TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 4
1.1. フェソテロジンの溶解性 4
1.2. フェソテロジン徐放性錠剤（市販用製剤） 5
1.3. 臨床試験で使用した製剤 5
1.4. フェソテロジンの溶出プロファイル 6
1.5. 分析法の概要 6
1.5.1. 薬物動態解析用ヒト血漿試料の採取 6
1.5.2. 血漿中薬物濃度の分析法 6
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1. A0221099 試験 7
2.1.1. PK の評価結果 7
2.1.2. 結論 11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 12
4. 付録 13
5. 参考文献 24

LIST OF TABLES

Table 1. Aqueous Solubility of Fesoterodine 4
Table 2. Summary of Fesoterodine Formulations Used in Clinical Studies Supporting Pediatric Formulation Development 5
Table 3. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 1 10
Table 4. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 2 10
Table 5. Summary Compositions of Fesoterodine ER Tablets Used in Clinical Studies 13
Table 6. Summary Compositions of Fesoterodine ER Capsules used in Clinical Studies 14
Table 7. Fesoterodine Genealogy of Batches Used in Clinical Studies 15

Table 8. Clinical Studies Supporting the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Fesoterodine 17

Table 9. Tabular Summary of Fesoterodine PK Parameters[a] in Bioavailability and Food Effect Studies 19

Table 10. 5-HMT Bioanalytical Method Life Cycle Information[a] 21

Table 11. Summary of Method Performance A0229001 22

LIST OF FIGURES

Figure 1. Dissolution Performance of Fesoterodine BIC Formulations SR3 and SR4 Compared to the In Vitro Release Profile of Fesoterodine 4 mg ER Tablet 6

Figure 2. Median Plasma 5-HMT Concentration-Time Profiles Following Single 4 mg Oral Doses – Cohort 1 8

Figure 3. Median Plasma 5-HMT Concentration-Time Profiles Following Single 4 mg Oral Doses – Cohort 2 9

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
AUC	area under the concentration-time curve：濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from zero to infinity : 0時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration：0時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
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
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum drug concentration：最高血漿中濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CV	coefficient of variation：変動係数
DMSO	dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
ER	extended-release：徐放性
HR	hours
ISR	incurred sample reanalysis
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	low level of quantification：定量下限
NDO	neurogenic detrusor overactivity：神経因性排尿筋過活動
OAB	overactive bladder：過活動膀胱
PK	pharmacokinetics：薬物動態
QD	Once daily：1日1回
RBA	relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ
ROA	route of administration：投与経路
SD	standard deviation：標準偏差
SR	sustained-release：徐放性
$t_{½}$	terminal phase half-life：終末相の消失半減期
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
UK	United Kingdom：英国
v/v	volume/volume：体積比
w/w	weight/weight：重量比

1. 背景および概観

トビエース®錠は，1 錠中にフェソテロジンをフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg または 8 mg を含有する市販の徐放錠である。フェソテロジンは，投与後速やかに非特異的エステラーゼによって加水分解され活性代謝物 5-HMT となるため，経口投与後，フェソテロジンは血漿中に検出されない。よって，PK の評価は活性代謝物である 5-HMT で行った。

本 2.7.1 項では，本承認申請に含めた臨床試験で使用したフェソテロジン製剤（徐放錠および BIC 製剤）の生物薬剤学試験，ならびに臨床開発中に使用したバリデートされた分析法について包括的に要約した。

フェソテロジンの生物薬剤学試験（A0221099 試験）では，A0221047 試験で用いる BIC 製剤の PK を検討する目的で製造した 2 種類の処方の BIC 製剤（SR3 BIC 製剤および SR4 BIC 製剤）について，徐放錠に対する RBA，食事の影響および脱カプセルし顆粒を食物（アップルソース）に散布したときの BA を評価した（2.1 項）。小児 OAB および小児 NDO 患者にフェソテロジンを投与したときの 5-HMT の PK を評価した第 2 相試験（A0221066 試験）および第 3 相試験（A0221047 試験）の結果に基づ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／薬力学解析は，M2.7.2 に要約した。

本 2.7.1 項で示すデータは以下の結論を裏付けるものである。

- ヒト血漿中 5-HMT 濃度を測定するために開発した分析法は，適切な精度，真度，特異性，感度および安定性を示し，バリデートされた頑健な生体試料内濃度分析法である。
- 空腹時での徐放錠に対する C_{max} および AUC 比の 90% CI が事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であったことから，SR4 BIC 製剤を小児 NDO 患者の臨床試験（A0221047 試験）で使用することとした。
- SR4 BIC 製剤内の顆粒をアップルソースなどの食物に散布することの妥当性が支持された。

1.1. フェソテロジンの溶解性

フェソテロジンフマル酸塩の水および各水溶液における溶解性を Table 1 に示した。以下に示した通り，フェソテロジンフマル酸塩は pH [redacted]～[redacted] の範囲で各溶媒に溶けやすい。

Table 1. Aqueous Solubility of Fesoterodine

Solvent	Fesoterodine (mg/mL)
0.1 N HCl	[redacted]
Phosphate buffer pH 2	
Phosphate buffer pH 3.5	
Phosphate buffer pH 4.5	
Phosphate buffer pH 5.5	
Phosphate buffer pH 6	
Phosphate buffer pH 7	
Phosphate buffer pH 8	
Phosphate buffer pH 9	
Phosphate buffer pH 10	
0.1 N NaOH	

Table 1. Aqueous Solubility of Fesoterodine

Solvent	Fesoterodine (mg/mL)
Phosphate-buffer saline 7.4	[redacted]
0.9% NaCl solution	
DMSO/water = 1/1 (v/v)	
Water	

DMSO = Dimethyl sulfoxide; v/v = volume/volume

1.2. フェソテロジン徐放性錠剤（市販用製剤）

現在成人で承認されている徐放錠は，[redacted]を基剤とする[redacted]の[redacted]徐放性製剤であり，4 mg 錠および 8 mg 錠がある。

1.3. 臨床試験で使用した製剤

本承認申請に含めた臨床試験で使用した製剤を Table 2 に示した。

Table 2. Summary of Fesoterodine Formulations Used in Clinical Studies Supporting Pediatric Formulation Development

Study Number	Clinical Phase	Description	Strength
A0221099	1	Formulation SR3 (BIC) Formulation SR4 (BIC) Fesoterodine Fumarate ER Tablet	4 mg 4 mg 4 mg
A0221066	2	Fesoterodine Fumarate ER Tablet Fesoterodine Fumarate ER Tablet	4 mg 8 mg
A0221047 A0221109	3	Formulation SR4 (BIC) Formulation SR4 (BIC) Fesoterodine Fumarate ER Tablet Fesoterodine Fumarate ER Tablet	2 mg 4 mg 4 mg 8 mg

BIC = beads-in-capsule; ER = extended-release; SR = sustained-release

臨床試験で使用した 2 種類の処方の BIC 製剤（SR3 BIC 製剤および SR4 BIC 製剤）の成分および分量については Appendix 1 の Table 5 および Table 6 に，製造ロットの詳細については Appendix 1 の Table 7 に示した。SR3 BIC 製剤と SR4 BIC 製剤では，薬物の放出制御[redacted]として使用される[redacted]／[redacted]の[redacted]および[redacted]の[redacted]が異なっていた。

SR3 BIC 製剤および SR4 BIC 製剤について，空腹時および食後に投与したときの徐放錠 4 mg と PK プロファイルを比較し，A0221099 試験で評価した（2.1 項）。

SR4 BIC 製剤は，A0221047 試験のコホート 2 でも使用した。[redacted]カプセルに充填する顆粒の量を調整することにより，フェソテロジンフマル酸塩として 2 mg および 4 mg を含有する 2 含量の SR4 BIC 製剤を用いた。

1.4. フェソテロジンの溶出プロファイル

徐放錠 4 mg および 2 種類の処方の BIC 製剤（SR3 BIC 製剤および SR4 BIC 製剤）4 mg の溶出曲線を Figure 1 に示した。すべての溶出試験は，市販の徐放錠の試験に設定している試験条件（[redacted]法，毎分 [redacted] 回転， pH [redacted] の溶媒 [redacted] mL）で実施した。SR3 BIC 製剤は徐放錠と比較して溶出速度が速かったが, SR4 BIC 製剤は試験開始後 [redacted] 時間まで徐放錠と同様の溶出挙動を示した。

Figure 1. Dissolution Performance of Fesoterodine BIC Formulations SR3 and SR4 Compared to the In Vitro Release Profile of Fesoterodine 4 mg ER Tablet



BIC = beads-in-capsule; ER = extended-release; SR = sustained-release

1.5. 分析法の概要

1.5.1. 薬物動態解析用ヒト血漿試料の採取

ヒト血漿中 5-HMT 濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各時点で，2～5 mL の血液をヘパリンナトリウム入りの採血管に採取した。採血後は直ちに採血管を数回反転させて抗凝固剤とよく混合させ，約 10 分間，4°C，約 1700 g で遠心分離した。採血後 1 時間以内に，分離した血漿を適切にラベル表示した保存用バイアルに分取し，約−20°C あるいはそれ以下で凍結保存した。分析施設では試料は−20°C で凍結保存した。

1.5.2. 血漿中薬物濃度の分析法

ヒト血漿中 5-HMT 濃度を測定するため，適切な特異性と感度を有する LC-MS/MS 法を開発し，バリデートした（A0229001）。分析法のバリデーションは，適切なガイダンス [1, 2, 3, 4]，業界標準（ベストプラクティス）およびファイザー社と分析業務受託研究機関の標準業務手順書に従って行った。

LC-MS/MS 法において，5-HMT の定量範囲は 0.0200 ng/mL から 20.0 ng/mL であった。分析方法の詳細，分析法バリデーション評価項目およびその結果は，本項の Appendix 4（Table 10 および Table 11）およびバリデーション報告書に示した。バリデーション報告書，その補遺および改訂内容は M5.3.1.4 項に添付した。

本分析法は，A0221066 試験，A0221099 試験および A0221047 試験の試料分析に使用した。すべての臨床試料は 5-HMT の安定性が示されている期間内に分析した。また，すべての試験において ISR 評価を実施し評価基準を満たしたことを確認した。

試料分析における分析性能の詳細は，CSR に添付されている分析報告書に示した。

2. 個々の試験結果の要約

本項では，フェソテロジンの異なる製剤間の RBA および食事の影響を評価した生物薬剤学試験 1 試験のデザインならびに試験成績を要約した。

2.1. A0221099 試験

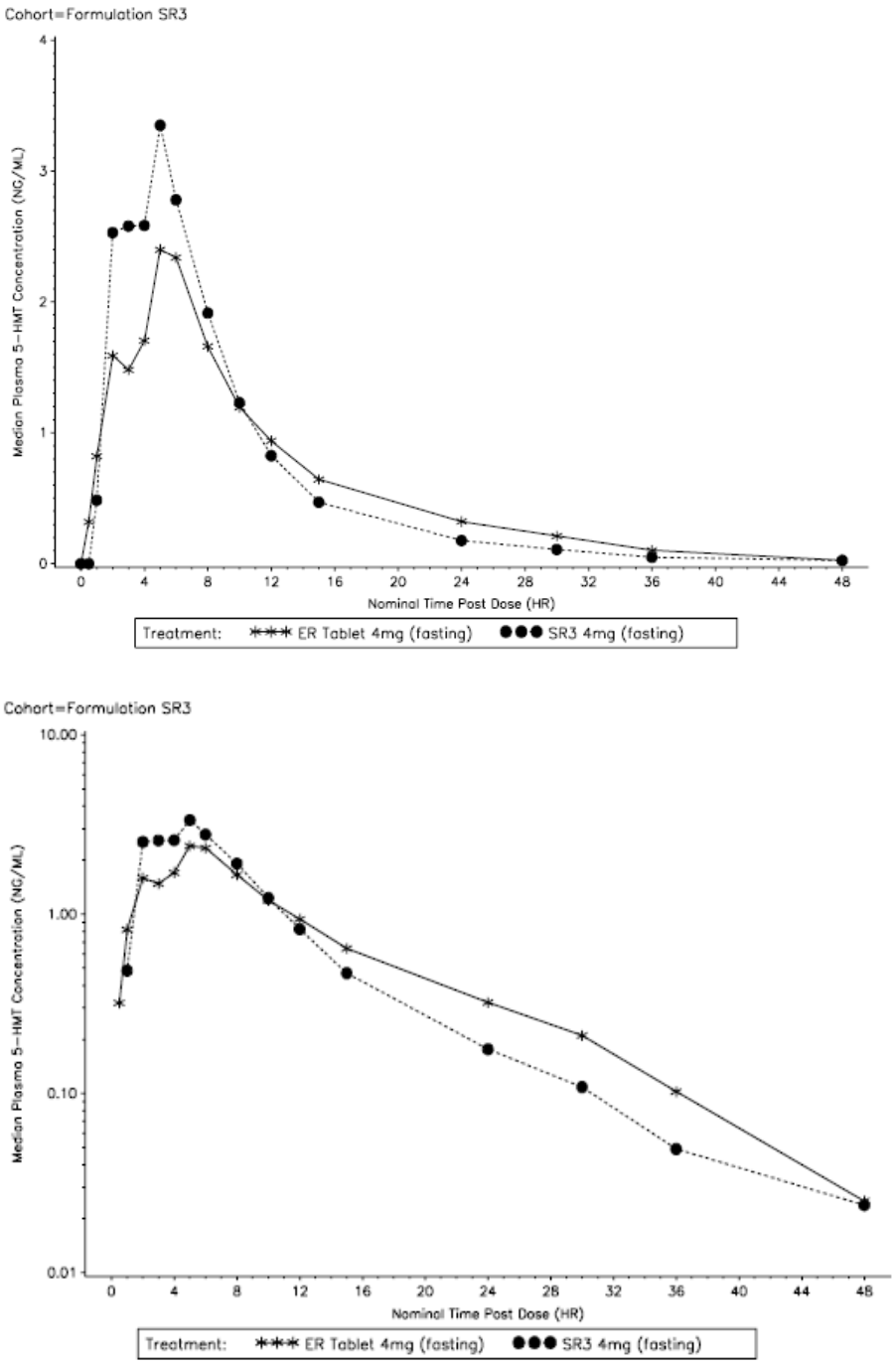
治験の標題：健康成人被験者を対象に，市販用徐放錠に対する BIC 製剤の RBA および食事の影響またはアップルソースに散布した場合の影響を評価する無作為化，非盲検，単回投与，クロスオーバー試験

本治験の主要目的は，SR3 BIC 製剤 4 mg（コホート 1）および SR4 BIC 製剤 4 mg（コホート 2）を単回経口投与したときの，市販用徐放錠 4 mg に対する RBA，食事（高脂肪食）の影響および SR4 BIC 製剤を脱カプセルし顆粒をアップルソースに散布したときの影響を評価することであった。

2.1.1. PK の評価結果

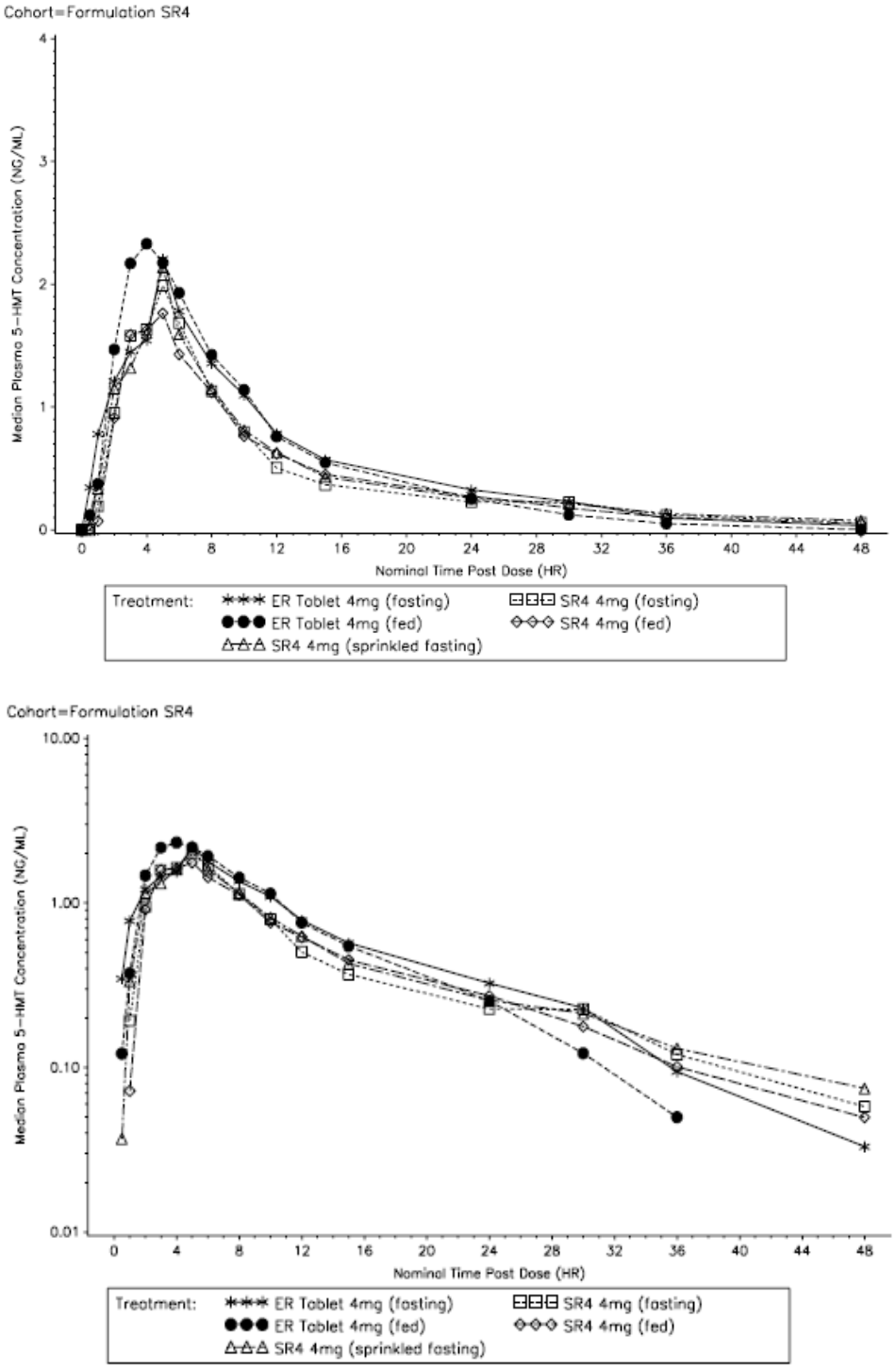
各製剤 4 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（中央値）を Figure 2 および Figure 3 に，統計学的な比較結果を Table 3 および Table 4 に，PK パラメータの記述統計量を Appendix 3 の Table 9 に要約した。

Figure 2. Median Plasma 5-HMT Concentration-Time Profiles Following Single 4 mg Oral Doses - Cohort 1



Source: A0221099 CSR Body Figure 1
5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; CSR = clinical study report; ER = extended-release; HR = hours; SR = sustained-release

Figure 3. Median Plasma 5-HMT Concentration-Time Profiles Following Single 4 mg Oral Doses - Cohort 2



Source: A0221099 CSR Body Figure 3
5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; CSR = clinical study report; ER = extended-release; HR = hours; SR = sustained-release.

Table 3. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 1

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
4 mg Fesoterodine SR3 Capsule (Fasting) vs 4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	29.64	27.46	107.92	101.28, 115.00
AUC_{last} (ng•h/mL)	29.27	26.89	108.85	102.11, 116.04
C_{max} (ng/mL)	3.642	2.501	145.62	138.30, 153.32

Source: A0221099 CSR Body Table 10
5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum drug concentration; CSR = clinical study report; ER = extended-release; SR = sustained-release; vs = versus.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

Table 4. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 2

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting) vs 4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	23.68	25.76	91.91	85.32, 99.02
AUC_{last} (ng•h/mL)	22.12	25.18	87.85	81.34, 94.88
C_{max} (ng/mL)	2.361	2.174	108.60	90.96, 129.66
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fed) vs 4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	20.87	24.01	86.91	74.62, 101.23
AUC_{last} (ng•h/mL)	20.40	22.12	92.23	78.77, 108.00
C_{max} (ng/mL)	1.957	2.361	82.87	64.55, 106.38
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Sprinkled Fasting) vs 4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	21.69	23.60	91.91	81.26, 103.94
AUC_{last} (ng•h/mL)	20.51	22.12	92.71	83.13, 103.39
C_{max} (ng/mL)	2.023	2.361	85.66	70.52, 104.06
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fed) vs 4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fed)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	21.72	26.71	81.33	75.14, 88.02
AUC_{last} (ng•h/mL)	21.01	26.29	79.90	73.74, 86.58
C_{max} (ng/mL)	1.957	2.775	70.53	62.67, 79.37

Source: A0221099 CSR Body Table 12
5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum drug concentration; CSR = clinical study report; ER = extended-release; SR = sustained-release; vs = versus.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

2.1.1.1. 空腹時投与時の SR3 BIC 製剤と徐放錠の比較

SR3 BIC 製剤および徐放錠を空腹時に投与したときの 5-HMT の血漿中 PK パラメータを比較したとき，AUC_{inf}，T_{max} の中央値および $t_{½}$ の平均値は SR3 BIC 製剤および徐放錠で同様の値を示したが，C_{max} は SR3 BIC 製剤で徐放錠と比較して高値を示した。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何

平均値は，SR3 BIC 製剤で徐放錠と比較してそれぞれ約 8%および約 46%高値を示した。C_{max} 比の 90% CI が 138%～153%であり，事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲外であったため，SR3 BIC 製剤について食事の影響は評価しなかった（Table 3）。

2.1.1.2. 空腹時投与時の SR4 BIC 製剤と徐放錠の比較

SR4 BIC 製剤および徐放錠を空腹時に投与したときの 5-HMT の AUC_{inf} および C_{max} は両製剤間で同様であった。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，SR4 BIC 製剤の方が徐放錠に比べてそれぞれ約 8%低値および約 9%高値であった。T_{max} の中央値は両製剤間で類似しており，$t_{½}$の平均値は SR4 BIC 製剤（11.08 時間）の方が徐放錠（7.468 時間）と比較して長かった。AUC_{inf} および C_{max} 比の 90% CI はいずれも事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であったため，SR4 BIC 製剤の食事の影響を評価した（Table 4）。

2.1.1.3. SR4 BIC 製剤の食後投与と空腹時投与の比較

SR4 BIC 製剤を食後投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，SR4 BIC 製剤を空腹時投与したときに比べてそれぞれ約 17%および約 13%低値を示した。AUC_{inf} 比の 90% CI は事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であったが，C_{max} については 65%～106%であり範囲外であった。T_{max} の中央値は食事の影響を受けていないと考えられたが，$t_{½}$の平均値は食後投与（8.794 時間）の方が空腹時投与（11.08 時間）に比べて短かった（Table 4）。

2.1.1.4. 空腹時投与時の SR4 BIC 製剤と脱カプセルの比較

SR4 BIC 製剤を脱カプセルし顆粒を小さじ 1 杯のアップルソースに散布して空腹時投与したときと BIC 製剤のまま空腹時投与したときの比較では，脱カプセルして投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，BIC として投与したときに比べてそれぞれ約 14%および約 8%低値を示した。C_{max} および AUC_{inf} 比の 90% CI はいずれも事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であった。SR4 BIC 製剤を脱カプセルし，顆粒をアップルソースに散布して投与したときの T_{max} の中央値および $t_{½}$の平均値は，いずれも SR4 BIC 製剤の投与時と同程度であった（Table 4）。

2.1.1.5. 食後投与時の SR4 BIC 製剤と徐放錠の比較

SR4 BIC 製剤および徐放錠を食後投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，SR4 BIC 製剤の方が徐放錠に比べてそれぞれ約 29%および約 19%低値を示した。AUC_{inf} 比の 90% CI は事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であったが，C_{max} については 63%～79%であり範囲外であった。T_{max} の中央値は両製剤間で類似しており，$t_{½}$の平均値は SR4 BIC 製剤（8.794 時間）の方が徐放錠（6.321 時間）と比較して長かった（Table 4）。

2.1.2. 結論

- 本治験で用いた 2 種類の処方の BIC 製剤（SR3 BIC 製剤および SR4 BIC 製剤）のうち，SR4 BIC 製剤を空腹時に投与したときの 5-HMT の BA は徐放錠を空腹時に投与したときと類似しており，徐放錠に対する AUC_{inf} 比および C_{max} 比はいずれも事前に規定した RBA 基準（70%～143%）を満たした。

- SR4 BIC 製剤を食後投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，SR4 BIC 製剤を空腹時投与したときに比べてそれぞれ約 17%および約 13%低値を示し，C_{max} 比の 90% CI は事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲外であった。また，SR4 BIC 製剤および徐放錠を食

後投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，SR4 BIC 製剤の方が徐放錠に比べてそれぞれ約 29%および約 19%低値を示し，C_{max} 比の 90% CI は事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲外であった。

- SR4 BIC 製剤を脱カプセルし，顆粒をアップルソースに散布して空腹時投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，BIC として投与したときに比べてそれぞれ約 14%および約 8%低値を示し，C_{max} および AUC_{inf} 比の 90% CI はいずれも事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であった。

- 上記の結果より, SR4 BIC 製剤を脱カプセルし顆粒をアップルソースに散布したときの 1 日 1 回投与は，カプセル剤や錠剤を呑み込めない患者に対して有用である可能性が示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4. 付録

Appendix 1. Formulations Used in Clinical Trials

Table 5. Summary Compositions of Fesoterodine ER Tablets Used in Clinical Studies

Name of Ingredients	Unit formula			
Formula Identifier	[redacted]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted][a]
Strength	4 mg	8 mg	4 mg	8 mg
Fesoterodine fumarate	4.0 mg	8.0 mg	4.0 mg	8.0 mg
Xylitol	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
Hypromellose (substitution type: [redacted], viscosity: [redacted] mPa·s)	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
Hypromellose (substitution type: [redacted], viscosity: [redacted] mPa·s)	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
Talc	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	-	-
[redacted]	-	-	[redacted] mg	-
[redacted]	-	-	-	[redacted] mg
Total Tablet Weight	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg

ER = extended-release
a. Currently approved commercial drug product.

Table 6. Summary Compositions of Fesoterodine SR Capsules used in Clinical Studies

	Phase 1	Phase 1 & 3	Phase 3
Formula Identifier	[redacted] (SR3)	[redacted] (SR4)[a]	[redacted] (SR4)
Strength	4 mg	4 mg	2 mg
Fesoterodine Fumarate	4.00 mg	4.00 mg	2.00 mg
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg[b]	[redacted] mg[b]	[redacted] mg[b]
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
Fill weight	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
Capsule (gelatin)	#3	#3	#3
Total weight	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg

a. [redacted] capsules
b. Hypromellose [redacted] centipoise
SR = sustained-release

Table 7. Fesoterodine Genealogy of Batches Used in Clinical Studies

Protocol	Drug Substance		Drug Product				
	Batch No.	Manufacture Site	Batch No.	Formulation Identifier	Strength	Manufacturing Site	Intended Use
A0221066	2080520250	[redacted]	08-068263	[redacted]	Tablet 4 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221066	2070920570	[redacted]	08-068257	[redacted]	Tablet 8 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221099	H67327	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	14-001361	[redacted]	BIC 4 mg	Pfizer, Sandwich, UK	Clinical
A0221099	H67328	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	14-002637	[redacted]	BIC 4 mg	Pfizer, Sandwich, UK	Clinical
A0221047	10075008	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	11-006370	[redacted]	Tablet 4 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221047	10075009	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	12-003817	[redacted]	Tablet 4 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221047	H36585	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	13-111228	[redacted]	Tablet 4 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221047	H67327	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	15-005055	[redacted]	Tablet 4 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221047	10075009	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	11-006371	[redacted]	Tablet 8 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221047	10075009	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	12-004327	[redacted]	Tablet 8 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221047	H34407	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	13-111229	[redacted]	Tablet 8 mg	[redacted], Germany	Clinical
A0221047	H67327	Pfizer Ireland Pharmaceuticals	15-005056	[redacted]	Tablet 8 mg	[redacted], Germany	Clinical

Table 7. Fesoterodine Genealogy of Batches Used in Clinical Studies

Protocol	Drug Substance		Drug Product				
	Batch No.	Manufacture Site	Batch No.	Formulation Identifier	Strength	Manufacturing Site	Intended Use
		Ringaskiddy API Plant					
A0221047	H88313	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	15-007270	[redacted]	BIC 2 mg	Pfizer, Sandwich, UK	Clinical
A0221047	H88313	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant	15-007271	[redacted]	BIC 4 mg	Pfizer, Sandwich, UK	Clinical

BIC = beads-in-capsule; UK = United Kingdom

Appendix 2. Tabular Summary of Clinical Studies Supporting the Relative Bioavailability of Fesoterodine

Table 8. Clinical Studies Supporting the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Fesoterodine

Study No. /Status	Study Design, Short Title	Dose/Treatment/ Formulation	Status (number of participants enrolled and/or planned)	Key Results
A0221099	Design: Phase 1, open-label, single-dose, randomized, cross-over study in healthy adults. Short Title: Open-Label, Single-Dose, Randomized, Crossover Study to Estimate the Relative Bioavailability Compared to Commercial Extended-Release Tablet Formulation and the Effects of Food or Sprinkling onto Applesauce for Fesoterodine Sustained-Release Beads-in-Capsule Formulations in Healthy Adult Volunteers.	**Part I (Cohort 1)** • Single dose fesoterodine 4 mg ER tablet under fasted condition. • Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR3 under fasted condition. **Part II (Cohort 2)** • Single dose fesoterodine 4 mg ER tablet under fasted condition. • Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR4 under fasted condition. • Single dose fesoterodine 4 mg ER tablet under fed condition. • Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR4 under fed condition. • Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR4 under sprinkled fasted condition.	Completed (N = 24)	• Of the 2 BIC formulations (SR3 and SR4) evaluated in this study, SR4 met the acceptance criteria (70% - 143% for both AUC_{inf} and C_{max}) of similar 5-HMT PK and BA compared with the ER tablets, whereas SR3 failed to meet the criteria. • Administration of SR4 with food reduced the 5-HMT C_{max} and AUC_{inf} values by ~17% and 13%, respectively. Administration of the contents of the SR4 formulation upon sprinkling onto applesauce reduced the 5-HMT C_{max} and AUC_{inf} values by ~14% and 8%, respectively. • These results support the potential use of the SR4 formulation for use after sprinkling onto applesauce QD in participants who are unable to swallow capsule or tablet dosage form.

Source: CSR A0221099.

5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from zero to infinity; BA = bioavailability; BIC = beads-in-capsule; C_{max} = maximum drug concentration; CSR = clinical study report; ER = extended-release; PK = pharmacokinetics; SR = sustained-release; QD = once daily

Appendix 3. Tabular Summary of Clinical Studies Supporting the Pharmacokinetic Parameters of Fesoterodine

Table 9. Tabular Summary of Fesoterodine PK Parameters[a] in Bioavailability and Food Effect Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment Route of Administration Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)
A0221099	Objective To estimate the relative bioavailability of two fesoterodine sustained-release beads-in-capsule formulations compared to commercial fesoterodine extended-release tablet formulation and the effects of food or sprinkling onto applesauce for fesoterodine sustained-release beads-in-capsule formulations. Design Phase 1, open-label, single-dose, randomized, cross-over	**Part I (Cohort 1)**					
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: PF-00695838 4 mg ER tablet under fasted condition	27.46 (45)	26.89 (46)	2.501 (39)	5.00 (5.00-6.00)	6.960 ± 2.289
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: SR3 formulation 4 mg BIC under fasted condition	29.64 (40)	29.27 (40)	3.642 (42)	5.00 (3.00-5.03)	7.041 ± 0.991
		Part II (Cohort 2)					
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: PF-00695838 4 mg ER tablet under fasted condition	25.76 (39)	25.18 (39)	2.174 (43)	5.00 (4.00-6.02)	7.468 ± 1.770
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: SR4 formulation	23.99 (37)	22.12 (37)	2.361 (36)	5.00 (3.00-5.03)	11.08 ± 4.018

Table 9. Tabular Summary of Fesoterodine PK Parameters[a] in Bioavailability and Food Effect Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment Route of Administration Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{½}$ (hr)
	study in healthy adult participants. Demographics N: 24 participants (18 males, 6 females) Mean age (SD): 34.5 (10.6) Range: 19-54 years	4 mg BIC under fasted condition					
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: PF-00695838 4 mg ER tablet under fed condition	26.71 (27)	26.29 (27)	2.775 (25)	5.00 (2.00-10.0)	6.321 ± 1.396
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: SR4 formulation 4 mg BIC under fed condition	21.72 (27)	21.01 (27)	1.957 (34)	5.00 (3.00-6.00)	8.794 ± 2.855
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: SR4 formulation 4 mg BIC under sprinkled fasted condition	22.68 (31)	21.33 (30)	2.075 (30)	5.00 (5.00-5.10)	11.42 ± 2.336

Source: CSR A0221099.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration; BIC = beads-in-capsule; C_{max} = maximum drug concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; ER = extended-release; hr = hour; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; ROA = route of administration; SD = standard deviation; SR = sustained-release; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time of occurrence of C_{max}

Appendix 4. Validation Tables

Table 10. 5-HMT Bioanalytical Method Life Cycle Information[a]

Pfizer Validation No. (CRO Validation No.)	**A0229001 (07020VCJ_PSU)**	**A0229001 (07020VCJ_PSU_S)**	**A0229001 (07020VCJ_PSU_S_R1)**
Analyte	5-HMT (SPM7605)	5-HMT (SPM7605)	5-HMT (SPM7605)
Validation type	Full validation	Partial validation	Partial validation
Method ID	07020VCJ_PSU	07020VCJ_PSU_S	07020VCJ_PSU_S_R1
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to Current	[redacted] 20[redacted] to Current	[redacted] 20[redacted] to Current
Matrix/Anticoagulant	Human Plasma/Sodium Heparin	Human Plasma/Sodium Heparin	Human Plasma/Sodium Heparin
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Stock reference, Lot number, Expiration date	SPM7605 (5-HMT), Lot number [redacted] 20[redacted]	SPM7605 (5-HMT), Lot numbers: [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]	SPM7605 (5-HMT), Lot number [redacted] 20[redacted]
Calibration range from LLOQ to the ULOQ	0.0200 ng/mL to 20.0 ng/mL	0.0200 ng/mL to 20.0 ng/mL	0.0200 ng/mL to 20.0 ng/mL
Matrix study population	Normal Healthy	Normal Healthy	Normal Healthy
Synopsis of amendment history	NA	Amendment 1 was to cover stock and working solution stability and long-term stability of SPM7605 in frozen matrix stored at -20°C.	Addendum 1 was to cover the effects of hemolyzed and lipemic plasma, whole blood stability and long-term stability of SPM7605 in frozen matrix stored at -70°C.

a. No in-study validation was conducted. Only one analytical method was used in each clinical study. All clinical studies were conducted at one analytical laboratory.

Table 11. Summary of Method Performance A0229001

Bioanalytical method validation report name, amendments	A0229001/07020VCJ_PSU Validation Report - Method Validation for the Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS, [redacted] 20[redacted]. A0229001/07020VCJ_PSU_S Validation Report Amendment 1 – Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS, [redacted] 20[redacted]. A0229001/07020VCJ_PSU_S_R1 Validation Report Addendum 1 - Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS, [redacted] 20[redacted].		
Method description	Human Plasma/Sodium Heparin, 96-Well Protein-Precipitation Extraction followed by LC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	5-HMT (also known as SPM7605) in solid form		
Validated assay range	0.0200 to 20.0 ng/mL for 5-HMT (also known as SPM7605)		
Material used for QCs and concentration	5-HMT (also known as SPM7605) in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Linear, 1/concentration		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 3[b] of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
	Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ for SPM7605	−1.4 % to 3.6%	Table 3[b] of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ for SPM7605	≤6.7 %	Table 3[b] of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[a] in 5 QCs QCs for SPM7605: LLOQ, QCL, QCM, QCH, and DilQC	−8.8 % to 0.7%	Table 4[c] of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
	Inter-batch %CV QCs for SPM7605: LLOQ, QCL, QCM, QCH, and DilQC	≤14.2 %	Table 4[c] of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
	Total Error (TE)	NA	NA
Selectivity and matrix effect	10 normal plasma lots tested and met acceptance criteria for selectivity, no issues observed.		Table 6 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
	10 normal plasma lots tested for matrix effects for SPM7605 by evaluating QCs at low concentration levels, no issues observed. Bias[a] range: -6.6% to 2.6%.		Matrix Effects evaluating QCs at low concentration levels: Table 5 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
Interference and specificity	No additional interference tests were conducted.		NA

Table 11. Summary of Method Performance A0229001

Bioanalytical method validation report name, amendments	A0229001/07020VCJ_PSU Validation Report - Method Validation for the Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS, [redacted] 20[redacted]. A0229001/07020VCJ_PSU_S Validation Report Amendment 1 – Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS, [redacted] 20[redacted]. A0229001/07020VCJ_PSU_S_R1 Validation Report Addendum 1 - Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS, [redacted] 20[redacted].	
Hemolysis effect	Two lots, 1 at 2% hemolysis and 1 at 5% hemolysis, tested met acceptance criteria for Hemolyzed plasma, no issues observed. Bias[a] range: 3.6% to 11.7%.	Table 5 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU_S_R1
Lipemic effect	One lot tested met acceptance criteria for Lipemic plasma, no issues observed. Bias[a] range: 2.1% to 6.0%.	Table 6 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU_S_R1
Dilution Linearity and hook effect	Dilution linearity tested at 60 ng/mL at 10-fold, observed bias[a]: −8.8%, Hook effect-NA	Table 4 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
Bench-top/process stability	66 hours in human heparin plasma at ambient temperature	Table 11 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU
Freeze-Thaw stability	Five Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C, Three Freeze-Thaw cycles stability established at -70°C	Table 12 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU Table 9 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU_S_R1
Long-term stability	951 days in sodium heparin plasma, 140 days in lithium heparin plasma at −20°C, and 372 days at −70°C established	Table 10 and 11 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU_S Table 8 of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU_S_R1
Parallelism	NA	NA
Carryover	Carryover was evaluated during each validation run by injecting at least one carryover blank after the ULOQ standard. There was no significant carryover evident in the carryover blanks injected directly after the ULOQ standard 10 samples.	Section 5.2 (Page 15) of SPM7605_[redacted]_07020VCJ_PSU

a. %Bias is reported as %RE in the report.
b. All validation runs.
c. Accuracy and precision runs.

5. 参考文献

1 Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001, May 2018.

2 Bioanalytical Methods Templates, Guidance for Industry, Technical Specifications Document, US FDA, CDER, September 2019.

3 Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009, 21 July 2011.

4 Reflection Paper on Guidance for Laboratories that Perform the Analysis or Evaluation of Clinical Trial Samples, European Medicines Agency, EMA/INS/GCP/532137/2010, 28 February 2012.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 6
1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 7
1.2. 臨床試験の概要 7
1.3. 生物学的分析法の概要 9
1.4. データ解析の概要 9
1.5. 成人におけるフェソテロジンの臨床薬理の概要 9
1.5.1. 吸収 9
1.5.2. 分布 9
1.5.3. 代謝 9
1.5.4. 排泄 9
1.5.5. 食事の影響 10
1.5.6. 腎機能障害 10
1.5.7. 肝機能障害 10
1.5.8. 年齢 10
1.5.9. 性別 10
1.5.10. 人種 10
1.5.11. 薬物相互作用 10
1.5.11.1. シトクロム P450 の代謝 10
1.5.11.2. CYP3A4 の阻害 10
1.5.11.3. CYP3A4 の誘導 11
1.5.11.4. CYP2D6 の阻害 11
1.5.11.5. 経口避妊薬 11
1.5.11.6. ワルファリン 11
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1. 小児患者における第 2 相試験（A0221066 試験） 12
2.1.1. A0221066 試験の薬物動態の結果および A0221047 試験の用量設定 12
2.1.1.1. 結論 12
2.2. 小児患者における第 3 相試験（A0221047 試験） 13

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1. 5-HMT の血漿中濃度の実測値 13
3.2. 母集団薬物動態解析 15
3.2.1. 母集団薬物動態モデルの概要 15
3.2.2. 曝露の個別推定値の分布 15
3.2.3. A0221047 試験と異なる用法・用量における PK の検討 17
3.3. 母集団薬物動態／薬力学解析 21
3.4. 日本人と外国人の PK の比較 25
3.5. 臨床薬理データに基づく小児 NDO 患者の推奨用法・用量 28
3.5.1. 体重に基づきカットオフ値を 35 kg として設定した根拠 29
3.5.2. 内因性および外因性要因を有する小児における推奨用法・用量を設定した根拠 30
4. 付録 31
5. 参考文献 35

LIST OF TABLES

Table 1. Summary of Fesoterodine Pediatric NDO Clinical Development Program 8
Table 2. Population Modeling Analysis Reports 8
Table 3. Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau.ss}$, $C_{max,ss,}$ and $C_{avg,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablets or Fesoterodine 2/4 mg BIC QD to Cohorts 1 or 2 in Study A0221047 16
Table 4. Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau.ss}$, $C_{avg,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 8 mg Tablet QD to Adult OAB Patients 17
Table 5. Population Median and 95% CI of Simulated Estimates of $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablet QD in Study A0221047, based on 25 kg Body Weight Threshold 19
Table 6. Population Median and 95% CI of Simulated $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ in Virtual Patients with Each Specific Body Weight Receiving 4 and 8 mg QD Tablet 20
Table 7. Simulated Estimates of $C_{avg,ss}$ and CFB MCBC Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablets QD to Patients in Study A0221047, based on 35 kg Body Weight Threshold 24
Table 8. $C_{max,ss}$ および $C_{avg,ss}$ の要約：A0221047 試験（日本人と外国人で層別） 28
Table 9. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Fesoterodine for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity in Pediatric Participants Aged 6 to 17 Years 31
Table 10. Descriptive Summary of Plasma 5-HMT Pharmacokinetic Parameter Values 33

LIST OF FIGURES

Figure 1. Observed 5-HMT Concentration-Time Profiles in Pediatric Patients Aged 6 to 17 Years, Stratified by Treatment Group Across Studies A0221066 and A0221047 14
Figure 2. Distribution of Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablets or Fesoterodine 2/4 mg BIC QD to Patients in Cohorts 1 or 2 in Study A0221047 16
Figure 3. Distribution of Simulated Estimates of $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 8 mg Tablet QD in Study A0221047 18
Figure 4. Distribution of Simulated Estimates of $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablet QD in Study A0221047, Based on 35 kg Body Weight Threshold 18
Figure 5. Relationship Between MCBC Versus Post-Hoc Estimates of $C_{avg,ss}$ in Pediatric Participants With NDO Following Dosing of Fesoterodine 4 or 8 mg Tablet QD or Fesoterodine 2 or 4 mg BIC QD in Study A0221047 21

Figure 6. Relationship Between Body Weight and Simulated CFB MCBC for the Dosing Regimens with Different Body Weight Thresholds (20 to 35 kg) for Fesoterodine 4 or 8 mg Tablet QD 23
Figure 7. 日本人小児 NDO 患者と外国人小児 NDO 患者の血漿中 5-HMT 濃度の実測値の比較 25
Figure 8. 日本人小児 NDO 患者と外国人小児 NDO 患者の $C_{max,ss}$ の分布 26
Figure 9. 日本人小児 NDO 患者と外国人小児 NDO 患者の $C_{avg,ss}$ の分布 27

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
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time zero to to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 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
BIC	beads in capsule：徐放性顆粒充填カプセル剤
$C_{avg,ss}$	average drug concentration at steady state：定常状態時の平均血漿中濃度
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化量
CLcr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
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
EC_{50}	half maximal effective concentration：50%効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer：代謝酵素活性の高いヒト
E_{max}	maximum effect：最大効果
ER	extended release：徐放性
F	bioavailability：絶対的バイオアベイラビリティ
INR	international normalized ratio：国際標準比
INR_{max}	maximum international normalized ratio：国際標準比最大値
K_a	absorption rate constant：吸収速度定数
MCBC	maximum cystometric bladder capacity：最大膀胱用量
NCA	non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
NDO	neurogenic detrusor overactivity：神経因性排尿筋過活動
OAB	overactive bladder：過活動膀胱
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PI	prediction interval：予測区間
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PM	poor metabolizer：代謝酵素活性の低いヒト
PMAR	population modeling analysis report(s)：ポピュレーションモデリング解析報告書
PVR	post-void residual urine volume：排尿後残尿量
QD	once daily：1 日 1 回
ROA	route of administration：投与経路
RSE	relative standard error：相対標準誤差
T_{max}	time to occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
V_d/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
VPC	visual predictive check：視覚的事後予測性能評価

1. 背景および概観

本 2.7.2 項では，NDO の症状を有する 6 歳以上の小児患者におけるフェソテロジン投与時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態，曝露 - 反応関係および推奨用法・用量に関するデータを示す。本 2.7.2 項で示される解析は，以下に示す推奨用法・用量を支持するものであった。

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。

母集団薬物動態解析の結果から，以下のことが示された。

- CYP2D6 の代謝酵素活性が正常な体重 35 kg の男児 NDO 患者にフェソテロジンを投与したときの 5-HMT の CL/F，V_d/F および K_a の母集団平均値はそれぞれ 71.6 L/h（RSE: 6.7%），68.1 L（RSE: 29.7%）および 0.0897/h（RSE:5.99%）であった。T_{max} および半減期はそれぞれ 2.84 時間（ラグタイムを含む）および 7.73 時間であった。

- CYP2D6 PM における CL/F は，CYP2D6 EM の 0.546 倍と推定された。

- 第 3 相試験（A0221047 試験）において，フェソテロジン 2 mg BIC 投与後の 5-HMT の曝露量は，目標とする値に比べて顕著に低かった。

- 第 3 相試験（A0221047 試験）から得られた曝露量（$C_{max,ss}$ および $C_{avg,ss}$）の個別推定値の結果から，小児の NDO 患者にフェソテロジンを 1 日 1 回経口投与したときの 5-HMT の薬物動態（PK）は日本人と外国人で類似していた。

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，以下のことが示された。

第 3 相試験の用量選択

- 成人にフェソテロジン 4 mg 徐放錠および 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときと同程度の 5-HMT の曝露量を得ることを目標にして，コホート 1（体重 25 kg 超）の患者に対してはフェソテロジン 4 mg 徐放錠および 8 mg 徐放錠の 1 日 1 回投与を，コホート 2（体重 25 kg 以下）の患者に対してはフェソテロジン 2 mg BIC および 4 mg BIC の 1 日 1 回投与をそれぞれ選択した。

曝露と体重のより詳細な関係を検討するためのシミュレーション

- 体重 25 kg の小児患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 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 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときに得られる $C_{max,ss}$ の中央値（4.79 ng/mL）と比較して 2.63 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。したがって，フェソテロジン 4 mg 徐放錠または 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときに，成人の OAB 患者で

忍容性が確認されている 5-HMT の曝露量の範囲におおむね収まり，かつ類似した値が得られるような用法・用量を検討すべく，異なる体重に基づくカットオフ値を評価した。

- 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 以下の小児患者にはフェソテロジン 4 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与し，体重 35 kg 超の小児患者にはフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときに得られる 5-HMT の曝露量（$C_{max,ss}$ および $AUC_{tau,ss}$）は，成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときに得られる曝露量の範囲内におおむね収まり，かつ類似した値となった。

- それぞれの用量における体重の下限（フェソテロジン 4 mg 徐放錠の 1 日 1 回投与では体重 25 kg，フェソテロジン 8 mg 徐放錠の 1 日 1 回投与では体重 35 kg）の小児患者で推定された曝露量（$C_{max,ss}$ および $AUC_{tau,ss}$）は，成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときに得られる曝露量の範囲と大きな乖離はなかった。これらの体重のカットオフ値の設定により，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に得られる曝露量の範囲と類似する曝露が得られ，良好な忍容性が期待される。

フェソテロジンの有効性に関する曝露 - 反応解析の結果から，以下のことが示された。

- E_{max} モデルに基づく PK/PD 解析を実施し，EC_{50} は 6.22 ng/mL と推定された。$C_{avg,ss}$ 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 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% 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。

1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

初回申請時から新たにヒト生体試料を用いた in vitro 試験は実施していない。

1.2. 臨床試験の概要

以下の臨床試験および関連するポピュレーションモデリング解析報告書（PMAR）を評価資料として本申請資料に含めた。臨床試験の概要を Table 1 に，PMAR の概要を Table 2 に示した。なお，小児 NDO の承認申請に際し，基本となるフェソテロジンの臨床薬理試験は，成人 OAB を適応症として承認申請した際に提出しており，評価済みである。

Table 1. Summary of Fesoterodine Pediatric NDO Clinical Development Program

Type of Study	Study Title and Description	Status (number of participants enrolled)
Phase 1 PK/ RBA Study	A0221099: An open-label, single-dose, randomized, crossover study to estimate the relative bioavailability of 5-HMT following single oral doses of fesoterodine SR BIC formulations compared to commercial fesoterodine extended-release tablet formulation and the effects of food or sprinkling on applesauce for fesoterodine SR BIC formulations in healthy adult volunteers.	Completed (N = 24)
Phase 2 PK/ Safety Study	A0221066: An open-label, dose-escalating study of the PK, safety, and tolerability of fesoterodine in pediatric overactive bladder patients aged 8 to 17 years.	Completed (N = 21)[a]
Phase 3 Efficacy and Safety Study	A0221047: A 24-week randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of fesoterodine in participant aged 6 to 17 years with symptoms of detrusor overactivity associated with a neurological condition (Neurogenic Detrusor Overactivity)	Completed (Cohort 1, N = 124; Cohort 2, N = 57)
Phase 3 Long-Term Safety Study	A0221109: A long-term extension study to evaluate the safety of fesoterodine in Japanese pediatric participants with symptoms of detrusor overactivity associated with a neurological condition (Neurogenic Detrusor Overactivity) who have completed 24 weeks treatment in Study A0221047	Completed (Cohort 1, N = 2; Cohort 2, N = 10)

Source: Study Reports A0221099, A0221066, A0221047, and A0221109
Abbreviations: N = number of participants; RBA = relative bioavailability; SR = sustained release
Cohort 1: >25 kg; Cohort 2: ≤25 kg
[a] OAB N=10; NDO N=11

Table 2. Population Modeling Analysis Reports

Title	Description	Study Number(s)
PMAR-00216 (Appended to the CSR for Study A0221066)	Preliminary Population PK analysis of 5-HMT in pediatric participants age 8-17 yrs	A0221066
PMAR-EQDD-A022a-Other-296	Clinical trial simulations to determine fesoterodine dosing in Phase 3 Study A0221047 for pediatric participants age 6-17 yrs weighing ≤25 kg and >25 kg	A0221066, A0221047[a]
PMAR-EQDD-A022a-Other-1068	Population PK analysis of 5-HMT in pediatric participants age 6-17 yrs	A0221066, A0221047
PMAR-EQDD-A022a-Other-1069	Exposure-response analysis of maximum cystometric capacity in fesoterodine-treated pediatric participants with NDO, age 6-17 yrs	A0221047

Source: PMAR-00216, PMAR-EQDD-A022a-Other-296, PMAR-EQDD-A022a-Other-1068, and PMAR-EQDD-A022a-Other-1069
Abbreviations: yrs = years
[a]Available data from Cohort 1 participants were used for comparison of observed PK results and those predicted by clinical trial simulations.

