象は認められなかった。臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常や有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。さらに，臨床的に重要と判断されたバイタルサインの結果はなかった。

5.7. 器官別または症候群別有害事象

本項では Tier 1（5.7.1 項），Tier 2（5.7.2 項）および尿路感染の発現状況について検討する。Tier 1 の有害事象は，抗ムスカリン作用による事象，中枢神経系に対する影響，視覚に対する影響が含まれるため，本項では器官別または症候群別の有害事象については詳しく提示しない。これらの有害事象については，本申請で評価する小児を対象とした全試験について検討した。試験ごとの詳細については，M2.7.4.2.1.6 項に提示した。

5.7.1. Tier 1 の有害事象

Tier 1 の有害事象は特に注目すべき有害事象であり，抗ムスカリン作用（便秘，眼乾燥，口内乾燥など），中枢神経系に対する影響［行動変化（攻撃性など），認知機能の低下，頭痛，痙攣発作および傾眠など］，視覚に対する影響（調節障害，霧視，弱視など）が含まれるが，これに限定しない。

5.7.1.1. 1047 試験

コホート 1 の実薬比較期間に認められた Tier 1 の事象は，腹痛，調節障害，便秘，口内乾燥，頭痛，そう痒症，蕁麻疹および尿路感染であった。ほとんどの Tier 1 の事象について，フェソテロジン徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群の間に明らかな差は認められなかったが，口内乾燥については，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群共にオキシブチニン徐放錠

群と比較して，発現割合が低かった（p=0.0155 および p=0.0406）（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.3.2.1a）。

コホート 2 の有効性評価期間に報告された Tier 1 の事象は，腹痛，行動障害，便秘，口内乾燥，頭痛，残尿量増加，頻脈および尿路感染であった。投与群間でのリスク差の 95% CI は 0 を含んでおり，これらの有害事象の発現割合に投与群間で大きな差はなかった（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.3.2.1b）。

痙攣発作や傾眠などの有害事象は報告されず，CBCL および GPT で評価した認知機能や行動に臨床的意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Section 2.5.8.4）。

コホート 1 およびコホート 2 のいずれの投与群においても，視力および視覚調節機能について，ベースラインから 12 週目および 24 週目までに臨床的に意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Section 2.5.8.3）。

5.7.1.2. 1109 試験

1109 試験のコホート 1 のフェソテロジン 8 mg 徐放錠群では，視力低下および頭痛（いずれも軽度，治験薬と関連なし）が 1 例に認められた（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 21）。これらの事象はいずれも重篤な有害事象ではなかった。利き手，非利き手のいずれにおいても，T スコアや CBCL による評価，GPT の結果に臨床的に意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.4.7，Table 14.3.4.8.1，Table 14.3.4.8.2）。ベースラインからの視力および視覚調節機能のベースラインからの平均変化量は，両眼ともわずかであり，臨床的に意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.4.6）。

5.7.1.3. 1066 試験

眼乾燥（軽度），霧視（中等度），口内乾燥（軽度）および注意力障害（軽度）がそれぞれ 1 例に認められた。便秘が 2 例（各群 1 例）に認められた（M2.7.4 Table 33，M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.6.2.2）。

5.7.1.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

便秘，口内乾燥，尿路感染および頭痛がいずれかの投与群で 2 例以上に認められた。尿路感染はフェソテロジン 8 mg 徐放錠群と比較してフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で発現割合が高かったが，それ以外の有害事象は投与群間で発現割合に大きな違いはなかった（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 3）。

5.7.2. Tier 2

Tier 2 の事象は，いずれかの投与群で 4 例以上の被験者に認められた事象とした。

5.7.2.1. 1047 試験

コホート 1 では Tier 2 の有害事象は，便秘，下痢，口内乾燥，頭痛，インフルエンザ，上咽頭炎，尿失禁，尿路感染およびウイルス性上気道感染であった。口内乾燥の発現割合はフェソテロジン両投与群ともオキシブチニン徐放錠群より低かった。同様に，尿失禁の発現割合はフェソテロジン 8 mg 徐放錠群でオキシブチニン徐放表群と比較して低かった。ウイルス性上気道感