1.3. 生物学的分析法の概要

臨床試験で使用した分析方法の詳細は，生物薬剤学試験および関連する分析法（M2.7.1.1.5 項）に示した。また，フェソテロジンの臨床試験における試料測定時の分析法の妥当性の要約を M2.7.1（Appendix 4）に示した。

1.4. データ解析の概要

第 1 相試験における PK パラメータは NCA 法により算出し，血漿中濃度および PK パラメータ値を標準的な記述統計を用いて解析した。必要に応じて，PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf}）について最小二乗幾何平均値の比およびその 90% CI を算出した。

母集団薬物動態解析および曝露 - 反応解析は，非線形混合効果モデルを用いて実施した。

1.5. 成人におけるフェソテロジンの臨床薬理の概要

成人におけるフェソテロジンの吸収，分布，代謝および排泄の特性は，Toviaz（フェソテロジン）錠の最新の添付文書[1]に要約されている。

1.5.1. 吸収

本剤経口投与後，フェソテロジンは良好に吸収される。非特異的エステラーゼにより速やかにかつそのほとんどが加水分解を受けて活性代謝物である 5-HMT へと変換されるため，フェソテロジンは血漿中では検出されない。フェソテロジン静脈内投与時に対する，本剤経口投与時の 5-HMT のバイオアベイラビリティは 52%である。4～28 mg の用量範囲で，フェソテロジンを単回または反復経口投与すると，5-HMT の血漿中濃度は用量に比例して増加する。血漿中濃度の T_{max} は約 5 時間であり，反復投与後の蓄積は認められない。

1.5.2. 分布

5-HMT の血漿タンパク結合率は低く（約 50%），主にアルブミンおよび α1-酸性糖タンパク質に結合する。5-HMT を定速静脈内投与した時の定常状態の分布容積の平均値は 169 L である。

1.5.3. 代謝

経口投与後に，フェソテロジンは速やかにかつそのほとんどが活性代謝物である 5-HMT に加水分解される。さらに，活性代謝物は，肝臓において CYP2D6 および CYP3A4 が関与する 2 つの主代謝経路を経て，カルボキシ体，カルボキシ-N-脱イソプロピル体および N-脱イソプロピル体へと代謝される。これらの代謝物は，いずれもフェソテロジンの抗ムスカリン活性に寄与しない。

CYP2D6 PM では CYP2D6 EM と比較して，5-HMT の C_{max} および AUC はそれぞれ 1.7 倍および 2 倍に増加する。

1.5.4. 排泄

5-HMT の排泄には主として肝代謝と腎排泄が関与している。本剤の経口投与後，投与量の約 70%が尿中に回収され，その内訳は活性代謝物（16%），カルボキシ体（34%），カルボキシ-N-脱イソプロピル体（18%）および N-脱イソプロピル体（1%）であった。また，少量（7%）が糞中に回収された。

5-HMT 静脈内投与時の消失半減期は約 4 時間であり，経口投与後の見かけの消失半減期は約 7 時間であることから，製剤からの溶出が律速過程になっていると考えられる。

1.5.5. 食事の影響

本剤の PK に対して，臨床上問題となる食事の影響は認められない。

1.5.6. 腎機能障害

軽度または中等度の腎機能障害を有する人（CLcr：30～80 mL/min）に本剤 4 mg を単回経口投与したとき，5-HMT の C_{max} および AUC は，健康被験者と比べてそれぞれ 1.5 倍および 1.8 倍まで増加した。重度の腎機能障害を有する人（CLcr：30 mL/min 未満）では，C_{max} および AUC はそれぞれ 2.0 倍および 2.3 倍に増加した。

1.5.7. 肝機能障害

中等度（Child-Pugh 分類のグレード B）の肝機能障害を有する人に本剤 8 mg を単回経口投与したとき，5-HMT の C_{max} および AUC は，健康被験者と比べてそれぞれ 1.4 倍および 2.1 倍に増加した。重度（Child-Pugh 分類のグレード C）の肝機能障害を有する人については検討を行っていない。

1.5.8. 年齢

成人におけるフェソテロジンの PK に対して, 年齢による意味のある影響は認められない。また，フェソテロジンの PK について，成人と高齢者の間で臨床上重要な差は認められない。

1.5.9. 性別

成人におけるフェソテロジンの PK に対して，性別による意味のある影響は認められない。

1.5.10. 人種

フェソテロジン投与後の PK について，白人と黒人の健康被験者の間で臨床上重要な差は認められなかった。

1.5.11. 薬物相互作用

1.5.11.1. シトクロム P450 の代謝

治療濃度域において，フェソテロジンの活性代謝物は CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 または 3A4 を in vitro で阻害しない。また，CYP1A2，2B6，2C9，2C19 または 3A4 を in vitro で誘導しない。

1.5.11.2. CYP3A4 の阻害

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 5 日間併用投与して CYP3A4 を阻害したとき, CYP2D6 EM ではフェソテロジン 8 mg を経口投与後の 5-HMT の C_{max} および AUC はそれぞれ 2.0 倍および 2.3 倍に増加した。同様に CYP2D6 PM では，5-HMT の C_{max} および AUC はそれぞれ 2.1 倍および 2.5 倍に増加した。ケトコナゾールを併用投与した CYP2D6 PM では，ケトコナゾールを併用投与していない CYP2D6 EM に比べて C_{max} および AUC はそれぞれ 4.5 倍および 5.7 倍高値を示した。ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 5 日間併用投与した別の試験では，

5-HMT の C_{max} および AUC は，CYP2D6 EM でいずれも 2.2 倍，CYP2D6 PM でそれぞれ 1.5 倍および 1.9 倍に増加した。ケトコナゾールを併用投与した CYP2D6 PM では，ケトコナゾールを併用投与していない CYP2D6 EM に比べて C_{max} および AUC はそれぞれ 3.4 倍および 4.2 倍高値を示した。強力な CYP3A4 阻害薬併用下では，1 日投与量はフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg とし，8 mg への増量は推奨されない。

フェソテロジンの PK に対して，中程度の CYP3A4 阻害薬による臨床的に重要な影響は認められなかった。薬物相互作用試験では，中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 2 日間併用投与して，1 日目のフルコナゾールの初回投与 1 時間後にフェソテロジン 8 mg を単回投与した。5-HMT の C_{max} および AUC の増加の平均値（90% CI）は，それぞれ 19%（11%～28%）および 27%（18%～36%）であった。シメチジンなどの弱い CYP3A4 阻害薬の影響については検討されていないが，中程度の阻害薬の影響を超えることは考えられない。

1.5.11.3. CYP3A4 の誘導

リファンピシン 600 mg の 1 日 1 回併用投与による CYP3A4 の誘導後，フェソテロジン 8 mg 経口投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC はそれぞれ約 70%および約 75%減少した。5-HMT の消失半減期は変化しなかった。CYP3A4 の誘導は 5-HMT の血漿中濃度の低下につながる可能性があるものの，CYP3A4 誘導薬併用下での用量調整は推奨されない。

1.5.11.4. CYP2D6 の阻害

CYP2D6 阻害薬との相互作用は検討されていない。CYP2D6 の阻害作用が最大となる CYP2D6 PM では，5-HMT の C_{max} および AUC はそれぞれ 1.7 倍および 2 倍高値を示した。

1.5.11.5. 経口避妊薬

健康女性被験者 30 例を対象とした 2 期クロスオーバー試験において，エチニルエストラジオール 0.03 mg およびレボノルゲストレル 0.15 mg を含む経口避妊薬を投与したときの影響を評価した。プラセボまたはフェソテロジン 8 mg の 1 日 1 回投与群に各被験者を無作為に割り付け，1～14 日のホルモンサイクルの 2 連続サイクルでいずれかを投与した。各サイクルの 13 日目に，エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルの薬物動態を評価した。フェソテロジンの投与により，エチニルエストラジオールの C_{max} および AUC は 1%～3%増加し，レボノルゲストレルの C_{max} および AUC は 11%～13%減少した。

1.5.11.6. ワルファリン

健康男性被験者 14 例（18～55 歳）を対象としたクロスオーバー試験において，ワルファリン 25 mg を単独またはフェソテロジン 8 mg の 1 日 1 回の 9 日間反復経口投与と併用して単回経口投与した。フェソテロジンとの併用投与では，フェソテロジン 8 mg 1 日 1 回 9 日間投与を行い，その 3 日目にワルファリンを投与した。ワルファリン単独投与したときと比べて，併用投与したときの S-ワルファリンの C_{max} および AUC は約 4%減少し，R-ワルファリンの C_{max} および AUC は約 6%および約 8%減少した。この結果は，意味のある薬物動態学的相互作用がみられないことを示唆している。ワルファリンの抗凝固活性に関する PD パラメータについては，ワルファリンを単独投与したときに比べて，併用投与したときの INR_{max} に約 3%のわずかな減少がみられたのみで，統計学的に意味のある変化は認められなかった。本試験における各被験者の INR - 時間プロファ

イルでは，フェソテロジンとの併用投与後に若干の差が認められたものの，認められた変化に関して明確な傾向はなかった。

2. 個々の試験結果の要約

小児 OAB 患者および小児 NDO 患者を対象とした A0221066 試験ならびに小児 NDO 患者を対象とした A0221047 試験の結果を以下に示す。

2.1. 小児患者における第 2 相試験（A0221066 試験）

A0221066 試験は，小児 OAB 患者または小児 NDO 患者（8～17 歳で体重 25 kg 超）を対象として，フェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回投与時の PK および安全性を評価する 8 週間，非盲検，非対照，多施設共同第 2 相試験であった。本試験の主要な目的は，8～17 歳の小児患者における 5-HMT の PK を検討することであった。

本試験の対象集団の約 50%は NDO 患者であった（Table 1）。A0221066 試験の用法・用量として，小児において目標とする成人での 5-HMT の曝露量が得られるような用法・用量を検討するために，成人の母集団薬物動態モデルにアロメトリックスケーリングを適用し，小児における曝露量を推定した。本モデルに基づくシミュレーション結果に基づき，A0221066 試験の患者（8～17 歳で体重 25 kg 超）の開始用量を 4 mg/日に設定し，低用量での忍容性を確認しつつ 8 mg/日に増量することとした。A0221066 試験で得られたデータを用い，成人での 5-HMT の曝露量と同程度の曝露量を小児患者集団でも達成することを目的として，A0221047 試験のコホート 1 に対する用量を決定するためのシミュレーションを実施した。解析結果の詳細は M5.3.3.5, PMAR-00216 に記載した。

2.1.1. A0221066 試験の薬物動態の結果および A0221047 試験の用量設定

小児患者における 5-HMT の PK は，一次吸収および消失過程を含む 1-コンパートメントモデルにより記述された。M5.3.3.5, PMAR-00216 に記載のとおり，5-HMT の PK の変動は主に体重の影響を受けることを踏まえ，小児患者における 5-HMT のクリアランスおよび分布容積は，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。アロメトリックスケーリングを適用して患者の体重で補正した結果，血漿中濃度の実測値は小児患者と成人で同様であった。

シミュレーションの結果，6～16 歳で体重 25 kg 超の小児患者にフェソテロジン 4 mg または 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 または 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 の曝露量は，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。本解析結果の詳細は M5.3.3.5, PMAR-EQDD-A022a-Other-296 に示した。

2.1.1.1. 結論

- アロメトリックスケーリングを適用して患者の体重で補正したとき，小児患者における 5-HMT のクリアランスは，成人のクリアランスと同様になると考えられた。
- 母集団薬物動態解析およびシミュレーションにより，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 の曝露量は，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。

2.2. 小児患者における第 3 相試験（A0221047 試験）

A0221047 試験は，6～17 歳の小児 NDO 患者を対象として，フェソテロジンの有効性，安全性，PK および忍容性を評価する，無作為化，非盲検，第 3 相試験であった。安定した神経因性疾患で臨床的または尿流動態検査で確認された NDO を有し，試験参加前の 4 週間以内に留置尿道カテーテルを使用しておらず，自律神経過緊張反射の病既往歴を有さず，スクリーニング時に臨床的に意義のある尿路感染が認められていない被験者を対象とした。間欠導尿を必要としない患者で，排尿直後の経腹壁超音波診断法による測定で排尿後残尿量（PVR）が 20 mL を超える NDO 患者は除外した。

本試験では，2 つの体重別のコホートを設定し，別々に解析した。コホート 1 では体重 25 kg 超の被験者を対象に，フェソテロジン徐放錠 4 mg，フェソテロジン徐放錠 8 mg またはオキシブチニン徐放錠を投与した。コホート 2 では体重 25 kg 以下の被験者を対象に，フェソテロジン徐放性顆粒充填カプセル剤（BIC）製剤 2 mg またはフェソテロジン BIC 製剤 4 mg を投与した。コホート 1 では，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 8 mg/日またはオキシブチニン徐放錠［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 QD 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。12 週間後，実薬比較期間の終了時に，12 週間の安全性評価延長期間として，治験責任医師の判断でオキシブチニン投与群の被験者をフェソテロジン 4 mg または 8 mg のいずれかに割り当てた。コホート 2 では，ベースライン時にフェソテロジン BIC 2 mg/日またはフェソテロジン BIC 4 mg/日の 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た。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では，被験者は同じ用量を継続した。有効性および安全性の詳細な結果は，M2.7.3 および M2.7.4 にそれぞれ記載した。

本試験の小児患者から得られた PK データは，A0221066 試験の小児患者から得られた PK データと併合して，母集団薬物動態解析に用いた。解析結果ならびに体重，CYP2D6 の遺伝子多型，人種，用量および剤型などの共変量が血漿中 5-HMT 濃度に及ぼす影響を 3.2 項に示した。また，A0221047 試験の小児患者における 5-HMT の曝露量の個別推定値と主要評価項目である最大膀胱容量（MCBC）の関係を検討するため，A0221047 試験のデータを用いて曝露 - 反応解析を実施した。解析結果は 3.3 項に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

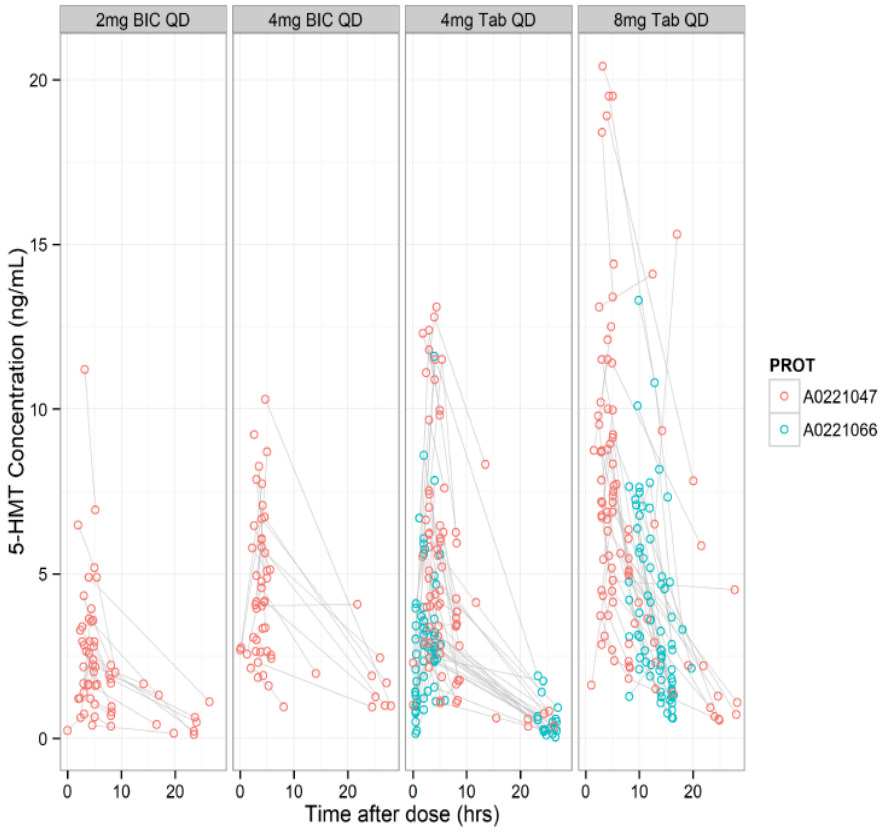
小児 NDO 患者における 5-HMT の PK を検討する目的で母集団薬物動態解析を実施した。そのモデルから推定される 5-HMT の曝露量の個別推定値を用いて，MCBC に関して曝露 - 反応モデル解析を実施し，臨床薬理データに基づき小児 NDO 患者の推奨用法・用量を検討した。

3.1. 5-HMT の血漿中濃度の実測値

A0221047 試験および A0221066 試験の小児患者から得られた 5-HMT の血漿中濃度の推移を Figure 1 に示した。Figure 1 に示したとおり，A0221066 試験および A0221047 試験のコホート 1（体重 25 kg 超）の小児にフェソテロジン 4 mg 徐放錠または 8 mg 徐放錠を投与，ならびに

A0221047 試験のコホート 2（体重 25 kg 以下）の小児にフェソテロジン 2 mg BIC または 4 mg BIC を投与した際に得られた曝露は，用量に比例して増加した。

Figure 1. Observed 5-HMT Concentration-Time Profiles in Pediatric Patients Aged 6 to 17 Years, Stratified by Treatment Group Across Studies A0221066 and A0221047



BIC: Beads in Capsule, PROT: Study No., QD: Once daily, Tab: Sustained-release tablet
○：Plasma 5-HMT concentration observed in Study A0221047
○：Plasma 5-HMT concentration observed in Study A0221066

3.2. 母集団薬物動態解析

3.2.1. 母集団薬物動態モデルの概要

本解析では，142 例の小児患者から得られた合計 428 件の PK データの実測値を用いた。これらの患者には，年齢が 6～17 歳で体重が 11.7～85.0 kg の男性 74 例および女性 68 例が含まれていた（M5.3.3.5, PMAR-EQDD-A022a-Other-1068, Tables 4, Tables 5 を参照）。

5-HMT の血漿中濃度データは，一次吸収および消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより適切に記述された。本モデルは CL/F および V_d/F を体重のべき乗と仮定するアロメトリックスケーリングを適用して構築し，剤型の違いが吸収（徐放錠に対する BIC の相対的バイオアベイラビリティ）に与える影響も併せて組み入れた。最終モデル（以下，本モデル）の構築に際して，成人でのフェソテロジンに対する過去の母集団薬物動態解析の結果（年齢，性別および CYP2D6 の代謝酵素活性が 5-HMT の PK パラメータに影響を及ぼすことが示されている[2]）を踏まえ，事前に規定した共変量と PK パラメータの関係（すなわち，CL/F および V_d/F の予測変数としての性別および CYP2D6 の代謝酵素活性の影響）を確認した。しかしながら，体重と年齢の相関が高いことから，体重と年齢はクリアランスおよび分布容積の共変量として相互に代用可能な共変量であると考えられ，本モデルにおいては体重を共変量として選択し，年齢については本モデルには含めなかった。最終的に本モデルには，性別が CL/F および V_d/F に与える影響，CYP2D6 の代謝酵素活性が CL/F に与える影響（過去の成人母集団 PK モデルにおいて認められている，事前に規定された共変量と PK パラメータの関係に基づく），ならびに剤型が F に与える影響（有意な共変量であることが確認されている）を共変量として選択した。

本モデルから推定された，CYP2D6 の代謝酵素活性が正常（EM）な体重 35 kg の男児にフェソテロジン徐放錠を投与したときの CL/F，V_d/F および K_a の母集団平均値はそれぞれ 71.6 L/h（RSE：6.7%），68.1 L（RSE：29.7%）および 0.0897/h（RSE：5.99%）であり，T_{max} については 2.84 時間（ラグタイムを含む），半減期については 7.73 時間と推定された。また，CYP2D6 PM における CL/F は，CYP2D6 EM の 0.546 倍と推定された。最終モデルの母集団平均値およびブートストラップ法による PK パラメータの推定値の結果は M5.3.3.5, PMAR-EQDD-A022a-Other-1068, Tables 7 に示した。モデルの予測性能については，VPC および標準的なモデル診断プロットを用いて評価した。全般的に，本モデルは実測 PK データを良好に反映した。

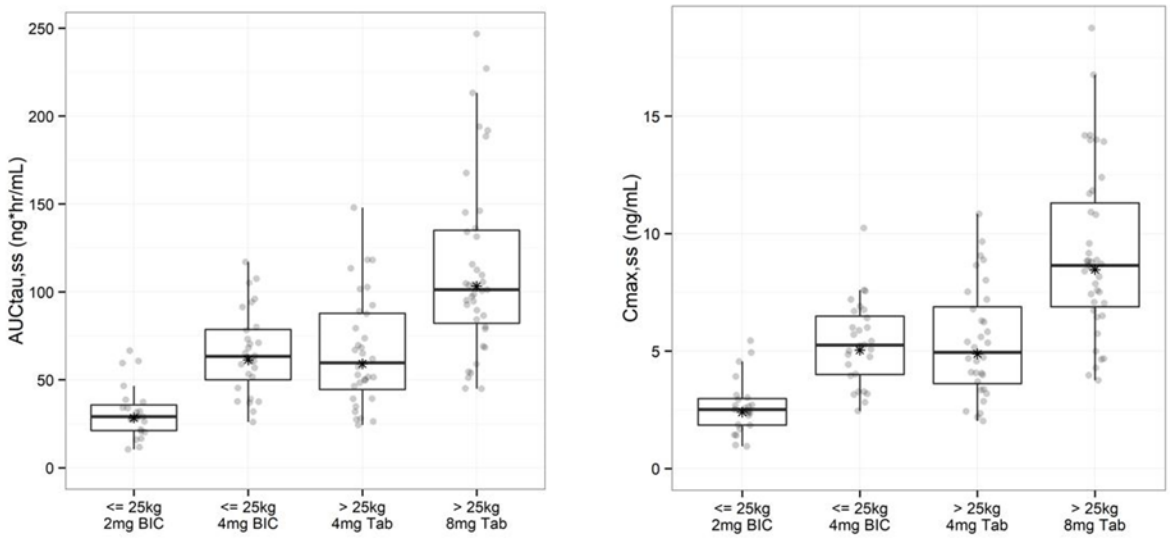
3.2.2. 曝露の個別推定値の分布

本モデルを用いて，A0221047 試験に組み入れられた個々の小児 NDO 患者における定常状態における最高血漿中 5-HMT 濃度（以下，$C_{max,ss}$）および平均血漿中 5-HMT 濃度（以下，$C_{avg,ss}$）を推定した。投与群ごとに層別した箱ひげ図を Figure 2 に母集団中央値および 95% CI を Table 3 に示す。A0221047 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，A0221047 試験のコホート 2 の小児にフェソテロジン 2 mg BIC 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。

コホート 2 の被験者（体重 25 kg 以下）に対するフェソテロジン 2 mg BIC および 4 mg BIC の投与は，コホート 1 の被験者（体重 25 kg 超）にそれぞれフェソテロジン 4 mg 徐放錠および 8 mg 徐放錠を投与したときに得られる曝露量を目標として設定された。しかしながら，コホート 2 の被験者にフェソテロジン 2 mg BIC および 4 mg BIC を 1 日 1 回投与したときに得られる曝露量は，

コホート 1 にフェソテロジン 4 mg 徐放錠および 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときの曝露量と比較していずれも顕著に低くなることが確認された。フェソテロジン 2 mg BIC を投与した小児では，$C_{max,ss}$ および $AUC_{tau,ss}$ の中央値はそれぞれ 2.51 ng/mL および 29.10 ng*h/mL であった。他の投与群で実測された曝露量よりも顕著に低く，さらに成人で得られた曝露と比較しても低値であることを踏まえ，フェソテロジン 2 mg BIC 投与群については最適な曝露量とはいえなかった（Table 3）。コホート 2 の被験者に 4 mg BIC を投与したときに得られた 5-HMT の曝露量は，コホート 1 の被験者に同じ用量の徐放錠を投与したときの曝露量とおおむね同程度であった。

Figure 2. Distribution of Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablets or Fesoterodine 2/4 mg BIC QD to Patients in Cohorts 1 or 2 in Study A0221047



Repository step ID CP1:ST-10394643. BIC: Beads in Capsule. QD: Once daily. Tab: Tablet. For each box, median value for each metric ($AUC_{tau,ss}$ or $C_{max,ss}$) is designated by a black line in the center of the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR). Whiskers represent 1.5･IQR. Jitter dots are actual values to visualize the distribution of each metric in each group. The stars represent geometric mean values for each metric.

Table 3. Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau.ss}$, $C_{max,ss,}$ and $C_{avg,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablets or Fesoterodine 2/4 mg BIC QD to Cohorts 1 or 2 in Study A0221047

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 (47.6) 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]	4.30 (45.0) 4.22 [1.88, 9.50]

Repository step ID CP1:ST-10394643 and 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.

3.2.3. A0221047 試験と異なる用法・用量における PK の検討

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個別推定値を Table 4 に示す。Figure 2 に示したように，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。

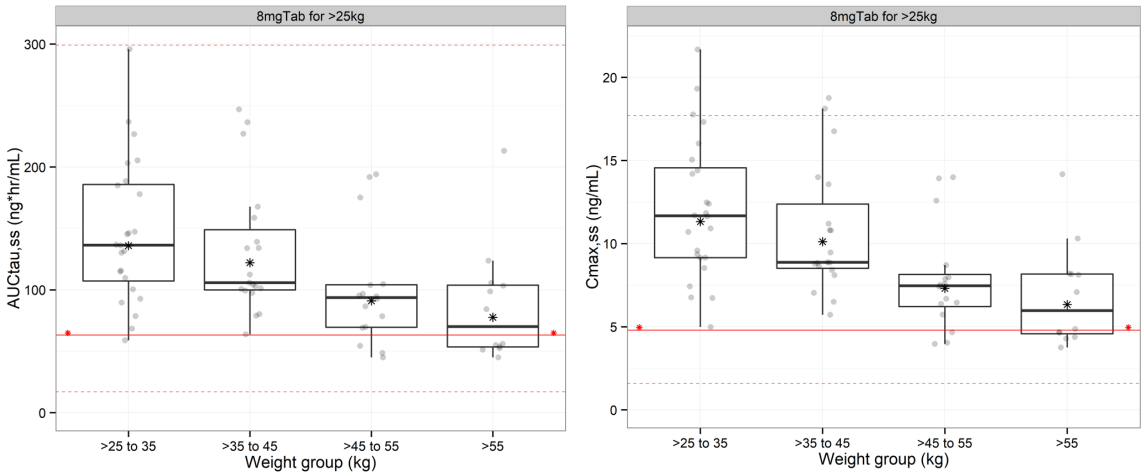
Table 4. Empirical Bayes Estimates for $AUC_{tau,ss}$, $C_{avg,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 8 mg Tablet QD to Adult OAB Patients

Metrics	Number of Patients	Geometric Mean (%CV)	Median (Range)
$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)	457	64.9 (47.5)	63.3 (17.0-299)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	457	2.70 (47.5)	2.64 (0.708-12.4)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	457	4.96 (38.6)	4.79 (1.59-17.7)

Repository step ID CP1:ST-10372371. CV: coefficient of variation. OAB: Overactive Bladder. QD: Once daily.

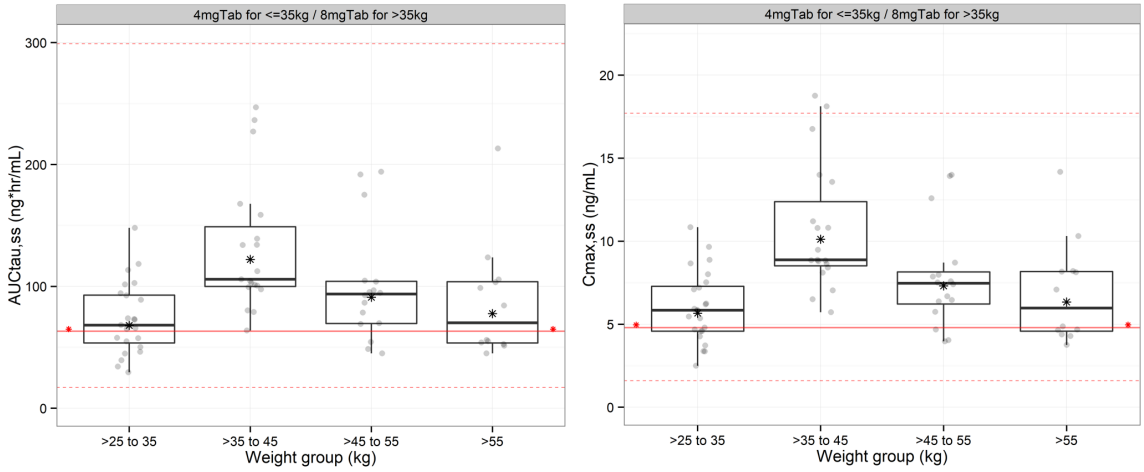
本モデルを用いて，フェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠を小児に投与したときの曝露と体重のより詳細な関係を検討するためのシミュレーションを実施した。A0221047 試験に組み入れられた被験者に対して，体重 25 kg 超の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ および $AUC_{tau,ss}$ の推定値を Figure 3 に示す。さらに，体重 35 kg 以下の小児にフェソテロジン 4 mg 徐放錠を，体重 35 kg 超の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ および $AUC_{tau,ss}$ の推定値を Figure 4 に示す。これらの図では，成人 OAB 患者で既に安全性が確認されている曝露と比較するため，成人 OAB 患者に 8 mg 徐放錠を投与したときに予想される曝露量の範囲を併せて図示している。

Figure 3. Distribution of Simulated Estimates of $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 8 mg Tablet QD in Study A0221047



Repository step ID CP1:ST-26111877. QD: Once daily. Tab: Tablet. For each box, median value for each metric ($AUC_{tau,ss}$ or $C_{max,ss}$) is designated by a black line in the center of the box. Boxes indicate the IQR. Whiskers represent 1.5 IQR. Jitter dots are actual values to visualize the distribution of each metric in each group. The stars in each box represent geometric mean value for each metric. Red solid lines (dotted lines) represent median (range) values for each metric estimated for adults in fesoterodine program (see Table 4), whereas red stars at right and left ends of each figure represent corresponding geometric mean values.

Figure 4. Distribution of Simulated Estimates of $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablet QD in Study A0221047, Based on 35 kg Body Weight Threshold



Repository step ID CP1:ST-26111903. QD: Once daily. Tab: Tablet. For each box, median value for each metric ($AUC_{tau,ss}$ or $C_{max,ss}$) is designated by a black line in the center of the box. Boxes indicate the IQR. Whiskers represent 1.5 IQR. Jitter dots are actual values to visualize the distribution of each metric in each group. The stars in each box represent geometric mean value for each metric. Red solid lines (dotted lines) represent median (range) values for each metric estimated for adults in fesoterodine program (see Table 4), whereas red stars at right and left ends of each figure represent corresponding geometric mean values.

体重 25 kg 超 35 kg 以下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 $AUC_{tau,ss}$ 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 $AUC_{tau,ss}$ の範囲に収まっていたものの，$C_{max,ss}$ については一部の被験者で成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の範囲を上回っていた（Figure 3）。一方，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（$AUC_{tau,ss}$ および $C_{max,ss}$）の範囲におおむね収まっていた。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いた（Figure 4 右図）。

さらに，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値は 11.7 ng/mL であったが，これは成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値（4.79 ng/mL）の 2.44 倍に相当する。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と同程度となることが示唆された（Table 5）。

Table 5. Population Median and 95% CI of Simulated Estimates of $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablet QD in Study A0221047, based on 25 kg Body Weight Threshold

Body weight (kg)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL) Median [95% CI]	$C_{max,ss}$ (ng/mL) Median [95% CI]	$C_{max,ss}$ Ratio*
Patients receiving 4 mg tablet QD			
>25 to 35	68.2 [32.2, 131]	5.83 [2.99, 10.2]	1.22
Patients receiving 8 mg tablet QD			
>25 to 35	136 [64.4, 262]	11.7 [5.99, 20.3]	2.44
>35 to 45	106 [70.6, 242]	8.87 [6.07, 18.5]	1.85
>45 to 55	93.7 [46.3, 193]	7.46 [3.99, 14.0]	1.56
>55	70.1 [46.7, 189]	5.97 [3.90, 13.1]	1.25

Repository step ID CP1:ST-10291411 and CP1:ST-10291468. * Represents the ratio of median $C_{max,ss}$ values predicted in pediatrics to median $C_{max,ss}$ estimated in adults receiving 8 mg tablet (4.79 ng/mL) using adult population PK model.

追加の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 OAB 患者にフェソテロジン 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 2.63 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。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（9.74 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（1.59-17.7 ng/mL）と大きな乖離はなかった。同様に，$AUC_{tau,ss}$ の 95% CI（47.5, 308）についても，成人で忍容性が確認されている範囲（17.0-299 ng*h/mL）と大きな乖離はなかった。

Table 6. Population Median and 95% CI of Simulated $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ in Virtual Patients with Each Specific Body Weight Receiving 4 and 8 mg Tablet QD

Body weight (kg)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL) Median [95% CI]	$C_{max,ss}$ (ng/mL) Median [95% CI]	$C_{max,ss}$ Ratio*
Patients receiving 4 mg tablet QD			
25	80.1 [32.2, 205]	6.47 [2.79, 15.1]	1.35
35	59.1 [24.8, 152]	4.84 [2.08, 11.2]	1.01
45	50.1 [19.7, 138]	3.95 [1.57, 10.2]	0.825
55	42.4 [17.5, 110]	3.37 [1.46, 8.08]	0.704
Patients receiving 8 mg tablet QD			
25	157 [63.2, 391]	12.6 [5.54, 30.8]	2.63
35	120 [47.5, 308]	9.74 [3.97, 23.2]	2.03
45	102 [40.3, 259]	7.97 [3.47, 18.1]	1.66
55	86.4 [35.7, 219]	6.84 [2.84, 16.1]	1.43

Repository step ID CP1:ST-10288342. Virtual patients with body weights ranging from 25 to 55 kg were produced (1000 patients in every 10 kg from 25 up to 55 kg), then simulated individual $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$. After that, the median values and 95% CI of simulated $AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$ were calculated. * Represents the ratio of median $C_{max,ss}$ values predicted in pediatrics to median $C_{max,ss}$ estimated in adults receiving 8 mg tablet (4.79 ng/mL) using adult population PK model.

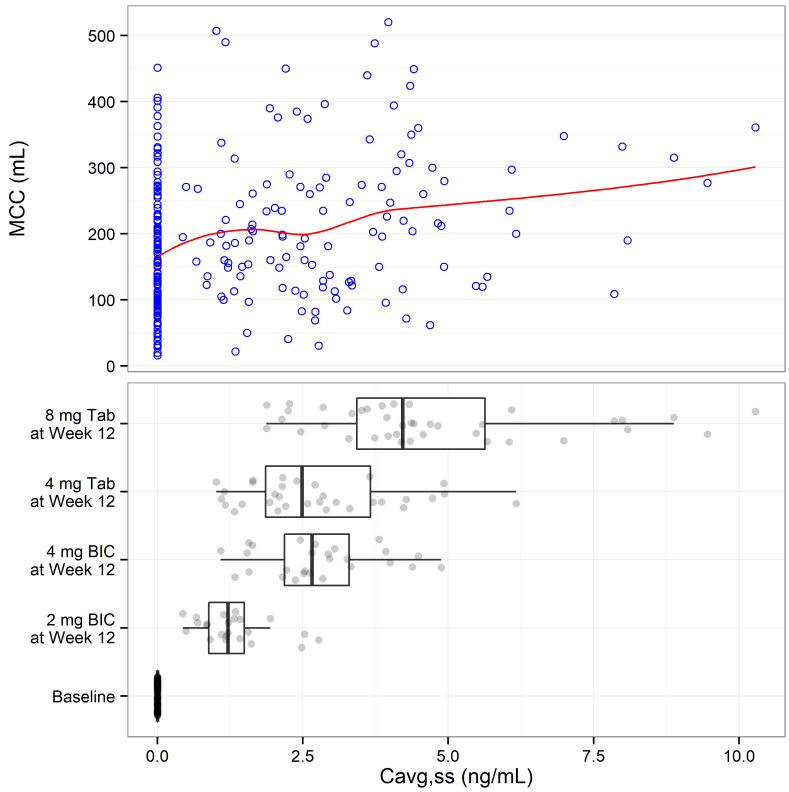
35 kg とは異なる別の体重に基づくカットオフ値を追加で評価したものの，さらに高体重に基づくカットオフ値（例：45 kg および 55 kg）を設定することで，曝露の減少によって得られるベネフィットがさらに得られることはないと考え，考慮しないこととした。したがって，安全性の予測指標として参照した成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの曝露の範囲に維持されることを目標として，体重に基づくカットオフ値を 35 kg として設定することが望ましいと考えた。詳細な結果は M5.3.3.5, PMAR-EQDD-A022a-Other-1068 に示した。

3.3. 母集団薬物動態／薬力学解析

本解析では，121 例の小児患者から得られた合計 242 件の MCBC の実測値を用いた。これらの患者には，年齢が 6～16 歳で体重が 11.7～85.0 kg の男性 61 例および女性 60 例が含まれていた（M5.3.3.5, PMAR-EQDD-A022a-Other-1069, Table 3, Table 4 を参照）。

A0221047 試験でフェソテロジンを投与した小児 NDO 患者から推定された個々の小児 NDO 患者の $C_{avg,ss}$ 推定値と，ベースラインおよび 12 週時点において観測された MCBC の関係を Figure 5 に示した。$C_{avg,ss}$ の増加に伴い第 12 週の MCBC が増加する傾向にあることが示唆された。

Figure 5. Relationship Between MCBC Versus Post-Hoc Estimates of $C_{avg,ss}$ in Pediatric Participants With NDO Following Dosing of Fesoterodine 4 or 8 mg Tablet QD or Fesoterodine 2 or 4 mg BIC QD in Study A0221047



Upper panel: Open circles indicate relationships between observed MCBC (baseline and Week 12) and predicted $C_{avg,ss}$, for each individual. The red line represents a smooth logical regression calculated from loess function of R software. **Lower panel:** The closed circles indicate individual predicted $C_{avg,ss}$, which were jittered to avoid overlapping within each treatment group. The bold black lines in the boxes represent median for individual predicted $C_{avg,ss}$, in each treatment group while the box edges on the left and right are the 25th and 75th percentiles, respectively. The whiskers extend up to 1.5 times the interquartile range.

A0221047 試験でフェソテロジンを投与した小児 NDO 患者から推定された個々の $C_{avg,ss}$ と，ベースラインおよび 12 週時点において観測された MCBC の関係（曝露 - 反応関係）を評価するために，母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。構築した最終モデル（E_{max} モデル）に，ベースラ

インおよび E_{max} に対する共変量として年齢が選択された。$C_{avg,ss}$ 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本モデルから示唆された。

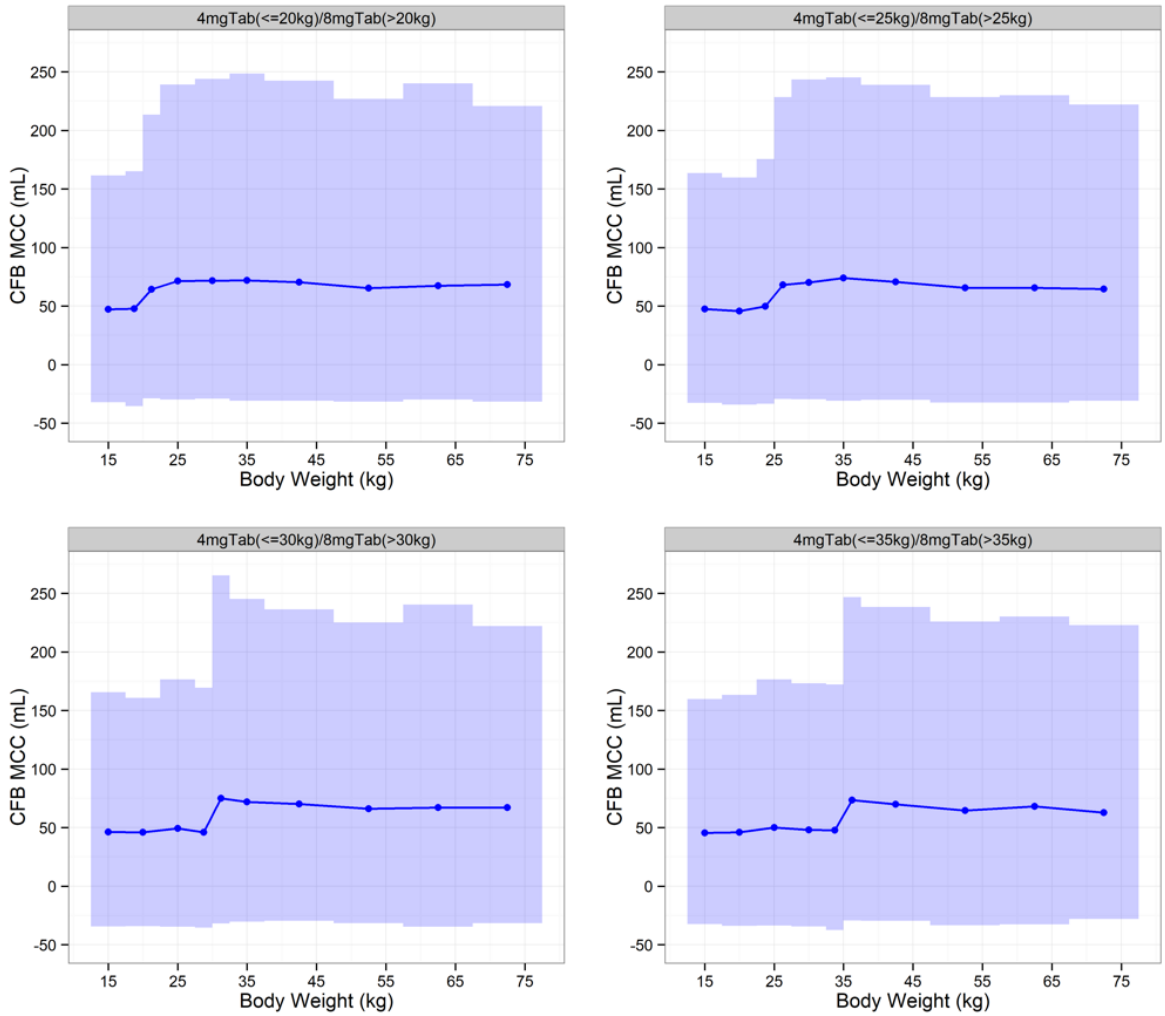
各パラメータの予測値は，最終モデルのブートストラップの結果とともに M5.3.3.5, PMAR-EQDD-A022a-Other-1069, Table 6 に示した。全体として，VPC および標準的なモデル診断プロットを用いた評価の結果から，得られた $C_{avg,ss}$ の範囲内および小児 NDO 患者の体重の範囲内で，最終モデルが MCBC の傾向を予測するのに有用であると考えられた。母集団薬物動態／薬力学解析の結果の詳細は M5.3.3.5, PMAR-EQDD-A022a-Other-1069 に示した。

体重に基づくカットオフ値を検討するため，様々な体重のカットオフ値（20, 25, 30 および 35 kg）ごとにシミュレーションを実施した。これらのシミュレーション結果から，フェソテロジン 4 mg または 8 mg を投与した場合，カットオフ値（20 kg から 35 kg）を変更することで生じる MCBC の予測値に対する影響は小さく，それぞれの体重に基づくカットオフ値における MCBC のベースラインからの変化量にかかわらず概ね一定であることが示唆された（Figure 6）。

また，同様のシミュレーションにおいて，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% 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 7）。

以上の結果は，小児 NDO 患者の推奨・用法用量を検討する上で，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と同程度の曝露となり，有効性も確保できるような体重に基づくカットオフ値の設定を支持するものである。

Figure 6. Relationship Between Body Weight and Simulated CFB MCBC for the Dosing Regimens with Different Body Weight Thresholds (20 to 35 kg) for Fesoterodine 4 or 8 mg Tablet QD



Repository step ID CP1:ST-26208377. Virtual participants were extracted from participants enrolled in Study A0221047 (121 participants in each simulation), then simulated individual $C_{avg,ss}$ and MCBC 1000 times. In this figure, simulated values are calculated for participants with body weight from 12.5 to 77.5 kg. The blue lines show the model-predicted population median, and the blue areas represent model-predicted 90% prediction intervals (5 and 95 percentiles).