染の発現割合はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群でオキシブチニン徐放錠群と比較して高かった（95% CI は 0 を含まなかった）（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.3.4.1a.）。

コホート 2 では Tier 2 の事象は，無症候性細菌尿および尿路感染であった。フェソテロジン BIC 群間の発現割合の差の 95% CI は 0 を含んでおり，両群間に顕著な差は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.3.4.1b）。

5.7.2.2. 1109 試験

1109 試験では，無症候性細菌尿および上咽頭炎が，いずれかの投与群で 4 例以上に認められた有害事象であった。無症候性細菌尿はコホート 2 で 4 例（フェソテロジン 2 mg BIC 群で 3 例，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 1 例）に認められた。上咽頭炎はコホート 1 で 1 例（フェソテロジン 8 mg 徐放錠群）およびコホート 2 で 6 例（フェソテロジン 2 mg BIC 群で 4 例，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 2 例）に認められた（M2.7.4 Table 32）。

5.7.2.3. 1066 試験

1066 試験では，Tier 2 の事象の発現はなかった（M2.7.4 Table 33）。

5.7.2.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

認められた Tier 2 の事象は，便秘，下痢，口内乾燥（器官別大分類：胃腸障害），インフルエンザ，上咽頭炎，尿路感染，およびウイルス性上気道感染（器官別大分類：感染症および寄生虫症）であった。ほとんどの事象がフェソテロジン 8 mg 徐放錠群と比較してフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で発現頻度が高かった（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 4）。

5.7.3. 尿路感染

5.7.3.1. 1047 試験

コホート 1 の治験期間全体では，尿路感染（因果関係を問わない）が，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 30 例中 3 例（10.0%），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 37 例中 2 例（5.4%）に認められた。これらのうち，重度と判断されたものはなく（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.3a），治験薬と関連ありと判断されたものもなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 57, Table 58）。

コホート 2 の治験期間全体では，尿路感染（因果関係を問わない）が，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 28 例中 3 例（10.7%），フェソテロジン 4 mg BIC 群で 29 例中 7 例（24.1%）に認められた。これらのうち，重度と判断されたものはなく（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.3b），治験薬と関連ありと判断されたものもなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table　63，Table 64）。

5.7.3.2. 1109 試験

コホート 2 のフェソテロジン 2 mg BIC 群で，1 例に尿路感染（重篤な有害事象，治験薬と関連なし）が認められた（M2.7.4.2.1.6.4.2 項）。

5.7.3.3. 1066 試験

1066 試験では，尿路感染が 5 例（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 2 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 3 例）に認められ，治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（M2.7.4 Table 33，M5.3.3.2 CSR 1066 Table 14）。

5.7.3.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

尿路感染がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 6 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 3 例に認められ，治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（5.3.5.3 ISS Supporting Table 7，Table 5.2）。

5.8. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.8.1. 内因性要因

本申請で安全性を評価した試験では，年齢，性別および人種の内因性要因別に有害事象を要約していない。しかしながら 1047 試験について，体重 35 kg で区切る用量設定を裏付けるため事後解析を実施し，有害事象を体重部分集団別に要約した。コホート 1 およびコホート 2 の実薬比較期間あるいは有効性評価期間のデータを用い，35 kg のカットオフ値を適用して推奨用法・用量のための 2 つの体重サブグループ（25 kg 超 35 kg 以下および 35 kg 超）を設定した。

全体重グループを通じて，いずれの投与群でも有害事象の発現割合に顕著な違いは認められなかった（Table 24 および Table 25）。症例数は限られるものの，その範囲内では，体重 25 kg 超 35 kg 以下のグループにフェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与（体重 25 kg 以下のグループにフェソテロジン 4 mg BIC を投与も同様）したときと体重 35 kg 超のグループにフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの安全性プロファイルは類似していた。

Table 24. Summary of Treatment-Emergent AEs (All Causality) in ≥2 Subjects in Any Treatment/Weight Group in the Active Comparator/Efficacy Phase in Study 1047