Table 7. Simulated Estimates of $C_{avg,ss}$ and CFB MCBC Following Administration of Fesoterodine 4/8 mg Tablets QD to Patients in Study A0221047, based on 35 kg Body Weight Threshold

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

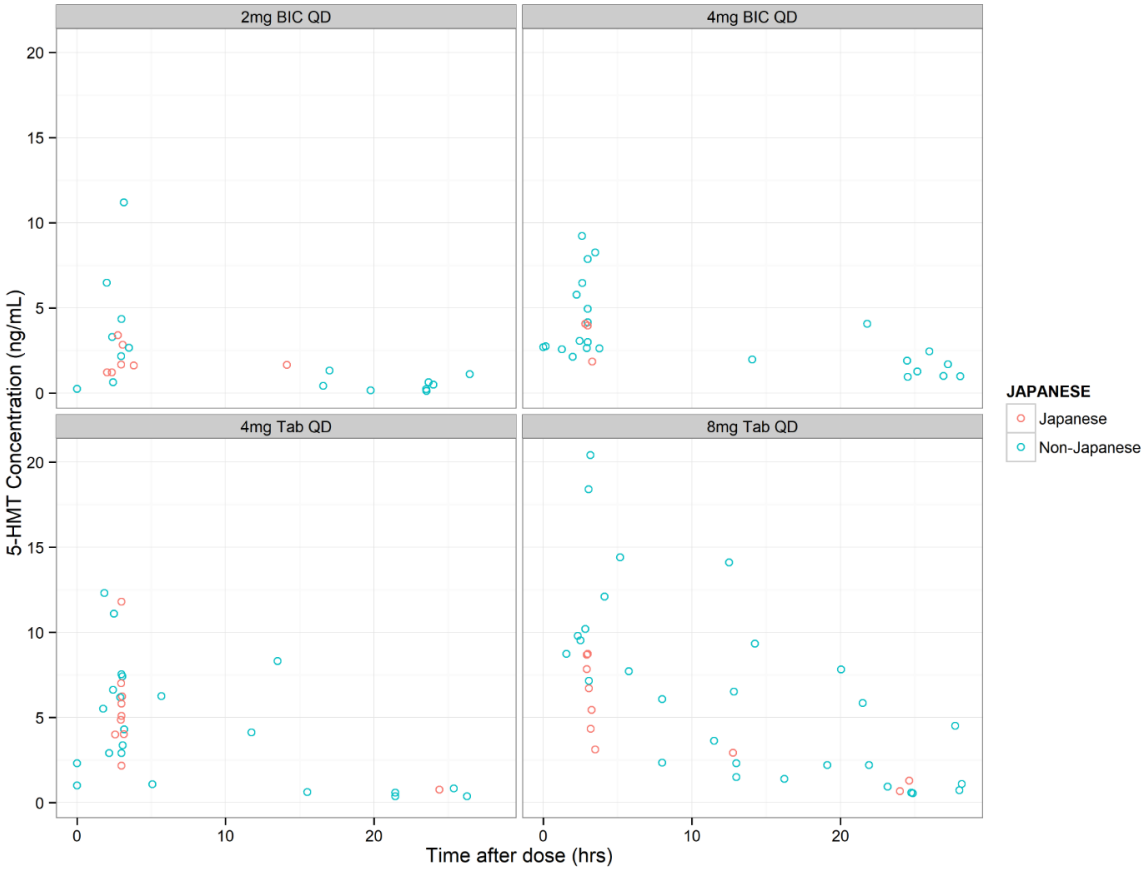
Repository step ID CP1:ST-11894938. Virtual subjects were extracted from subjects enrolled in Study A0221047 (121 subjects in each simulation), then simulated individual $C_{avg,ss}$ and MCBC 1000 times. Simulated values are summarized for subjects with body weight not less than 15 kg.

3.4. 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 A0221047 試験において，日本人小児 NDO 患者の血漿中 5-HMT 濃度の実測値と外国人小児 NDO 患者の血漿中 5-HMT 濃度の実測値を Figure 7 に示した。さらに，個々の小児 NDO 患者の定常状態における曝露量（$C_{max,ss}$ および $C_{avg,ss}$）を母集団薬物動態モデルに基づいて推定した結果を Figure 8（$C_{max,ss}$ の分布），Figure 9（$C_{avg,ss}$ の分布）および Table 8（$C_{max,ss}$ および $C_{avg,ss}$ の記述統計量による要約）に示した。

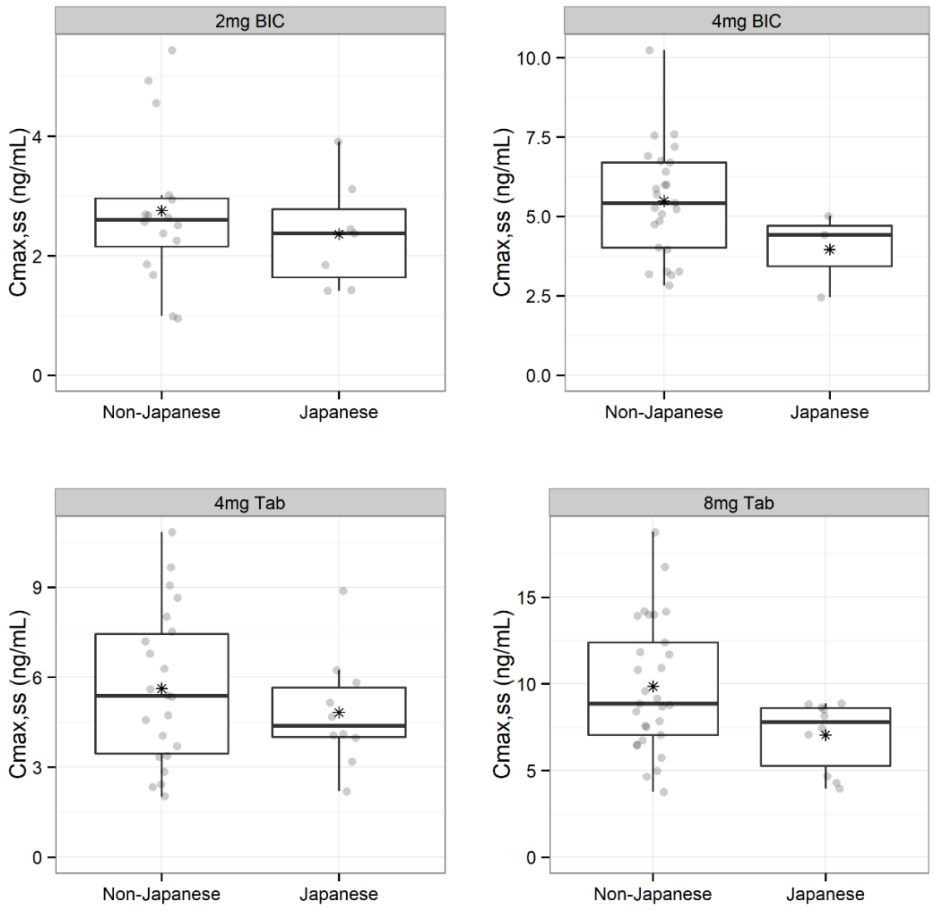
フェソテロジンを反復投与後，日本人と外国人の血漿中 5-HMT 濃度の実測値および曝露量の推定値の分布は日本人と外国人で大部分が重複したことから，日本人小児と外国人小児の PK に大きな差はないと考えた。

Figure 7.　日本人小児 NDO 患者と外国人小児 NDO 患者の血漿中 5-HMT 濃度の実測値の比較



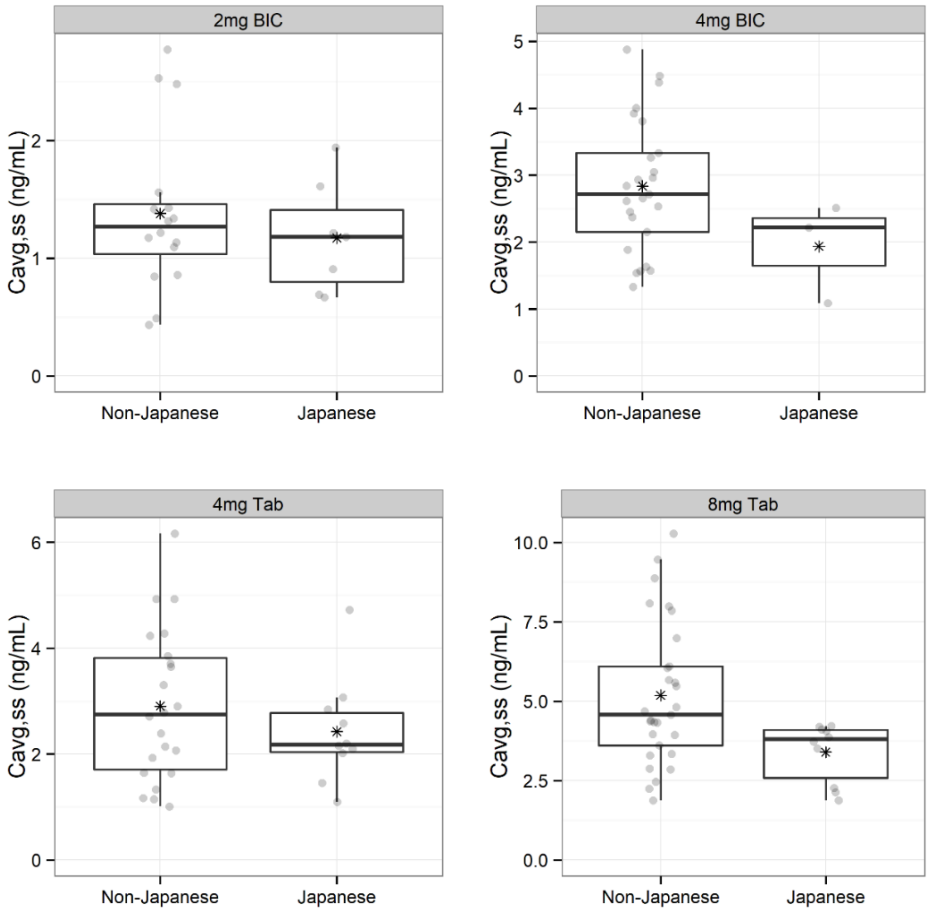
BIC：カプセル剤，NDO：神経因性排尿筋過活動，QD：1 日 1 回，Tab：徐放錠
○：A0221047 試験で観測された日本人小児 NDO 患者の血漿中 5-HMT 濃度
○：A0221047 試験で観測された外国人小児 NDO 患者の血漿中 5-HMT 濃度

Figure 8.　日本人小児 NDO 患者と外国人小児 NDO 患者の $C_{max,ss}$ の分布



BIC：カプセル剤，$C_{max,ss}$：定常状態時の最高血漿中 5-HMT 濃度（母集団薬物動態解析モデルに基づく推定値），Tab：徐放錠
●：A0221047 試験に組み入れられた被験者における個々の $C_{max,ss}$ の推定値
箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。＊は幾何平均値を示す。

Figure 9.　日本人小児 NDO 患者と外国人小児 NDO 患者の $C_{avg,ss}$ の分布



BIC：カプセル剤，$C_{avg,ss}$：定常状態時の平均血漿中 5-HMT 濃度（母集団薬物動態解析モデルに基づく推定値），Tab：徐放錠
●：A0221047 試験に組み入れられた被験者における個々の $C_{avg,ss}$ の推定値
箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。＊は幾何平均値を示す。

Table 8.　$C_{max,ss}$ および $C_{avg,ss}$ の要約：A0221047 試験（日本人と外国人で層別）

	Cohort 1		Cohort 2	
	4 mg Tab N = 32	8 mg Tab N = 39	2 mg BIC N = 23	4 mg BIC N = 28
n				
Non-Japanese	22	29	16	25*
Japanese	10	10	7	3
$C_{max,ss}$ (ng/mL)				
Non-Japanese	5.05 (45.6)	9.15 (38.2)	2.48 (46.1)	5.21 (32.1)
Japanese	4.52 (38.4)	6.75 (28.1)	2.22 (38.7)	3.78 (33.8)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)				
Non-Japanese	2.57 (49.1)	4.73 (43.2)	1.23 (49.4)	2.66 (35.1)
Japanese	2.25 (41.3)	3.26 (27.4)	1.09 (40.4)	1.82 (38.8)

BIC：カプセル剤，$C_{avg,ss}$：定常状態時の平均血漿中 5-HMT 濃度（母集団薬物動態解析モデルに基づく推定値），$C_{max,ss}$：定常状態時の最高血漿中 5-HMT 濃度（母集団薬物動態解析モデルに基づく推定値），Tab：徐放錠
n は解析対象とした被験者数を，$C_{avg,ss}$ および $C_{max,ss}$ は幾何平均値（変動係数%）を示す。
*血漿中 5-HMT 濃度の実測値が定量下限未満であった 1 例を含む。

3.5. 臨床薬理データに基づく小児 NDO 患者の推奨用法・用量

3.2 項および 3.3 項にそれぞれ示した母集団薬物動態解析および薬物動態／薬力学解析解析の結果，3.4 項に示した日本人と外国人の PK の比較の結果，ならびに M2.7.3 および M2.7.4 に示した臨床的有効性および安全性のデータに基づき，6 歳以上の日本人小児 NDO 患者に対する推奨用法・用量を以下のように提案する。なお，本用法・用量は，2021 年 6 月 17 日に米国で承認されている。

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。

なお，体重 25 kg 超 35kg 以下の小児等で，軽度から中等度の腎障害（eGFR：30 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）のある患者では，1 日投与量はフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg とし，8 mg への増量は行わないものとする。さらに，体重 35kg 超の小児等で，重度の腎障害（eGFR：15 以上 30 mL/min/1.73m^2 未満）のある患者又は強力なシトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬を投与中の患者では，1 日投与量はフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg に減量する。

体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児等で，重度の腎障害又は末期腎不全（eGFR：30 mL/min/1.73m^2 未満）のある患者又は強力な CYP3A4 阻害薬を投与中の患者，および体重 35 kg 超の小児等で，末期腎不全（eGFR：15 mL/min/1.73m^2 未満）のある患者は本剤の投与は推奨されない。

推奨用法・用量の設定根拠を以下に要約した。

3.5.1. 体重に基づくカットオフ値を 35 kg として設定した根拠

3.2.3 項で説明したとおり，体重 25 kg 超 35 kg 以下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 $AUC_{tau,ss}$ 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 $AUC_{tau,ss}$ の範囲に収まっていたものの，$C_{max,ss}$ については一部の被験者で成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の範囲を上回っていた（Figure 3）。一方，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に予測された $C_{max,ss}$ 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 $C_{max,ss}$ の範囲内であった（Figure 4 右図）。

さらに，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値は 11.7 ng/mL であったが，これは成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値（4.79 ng/mL）の 2.44 倍に相当する。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，成人での曝露と類似した値が得られることがわかった（Figure 4）。

追加の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 OAB 患者にフェソテロジン 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 2.63 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。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（9.74 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（1.59-17.7 ng/mL）と大きな乖離はなかった。

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ものの，さらに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，曝露の減少によって得られるベネフィットがさらに得られることはないと考え，考慮しないこととした。

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。

なお，A0221047 試験の結果では MCBC 改善の程度はフェソテロジン 8 mg 群でフェソテロジン 4 mg 群に比べて数値的に高かった（M2.7.3）こと，安全性についてもフェソテロジン 8 mg 投与による懸念はなかったことを考慮し，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児については安全性・忍容性に問題がなければ，症状に応じて 8 mg までの増量を許容することで本剤のベネフィットを最大化できると考えた。加えて，体重 35 kg 以上の小児については，A0221047 試験での用法・用量に倣い，開始用量として 4 mg を 1 日 1 回投与し，1 週間後に 8 mg に増量する用法・用量を提案する。

3.5.2. 内因性および外因性要因を有する小児における推奨用法・用量を設定した根拠

重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73m^2 未満）を有する人では，5-HMT の C_{max} および AUC がそれぞれ 2.0 倍および 2.3 倍に増加する。また，中等度（Child-Pugh 分類のグレード B）の肝機能障害を有する人に本剤 8mg を単回経口投与した時，活性代謝物 5-HMT の C_{max} 及び AUC は健康成人と比べてそれぞれ 1.4 倍及び 2.1 倍に増加した。さらに, CYP2D6 EM では, 強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回，5 日間）をフェソテロジンとともに経口投与したとき，5-HMT の C_{max} および AUC はそれぞれ 2.0 倍および 2.3 倍に増加した。同様に，CYP2D6 PM では，ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回，5 日間併用投与したとき，5-HMT の C_{max} および AUC はそれぞれ 2.1 倍および 2.5 倍に増加した。

これらの結果は成人で報告されたものであるものの，肝代謝および腎排泄を含めて，小児集団において想定されるフェソテロジンのクリアランスの変化が成人と異なるとは考えにくい。したがって，重度の腎機能障害者，中等度の肝障害患者および強力な CYP3A4 阻害薬が投与されている患者に対しては，5-HMT の曝露量が倍増することへの対応策として，フェソテロジンの用量を半量に減量し，成人で忍容性が確認されている 5-HMT の曝露量の範囲に維持することを推奨する。

以上より，体重 35 kg 以上の小児で，重度の腎機能障害を有する場合，中等度の肝障害を有する場合および CYP3A4 阻害薬が投与されている場合は，用法用量を 4 mg の 1 日 1 回投与とすることが推奨される。また，体重 25 kg 以上 35 kg 以下の小児では，このような場合に，フェソテロジンの投与は推奨されない。

4. 付録

Appendix 1. Tabular Summary of Clinical Studies Supporting the Clinical Pharmacology of Fesoterodine for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity in Pediatric Patients Aged 6 to 17 Years

Table 9. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Fesoterodine for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity in Pediatric Participants Aged 6 to 17 Years

Study	Study Design, Short Title	Dose/Treatment/ Formulation	Status (number of participants enrolled)	Key Results
Phase 1 Studies				
A0221099	Design Phase 1, open-label, single dose, randomized, crossover study in healthy adults. Title Open-Label, Single-Dose, Randomized, Crossover Study to Estimate the Relative Bioavailability Compared to Commercial Extended-Release Tablet Formulation and the Effects of Food or Sprinkling on Applesauce for Fesoterodine Sustained-Release Beads-in-Capsule Formulations in Healthy Adult Volunteers.	**Cohort 1** • Single dose fesoterodine 4 mg ER tablet under fasted condition. • Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR3 under fasted condition. **Cohort 2** • Single dose fesoterodine 4 mg ER tablet under fasted condition. • Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR4 under fasted condition. • Single dose fesoterodine 4 mg ER tablet under fed condition.	Completed (N = 24)	• Of the 2 BIC formulations (SR3 and SR4) evaluated in this study, SR4 met the acceptance criteria (70% - 143% for both AUC_{inf} and C_{max}) of similar 5-HMT PK and BA compared with the ER tablets, whereas SR3 failed to meet the criteria. • Administration of SR4 with food reduced the 5-HMT C_{max} and AUC_{inf} values by ~17% and 13%, respectively. Administration of the contents of the SR4 formulation upon sprinkling on applesauce reduced the 5-HMT C_{max} and AUC_{inf} values by ~14% and 8%, respectively. • These results support the potential use of the SR4 formulation for use after sprinkling on applesauce QD in participants who are unable

		• Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR4 under fed condition. • Single dose fesoterodine 4 mg BIC-SR4 under sprinkled fasted condition		to swallow capsule or tablet dosage form.
• **Phase 2 Studies**				
A0221066	Design Phase 2, open-label, dose escalation, uncontrolled study in pediatric OAB participants aged 8 to 17 years. Short Title An Open-Label, Dose-Escalating Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Fesoterodine in Pediatric Overactive Bladder Patients Aged 8-17 Years	Fesoterodine 4 mg/day tablet for 4 weeks, which was escalated to 8 mg/day based on tolerability and safety at the lower dose	Completed (N = 21)	• Clearance of 5-HMT appeared to be similar in pediatric patients compared to adults when allometrically scaled by patient weight. • Administration of fesoterodine 4 and 8 mg QD doses to pediatric patients of ages 8 to 17 years with body weight >25 kg provided steady-state plasma 5-HMT exposures similar to those in adults. • The modeling and simulation analyses predicted that following administration of fesoterodine 4 and 8 mg QD to pediatric partipants aged 6 to 16 years and >25 kg, exposures would be similar to those in adults given the same doses. These results, along with the population PK results from Phase 2 study A0221066, were used to confirm the pediatric doses for study A0221047.

Abbreviations: BA = bioavailability; SR = sustained release

Source: CSR A0221099, and CSR A0221066.

Appendix 2. Tabular Summary of Fesoterodine Relative Bioavailability Clinical Studies

Table 10. Descriptive Summary of Plasma 5-HMT Pharmacokinetic Parameter Values

Study	Study Objective Study Design Demographics	Treatment Route of Administration Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng *h/mL)	AUC_{last} (ng *h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)
A0221099	Objective To estimate the relative bioavailability of 2 fesoterodine sustained-release beads-in-capsule formulations compared to commercial fesoterodine extended-release tablet formulation and the effects of food or sprinkling on applesauce for fesoterodine sustained-release beads-in-capsule formulations Design Phase 1, open-label, single-dose, randomized, crossover study in healthy adult participants. Demographics N: 24 participants (18 males, 6 females)	**Part I (Cohort 1)**					
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: PF-00695838 4 mg ER tablet under fasted condition	27.46 (45)	26.89 (46)	2.501 (39)	5.00 (5.00-6.00)	6.960 ± 2.289
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: SR3 formulation 4 mg BIC under fasted condition	29.64 (40)	29.27 (40)	3.642 (42)	5.00 (3.00-5.03)	7.041 ± 0.991
		Part II (Cohort 2)					
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: PF-00695838 4 mg ER tablet under fasted condition	25.76 (39)	25.18 (39)	2.174 (43)	5.00 (4.00-6.02)	7.468 ± 1.770
		Treatment: Single dose ROA: Oral	23.99 (37)	22.12 (37)	2.361 (36)	5.00 (3.00-5.03)	11.08 ± 4.018

	Mean age (SD): 34.5 (10.6) Range: 19-54 years	Dose/Dosage form: SR4 formulation 4 mg BIC under fasted condition					
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: PF-00695838 4 mg ER tablet under fed condition	26.71 (27)	26.29 (27)	2.775 (25)	5.00 (2.00-10.0)	6.321 ± 1.396
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: SR4 formulation 4 mg BIC under fed condition	21.72 (27)	21.01 (27)	1.957 (34)	5.00 (3.00-6.00)	8.794 ± 2.855
		Treatment: Single dose ROA: Oral Dose/Dosage form: SR4 formulation 4 mg BIC under sprinkled fasted condition	22.68 (31)	21.33 (30)	2.075 (30)	5.00 (5.00-5.10)	11.42 ± 2.336

Source: CSR A0221099.

Abbreviations: ROA = route of administration

Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean±SD for $t_{½}$.

5. 参考文献

1 トビエース錠添付文書 2019 年 4 月改訂（第 1 版）

2 ファイザー, 2007, Population pharmacokinetic/pharmacodynamic report for fesoterodine phase 1- 3 data (protocols sp566, sp582, sp584,sp668 and sp686) in healthy volunteers and patients with overactive bladder to describe the relationship between spm 7605, the active principle of fesoterodine and heart rate. Tech. rep., ClinicalPharmacology Report.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
臨床的有効性 5
1. 背景および概観 5
1.1. 神経因性排尿筋過活動（NDO）の治療 5
1.1.1. フェソテロジンの作用機序 6
1.2. 有効性を評価した試験 6
1.2.1. 1047 試験（第 3 相試験） 6
1.2.1.1. 試験デザイン 6
1.2.1.2. 試験対象集団 8
1.2.1.3. 有効性の評価 9
1.2.1.4. 統計解析 10
1.2.2. 1109 試験（第 3 相試験） 12
1.2.2.1. 試験デザイン 12
1.2.2.2. 試験対象集団 14
1.2.2.3. 有効性の評価 15
1.2.2.4. 統計解析 16
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1. 1047 試験 17
2.2. 1109 試験 18
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1. 試験対象集団 18
3.1.1. ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性 18
3.1.1.1. 1047 試験 18
3.1.1.2. 1109 試験 24
3.1.2. 被験者の内訳 26
3.1.2.1. 1047 試験 26
3.1.2.2. 1109 試験 28
3.1.3. 曝露状況 30
3.1.3.1. 1047 試験 30

3.1.3.2. 1109 試験 32
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 33
3.2.1. 1047 試験 33
3.2.1.1. 12 週時の MCBC（主要有効性評価項目） 33
3.2.1.2. 副次評価項目 34
3.2.2. 1109 試験 37
3.2.2.1. 尿流動態検査による評価項目 37
3.2.2.2. 排尿日誌による評価項目 40
3.2.3. まとめ 43
3.3. 部分集団における結果の比較 43
3.3.1. ベースライン特性および人口統計学的特性別の結果 43
3.3.2. 事後解析 44
3.3.3. 日本人集団における有効性 45
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 47
4.1. 推奨用法・用量の設定根拠 47
5. 効果の持続，耐薬性 49
6. 有効性の結論 49
7. 付録 50
8. 参考文献 50

LIST OF TABLES

Table 1. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 1 19
Table 2. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 2 22
Table 3. Demographic Characteristics at Baseline in A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set 24
Table 4. Subject Evaluation Groups by Treatment Groups at Baseline in A0221109 29
Table 5. Fesoterodine Protocol A0221047 Duration of Treatment - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1 30
Table 6. Fesoterodine Protocol A0221047 Duration of Treatment - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2 31
Table 7. Duration of Treatment from A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set (Merged Data) 32

Table 8. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 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 2 34

Table 10. Study 1047 Summary of Efficacy Results (Continuous Endpoints) - Full Analysis Set 35

Table 11. Study 1047 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 in Secondary Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set 36

Table 12. Study 1047 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 in Selected Secondary Bladder-Diary Endpoints - Full Analysis Set 37

Table 13. Study 1109 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 and Week 52 in Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set (Merged Data) 38

Table 14. Study 1109 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 and Week 52 in Selected Secondary Bladder-Diary Endpoints- Full Analysis Set (Merged Data) 41

Table 15. Descriptive Summary of change From Baseline in MCBC (mL) at Week 12 by Weight Group (35 kg cut-off) by Cohorts 1 and 2- Full Analysis Set 45

Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 - Japanese 45

Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 - Japanese 46

LIST OF FIGURES

Figure 1. Study Design Schematic - Cohort 1 7

Figure 2. Study Design Schematic - Cohort 2 8

Figure 3. Study A0221047 Subjects Randomized to Fesoterodine Arms 13

Figure 4. Study A0221047 Subjects Randomized to Oxybutynin Arms 13

Figure 5. Disposition Flow Chart – Cohort 1 27

Figure 6. Disposition Flow Chart – Cohort 2 28

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
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
$AUC_{tau,ss}$	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
BIC	beads in capsule：徐放性顆粒充填カプセル剤
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
CI	confidence interval：信頼区間
$C_{max,ss}$	maximum drug concentration at steady state：定常状態時の最高血漿中濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
Feso	Fesoterodine：フェソテロジン
IDC	involuntary detrusor contractions：排尿筋の不随意収縮
ISE	Integrated Summary of Effectiveness
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	latest square：最小二乗
MCBC	maximum cystometric bladder capacity：最大膀胱容量
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
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PMAR	Population Modeling and Analysis Report
PPAS	Per Protocol Analysis Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PVR	post-void residual volume：排尿後残尿量
QD	once daily：1 日 1 回
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差

臨床的有効性

本 2.7.3 項では，小児神経因性排尿筋過活動（NDO）患者におけるフェソテロジンフマル酸塩（トビエース®，以下フェソテロジン）の有効性データを要約する。

本 2.7.3 項で提示する試験では小児開発プログラムで使用された以下の 2 種類の徐放性製剤の有効性を評価した。

- フェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠［過活動膀胱（OAB）の成人患者に対する既承認製剤］
- フェソテロジン 2 mg および 4 mg 徐放性顆粒充填カプセル剤（BIC）

成人で相対的バイオアベイラビリティを検討した試験では，BIC の錠剤に対する最高血漿中濃度（C_{max}）および濃度 - 時間曲線下面積（AUC）の比の 90%信頼区間（CI）は事前に規定した同等性の基準である 70%～143%の範囲内であることが示された（M2.7.1.2.3 項）。

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，無作為化試験である A0221047 試験の結果によって裏付けられた。本治験の対象となる 6～17 歳の小児 NDO 患者のうち，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。コホート 1 および 2 のデータは，試験デザイン，用量および製剤が異なることから併合しなかった。

また，本 2.7.3 項には医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言により日本で実施した，A0221047 の延長試験である A0221109 試験（非盲検試験：投与期間 28 週間，追跡調査期間 4 週間）の有効性データも含めた。

本 2.7.3 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 CSR 1047 のように表記する。

1. 背景および概観

1.1. 神経因性排尿筋過活動（NDO）の治療

NDO は神経学的原因による排尿筋の過活動と国際小児尿禁制学会（ICCS）により定義されている[1]。NDO は尿流動態検査で充満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[1]，ベースラインから 15 cm H_2O を超える排尿筋圧の上昇を伴う[2]。未治療の場合，NDO は不可逆的な膀胱壁の変化および水腎症による腎障害を引き起こす[3]。

早期の NDO 管理は膀胱機能を最適化して，水腎症および膀胱充満期の高圧排尿筋収縮および膀胱圧上昇に起因する二次的な膀胱壁の変化を防ぐことに焦点を当てている。NDO の主な薬物療法は，抗ムスカリン薬であるオキシブチニン[4]（経口または膀胱内投与）で排尿筋過活動を抑制し，清潔間欠導尿（CIC）を 1 日 3～4 回併用する。骨髄異形成を有する小児患者では，治療を行わない場合，上部尿路障害および腎障害のリスクは 80%に達する[3]。相乗作用不全では，排尿筋および尿道括約筋の収縮が協調しないため，膀胱内圧が高くなり，排尿筋が肥大して膀胱尿

管が逆流し，最終的に腎障害を引き起こす[5,6]。小児 NDO 患者は，過活動性排尿筋を管理し，上部尿路障害および腎障害を引き起こす可能性のある高圧膀胱収縮に加え，尿失禁を予防するための，効果的で安全かつ忍容性の高い治療法に対する医療上の必要性が高い疾患集団である。

抗ムスカリン薬は NDO の薬物療法の基礎であり，アセチルコリンがコリン受容体に結合するのを阻害（不随意性膀胱収縮を抑制）し，最初の不随意性膀胱収縮発生時の膀胱容量を増やし，さらに膀胱全容量を増加させる。5 種類の抗ムスカリン薬（オキシブチニン，トロスピウム塩化物，トルテロジン，ダリフェナシンおよびソリフェナシン）について，小児 NDO 患者での臨床成績が報告されている[7, 8]。米国では，抗ムスカリン薬のオキシブチニン[9]およびソリフェナシン[8]は小児患者に対する使用が承認されている。オキシブチニンおよびソリフェナシンについては，有効性は認められるものの，抗ムスカリン作用による有害事象が発現することが知られており，その使用は限られる。また，現時点で本邦において小児 NDO に対する適応症を有する抗ムスカリン薬は 1 剤もない。成人 OAB 患者に使用されるフェソテロジンのように，1 日 1 回投与で，安全性プロファイルが同等である薬物療法の追加の選択肢が依然として必要である。

1.1.1. フェソテロジンの作用機序

フェソテロジンは競合的ムスカリン受容体拮抗薬である。経口投与後，フェソテロジンは非特異的エステラーゼにより速やかに加水分解され，その活性代謝物である 5-ヒドロキシメチルトルテロジン（5-HMT）に加水分解される。5-HMT はフェソテロジンの抗ムスカリン活性を担い，酒石酸トルテロジン錠剤および酒石酸トルテロジン徐放性カプセルの活性体の 1 つでもある。

ムスカリン受容体は膀胱平滑筋の収縮および唾液分泌の刺激に関与する。膀胱内でこれらの受容体を阻害することがフェソテロジンの作用機序であると推測される[10]。

1.2. 有効性を評価した試験

1.2.1. 1047 試験（第 3 相試験）

1.2.1.1. 試験デザイン

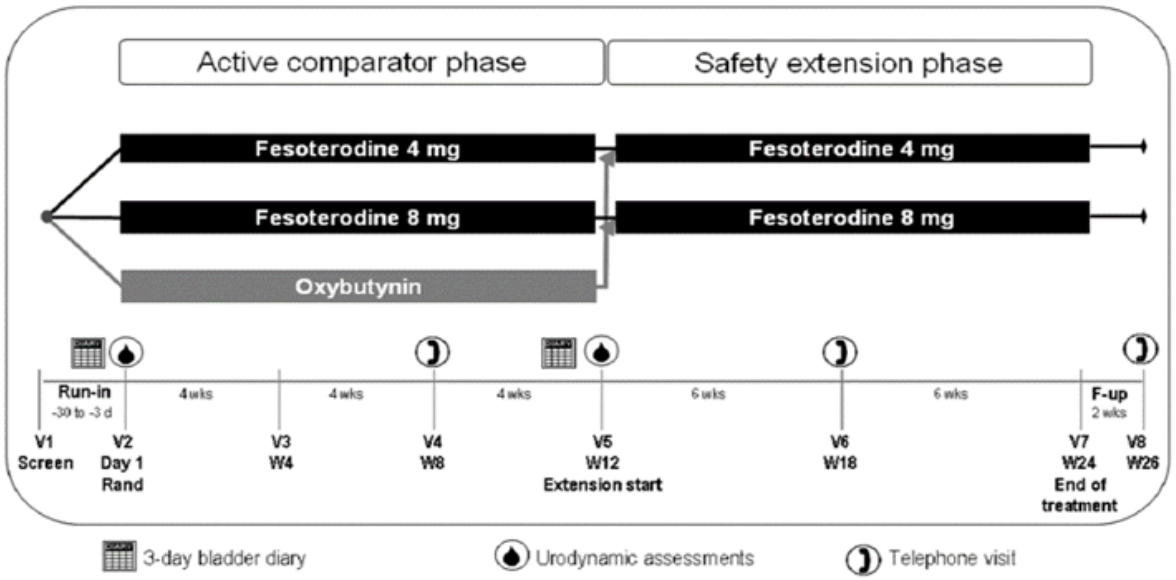
コホート 1（体重 25 kg 超）

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（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)］。

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）に，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。

Figure 1. Study Design Schematic - Cohort 1



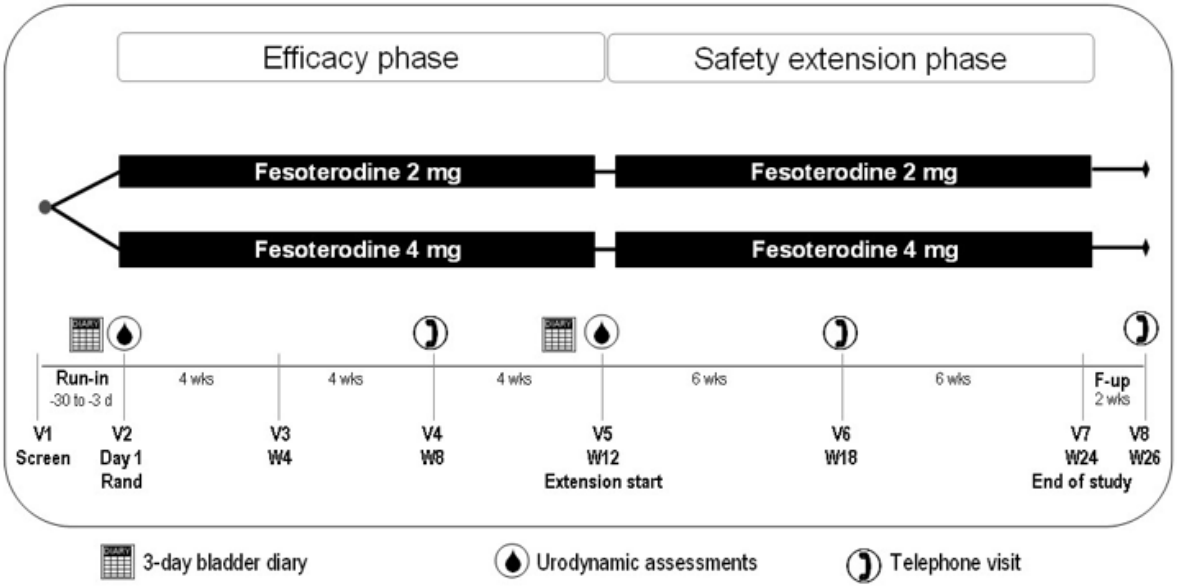
Source: M 5.3.5.1 CSR 1047, Figure 1
Note: The first week of the fesoterodine 8 mg group was at a dose of 4 mg each day, for the Active Comparator Phase and for those subjects changing from oxybutynin to the Safety Extension Phase.

コホート 2（体重 25 kg 以下）

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った。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 つのパートで構成した（Figure 2）。

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。

Figure 2. Study Design Schematic - Cohort 2



Source: M5.3.5.1 CSR 1047, Figure 2
Note: The first week of the fesoterodine 4 mg group was at a dose of 2 mg each day, for the Efficacy Phase.

<u>目的</u>

本治験の主要目的は，6～17 歳の小児 NDO 患者に 12 週間フェソテロジンを投与したときの安全性および有効性の評価であった。安全性および有効性は各コホート別に評価することとした。

副次目的は，オキシブチニンに対するフェソテロジンの安全性と有効性の評価，フェソテロジンを最長 24 週間まで投与した際の安全性の評価，薬物動態（PK）の評価であった。

1.2.1.2. 試験対象集団

本治験の主な選択・除外基準を以下に示した。すべての選択・除外基準については M5.3.5.1 CSR 1047 Appendix 16.1.1, Protocol Section 4 参照のこと。

1.2.1.2.1. 選択基準

- A0221047 試験のベースライン時に年齢 6～17 歳の男女
- 安定した神経学的疾患を有し，臨床的に，または尿量動態検査により NDO を確認された患者

1.2.1.2.2. 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尿路感染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

1.2.1.3. 有効性の評価

<u>評価項目</u>

主要評価項目：

- 最大膀胱容量［（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］

＜主要評価項目を MCBC としたことの妥当性＞

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。

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（mL/cm H_2O）
- 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

<u>評価方法</u>

尿流動態検査による評価

尿流動態検査は来院 2（ベースライン時）および来院 5（投与 12 週目）に実施した。

次の項目を評価する。

- 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
- 最大排尿筋圧
- IDC の有無
- IDC 初回発現時（発現した場合）の膀胱容量
- 膀胱容量の変化中のΔ容量/Δ圧で定義される膀胱壁のコンプライアンス（mL/cm H_2O）
- 尿流動態検査記録上の誘発試験（例：咳）の有無

来院 5（もしくは実薬比較／有効性評価期間終了時）に臨床的に意義のある排尿筋圧の増加またはベースライン時と比較して状態の悪化を示唆する尿流動態的所見が認められた被験者は，安全性評価延長期間に移行できないこととした。

排尿日誌

来院 2（ベースライン）および来院 5（投与 12 週目）の前週に 3 日間連続（最低 2 日間）で，電子日誌を使用して排尿日誌のすべての項目を入力した。毎日の排尿または導尿の頻度，各排尿時または導尿時の尿量（3 日間の入力日のうちの 1 日），尿失禁回数，尿意切迫感回数（該当する場合）を記録した。

1.2.1.4. 統計解析

主要評価項目：

コホート 1（体重 25 kg 超）

主要評価項目の投与 12 週目のベースラインからの変化量を，投与群，ベースライン値および体重を要因とする共分散分析（ANCOVA）により解析し，各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均値とその標準誤差（SE），95% CI および p 値を算出した。有意水準は 0.05 とした。多重比較に対する調整は規定しなかった。

各投与群について時期別に，被験者数，平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値および最大値を用いて記述的に要約した。解析手法のいずれかの仮定が適切でない場合は代替の手法を用い，その方法を全て記載することとした。

主要比較として以下を評価した。

- フェソテロジン 4 mg 徐放錠群における投与 12 週目のベースラインからの変化量
- フェソテロジン 8 mg 徐放錠群における投与 12 週目のベースラインからの変化量

副次比較として，以下を評価した。フェソテロジン徐放錠各用量群とオキシブチニン徐放錠群間の投与 12 週目のベースラインからの変化量の差について，LS 平均値とその 95% CI を算出した。

- 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の比較
- フェソテロジン 8 mg 徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群の比較

この副次比較では推定を目的とし，正式な統計的な仮説検定は行わず，点推定値および CI を算出した。

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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についてベースラインからの変化量の平均値および 95% CI を示すフォレストプロットを作成した。また，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およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群のベースラインからの変化量の差の平均値およびその 95% CI を示すプロットを作成した。

主解析はコホート 1 の最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施した。副次解析として，コホート 1 の治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）を対象に解析を実施した。

FAS を対象とした解析では，欠測値をベースライン値で補完する Baseline Observation Carried Forward（BOCF）法と最終観測値で補完する Last Observation Carried Forward（LOCF）法の組み合わせで欠測値を補完した。例えば，ベースライン後の観測値が無い場合にはベースライン値で，早期中止した場合には中止来院時の値で補完した。PPAS を対象とした解析では，欠測値を補完しなかった。

主要評価項目のベースラインから 12 週までの変化量の部分集団解析は，年齢，体重，人種，民族，性別，地域および対象疾患の原因別に行った。

コホート 2（体重 25 kg 以下）

主要評価項目の投与 12 週目のベースラインからの変化量を，投与群，ベースライン値および体重を要因とする ANCOVA により解析し，各投与群のベースラインからの変化量の LS 平均値とその SE および 95% CI を算出した。

各投与群について時期別に，被験者数，平均値，SD，中央値，最小値および最大値を用いて記述的に要約した。解析手法のいずれかの仮定が適切でない場合は代替の手法を用い，その方法を全て記載することとした。

主要比較として以下を評価した。

- フェソテロジン 2 mg BIC 群における投与 12 週目のベースラインからの変化量
- フェソテロジン 4 mg BIC 群における投与 12 週目のベースラインからの変化量

この評価は推定を目的とし，正式な統計的な仮説検定は行わず，点推定値および CI を算出した。

主解析は，コホート 2 の FAS を対象に実施した。副次解析として，コホート 2 の PPAS を対象とした解析を実施した。

FAS を対象とした解析では，BOCF 法および LOCF 法を用いて欠測値を補完した。PPAS を対象とした解析では，欠測値を補完しなかった。

主要評価項目のベースラインから 12 週までの変化量の部分集団解析は，年齢，体重，人種，民族，性別，地域および対象疾患の原因別に行った。

副次評価項目 ；

すべての副次有効性評価項目は FAS を対象とし，主要有効性解析の各コホートの項で規定した主要比較と同様の評価を行った。また，重要な副次評価項目である膀胱のコンプライアンスおよび IDC については PPS でも解析した。

IDC の有無は，反応を「有」または「無」に分類し，クロス集計表を作成してベースラインからの変化を要約した。ベースライン来院の結果および投与 12 週目の結果の組み合わせごとに被験者数と割合を示した。

なお，上述のとおりコホート 1 に関しては有意水準 α=0.05 で検定しており，$p \leq 0.05$ であればベースラインからの統計的に有意な変化（改善，増加または減少），$p > 0.05$ であればベースラインからの数値的な変化（改善，増加または減少）として記述した。また，コホート 2 に関してはベースラインからの変化量の平均値の 95% CI を推定しており，95% CI が 0 を含まない場合はベースラインからの改善，増加または減少，0 を含む場合は数値的な変化（改善，増加または減少）として記述した。

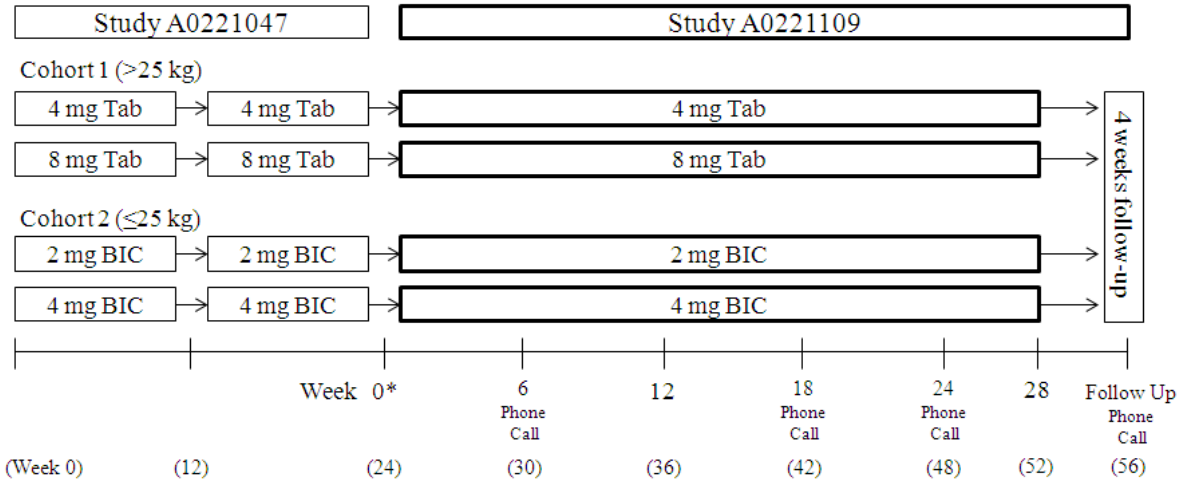
1.2.2. 1109 試験（第 3 相試験）

1.2.2.1. 試験デザイン

本治験は，先行する 24 週間の無作為化非盲検試験である 1047 試験に参加し，かつ完了した日本人小児 NDO 患者を対象にフェソテロジンの安全性および忍容性を評価する第 3 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与試験である（Figure 3，Figure 4）。

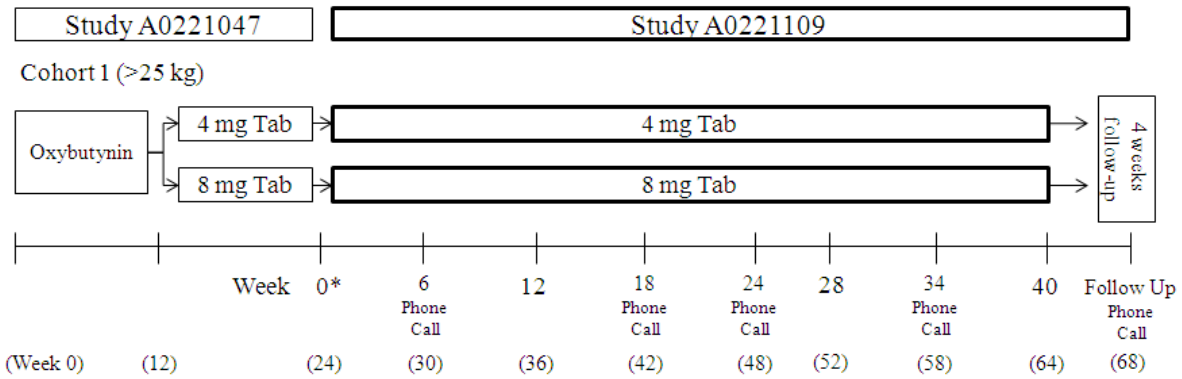
本治験は，28 週間の非盲検治療期間とそれに続く 4 週間のフォローアップ期間で構成された。なお，先行する 1047 試験においてオキシブチニン徐放錠群に割付けられた被験者は，フェソテロジンを 1 年間投与したときのデータを収集するため，40 週目まで投与を継続することとした（Figure 4）。

Figure 3. Study A0221047 Subjects Randomized to Fesoterodine Arms



Source: M5.3.5.2 CSR 1109, Figure 1
( ) weeks from baseline of Study A0221047
* Week 0 visit is the same visit as Week 24 visit of Study A0221047.

Figure 4. Study A0221047 Subjects Randomized to Oxybutynin Arms



Source: M5.3.5.2 CSR 1109, Figure 2
( ) weeks from baseline of Study A0221047
* Week 0 visit is the same visit as Week 24 visit of Study A0221047

本治験では，安全性または忍容性に問題がなければ，治験終了まで 1047 試験で割り付けられた用量で投与を継続した。ただし，治験責任医師が，高用量（体重 25 kg を超える被験者における 8 mg/日または体重 25 kg 以下の被験者における 4 mg/日）の投与では忍容性に問題があるが，低用量（体重 25 kg を超える被験者における 4 mg/日または体重 25 kg 以下の被験者における 2 mg/日）での投与が被験者にとって有用であると判断し，かつ被験者が低用量での継続投与を希望した場合にのみ，各来院時に低用量への減量が可能であった。なお，増量は行わないこととした。

体重 25 kg を超える被験者が錠剤をそのまま飲み込むことができない場合であっても，BIC を服用しないこととした。錠剤を飲み込むことができない被験者は本治験から除外することとした。

目的

本治験の主要目的は，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ことであった。

副次目的は，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ことであった。

1.2.2.2. 試験対象集団

本治験の主な選択・除外基準を以下に示した。すべての選択・除外基準については M5.3.5.2 CSR 1109, Appendix 16.1.1, Protocol Section 4 参照のこと。

1.2.2.2.1. 選択基準

主な選択基準を以下に示した。

- 1047 試験において，24 週間の投与およびすべての来院・手順を完了し，かつ以下の基準を満たす被験者。
    - 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。
    - フェソテロジンに対する忍容性に問題がない。
      フェソテロジン高用量（体重 25 kg を超える被験者における 8 mg/日または体重 25 kg 以下の被験者における 4 mg/日）の投与に対する忍容性に問題がある被験者については，低用量（体重 25 kg を超える被験者における 4 mg/日または体重 25 kg 以下の被験者における 2 mg/日）に減量することが可能な場合，組み入れは可能とする。
- 嚥下能
    - 体重が 25 kg を超える被験者の場合は，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なければならない。最初の投与は観察しながら治験実施医療機関で行い，錠剤を飲み込むことができない被験者は本治験から除外すること。
    - 体重 25 kg 以下の被験者の場合は，カプセルをそのまま，または食物に振りかけて服用することができる。

1.2.2.2.2. 除外基準

主な除外基準を以下に示した。

- 1047 試験において重大な治験実施計画書違反（治験依頼者によって判断される）が認められた被験者。

- フェソテロジンとの薬物動態学的および（または）薬力学的相互作用が生じる可能性がある併用薬を服薬する必要がある，あるいは服薬を開始すると予想される被験者。

- 治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある利尿薬やα遮断薬，三環系抗うつ薬またはその他の治療薬を本治験実施中に間欠的または不規則に投与する可能性のある被験者。ただし，先行する 1047 試験開始前 3 ヵ月以上継続し，かつ 1047 試験中も継続して投与されている場合，一定の用量の規則的投与は許容することとした。

- 電気刺激療法または膀胱再訓練を先行する 1047 試験中に開始した被験者，あるいは本治験期間中に開始すると予想される被験者。ただし，確立された治療法を実施中の被験者は，治験期間中その治療法を継続できることとした。

- 随意排尿直後の経腹壁超音波診断法（ブラッダースキャン等）による PVR が 20 mL を超える間欠導尿を必要としない被験者。本治験の来院 1［投与 0 週目（1047 試験の 24 週目）］において 20 mL を超える PVR が認められる被験者は本治験から除外することとした。

1.2.2.3. 有効性の評価

<u>評価項目</u>

- 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（mL/cm H_2O）

- 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 時間当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

<u>評価方法</u>

尿流動態検査による評価

尿流動態検査による評価は，最終来院時に 1047 試験（1.2.1.3 項）と同様に実施した。尿流動態検査では以下の項目を評価した。

- 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
- 最大排尿筋圧
- IDC の有無
- IDC 初回発現時（発現した場合）の膀胱容量
- 膀胱容量の変化中のΔ容量/Δ圧で定義される膀胱壁のコンプライアンス（mL/cm H_2O）
- 尿流動態検査記録上の誘発試験（例：咳）の有無

可能であれば，同一被験者に対する尿流動態検査による評価は 1047 試験と同じ者によって実施することとした。尿流動態検査の評価は，中央判読者の評価のみを症例報告書に記録した。

治験責任医師の裁量で，また国内の診療実務に即して，抗菌薬の予防的投与を実施してもよいこととした。

最終来院の前に試験を中止した被験者で，来院前 3 日間に服薬し忘れた日が 1 日もなかった被験者では尿流動態検査による評価を実施することとした。

排尿日誌

1047 試験（1.2.1.3 項）と同様に最終来院の前週に 3 日間連続（最低 2 日間）で，排尿日誌（紙）のすべての項目を記入することとした。毎日の排尿または導尿の頻度，各排尿時または導尿時の尿量（3 日間のうちの 1 日），尿失禁回数，尿意切迫感回数（該当する場合）を記録した。

1.2.2.4. 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。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。

試験結果は以下のように提示することとした。

全投与群の併合

1047 試験のコホート別（1047 試験と 1109 試験を統合したデータを用いた解析の場合）

- コホート 1
- コホート 2

1047 試験の投与群別（1047 試験と 1109 試験を統合したデータを用いた解析の場合）

- フェソテロジン 4 mg 徐放錠群
- フェソテロジン 8 mg 徐放錠群

- オキシブチニン→フェソテロジン 4 mg 徐放錠群
- オキシブチニン→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群
- フェソテロジン 2 mg BIC 群
- フェソテロジン 4 mg BIC 群

1047 試験と 1109 試験の統合データを用いて，1047 試験の全投与群の併合，各コホートおよび各投与群のデータを要約した。1047 試験でオキシブチニン徐放錠群に割付けられた被験者が FAS に含まれる場合には，すべての有効性評価項目に対して，1047 試験のコホート 1 でのオキシブチニン徐放錠群を除外したサブグループ解析を実施することとした。

すべての有効性評価項目の連続データおよびベースラインからの変化について，1047 試験の初回来院から本治験の最終来院まで，時点別に要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値）を算出した。

IDC の有無については，各カテゴリーの被験者数および割合を，各時点別に提示した。ベースラインからの変化については，ベースライン時の結果および各時点の結果の組み合わせごとに被験者数と割合をクロス集計表で提示した。

1047 試験のベースラインから本治験の最終来院までの各時点について，被験者情報（被験者番号，性別，年齢，1047 試験ベースライン時の体重，1047 試験のコホート，1047 試験の投与群，1047 試験の開始時から本治験の終了までの併用薬・併用療法）を含む全有効性評価項目の一覧表を作成した。

2. 個々の試験結果の要約

本 2.7.3 項では，以下の 2 つの臨床試験の有効性の結果を示す。

- 24 週間の無作為化，非盲検試験である 1047 試験
- 1047 試験の長期継続投与試験である 1109 試験

2.1. 1047 試験

コホート 1 では，42 例がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，42 例がフェソテロジン 8 mg 徐放錠群，40 例がオキシブチニン徐放錠群に割り付けられた。コホート 2 では，28 例がフェソテロジン 2 mg BIC 群，29 例がフェソテロジン 4 mg BIC 群に割り付けられた。被験者の人口統計学的特性およびベースライン特性は，各コホート内の投与群間で類似していた。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，各コホートのフェソテロジン低用量群（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）が他の投与群に比べて高かった。各投与群およびコホートでの治験中止の主な理由は，有害事象および保護者等による同意撤回であった。

有効性の結果：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 徐放錠群において，主要有効性評価項目である 12 週時の MCBC について，ベースラインからの統計的に有意

な改善が認められた。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で認められた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った。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群と比較して，ベースラインからの変化量が数値的に大きかった。11 項目の副次有効性評価項目のうち，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群では 5 項目，オキシブチニン徐放錠群では 7 項目の評価項目で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，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群において，主要有効性評価項目である 12 週時の MCBC のベースラインからの変化量の 95% CI は 0 を含まず，ベースラインからの改善が認められた。フェソテロジン 4 mg BIC 群はフェソテロジン 2 mg BIC 群と比較して，ベースラインからの変化量が数値的に大きかった。11 項目の副次有効性評価項目のうち，改善（ベースラインからの変化量の 95% CI が 0 を含まなかった）が認められた項目はフェソテロジン 4 mg BIC 群では 5 項目，フェソテロジン 2 mg BIC 群では 0 項目であった。

2.2. 1109 試験

コホート 1 ではフェソテロジン 8 mg 徐放錠群の被験者 2 例を，コホート 2 では 10 例の被験者（フェソテロジン 2 mg BIC 群に 7 例，フェソテロジン 4 mg BIC 群に 3 例）を組み入れた。12 例中 11 例が試験を完了した。コホート 2 の 1 例（フェソテロジン 2 mg BIC 群）が保護者による同意撤回により試験を中止した。1047 試験でオキシブチニン徐放錠群に割り付けられ，本治験に参加した被験者はいなかった。すべての被験者のデータを有効性および安全性の解析に用いた。

有効性の結果：本治験の被験者数は極めて限られていたが，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）でも数値的な改善が認められた。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。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

3.1.1. ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性

3.1.1.1. 1047 試験

コホート 1

人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢，民族および体重）の分布は投与群間でおおむね類似していた。性別に関しては群間で若干割合が異なっており，被験者集団全体では男性の割合が 55.6%，女性の割合が 44.4%であった。また人種に関して，白人の割合が両フェソテロジン徐放錠群よりオキシブチニン徐放錠群で低く，アジア人の割合が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かった（Table 1）。

Table 1. 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)
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)

Table 1. 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)
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.

前治療薬および併用薬

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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それぞれ，73.8%，71.4%および 72.5%の被験者が，前治療薬を使用していた。使用された主な前治療薬は，全身用抗菌薬，便秘用薬および泌尿器用薬であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.1a）。

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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それぞれ，45.2%，47.6%，32.5%の被験者が前治療として非薬物療法または処置を実施していた。前治療として実施した主な非薬物療法または処置は，外科的または医学的処置であり，最も多かったのは膀胱カテーテル留置であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.2a）。

実薬対照期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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それぞれ，73.8%，59.5%および 75.0%の被験者が併用薬を使用した。使用された主な併用薬は，全身用抗菌薬，眼科用薬および便秘用薬であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.4.1a）。

安全性評価延長期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群，オキシブチニン→フェソテロジン 4 mg 徐放錠群およびオキシブチニン→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群でそれぞれ，76.7%，62.2%，81.3%および 70.0%の被験者が併用薬を使用した。使用された主な併用薬は，泌尿器系薬剤，全身用抗菌薬，便秘用薬および眼科用薬であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.4.2a）。

実薬対照期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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それぞれ，47.6%，45.2%および 37.5%の被験者が非薬物治療を併用した。併用された主な非薬物療法は，外科的または医学的処置であり，最も多かったのは膀胱カテーテル留置であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.6.1a）。

安全性評価延長期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群，オキシブチニン→フェソテロジン 4 mg 徐放錠群およびオキシブチニン→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群でそれぞれ，53.3%，48.6%，18.8%および 35.0%の被験者が非薬物療法を併用した。併用された主な非薬物療法は，外科的または医学的処置であり，最も多かったのは膀胱カテーテル留置であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.6.2a）。

既往歴および合併症

大部分の被験者は，1 つ以上の既往歴を有していた。髄膜脊髄瘤は，全投与群を通じて最も多い既往歴であった。90.5%～97.6%の被験者が，1 つ以上の合併症を有していた。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）。

診断および罹病期間

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 CSR 1047 Table 14.1.2.2a）。

コホート 2

人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢，民族および体重）の分布は投与群間でおおむね類似していた。性別に関しては，群間で若干異なっており，被験者集団全体では女性が 54.4%，男性が 45.6%であった。人種に関しては，アジア人（56.1%）が最も多く，次いで多いのが白人（40.4%）であった（Table 2）。

Table 2. 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)
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

Table 2. 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)
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.

前治療薬および併用薬

フェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群でそれぞれ，89.3%および 86.2%の被験者が，前治療薬を使用していた。使用された主な前治療薬は，泌尿器用薬，全身用抗菌薬，眼科用薬および便秘用薬であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.1b）。

フェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群でそれぞれ，85.7%および 79.3%の被験者が，前治療として非薬物療法または処置を実施した。前治療として実施された主な非薬物療法または処置は，外科的または医学的処置であり，最も多かったのは膀胱カテーテル留置であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.2b）。

有効性評価期間にフェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群でそれぞれ，75.0%および 75.9%の被験者が，併用薬を使用した。使用された主な併用薬は，全身用抗菌薬，眼科用薬および便秘用薬であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.4.1b）。

安全性評価延長期間にフェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群でそれぞれ，80.0%および 82.1%の被験者が，併用薬を使用した。使用された主な併用薬は，全身用抗菌薬，泌尿器用，眼科用薬，便秘用薬および止瀉薬，消化管用抗炎症・抗感染症薬であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.4.2b）。

有効性評価期間にフェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群でそれぞれ，85.7%および 82.8%の被験者が非薬物療法を併用した。併用された主な非薬物療法は，外科的または医学的処置であり，最も多かったのは膀胱カテーテル留置であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.6.1b）。

安全性評価延長期間にフェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群でそれぞれ，95.0%および 85.7%の被験者が非薬物療法を併用した。併用された主な非薬物療法は，外科的または医学的処置であり，最も多かったのは膀胱カテーテル留置であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.4.2.6.2b）。

既往歴および合併症

大部分の被験者は，1 つ以上の既往歴を有していた。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。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。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

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）。

3.1.1.2. 1109 試験

人口統計学的特性およびベースライン特性の分布を Table 3 に示す。

Table 3. Demographic Characteristics at Baseline in A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Age (Years):						
>= 6 - 9	0	9 (90.0)	0	6 (85.7)	3 (100.0)	9 (75.0)
>= 10 - 12	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
>= 13 - 17	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0	0	2 (16.7)
Unspecified	0	0	0	0	0	0
Median	13.5	7.0	13.5	7.0	7.0	7.5
Mean	13.5	7.7	13.5	7.9	7.3	8.7
Std Dev	0.71	1.42	0.71	1.68	0.58	2.61
Range(min,max)	(13, 14)	(6, 11)	(13, 14)	(6, 11)	(7, 8)	(6, 14)

Table 3. Demographic Characteristics at Baseline in A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Gender						
Male	0	9 (90.0)	0	7 (100.0)	2 (66.7)	9 (75.0)
Female	2 (100.0)	1 (10.0)	2 (100.0)	0	1 (33.3)	3 (25.0)
Race						
Asian	2 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Weight (kg):						
Median	51.70	20.65	51.70	18.60	21.00	21.00
Mean	51.70	19.52	51.70	18.99	20.77	24.88
Std Dev	23.335	3.592	23.335	4.265	0.404	14.729
Range(min,max)	(35.2, 68.2)	(11.7, 23.5)	(35.2, 68.2)	(11.7, 23.5)	(20.3, 21.0)	(11.7, 68.2)

Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (10:09) Source Data: ADSL Output
File: ./npd_6/A0221109_Merged/adsl_s001 Date of Generation: 22APR2020 (11:00)
Table 14.1.2.1 is for Pfizer internal use.

前治療薬および併用薬

コホート 1 および 2 のすべての被験者が前治療薬を使用していた。使用された主な前治療薬は，泌尿器用薬，眼科用薬，便秘用薬，咳嗽・感冒用薬，皮膚軟化剤および保護薬であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.4.2.1）。

コホート 1 および 2 のすべての被験者が前治療として非薬物治療または処置（膀胱カテーテル留置）を実施していた（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.4.2.3）。

コホート 1 および 2 のすべての被験者が併用薬を使用した。すべての被験者が泌尿器用薬を併用し，次いで，咳嗽・感冒用薬，全身用抗菌薬，眼科用薬，止瀉薬，消化管用抗炎症・抗感染症薬の順に多く併用された（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.4.2.4）。

コホート 1 および 2 のすべての被験者が併用療法として非薬物治療または処置（膀胱カテーテル留置）を実施した（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.4.2.6）。

既往歴および合併症

コホート 1 および 2 の被験者の大部分は，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。コホート 1 および 2 の被験者はすべて，合併症を少なくとも 1 つ有しており，主な合併症は，先天性，家族性および遺伝性障害ならびに胃腸障害であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.1.2.3）。

診断および罹病期間

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）。

3.1.2. 被験者の内訳

3.1.2.1. 1047 試験

コホート 1

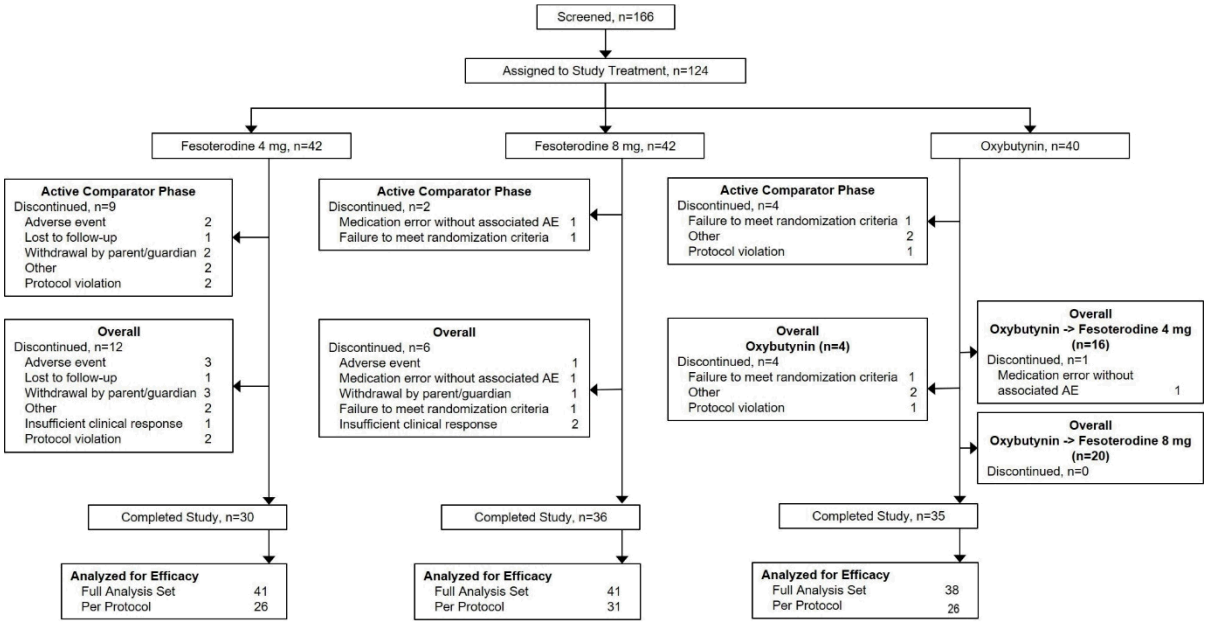
コホート 1 に組み入れられた 124 例のうち，42 例がフェソテロジン 4 mg，42 例がフェソテロジン 8 mg，40 例がオキシブチニンの投与を受けた。コホート 1 では，101 例（81.5%）が試験を完了した。治験期間全体では，試験を中止した被験者の割合は，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群（6 例，14.3%）と比較してフェソテロジン 4 mg 徐放錠群（12 例，28.6%）で高く，主な中止理由は有害事象による中止および保護者等による同意撤回であった（Figure 5）。

実薬対照期間では，試験中止に至った被験者の割合は，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群と比較してフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で高かった。

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では，試験中止の大部分が実薬対照期間での中止であり，実薬対照期間後に試験を中止した被験者は 3 例であった。

6 例（15.0%）が実薬対照期間中にオキシブチニンの投与を中止した。これらの被験者のうち 2 例は安全性評価延長期間に移行したため，オキシブチニン徐放錠群に割り付けられた被験者に対する治験実施計画書の規定に従い，実薬対照期間中の試験中止例とはしなかった。安全性評価延長期間では，これら 2 例の被験者にフェソテロジンを投与し，試験を完了した。他の 4 例の被験者は実薬対照期間中に試験を中止した（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 10.1.1）。

Figure 5. Disposition Flow Chart – Cohort 1



Source: M5.3.5.1 CSR 1047 Tables 14.1.1.1a, Table 14.1.1.2.1a, and Table 14.1.1.2.2a, Clinical Study Report Errata

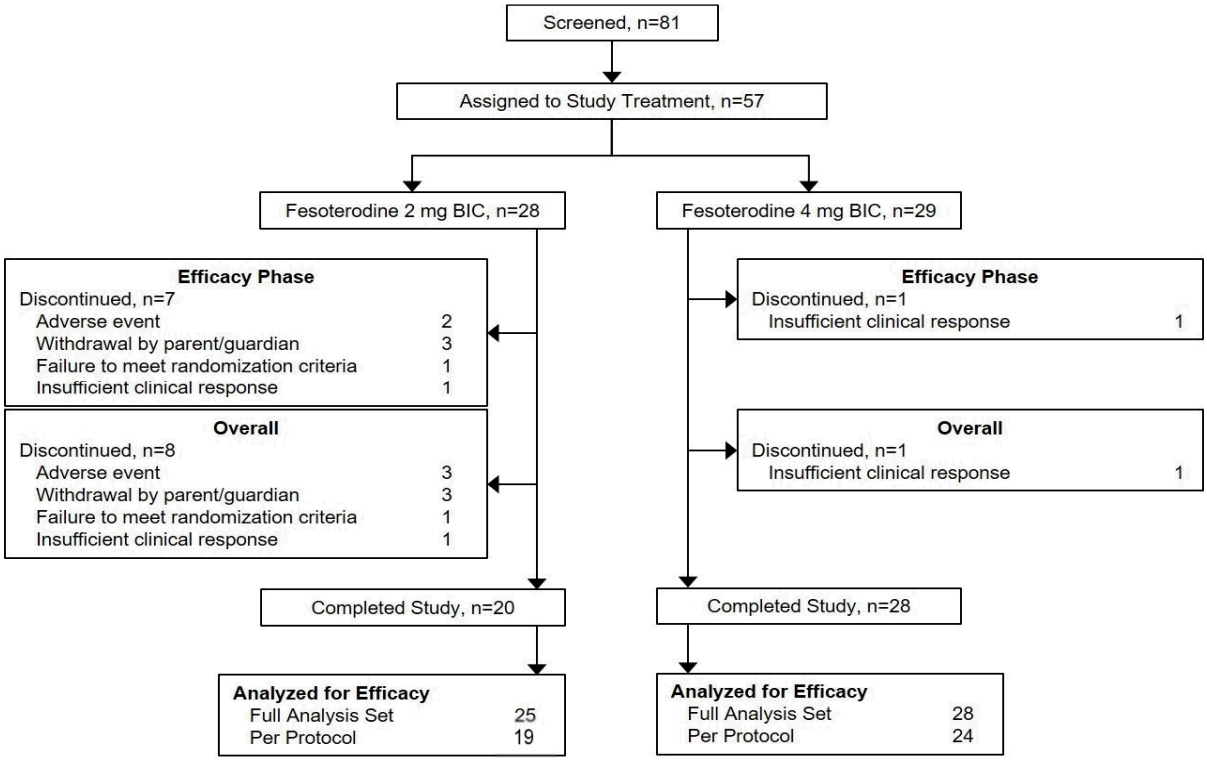
コホート 2

コホート 2 に組み入れられた 57 例の被験者のうち，28 例がフェソテロジン 2 mg BIC，29 例がフェソテロジン 4 mg BIC の投与を受けた（Figure 6）。コホート 2 では 48 例（84.2%）が試験を完了した。治験期間全体では，試験を中止した被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg BIC 群（1 例，3.4%）と比較してフェソテロジン 2 mg BIC 群（8 例，28.6%）で高く，主な中止理由は有害事象または保護者等による同意撤回であった。

有効性評価期間では，試験中止に至った被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg BIC 群と比較してフェソテロジン 2 mg BIC 群で高かった（Figure 6）。

フェソテロジン 2 mg BIC 群では，試験を中止した被験者の大部分（7 例）が有効性評価期間に試験を中止し，有効性評価期間終了後に試験を中止した被験者は 1 例であった。フェソテロジン 4 mg BIC 群では，1 例が有効性評価期間に試験を中止し，有効性評価期間終了後に試験を中止した被験者はいなかった（M5.3.5.2 CSR 1047 Section 10.1.2）。

Figure 6. Disposition Flow Chart – Cohort 2



Source: M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.1.1b, Table 14.1.1.2.1b, and Table 14.1.1.2.2b, Clinical Study Report Errata

3.1.2.2. 1109 試験

本治験に組み入れられた 12 例のうち，2 例は先行試験のコホート 1 のフェソテロジン 8 mg 徐放錠群の被験者，10 例は先行試験のコホート 2 の被験者（フェソテロジン 2 mg BIC 群が 7 例，フェソテロジン 4 mg BIC 群が 3 例）であり，先行試験のコホート 1 のフェソテロジン 4 mg 徐放錠群の被験者は本治験に組み入れられなかった。コホート 2 の 1 例が保護者等による同意撤回により本治験を中止した。FAS および安全性解析対象集団には，すべての被験者が含まれた（Table 4）。

Table 4. Subject Evaluation Groups by Treatment Groups at Baseline in A0221109

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 4 mg Tab (A0221109) (N=0)	Fesoterodine 8 mg Tab (A0221109) (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (A0221109) (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (A0221109) (N=3)	Total (N=12)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Screened: 12							
Assigned to Treatment	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Treated	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Completed	2 (100.0)	9 (90.0)	0	2 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	11 (91.7)
Discontinued	0	1 (10.0)	0	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Analysis for Efficacy:							
Full Analysis Set	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Analysis for Safety:							
Safety Analysis Set	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADSL Output File: ./npd_6/A0221109/adsl_s002_1 Date of Generation: 22APR2020 (10:47)
Table 14.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

3.1.3. 曝露状況

3.1.3.1. 1047 試験

コホート 1

治験期間全体の治験薬投与期間の中央値は両投与群で同程度であり，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 175.5 日，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 175 日であった（Table 5）。投与期間は，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。

Table 5. Fesoterodine Protocol A0221047 Duration of Treatment - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1

	Fesoterodine 4mg (N=30)	Fesoterodine 8mg (N=37)
Duration of Treatment (Days)[a]		
n	30	37
Mean	175.77	173.95
Median	175.50	175.00
Std Dev	10.02	13.80
Range(min,max)	(162.00, 206.00)	(125.00, 207.00)
Category (Days)[a]		
<=1	0	0
2-14	0	0
15-28	0	0
29-90	0	0
91-180	22 (73.3)	25 (67.6)
181-364	8 (26.7)	12 (32.4)
>=365	0	0

a. Total Number of Days from the first day of study treatment to the last (inclusive).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (03:59) Source Data: ADEX Output
File: ./CDISC/A0221047/adex_s002_3 Date of Generation: 07APR2020 (16:06)
Table 14.4.1.3a is for Pfizer internal use.

実薬評価期間および安全性評価延長期間の結果については，それぞれ，M5.3.5.3 ISE Section 2.1.2 に提示した。

コホート 2

治験期間全体で，フェソテロジン 2 mg BIC 群の治験薬投与期間の中央値は 168.5 日，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 172 日であった（Table 6）。投与期間は，治験薬投与の初日から治験薬投与の最終日までの日数で算出した。

Table 6. Fesoterodine Protocol A0221047 Duration of Treatment - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2

	Fesoterodine 2mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4mg BIC (N=29)
Duration of Treatment (Days)[a]		
n	28	29
Mean	136.25	167.34
Median	168.50	172.00
Std Dev	63.19	29.43
Range(min,max)	(14.00, 198.00)	(18.00, 183.00)
Category (Days)[a]		
<=1	0	0
2-14	1 (3.6)	0
15-28	4 (14.3)	1 (3.4)
29-90	2 (7.1)	0
91-180	17 (60.7)	24 (82.8)
181-364	4 (14.3)	4 (13.8)
>=365	0	0

a: The Total Number of Days From First To and Including Last Day of each study treatment.
BIC= Beads-in-Capsule.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09MAR2020 (03:36) Source Data: ADEX Output File: ./CDISC/A0221047_CH2/adex_s002_3_c2 Date of Generation: 07APR2020 (12:19)
Table 14.4.1.3b is for Pfizer internal use.

有効性評価期間および安全性評価延長期間の結果については，それぞれ，M5.3.5.3 ISE Section 2.1.2 に提示した。

3.1.3.2. 1109 試験

コホート 1 およびコホート 2 いずれにおいても，被験者の投与期間は 37～52 週であった（1047 試験期間を含む）。コホート 1 では，平均投与期間および中央値はいずれも 368 日であった。コホート 2 での平均投与期間は，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 354 日，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 367.33 日であった。また，治験薬投与期間の中央値は，両投与群で同じであり，365 日であった（Table 7）。

Table 7. Duration of Treatment from A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set (Merged Data)

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Duration of Treatment (Days)[a]						
n	2	10	2	7	3	12
Mean	368.00	358.00	368.00	354.00	367.33	359.67
Median	368.00	365.00	368.00	365.00	365.00	365.00
Std Dev	24.04	20.61	24.04	23.86	4.04	20.38
Range(min,max)	(351.00, 385.00)	(302.00, 372.00)	(351.00, 385.00)	(302.00, 372.00)	(365.00, 372.00)	(302.00, 385.00)
Category (Days)[a]						
0 - 12 weeks	0	0	0	0	0	0
13 - 24 weeks	0	0	0	0	0	0
25 - 36 weeks	0	0	0	0	0	0
37 - 52 (or EoT) weeks	2 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)

Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
Start day of this Duration is Day 1 of A0221047.
a: The Total Number of Days From First To and Including Last Day of each study treatment
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (10:09) Source Data: ADEX Output
File: ./npd_6/A0221109_Merged/adex_s004 Date of Generation: 17APR2020 (15:40)
Table 14.4.1 is for Pfizer internal use.

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 1047 試験

3.2.1.1. 12 週時の MCBC（主要有効性評価項目）

コホート 1

主要評価項目である 12 週時の MCBC について，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でベースラインからの統計的に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（Table 8）。

Table 8. 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

主要評価項目である 12 週時の MCBC について，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の改善が認められた。ベースラインからの変化量は，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 群で数値的に大きかった（Table 9）。

Table 9. 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.

3.2.1.2. 副次評価項目

尿流動態検査による評価項目および排尿日誌による評価項目の結果（連続変数）の要約を Table 10 に示した。

コホート 1：解析した 11 の副次評価項目のうち，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群ではそれぞれ 5 つの評価項目で，オキシブチニン徐放錠群では 7 つの評価項目で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：解析した 11 の副次評価項目のうち，フェソテロジン 4 mg BIC 群では 5 つの評価項目でベースラインからの改善を示した。フェソテロジン 2 mg BIC 群ではベースラインからの改善はいずれの評価項目についても示されなかった。

Table 10. Study 1047 Summary of Efficacy Results (Continuous Endpoints) - Full Analysis Set

	Cohort 1			Cohort 2	
	Feso 4 mg tablet	**Feso 8 mg tablet**	**Oxy**	**Feso 2 mg BIC**	**Feso 4 mg BIC**
Urodynamic Assessments					
Maximum cystometric bladder capacity	√√	√√	√√	√	√
Detrusor pressure at maximum bladder capacity					√
Bladder volume at first IDC	√√	√√	√√		√
Bladder compliance			√√		√
Bladder Diary					
Mean number of micturitions/24 hours	√√		√√		√
Mean number of catheterizations/24 hours					
Mean number of micturitions and catheterizations/24 hours	√√	√√	√√		
Mean number of incontinence episodes/24 hours	√√	√√	√√		√
Mean urgency episodes/24 hours	√√				
Mean volume voided per micturition					
Mean volume per catheterization		√√	√√		
Mean volume per micturition or catheterization		√√	√√		

Source: M5.3.5.1, CSR 1047, Tables 14.2.2.1a, 14.2.2.1b, 14.2.3.1a, 14.2.3.1b, 14.2.6.1a, 14.2.6.1b, 14.2.5.1a, 14.2.5.1b, 14.2.7.1a, 14.2.7.1b, 14.2.8.1a, 14.2.8.1b, 14.2.9.1a, 14.2.9.1b, 14.2.10.1a, 14.2.10.1b, 14.2.11.1a, 14.2.11.1b, 14.2.12.1a, 14.2.12.1b, 14.2.13.1a, 14.2.13.1b, 14.2.14.1a and 14.2.14.1b
Cohort 1: √√ = p-value = ≤0.05 and 95% CI excluding zero. Cohort 2: √ = 95% CI excluding zero

3.2.1.2.1. 尿流動態検査による評価

尿流動態検査による評価項目については，1.2.1.3 項を参照のこと。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. Study 1047 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 in Secondary Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set

	Cohort 1			Cohort 2	
	Feso 4 mg tablet	Feso 8 mg tablet	Oxy	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
Detrusor pressure at maximum bladder capacity (cmH_20)					
N	40	41	38	25	28
Baseline	26.53	27.20	23.55	31.92	33.39
LS Mean of Change from Baseline (95% CI)[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]
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	88.6	88.5	76.8	66.0	48.6
LS Mean of Change from Baseline (95% CI)[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	13.83	10.07	14.17	8.32	10.11
LS Mean of Change from Baseline (95% CI)[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: M5.3.5.1, CSR 1047, Tables 14.2.3.1a, 14.2.3.2a, 14.2.4.1a, 14.2.4.2a, 14.2.5.1a, 14.2.5.2a, 14.2.6.1a, 14.2.6.2a, 14.2.3.1b, 14.2.3.2b, 14.2.4.1b, 14.2.4.2b, 14.2.5.1b, 14.2.5.2b, 14.2.6.1b, and 14.2.6.2b.

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.

3.2.1.1.2.2. 排尿日誌による評価項目

排尿日誌による評価項目については，1.2.1.3 項を参照のこと。排尿日誌による副次有効性評価項目の結果の抜粋を Table 12 に示した。

排尿日誌による評価項目の結果は両コホートとも項目でばらつきがあった。コホート 1 では，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統計的に有意な減少がフェソテロジン 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た。コホート 2 では，24 時間あたりの平均排尿回数または平均導尿回数が，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 12 週まで数値的に減少した。

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

	Cohort 1			Cohort 2	
	Feso 4 mg tablet	Feso 8 mg tablet	Oxy	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
Number of incontinence episodes per 24 hours					
N	33	33	35	22	20
Baseline	2.81	2.68	3.12	2.88	2.83
LS Mean of Change from Baseline (95% CI)[a]	-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 [a]	0.0496	0.0002	< 0.0001	--[b]	--[b]
Mean volume voided per micturition (mL)					
N	15	15	20	8	10
Baseline	173.51	101.96	131.16	100.99	99.67
LS Mean of Change from Baseline (95% CI) [a]	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 [a]	0.7986	0.2313	0.7571	--[b]	--[b]
Mean volume voided per catheterization (mL)					
N	36	32	28	23	25
Baseline	147.80	118.16	118.23	128.37	155.90
LS Mean of Change from Baseline (95% CI) [a]	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 [a]	0.0610	0.0048	0.0100	--[b]	--[b]

Source: M5.3.5.1. CSR 1047, Table 14.2.10.1a, 14.2.10.2a, 14.2.12.1a, 14.2.12.2a, 14.2.13.1a, 14.2.13.2a and 14.2.10.1b, 14.2.10.2b, 14.2.12.1b, 14.2.12.2b, 14.2.13.1b, 14.2.13.2b.
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. There was no hypothesis testing 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.

3.2.2. 1109 試験

1109 試験の有効性は先行試験である 1047 試験の結果も含めて評価しており，各評価項目のベースライン値は 1047 試験のベースライン値を用いた。

3.2.2.1. 尿流動態検査による評価項目

尿流動態検査による評価項目については，1.2.2.3 項を参照のこと。尿流動態検査による評価項目の結果の詳細については，M2.7.6 に示した。

1109 試験は被験者数が 12 例と限られていたが，フェソテロジンの投与を受けた被験者（全投与群の併合）で，1047 試験の集団全体の結果と同様，12 週時の MCBC の数値的な増加（改善）が認められた。また，1047 試験開始から 52 週時（本治験の 28 週時）でも MCBC の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についてもベースラインからの数値的改善が認められた（Table 13）。

Table 13. Study 1109 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 and Week 52 in Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set (Merged Data)

	Cohort 1	Cohort 2	Fesoterodine 8 mg Tab	Fesoterodine 2 mg BIC	Fesoterodine 4 mg BIC	Total
Maximum cystometric bladder capacity (mL)						
Baseline	181.0	135.5	181.0	149.7	102.3	143.1
Week 12						
N	2	10	2	7	3	12
Change from Baseline at Week 12 (SD)	153.0 (56.57)	42.9 (31.01)	153.0 (56.57)	37.6 (28.83)	55.3 (38.76)	61.3 (53.98)
Median	153.0	32.5	153.0	29.0	42.0	39.0
Min, Max	113, 193	-2, 99	113, 193	-2, 83	25, 99	-2, 193
Week 52						
N	2	9	2	6	3	11
Change from Baseline at Week 52 (SD)	121.5 (30.41)	37.9 (53.99)	121.5 (30.41)	32.8 (52.42)	48.0 (67.55)	53.1 (59.74)
Median	121.5	9.0	121.5	9.0	9.0	11.0
Min, Max	100, 143	-21, 126	100, 143	-21, 108	9, 126	-21, 143
Detrusor pressure at maximum bladder capacity (cmH_20)						
Baseline	29.0	40.2	29.0	32.4	58.3	38.3
Week 12						
N	2	10	2	7	3	12
Change from Baseline at Week 12 (SD)	-5.5 (0.71)	-13.7 (24.90)	-5.5 (0.71)	-6.0 (7.85)	-31.7 (43.73)	-12.3 (22.74)
Median	-5.5	-4.0	-5.5	-3.0	-10.0	-5.0
Min, Max	-6, -5	-82, 1	-6, -5	-19, 1	-82, -3	-82, 1
Week 52						
N	2	9	2	6	3	11
Change from Baseline at Week 52 (SD)	-7.0 (0.00)	-4.3 (23.93)	-7.0 (0.00)	-2.8 (2.86)	-7.3 (47.44)	-4.8 (21.43)
Median	-7.0	-1.0	-7.0	-2.5	17.0	-4.0
Min, Max	-7, -7	-62, 23	-7, -7	-6, 0	-62, 23	-62, 23
Number and percentage of patients with IDC at Baseline but not at Week 52 (n (%))						
N	2	9	2	6	3	11
n (%)a	1 (50.0)	1 (11.1)	1 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (18.2)

Table 13. Study 1109 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 and Week 52 in Urodynamic Endpoints - Full Analysis Set (Merged Data)

	Cohort 1	Cohort 2	Fesoterodine 8 mg Tab	Fesoterodine 2 mg BIC	Fesoterodine 4 mg BIC	Total
Bladder volume at first IDC (mL)						
Baseline	175.0	48.8	175.0	48.1	50.3	60.3
Week 12						
N	0	7	0	4	3	7
Change from Baseline at Week 12 (SD)	-	95.0 (53.88)	-	113.8 (68.55)	70.0 (4.58)	95.0 (53.88)
Median	-	75.0	-	109.0	69.0	75.0
Min, Max	-	37, 200	-	37, 200	66, 75	37, 200
Week 52						
N	0	8	0	5	3	8
Change from Baseline at Week 52 (SD)	-	50.4 (36.38)	-	38.6 (24.46)	70.0 (50.11)	50.4 (36.38)
Median	-	47.5	-	47.0	61.0	47.5
Min, Max	-	-3, 124	-	-3, 61	25, 124	-3, 124
Bladder compliance (mL/cmH_20)						
Baseline	7.00	6.97	7.00	8.16	4.20	6.98
Week 12						
N	2	10	2	7	3	12
Change from Baseline at Week 12 (SD)	9.00 (7.071)	20.06 (46.151)	9.00 (7.071)	23.34 (55.493)	12.40 (14.855)	18.22 (42.021)
Median	9.00	3.50	9.00	3.00	7.00	4.00
Min, Max	4.0, 14.0	-2.0, 149.0	4.0, 14.0	-2.0, 149.0	1.0, 29.0	-2.0, 149.0
Week 52						
N	2	9	2	6	3	11
Change from Baseline at Week 52 (SD)	8.65 (6.152)	13.22 (16.721)	8.65 (6.152)	13.18 (18.628)	13.30 (15.836)	12.39 (15.194)
Median	8.65	5.00	8.65	4.20	6.50	5.00
Min, Max	4.3, 13.0	-0.5, 46.0	4.3, 13.0	-0.5, 46.0	2.0, 31.4	-0.5, 46.0

Source: M5.3.5.2 CSR 1109 Tables 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4.1, 14.2.5 and 14.2.6
Visit is displayed as the timepoint from the baseline visit of A0221047 (Day 1) to final visit of this study.
Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.
a. The denominator of percentage is the number of subjects at each visit in the treatment group.

3.2.2.2. 排尿日誌による評価項目

排尿日誌による評価項目については，1.2.2.3 項を参照のこと。排尿日誌による評価項目の結果の抜粋を Table 14 に示した。すべての評価項目の結果については，M2.7.6 に示した。

被験者数が非常に少なく，1047 試験開始から 52 週時（本治験の 28 週時）では，排尿日誌による評価項目に一貫した数値的な改善は認められなかった。

Table 14. Study 1109 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 and Week 52 in Selected Secondary Bladder-Diary Endpoints-Full Analysis Set (Merged Data)

	Cohort 1	Cohort 2	Fesoterodine 8 mg Tab	Fesoterodine 2 mg BIC	Fesoterodine 4 mg BIC	Total
Number of incontinence episodes per 24 hours						
Baseline	1.17	3.60	1.17	3.48	3.89	3.19
Week 12						
N	2	10	2	7	3	12
Change from Baseline at Week 12 (SD)	0.50 (0.236)	-0.18 (1.726)	0.50 (0.236)	-0.26 (2.074)	0.00 (0.667)	-0.07 (1.586)
Median	0.50	0.00	0.50	0.00	0.00	0.10
Min, Max	0.3, 0.7	-2.3, 3.7	0.3, 0.7	-2.3, 3.7	-0.7, 0.7	-2.3, 3.7
Week 52						
N	2	9	2	6	3	11
Change from Baseline at Week 52 (SD)	1.83 (0.707)	-0.31 (1.501)	1.83 (0.707)	-0.42 (1.577)	-0.11 (1.644)	0.08 (1.615)
Median	1.83	0.67	1.83	-0.50	0.67	0.67
Min, Max	1.3, 2.3	-2.2, 1.3	1.3, 2.3	-2.2, 1.3	-2.0, 1.0	-2.2, 2.3
Mean volume voided per micturition (mL)						
Baseline	-	73.42	-	73.42	-	73.42
Week 12						
N	0	2	0	2	0	2
Change from Baseline at Week 12 (SD)	-	15.77 (6.924)	-	15.77 (6.924)	-	15.77 (6.924)
Median	-	15.77	-	15.77	-	15.77
Min, Max	-	10.9, 20.7	-	10.9, 20.7	-	10.9, 20.7
Week 52						
N	0	2	0	2	0	2
Change from Baseline at Week 52 (SD)	-	4.75 (14.496)	-	4.75 (14.496)	-	4.75 (14.496)
Median	-	4.75	-	4.75	-	4.75
Min, Max	-	-5.5, 15.0	-	-5.5, 15.0	-	-5.5, 15.0

Table 14. Study 1109 Mean Baseline and Change from Baseline to Week 12 and Week 52 in Selected Secondary Bladder-Diary Endpoints-Full Analysis Set (Merged Data)

	Cohort 1	Cohort 2	Fesoterodine 8 mg Tab	Fesoterodine 2 mg BIC	Fesoterodine 4 mg BIC	Total
Mean volume voided per catheterization (mL)						
Baseline	198.75	58.31	198.75	48.76	80.58	81.72
Week 12						
N	2	10	2	7	3	12
Change from Baseline at Week 12 (SD)	-0.92 (21.095)	20.66 (21.024)	-0.92 (21.095)	17.90 (17.038)	27.08 (32.086)	17.06 (21.739)
Median	-0.92	17.50	-0.92	18.00	17.00	15.50
Min, Max	-15.8, 14.0	-2.0, 63.0	-15.8, 14.0	-2.0, 50.0	1.3, 63.0	-15.8, 63.0
Week 52						
N	2	9	2	6	3	11
Change from Baseline at Week 52 (SD)	-29.42 (12.139)	11.58 (27.064)	-29.42 (12.139)	8.72 (33.245)	17.28 (9.659)	4.12 (29.591)
Median	-29.42	9.25	-29.42	2.17	14.60	6.00
Min, Max	-38.0, -20.8	-28.0, 70.0	-38.0, -20.8	-28.0, 70.0	9.3, 28.0	-38.0, 70.0

Source: M 5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.2.10., 14.2.12, 14.2.13
Visit is displayed as the timepoint from the baseline visit of A0221047 (Day 1) to final visit of this study.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.