MedDRA v 22.1 SOC PT	Cohort 2		Cohort 1					
	Weight ≤25 kg		Weight > 25 to ≤35 kg			Weight >35 kg		
	Feso 2 mg BIC N = 28 n (%)	Feso 4 mg BIC N = 29 n (%)	Feso 4 mg N = 17 n (%)	Feso 8 mg N = 14 n (%)	Oxy N = 15 n (%)	Feso 4 mg N = 25 n (%)	Feso 8 mg N = 28 n (%)	Oxy N = 25 n (%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	5 (17.9)	4 (13.8)	5 (29.4)	3 (21.4)	6 (40.0)	9 (36.0)	8 (28.6)	12 (48.0)
Abdominal Pain	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.6)	2 (8.0)
Constipation	0	2 (6.9)	2 (11.8)	0	0	1 (4.0)	3 (10.7)	5 (20.0)
Diarrhoea	1 (3.6)	1 (3.4)	2 (11.8)	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (12.0)	2 (7.1)	0
Dry mouth	0	1 (3.4)	0	0	4 (26.7)	3 (12.0)	4 (14.3)	7 (28.0)
Nausea	1 (3.6)	1 (3.4)	0	1 (7.1)	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)
Vomiting	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (8.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (3.6)	2 (6.9)	2 (11.8)	0	2 (13.3)	2 (8.0)	2 (7.1)	1 (4.0)
Pyrexia	1 (3.6)	2 (6.9)	1 (5.9)	0	1 (6.7)	1 (4.0)	1 (3.6)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9 (32.1)	13 (44.8)	7 (41.2)	3 (21.4)	5 (33.3)	11 (44.0)	5 (17.9)	9 (36.0)
Asymptomatic bacteriuria	4 (14.3)	2 (6.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0
Influenza	0	0	1 (5.9)	0	1 (6.7)	3 (12.0)	1 (3.6)	0
Nasopharyngitis	3 (10.7)	3 (10.3)	2 (11.8)	0	0	3 (12.0)	1 (3.6)	2 (8.0)
Pyelonephritis	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)
Urinary tract infection	3 (10.7)	4 (13.8)	3 (17.6)	1 (7.1)	1 (6.7)	1 (4.0)	0	3 (12.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	0	2 (11.8)	0	0	2 (8.0)	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (7.1)	2 (6.9)	1 (5.9)	1 (7.1)	2 (13.3)	2 (8.0)	2 (7.1)	3 (12.0)
Dizziness	2 (7.1)	0	0	0	0	**0**	0	1 (4.0)
Headache	0	2 (6.9)	1 (5.9)	1 (7.1)	2 (13.3)	1 (4.0)	2 (7.1)	3 (12.0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (5.9)	2 (14.3)	2 (13.3)	2 (8.0)	0	5 (20.0)
Incontinence	0	0	0	2 (14.3)	0	0	0	0

Table 24. Summary of Treatment-Emergent AEs (All Causality) in ≥2 Subjects in Any Treatment/Weight Group in the Active Comparator/Efficacy Phase in Study 1047

MedDRA v 22.1 SOC PT	Cohort 2		Cohort 1					
	Weight ≤25 kg		Weight > 25 to ≤35 kg			Weight >35 kg		
	Feso 2 mg BIC N = 28 n (%)	Feso 4 mg BIC N = 29 n (%)	Feso 4 mg N = 17 n (%)	Feso 8 mg N = 14 n (%)	Oxy N = 15 n (%)	Feso 4 mg N = 25 n (%)	Feso 8 mg N = 28 n (%)	Oxy N = 25 n (%)
Urinary incontinence	0	2 (6.9)	1 (5.9)	0	2 (13.3)	0	0	2 (8.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4 (14.3)	2 (6.9)	1 (5.9)	3 (21.4)	1 (6.7)	1 (4.0)	2 (7.1)	3 (12.0)
Cough	1 (3.6)	0	0	2 (14.3)	0	0	0	0
Epistaxis	0	2 (6.9)	0	1 (7.1)	1 (6.7)	0	0	0

Source: M2.7.4 Table 38
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may have had 2 or more different AEs reported within the higher level category.
Includes data up to 7 days after the last dose of study drug for subjects who discontinued in the Active Comparator Phase; otherwise, for subjects continuing into the Safety Extension Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase.