3.2.3. まとめ

NDO の管理は，膀胱機能を最適化して，水腎症および膀胱充満時の排尿筋収縮による排尿禁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ことに重点を置いている。また，尿失禁の減少も管理上の重要な目標となる。有効性の結果は，小児患者における NDO の管理に関するこれらの治療目標を支持するものである。

1047 試験において，コホート 1 では 6～17 歳かつ体重 25 kg 超の小児 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 にベースラインから 12 週までの統計的に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 歳かつ体重 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 にベースラインから 12 週までの改善が認められた。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 群と比較して大きかった。

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 および 8 mg 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（Table 10）。

1109 試験では，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，1047 試験の集団全体の結果と同様，12 週時に主要評価項目である MCBC が数値的に増加（改善）した。また，52 週（本治験の 28 週）でも MCBC の数値的な増加が認められた。その他の尿流動態評価項目でもベースラインからの数値的改善が認められた。52 週時の排尿日誌による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。本治験は被験者数が 12 例と少ないため，これらの結果の解釈には注意が必要である。

3.3. 部分集団における結果の比較

本項では，1047 試験の主要評価項目である MCBC のベースラインから 12 週までの変化量について，事前に規定した部分集団別に解析した結果を示した。また併せて，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）について評価した結果を示した。

3.3.1. ベースライン特性および人口統計学的特性別の結果

コホート 1 およびコホート 2 の MCBC のベースラインから 12 週までの変化量について，事前に規定した部分集団（年齢，性別，体重，地域，人種，民族および対象疾患の原因）別に解析した結果（コホート 1：M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.2.2.5a，コホート 2：M5.3.5.1 CSR 1047 Table

14.2.2.5b），各部分集団の被験者数は限られるものの，全体の結果（コホート 1：Table 8，コホート 2：Table 9）とおおむね一貫していた。

コホート 1

ベースライン時の年齢

全投与群を通じて，低年齢の集団と比較して高年齢の集団では，MCBC のベースラインから 12 週までの変化量が高値を示す傾向が認められた（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.2.2.5a）。これは，年齢が高くなることに伴って膀胱容量が増加することに起因する可能性が考えられる [11]。

性別，体重，地域，人種および民族

性別，体重，地域，人種または民族に関わらず，MCBC のベースラインから 12 週までの変化量に，投与群間で顕著な差は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.2.2.5a）。

対象疾患の原因

対象疾患の原因が先天性であった被験者では，MCBC のベースラインから 12 週までの変化量が対象疾患の原因が不明の被験者と比較して高値を示す傾向が認められた（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.2.2.5a）。

コホート 2

年齢，性別，体重，地域，人種，民族および対象疾患の原因

年齢，性別，体重，地域，人種，民族および対象疾患の原因別に検討した結果，MCBC のベースラインから 12 週までの変化量に，投与群間で顕著な差は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.2.2.5b）。

3.3.2. 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 Table 15 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 超の部分集団では，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。

Table 15. Descriptive Summary of change From Baseline in MCBC (mL) at Week 12 by Weight Group (35 kg cut-off) by Cohorts 1 and 2- Full Analysis Set

	Cohort 2		Cohort 1					
	Weight ≤25 kg		Weight >25 kg to ≤35 kg			Weight >35 kg		
	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC	Feso 4 mg	Feso 8 mg	Oxy	Feso 4 mg	Feso 8 mg	Oxy
N	20	27	13	13	13	21	27	22
Mean	28.4	42.4	47.2	53.2	79.3	76.0	102.0	110.3
SD	41.16	66.55	43.55	64.69	110.24	103.26	105.26	114.07
Median	32.5	42.0	42.0	40.0	39.0	84.0	113.0	100.0
Min	-53	-104	-11	-32	-83	-68	-69	-75
Max	83	153	120	171	314	410	376	384

Sources: M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.2.2.2b, M5.3.5.3 ISE Post-hoc Subgroup Analyses Table 14.2.2.5.1a
Note: Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.

3.3.3. 日本人集団における有効性

1047 試験の主要有効性評価項目である 12 週の MCBC について，日本人集団での解析結果を Table 16（コホート 1）および Table 17（コホート 2）に示した。日本人集団での 12 週の MCBC のベースラインからの変化量は，集団全体（Table 8，Table 9）と同様の結果を示した。なお，日本人集団での 12 週の MCBC の記述統計による要約（平均値±SD）では，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 57.9±68.36，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 87.1±82.31，オキシブチニン徐放錠群で 106.0±76.18，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 37.6±28.83，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 55.3±38.76 であった（Table 14.2.2.2a.j, Table 14.2.2.2b.j）。以上より，日本人集団においても集団全体と一貫した有効性が認められた。

Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 - Japanese

		Feso 4mg (N=10)	Feso 8mg (N=10)	Oxybutynin (N=6)
WEEK 12	N	10	10	6
	LS Mean (SE)	51.72 (25.23)	85.98 (25.32)	90.84 (33.22)
	95% CI for mean	(-0.74,104.18)	(33.32,138.64)	(21.76,159.91)

Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 - Japanese

		Feso 4mg (N=10)	Feso 8mg (N=10)	Oxybutynin (N=6)
	Versus Oxybutynin			
	LS Mean (SE)	-39.12 (41.96)	-4.86 (42.20)	
	95% CI for mean	(-126.38,48.14)	(-92.63,82.91)	

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: 04JUN2020 (14:14) Source Data: ADUR Output
File: ./npd_6/A0221047_j/desc_infr_chg_ur_mbc_1 Date of Generation: 24JUN2020 (11:58)
Table 14.2.2.1a.j is for Pfizer internal use.

Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 - Japanese

		Fesoterodine 2mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4mg BIC (N=3)
WEEK 12	N	7	3
	LS Mean (SE)	44.84 (13.85)	38.37 (23.83)
	95% CI for mean	(10.95,78.74)	(-19.93,96.67)

Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 - Japanese

	Fesoterodine 2mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4mg BIC (N=3)

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: 04JUN2020 (15:18) Source Data: ADUR Output
File: ./npd_6/A0221047_CH2_j/desc_infr_chg_ur_mbc_1_c2 Date of Generation: 19JUN2020 (15:35)
Table 14.2.2.1b.j is for Pfizer internal use.

1047 試験の日本人集団における有効性の副次評価項目の結果については，M2.7.6.に提示した。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

6~17 歳の小児 NDO 患者における推奨用法・用量案を支持する臨床的有効性データ，安全性データ，および臨床薬理データを本 2.7.3 項，M2.7.4 および M2.7.2 にそれぞれ要約した。

1047 試験および 1109 試験の結果に加えて，母集団薬物動態解析結果，曝露-反応モデル解析結果，有効性の体重別の部分集団解析（事後解析）結果，ならびに安全性の要約に基づき，以下に示す推奨用法・用量が適切であると考えられた。

【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。

4.1. 推奨用法・用量の設定根拠

1047 試験コホート 1（体重 25 kg 超の小児 NDO 患者）において，フェソテロジン 4 mg 徐放錠および 8 mg 徐放錠の 1 日 1 回投与により，有効性の主要評価項目である 12 週時の MCBC がベースラインと比較し統計的に有意に増加（改善）（それぞれ，$p = 0.0001$，$p < 0.0001$）することが示された。その有効性は用量依存的であり，フェソテロジン 8 mg 徐放錠の有効性は，オキシブチニンの有効性と同程度であった（3.2.1.1 項）。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（3.2.1.2 項）。24 週間のフェソテロジン投与により発現した治験薬と関連のある有害事象は，いずれも重篤ではなかった（M2.7.4.2.1.1.1 項）。

1109 試験においてフェソテロジン 8 mg 徐放錠，2 mg および 4 mg BIC を 1 日 1 回長期投与したときの有効性（投与 52 週目の MCBC 変化量）は，ほぼ持続していた（3.2.2.1 項）。また，フェソテロジンの長期投与による治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現，有害事象による投与中止はなく，安全性の懸念は認められなかった（M2.7.4.2.1.1.2 項）。

しかし，M2.7.2.3.2.3 項で述べたとおり，体重 25 kg 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 $C_{max,ss}$（中央値）は，成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値と比較して 2.63 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。一方，体重 35 kg の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与したときに得られる 5-HMT の $C_{max,ss}$ の中央値（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（1.59-17.7 ng/mL）と大きな乖離はなかった。

また，体重 25 kg 超 35 kg 以下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る $AUC_{tau,ss}$ 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 $AUC_{tau,ss}$ の範囲に収まっていたものの，$C_{max,ss}$ については一部の被験者で成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の範囲を上回っていた（M2.7.2.3.2.3 項, Figure 3 右図）。一方，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に予測された曝露（$C_{max,ss}$ および $AUC_{tau,ss}$）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，成人の曝露と類似した値が得られると推定された（M2.7.2.3.2.3 項, Figure 4）。

さらに，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値は 11.7 ng/mL であった。これは成人 OAB 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときの $C_{max,ss}$ の中央値（4.79 ng/mL）の 2.44 倍に相当する。そこで，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 5-HMT の曝露量をシミュレーションしたところ，当該集団における 5-HMT の曝露量は，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に想定される曝露量と同程度となることが示された（M2.7.2.3.2.3 項）。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に想定される曝露の範囲におおむね収まっており，成人での曝露と類似した値が得られると予測された（M2.7.2.3.2.3 項, Figure 4）。さらに体重 35 kg とは異なるカットオフ値を追加で評価した。カットオフ値が 35 kg 以上であれば，いずれにおいても成人で安全性・忍容性が確認されている曝露の範囲に維持されるため，35 kg 超の高体重をカットオフ値（例：45 kg および 55 kg）に設定することで，曝露の減少によって得られるベネフィットがさらに得られることはなかった（M2.7.2.3.2.3 項）。

上記の新たな体重のカットオフ値（体重 35 kg）の妥当性を裏付けるために，1047 試験の有効性の主要評価項目（MCBC のベースラインから第 12 週までの変化量）について事後的に体重別の部分集団解析を行ったところ，体重 25 kg 超 35 kg 以下のフェソテロジン 4 mg および 8 mg 群の

MCBC の変化量の平均値は，オキシブチニン群の変化量より小さかったが，ベースラインからの変化量の中央値は同程度であった。また，フェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群の変化量の中央値は同程度であった（3.3.2 項, Table 15）。

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。

なお，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児については基本的には曝露の観点からフェソテロジン 4 mg の 1 日 1 回投与が適切ではあるものの，1047 試験の結果では MCBC 改善の程度はフェソテロジン 8 mg 群でフェソテロジン 4 mg 群に比べて数値的に高かったこと，安全性についてもフェソテロジン 8 mg 投与による懸念はなかったことを考慮し，安全性および忍容性に問題がなければ，症状に応じて 8 mg までの増量を許容することでフェソテロジンのベネフィットを最大化できると考えた（M2.7.2.3.5.1 項）。また，体重 35 kg 超の小児については，1047 試験での用法・用量に倣い，開始用量として 4 mg を QD 投与し，1 週間後に 8 mg に増量する用法・用量を提案する。

5. 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，1047 試験および 1109 試験の 2 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。しかし，本治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。

6. 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。

7. 付録

該当なし

8. 参考文献

1 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.

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

3 Bauer SB. Special considerations of the overactive bladder in children. Urology 2002;60(5 Suppl 1):43-8; discussion 49.

4 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.

5 Aslan AR, Kogan BA. Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. Curr Opin Urol. 2002;12(6):473-7.

6 Coward R, Saleem M. The neuropathic bladder of childhood. Current Paediatrics 2001;11(2):135-42.

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

8 VESICARE LS (solifenacin succinate) oral suspension. [US Prescription Information (USPI)]. Northbrook, IL, USA: Astellas Pharma US, Inc.; 2020.

9 OXYBUTYNIN CHLORIDE EXTENDED RELEASE- oxybutynin chloride tablet, extended release. [US Prescription Information (USPI)]. Philadelphia, PA, USA: Lannett Company, Inc.; 2021.

10 TOVIAZ- fesoterodine fumarate tablet, film coated, extended release. [US Prescription Information (USPI)]. New York, NY, USA: Pfizer Labs, Division of Pfizer, Inc.; 2021.

11 Hjälmås K. Urodynamics in normal infants and children. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1988;114:20-7.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 7
臨床的安全性 8
1. 医薬品への曝露 8
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 8
1.1.1. データベースの概要 8
臨床試験データベース 8
安全性データベース 8
1.1.2. 安全性を評価した試験 8
1.1.2.1. 1047 試験（第 3 相試験） 9
1.1.2.2. 1109 試験（第 3 相試験） 10
1.1.2.3. 1066 試験（第 2 相試験） 10
1.1.2.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 11
1.1.2.5. 1099 試験（第 1 相試験） 11
1.1.3. 安全性データの評価および解析 12
1.1.3.1. 1047 試験 12
1.1.3.2. 1109 試験 14
1.1.3.3. 1066 試験 14
1.1.3.4. 1047 試験と 1066 試験の併合解析 14
1.1.3.5. 1099 試験 14
1.2. 全般的な曝露状況 14
1.2.1. 被験者の内訳 15
1.2.1.1. 1047 試験 15
1.2.1.2. 1109 試験 19
1.2.1.3. 1066 試験 20
1.2.1.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 21
1.2.1.5. 1099 試験 21
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 22
1.3.1. 1047 試験 22
1.3.1.1. コホート 1 22

1.3.1.2. コホート 2 25
1.3.2. 1109 試験 28
1.3.3. 1066 試験 29
1.3.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 30
1.3.5. 1099 試験 30
2. 有害事象 31
2.1. 有害事象の解析 31
2.1.1. 有害事象の要約 31
2.1.1.1. 1047 試験 31
2.1.1.2. 1109 試験 40
2.1.1.3. 1066 試験 41
2.1.1.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 42
2.1.1.5. 1099 試験 42
2.1.2. 比較的よく見られる有害事象 43
2.1.2.1. 1047 試験 43
2.1.2.2. 1109 試験 60
2.1.2.3. 1066 試験 63
2.1.2.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 66
2.1.2.5. 1099 試験 68
2.1.3. 死亡 70
2.1.4. その他の重篤な有害事象 70
2.1.4.1. 1047 試験 70
2.1.4.2. 1109 試験 75
2.1.4.3. 1066 試験 75
2.1.4.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 75
2.1.4.5. 1099 試験 75
2.1.5. その他の重要な有害事象 75
2.1.5.1. 1047 試験 75
2.1.5.2. 1109 試験 77
2.1.5.3. 1066 試験 77
2.1.5.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ 77
2.1.5.5. 1099 試験 77

2.1.6. 器官別または症候群別有害事象の解析 77
2.1.6.1. 抗ムスカリン作用による有害事象 78
2.1.6.2. 中枢神経系に対する影響 78
2.1.6.3. 視覚に対する影響 79
2.1.6.4. 尿路感染症 80
2.1.6.5. Tier 1 の事象 81
2.1.6.6. Tier 2 の事象 82
2.2. 個別有害事象の文章による説明 83
3. 臨床検査値の評価 83
3.1. 1047 試験 83
3.1.1. コホート 1 83
3.1.2. コホート 2 83
3.2. 1109 試験 83
3.3. 1066 試験 84
3.4. 1099 試験 84
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 84
4.1. 1047 試験 84
4.1.1. コホート 1 84
4.1.2. コホート 2 84
4.2. 1109 試験 85
4.3. 1066 試験 85
4.4. 1099 試験 85
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 85
5.1. 内因性要因 85
5.2. 外因性要因 90
5.3. 用量反応別の有害事象解析 90
5.4. フェソテロジンの用量と安全性の関係 90
5.5. 薬物相互作用 91
5.6. 妊娠および授乳時の使用 91
5.7. 過量投与 91
5.8. 薬物乱用 91
5.9. 離脱症状および反跳現象 91

5.10. 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 91
6. 市販後データ 91
6.1. 全世界の曝露状況 91
6.2. 調査方法 92
6.3. 結果 92
6.4. 結論 93
7. 文献の検討 93
8. 安全性の結論 93
9. 参考文献 95

LIST OF TABLES

Table 1. Overview of Pediatric Studies 9
Table 2. Phase 1 Fesoterodine RBA/PK Study in Healthy Adult Volunteers 9
Table 3. Treatment Sequences 11
Table 4. Subject Evaluation Groups by Treatment Groups at Baseline in A0221109 19
Table 5. Discontinuations from Study by Randomized Treatment Groups (Active Treatment Period + Follow-up Period) - Safety Analysis Set 20
Table 6. Subject Disposition for Study 1066 20
Table 7. Subjects Included in PK, Efficacy, and Safety Analyses for Study 1066 21
Table 8. Subject Disposition in Study 1099 22
Table 9. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 1 23
Table 10. Fesoterodine Protocol A0221047 Demographic and Baseline Characteristics - All Randomized Subjects - Cohort 2 26
Table 11. Demographic Characteristics at Baseline in A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set 28
Table 12. Demographic and Baseline Characteristics in Study 1066 30
Table 13. Demographic Characteristics of Subjects in Study 1099 31
Table 14. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1 33
Table 15. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Safety Extension Phase) - Cohort 1 34
Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1 35

Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - Cohort 2 37
Table 18. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Safety Extension Phase) - Cohort 2 38
Table 19. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2 39
Table 20. Treatment-Emergent Adverse Events by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data) 40
Table 21. Summary of Adverse Events in Study 1066 (All Causalities) 42
Table 22. Summary of AEs in Study 1099—All Causalities (Treatment-Related) 43
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 (Active Comparator Phase) - Cohort 1 44
Table 24. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1 46
Table 25. 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 (Safety Extension Phase) - Cohort 1 49
Table 26. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Safety Extension Phase) - Cohort 1 50
Table 27. 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 52
Table 28. 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 (Efficacy Phase) - Cohort 2 54
Table 29. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - Cohort 2 55
Table 30. 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 (Safety Extension Phase) - Cohort 2 58
Table 31. 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 59

Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data) 61

Table 33. Incidence of All Causality Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1066 65

Table 34. Fesoterodine Protocol A0221047_66_Pooled Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Pooled A0221066 NDO Subjects and A0221047 Cohort 1 Active Comparator Phase) 66

Table 35. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events - All-Causalities (Treatment-Related) in Study 1099 69

Table 36. 重篤な有害事象一覧（A0221047 試験，コホート 1） 72

Table 37. 重篤な有害事象一覧（A0221047 試験，コホート 2） 73

Table 38. Summary of Treatment-Emergent AEs (All Causality) in ≥2 Subjects in Any Treatment / Weight Group in the Active Comparator/Efficacy Phase in Study 1047 87

Table 39. Summary of Treatment-Emergent AEs (All Causality) in ≥2 Subjects in Any Treatment/Weight Group-- Safety Extension Phase in Study 1047 89

LIST OF FIGURES

Figure 1. Cohort 1 Subject Disposition in Study 1047 16

Figure 2. Cohort 2 Subject Disposition for Study 1047 18

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
AUC	area under the concentration-time curve：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
BMI	body mass index：肥満指数
bpm	beats per minute：1 分間あたりの脈拍数（回/分）
CBCL	Child Behavior Checklist
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CI	confidence interval：信頼区間
CIC	clean intermittent catheterization：清潔間欠導尿
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CYP	cytochrome P450
ER	extended release：徐放性
EU	European Union：欧州連合
Feso	Fesoterodine：フェソテロジン
GPT	Grooved Pegboard Test
ISS	Integrated Summary of Safety
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
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
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PT	(MedDRA) preferred term：基本語
PVR	post-void residual volume：排尿後残尿量
QD	once daily：1 日 1 回
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave
QTcB	QT interval calculated using Bazett’s correction factor：Bazett の補正式を用いて補正した QT 間隔
QTcF	QT interval calculated using Fridericia’s correction factor：Fridericia の補正式を用いて補正した QT 間隔
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
SD	standard deviation：標準偏差
SOC	(MedDRA) system organ class：器官別大分類
SR	sustained release：徐放性
Tab	tablet：錠剤
UTI	urinary tract infection：尿路感染
XL	extended release：徐放性

臨床的安全性

本 2.7.4 項では，小児神経因性排尿筋過活動（NDO）患者に対するフェソテロジン投与時の安全性データを示す。

本 2.7.4 項に提示した臨床試験では，フェソテロジンの小児患者を対象とした試験で使用された 2 つの徐放性製剤であるフェソテロジン徐放錠 4 mg および 8 mg［成人過活動膀胱（OAB）患者に対して承認済み］ならびにフェソテロジン徐放性顆粒充填カプセル（BIC）2 mg および 4 mg の安全性を評価した。なお，成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ（RBA）試験において，徐放錠および BIC の C_{max} および AUC の比は，事前に規定した基準である 70%～143%の範囲内であることが示された（M2.7.1.2.1 項）。

以降，本 2.7.4 項内では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）。また，治験総括報告書（CSR）を参照する場合，CSR 1047 のように表記する。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. データベースの概要

臨床試験データベース

小児被験者を対象とした臨床試験 3 試験（1047 試験，1109 試験および 1066 試験）の安全性データを本 2.7.4 項で評価した。本 2.7.4 項では，これら各試験のデータを主に提示することとし，1047 試験のコホート 1（実薬比較期間）でフェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠の 1 日 1 回投与を受けた被験者と 1066 試験の被験者のうち，NDO 患者のデータを併合し，追加の安全性解析を実施した。

また，健康成人被験者を対象にフェソテロジンを投与した第 1 相試験（1099 試験）の概要も示した。詳細な結果については M2.7.6 および M5.3.1.2 CSR 1099 参照のこと。

安全性データベース

2020 年 8 月 31 日時点で安全性データベースに入力されたフェソテロジンの市販後の安全性データから小児患者を抽出し，本 2.7.4 項で検討することとした。

1.1.2. 安全性を評価した試験

小児被験者を対象とした 3 試験〔1047 試験（6～17 歳の小児被験者を対象に有効性および安全性を検討する非盲検，第 3 相試験），1109 試験（日本で実施した第 3 相，1047 試験の延長投与試験），1066 試験［8～17 歳の小児 OAB または小児 NDO 患者を対象とした薬物動態（PK）および安全性を検討する非盲検，第 2 相試験）］〕の概要を Table 1 に，成人被験者を対象とした第 1 相試験（1099 試験）の概要を Table 2 に示した。

Table 1. Overview of Pediatric Studies

Study No/ Status	Study Title and Description	Study Medication	Number of Randomized Subjects by Treatment Group		
Randomized, Open-Label Clinical Study					
1047/ Completed	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: fesoterodine 4 or 8 mg (commercial tablets) QD or oxybutynin XL (≥10 mg QD)	Cohort 1		
			Feso 4 mg	Feso 8 mg	Oxy
			42	42	40
		Cohort 2: fesoterodine 2 or 4 mg BIC	Cohort 2		
			Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC	
			28	29	
Open-Label Extension Study					
1109/ Completed	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: fesoterodine 4 or 8 mg (commercial tablets) QD	Cohort 1		
			Feso 4 mg	Feso 8 mg	
			0	2	
		Cohort 2: fesoterodine 2 or 4 mg BIC	Cohort 2		
			Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC	
			7	3	
PK Study					
1066/ Completed	An open-label, dose-escalating study of the PK, safety and tolerability of fesoterodine in pediatric overactive bladder patients aged 8 to 17 years	fesoterodine 4 or 8 mg QD (subjects were administered both doses)	Feso 4 mg	Feso 8 mg	
			21	20	

Table 2. Phase 1 Fesoterodine RBA/PK Study in Healthy Adult Volunteers

Study Title and Description	Status (number of subjects enrolled)
A0221099: An open-label, single-dose, randomized, cross-over study to estimate the relative bioavailability compared to commercial extended-release tablet formulation and the effects of food or sprinkling on applesauce for fesoterodine sustained-release beads-in-capsule formulations in healthy adult volunteers.	Completed (N = 24)

1.1.2.1. 1047 試験（第 3 相試験）

本治験の目的は，6 歳から 17 歳の小児 NDO 患者を対象にフェソテロジンの安全性および有効性を評価することであった。本治験は体重による 2 つのコホート（コホート 1 には体重 25 kg 超の被験者，コホート 2 には体重 25 kg 以下の被験者）から構成され，コホート別に解析した。PK および忍容性の評価を副次目的とした。本治験には，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 を有し，本治験参加前の 4 週間以内に留置尿道カテーテルの使用がなく，自律神経過緊張反射の既往歴がなく，スクリーニング時に臨床的に意味のある尿路感染が認められなかった被験者を組み入れた。清潔間欠導尿（CIC）を必要としない患者で随意排尿直後に経腹壁超音波診断法による排尿後残尿量（PVR）が 20 mL を超えた患者は除外した。

コホート 1

1066 試験の PK データを用いて，コホート 1 の被験者に対する用法・用量および選択基準を決定した。コホート 1 では，12 週間の実薬比較期間に被験者をフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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群のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。オキシブチニンの投与は，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）に従って開始し，1 週間ごとに 5 mg の増量または減量することにより用量を最適化した。12 週間後，オキシブチニン徐放錠群の被験者は，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に割り当てられ，安全性評価延長期間でさらに 12 週間，治験薬の投与を受けた。

コホート 2

コホート 2 での被験者の用量は，1066 試験の PK データおよび本治験のコホート 1 の部分的な PK データを用いて決定した（M 5.3.3.5 PMAR-EQDD-A022a- Other 296 Section 5）。体重以外のコホート 2 の選択基準はコホート 1 と同じであった。コホート 2 の被験者は，12 週間の有効性評価期間にフェソテロジン 2 mg BIC 群またはフェソテロジン 4 mg BIC 群に 1:1 の比率で無作為に割り付けられた後，被験者は 12 週間の安全性延長期間でも同じ用量を継続した。

1.1.2.2. 1109 試験（第 3 相試験）

1109 試験は，1047 試験で 24 週間の投与を完了した日本人小児 NDO 患者を対象に，フェソテロジンの安全性および有効性を評価する第 3 相，非盲検，長期継続試験（28 週間の非盲検投与期間後に 4 週間の追跡調査期間）であった。1047 試験でフェソテロジン（コホート 1 でフェソテロジン 4 mg 徐放錠または 8 mg 徐放錠，コホート 2 でフェソテロジン 2 mg BIC または 4 mg BIC）の投与を受けた被験者は，本治験で同じ投与を継続した。1047 試験の実薬比較期間中にオキシブチニンの投与を受けた被験者は，1 年間のフェソテロジン投与データを収集するために，第 40 週まで安全性評価延長期間に割り当てられたフェソテロジン（4 mg または 8 mg）の投与を継続することとした。本治験の主要目的は，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ことであった。副次目的は，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ことであった。1109 試験では，安全性のデータを 1047 試験の安全性データと併合して解析した。

1.1.2.3. 1066 試験（第 2 相試験）

1066 試験は，8～17 歳の OAB または NDO 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-ヒドロキシメチルトルテロジン

（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。

NDO 患者 11 例および特発性 OAB 患者 10 例がフェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠の投与を受けた。フェソテロジン 4 mg 徐放錠のみの投与を受けた 1 例を除き，全例が本治験中にフェソテロジン 4 mg または 8 mg の両方の用量の投与を受けた。

1.1.2.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

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するため，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）のデータを併合した。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 徐放錠群のいずれにも併合した。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。

1.1.2.5. 1099 試験（第 1 相試験）

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 および食事また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（M2.7.6）。

Table 3 に示すとおり，2 つのコホートの各々に 12 例の被験者を割り付け，5 期のクロスオーバー試験を実施することとした。

Table 3. Treatment Sequences

Cohort	Treatment Sequence	Period					
		1	2	PK analysis interval	3[b]	4[b]	5[b]
1	1 (n = 6)	A	B	≥14 days[a]	D	E	F
Formulation SR3	2 (n = 6)	B	A		E	D	F
2	1 (n = 6)	A	C		D	G	H
Formulation SR4	2 (n = 6)	C	A		G	D	H

Source: M5.3.1.2 CSR 1099 Table 1
Treatment A: 4 mg fesoterodine ER tablet under fasting conditions.
Treatment B: 4 mg Formulation SR3 under fasting conditions.
Treatment C: 4 mg Formulation SR4 under fasting conditions.
Treatment D: 4 mg fesoterodine ER tablet under fed conditions.
Treatment E: 4 mg Formulation SR3 under fed conditions.
Treatment F: 4 mg Formulation SR3 (sprinkled on applesauce) under fasting conditions.
Treatment G: 4 mg Formulation SR4 under fed conditions.
Treatment H: 4 mg Formulation SR4 (sprinkled on applesauce) under fasting conditions

a. Analyze PK samples from Periods 1 and 2 to evaluate relative BA and decide which Cohort(s), if any, to continue with food effect and sprinkle evaluation in Periods 3-5.
b. In Periods 3, 4 and 5, subjects in Cohort 1 and Cohort 2 could be dosed with SR formulation in the presence of food, ER tablet in the presence of food and SR formulation sprinkle in fasted state, based on their respective relative BA results. If neither SR capsule meets the relative BA criteria, Periods 3, 4 and 5 could be canceled. The decision criteria are specified M5.3.1.2 CSR 1099 Section 16.1.1.

1.1.3. 安全性データの評価および解析

有害事象は，各試験で無作為化され，フェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠（1047 試験および 1109 試験のコホート 2 の被験者についてはフェソテロジン 2 mg または 4 mg BIC）の投与を 1 回以上受けた被験者からなる安全性解析対象集団を用いて解析した。

各試験では，最終投与後 7 日以内に発現した有害事象を報告することとした。

安全性解析は観察されたデータに基づいて実施し，欠測データの補完は行わなかった。

本項では，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。治験薬の初回投与後（または各期の有害事象を要約する場合は各期間内）に新規発現または悪化した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象とみなした。

1047 試験中に発現し，1109 試験中も継続した有害事象については，両試験を通じて有害事象を要約する場合，最大重症度で 1 件の事象としてカウントした。

治験薬と関連のある有害事象とは，治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した，または因果関係を判定するには情報が不十分（不明）な有害事象と定義した。小児 NDO 被験者は多くの場合，複雑な既往歴や複数の合併症を有する。治験薬との関連性を評価する際には，これらの因子を考慮する必要がある。

有害事象を発現した被験者の人口統計学的特性を示す場合，年齢および体重は，最初に参加した試験のスクリーニング時に収集したデータに基づく。

有害事象のコーディングには 1047 試験，1109 試験および 1047 試験と 1066 試験の併合データについては，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 22.1 を使用し，1099 試験および 1066 試験については，それぞれの試験終了時の最新バージョンである 17.1 および 13.1 を使用した。

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。

Tier 2 の有害事象は，いずれかの投与群で 4 例以上に報告された有害事象とした。

すべての重篤な有害事象および有害事象による中止の叙述は，各試験の CSR または M2.7.6（重篤な有害事象のみ）に含めた。

1.1.3.1. 1047 試験

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，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（フェソテロジン投与により発現が懸念される有害事象について，各フェソテロジン徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群を比較する。2.1.6 項）を除き，統計的推測は実施しなかった。全体の要約には，いずれかの投与期間に少なくとも 1

回，治験薬の投与を受けた全被験者のデータを含めた。本治験については，コホート（コホート 1 およびコホート 2）別，治療期別，および必要に応じて全体の結果を本項に提示した。

コホート 1 については，3 つの安全性解析対象集団を用いて，有害事象および治験薬投与期間を要約した。実薬比較期間については，安全性解析対象集団は，実薬比較期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成され，投与群別（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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群）に示した。安全性評価延長期間については，安全性評価延長期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成され，投与群別［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，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，オキシブチニン徐放錠→フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，オキシブチニン徐放錠→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群（最初が実薬比較期間の投与群，2 番目が安全性評価延長期間の投与群を示す）］に示した。さらに，実薬比較期間でフェソテロジン投与に割り付けられた被験者のうち，実薬比較期間および安全性評価延長期間の両方で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者で構成される治験期間全体の安全性解析対象集団を用いて安全性データを集計した。治験期間全体のデータについては投与群別［フェソテロジン 4 mg 徐放錠群（24 週間）およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群（24 週間）］に示した。その他の安全性の表に関しては，安全性解析対象集団は本治験期間中のいずれかの時点で（期間を問わない）治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成され，投与群別（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，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，オキシブチニン徐放錠群，オキシブチニン徐放錠→フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，オキシブチニン徐放錠→フェソテロジン 8 mg 徐放錠群）に示した。

コホート 2 については，3 つの安全性解析対象集団を用いて，有害事象および治験薬投与期間を要約した。有効性評価期間については，有効性評価期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象集団とし，投与群別（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）に示した。安全性評価延長期間については，安全性評価延長期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象集団とし，投与群別［フェソテロジン 2 mg BIC→フェソテロジン 2 mg BIC，フェソテロジン 4 mg BIC→フェソテロジン 4 mg BIC（最初が有効性評価期間の投与群，2 番目が安全性評価延長期間の投与群を示す）］に示した。さらに，本治験期間中のいずれかの時点で（期間を問わない）治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者について安全性データを集計した。

有害事象については，事象の内容および重篤性，発現日，消失日または継続日，重症度，治験薬との関連性，治験薬に対する処置，および転帰について情報を収集した。

コホート 1 の実薬比較期間またはコホート 2 の有効性評価期間において，3-Tier アプローチを用いた有害事象を要約した（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 16.1.9）。なお，Tier 3 の事象は Tier 1 および Tier 2（1.1.3 項）以外の事象としたが，これについては要約しなかった。

1.1.3.1.1. 部分集団解析

1047 試験に参加した日本人被験者を対象にした解析を実施した。本治験に組み入れ（割り付け）られ，1 回以上治験薬を投与された日本人被験者は，コホート 1 に 26 例およびコホート 2 に 10 例であった。本 2.7.4 項には全集団の結果を示し，日本人集団の結果については M2.7.6 に詳細を示す。また，体重 35 kg で区切る用量設定を裏付けるため，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，これらについて事後解析により有害事象の記述的要約を作成した。

1.1.3.2. 1109 試験

安全性は，重篤な有害事象，抗ムスカリン作用（口内乾燥，眼乾燥，便秘など），中枢神経作用による事象［行動変化（攻撃性など），認知機能の低下，頭痛，痙攣発作，傾眠］，視覚に関連する事象（調節障害，霧視，弱視など）のなど有害事象，視力検査および視覚調節検査，認知機能（CBCL および GPT），バイタルサイン，尿路感染（尿検査，尿顕微鏡検査，尿培養および感受性検査により評価）ならびに臨床検査により評価した。

有害事象の解析では，本治験および 1047 試験の併合データを使用し，1047 試験のすべての投与群，各コホートおよび各投与群に基づいて要約した。また，フェソテロジン投与開始から有害事象発現までの期間別（投与 0～12 週目，投与 13～24 週目，投与 25～36 週目および投与 37 週目以降）の要約も行った。

本治験期間中に認められた臨床検査値異常について，発現割合の表を Pfizer Data Standard に従って作成し，ベースラインからの変化量の記述統計量を来院別に要約した。

血圧および脈拍数の測定値およびベースラインからの変化量について，各投与群の記述統計量を来院別に要約した。PVR，視力検査および調節検査，CBCL，GPT の結果およびこれらのベースラインからの変化量について，各項目の記述統計量を来院別に要約した。

1.1.3.3. 1066 試験

安全性は，治験期間中に発現した有害事象の発現率，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，各来院時のバイタルサイン測定値，既往歴，詳細な身体的所見，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 は随意排尿直後に仰臥位で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。

1.1.3.4. 1047 試験と 1066 試験の併合解析

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）のデータを併合した（1.1.2.4 項）。

1.1.3.5. 1099 試験

安全性評価項目およびその解析方法については M5.3.1.2 CSR 1099 を参照のこと。

1.2. 全般的な曝露状況

1047 試験，1109 試験および 1066 試験において，162 例の小児被験者がフェソテロジン（4 mg もしくは 8 mg 徐放錠 1 日 1 回，または 2 mg もしくは 4 mg BIC 1 日 1 回）の投与を 1 回以上受けた（1047 試験でオキシブチニンの投与を受けた 40 例を含む。このうち 36 例は，安全性評価延長期間にフェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠 1 日 1 回の投与を受けた）（Figure 1, Figure 2）。小児被験者を対象とした試験の概要を Table 1 に示した。

1047 試験と 1066 試験の NDO 患者の併合集団では 95 例がフェソテロジン 4 mg または 8 mg 徐放錠の投与を受けた（1047 試験のコホート 1 の実薬比較期間の 84 例および 1066 試験の NDO 患者 11 例）。

さらに 1099 試験では 24 例の健康成人被験者がフェソテロジンの曝露を受けた（Table 2）。

1.2.1. 被験者の内訳

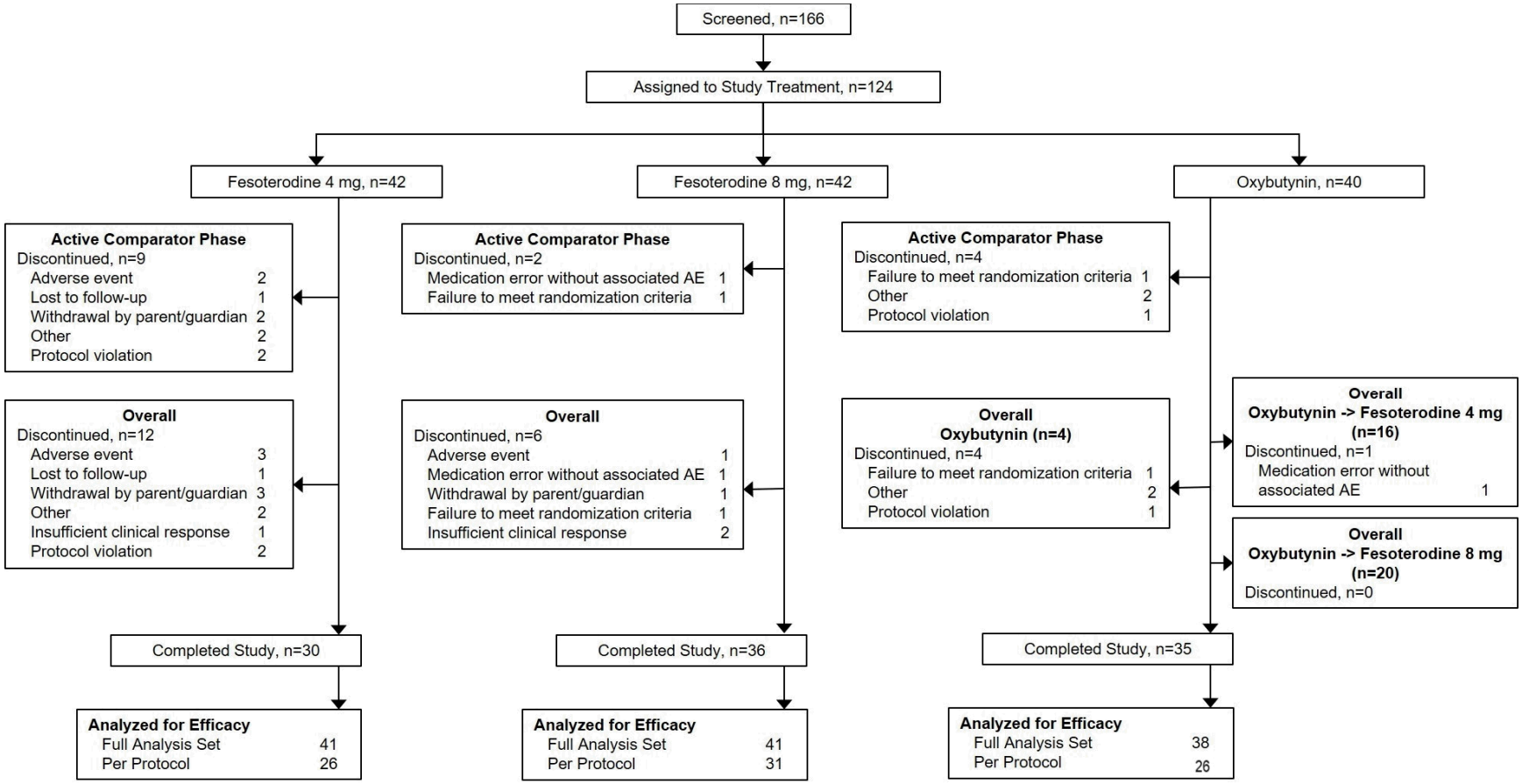
1.2.1.1. 1047 試験

1.2.1.1.1. コホート 1

コホート 1 で治験薬の投与を受けた 124 例の被験者のうち，42 例がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，42 例がフェソテロジン 8 mg 徐放錠群，40 例がオキシブチニン徐放錠群であった。治験薬投与を中止した被験者のほとんどが実薬比較期間中の中止であった。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では，実薬比較期間中に中止した被験者（2 例）が他の投与群（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群 9 例，オキシブチニン徐放錠群 4 例）よりも少なかった。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 42 例中 30 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 42 例中 36 例，オキシブチニン徐放錠群の 40 例中 35 例が治験を完了した。治験期間全体では，有害事象により治験を中止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 1 例であり，オキシブチニン徐放錠群では認められなかった（Figure 1）。

治験期間全体では，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では，他の投与群に比べて治験を中止した被験者数が多く（12 例），主な中止の理由は有害事象および保護者等による中止（各 3 例）であった。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では，6 例が治験を中止し，主な中止の理由は，臨床効果不十分（2 例）であった。オキシブチニン群で実薬比較期間中に治験を中止した 6 例のうち，2 例はオキシブチニン徐放錠群の被験者について治験実施計画書に規定されたとおり，安全性評価延長期間に移行した。このため，これらの 2 例は実薬比較期間中の治験中止とはならなかった。安全性評価延長期間では，これら 2 例はフェソテロジンの投与を受けて治験を完了し，残りの 4 例が実薬比較期間中に治験を中止したこととなった。

Figure 1. Cohort 1 Subject Disposition in Study 1047

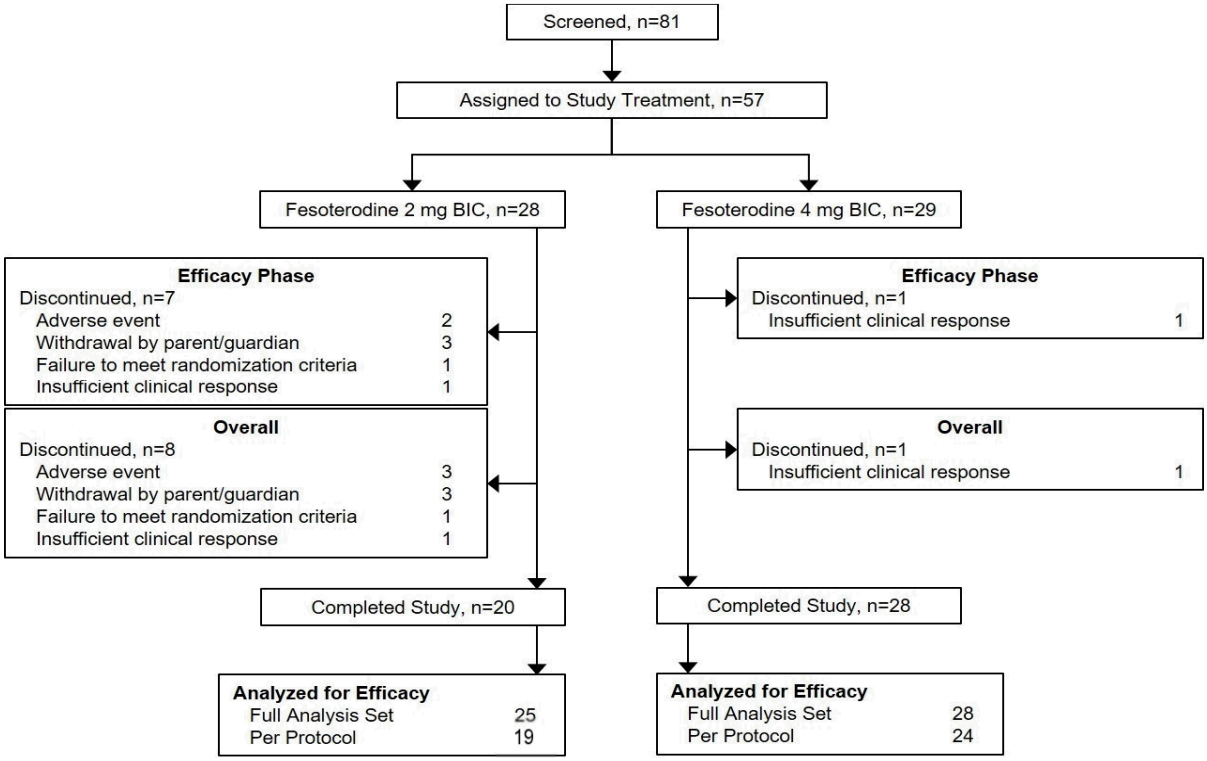


Source: M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.1.1a, Table 14.1.1.2.1a, Table 14.1.1.2.2a, Clinical Study Report Errata

1.2.1.1.2. コホート 2

コホート 2 で治験薬の投与を受けた 57 例のうち，28 例がフェソテロジン 2 mg BIC 群，29 例がフェソテロジン 4 mg BIC 群であった。フェソテロジン 2 mg BIC 群の 28 例中 20 例，フェソテロジン 4 mg BIC 群の 29 例中 28 例が本治験を完了した。治験薬の投与を中止した被験者は，1 例を除き，有効性評価期間中に中止した（フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例は安全性評価延長期間中に中止した）。治験期間全体では，フェソテロジン 2 mg BIC 群の中止例 8 例のうち，3 例は有害事象による中止，3 例は保護者等による同意撤回であった。残りの 2 例のうち，1 例は無作為化の基準に合致せず，1 例は臨床効果不十分のため試験を中止した。フェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例は臨床効果不十分のための中止であり，有害事象による中止は認められなかった（Figure 2）。

Figure 2. Cohort 2 Subject Disposition for Study 1047



Source: M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.1.1b, Table 14.1.1.2.1b, Table 14.1.1.2.2b, Clinical Study Report Errata

1.2.1.2. 1109 試験

先行試験である 1047 試験のコホート別では，コホート 1 で 2 例（いずれも 1047 試験でフェソテロジン 8 mg 徐放錠群であり，本治験で同じ投与量を継続した），コホート 2 では 10 例（7 例が 1047 試験でフェソテロジン 2 mg BIC 群，3 例がフェソテロジン 4 mg BIC 群であり，いずれも本治験で同じ投与量を継続した）が治験薬の投与を受けた。コホート 1 の被験者はいずれも本治験を完了した（Table 4）。コホート 2 については，10 例中 9 例が治験を完了し，1 例（フェソテロジン 2 mg BIC 群）が保護者等による同意撤回により治験を中止した（Table 5）。

Table 4. Subject Evaluation Groups by Treatment Groups at Baseline in A0221109

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 4 mg Tab (A0221109) (N=0)	Fesoterodine 8 mg Tab (A0221109) (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (A0221109) (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (A0221109) (N=3)	Total (N=12)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Screened: 12							
Assigned to Treatment	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Treated	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Completed	2 (100.0)	9 (90.0)	0	2 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	11 (91.7)
Discontinued	0	1 (10.0)	0	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Analysis for Efficacy:							
Full Analysis Set	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Analysis for Safety:							
Safety Analysis Set	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADSL Output
File: ./npd_6/A0221109/adsl_s002_1 Date of Generation: 22APR2020 (10:47)
Table 14.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 5. Discontinuations from Study by Randomized Treatment Groups (Active Treatment Period + Follow-up Period) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Cohort 1 (N=2) n (%)	Cohort 2 (N=10) n (%)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2) n (%)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7) n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3) n (%)	Total (N=12) n (%)
Discontinued	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Withdrawal By Parent/Guardian	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)

Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADDS Output
File: ./npd_6/A0221109_Merged/adds_s001_02 Date of Generation: 17APR2020 (15:38)
Table 14.1.1.2.2 is for Pfizer internal use.

1.2.1.3. 1066 試験

治験薬の投与を受けた 21 例のうち，20 例が本治験を完了した。1 例は同意撤回により治験を中止した（Table 6）。解析対象集団を Table 7 に示した。

Table 6. Subject Disposition for Study 1066

	Fesoterodine N = 21	
	4 mg QD n	8 mg QD n
Treated	21	20
Completed	20	20
Discontinued	1	0

Source: M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.1.1

Table 7. Subjects Included in PK, Efficacy, and Safety Analyses for Study 1066

	Fesoterodine N = 21	
	4 mg QD n	8 mg QD n
Analyzed for PK		
PK Concentration	19	18
Analyzed for Efficacy		
Full Analysis Set	21	20
Per Protocol Set	17	17
Analyzed for Safety		
Adverse events	21	20
Laboratory data	21	20

Source: M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.1.1

1.2.1.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

1047 試験の実薬比較期間にフェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与された被験者，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，追跡調査不能が 1 例，同意撤回が 1 例（1066 試験のこの被験者はフェソテロジン 8 mg 錠の投与を継続しなかった）］。フェソテロジン 8 mg 徐放錠の投与を受けた 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］。

1.2.1.5. 1099 試験

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 製剤は事前に規定した徐放錠に対する 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，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（Table 8）。

Table 8. Subject Disposition in Study 1099

	Fesoterodine 4 mg N = 24					
	ER tablet (fasting) n (%)	SR3 capsule (fasting) n (%)	SR4 capsule (fasting) n (%)	ER tablet (fed) n (%)	SR4 capsule (fed) n (%)	SR4 capsule (sprinkled fasting) n (%)
Treated	24	12	12	10	10	10
Completed	23 (95.8)	12 (100)	11 (91.7)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Discontinued	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0
Relation to study drug not defined	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0
No longer willing to participate in study	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (8.3)	0	0	0
Analyzed for PK						
Parameter	24 (100)	12 (100)	12 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Concentration	24 (100)	12 (100)	12 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Analyzed for Safety						
AEs	24 (100)	12 (100)	12 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Laboratory data	12 (50)	6 (50)	6 (50)	0	1 (10)	10 (100)

Source: M5.3.1.2 CSR 1099 Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2, Summary of changes

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 1047 試験

1.3.1.1. コホート 1

人口統計学的特性

コホート 1 の被験者のほとんどが白人またはアジア人であり，男性の割合が半数をわずかに上回った。ベースライン時の人口統計学的特性は全投与群を通じて，おおむね同様であった。全投与群を通じた年齢の平均値は 10.97 歳（範囲：6.0~17.0 歳）であったが，いずれの投与群においても男性の方が女性よりわずかに年齢が高かった。全投与群を通じた体重の平均値は，42.82 kg（範囲：25.1～96.0 kg）であった（Table 9.）。

Table 9. 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 9. 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.

コホート 1 の被験者について，緊張性膀胱の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 徐放錠群でいずれも 8 年，オキシブチニン徐放錠群で 7 年であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.2.2a）。既往歴，前治療薬または併用薬について，投与群間で意味のある違いは認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Sections 10.4.1, 10.5.3）。

1.3.1.2. コホート 2

人口統計学的特性

治験実施計画書でコホート 2 の被験者は，若年齢集団に相当する体重 25 kg 以下と規定されていることから，コホート 2 のベースライン時の年齢および体重は，コホート 1 とは異なった。コホート 2 の半数は女性であり，アジア人の割合が最も高かった。両投与群を通じて，年齢の平均値は 7.7 歳（範囲：6.0～15.0 歳）であり，体重の平均値は 21.2 kg（範囲：11.7～25.0 kg）であった（Table 10）。

Table 10. 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)

Table 10. 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)
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)
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.

コホート 2 の被験者について，緊張性膀胱の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）。コホート 2 の 1 例は，尿流動態検査で NDO と確認されなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.1.2.2b）。本被験者は選択基準の 1 つを満たさなかったため，治験実施計画書からの逸脱として記録した（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 16.2.2b）。既往歴，前治療薬または併用薬について，投与群間で意味のある違いは認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Sections 10.4.2, 10.5.4）。

1.3.2. 1109 試験

コホート 1 の被験者の年齢の平均値は 13.5 歳（範囲：13～14 歳），コホート 2 の年齢の平均値は 7.7 歳（範囲：6～11 歳）であった。コホート 1 の体重の平均値は 51.70 kg（範囲：35.2～68.2 kg），コホート 2 の体重の平均値は 19.52 kg（範囲：11.7 kg～23.5 kg）であった。被験者の大部分（9/12 例）は男性であった。いずれもアジア人であった（Table 11）。

Table 11. Demographic Characteristics at Baseline in A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Age (Years):						
>= 6 - 9	0	9 (90.0)	0	6 (85.7)	3 (100.0)	9 (75.0)
>= 10 - 12	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
>= 13 - 17	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0	0	2 (16.7)
Unspecified	0	0	0	0	0	0
Median	13.5	7.0	13.5	7.0	7.0	7.5
Mean	13.5	7.7	13.5	7.9	7.3	8.7
Std Dev	0.71	1.42	0.71	1.68	0.58	2.61
Range(min,max)	(13, 14)	(6, 11)	(13, 14)	(6, 11)	(7, 8)	(6, 14)
Gender						
Male	0	9 (90.0)	0	7 (100.0)	2 (66.7)	9 (75.0)
Female	2 (100.0)	1 (10.0)	2 (100.0)	0	1 (33.3)	3 (25.0)
Race						
Asian	2 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Weight (kg):						
Median	51.70	20.65	51.70	18.60	21.00	21.00
Mean	51.70	19.52	51.70	18.99	20.77	24.88

Table 11. Demographic Characteristics at Baseline in A0221047 by Randomized Treatment Groups - Safety Analysis Set

	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Std Dev	23.335	3.592	23.335	4.265	0.404	14.729
Range(min,max)	(35.2, 68.2)	(11.7, 23.5)	(35.2, 68.2)	(11.7, 23.5)	(20.3, 21.0)	(11.7, 68.2)

Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (10:09) Source Data: ADSL Output
File: ./npd_6/A0221109_Merged/adsl_s001 Date of Generation: 22APR2020 (11:00)
Table 14.1.2.1 is for Pfizer internal use.

前治療薬，併用薬，既往歴および合併症は，投与群間で概して均衡がとれており，先行試験と同様であった（M5.3.5.3 ISS Section 3.3.3）。

1.3.3. 1066 試験

本治験で治験薬の投与を受けた被験者のうち，11 例が NDO であり，10 例が特発性 OAB であった。本治験全体の年齢の平均値は 13.1 歳（範囲：9～17 歳）であり，体重の平均値は 51.9 kg（範囲：31.8～83.9 kg）であった（Table 12）。

Table 12. Demographic and Baseline Characteristics in Study 1066

	Fesoterodine		
	Male N = 12 n	**Female N = 9 n**	**Total N = 21 n**
Age (years)			
9 - 12	6	4	10
>12- 17	6	5	11
Mean (SD)	13.2 (2.6)	13.1 (3.0)	13.1 (2.7)
Range	9 - 17	9 - 17	9 - 17
Race			
White	10	8	18
Black	2	1	3
Weight (kg)			
Mean (SD)	54.0 (18.5)	49.2 (14.5)	51.9 (16.7)
Range	31.8 – 83.9	33.6 – 77.1	31.8 – 83.9
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	22.8 (5.8)	23.7 (4.4)	23.2 (5.1)
Range	15.3 – 33.8	18.4 – 31.3	15.3 – 33.8
Height (cm)			
Mean (SD)	153.1 (18.8)	143.1 (12.7)	148.8 (16.9)
Range	118.0- 188.0	128.0 – 165.0	118.0 – 188.0
Primary Diagnoses			
Idiopathic OAB	--	--	10
Duration since onset (years)			
Mean	--	--	9.5
Range	--	--	4.3- 17.5
Neurogenic bladder	--	--	11
Duration since onset (years)			
Mean	--	--	9.0
Range	--	--	0.6 – 17.4

Source: M5.3.3.2 CSR 1066 Tables 6 and 7

1.3.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

1047 試験のコホート 1 のデータを 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（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，本 2.7.4 項には含めなかった。

1.3.5. 1099 試験

被験者の人口統計学的特性を Table 13 に示した。本治験の 24 例被験者について，ほとんどが白人男性であった。

Table 13. Demographic Characteristics of Subjects in Study 1099

	All Treatments		
	Male	**Female**	**Total**
Number of subjects	18	6	24
Hormonal status			
Premenopausal	-	6	-
Age (years)			
<18	0	0	0
18-44	15	5	20
45-65	3	1	4
≥65	0	0	0
Mean	35.8	30.5	34.5
SD	10.8	10.0	10.6
Range (min-max)	19-54	21-47	19-54
Race			
White	17	6	23
Black	1	0	1
Weight (kg)			
Mean	75.4	67.2	73.4
SD	11.3	9.9	11.3
Range (min-max)	58.3-98.2	57.7-84.7	57.7-98.2
BMI			
Mean	24.1	25.1	24.3
SD	3.3	2.8	3.2
Range (min-max)	19.7-30.3	21.4-30.0	19.7-30.3
Height (cm)			
Mean	177.1	163.5	173.7
SD	4.8	7.1	8.0
Range (min-max)	171-186	153-172	153-186

Source: M5.3.1.2 CSR 1099 Table 8

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 有害事象の要約

2.1.1.1. 1047 試験

コホート 1

実薬比較期間

実薬比較期間にコホート 1 で認められた有害事象の要約を Table 14 に示した。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，いずれも治験薬との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［尿失禁，疲労，骨端離開（重篤な有害事象）］により治験を中止した。

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 および Table 14.3.1.3.1.1a）。

安全性評価延長期間

安全性評価延長期間にコホート 1 で発現した有害事象の要約を Table 15 に示した。有害事象の発現割合は，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 徐放錠群）が有害事象（急性腎盂腎炎）により試験を中止した。

安全性評価延長期間にフェソテロジン 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 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 および CSR 1047 Table 14.3.1.3.1.2a）。

治験期間全体

コホート 1 でフェソテロジン投与を受けた被験者の有害事象を Table 16 に要約した。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（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.2.1.3 および CSR 1047 Table 14.3.1.3.1.3a）。

Table 14. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1

Number (%) of Subjects	Feso 4mg n (%)	Feso 8mg n (%)	Oxybutynin n (%)
Subjects evaluable for adverse events	42	42	40
Number of adverse events	80	46	83
Subjects with adverse events	26 (61.9)	20 (47.6)	30 (75.0)
Subjects with serious adverse events	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.5)
Subjects with severe adverse events	4 (9.5)	1 (2.4)	3 (7.5)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	3 (7.1)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	1 (2.5)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	2 (4.8)	0	2 (5.0)

Includes data up to 7 days after last dose of study drug for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output File: ./CDISC/A0221047/adae_s020_1 Date of Generation: 07APR2020 (15:00)
Table 14.3.1.2.1.1a is for Pfizer internal use.

Table 15. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Safety Extension Phase) - Cohort 1

Number (%) of Subjects	Feso 4mg>Feso 4mg n (%)	Feso 8mg>Feso 8mg n (%)	Oxybutynin>Feso 4mg n (%)	Oxybutynin>Feso 8mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	30	37	16	20
Number of adverse events	22	26	15	16
Subjects with adverse events	14 (46.7)	13 (35.1)	9 (56.3)	11 (55.0)
Subjects with serious adverse events	0	2 (5.4)	0	0
Subjects with severe adverse events	0	1 (2.7)	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	1 (2.7)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0

Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output File: ./CDISC/A0221047/adae_s020_2 Date of Generation: 07APR2020 (15:02)
Table 14.3.1.2.1.2a is for Pfizer internal use.

Table 16. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1

Number (%) of Subjects	Feso 4mg n (%)	Feso 8mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	30	37
Number of adverse events	78	62
Subjects with adverse events	23 (76.7)	23 (62.2)
Subjects with serious adverse events	1 (3.3)	4 (10.8)
Subjects with severe adverse events	2 (6.7)	2 (5.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	1 (2.7)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (3.3)	0

Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output File: ./CDISC/A0221047/adae_s020_3 Date of Generation: 07APR2020 (15:03)
Table 14.3.1.2.1.3a is for Pfizer internal use.

コホート 2

有効性評価期間

有効性評価期間中にコホート 2 で認められた有害事象の要約を Table 17 に示した。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。重篤な有害事象の発現割合は投与群間で類似しており，重度の有害事象の発現は少なかった。フェソテロジン 2 mg BIC 群では 3 例が有害事象（緊張性膀胱，頻脈，呼吸困難）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。（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1.3b）。

安全性評価延長期間

安全性評価延長期間にコホート 2 で認められた有害事象の要約を Table 18 に示した。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。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（フェソテロジン 2 mg BIC 群）（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.2.2.2）。

治験期間全体

コホート 2 について治験期間全体で認められた有害事象を Table 19 に示した。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。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%）が有害事象により試験を中止した。各群 1 例ずつが，有害事象により治験薬投与を一時中止した。

Table 17. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - Cohort 2

Number (%) of Subjects	Fesoterodine 2mg BIC n (%)	Fesoterodine 4mg BIC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	28	29
Number of adverse events	40	39
Subjects with adverse events	19 (67.9)	18 (62.1)
Subjects with serious adverse events	2 (7.1)	2 (6.9)
Subjects with severe adverse events	0	1 (3.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	3 (10.7)	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (3.6)	1 (3.4)

Includes data up to 7 days after last dose of study drug for subjects who discontinued in the efficacy phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Efficacy Phase.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s020_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:45)
Table 14.3.1.2.1.1b is for Pfizer internal use.

Table 18. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Safety Extension Phase) - Cohort 2

Number (%) of Subjects	Feso 2mg BIC>Feso 2mg BIC n (%)	Feso 4mg BIC>Feso 4mg BIC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	20	28
Number of adverse events	23	23
Subjects with adverse events	11 (55.0)	16 (57.1)
Subjects with serious adverse events	0	2 (7.1)
Subjects with severe adverse events	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0

Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s020_2_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:46)
Table 14.3.1.2.1.2b is for Pfizer internal use.

Table 19. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2

Number (%) of Subjects	Fesoterodine 2mg BIC n (%)	Fesoterodine 4mg BIC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	28	29
Number of adverse events	58	58
Subjects with adverse events	21 (75.0)	23 (79.3)
Subjects with serious adverse events	2 (7.1)	3 (10.3)
Subjects with severe adverse events	0	1 (3.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	3 (10.7)	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (3.6)	1 (3.4)

Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s020_3_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:47)
Table 14.3.1.2.1.3b is for Pfizer internal use.

2.1.1.2. 1109 試験

1109 試験で発現した有害事象の要約を Table 20 に示した。死亡，重度の有害事象，および有害事象による治験中止は認められなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Section 12.3.1.1）。治験薬と関連ありと判断された有害事象が 3 件認められたが，いずれも重症度は軽度であった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.1.3.6.1）。フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例に重篤な有害事象である尿路感染が認められたが，この事象は 1047 試験中に発現し，治験薬と関連なしと判断された（2.1.4.2 項，M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.2.2）。フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例が有害事象（尿路感染，上咽頭炎および発熱）により治験を一時中止した（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.1.1.3）。

Table 20. Treatment-Emergent Adverse Events by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data)

Number (%) of Subjects	Cohort 1 n (%)	Cohort 2 n (%)	Fesoterodine 8 mg Tab n (%)	Fesoterodine 2 mg BIC n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	2	10	2	7	3	12
Number of adverse events	10	43	10	29	14	53
Subjects with adverse events	2 (100.0)	9 (90.0)	2 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	11 (91.7)
Subjects with serious adverse events	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Subjects with severe adverse events	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)

Table 20. Treatment-Emergent Adverse Events by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data)

	Cohort 1	Cohort 2	Fesoterodine 8 mg Tab	Fesoterodine 2 mg BIC	Fesoterodine 4 mg BIC	Total
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221109_Merged/adae_s010 Date of Generation: 24APR2020 (07:26)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

2.1.1.3. 1066 試験

1066 試験で発現した有害事象の要約を Table 21 に示した。本治験において，死亡，重度の有害事象，有害事象による治験中止は認められなかった（M5.3.3.2 CSR 1066 Section 9.3.1）。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認められ，治験薬の投与を一時中止した（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.6.1.2 および 13.6.5）。因果関係を問わない有害事象がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 8 例，8 mg 徐放錠群の 13 例に認められた。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 徐放錠群で眼乾燥（軽度），口内乾燥（軽度）および悪心（軽度）が各 1 例に，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で霧視（中等度），便秘（中等度）および悪心（軽度）が各 1 例，残尿量増加（軽度）が 2 例に認められた（2.1.2.3 項，M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.6.3.2）。

Table 21. Summary of Adverse Events in Study 1066 (All Causalities)

	Fesoterodine	
	4 mg QD	**8 mg QD**
Subjects evaluable for AEs	21	20
Number of AEs	22	23
Subjects with AEs	8	13
Subjects with SAEs	0	1
Subjects with severe AEs	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0
Subjects with dose reduction or temporary discontinuation due to AEs	0	1

Source: M5.3.3.2 CSR 1066 Table 11
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA (v13.1) coding dictionary applied.

2.1.1.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

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）。

2.1.1.5. 1099 試験

1099 試験で発現した有害事象の要約を Table 22 に示した。本治験において，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止，投与の一時中断は認められなかった。

Table 22. Summary of AEs in Study 1099—All Causalities (Treatment-Related)

	Fesoterodine 4 mg N = 24					
	ER tablet (fasting)	SR3 capsule (fasting)	SR4 capsule (fasting)	ER tablet (fed)	SR4 capsule (fed)	SR4 capsule (sprinkled fasting)
Subjects evaluable for AEs	24	12	12	10	10	10
Number of AEs	10 (9)	4 (4)	10 (7)	6 (6)	4 (4)	4 (4)
Subjects with AEs	9 (8)	4 (4)	7 (6)	5 (5)	3 (3)	4 (4)
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuations due to AEs	0	0	0	0	0	0

Source: M5.3.1.2 CSR 1099 Table 14.3.1.2.1 and 14.3.1.3.1
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs subjects were counted only once per treatment in each row.
SAEs according to the Investigator's assessment.
MedDRA (Version 17.1) coding dictionary applied.

2.1.2. 比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1. 1047 試験

2.1.2.1.1. コホート 1

実薬比較期間

有害事象の発現割合は，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，オキシブチニン徐放錠群（75.0%）と比較して低かった。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（Table 23）。いずれの投与群でも，有害事象の多くは軽度または中等度であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.1a）。

実薬比較期間中，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群またはフェソテロジン 8 mg 徐放錠群のいずれかで 5%以上に認められた有害事象は，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），頭痛，およびウイルス性上気道感染であった。これらのうち，下痢，口内乾燥，便秘，腹痛および頭痛では治験薬と関連ありと判断される事象があった（Table 24）。

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，相対的に高かったが［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）］，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。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で治験薬と関連ありと判断された 3 件の有害事象（無症候性細菌尿，真菌性皮膚感染症，爪囲

炎）を除き，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（Table 24）。

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（2.1.4.1.1 項，M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.3.1.1）。重度の頭痛（1 件）を除き，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（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.2.1a）。

動悸，霧視，尿閉，および発疹，血管浮腫，蕁麻疹などのフェソテロジンに対する免疫学的反応は認められなかった。調節障害（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群），認知障害（フェソテロジン 8 mg 徐放錠群），および失神（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群）が各 1 例に認められた（M2.7.6 Table 5-4）。これらは，成人 OAB 患者集団において既知のフェソテロジンの有害反応と同様であった。

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 (Active Comparator Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=42)	Feso 8mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	26 (61.9)	20 (47.6)	30 (75.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	14 (33.3)	11 (26.2)	18 (45.0)
Abdominal pain	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (5.0)
Abdominal pain upper	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (5.0)
Constipation	3 (7.1)	3 (7.1)	5 (12.5)
Diarrhoea	5 (11.9)	3 (7.1)	1 (2.5)
Dry mouth	3 (7.1)	4 (9.5)	11 (27.5)
Nausea	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (5.0)
Vomiting	0	0	2 (5.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4 (9.5)	2 (4.8)	3 (7.5)
Pyrexia	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	18 (42.9)	8 (19.0)	14 (35.0)
Influenza	4 (9.5)	1 (2.4)	1 (2.5)

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 (Active Comparator Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=42)	Feso 8mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Nasopharyngitis	5 (11.9)	1 (2.4)	2 (5.0)
Pyelonephritis	0	0	2 (5.0)
Urinary tract infection	4 (9.5)	1 (2.4)	4 (10.0)
Viral upper respiratory tract infection	4 (9.5)	0	0
INVESTIGATIONS	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.5)
Weight increased	2 (4.8)	0	1 (2.5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3 (7.1)	3 (7.1)	5 (12.5)
Headache	2 (4.8)	3 (7.1)	5 (12.5)
RENAL AND URINARY DISORDERS	3 (7.1)	2 (4.8)	7 (17.5)
Incontinence	0	2 (4.8)	0
Urinary incontinence	1 (2.4)	0	4 (10.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (4.8)	5 (11.9)	4 (10.0)
Cough	0	2 (4.8)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	4 (9.5)	1 (2.4)	5 (12.5)
Decubitus ulcer	2 (4.8)	1 (2.4)	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 for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last
dose of study drug in the Active Comparator Phase.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s030_1i Date of Generation: 07APR2020 (15:06)
Table 14.3.1.2.2.1i.a is for Pfizer internal use.

コホート 1 の実薬比較期間中，治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は，胃腸障害の器官別大分類の有害事象であり，特に口内乾燥および便秘が多く認められた（Table 24）。これらの事象は，フェソテロジン投与を受けた成人 OAB 患者で認められた予測される抗ムスカリン作用と類似していた。これらの事象の発現割合は，オキシブチニン徐放錠群と比較してフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群では数値的に低かった。

Table 24. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=42)	Feso 8mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	12 (28.6)	10 (23.8)	15 (37.5)
EYE DISORDERS	1 (2.4)	0	2 (5.0)
Accommodation disorder	1 (2.4)	0	0
Eye pruritus	0	0	1 (2.5)
Myopia	0	0	1 (2.5)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	7 (16.7)	7 (16.7)	13 (32.5)
Abdominal discomfort	0	0	1 (2.5)
Abdominal pain	0	1 (2.4)	1 (2.5)
Constipation	2 (4.8)	3 (7.1)	5 (12.5)
Diarrhoea	2 (4.8)	0	0
Dry mouth	3 (7.1)	4 (9.5)	11 (27.5)
Lip erythema	0	0	1 (2.5)
Nausea	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
Stomatitis	1 (2.4)	0	0
Vomiting	0	0	1 (2.5)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (4.8)	0	1 (2.5)
Fatigue	1 (2.4)	0	1 (2.5)
Thirst	1 (2.4)	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (7.1)	0	0

Table 24. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=42)	Feso 8mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Asymptomatic bacteriuria	1 (2.4)	0	0
Fungal skin infection	1 (2.4)	0	0
Paronychia	1 (2.4)	0	0
INVESTIGATIONS	3 (7.1)	1 (2.4)	0
Heart rate increased	0	1 (2.4)	0
Urine output increased	1 (2.4)	0	0
Weight increased	2 (4.8)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	2 (5.0)
Decreased appetite	0	0	1 (2.5)
Polydipsia	0	0	1 (2.5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
Cognitive disorder	0	1 (2.4)	0
Dizziness	0	0	1 (2.5)
Headache	1 (2.4)	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (2.4)	1 (2.4)	0
Encopresis	0	1 (2.4)	0
Restlessness	1 (2.4)	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	2 (4.8)	1 (2.4)	0
Incontinence	0	1 (2.4)	0
Pollakiuria	1 (2.4)	0	0
Urinary incontinence	1 (2.4)	0	0
Urine flow decreased	1 (2.4)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (2.4)	0	1 (2.5)
Dry throat	1 (2.4)	0	0
Respiratory disorder	0	0	1 (2.5)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	2 (5.0)
Pruritus	0	0	1 (2.5)

Table 24. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=42)	Feso 8mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Urticaria	0	0	1 (2.5)

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 for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last
dose of study drug in the Active Comparator Phase.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s032_1 Date of Generation: 07APR2020 (15:27)
Table 14.3.1.3.2.1a is for Pfizer internal use.

安全性評価延長期間

コホート 1 の安全性評価延長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，発熱，上咽頭炎および尿路感染であった（Table 25）。有害事象の多くは，重症度が軽度または中等度であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.2a）。

コホート 1 の安全性評価延長期間中に有害事象の発現割合が最も高かったのは，感染症および寄生虫症の器官別大分類であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.2.2a）。感染症および寄生虫症の有害事象は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 14.3.1.3.6.2.2a）。

Table 25. 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 (Safety Extension Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg>Feso 4mg (N=30)	Feso 8mg>Feso 8mg (N=37)	Oxybutynin>Feso 4mg (N=16)	Oxybutynin>Feso 8mg (N=20)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	14 (46.7)	13 (35.1)	9 (56.3)	11 (55.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (6.7)	2 (5.4)	3 (18.8)	1 (5.0)
Pyrexia	1 (3.3)	1 (2.7)	2 (12.5)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4 (13.3)	8 (21.6)	4 (25.0)	6 (30.0)
Gastroenteritis	0	2 (5.4)	0	0
Nasopharyngitis	1 (3.3)	2 (5.4)	1 (6.3)	2 (10.0)
Urinary tract infection	0	1 (2.7)	2 (12.5)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (6.7)	3 (8.1)	1 (6.3)	1 (5.0)
Headache	1 (3.3)	3 (8.1)	1 (6.3)	1 (5.0)

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_2i Date of Generation: 07APR2020 (15:09)
Table 14.3.1.2.2.2i.a is for Pfizer internal use.

コホート 1 の安全性評価延長期間中，治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は低く，認められた有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった（Table 26）。治験薬と関連ありと判断された有害事象の多くは，重症度が軽度または中等度であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.1.2a）。

Table 26. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Safety Extension Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg>Feso 4mg (N=30)	Feso 8mg>Feso 8mg (N=37)	Oxybutynin>Feso 4mg (N=16)	Oxybutynin>Feso 8mg (N=20)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	4 (13.3)	1 (2.7)	5 (31.3)	2 (10.0)
EYE DISORDERS	1 (3.3)	1 (2.7)	0	0
Myopia	1 (3.3)	0	0	0
Visual impairment	0	1 (2.7)	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	0	2 (12.5)	0
Constipation	0	0	1 (6.3)	0
Dry mouth	0	0	1 (6.3)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (3.3)	0	0	0
Fatigue	1 (3.3)	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	0	1 (6.3)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (6.3)	0
Urinary tract infection	0	0	1 (6.3)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (3.3)	0	0	0
Pain in extremity	1 (3.3)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	1 (6.3)	0
Aggression	0	0	1 (6.3)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	0	2 (12.5)	1 (5.0)

Table 26. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Safety Extension Phase) - Cohort 1

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg>Feso 4mg (N=30)	Feso 8mg>Feso 8mg (N=37)	Oxybutynin>Feso 4mg (N=16)	Oxybutynin>Feso 8mg (N=20)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Incontinence	0	0	0	1 (5.0)
Pollakiuria	0	0	1 (6.3)	0
Urinary incontinence	0	0	1 (6.3)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (3.3)	0	0	0
Menstruation irregular	1 (3.3)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	0	1 (5.0)
Epistaxis	0	0	0	1 (5.0)
VASCULAR DISORDERS	1 (3.3)	0	0	0
Flushing	1 (3.3)	0	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 lag 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_s032_2 Date of Generation: 07APR2020 (15:28)
Table 14.3.1.3.2.2a is for Pfizer internal use.

治験期間全体

コホート 1 の治験期間全体では，有害事象（因果関係を問わない）の発現割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 76.7%。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 62.2%であった。フェソテロジン

投与群のいずれかで 10%以上に認められた有害事象は，褥瘡性潰瘍，下痢，口内乾燥，頭痛，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であった（Table 27）。

Table 27. 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)
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)

Table 27. 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 (%)**
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.

2.1.2.1.2. コホート 2

有効性評価期間

コホート 2 の有効性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（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（Table 29）。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った。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は，浮動性めまいのみであり，フェソテロジン 2 mg BIC 群で 2 例（7.1%）に認められ，フェソテロジン 4 mg BIC 群では認められなかった。治験薬と関連のある有害事象の重症度は，すべて軽度または中等度であった（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.1.1b）。

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（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。フェソテロジン 2 mg BIC 群では，上室性期外収縮および頻脈が各 1 件認められ，これらは治験薬と関連ありと判断された。

Table 28. 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 (Efficacy Phase) - 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	19 (67.9)	18 (62.1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	5 (17.9)	4 (13.8)
Constipation	0	2 (6.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (3.6)	2 (6.9)
Pyrexia	1 (3.6)	2 (6.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9 (32.1)	13 (44.8)
Asymptomatic bacteriuria	4 (14.3)	2 (6.9)
Nasopharyngitis	3 (10.7)	3 (10.3)
Urinary tract infection	3 (10.7)	4 (13.8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (7.1)	2 (6.9)
Dizziness	2 (7.1)	0
Headache	0	2 (6.9)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (3.6)	3 (10.3)
Urinary incontinence	0	2 (6.9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4 (14.3)	2 (6.9)
Epistaxis	0	2 (6.9)

Table 28. 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 (Efficacy Phase) - 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 for subjects who discontinued in the efficacy phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of
study drug in the Efficacy Phase.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s030_1i_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:51)
Table 14.3.1.2.2.1i.b is for Pfizer internal use.

Table 29. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - 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	9 (32.1)	3 (10.3)
CARDIAC DISORDERS	1 (3.6)	0
Supraventricular extrasystoles	1 (3.6)	0
Tachycardia	1 (3.6)	0

Table 29. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - 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 (%)**
GASTROINTESTINAL DISORDERS	5 (17.9)	2 (6.9)
Abdominal pain	1 (3.6)	0
Constipation	0	1 (3.4)
Diarrhoea	1 (3.6)	0
Dry mouth	0	1 (3.4)
Faeces soft	1 (3.6)	0
Lip dry	1 (3.6)	0
Nausea	1 (3.6)	0
INVESTIGATIONS	1 (3.6)	0
Residual urine volume increased	1 (3.6)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (7.1)	0
Dizziness	2 (7.1)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (3.6)	0
Behaviour disorder	1 (3.6)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (3.4)
Urinary incontinence	0	1 (3.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (3.6)	0
Dyspnoea	1 (3.6)	0

Table 29. Fesoterodine Protocol A0221047 Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - 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 for subjects who discontinued in the efficacy phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up
to the last dose of study drug in the Efficacy Phase.
BIC= Beads-in-Capsule.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s032_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (11:17)
Table 14.3.1.3.2.1b is for Pfizer internal use.

安全性評価延長期間

安全性評価延長期間に発現した主な有害事象（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，発熱，尿路感染および尿臭異常であった（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（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.2b）。感染症および寄生虫症は，コホート 2 の安全性評価延長期間に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。感染症および寄生虫症の器官別大分類の有害事象のうち，治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.2.2b）。

Table 30. 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 (Safety Extension Phase) - Cohort 2

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 2mg BIC>Feso 2mg BIC (N=20)	Feso 4mg BIC>Feso 4mg BIC (N=28)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	11 (55.0)	16 (57.1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (15.0)	1 (3.6)
Pyrexia	2 (10.0)	1 (3.6)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9 (45.0)	12 (42.9)
Asymptomatic bacteriuria	3 (15.0)	0
Nasopharyngitis	2 (10.0)	1 (3.6)
Upper respiratory tract infection	1 (5.0)	2 (7.1)
Urinary tract infection	1 (5.0)	5 (17.9)
RENAL AND URINARY DISORDERS	3 (15.0)	0
Urine odour abnormal	2 (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: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s030_2i_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:56)
Table 14.3.1.2.2.2i.b is for Pfizer internal use.

フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例に治験薬と関連のある軽度の下痢が認められた。フェソテロジン 4 mg BIC 群では，治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.1.2b）。

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，無症候性細菌尿，頭痛，上咽頭炎，発熱，上気道感染，および尿路感染であった（Table 31）。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（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.6.3b）。

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。感染症および寄生虫症の器官別大分類の有害事象のうち，治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.2.3b）。

Table 31. 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)
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)

Table 31. 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 Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Fesoterodine 2mg BIC (N=28) n (%)	Fesoterodine 4mg BIC (N=29) n (%)
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)

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.

全体として，治験薬と関連のある有害事象の発現割合は低かった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は，下痢および浮動性めまいのみであった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.1.3b）。

2.1.2.2. 1109 試験

1109 試験の有害事象をコホート別および投与群別に Table 32 に示した。フェソテロジンを投与し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，無症候性細菌尿，上咽頭炎，および発熱であった。

Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	2 (100.0)	9 (90.0)	2 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	11 (91.7)
EYE DISORDERS	1 (50.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	2 (28.6)	2 (66.7)	5 (41.7)
Astigmatism	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Conjunctivitis allergic	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Myopia	0	2 (20.0)	0	0	2 (66.7)	2 (16.7)
Strabismus	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Visual acuity reduced	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (100)	2 (20.0)	2 (100)	2 (28.6)	0	4 (33.3)
Anal fissure	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
Aphthous ulcer	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Diarrhoea	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	1 (14.3)	0	2 (16.7)
Faeces soft	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (50.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (25.0)
Fatigue	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
Pyrexia	1 (50.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (25.0)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Seasonal allergy	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (100)	9 (90.0)	2 (100)	6 (85.7)	3 (100)	11 (91.7)
Abscess limb	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Asymptomatic bacteriuria	0	4 (40.0)	0	3 (42.9)	1 (33.3)	4 (33.3)
Bronchitis	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
Conjunctivitis bacterial	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
Impetigo	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)

Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Influenza	0	2 (20.0)	0	2 (28.6)	0	2 (16.7)
Nasopharyngitis	1 (50.0)	6 (60.0)	1 (50.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	7 (58.3)
Oral herpes	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
Pharyngitis	0	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (16.7)
Sinusitis	0	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (16.7)
Urinary tract infection	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
Chillblains	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
INVESTIGATIONS	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
Urodynamics measurement abnormal	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Spinal deformity	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
Headache	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
PRODUCT ISSUES	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Device malfunction	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	0	1 (33.3)	2 (16.7)
Renal failure	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
Urinary incontinence	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	3 (30.0)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (25.0)
Asthma	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Upper respiratory tract inflammation	0	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (16.7)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	4 (40.0)	0	3 (42.9)	1 (33.3)	4 (33.3)

Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Decubitus ulcer	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Dermal cyst	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
Eczema	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Seborrhoeic dermatitis	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)

Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
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 all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221109_Merged/adae_s030 Date of Generation: 17APR2020 (15:20)
Table 14.3.1.2.2 is for Pfizer internal use.

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, Table 14.3.1.3.6.1）。

2.1.2.3. 1066 試験

1066 試験で認められた有害事象を Table 33 に示した。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群のいずれかで 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。主な有害事象（因果関係を問わない）の器官別大分類は，感染症および寄生虫症（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群 4 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 6 例），胃腸障害，筋骨格系および結合組織障害（それぞれフェソテロジン 4 mg 徐放錠群 3 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 2 例）であった。

認められた有害事象のうち 8 件は，治験薬と関連ありと判断された。いずれかの投与群で複数の被験者に報告された有害事象は残尿量増加のみであった（フェソテロジン 8 mg 群で 2 例）（M2.7.6 Table 5-3）。

Table 33. Incidence of All Causality Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1066

MedDRA System Organ Class/Preferred Term No. of Subjects	Fesoterodine	
	4 mg QD N = 21	8 mg QD N = 20
Congenital, Familial, and Genetic Disorders	1	1
Hip dysplasia	1	1
Eye Disorders	1	1
Dry eye	1	0
Vision blurred	0	1
Gastrointestinal Disorders	3	2
Abdominal pain upper	1	1
Constipation	1	1
Dry mouth	1	0
Dyspepsia	1	0
Haematochezia	0	1
Nausea	1	1
Vomiting	1	1
General Disorders and Administration Site Conditions	1	1
Pyrexia	1	1
Infections and Infestations	4	6
Arthritis bacterial	1	1
Gastroenteritis	1	0
Gastroenteritis viral	0	1
Joint abscess	1	1
Urinary tract infection	2	3
Viral infection	0	1
Investigations	0	2
Residual urine volume increased	0	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	3	2
Joint effusion	1	1
Joint swelling	1	0
Musculoskeletal pain	1	1
Myositis	1	1
Nervous System Disorders	1	1
Disturbance in attention	1	0
Tremor	0	1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	2	2
Rhinitis allergic	0	1
Sinus congestion	1	0
Sneezing	1	0
Upper respiratory tract infection	0	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1	0
Skin ulcer	1	0

Source: M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13
MedDRA/J (v13.1) coding dictionary applied.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Subjects were counted only once per treatment in each row.

2.1.2.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

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，上腹部痛，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（M5.3.5.3 ISS Table 31）。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（Table 34）。

Table 34. Fesoterodine Protocol A0221047_66_Pooled Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Pooled A0221066 NDO Subjects and A0221047 Cohort 1 Active Comparator Phase)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=53)	Feso 8mg (N=52)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	13 (24.5)	12 (23.1)
EYE DISORDERS	2 (3.8)	1 (1.9)
Accommodation disorder	1 (1.9)	0
Dry eye	1 (1.9)	0
Vision blurred	0	1 (1.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	8 (15.1)	8 (15.4)
Abdominal pain	0	1 (1.9)
Constipation	2 (3.8)	4 (7.7)
Diarrhoea	2 (3.8)	0
Dry mouth	4 (7.5)	4 (7.7)
Nausea	1 (1.9)	1 (1.9)
Stomatitis	1 (1.9)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (3.8)	0
Fatigue	1 (1.9)	0
Thirst	1 (1.9)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (5.7)	0
Asymptomatic bacteriuria	1 (1.9)	0
Fungal skin infection	1 (1.9)	0
Paronychia	1 (1.9)	0

Table 34. Fesoterodine Protocol A0221047_66_Pooled Treatment-Emergent AEs by Body System and Preferred Term (Treatment-Related) - Safety Analysis Set (Pooled A0221066 NDO Subjects and A0221047 Cohort 1 Active Comparator Phase)

Number of Subjects Evaluable for AEs	Feso 4mg (N=53)	Feso 8mg (N=52)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
INVESTIGATIONS	3 (5.7)	1 (1.9)
Heart rate increased	0	1 (1.9)
Urine output increased	1 (1.9)	0
Weight increased	2 (3.8)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (1.9)	1 (1.9)
Cognitive disorder	0	1 (1.9)
Headache	1 (1.9)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (1.9)	1 (1.9)
Encopresis	0	1 (1.9)
Restlessness	1 (1.9)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	2 (3.8)	1 (1.9)
Incontinence	0	1 (1.9)
Pollakiuria	1 (1.9)	0
Urinary incontinence	1 (1.9)	0
Urine flow decreased	1 (1.9)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (1.9)	0
Dry throat	1 (1.9)	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.
For A0221047, Includes data up to 7 days after last dose of study drug for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes
data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase. For A0221066, includes data up to 7 days after last dose of study drug.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Output File: ./CDISC/A0221047_66_Pooled/adae_s032_1 Date of Generation: 25OCT2020 (12:01)
Table 6.2 is for Pfizer internal use.

2.1.2.5. 1099 試験

1099 試験で認められた有害事象の発現割合を Table 35 に示した。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り，いずれも治験薬と関連ありと判断された。

Table 35. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events - All-Causalities (Treatment-Related) in Study 1099

Number of Subjects With Adverse Events System Organ Class and MedDRA (v17.1) Preferred Term	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting) (n = 24)	4 mg Fesoterodine SR3 Capsule (Fasting) (n = 12)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting) (n = 12)	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fed) (n = 10)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fed) (n = 10)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Sprinkled Fasting) (n = 10)
Total preferred term events	10 (9)	4 (4)	10 (7)	6 (6)	4 (4)	4 (4)
Gastrointestinal disorders	4 (4)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)
Abdominal distension	0	0	1 (1)	0	0	0
Abdominal pain upper	0	1 (1)	0	0	0	0
Diarrhoea	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
Dry mouth	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
Nausea	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
General disorders and administration site conditions	2 (2)	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Fatigue	2 (2)	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1)	0	2 (0)	0	0	0
Back pain	0	0	1 (0)	0	0	0
Limb discomfort	1 (1)	0	0	0	0	0
Neck pain	1 (0)	0	1 (0)	0	0	0
Nervous system disorders	2 (2)	2 (2)	4 (4)	3 (3)	2 (2)	2 (2)
Headache	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0
Somnolence	0	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
Renal and urinary disorders	0	0	0	0	1 (1)	0
Dysuria	0	0	0	0	1 (1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0)	0	0	0
Nasal congestion	0	0	1 (0)	0	0	0

Source: M5.3.1.2 CSR 1099 Table 14
Subjects were counted only once per treatment in each row.
Included all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA (v17.1) coding dictionary applied.

2.1.3. 死亡

本 2.7.4 項で評価する試験（1099，1066，1047 および 1109 試験）のいずれにおいても死亡例は認められなかった。

2.1.4. その他の重篤な有害事象

2.1.4.1. 1047 試験

2.1.4.1.1. コホート 1

コホート 1 で発現した重篤な有害事象の一覧表を Table 36 に示した。

実薬比較期間

実薬比較期間では，重篤な有害事象は少なかった［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)。

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）。

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，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 4 例に 4 件に発現した。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では，重篤な有害事象として蜂巣炎，尿路感染および褥瘡性潰瘍が認められた。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では，重篤な有害事象として精巣上体炎，卵巣嚢胞，急性腎盂腎炎およびウイルス感染が認められた（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）。

2.1.4.1.2. コホート 2

コホート 2 で発現した重篤な有害事象の一覧表を Table 37 に示した。

有効性評価期間

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，フェソテロジン 4 mg BIC 群：2 例）（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。フェソテロジン 2 mg BIC 群では，尿路感染および動物咬傷，フェソテロジン 4 mg BIC 群では，虫垂炎，腹膜炎および尿路感染が認められた。重篤な有害事象の叙述については，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）。

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群とフェソテロジン4 mg BIC群の1例にそれぞれ，デング熱および尿路感染の重篤な有害事象が認められた。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）。

治験期間全体

フェソテロジン2 mg BIC群では，2例に2件の重篤な有害事象（尿路感染および動物咬傷）が認められた。フェソテロジン4 mg BIC群では，3例に4件の重篤な有害事象（虫垂炎，デング熱，腹膜炎および尿路感染）が認められた（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）。

Table 36.　重篤な有害事象一覧（A0221047 試験，コホート 1）

被験者番号	性別	年齢 [a]	人種	投与量 [b]	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [d]	処置	治験薬との因果関係	転帰
フェソテロジン 4 mg 徐放錠群										
[redacted]	男	1[redacted]	白人	フェソテロジン 4 mg	腹膜炎	55	60	一時中止	なし	回復
					虫垂炎	55	60	一時中止	なし	回復
[redacted]	男	[redacted]	アジア人	フェソテロジン 4 mg	蜂巣炎	63	66	なし	なし	回復
					状態悪化	63	66	なし	なし	回復
					褥瘡性潰瘍	63	66	なし	なし	回復
					尿路感染	20	24	なし	なし	回復
[redacted]	男	[redacted]	アジア人	フェソテロジン 4 mg	骨端離開	66	143	中止	なし	回復
フェソテロジン 8 mg 徐放錠群										
[redacted]	男	1[redacted]	白人	フェソテロジン 8 mg	精巣上体炎	58	62	なし	なし	回復
[redacted]	女	1[redacted]	白人	治験薬投与前	下痢	-21	-15	該当せず	なし	回復
				治験薬投与前	大腸菌性尿路感染	-21	-15	該当せず	なし	回復
				治験薬投与前	発熱	-21	-15	該当せず	なし	回復
				フェソテロジン 8 mg	卵巣嚢胞	122	134	なし	なし	回復
[redacted]	男	1[redacted]	アジア人	フェソテロジン 8 mg	急性腎盂腎炎	125	135	中止	なし	回復
[redacted]	男	[redacted]	白人	フェソテロジン 8 mg	ウイルス感染	46	52	なし	なし	回復
オキシブチニン徐放錠群										
[redacted]	男	1[redacted]	アジア人	フェソテロジン 8 mg	尿路感染	119	120	なし	なし	回復
				オキシブチニン 15 mg	尿路感染	119	120	投与後	なし	回復
				フェソテロジン 8 mg	尿路感染	162	176	なし	なし	回復
				オキシブチニン 15 mg	尿路感染	92	103	なし	なし	回復
					急性腎障害	93	103	なし	なし	回復
					水腎症	98	163	なし	なし	回復

Table 36.　重篤な有害事象一覧（A0221047 試験，コホート 1）

被験者番号	性別	年齢 [a]	人種	投与量 [b]	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [d]	処置	治験薬との因果関係	転帰

Source: M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2a
有害事象は MedDRA v22.1 でコーディングしたものを MedDRA-J v22.1 用語を用いて翻訳した
a.　重篤な有害事象発現時の年齢
b.　有害事象発現時の投与量
c　有害事象発現日－治験薬投与開始日＋1
d　有害事象消失日－治験薬投与開始日＋1

Table 37.　重篤な有害事象一覧（A0221047 試験，コホート 2）

被験者番号	性別	年齢 [a]	人種	投与量 [b]	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [d]	処置	治験薬との因果関係	転帰
フェソテロジン 2 mg BIC 群										
[redacted]	女	[redacted]	アジア人	フェソテロジン 2 mg	動物咬傷	89	99	なし	なし	回復
[redacted]	男	[redacted]	アジア人	フェソテロジン 2 mg	尿路感染	18	32	一時中止	なし	回復
フェソテロジン 4 mg BIC 群										
[redacted]	女	[redacted]	白人	治験薬投与前	胃腸炎	-12	-10	該当せず	該当せず	回復
[redacted]	女	[redacted]	アジア人	フェソテロジン 4 mg	デング熱	134	141	なし	なし	回復
[redacted]	女	[redacted]	不明	フェソテロジン 4 mg	尿路感染	34	38	投与後	なし	回復
[redacted]	女	[redacted]	白人	フェソテロジン 4 mg	尿路感染	127	130	なし	なし	回復
					尿路感染	46	62	なし	なし	回復
[redacted]	女	1[redacted]	白人	フェソテロジン 2 mg	腹膜炎	11	18	一時中止	なし	回復
					虫垂炎	11	18	一時中止	なし	回復

Table 37.　重篤な有害事象一覧（A0221047 試験，コホート 2）

被験者番号	性別	年齢 [a]	人種	投与量 [b]	有害事象（MedDRA 基本語）	発現日 [c]	消失日 [d]	処置	治験薬との因果関係	転帰

Source: M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.2.2b
有害事象は MedDRA v22.1 でコーディングしたものを MedDRA-J v22.1 用語を用いて翻訳した
a.　重篤な有害事象発現時の年齢
b.　有害事象発現時の投与量
c　有害事象発現日－治験薬投与開始日＋1
d　有害事象消失日－治験薬投与開始日＋1

2.1.4.2. 1109 試験

1 件の重篤な有害事象（尿路感染，中等度）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]（Table 37）］。叙述の要約は M2.7.6 に示した。

2.1.4.3. 1066 試験

治験薬と関連のある重篤な有害事象である便秘が 1 例（被験者 [redacted]）に報告された。本事象により入院し，入院中に治験薬（フェソテロジン 8 mg 1 日 1 回投与）を一時中断した。本事象は消失し，被験者は回復し，治験薬の投与を再開した（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.6.1.2, Appendix B3.1）。叙述の要約は M2.7.6 に示した。

2.1.4.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

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）。

2.1.4.5. 1099 試験

本治験では重篤な有害事象は認められなかった（Table 22）。

2.1.5. その他の重要な有害事象

治験または投与の中止または治験薬の減量もしくは一時中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象とし，本項で検討した。

2.1.5.1. 1047 試験

2.1.5.1.1. コホート 1

2.1.5.1.1.1. 有害事象による治験または投与の中止

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（重度，治験薬と関連なし）であった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1.1a）。

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（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）。

実薬比較期間および安全性評価延長期間の両方（治験期間全体）で少なくとも 1 回フェソテロジンの投与を受けた被験者のうち，1 例（上記の安全性評価延長期間の被験者）が治験を中止した（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1.3a）。

有害事象による治験または投与を中止した被験者の叙述を M 5.3.5.1 CSR 1047 Section 14.3.3 に示した。

2.1.5.1.1.2. 有害事象のよる治験薬の減量または一時中止

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 8 件の有害事象または重篤な有害事象により治験薬の減量または一時中止をした。治験薬の減量または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）。

実薬比較期間および安全性評価延長期間の両方（治験期間全体）で少なくとも 1 回フェソテロジンの投与を受けた被験者では，治験薬の減量または一時中止に至った有害事象は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例に 2 件認められた。これらは頭痛（重度）と調節障害（軽度）であり，いずれも治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.3.3a）。

治験薬の減量または一時中止に至った有害事象の叙述は M5.3.5.1 CSR 1047 14.3.3 項に示した。

2.1.5.1.2. コホート 2

2.1.5.1.2.1. 有害事象による治験または投与の中止

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（Table 18，M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.1.1.2b）。