Table 25. Summary of Treatment-Emergent AEs (All Causality) in ≥2 Subjects in Any Treatment/Weight Group-- Safety Extension Phase in Study 1047

MedDRA v 22.1 SOC PT	Cohort 2		Cohort 1							
	Weight ≤25 kg		Weight > 25 to ≤35 kg				Weight >35 kg			
	Feso 2 mg BIC N = 20 n (%)	Feso 4 mg BIC N = 28 n (%)	Feso 4 mg >Feso 4 mg N = 11 n (%)	Feso 8 mg >Feso 8 mg N = 12 n (%)	Oxy >Feso 4 mg N = 6 n (%)	Oxy >Feso 8 mg N = 7 n (%)	Feso 4 mg >Feso 4 mg N = 19 n (%)	Feso 8 mg >Feso 8 mg N = 25 n (%)	Oxy >Feso 4 mg N = 10 n (%)	Oxy >Feso 8 mg N = 13 n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (15.0)	1 (3.6)	1 (9.1)	0	0	0	1 (5.3)	2 (8.0)	3 (30.0)	1 (7.7)
Pyrexia	2 (10.0)	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (4.0)	2 (20.0)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9 (45.0)	12 (42.9)	1 (9.1)	3 (25.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (15.8)	5 (20.0)	3 (30.0)	4 (30.8)
Asymptomatic bacteriuria	3 (15.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
Nasopharyngitis	2 (10.0)	1 (3.6)	0	1 (8.3)	0	1 (14.3)	1 (5.3)	1 (4.0)	1 (10.0)	1 (7.7)
Upper respiratory tract infection	1 (5.0)	2 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (10.0)	0
Urinary tract infection	1 (5.0)	5 (17.9)	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)	1 (10.0)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (3.6)	1 (9.1)	1 (8.3)	0	0	1 (5.3)	2 (8.0)	1 (10.0)	1 (7.7)
Headache	0	1 (3.6)	1 (9.1)	1 (8.3)	0	0	0	2 (8.0)	1 (10.0)	1 (7.7)
RENAL AND URINARY DISORDERS	3 (15.0)	0)	0	1 (8.3)	1 (16.7)	0	1 (5.3)	0	1 (10.0)	1 (7.7)
Urine odour abnormal	2 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: M2.7.4 Table 39
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may have had 2 or more different AEs reported within the higher level category.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.

5.8.2. 外因性要因

1047 試験，1109 試験または 1066 試験では，食事，アルコール，タバコ，またはその他の薬剤などの外因性因子の潜在的影響に関する安全性データの解析は実施しなかった。なお，フェソテロジン錠の PK に対して臨床上問題となる食事の影響は認められなかった（M 2.7.2.1.5.5 項）。

5.8.3. 薬物相互作用

1047 試験，1109 試験および 1066 試験では，薬物相互作用の潜在的影響に関する安全性データの解析は実施しなかった。治療濃度では，フェソテロジンの活性代謝物は in vitro でシトクロム P450（CYP）1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 または 3A4 を阻害せず，CYP1A2，2B6，2C9，2C19 または 3A4 を誘導しないことが示されている（M2.7.2）。

5.8.4. 妊娠および授乳時の使用

1047 試験，1109 試験および 1066 試験では妊娠は報告されなかった。

妊娠および授乳に関するフェソテロジンの安全性情報は，それぞれ，トビエース錠の添付文書[1]9.5 項および 9.6 項に記載されている。

5.8.5. 過量投与

1047 試験，1109 試験および 1066 試験では過量投与は報告されなかった。

5.8.6. 薬物乱用

1047 試験，1109 試験および 1066 試験では，乱用および依存に関連する有害事象は認められなかった。フェソテロジンは薬物乱用の可能性がない。

5.8.7. 離脱症状および反跳現象

1047 試験，1109 試験および 1066 試験では，離脱症状に関連する有害事象は認められなかった。

5.8.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

1047 試験，1109 試験および 1066 試験では，傾眠などの中枢神経系への影響は報告されなかった。しかし，フェソテロジンは運転および機械操作に影響を及ぼす可能性があるため，患者に対して十分な注意が必要である。

5.9. 市販後の使用経験

フェソテロジンは，2021 年 4 月 19 日現在，48 ヵ国で製造販売許可を取得している。2007 年 4 月 20 日に初めて承認されてから，全世界におけるフェソテロジンの累積使用患者数は 5,247,345 人と推定される。2021 年 4 月 19 日現在，ファイザーの安全性データベースに臨床試験の症例報告も含め，医学的に確認された 172 件のフェソテロジンを服用した小児の症例報告があった。2021 年 4 月 19 日時点でフェソテロジンは小児の適応を有しておらず，想定されたとおり，報告された事象のうち，小児患者への適応外使用に関連する報告用語が全体の 77%を占めた。注目すべきは，これらの適応外使用例では，有害事象の発現は少なく，小児患者での使用に関する

安全性の問題は確認されていない。報告された有害事象のうち，フェソテロジンと重篤な有害事象の因果関係を示す情報はなかった。小児患者集団を対象として検討されたフェソテロジンの安全性データは，件数は少ないものの，既知のフェソテロジンの全体的な安全性プロファイルとおおむね一致していた（M2.7.4.6 項）。

5.10. 文献の検討

2 つの研究（FOXY 試験[21, 22]および van den Heijkant 試験[23]）では，フェソテロジンが小児の OAB および NDO の治療に有効であることが示された。主なフェソテロジンと関連のある有害事象は，成人で発現することが知られている軽度の抗ムスカリン作用による有害事象であった。重篤な有害事象や新たな安全性シグナルは認められなかった。これらの結果は，1047 試験および 1109 試験で得られた知見と一致していた。両試験では，心拍数の平均値にゆるやかな増加が認められたが，症状や心臓に関連する有害事象は伴っておらず，これらの所見は，1047 試験でコホート 1 のフェソテロジン 8 mg 徐放錠群において，4 週目に心拍数の平均値がベースラインから 10.41 bpm 増加したこととも一致した。なお，FOXY 試験では投与後 8 週，van den Heijkant 試験では投与後 40 日までの変化しか報告されなかったが，1047 試験では，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の心拍数の平均値のベースラインからの増加は，投与後 24 週目に 6.54 bpm にまで減少した。心拍数の増加は，コホート 1 ではフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，コホート 2 ではフェソテロジン 2 mg BIC 群の方が小さく，また，投与期間が長くなるにつれて減少する傾向が見られた。以上の結果から，フェソテロジンは小児の NDO または OAB 患者に対して安全であり，予測される抗ムスカリン作用による有害事象（おおむね軽度）以外の安全性リスクは確認されなかった。

5.11. ディスカッションおよび安全性の結論

本項で提示した安全性データは，6 歳以上かつ体重 25 kg 超の小児患者に対するフェソテロジンの安全性を裏付けるものである。小児 NDO 患者を対象とした重要な安全性試験は，24 週間の投与期間からなる，無作為化，非盲検試験である 1047 試験と，長期安全性を評価するための日本人を対象とした延長試験である 1109 試験であった。

1047 試験の治験期間全体では，主な有害事象は，器官別大分類が感染症および寄生虫症の事象であり，上気道感染および尿路感染が多く報告された。その他の発現割合が高い有害事象は，口内乾燥など器官別大分類が胃腸障害の事象や頭痛や浮動性めまいなどの器官別大分類が神経系障害の事象であり，これらは，成人に投与した場合の抗コリン薬の安全性プロファイルと一致した。認知機能もしくは行動，視力もしくは視覚調節機能，臨床検査，PVR，または体重もしくはバイタルサインの変化に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