有害事象による治験または投与を中止した被験者の叙述を M5.3.5.1 CSR 1047 Section 14.3.3 に示した。

2.1.5.1.2.2. 有害事象による治験薬の減量または一時中止

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。治験薬の減量または一時中止に至った有害事象は，フェソテロジン 2 mg BIC 群では，尿路感染（中等度），上咽頭炎（軽度）および発熱（軽度），フェソテロジン 4 mg BIC 群では，腹痛（中等度），下痢（軽度），悪心（中等度），嘔吐（中等度），虫垂炎（重篤な有害事象，重度），腹膜炎（重篤な有害事象，重度）であり，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 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）。

治験薬の減量または一時中止に至った有害事象の叙述は M5.3.5.1 CSR 1047 14.3.3 項に示した。

2.1.5.2. 1109 試験

2.1.5.2.1. 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または投与の中止はなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.1.1.1）。

2.1.5.2.2. 有害事象による治験薬の減量または一時中止

コホート 1 では，有害事象による治験薬の減量または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，中等度，治験薬と関連なし），発熱（軽度，治験薬と関連なし）および上咽頭炎（軽度，治験薬と関連なし）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）。

2.1.5.3. 1066 試験

有害事象による投与中止はなかった。便秘（重篤な有害事象，中等度，治験薬と関連あり）のため，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例が治験薬を一時中止した（2.1.4.3 項，M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.6.1.2）。

2.1.5.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

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）（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（中等度，治験薬と関連あり）（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 2）。

2.1.5.5. 1099 試験

本治験では治験または投与の中止もしくは治験薬の減量または一時中止に至った有害事象は認められなかった（Table 22）。

2.1.6. 器官別または症候群別有害事象の解析

フェソテロジン投与により発現が懸念されている抗ムスカリン作用による有害事象，中枢神経系に対する影響，視覚に対する影響について，関連する有害事象の発現状況を検討した。併せて，小児 NDO 患者で発現が懸念される尿路感染症についても検討した。さらに，事前に規定した注目すべき有害事象である Tier 1 の事象，およびいずれかの投与群で 4 例以上に発現した有害事象である Tier 2 の事象についても検討した結果を提示した。

2.1.6.1. 抗ムスカリン作用による有害事象

2.1.6.1.1. 1047 試験

2.1.6.1.1.1. コホート 1

治験期間全体で発現した抗ムスカリン作用による有害事象は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では霧視（1 例），便秘（1 例），頭痛（2 例）および口内乾燥（4 例），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では便秘（3 例），頭痛（6 例），口内乾燥（4 例）および心拍数増加（1 例）であった。一部の頭痛を除き，ほとんどの有害事象が治験薬と関連性ありと判断された（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.2.3a，Table 14.3.1.3.6.1.3a）。傾眠，認知機能低下，および頻脈は報告されなかった。

2.1.6.1.1.2. コホート 2

治験期間全体では，フェソテロジン 4 mg BIC 群で便秘が 2 例，頭痛が 3 例に認められたが，フェソテロジン 2 mg BIC 群では認められなかった。また，頻脈がフェソテロジン 2 mg BIC 群で 1 例，心拍数増加がフェソテロジン 4 mg BIC 群で 1 例に認められた（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.2.3b）。便秘および頻脈（各 1 例）は治験薬と関連ありと判断されたが，頭痛および心拍数増加は治験薬と関連なしと判断された。口内乾燥がフェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例に認められ，治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.1.3b）。傾眠，認知機能低下，および霧視は報告されなかった。

2.1.6.1.2. 1109 試験

頭痛がコホート 1 のフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 1 例に認められた。傾眠，認知機能低下，便秘，口内乾燥，霧視，頻脈は本治験中いずれの被験者でも認められなかった（M5.3.5.2 CSR Table 14.3.1.2.3.2）。

2.1.6.1.3. 1066 試験

1066 試験期間中に眼乾燥，霧視，便秘が各 1 例に認められた（M5.3.3.2 CSR 1066 Table 17）。

2.1.6.1.4. 1066 試験と 1047 試験の併合データ

1066 試験と 1047 試験の併合データでは，いずれかの投与群で 2 例以上に認められた抗ムスカリン作用による有害事象は，便秘，口内乾燥，および頭痛であり，ほとんどが治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 5.3，Table 6.3）。

2.1.6.1.5. 1099 試験

1099 試験において，口内乾燥（2 例，いずれも軽度）および頭痛（9 例，うち軽度 3 例，中等度 6 例）が認められ，いずれも治験薬と関連ありと判断された（M5.3.1.2 CSR 1099 Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.3.2）。

2.1.6.2. 中枢神経系に対する影響

中枢神経系に対する影響として，攻撃性，認知機能低下，頭痛，痙攣発作および傾眠の発現状況を検討した。

2.1.6.2.1. 1047 試験

2.1.6.2.1.1. コホート 1

治験期間全体で頭痛がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 2 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 6 例に認められた（Table 27，M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.2.3a）。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例に認められた頭痛は，治験薬と関連ありと判断されたが，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の頭痛は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 14.3.1.3.6.1.3a）。攻撃性，痙攣発作および傾眠は，いずれの投与群でも認められなかった。

2.1.6.2.1.2. コホート 2

治験期間全体で頭痛がフェソテロジン 4 mg BIC 群で 3 例，浮動性めまいがフェソテロジン 2 mg BIC 群で 2 例に認められた（Table 31，M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.2.3b）。頭痛は治験薬と関連なしと判断されたが，浮動性めまいは 2 例とも治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.1.3b）。攻撃性，痙攣発作および傾眠は認められなかった。

2.1.6.2.2. 1109 試験

頭痛がコホート 1 の 1 例に認められた（フェソテロジン 8 mg 徐放錠群）。攻撃性，認知機能低下，痙攣発作および傾眠は，本治験の経過中，いずれの被験者でも認められなかった（Table 32）。

2.1.6.2.3. 1066 試験

1066 試験において，注意力障害（治験薬と関連なし）および振戦（治験薬と関連なし）がそれぞれフェソテロジン 4 mg 徐放錠群およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 1 例に認められた（Table 33，M5.3.3.2 CSR 1066 Table 14）。いずれも重篤な有害事象ではなかった（M5.3.3.2 CSR 1066 Appendix B6）。

2.1.6.2.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

認知機能障害がフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 1 例（軽度，治験薬と関連あり）に認められた。また，頭痛がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 2 例（軽度，治験薬と関連なし；重度，治験薬と関連あり），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 3 例（いずれも軽度，治験薬と関連なし）に認められた（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 3, Table 7）。

2.1.6.2.5. 1099 試験

1099 試験において，頭痛および傾眠がいずれかの投与群で 2 例以上に認められた。これらはいずれも治験薬と関連ありと判断された（Table 35）。

2.1.6.3. 視覚に対する影響

視覚に対する影響として，調節障害，霧視および弱視の発現状況を検討した。

2.1.6.3.1. 1047 試験

2.1.6.3.1.1. コホート 1

治験期間全体で，器官別大分類が眼障害の有害事象の発現割合は低かった。治験薬と関連のある軽度の調節障害がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例に認められ，同群の 1 例に霧視（軽度，治験薬と関連なし）が，認められた。弱視は認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.2.3a）。

2.1.6.3.1.2. コホート 2

調節障害，弱視および霧視は，コホート 2 の治験期間全体で認められなかった（M5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.3.6.2.3b）。

2.1.6.3.2. 1109 試験

ベースライン時，36 週（1109 試験の第 12 週）および 52 週（1109 試験の 28 週）に各眼で視力および視覚調節を測定した。ベースラインからの平均変化量は軽微であり，臨床的に意味のある変化とはみなされなかった（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.4.6）。

2.1.6.3.3. 1066 試験

眼乾燥（軽度）および霧視（中等度）がそれぞれ 1 例に認められた。いずれも治験薬と関連ありと判断された（M 5.3.3.2 CSR 1066 Table 14，Table 13.6.3.2.）。

2.1.6.3.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

調節障害（軽度），眼乾燥（軽度）および霧視（中等度）が各 1 例に認められた。いずれも治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 7）。

2.1.6.3.5. 1099 試験

器官別大分類が眼障害の有害事象は認められなかった（M5.3.1.2 CSR 1099 Table 14.3.1.2.2）。

2.1.6.4. 尿路感染症

2.1.6.4.1. 1047 試験

2.1.6.4.1.1. コホート 1

治験期間全体で，尿路感染（治験薬との因果関係および重症度を問わない）がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 30 例中 3 例（10.0%），およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 37 例中 2 例（5.4%）に認められた。このうち，重度または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 14.3.1.2.6.3a および 14.3.1.3.6.1.3a）。

2.1.6.4.1.2. コホート 2

治験期間全体で，尿路感染（治験薬との因果関係および重症度を問わない）がフェソテロジン 2 mg BIC 群で 28 例中 3 例（10.7%），およびフェソテロジン 4 mg BIC 群で 29 例中 7 例（24.1%）に認められた。これらのうち，重度または治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（Table 31, M5.3.5.1 CSR 1047 Table 64, Table 14.3.1.2.6.3b）。

2.1.6.4.2. 1109 試験

コホート 2（フェソテロジン 2 mg BIC 群）の 10 例中 1 例（10.0%）に尿路感染が認められた。2.1.4.2 項および 2.1.5.2 項で述べたとおり，本事象は中等度の重篤な有害事象であり，治験薬と関連なしと判断されたが，本事象により治験薬の投与を一時中止した。

2.1.6.4.3. 1066 試験

フェソテロジン 4 mg 群で 2 例，フェソテロジン 8 mg 群で 3 例に尿路感染が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された（Table 33, M 5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.6.3.2）。

2.1.6.4.4. 1047 試験と 1066 試験の併合データ

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 例に尿路感染が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された（M5.3.5.3 ISS Supporting Table 7, Table 5.2）。

2.1.6.4.5. 1099 試験

1099 試験では尿路感染は認められなかった（Table 35）。

2.1.6.5. Tier 1 の事象

Tier 1 の有害事象には以下が含まれたが，これに限定されなかった。

- 抗ムスカリン作用による有害事象（便秘，眼乾燥，口内乾燥など）
- 行動変化（攻撃性など），認知機能の低下，頭痛，痙攣発作，傾眠などの中枢神経系に対する影響
- 視覚に対する影響（調節障害，霧視，弱視など）

2.1.6.5.1. 1047 試験

2.1.6.5.1.1. コホート 1

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，両フェソテロジン徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群の発現割合に明らかな違い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べて発現割合が低かった（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.3.2.1a）。

2.1.6.5.1.2. コホート 2

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 が 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）。

2.1.6.5.2. 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。コホート 2 のフェソテロジン 2 mg BIC 群では，

1 例に尿路感染（中等度，治験薬と関連なし）が認められた（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.1.2.3.2, Table 14.3.1.2.6, Table 14.3.1.3.6.2）。

2.1.6.5.3. 1066 試験

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では，眼乾燥（軽度，治験薬と関連あり），便秘（中等度，治験薬と関連なし），口内乾燥（軽度，治験薬と関連あり），および注意力障害（軽度，治験薬と関連なし）がそれぞれ 1 例に，尿路感染が 2 例（いずれも軽度，治験薬と関連なし）に認められた。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では，霧視（中等度，治験薬と関連あり），便秘（治験薬の一時中止に至った重篤な有害事象，中等度，治験薬と関連あり），および振戦（軽度，治験薬と関連なし）がそれぞれ 1 例に，尿路感染が 3 例（いずれも軽度，治験薬と関連なし）に認められた（Table 33, M5.3.3.2 CSR 1066 Table 13.6.3.2, Table 13.6.5, Table 13.6.2.2）。

2.1.6.5.4. 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）。

2.1.6.5.5. 1099 試験

クロスオーバー試験である本治験では，頭痛（9 件），口内乾燥（2 件），および傾眠（6 件）が認められ，いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（Table 35）。

2.1.6.6. Tier 2 の事象

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

2.1.6.6.1. 1047 試験

2.1.6.6.1.1. コホート 1

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 徐放錠群が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 徐放錠群が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.）。

2.1.6.6.1.2. コホート 2

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。95% CI が 0 を含んでいたため，フェソテロジン BIC 群間の発現割合に顕著な差は認められなかった（M 5.3.5.1 CSR 1047 Table 14.3.1.2.3.4.1b）。

2.1.6.6.2. 1109 試験

1109 試験では，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（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.1.2.6）。

2.1.6.6.3. 1066 試験

1066 試験では，Tier 2 の事象の発現はなかった。

2.1.6.6.4. 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：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）。

2.1.6.6.5. 1099 試験

1099 試験において，Tier 2 の事象の発現はなかった（Table 35）。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

1066，1047 および 1109 試験で報告された重篤な有害事象の叙述は M2.7.6 に記載した。また，投与中止に至った有害事象およびその他特に注目すべき有害事象の叙述については各試験の CSR に示した。

3. 臨床検査値の評価

臨床検査値については，併合解析は実施せず，試験ごとの結果を示した。

3.1. 1047 試験

3.1.1. 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（M5.3.5.1 CSR 1047 Section 12.4.2）。コホート 1 の実薬比較期間または安全性調査延長期間において，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）。

3.1.2. 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）。

3.2. 1109 試験

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，本治験のコホート 1 およびコホート 2 のいずれにおいても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（M5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.4.1.1）。

3.3. 1066 試験

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），尿中亜硝酸塩陽性および尿中白血球陽性（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。

3.4. 1099 試験

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（M5.3.1.2 CSR 1099 Section 12.4.2）。

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

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については，併合解析は実施せず，試験ごとの結果を示した。

4.1. 1047 試験

バイタルサイン，またはその他の身体的所見について，臨床的に意味のあるベースラインから変化は認められなかった。

4.1.1. 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）。

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）。

4.1.2. 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。

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 14.3.3 項に示した。

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）。

4.2. 1109 試験

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（M 5.3.5.2 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（M 5.3.5.2 CSR 1109 Table 14.3.4.2.2）。

4.3. 1066 試験

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）。

心電図検査はスクリーニング時および投与終了時にのみ実施した。スクリーニング時または投与終了時に臨床的に意味のある心電図異常は認められなかった（M5.3.3.2 CSR 1066 Appendix B9.1）。

4.4. 1099 試験

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。バイタルサインの絶対値の記述的な要約を M5.3.1.2 CSR 1099 Table 14.3.4.2 に示した。バイタルサインのデータは M5.3.1.2 CSR 1099 Table 16.2.8.2 に示した。

治験中に QTcF および QTcB が 500 msec となった被験者は認められなかった（M5.3.1.2 CSR 1099 Table 16.2.8.3.1）。治験中に臨床的に意味のある心電図データは認められなかった（M5.3.1.2 CSR 1099 Table 16.2.8.3.2）。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

1047 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。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，有害事象の記述的要約を作成した。コホート 1 およびコホート 2 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 38 および Table 39）。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 38. 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 38. 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: Module 5.3.5.3 ISS Post-hoc Analyses Tables 14.3.1.2.2.1.1a, 14.3.1.2.2.1.2a, 14.3.1.2.2.1i.1a, 14.3.1.2.2.1i.2a, 14.3.1.2.2.1b and 14.3.1.2.2.1i.b
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 39. 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: Module 5.3.5.1 CSR 1047 Tables 14.3.1.2.2.2.1a, 14.3.1.2.2.2.2a, 14.3.1.2.2.2i.2a, 14.3.1.2.2.2b and 14.3.1.2.2.2i.b
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.

1109 試験の有害事象については，内因性要因別に要約していない。

5.2. 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，成人におけるフェソテロジン徐放錠の PK に対して臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった（M2.7.2）。

5.3. 用量反応別の有害事象解析

1047 試験において，有害事象全体の発現または抗ムスカリン作用による有害事象の発現に用量反応性は認められなかった。このことは，2 つの投与期間および治験期間全体を通じて，両コホートで同様であった。事実，コホート 1 では，有害事象の発現割合は，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 徐放錠群の方が数値的に高かった。しかし，症例数が比較的少ないため，本治験では抗ムスカリン作用による有害事象の用量反応性が検出できる可能性は低い。オキシブチニン徐放錠群で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，全般的にフェソテロジン徐放錠群と比較して数値的に高かったが，口内乾燥を除き，統計的に有意ではなかった。

5.4. フェソテロジンの用量と安全性の関係

フェソテロジン 4 mg および 28 mg 投与による QT 間隔への影響を綿密な QT 試験で評価した。この試験では，最大推奨用量の 3.5 倍までのフェソテロジンを投与しても，補正した QT 間隔の延長は認められなかった（SP686 試験[1]）。成人 OAB 患者を対象としたフェソテロジンの第 2 相二重盲検試験では，フェソテロジン 4，8，12 mg 錠の 1 日 1 回投与を評価した（SP582，SP668 試験）。これらの第 2 相試験でのフェソテロジンの安全性プロファイルを解析した結果，典型的な抗ムスカリン作用による副作用が用量依存的に増加することが示された。また，フェソテロジン 12 mg QD 投与群では，他の投与群と比較して，口内乾燥の発現率が高く，有害事象に関連して脱落した被験者数も増加しており，フェソテロジン 12 mg 1 日 1 回投与により，抗ムスカリン作用による有害事象の発現割合が用量依存的に増加することが示唆された。ベネフィット・リスクプロファイルが良好であることから，体重 25 kg 超の小児 NDO を対象とした開発におけるフェソテロジン徐放錠の用法・用量は，4 mg および 8 mg の 1 日 1 回投与が選択された。

体重 35 kg のカットオフ値は，曝露データの検討により妥当性が示されている。体重 35 kg 以下の小児患者にフェソテロジン 4 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与した場合，体重 35 kg 超の小児患者に 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与した場合と同等の 5-HMT 曝露量が得られると推定される。M2.7.2 Table 5 に示されているように，安全性の観点から体重に基づくカットオフ値を設定し，体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児患者に 4 mg 徐放錠を投与した場合の $C_{max,ss}$ の 95%予測区間は 2.99-10.2 ng/mL と推定され，フェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与された成人患者で観察された範囲（1.39-17.7 ng/mL）に収まっていることがわかった。また，M2.7.2 Table 6 に示されているように，フェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与された体重 25 kg の小児患者の $C_{max,ss}$ の中央値は 6.46 ng/mL と推定され，フェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与された成人と比較して約 1.4 倍高値を示した。しかし，この患者集団の $C_{max,ss}$ の 95%予測区間（2.79-15.1 ng/mL）は，成人にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を投与したときに得られる曝露量の範囲と同程度であった。また，1047 試験の小児 NDO 患者にフェソテロジン 8 mg 徐放錠を 1 日 1 回投与しても安全性およ

び忍容性に特筆すべき問題がなかった。したがって，体重 25 kg 以上 35 kg 以下の小児患者にはフェソテロジン 4 mg の 1 日 1 回投与，体重 35 kg 超の小児患者にはフェソテロジン 8 mg の 1 日 1 回投与は，安全性上に問題はないと考えられる。

5.5. 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 CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 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）。

5.6. 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[2]9.5 項および 9.6 項に記載されている。

5.7. 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. 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。

5.9. 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。

5.10. 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。

6. 市販後データ

6.1. 全世界の曝露状況

フェソテロジンは，2007 年 4 月 20 日に欧州連合（EU）で初めて承認され，その後，48 ヵ国で製造販売許可を取得し，現在 34 ヵ国で販売されている。承認された効能・効果は「成人における尿意切迫感，頻尿および切迫性尿失禁を伴う過活動膀胱の治療」および「6 歳以上かつ体重 25 kg 超の小児 NDO 患者の治療」であり，4 mg および 8 mg の徐放錠がある。

2021 年 4 月 19 日までの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。0 歳から 16 歳までの年齢層では，2008 年第 2 四半期から 2021 年 4 月 19 日までの世界の累積曝露患者数は 16,406 人と推定される。

詳細は M5.3.6 Reports of Postmarketing Experience Sections 1 and 2 参照のこと。

6.2. 調査方法

2021 年 4 月 19 日までに報告された小児患者（18 歳未満，年齢が報告されていない場合は小児集団に関連するその他の指標を有する）の医学的に確認された市販後の症例報告について，Pfizer Safety Database を照会した。Pfizer Safety Database には，医療機関からの自発報告，公表された医学文献，ファイザーがスポンサーとなって実施したマーケティングプログラム，非介入試験，および臨床試験で報告された因果関係を問わない重篤な有害事象などの症例報告が含まれる。そのため，これらのデータには，M5.3.6 Reports of Postmarketing Experience Sections 3 に記載されているような固有の制限がある。

小児患者へのフェソテロジンの使用について報告された市販後データは，M5.3.6 Reports of Postmarketing Experience に要約した。本項では市販後のデータの報告の概要を説明した。フェソテロジンは，米国で小児患者に対する使用が承認されたばかりであり，まだ販売されていない。そのため，小児患者における Pfizer Safety Database からのすべての自発的な報告は，適応外使用とみなされる。

6.3. 結果

市販後に小児で 172 件の使用が報告された。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，主な報告用語は，製品使用上の問題（111 件），適応外使用（40 件），製品の処方ミス（9 件），承認されていない適応での使用（8 件），不適切な年齢の患者への投与（5 件）などであった。症例報告の半数以上は日本からのものであり，5.2%が米国からであった。報告された適応症の多くは，OAB または NDO に関連する症状または疾患であった（M5.3.6 Reports of Postmarketing Experience Table 1）。

小児患者で報告された主な有害事象の器官別大分類（5 件以上）は，「傷害，中毒および処置合併症」（187 件）であり，これはこの器官別大分類に適応外使用の基本語が含まれていることが主な要因である。また，「感染症および寄生虫症」（14 件），「一般・全身障害および投与部位の状態」（10 件），「胃腸障害」（8 件），「神経系障害」（5 件），「皮膚および皮下組織障害」（5 件）が含まれた（M5.3.6 Reports of Postmarketing Experience Figure 1）。

172 例のうち，20 例が重篤と評価された。この 20 例のうち，16 例はファイザー社がスポンサーとなって実施した臨床試験の被験者であり，治験責任医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した。これら 16 例の重篤な有害事象は，大半が感染症および寄生虫症の器官別大分類に含まれる有害事象であり，主に上気道感染や尿路感染であった。このことは，小児 NDO 患者がこれらの感染症にかかりやすいことを反映している。治験責任医師は因果関係にかかわらずこのような事象を報告する義務があるが，自発報告の場合，報告者はフェソテロジンと関連のない事象を報告する可能性は低いと考えられる。

臨床試験以外の市販後の重篤な 4 例のうち，3 例はフェソテロジンと関連なしであり，残りの 1 例は適切な評価を行うための十分な情報が含まれていなかった（M5.3.6 Reports of Postmarketing Experience Section 4.4）。

中枢神経系に対する影響は，特に注目すべき有害事象である。攻撃性が 1 件，注意力障害が 1 件報告された。しかし，これらの症例を評価するための十分な情報が得られなかった。

フェソテロジンの消化管に対する影響は成人で十分に検討されており，小児の臨床試験でも認められているが，消化管に対する影響に関連する有害事象の自発報告がほとんどなかったことは注目に値する。これは，これらの有害事象が一般的に軽度であり，重篤ではないことを反映していると考えられる。

6.4. 結論

フェソテロジンは小児に対する適応を有していないが，市販後の症例報告の 77%が小児における適応外使用によるものであった。これらの適応外使用では，有害事象の発現が少なく，小児での使用に関する安全性の問題は確認されていない。報告された重篤な有害事象のうち，フェソテロジンと重篤な有害事象との間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，既知のフェソテロジンの成人での安全性プロファイルとおおむね一致していた。しかしながら，フェソテロジンは 1 ヵ国（米国）において小児患者に対する使用が承認されたばかりであるため，小児の症例報告の件数は少なかった。

7. 文献の検討

2 つの研究（FOXY 試験および van den Heijkant 試験[3, 4, 5]）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 週時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。

8. 安全性の結論

本 2.7.4 項に要約した安全性データから，以下の点が示された。

- フェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠 1 日 1 回投与［無作為化，非盲検試験である 1047 試験のコホート 1（体重 25 kg 超の被験者）］は概して安全で忍容性が良好であり，予期しない安全性所見はないと結論付けられた。

- 全体として，主な有害事象は，小児でよく認められる上気道感染および小児 NDO 患者で罹患しやすい尿路感染など「感染症および寄生虫症」の器官別大分類の有害事象であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。

- その他の主な有害事象は「胃腸障害」の器官別大分類の有害事象であり，便秘および口内乾燥が認められた。これらの事象は，成人 OAB 患者にフェソテロジンを投与したときの既知の安全性プロファイルと一致した。主な中枢神経系の有害事象は頭痛であり，これは成人における既知の安全性プロファイルとも一致していた。認知機能，行動または視覚について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 および 4 mg BIC を 1 日 1 回投与［1047 試験のコホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）］投与したときの忍容性は良好であった。ほとんどの有害事象（因果関係を問わない）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り，主な有害事象は尿路感染，上咽頭炎，無症候性細菌尿および上気道感染であった。これらは治験薬との関連なしと判断された。

- 1047 試験の事後解析において，全体重群を通じて，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。症例数に限りがあるものの，25 kg 超 35 kg 以下の群にフェソテロジン 4 mg 徐放錠を投与（および体重 25 kg 以下の群にフェソテロジン 4 mg BIC を投与）したときと 35 kg 超の群にフェソテロジン 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ると考えられた。

- RBA/PK 試験（1066 試験および 1099 試験）からの追加の安全性の結果は，長期試験である 1109 試験の結果と同様に，1047 試験の結果と一致していた。

- Pfizer Safety Database で得られた市販後データのレビューから，安全性の問題は認められなかった。

以上のことより，本 2.7.4 項で示した安全性データは，6 歳以上かつ体重 25 kg 超の小児 NDO 患者に対するフェソテロジン投与時の安全性に関する以下の点を裏付けた。

- 全体として，小児を対象とした臨床試験では，小児 NDO 患者における重大な安全性の問題は特定されなかった。治験薬と関連のある有害事象のほとんどは非重篤であり，重症度は軽度から中等度であった。安全性の問題による中止例は少なかった。

- PK モデリング解析結果および有効性データと併せて，安全性データは体重 25 kg 超 35 kg 以下の小児患者にはフェソテロジン徐放錠 4 mg 1 日 1 回投与，体重 35 kg 超の小児患者にはフェソテロジン徐放錠 8 mg 1 日 1 回投与を推奨する用法・用量案を支持するものであった。

9. 参考文献

1 Clinical Trial Report SP686. A double-blind, single-site, randomized, placebo- and positive-controlled, parallel-design trial of the electrocardiographic effects of 4mg and 28mg/day of fesoterodine administered orally to steady state to healthy male and female subjects: a thorough QT trial. 06 May 2005.

2 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.

3 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.

4 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.

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

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

2.7.1.5 参考文献の項参照

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.5 参考文献の項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.8 参考文献の項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.9 参考文献の項参照

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 4
1. A0221099 試験（5.3.1.2.1，評価資料） 5
2. A0221066 試験（5.3.3.2.1，評価資料） 18
3. A0221047 試験（5.3.5.1.1，評価資料） 29
4. A0221109 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 75
5. 付録 92

LIST OF TABLES

Table 1-1. Treatment Sequences 6
Table 1-2. Lot and Formulation Identification/Dosage Material Numbers 7
Table 1-3. Subject Disposition 11
Table 1-4. Demographic Characteristics 12
Table 1-5. Descriptive Summary of Plasma 5-HMT Pharmacokinetic Parameter Values – Cohort 1 13
Table 1-6. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 1 13
Table 1-7. Descriptive Summary of Plasma 5-HMT Pharmacokinetic Parameter Values – Cohort 2 14
Table 1-8. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 2 15
Table 1-9. Treatment-Emergent Adverse Events – All-Causalities (Treatment-Related) 16
Table 2-1. Lot and Dosage Material Numbers 19
Table 2-2. Subject Evaluation Groups 23
Table 2-3. Subjects Included in Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Analyses 23
Table 2-4. Plasma 5-HMT Concentration Versus Time Summary, With and Without Inclusion of 17-Year-Old Subjects 24
Table 2-5. Final Model Parameters 25
Table 2-6. Summary Statistics of Exploratory 3-Day Bladder Diary Endpoints 26
Table 2-7. Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) 26
Table 2-8. Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related) 27
Table 3-1. 本治験の目的 29

Table 3-2. 本治験の評価項目 30
Table 3-3. Investigational Product Description 32
Table 3-4. 本治験の解析対象集団 36
Table 3-5. Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 44
Table 3-6. Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 44
Table 3-7. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1 49
Table 3-8. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1 50
Table 3-9. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - Cohort 2 51
Table 3-10. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2 52
Table 3-11. Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 – Japanese 59
Table 3-12. Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 - Japanese 59
Table 3-13. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1 - Japanese 63
Table 3-14. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験（日本人集団） 63
Table 3-15. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1 - Japanese 65
Table 3-16. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験（日本人集団） 65
Table 3-17. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - Cohort 2 - Japanese 67
Table 3-18. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2 - Japanese 67
Table 3-19. Tier 1 の有害事象（実薬比較期間） - コホート 1：A0221047 試験（日本人集団） 68
Table 3-20. Tier 1 の有害事象（有効性評価期間） - コホート 2：A0221047 試験（日本人集団） 69

Table 3-21. Tier 2 の有害事象（実薬比較期間）- コホート 1：A0221047 試験（日本人集団）..... 69
Table 3-22. Tier 2 の有害事象（有効性評価期間）- コホート 2：A0221047 試験（日本人集団）..... 71
Table 4-1. 本治験の目的および評価項目..... 75
Table 4-2. Investigational Product Description..... 77
Table 4-3. Subject Evaluation Groups by Treatment Groups at Baseline in A0221109..... 81
Table 4-4. Descriptive Summary of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) - Full Analysis Set (Merged Data)..... 82
Table 4-5. Treatment-Emergent Adverse Events by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data)..... 86
Table 5-1. 有害事象の発現状況［治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連あり）：A0221099 試験］..... 92
Table 5-2. 有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない：A0221066 試験）..... 94
Table 5-3. 有害事象の発現状況（治験薬と関連あり：A0221066 試験）..... 95
Table 5-4. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験..... 96
Table 5-5. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験..... 99
Table 5-6. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験..... 101
Table 5-7. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験..... 103
Table 5-8. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験..... 104
Table 5-9. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験..... 107
Table 5-10. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 有効性評価期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験..... 108
Table 5-11. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 有効性評価期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験..... 110

Table 5-12. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験 111

Table 5-13. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験 113

Table 5-14. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験 113

Table 5-15. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験 116

Table 5-16. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（器官別大分類および基本語）のコホート／投与群別発現状況：安全性解析対象集団（A0221047 試験および A0221109 試験統合データ） 117

Table 5-17. 治験薬と関連のある有害事象（器官別大分類および基本語）のコホート／投与群別発現状況：安全性解析対象集団（A0221047 試験および A0221109 試験統合データ） 119

LIST OF FIGURES

Figure 3-1. Disposition Flow Chart - Cohort 1 41

Figure 3-2. Disposition Flow Chart - Cohort 2 42

1. A0221099 試験（5.3.1.2.1，評価資料）

治験の標題：健康成人被験者を対象に，市販用徐放性錠剤に対するフェソテロジン徐放性顆粒充填カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ，食事の影響および徐放性の顆粒をアップルソースに散布した場合の影響を評価する無作為化，非盲検，単回投与，クロスオーバー試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 7 月 [redacted] 日～2014 年 12 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的

- フェソテロジン徐放性（sustained release：SR）顆粒充填カプセル剤（beads in capsule：BIC）である SR3 BIC 製剤 4 mg および SR4 BIC 製剤 4 mg を空腹時および食後に単回経口投与したときの 5-ヒドロキシメチルトルテロジン（5-hydroxymethyl tolterodine：5-HMT）の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価し，市販用フェソテロジン徐放性（extended-release：ER）錠剤 4 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ（bioavailability：BA）を検討する。

- フェソテロジン SR BIC 製剤 4 mg（ER 錠剤に対する相対的 BA 基準を満たす場合）を単回経口投与したときの 5-HMT の PK および BA に対する食事の影響を評価する。

- フェソテロジン SR BIC 製剤 4 mg（ER 錠剤に対する相対的 BA 基準を満たす場合）のフェソテロジン SR 顆粒 4 mg を脱カプセルしアップルソースに散布して単回経口投与したときの 5-HMT の PK を評価し，SR BIC 製剤に対する SR 顆粒の相対的 BA を検討する。

副次目的

- フェソテロジン SR BIC 製剤 4 mg および ER 錠剤 4 mg を健康成人に単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験治験は，健康成人被験者を 2 つのコホートに組み入れた（各コホート 12 例），無作為化，非盲検，単回投与，2 期または 5 期クロスオーバー試験である。対象被験者は，18 歳以上 55 歳以下の健康な男性または女性とした。評価可能な PK データが得られなかった被験者は治験責任医師および治験依頼者の判断により除外し，代替被験者を組み入れた。

第 1 期の治験薬投与開始前 28 日以内に，各コホートあたり約 12 例をスクリーニングした。無作為割付表に従って，適格と判断された被験者を各コホートの投与シーケンス（Table 1-1）の 1

つに割り付けた。コホート 2 への組み入れは，SR4 製剤が利用可能になった後（コホート 1 の開始後）に開始した。このため，各コホートは交互に進行した。

Table 1-1. Treatment Sequences

Cohort	Treatment Sequence	Period					
		1	2	PK analysis interval ≥14 days[a]	3[b]	4[b]	5[b]
1 Formulation SR3	1 (n = 6)	A	B		D	E	F
	2 (n = 6)	B	A		E	D	F
2 Formulation SR4	1 (n = 6)	A	C		D	G	H
	2 (n = 6)	C	A		G	D	H

Treatment A: 4 mg fesoterodine ER tablet under fasting conditions.
Treatment B: 4 mg formulation SR3 under fasting conditions.
Treatment C: 4 mg formulation SR4 under fasting conditions.
Treatment D: 4 mg fesoterodine ER tablet under fed conditions.
Treatment E: 4 mg formulation SR3 under fed conditions.
Treatment F: 4 mg formulation SR3 (sprinkled on applesauce) under fasting conditions.
Treatment G: 4 mg formulation SR4 under fed conditions.
Treatment H: 4 mg formulation SR4 (sprinkled on applesauce) under fasting conditions
BA = bioavailability; ER = extended-release; n = number of subjects; PK = pharmacokinetics; SR = sustained-release.
a. Analyze PK samples from Periods 1 and 2 to evaluate relative BA and decide which cohort(s), if any, to continue with food effect and sprinkle evaluation in Periods 3-5.
b. In Periods 3, 4 and 5, subjects in Cohort 1 and Cohort 2 could be dosed with SR formulation in the presence of food, ER tablet in the presence of food and SR formulation sprinkle in fasted state, based on their respective relative BA results. If neither SR capsule meets the relative BA criteria, Periods 3, 4 and 5 could be canceled.

被験者は，各期の投与前日（投与 0 日目）に Pfizer Clinical Research Unit（PCRU）に入院／退院し，前日夜から 10 時間以上絶食後の投与 1 日目の朝に治験薬（Table 1-1）を投与された。SR3 BIC 製剤 4 mg および SR4 BIC 製剤 4 mg の SR 顆粒をアップルソースに散布したときの空腹時投与（それぞれ F 群および H 群）では，SR 顆粒（SR BIC の内容物）を小さじ 1 杯のアップルソースに散布して投与した。

ER 錠剤 4 mg の食後投与（D 群），SR3 BIC 製剤 4 mg の食後投与（E 群）および SR4 BIC 製剤 4 mg の食後投与（G 群）では，被験者は投与前に標準的な高脂肪・高カロリーの朝食を摂取した。被験者は投与約 30 分前に用意された朝食を 25 分かけて摂取し，食後 5 分以内に 240 mL の常温水とともに治験薬を服用した。

各期の入院／退院中，PK 解析用静脈血の採血を投与前および投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36 および 48 時間後に実施した。被験者は，各期の 3 日目に投与 48 時間後の採血を終了した後に PCRU から退院し，3 日間以上の休薬期間を経て次の投与期のため再入院することとした。ただし，第 1 期と第 2 期，第 3 期と第 4 期，第 4 期と第 5 期の間は入院したままでよいこととした。第 2 期終了後，第 1 期と第 2 期の PK 検体の解析を行い，第 3～5 期に移行するコホートを決定した。PK 検体の分析，品質検査および解析のため，第 2 期と第 3 期の間は 14 日以上の間隔をあけることとした。PK 解析の結果，第 3 期に移行するコホート（コホート 1 および／またはコホート 2）の被験者は PCRU に再入院した。SR BIC 製剤が事前に規定した相対的 BA の基準を満たさなかった場合は，第 3～5 期は中止することとした。第 3 期の実施決定後に組み入れられた代替被験者に対しては PK 解析のための 14 日以上の間隔を適用せず，各期の間に 3 日間以上の休薬期間を設定した。

各期に報告された有害事象に基づき忍容性および安全性を評価した。最終的な安全性評価は，本治験の終了時である第 5 期終了時に実施した。PK の中間解析結果が事前に規定した相対的 BA 評価（relative BA：RBA）の基準を満たさず第 3 期に移行しなかったコホートについては，第 2 期の投与 3 日目に実施した評価を最終安全性評価とした。

診断および主な組み入れ基準

- 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性または女性
- 肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 であり，体重が 50 kg を超える者
- 臨床的に意義のある泌尿器疾患（良性前立腺肥大症，尿道狭窄症，再発性尿路感染症などによる，尿閉，排尿時の閉塞性障害，排尿障害，夜間頻尿または頻尿）またはその既往歴のある者は除外

1.1.3. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.3.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の剤形およびロット番号等を Table 1-2 に示した。

Table 1-2. Lot and Formulation Identification/Dosage Material Numbers

Study Drug	Dosage Form	Lot Number	FID/DMID Number
PF-00695838-42 fesoterodine fumarate 4 mg controlled release capsules SR3	Capsules	[redacted]	[redacted]
PF-00695838-42 fesoterodine fumarate 4 mg controlled release capsules SR4	Capsules	[redacted]	[redacted]

DMID = dosage material identification; FID = formulation identification; SR = sustained-release.

1.1.3.2. 用法および用量

各期において単回経口投与とし，標準的な高脂肪食の食後投与（D，E および G 群）および脱カプセルし顆粒を食物（アップルソース）に散布投与（F および H 群）した場合を除き，前日夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）を目安に治験薬を服用させた。SR BIC 製剤 4 mg は有資格薬剤師 1 名を含む担当者 2 名が PCRU で調製・包装し，市販用 ER 錠剤 4 mg は PCRU が供給した。各期とも，治験実施施設の担当者が治験薬取扱手順書に従って 240 mL の常温水とともに，治験薬を噛まずに服用させた。

1.1.3.3. 投与期間

1.1.3.2 項を参照。

1.1.4. 評価項目

1.1.4.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

本治験の各期では， 1.5 mL 以上の PK 解析用血漿検体を得るため，5.0 mL の血液検体を，適切なラベルを添付し，ヘパリンナトリウムで処理した採血管に採取した。採取時点は投与前および投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36 および 48 時間後とした。

検体の処理および解析には，ファイザー社の標準作業手順書に準拠したバリデーション済みの高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（liquid chromatography tandem mass spectrometry：LC/MS/MS）を用いた。PK 検体の処理および輸送は，検体の完全性が維持される方法で行った。血漿中濃度 - 時間データから，標準的なノンコンパートメント法を用いて最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（Time to reach C_{max}：T_{max}），投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）および終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$）を算出した。

1.1.4.2. 安全性の評価項目

安全性の評価項目は，バイタルサイン（脈拍数および血圧），12 誘導心電図，有害事象，重篤な有害事象，安全性に関する臨床検査，身体的検査，妊娠検査および薬物性肝障害の調査とした。

1.1.5. 統計解析方法

1.1.5.1. 症例数の設定根拠[a]

各 SR BIC 製剤の ER 錠剤に対する RBA 評価において評価可能例数を各コホート 12 例（各シーケンス 6 例）と設定したとき，5-HMT の AUC_{inf} および C_{max} の自然対数変換値を用いた製剤間の差の 90%信頼区間（confidence interval：CI）幅は，それぞれ±0.112 および±0.200 であった（被覆確率 90%）。第 1～2 期の SR BIC 製剤と対応する SR 顆粒（第 5 期）の RBA 評価では，評価可能例数を同じく各 12 例（各シーケンス 6 例）と設定したとき，5-HMT の AUC_{inf} および C_{max} の自然対数変換値を用いた製剤間の差の 90% CI 幅は，それぞれ±0.110 および±0.197 であった（被覆確率 90%）。

上記の計算では，AUC_{inf} および C_{max} の自然対数変換値の個体内標準偏差（standard deviation：SD）を A0221069 試験のコホート 1 の SR1 BIC 製剤に関する RBA 評価に基づきそれぞれ 0.12 および 0.214 と仮定した。

第 3～4 期で対象とする SR BIC 製剤の食事の影響評価では，評価可能例数を各コホート 12 例（各シーケンス 6 例）と設定したとき，5-HMT の AUC_{inf} および C_{max} の自然対数変換値を用いた製剤間の差の 90% CI 幅は，それぞれ±0.064 および±0.120 であった（被覆確率 90%）。上記の計

[a] 総括報告書本文 9.7.2 項から補足

算では，AUC_{inf}およびC_{max}の自然対数値の個体内 SD を A0221069 試験のコホート 1 の SR1 BIC 製剤に関する食事の影響評価に基づき，それぞれ 0.07 および 0.131 と仮定した。

1.1.5.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者のうち，いずれかの投与期で濃度データが 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為化され，治験薬投与を受けた被験者のうち，いずれかの投与期で主要 PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団[a]：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。

1.1.5.3. 統計解析

市販用 ER 錠剤に対する各 SR BIC 製剤の RBA 評価では，各 SR BIC 製剤を空腹時または食後投与したときの 5-HMT のAUC_{inf}（算出可能な場合），AUC_{last}およびC_{max}の自然対数変換値をそれぞれコホート別に解析した。この解析では，シーケンス，投与期，製剤を固定効果，シーケンス内の被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた。このモデルから推定された調整済み平均値の差（試験製剤 - 標準製剤）とその 90% CI を指数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）とその 90% CI を算出した。

空腹時投与の RBA 評価では，市販用 ER 錠剤 4 mg を標準製剤，SR BIC 製剤 4 mg（SR3 BIC 製剤および SR4 BIC 製剤）を試験製剤とした（コホート 1 の B 群対 A 群，コホート 2 の C 群対 A 群）。

食後投与の RBA 評価では（第 3 期以降に移行した場合），市販用 ER 錠剤 4 mg を標準製剤，SR BIC 製剤 4 mg（SR3 BIC 製剤および SR4 BIC 製剤）を試験製剤とした（コホート 1 の E 群対 D 群，コホート 2 の G 群対 D 群）。

第 2 期終了時に実施する各 SR BIC 製剤の市販用 ER 錠剤に対する RBA 評価で，AUC_{last}およびC_{max}比の 90% CI がいずれも 70%～143%に含まれた場合は，当該 SR BIC 製剤を食事の影響および BIC に対する顆粒の RBA について評価することとした。上記の RBA 基準を満たした SR BIC 製剤に対応するコホートは第 3～5 期に移行し，RBA 基準を満たさなかった SR BIC 製剤に対応するコホートは第 3～5 期を中止することとした。

上記で選択された SR BIC 製剤を対象に，食事の影響（高脂肪・高カロリーの朝食による 5-HMT の PK に対する影響）および BIC に対する顆粒の RBA を評価した。この評価では，各 SR BIC 製剤（および対応する SR 顆粒）を投与したときの 5-HMT のAUC_{inf}（算出可能な場合），AUC_{last}およびC_{max}の自然対数変換値を，投与条件を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてそれぞれコホート別に解析することとした。このモデルから推定された調整済み平均値の差（試験製剤 - 標準製剤）とその 90% CI を指数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）とその 90% CI を算出した。ER 錠剤に対する RBA 基準を満たす同じロットの SR BIC 製剤での食事の影響評価では，第 3 期と第 4 期の食後投与は同じ試験群として

[a] 総括報告書本文 9.7.4 項から補足

組み合わせ，第 1 期と第 2 期の空腹時投与は同じ参照群として組み合わせて評価した（コホート 1 の E 群対 B 群，コホート 2 の G 群対 C 群）。なお，SR BIC 製剤に対応する SR 顆粒の RBA 評価はいずれも空腹時投与で実施し，第 5 期の SR 顆粒は試験群とし，第 1 期と第 2 期の SR BIC 製剤は同じ参照群として組み合わせて評価した（コホート 1 の F 群対 B 群，コホート 2 の H 群対 C 群）。また，5-HMT の PK パラメータとして AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，T_{max} および $t_{½}$（算出可能な場合）の記述統計量をコホートおよび投与条件別に要約した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 1-3 に要約した。計 24 例（各コホート 12 例×2）が本治験に組み入れられた。コホート 1 および 2 の被験者はすべて第 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 ER 錠剤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 期後に治験を中止した。一方，SR4 BIC 製剤は ER 錠剤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 期後に治験を中止した。

Table 1-3. Subject Disposition

Number (%) of Subjects	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)	4 mg Fesoterodine SR3 Capsule (Fasting)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting)	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fed)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fed)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Sprinkled Fasting)
Assigned to study treatment: 24						
Treated	24	12	12	10	10	10
Completed	23 (95.8)	12 (100)	11 (91.7)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Discontinued	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0
Relation to study drug not defined	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0
No longer willing to participate in study	1 (4.2)	0	0 [a]	0	0	0
Other	0	0	1 (8.3) [a]	0	0	0
Analyzed for pharmacokinetics						
Parameter	24 (100)	12 (100)	12 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Concentration	24 (100)	12 (100)	12 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Analyzed for safety						
Adverse events	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Laboratory data	12 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	0	1 (10.0)	10 (100)

a. Summary of changes に基づき，修正。
Discontinuations had been attributed to the last study treatment received.
ER = extended-release; SR = sustained-release.

本治験に組み入れられた被験者の平均年齢は 34.5 歳（範囲：19～54 歳），BMI の平均値は 24.3 kg/m^2（範囲：19.7～30.3 kg/m^2）であった。被験者の大部分［23 例（95.83%）］は白人であった。被験者の人口統計学的特性を Table 1-4 に要約した。

Table 1-4. Demographic Characteristics

	All Treatments		
	Male	**Female**	**Total**
Number of subjects	18	6	24
Hormonal status	-		-
Premenopausal	-	6	-
Age (years):			
<18	0	0	0
18-44	15	5	20
45-64	3	1	4
≥65	0	0	0
Mean	35.8	30.5	34.5
SD	10.8	10.0	10.6
Range (min-max)	19-54	21-47	19-54
Race:			
White	17	6	23
Black	1	0	1
Weight (kg):			
Mean	75.4	67.2	73.4
SD	11.3	9.9	11.3
Range (min-max)	58.3-98.2	57.7-84.7	57.7-98.2
BMI (kg/m^2)			
Mean	24.1	25.1	24.3
SD	3.3	2.8	3.2
Range (min-max)	19.7-30.3	21.4-30.0	19.7-30.3
Height (cm):			
Mean	177.1	163.5	173.7
SD	4.8	7.1	8.0
Range (min-max)	171-186	153-172	153-186

BMI = body mass index; min = minimum; max = maximum; N = number of subjects; SD = standard deviation.