1047 試験の事後的な体重別の部分集団解析では，全体重グループを通じて，いずれの投与群でも有害事象の発現割合に顕著な違いは認められなかった。特に，目的とする薬理作用として知られている抗ムスカリン作用を考慮すると，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群と 8 mg 徐放錠群の比較でも，フェソテロジン 2 mg BIC 群と 4 mg BIC 群の比較でも明らかな用量反応性は認められなかった。また，体重 25 kg 以下のフェソテロジン 4 mg BIC 群と体重 25 kg 超 35 kg 以下のフェソテロジン 4 mg 徐放錠群での抗ムスカリン作用の発現割合に顕著な差は認められなかった。症例数は限られるものの，その範囲内では，体重 25 kg 超 35 kg 以下のグループにフェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与（および体重 25 kg 以下のグループにフェソテロジン 4 mg BIC を投

与）したときと体重 35 kg 超のグループにフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの安全性プロファイルは類似していた。

8～17 歳の小児を対象とした PK 試験（1066 試験）および RBA/PK 試験（1099 試験）で得られた安全性データは，長期投与試験である 1109 試験と同様に 1047 試験で得られたものと一致していた。また，ファイザー社の安全性データベースの市販後のデータや公表されている医学文献を検討した結果，新たな安全性の問題は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6～17 歳の小児 NDO 患者に対するフェソテロジンの 24 週間投与試験（1047 試験）およびその継続投与試験（1109 試験）の臨床成績から，フェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠の 1 日 1 回投与，およびフェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC の 1 日 1 回投与は好ましいベネフィット-リスクプロファイル有していることが示された。以下に，ベネフィットとリスクに関する結論の概要を要約する。

6.1. 疾患の背景

6.1.1. 疾患または症状

1.2.1 項を参照のこと。

6.1.2. 現行の治療

1.2.2 項を参照のこと。

6.2. ベネフィット

- 1047 試験の有効性の主要評価項目である MCBC のベースラインから第 12 週までの変化量の主解析において，両コホートで主要目的を達成した。

- 1047 試験の結果から，フェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠，フェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC を 12 週間投与したとき，MCBC のベースラインからの変化量は用量依存的に増加した。また，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の MCBC のベースラインからの変化量の増加の程度は，オキシブチニン徐放錠群と同程度であった。

- 1047 試験の有効性の主な副次評価項目におけるフェソテロジンの効果は，2 mg BIC 群が他の投与群と比較して低かったものの，全投与群で観察された主要評価項目における効果をおおむね支持するものであった。

- 1047 試験の主要評価項目である MCBC のベースラインから第 12 週までの変化量を事後に部分集団解析した結果，体重別の部分集団（25 kg 超 35 kg 以下，35 kg 超）において，それぞれの推奨用量で MCBC のベースラインからの改善が認められた。

- 1109 試験では，フェソテロジンを投与された日本人被験者において，投与開始時と比較して第 52 週までの MCBC 変化量を含む尿流動態検査で数値的な改善が示されたが，排尿日誌による一部の有効性評価項目で数値的な改善が認められなかった。ただし，症例数が 12 例と少ないことから，本結果は慎重に解釈する必要がある。

- フェソテロジンの投与は，1 日 1 回である。

6.3. リスク

- 6～17 歳の体重 25 kg 超の NDO 患者（コホート 1）へのフェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠の最大 24 週間の 1 日 1 回投与は，体重 25 kg 以下の小児患者（コホート 2）へのフェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC の 1 日 1 回投与と同様に，十分な忍容性を示した。

- 1047 試験の両コホートにおいて，治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現はなく，死亡例も報告されなかった。治験薬と関連のある有害事象の重症度は，両コホートにおいてほとんどが軽度から中等度であった。

- 1047 試験（コホート 1 およびコホート 2）の治験期間全体を通し，最も発現割合が高かった器官別大分類（SOC）別の有害事象は，感染症および寄生虫症であった。主な感染症は，小児によくみられる上気道感染および小児 NDO 患者が罹患しやすい UTI であった。報告された感染症の多くは，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

- 1047 試験（コホート 1 およびコホート 2）の治験期間全体を通し，発現した主な治験薬と関連のある有害事象は，口内乾燥，便秘，下痢および腹痛の胃腸障害（SOC）であり，これらの事象は，フェソテロジンを成人 OAB 患者に投与したときに認められた有害事象プロファイルと一致していた。

- 1047 試験で報告された中枢神経系の有害事象は，頭痛および浮動性めまいのみであり，成人における既知の有害事象プロファイルと一致していた。痙攣発作および傾眠は認められず，また，CBCL および GPT により評価した認知機能および行動に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 1109 試験において日本人小児 NDO 患者にフェソテロジンを 1 日 1 回，52 週間投与した結果，安全性の理由による投与中止や治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められず，フェソテロジンの忍容性は良好であった。

- 1047 試験および 1109 試験において，視力，視覚調節，認知機能，行動，バイタルサインおよび臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 1047 試験の安全性データの事後解析を 2 つの体重サブグループ（25 kg 超 35 kg 以下，および 35 kg 超）に対して実施した。両体重グループにおいて，いずれの投与群でも有害事象の発現割合に顕著な違いは認められなかった。症例数は限られるものの，その範囲内では，体重 25 kg 超 35 kg 以下のグループにフェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与したときと，体重 35 kg 超のグループにフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの安全性プロファイルは類似していた。

- 1047 試験のコホート 1（実薬比較期間）と 1066 試験の NDO 患者の併合データで認められた主な有害事象（因果関係を問わない）は，胃腸障害，感染症および寄生虫症（SOC）であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，腹痛（上腹部痛を含む），便秘，下痢，口内乾燥，頭痛，インフルエンザ，上咽頭炎，発熱，UTI，およびウイルス性上気道感染であった。

- 1109 試験では，症例数は限られているものの（12 例），治験薬と関連のある有害事象に関してフェソテロジンの長期投与に伴い発現頻度の上昇，重症化，種類の増加は認められなかった。

- 本申請の臨床データパッケージに含まれるすべての PK 試験において，フェソテロジンの忍容性は良好であった。

- 全体として，小児 NDO 患者を対象とした臨床試験および，限られた使用経験ではあるものの小児へのフェソテロジン投与から得られた市販後報告を包括的に検討したところ，成人でのフェソテロジンの既知の安全性プロファイルと比較し，小児 NDO 患者に新規または予期しない安全性所見は認められなかった。

6.4. 母集団薬物動態解析結果と薬物動態／薬力学解析結果

体重 25 kg 超の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときの 5-HMT の $C_{max,ss}$ が，成人で実測された $C_{max,ss}$（中央値で 4.79 ng/mL）を上回る傾向があることがわかった。そのため，フェソテロジン 4 mg および 8 mg の 1 日 1 回投与後の曝露が，安全性の予測指標として参照した成人 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と同程度になるよう，体重に基づくカットオフ値を設定した追加のシミュレーションを実施した。体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児と成人にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露量を比較したところ，以下の結果が得られた（M2.7.2.3.2.3 項）。

・小児の $AUC_{tau,ss}$ の予測値は，成人の $AUC_{tau,ss}$ の想定値の範囲に収まっていた。

・小児の $C_{max,ss}$ の予測値は一部の被験者で成人の $C_{max,ss}$ 想定値の範囲を上回っていた。

・小児の $C_{max,ss}$ の予測値の中央値は 11.7 ng/mL であり，成人の $C_{max,ss}$ の中央値（4.79 ng/mL）の 2.44 倍であった。

体重に基づくカットオフ値を 35 kg として設定し，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シミュレーション結果から，当該集団の曝露量は成人にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露量と同程度となることが示唆された。また，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（$AUC_{tau,ss}$ および $C_{max,ss}$）は成人にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露の範囲におおむね収まると考えられた。

また，追加のシミュレーションを実施したところ，以下の結果が得られた。

・体重 25 kg の小児にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$（中央値，12.6 ng/mL）は，成人にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$（中央値，4.79 ng/mL）の 2.63 倍であった。

・$C_{max,ss}$ の 95% CI の上限値は，成人の範囲の上限値を超えることが示された。

・体重 35 kg の小児にフェソテロジン 8 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$（中央値，9.74 ng/mL）は，成人と比較して 2 倍程度高値を示すものの，$C_{max,ss}$ の 95% CI（3.97, 23.2）は，成人で忍容性が確認されている範囲（1.39 ～ 17.7 ng/mL）と大きな乖離はないと考えられた。

35 kg とは異なる別の体重に基づくカットオフ値を追加で評価したが，高体重に基づくカットオフ値（例：45 kg および 55 kg）を設定することでさらに大きなベネフィットが得られることはないと考えられた。

以上より，安全性の予測指標として参照した成人 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に維持されることを目標として，体重に基づくカットオフ値を 35 kg として設定することが適切であると考えた。

6.5. ベネフィット・リスク評価

NDO の治療薬としてのフェソテロジンの有効性は，6～17 歳の小児被験者を対象とした無作為化，非盲検，実薬対照（コホート 1 のみ），並行群間試験（1047 試験）で検証され，安全性についてもフェソテロジンの忍容性は問題なかった。また，1109 試験ではフェソテロジンの長期投与時の安全性と有効性が示唆された。さらに，これらの臨床試験結果に加え，母集団薬物動態解析および曝露-反応解析の結果，ならびに有効性および安全性の事後解析結果より，以下の用法・用量を提案する。

【用法および用量】（案）

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。

7. 参考文献

1 トビエース®錠 4 mg／トビエース®錠 8 mg [添付文書]. 東京都: ファイザー株式会社; 2019.

2 トビエース®錠 4 mg／トビエース®錠 8 mg [インタビューフォーム]. 東京都: ファイザー株式会社; 2020.

3 Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn. 2016;35(4):471-81.

4 Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. Pediatr Nephrol. 2008;23(4):541-51.

5 Oi S. Current status of prenatal management of fetal spina bifida in the world: worldwide cooperative survey on the medico-ethical issue. Childs Nerv Syst. 2003;19(7-8):596-9.

6 難治性疾患研究班情報（研究奨励分野）奇形症候群分野|二分脊椎（平成23年度）. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/2216, Accessed: 02 Nov 2021.

7 Franco I, Hoebeke P, Baka-Ostrowska M, et al. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: results from two phase 3 prospective open-label studies. J Pediatr Urol. 2020;16(2):180.e1-e8.

8 Momper JD, Karesh A, Green DJ, et al. Drug development for pediatric neurogenic bladder dysfunction: dosing, endpoints, and study design. J Clin Pharmacol. 2014;54(11):1239-46.

9 Kennelly MJ, Devoe WB. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. Rev Urol. 2008;10(3):182-91.

10 VESIcare LS [package insert]. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2020.

11 Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, et al. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. BJU Int. 2001; 87(7):674-8.

12 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; 2017:56.

13 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; 2017:58.

14 Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, et al. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. Urology 1998;51:94-8.

15 Lee JH, Kim KR, Lee YS, et al. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatricneurogenic bladder with spinal dysraphism: a retrospective, multicenter, observational study. Korean J Urol 2014;55:828-33.

16 DITROPAN XL (oxybutynin chloride) Extended Release Tablets [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2021

[17] In:日本排尿機能学会ガイドライン作成委員会編. 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン付録. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2005.

[18] 井口正典監修. STEP SERIES 泌尿器科第 3 版. 東京: 海馬書房; 2010.

[19] 山西友典, 内山智之, 布施美樹, et al. 神経因性下部尿路機能障害（神経因性膀胱）の機序と治療の最新知識. 脊髄外科. 2013;27(1);4-12.

[20] Kroll P. Pharmacotherapy for pediatric neurogenic bladder. Paediatr Drugs 2017; 19(5): 463-78.

[21] Ramsay S, Naud E, Moore K, et al. The FOXY study: A randomized trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and oxybutynin XL in children with overactive bladder. Can Urol Assoc J. 2018;12(6 suppl 2):S54.

[22] Ramsay S, Naud E, Simonyan D, et al. A randomized crossover trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and extended-release oxybutynin in children with overactive bladder with 12-month extension on fesoterodine: The FOXY study. Can Urol Assoc J. 2020;14 (6):192-8.

[23] van den Heijkant M, De Coster K, Jansen K, et al. Can oral fesoterodine be an alternative for intravesical oxybutynin instillations in children with neuropathic bladder dysfunction? Urol Int. 2019;103(2):202-10.