1.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

コホート 1（SR3 BIC 製剤）の血漿中 5-HMT の PK 解析結果：

血漿中 PK パラメータの記述統計量を Table 1-5 に要約した。フェソテロジン 4 mg を空腹時に単回経口投与したときの 5-HMT の血漿中パラメータは，AUC_{inf} が SR3 BIC 製剤および ER 錠剤で類似しており，C_{max} は SR3 BIC 製剤の方が ER 錠剤と比較して高値を示した。T_{max} の中央値および $t_{½}$の平均値は，SR3 BIC 製剤および ER 錠剤で類似していた。

統計学的な比較結果を Table 1-6 に要約した。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，SR3 BIC 製剤の方が ER 錠剤と比較してそれぞれ約 8%および 46%高値を示した。C_{max} 比の 90% CI が事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲外であったため，コホート 1 の第 3～5 期は中止し，第 2 期で完了とした。

Table 1-5. Descriptive Summary of Plasma 5-HMT Pharmacokinetic Parameter Values – Cohort 1

Parameter (Units)	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment	
	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)	4 mg Fesoterodine SR3 Capsule (Fasting)
N, n	12, 12	12, 12
AUC_{inf} (ng•h/mL)	27.46 (45)	29.64 (40)
AUC_{last} (ng•h/mL)	26.89 (46)	29.27 (40)
C_{max} (ng/mL)	2.501 (39)	3.642 (42)
T_{max} (h)	5.00 (5.00-6.00)	5.00 (3.00-5.03)
$t_{½}$ (h)	6.960 ± 2.289	7.041 ± 0.991

%CV = percentage coefficient of variance; 5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; ER = extended-release; N = number of subjects; n = number of subjects for $t_{½}$ and AUC_{inf}; SD = standard deviation; SR = sustained-release; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time for C_{max}.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for Tmax; arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.

Table 1-6. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 1

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
4 mg Fesoterodine SR3 Capsule (Fasting) vs 4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	29.64	27.46	107.92	101.28, 115.00
AUC_{last} (ng•h/mL)	29.27	26.89	108.85	102.11, 116.04
C_{max} (ng/mL)	3.642	2.501	145.62	138.30, 153.32

5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; ER = extended-release; SR = sustained-release; vs = versus.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

コホート 2（SR4 BIC 製剤）の血漿中 5-HMT PK 解析結果：

血漿中 PK パラメータの記述統計量を Table 1-7 に，統計学的な比較結果を Table 1-8 に要約した。

空腹時投与時の SR4 BIC 製剤と ER 錠剤の比較：SR4 BIC 製剤および ER 錠剤を空腹時に投与したときの 5-HMT の血漿中 AUC_{inf} および C_{max} は両製剤間で類似していた。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，SR4 BIC 製剤の方が ER 錠剤に比べてそれぞれ約 8%低値および約 9%高値を示した。T_{max} の中央値は両製剤間で類似しており，$t_{½}$の平均値は SR4 BIC 製剤（11.08 時間）の方が ER 錠剤（7.468 時間）と比較して長かった。AUC_{inf} および C_{max} 比の 90% CI はいずれも事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であったため，コホート 2 の被験者は第 3～5 期に移行した。

SR4 BIC 製剤の食後投与と空腹時投与の比較：SR4 BIC 製剤を投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，食後投与の方が食前投与にと比較してそれぞれ約 17%および 13%低値を示した。AUC_{inf} 比の 90% CI は事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であったが，C_{max} については範囲外であった。T_{max} の中央値は食事の影響を受けていないと考えられたが，$t_{½}$の平均値は食後投与（8.794 時間）の方が空腹時投与（11.08 時間）に比べて短かった。

空腹時投与時の SR4 顆粒と SR4 BIC の比較：SR4 製剤の顆粒を小さじ 1 杯のアップルソースに散布して空腹時投与したときと BIC のまま空腹時投与したときの比較では，顆粒として投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，BIC として投与したときに比べてそれぞれ約 14%および 8%低値を示した。C_{max} および AUC_{inf} 比の 90% CI はいずれも事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であった。SR4 顆粒をアップルソースに散布して投与したときの T_{max} の中央値および $t_{½}$の平均値は，いずれも SR4 BIC 投与時と同程度であった。

食後投与時の SR4 BIC 製剤と ER 錠剤の比較：SR4 BIC 製剤および ER 錠剤を食後投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，SR4 BIC 製剤の方が ER 錠剤に比べてそれぞれ約 29%および 19%低値を示した。AUC_{inf} 比の 90% CI は事前に規定した RBA 基準（70%～143%）の範囲内であったが，C_{max} については範囲外であった。T_{max} の中央値は両製剤間で類似しており，$t_{½}$の平均値は SR4 BIC 製剤（8.794 時間）の方が ER 錠剤（6.321 時間）と比較して長かった。

Table 1-7. Descriptive Summary of Plasma 5-HMT Pharmacokinetic Parameter Values – Cohort 2

Parameter (Units)	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment				
	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsules (Fasting)	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fed)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsules (Fed)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Sprinkled Fasting)
N, n	12, 12	12, 11	10, 10	10, 10	10, 10
AUC_{inf} (ng•h/mL)	25.76 (39)	23.99 (37)	26.71 (27)	21.72 (27)	22.68 (31)
AUC_{last} (ng•h/mL)	25.18 (39)	22.12 (37)	26.29 (27)	21.01 (27)	21.33 (30)
C_{max} (ng/mL)	2.174 (43)	2.361 (36)	2.775 (25)	1.957 (34)	2.075 (30)
T_{max} (h)	5.00 (4.00-6.02)	5.00 (3.00-5.03)	5.00 (2.00-10.0)	5.00 (3.00-6.00)	5.00 (5.00-5.10)
$t_{½}$ (h)	7.468 ± 1.770	11.08 ± 4.018	6.321 ± 1.396	8.794 ± 2.855	11.42 ± 2.336

%CV = percentage coefficient of variance; 5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; ER = extended-release; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = Number of subjects; n = number of subjects for $t_{½}$ and AUC_{inf}; SD = standard deviation; SR = sustained-release; $t_{½}$ = Terminal half-life; T_{max} = Time for C_{max}.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.

Table 1-8. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma 5-HMT Parameters – Cohort 2

Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting) vs 4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	23.68	25.76	91.91	85.32, 99.02
AUC_{last} (ng•h/mL)	22.12	25.18	87.85	81.34, 94.88
C_{max} (ng/mL)	2.361	2.174	108.60	90.96, 129.66
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fed) vs 4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	20.87	24.01	86.91	74.62, 101.23
AUC_{last} (ng•h/mL)	20.40	22.12	92.23	78.77, 108.00
C_{max} (ng/mL)	1.957	2.361	82.87	64.55, 106.38
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Sprinkled Fasting) vs 4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	21.69	23.60	91.91	81.26, 103.94
AUC_{last} (ng•h/mL)	20.51	22.12	92.71	83.13, 103.39
C_{max} (ng/mL)	2.023	2.361	85.66	70.52, 104.06
4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fed) vs 4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fed)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	21.72	26.71	81.33	75.14, 88.02
AUC_{last} (ng•h/mL)	21.01	26.29	79.90	73.74, 86.58
C_{max} (ng/mL)	1.957	2.775	70.53	62.67, 79.37

5-HMT = 5-hydroxymethyl tolterodine; CI = confidence interval; ER = extended-release; SR = sustained-release.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

1.2.3. 安全性の結果

1.2.3.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を Table 1-9 に要約した。

本治験で認められたすべての有害事象は軽度または中等度であった。重度の有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。また，有害事象による治験薬減量および投与中断も認められなかった。

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現割合を Table 5-1 に要約した。

有害事象は，ER 錠剤 4 mg および SR4 BIC 製剤 4 mg の空腹時投与時に各製剤でそれぞれ 10 件，ER 錠剤 4 mg の食後投与時に 6 件，SR3 BIC 製剤 4 mg の空腹時投与時，SR4 BIC 製剤 4 mg の食後投与時およびアップルソースに散布した SR4 顆粒 4 mg の空腹時投与時に各製剤でそれぞれ 4 件の有害事象が認められた。ほとんどの有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

本治験全体の主な有害事象は頭痛（9 件），疲労（7 件），傾眠（6 件）および下痢（4 件）であった（Table 5-1）。

Table 1-9. Treatment-Emergent Adverse Events – All-Causalities (Treatment-Related)

Number (%) of Subjects	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fasting)	4 mg Fesoterodine SR3 Capsule (Fasting)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fasting)	4 mg Fesoterodine ER Tablet (Fed)	4 mg Fesoterodine SR4 Capsule (Fed)	4 mg Fesoterodine SR4 capsule (Sprinkled Fasting)
Subjects evaluable for adverse events	24	12	12	10	10	10
Number of adverse events	10 (9)	4 (4)	10 (7)	6 (6)	4 (4)	4 (4)
Subjects with adverse events	9 (8)	4 (4)	7 (6)	5 (5)	3 (3)	4 (4)
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued due to adverse events	0	0	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0	0	0

Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious adverse events according to the Investigator's assessment.
MedDRA (Version 17.1) coding dictionary applied.
ER = extended-release; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SR = sustained-release.

1.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

1.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

1.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

本治験では，臨床的に意義のある臨床検査所見，バイタルサインおよび心電図所見は認められなかった。

1.3. 結論

- 本治験で用いた 2 つの SR BIC 製剤（SR3 BIC および SR4 BIC 製剤）のうち，SR4 BIC 製剤を空腹時投与したときの 5-HMT の PK は ER 錠剤を空腹時投与したときと類似しており，AUC_{inf}比および C_{max} 比はいずれも ER 錠剤に対する事前に規定した RBA 基準（70%～143%）を満たした。一方で，SR3 BIC 製剤は同基準を満たさなかった。

- SR4 BIC 製剤を食後投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，空腹時投与に比べてそれぞれ約 17%および 13%低値を示した。SR4 BIC 製剤の顆粒をアップルソースに散布して投与したときの 5-HMT の C_{max} および AUC_{inf} は，BIC 製剤に比べてそれぞれ 14%および 8%低値を示した。

- 上記の結果より，SR4 BIC 製剤を脱カプセルし顆粒を食物（アップルソース）に散布したときの 1 日 1 回投与は，カプセル剤や錠剤を呑み込めない患者に対して有用である可能性が示された。

- フェソテロジン投与下での予期しない有害事象は認められず，フェソテロジンの安全性および忍容性が確認された。

2. A0221066 試験（5.3.3.2.1，評価資料）

治験の標題：8～17 歳の小児過活動膀胱患者を対象に，フェソテロジンの薬物動態，安全性および忍容性を評価する非盲検，用量漸増試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：7 施設（米国）

公表文献：Malhotra B, El-Tahtawy A, Wang EQ, et al. Dose-escalating study of the pharmacokinetics and tolerability of fesoterodine in children with overactive bladder. J Pediatr Urol. 2012;8:336-42.

治験期間：2009 年 3 月 [redacted] 日～2010 年 12 月 [redacted] 日

開発段階：第 2 相

2.1.1. 目的

主要目的：8～17 歳の小児過活動膀胱（overactive bladder：OAB）患者を対象に 5-ヒドロキシメチルトルテロジン（5-hydroxy-methyl tolterodine：5-HMT）の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。

副次目的：8～17 歳の小児 OAB 患者を対象に，5-HMT の PK に及ぼす患者共変量の影響を検討し，フェソテロジンの安全性および忍容性を評価する。

探索的目的：8～17 歳の小児 OAB 患者を対象に 3 日間の排尿日誌を使用することの実行可能性および有用性を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本治験は，男性および女性の小児 OAB 患者にフェソテロジン 4 mg および 8 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する多施設共同，非盲検，非対照試験である。本治験集団の約 50%は神経因性排尿筋過活動（neurogenic detrusor overactivity：NDO）患者を対象とした。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

- 8～17 歳の男性または女性
- 体重 25 kg 超の患者
- 切迫性尿失禁の有無を問わず，組み入れ時の 6 ヵ月以上前から頻尿症状（24 時間当たり平均 8 回以上の排尿）および尿意切迫感（急に起こる我慢できないような強い尿意）により定義される特発性または神経因性 OAB を有する患者，もしくは安定した神経学的疾患を有し，排尿管理のための間欠導尿の有無を問わず，尿流動態検査により排尿筋過活動が確認された患者

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. Lot and Dosage Material Numbers

Drug	Lot Number	Dosage Material Number	Potency	Formulation
Fesoterodine	[redacted]	[redacted]	4 mg	Sustain Release Tablet
Fesoterodine	[redacted]	[redacted]	8 mg	Sustain Release Tablet

2.1.4.2. 用法および用量

投与 1～4 週目はすべての被験者にフェソテロジン 4 mg を 1 日 1 回投与した。投与 5～8 週目は治験責任医師による個々の被験者の忍容性と安全性の評価に基づいて，治験薬の用量を 8 mg 1 日 1 回に増量した。

2.1.4.3. 投与期間

2.1.4.2 項を参照。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態評価：血液検体（各 2 mL）を来院 3（投与 4 週目）の投与前および投与 0.5～2 時間後，2～4 時間後および 4～6 時間後（当日朝の投与時を基準とする），さらに来院 4（投与 8 週目）の投与 8～10 時間後，10～14 時間後，14～16 時間後および 16～20 時間後（前日夜の投与時を基準とする）に採取した。

ファーマコゲノミクス評価：CYP2D6 の遺伝子の変異はフェソテロジンの活性代謝物の代謝に影響を及ぼす。本治験で測定するアレルは，*3，*4，*5，*6，*7，*8，*10，*14，*18，*21，*36，*41 および重複アレルとした。*3，*4，*5，*6，*7，*8，*14，*18 および*21 の同一のアレルの組み合わせ，もしくはこれらのアレル同士の組み合わせを持つ場合は，CYP2D6 の代謝活性が欠損しているヒトに分類され，その他の遺伝子型は CYP2D6 の代謝酵素活性が正常なヒトとして分類された。

臨床効果に関する評価（排尿日誌に関する探索的評価項目）：排尿日誌のすべての項目は，来院 2（ベースライン），来院 3（フェソテロジン 4 mg 1 日 1 回投与中）および来院 4（フェソテロジン 8 mg 1 日 1 回投与中）の各来院の前週に 3 日間連続で入力して完成させた。記録項目は毎日の排尿または導尿の頻度，各排尿または導尿時の尿量，尿失禁回数および尿意切迫感回数とした。

2.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験では正式な有効性の評価を実施しなかったが，排尿日誌の評価により探索的に臨床効果を評価した（2.1.5.1 項）。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，治験期間中に発現した有害事象の発現率，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，各来院時のバイタルサ

イン測定値，病歴，詳細な身体的検査，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。

清潔間欠導尿（clean intermittent catheterization：CIC）を実施していない被験者の排尿後残尿量（post-void residual：PVR）は随意排尿直後に仰臥位で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。スクリーニング時に測定値が 40 mL を超えた被験者は本治験から除外した。

治験薬増量前の安全性評価：4 週間の 4 mg 1 日 1 回投与後に安全性評価を行った。CIC を実施していない被験者の PVR，安全性に関する臨床検査値および有害事象データを基に，治験責任医師が 8 mg への増量の可否を判断した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

フェソテロジンの母集団 PK（population PK：PPK）ベースモデルから得られた成人の PK パラメータ値を，8〜17 歳の体重範囲に応じてスケーリングし，米国全国健康・栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES）III データベースを使用して体重範囲を設定した。また，体重の最小値，平均値，および最大値から本治験の PK 検体採取計画を評価した。試験デザインの評価のために，見かけの全身クリアランス（apparent systemic clearance：CL/F）および吸収速度定数（absorption rate constant：Ka）に個体間変動（interindividual variability：IIV）の推定値を含めた。成人のフェソテロジンの PPK モデルから，CL/F の IIV は 26%［変動係数（CV）］と算出され，Ka の IIV は 10%（CV）で固定した。また，残差変動は 42.5%と算出された。

以上，試験デザインおよび症例数 20 例のサンプルサイズから，精度の高い（標準誤差<10%）CL（clearance）の推定値が得られると判断された。また，安全性および忍容性以外の理由で投与を中止し，計画したすべての PK 検体が得られない場合は，治験担当医師と治験依頼者との合議により追加の症例の組み入れを考慮することとした。

2.1.6.2. 解析対象集団

PK 解析対象集団：血漿中濃度については，本治験への組み入れ後に治験薬投与を受け，治験中に血漿中濃度が 1 回以上得られたすべての被験者を解析対象とした。PK パラメータについては，本治験への組み入れ後に治験薬投与を受け，治験中に主要な PK パラメータ値が 1 回以上得られたすべての被験者を解析対象とした。

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：本治験に組み入れられ，治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。FAS は副次解析対象集団とした。同意撤回例は適切と判断された場合には FAS に組み入れた。

---

[a] 総括報告書本文 5.10.1 項より補足

治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Analysis Set：PPAS）：本治験に組み入れられた被験者のうち，本治験を完了し，治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者と定義した。PPAS は副次解析対象集団とした。PPAS の決定はデータベース固定前に行った[a]。

安全性解析対象集団[b]：治験薬投与を受けたことがわかっているすべての被験者と定義した。

2.1.6.3. 統計解析

本治験で得られたデータの集計および統計解析方法の詳細は，統計解析計画書に記載した。

薬物動態

薬物動態評価項目：モデルを用いて推定した PK パラメータ推定値である Ka，見かけの経口クリアランスおよび分布容積（volume of distribution：Vd）を用いて 8 歳～17 歳の小児 OAB 患者における血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration versus time curve：AUC），最高血漿中濃度（maximum concentration：C_{max}），最高血中濃度到達時間（time to reach maximum concentration：T_{max}）および半減期を予測した。

薬物動態解析：PPK モデリングアプローチを利用して，フェソテロジン 4 mg QD および 8 mg QD の血漿中 5-HMT 濃度 - 時間データから，小児被験者の PPK パラメータ［CL/F，Ka および apparent volume of distribution（VC/F）］を推定した。PK パラメータの母集団平均推定値は，すべての被験者を含むデータセットに PK モデルおよび分散モデルを当てはめて算出した。また，平均値と分散の推定値の信頼区間（confidence intervals：CI）を算出した。個々の PK パラメータの推定値は，経験的ベイズ推定法により算出した。

残差変動は，加算および比例モデルなどの複数のモデルを当てはめて算出した。

探索的解析として，年齢，体重，CYP2D6 の遺伝子型および性別などの共変量の影響を検討した。また，小児被験者の PK パラメータ推定値の記述統計量を，成人被験者のものと比較した。

さらに，本治験の試験デザインを用いて臨床試験シミュレーションを実施した。

排尿日誌に関する探索的評価項目

排尿日誌に関する探索的評価項目は，以下のパラメータのベースラインからの変化とした。

- 1 日平均排尿回数（排尿のみ）：排尿日誌に記録された随意排尿の合計回数を記録日数で除した回数
- 1 日平均導尿回数（導尿のみ）：排尿日誌に記録された導尿の合計回数を記録日数で除した回数

[a] CSR Appendix A10 Documentation of Statistical Methods

[b] 総括報告書本文 5.10.5 項より補足

- 1 日平均排尿または導尿回数：排尿日誌に記録された随意排尿および導尿の合計回数を記録日数で除した回数
- 1 日平均尿失禁回数：排尿日誌に記録された尿失禁回数の合計回数を記録日数で除した回数
- 1 日平均尿意切迫感回数：排尿日誌に記録された尿失禁回数の合計回数を記録日数で除した回数
- 排尿 1 回当たりの平均排尿量（排尿のみ）：排尿日誌に記録された随意排尿による総排尿量を随意排尿の回数で除した量
- 導尿 1 回当たりの平均導尿量（導尿のみ）：排尿日誌に記録された導尿による総排尿量を導尿の回数で除した量
- 排尿または導尿 1 回当たりの平均排尿量：排尿日誌に記録された随意排尿および導尿による総排尿量を随意排尿および導尿の合計回数で除した量
    - 注記：上記の項目の評価では，1 日を 24 時間として算出した。
    - 3 日間の排尿日誌から算出された探索的評価項目の被験者ごとの値を一覧表に示し，治療期（および必要に応じて用量）別に要約した。各項目の投与 4 週および投与 8 週時のベースラインからの変化量および変化率を記述統計量で要約した。来院 2 の前週に記録された排尿日誌のデータをベースライン値として使用した。

探索的評価項目の主要な解析対象集団は FAS，副次的な解析対象集団は PPAS として解析した。解析結果について，欠測値およびコンプライアンスに関する感度分析を必要に応じて追加で実施した。排尿日誌のデータの全体的な品質および一貫性についても，記述統計量の要約およびデータ一覧表により評価した。

解析方法の仮定が十分満たされない場合は，代替手法を使用し，その詳細を記録することとした。

<u>安全性評価項目</u>

治験期間中，有害事象，心電図，血圧，脈拍数および安全性に関する臨床検査値を継続的に集計・要約し，被験者の安全性について評価した。臨床的問題の可能性がある安全性または心電図所見の基準で定義した異常が，臨床検査値，心電図，血圧および脈拍数に認められた場合は，その内容を記録した。

安全性データについて正式な仮説検定は行わなかった。安全性評価の結果および有害事象は治験依頼者の基準書に基づき，図表形式で示した。具体的には，臨床検査値，CIC を実施していない被験者の PVR，心電図および有害事象について図表を検討し，8～17 歳の小児 OAB 患者におけるフェソテロジンの安全性および忍容性を評価した。安全性データは安全性解析対象集団を対象に評価した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

計 20 例の組み入れ計画に対し，21 例が組み入れられ，治験薬の投与を受けた（Table 2-2）。このうち 20 例が本治験を完了し，1 例は被験者の意思により治験を中止した。組み入れ後に治験薬投与を受けたすべての被験者を対象に安全性解析（有害事象および臨床検査値）を実施した（Table 2-3）。

Table 2-2. Subject Evaluation Groups

No. of Subjects	Fesoterodine	
	4 mg QD	8 mg QD
Assigned to Study Treatment: 21		
Treated	21	20
Completed	20	20
Discontinued	1	0

Abbreviations: QD=once daily, No.=number

Table 2-3. Subjects Included in Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Analyses

No. of Subjects	Fesoterodine	
	4 mg QD	8 mg QD
Analyzed for Pharmacokinetics		
PK Concentration	19	18
Analyzed for Efficacy*		
Full Analysis Set	21	20
Per Protocol Set	17	17
Analyzed for Safety		
Adverse events	21	20
Laboratory data	21	20

Abbreviations: PK=pharmacokinetics, QD=once daily, No.=number
* Analyzed for Exploratory Diary Endpoints

本治験の被験者のうち男性は 12 例（57.1%），女性は 9 例（42.9%）であった。平均体重は 51.9 kg（範囲 31.8～83.9 kg），平均 BMI は 23.2 kg/m^2（範囲 15.3～33.8 kg/m^2）であった。被験者全体の平均年齢は 13.1 歳（範囲 9～17 歳），被験者のうち 18 例（85.7%）が白人であった。

2.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

薬物動態の結果

17 歳の被験者 3 例の血漿中濃度を除外したデータを評価し（Table 2-4），8 歳～16 歳 11 ヵ月の小児被験者を対象とした場合の全体的な試験結果の解釈にこれらの 17 歳の被験者が及ぼす影響について検討した。予測したとおり，この年齢層の成長段階では成熟期である 17 歳の被験者を解析データセットに含めた場合も PK 結果に明らかな差異はみられなかった。上記の結果から，さらに 5-HMT を評価する頑健な PPK 解析モデル構築のため，これらの被験者を PPK 解析データセットに含めることを決定した。

Table 2-4. Plasma 5-HMT Concentration Versus Time Summary, With and Without Inclusion of 17-Year-Old Subjects

Planned Time Postdose (hours)	N	Plasma 5-HMT Concentration (ng/mL)				
		Mean	%CV	Median	Min	Max
Subjects Aged 8-17 Years Old						
Fesoterodine 4 mg once daily						
Visit/hours postdose						
Visit 3/0	19	0.5569	101	0.3170	0.000	1.90
Visit 3/0.5	14	1.722	64	1.350	0.506	3.96
Visit 3/2	14	3.613	56	3.455	0.867	8.60
Visit ¾	16	3.693	71	2.780	1.12	11.6
Fesoterodine 8 mg once daily						
Visit 4/8	7	5.179	42	4.750	2.24	7.64
Visit 4/10	12	4.368	46	3.960	1.89	7.77
Visit 4/14	18	2.718	68	2.335	0.000	7.33
Visit 4/16	17	1.568	64	1.280	0.000	3.68
Subjects Aged 8-16 Years Old Only						
Fesoterodine 4 mg once daily						
Visit 3/0	17	0.5122	98	0.3170	0.000	1.90
Visit 3/0.5	12	1.752	67	1.350	0.506	3.96
Visit 3/2	13	3.648	58	3.560	0.867	8.60
Visit 3/4	14	3.937	69	2.960	1.12	11.6
Fesoterodine 8 mg once daily						
Visit 4/8	5	5.182	43	4.750	2.24	7.64
Visit 4/10	10	4.449	47	3.960	1.89	7.77
Visit 4/14	16	2.850	67	2.490	0.000	7.33
Visit 4/16	15	1.642	63	1.310	0.000	3.68

Abbreviations: CV=coefficient of variation; Min=minimum, Max=maximum; 5-HMT=5-hydroxy-methyl tolterodine; PK=pharmacokinetic, N=Number of observations (non-missing concentrations)
Summary statistics were calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 0.0200 ng/mL.
PK samples were collected at Visit 3 (Week 4) and Visit 4 (Week 8).
Subjects with <80% compliance with dosing, or concentrations with sampling time deviation >20% from nominal time were excluded for summary statistics; these data were included in Population PK analysis if dosing on 3 days prior to PK sampling was confirmed and accurate PK sampling was recorded.
Two subjects were excluded due to <80% compliance with study drug.

PPK 解析では（Table 2-5），すべての PK パラメータ，個体間変動および残差変動が精度よく推定され，相対的標準誤差（relative standard error：RSE）は妥当な範囲内であった。PK パラメータの個体間変動［個体間分散（ω^2）の正の平方根を CV として百分率で表示］は 38%（CL/F）から 43%（VC/F）の範囲であった。

Table 2-5. Final Model Parameters

Parameter	Point Estimate	SEE	%RSE	95% CI Lower Limit	95% CI Upper Limit
CL/F (L/h)	86.70	11.4	13.15	63.9	98.1
VC/F (L)	10.10	222	21.98	566	1232
Ka (1/h)	0.44	0.14	32.95	0.15	0.58
CYP effect on CL	1.33	0.18	13.38	0.97	1.51

Abbreviations: SEE=Standard Error of Estimate, CI=confidence interval, % RSE=Relative Standard Error, =100*(SEE/Estimate), Ka=absorption rate constant, VC/F=apparent volumes of distribution, CL=clearance, CL/F=apparent systemic clearance, h=hour

本治験で得られた血漿中 5-HMT 濃度の実測値は，本治験で定めた年齢および体重の基準を満たした分布域の小児被験者に対して成人 PPK パラメータおよびそのアロメトリックスケーリングを適用したモデルに基づくシミュレーション結果（小児用量決定の際に使用）と一致した。シミュレーション結果と血漿中濃度の実測値が一致したことから，血漿中濃度の予測に使用したモデルに対する外部検証が得られたと判断された。

ファーマコゲノミクスの結果

遺伝子型判定による CYP2D6 の代謝酵素活性は，1 例が欠損，2 例が欠測（検体がないため），その他の被験者はすべて正常または非常に高いと分類された。

探索的評価項目の結果

小児 OAB 患者が 3 日間の排尿日誌を使用することの実行可能性および有用性を主に評価するために，臨床効果のデータを探索的に収集した。治験担当医師や被験者の反応および使用可能な日誌データの定性的評価から，本治験の 3 日間の排尿日誌は小児患者の OAB 症状を評価するうえで実行可能かつ有用であると考えられた。ただし，本治験では症例数が少ないため，これらの結果の解釈には注意が必要である。

ベースライン時，フェソテロジン 4 mg 1 日 1 回の 4 週間投与後（投与 4 週目）および 8 mg 1 日 1 回の 4 週間投与後（投与 8 週目）の 3 日間の排尿日誌データ，およびこれらの探索的評価項目の記述統計量の要約を Table 2-6 に示した。

Table 2-6. Summary Statistics of Exploratory 3-Day Bladder Diary Endpoints

Diary Variable (PPAS)	Mean (SD) (95% Confidence Interval)		
	Baseline	Change from Baseline	
		Feso 4 mg QD Week 4	Feso 8 mg QD Week 8
Mean number of micturitions or catheterizations/day (N=17)[a]	6.05 (1.776) (5.14, 6.97)	-0.31 (1.519) (-1.09, 0.47)	-0.22 (1.643) (-1.06, 0.63)
Mean number of catheterizations/day (N=8)[a,b]	4.99 (0.842) (4.28, 5.69)	0.00 (0.626) (-0.52, 0.53)	-0.07 (0.861) (-0.79, 0.65)
Mean number of incontinence episodes/day (N=13)[a]	1.85 (1.211) (1.12, 2.58)	-0.41 (0.961) (-0.99, 0.18)	-0.81 (0.962) (-1.39, -0.22)
Mean number of urgency episodes/day (N=12)[a]	3.21 (1.881) (2.02, 4.41)	-0.76 (1.394) (-1.64, 0.13)	-0.51 (1.758) (-1.62, 0.61)
Mean volume voided per micturition or mean volume per catheterization (N=17) (mL)	183.1 (79.07) (142.5, 223.8)	31.50 (57.99) (1.69, 61.32)	45.03 (72.94) (7.53, 82.54)
Mean volume per catheterization (N=8)[b] (mL)	172.2 (95.97) (91.97, 252.4)	36.61 (82.57) (-32.4, 105.6)	84.09 (84.49) (13.45, 154.7)

Abbreviations: N=number of subjects, SD=standard deviation, NDO=neurogenic detrusor overactivity, PPAS=Per Protocol Analysis Set, Feso=fesoterodine, QD=once daily
[a] Only subjects reporting >0 episodes at baseline are included in these summaries.
[b] Subjects with NDO only.

2.2.3. 安全性の結果

2.2.3.1. 有害事象

死亡，重度の有害事象，有害事象による投与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 例が重篤な有害事象により治験薬投与を一時的に中断した。因果関係を問わない有害事象が 4 mg 徐放錠群で 8 例，8 mg 徐放錠群で 13 例に認められた（Table 2-7）。

Table 2-7. Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities)

No. of Subjects	Fesoterodine	
	4 mg QD	8 mg QD
Subjects evaluable for AEs	21	20
Number of AEs	22	23
Subjects with AEs	8	13
Subjects with serious AEs	0	1
Subjects with severe AEs	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0
Subjects with dose reduction or temporary discontinuation due to AEs	0	1

Abbreviations: AE=adverse event, No.=number, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, v=version, QD=once daily
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA (v13.1) coding dictionary applied.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.

治験薬と関連のある有害事象がフェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 2 例に 3 件，8 mg 徐放錠群の 5 例に 5 件に認められた（Table 2-8）。

治験薬と関連のある有害事象は，口内乾燥（軽度），便秘（中等度），眼乾燥（軽度）および霧視（中等度）が各 1 件，悪心（軽度）および残尿量増加（軽度）が各 2 件であった。

Table 2-8. Treatment Emergent Adverse Events (Treatment Related)

No. of Subjects	Fesoterodine	
	4 mg QD	8 mg QD
Subjects evaluable for AEs	21	20
Number of AEs	3	5
Subjects with AEs	2	5
Subjects with serious AEs	0	1
Subjects with severe AEs	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0
Subjects with dose reduction or temporary discontinuation due to AEs	0	1

Abbreviations: AE=adverse event, No.=number, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, v=version, QD=once daily
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA (v13.1) coding dictionary applied.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.

2.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.2.3.3. 重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象がフェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例に 1 件認められた（2.2.3.1 項参照）。この被験者は 1[redacted] 歳の女性であり，便秘のため入院中の治験薬投与を一時的に中断した後，回復した。本事象は，治験責任医師により治験薬と関連のある医学的に重要な事象と判断された。

2.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった（2.2.3.1 項参照）。

2.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査[a]

臨床検査値異常はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 5 例およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 8 例にみられ，CIC を実施していない被験者の PVR の増加はフェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 2 例でみられたが，忍容性および安全性の懸念は認められなかった。また，バイタルサインおよび心電図所見も安全性の懸念は認められなかった。

2.3. 結論

- 小児被験者での 5-HMT のクリアランスは，成人データを被験者の体重でアロメトリック法によりスケーリングした結果と同様と考えられた。

[a] 総括報告書 9.4 項および 9.5 項より補足

- 体重 25 kg を超える 8～17 歳の小児被験者にフェソテロジン 4 mg QD および 8 mg QD を投与したときの定常状態の血漿中 5-HMT 濃度は，成人と同様であった。

- 本治験では死亡例および有害事象による恒久的な投与中止例は認められなかった。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 1 件であり，当該被験者は入院中に治験薬の投与を中断した。これらの安全性結果から，小児被験者に対するフェソテロジン投与の忍容性は良好であり，重要な安全性の懸念は認められなかった。

- 3 日間の排尿日誌は，小児患者の特発性および神経因性 OAB 症状を評価するうえで実行可能かつ有用であると考えられた。

3. A0221047 試験（5.3.5.1.1，評価資料）

治験の標題：神経学的疾患に伴う排尿筋過活動（神経因性排尿筋過活動）の症状を有する，年齢 6 歳から 17 歳の患者に対するフェソテロジンの安全性および有効性の評価を目的とした，24 週間の無作為化非盲検試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：日本（12 施設），米国（9 施設），イタリア，韓国，スペイン（各 5 施設），トルコ（4 施設），ロシア（3 施設），スロバキア，フランス，ポーランド，マレーシア，リトアニア（各 2 施設），英国，エストニア，カナダ，ギリシャ，スイス，スウェーデン，台湾，ドイツ，南アフリカ，フィリピン，フィンランド，ベルギー（各 1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 7 月 2 日～2020 年 2 月 13 日

開発段階：第 3 相

3.1.1. 目的

本治験の目的を Table 3-1，評価項目を Table 3-2 に示した。

Table 3-1.　本治験の目的

分類	目的
主要目的	
安全性，有効性	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。
副次目的	
安全性，有効性	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。
安全性	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。
PK	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 PK 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，2 回投与したときの 5-HMT の定常状態の母集団 PK を検討する。

略号：BIC=beads in capsule/徐放性顆粒充填カプセル剤，NDO=neurogenic detrusor overactivity/神経因性排尿筋過活動，PK=pharmacokinetics/薬物動態，5-HMT=5-hydroxymethyl tolterodine/5-ヒドロキシメチルトルテロジン
コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）：フェソテロジン徐放錠 4 mg または 8 mg，もしくはオキシブチニン徐放錠の投与
コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）：フェソテロジン BIC 2 mg または 4 mg の投与

Table 3-2.　本治験の評価項目

分類	評価項目
主要評価項目	
有効性	最大膀胱容量（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）
副次評価項目	
有効性	• 最大膀胱容量時の排尿筋圧 • 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 • 24 時間あたりの平均導尿回数 • 24 時間あたりの排尿および導尿の平均合計回数 • 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 1 回あたりの平均排尿量 • 導尿 1 回あたりの平均導尿量 • 排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量
安全性	• 有害事象（以下の注目すべき事象の観察を含むがこれに限定されない） 　• 口内乾燥，眼乾燥および便秘などの抗ムスカリン作用による事象 　• 行動変化（攻撃性など），認知機能低下，頭痛，発作および傾眠などの中枢神経作用による事象 　• 調節障害，霧視および弱視などの視覚に関連する事象 • 視力検査および調節検査 • 認知機能検査（Child Behavior Checklist および Grooved Pegboard Test） • バイタルサイン（心拍数など。年齢に応じた基準値により評価する） • UTI（尿検査，尿顕微鏡検査，尿培養および感受性検査より評価する） • 臨床検査値（特に肝機能検査および腎機能検査。年齢に応じた基準により評価する） • 清潔間欠導尿を実施していない被験者または治験期間中に UTI を 2 回以上発現した被験者の排尿後残尿量 • 身体的検査（診察）および体重
PK	5-HMT の PK パラメータとして Ka，CL/F および Vd をモデルに基づいて推定し，AUC，C_{max}，T_{max} および半減期を推定する

略号：AUC=area under the concentration-time curve/濃度-時間曲線下面積，CL/F=apparent systemic clearance/見かけの全身クリアランス，C_{max}=maximum concentration/最高血漿中濃度，IDC=involuntary detrusor contraction/排尿筋の不随意収縮，Ka=absorption rate constant/吸収速度定数，PK=pharmacokinetics/薬物動態，T_{max}=time of occurrence of C_{max}/C_{max} 到達時間，UTI=urinary tract infection/尿路感染，Vd=volume of distribution/分布容積，5-HMT=5-hydroxymethyl tolterodine/5-ヒドロキシメチルトルテロジン

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，無作為化，非盲検，並行群間比較試験である。コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）は実薬比較（オキシブチニン徐放錠群）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フェソテロジン 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。本治験でオキシブチニン徐放錠群に割付けられた被験者は，12 週間後（または，適切な場合はそれよりも早く）治験担当医師によってフェソテロジン 4 mg 徐放錠

群もしくは 8 mg 群徐放錠群のいずれかの群に割当てられた。コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）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 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。

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。コホート 1 では，被験者はベースライン時にフェソテロジン徐放錠 4 mg/日（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群），フェソテロジン徐放錠 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）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。無作為割り付け時には，体重による層別化（50 kg 以下および 50 kg 超の 2 グループ）を行った。コホート 2 では，被験者はベースライン時にフェソテロジン徐放性顆粒充填カプセル剤（beads in capsule：BIC）2 mg/日（フェソテロジン 2 mg BIC 群）または 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（層別化は実施していない）。

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 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 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。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

3.1.3.1. 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神経因性排尿筋過活動（neurogenic detrusor overactivity：NDO）を有する患者

3.1.3.2. 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尿路感染（urinary tract infection：UTI）が認められた被験者
- 間欠導尿を必要としない患者で，随意排尿直後に経腹壁超音波診断法（ブラッダースキャンなど）による排尿後残尿量（post-void residual volume：PVR）が 20 mL を超える患者

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 3-3 に示した。

Table 3-3. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form Capsule
Fesoterodine Fumarate PR	[redacted]	[redacted]	4 mg	Film-coated Tablet
Fesoterodine Fumarate PR			8 mg	Film-coated Tablet
Fesoterodine Fumarate			2 mg	Controlled Release Capsule
Fesoterodine Fumarate			4 mg	Controlled Release Capsule
Oxybutynin Chloride Extended Release			5 mg	Tablet
Oxybutynin Chloride Extended Release			10 mg	Tablet
Oxybutynin HCl Prolonged Release			5 mg	Tablet
Oxybutynin HCl Prolonged Release			10 mg	Tablet

3.1.4.2. 用法および用量

フェソテロジン

コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）では，最初の 12 週間の実薬比較期間にフェソテロジン徐放錠 4 mg/日または 8 mg/日のいずれかを 1 日 1 回投与し，その後の 12 週間の安全性評価延長期間は同じ用量で投与を継続した。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の開始用量は 4 mg/日とし，1 週間後に 8 mg/日に増量した。

コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）では，最初の 12 週間の有効性評価期間にフェソテロジン BIC 2 mg/日または 4 mg/日のいずれかを 1 日 1 回投与し，その後の 12 週間の安全性評価延長期間は同じ用量で投与を継続した。フェソテロジン 4 mg BIC 群の開始用量は 2 mg/日とし，1 週間後に 4 mg/日に増量した。

本治験ではフェソテロジンの減量は行わないため，無作為に割り付けられた用量に対する忍容性が不良な被験者は治験を中止することとした。

オキシブチニン

コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）のオキシブチニン徐放錠群の開始用量は，承認済みの小児用添付文書や一般的な臨床使用経験に基づいて決定した（オキシブチニン徐放錠 5 mg の 1 日 1 回投与など）。有効性と忍容性の均衡をとるため，1 週間に 1 回程度のペースで 5 mg 単位の増量または減量を行い，用量を最適化した。オキシブチニン徐放錠の最小 1 日用量は 10 mg とし，投与 4 週目の用量調節期間終了時までにすべての被験者が到達することとした。本治験での最高用量は，承認済みの小児用添付文書や一般的な臨床使用経験に基づく推奨用量を超えない用量とした。本治験開始前にオキシブチニンの投与を受けていた被験者がオキシブチニン徐放錠群に割り付けられた場合は，治験担当医師の判断により，本治験開始前の 1 日用量と同等の用量で投与を再開できることとした。

投与 4 週目以降の 8 週間はオキシブチニン徐放錠の用量を固定し，用量調節は行わないこととした。オキシブチニン徐放錠の最小 1 日用量である 1 日 1 回 10 mg の投与に対して忍容性が不良な被験者は投与を中止することとした。忍容性の理由でオキシブチニン徐放錠の投与を中止した被験者のうちすべての継続基準を満たす被験者は，治験担当医師の判断により，後半の 12 週間の安全性評価延長期間に直接移行し，フェソテロジン徐放錠 8 mg/日または 4 mg/日のいずれかの投与を受けられることとした。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の開始用量は 4 mg/日とし，1 週間後に 8 mg/日に増量した。

オキシブチニン徐放錠群の被験者は，来院 5（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に割り当てられた。フェソテロジン投与開始前に，オキシブチニンのウォッシュアウト期間として最低 2 日間を設定した。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の開始用量は 4 mg/日とし，1 週間後に 8 mg/日に増量した。割り付け後の用量は，安全性延長投与期間終了まで固定することとした。割り付け後の用量が不十分または被験者の忍容性が不良な場合は，投与中止を検討することとした。

3.1.4.3. 投与期間

3.1.4.2 項を参照。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目[a]

フェソテロジン投与に割り付けられた被験者から来院 3（投与 4 週目）に血液検体を採取し，5-ヒドロキシメチルトルテロジン（5-hydroxymethyl tolterodine：5-HMT）を分析した。分析はファイザー社の標準作業手順書に従い，バリデーション済みの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて実施した。

フェソテロジン投与に割付けられた各被験者から薬物動態用血液検体を最大で 3 検体採取した。次の一般的手引きを用いて，被験者ごとに PK 検体の採取時刻を決定した。

- 当日の投与を治験実施医療機関で行った場合，投与直前に血液検体を 1 検体採取した。
- 当日の投与を治験実施医療機関に来院する 3 時間前までに行った場合，治験実施医療機関到着後ただちに血液検体を 1 検体採取した。
- 投与の約 5 時間（4～6 時間）後に血液検体を 1 検体採取した。

3.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の評価項目については Table 3-2 参照のこと。

3.1.5.2.1. 評価方法

3.1.5.2.1.1. 尿流動態検査

来院 2（ベースライン）および来院 5（投与 12 週目）に尿流動態検査を実施し，以下の項目を評価した。

- 最大膀胱容量（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）
- 最大膀胱容量時の排尿筋圧
- 最大排尿筋圧
- 排尿筋の不随意収縮（involuntary detrusor contraction：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（mL/cm H_2O）（膀胱容量の増加量をその間の膀胱内圧の上昇量で除した値）
- 尿流動態検査での誘発テスト（咳など）に対する反応波形の出現の有無

[a] 治験実施計画書 7.3.1 項より補足

尿流動態検査の基準に基づく治験組み入れまたは継続の適格性は，すべての被験者について中央判読者により確認された。

来院 5（または実薬比較／有効性評価期間終了時）で臨床的に意義のある排尿筋圧の上昇またはベースラインからの悪化が示唆される尿流動態検査所見が認められた被験者は，安全性評価延長期間に移行しないこととした。これらの被験者については，上部尿路の障害や損傷を誘発しやすい疾患（膀胱尿管逆流症など）に対する各地域の標準治療に従って，上部尿路画像検査（ビデオウロダイナミクスや超音波検査など）の実施を検討することとした。

3.1.5.2.1.2. 排尿日誌

来院 2（ベースライン）および来院 5（投与 12 週目）の各前週に，3 日間連続（2 日間以上）で電子的データ収集システムにより排尿日誌を記録することとした。来院 2（ベースライン）前週の排尿日誌の記録は，以前に使用していた併用禁止薬による臨床効果を最小限にするため，それらの薬物に対応する最短のウォッシュアウト期間（オキシブチニンでは 3 日間以上，ダリフェナシンやソリフェナシンでは 7 日間以上など）が経過するまでは開始できないこととした。排尿日誌では，毎日の排尿または導尿回数，各排尿時または導尿時の尿量（3 日間のうちの 1 日），尿失禁回数および尿意切迫感回数（該当する場合）を記録した。

3.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価項目については，Table 3-2 を参照のこと。

安全性は，有害事象，バイタルサイン，身体的検査（診察），臨床検査，体重測定，視力検査および調節検査，心電図検査，PVR，Child Behavior Checklist（CBCL），Grooved Pegboard Test（GPT）および妊娠検査により評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）

主要評価項目である最大膀胱容量のベースラインからの変化量を 70 mL，その標準偏差を 120 mL と仮定した場合，有意水準 5%の両側検定により 90%以上の検出力でベースラインからの統計的な有意差を検出するために必要な評価可能例数は 1 群あたり 33 例と算出された。上記の仮定は，神経因性膀胱患者を対象にトルテロジンを評価した 583E-URO-0581-001 試験，583E-URO-0581-002 試験および 583-URO-0581-003 試験から得られた最高用量群および 2 番目の高用量群（各 4 週間）の結果ならびに神経因性膀胱患者を対象とした経口オキシブチニンに関する試験の公表データを基に設定した。また，コホート 1 ではフェソテロジンとオキシブチニンの比較をするため，オキシブチニン実薬対照群を設定した。無作為割り付け時には，投与 12 週目の評価可能例数として計約 99 例（1 群約 33 例）を確保できる症例数を組み入れることとした。

また，上記の症例数を設定したとき，最大膀胱容量のベースラインからの変化量に関するフェソテロジン徐放錠各用量群とオキシブチニン徐放錠群の差の両側 95%信頼区間（confidence

[a] 治験実施計画書 9.1 項より補足

interval：CI）が 90%の確率で，点推定値から約±70 mL の範囲に含まれる。この推定法により，これらの信頼区間でフェソテロジン各用量群とオキシブチニンの比較を評価する。

コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）

最大膀胱容量のベースラインからの変化量について両側 95%信頼区間が 80%の確率で，点推定値から約±55 mL の範囲に含まれ，その標準偏差を 120 mL と仮定した場合，必要な評価可能例数は 1 群あたり約 25 例と算出された。上記の仮定は，神経因性膀胱患者を対象にトルテロジンを評価した 583E-URO-0581-001 試験，583E-URO-0581-002 試験および 583-URO-0581-003 試験から得られた最高用量群および 2 番目の高用量群（各 4 週間）の結果，ならびに神経因性過活動膀胱患者を対象とした経口オキシブチニンに関する試験の公表データを基に設定した。コホート 2 における無作為割り付け時には，投与 12 週目の評価可能例数として計約 50 例（1 群約 25 例）を確保できる症例数を組み入れることとした。

3.1.6.2. 解析対象集団[a]

Table 1-4 に定義する解析対象集団を各コホートに設定した。

Table 3-4. 本治験の解析対象集団

解析対象集団	定義	評価項目
最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）	無作為割り付け後に治験薬投与を 1 回以上受けた被験者のうち，主要評価項目のベースライン値が得られているすべての被験者	有効性
治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Analysis Set：PPAS）	実薬比較／有効性評価期間を完了した被験者のうち，選択・除外基準に抵触せず，本治験の有効性の結果に影響を及ぼすような治験薬実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者。各コホートの PPAS は開鍵前に決定する。	有効性
実薬比較期間-安全性解析対象集団（コホート 1）	実薬比較期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者	安全性
安全性評価延長期間-安全性解析対象集団（コホート 1）	安全性評価延長期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者	安全性
治験期間全体-安全性解析対象集団（コホート 1）	実薬比較期間でフェソテロジン投与に割り付けられた被験者のうち，実薬比較期間および安全性評価延長期間の両方で治験薬投与を 1 回以上受けた被験者	安全性
安全性解析対象集団（コホート 1）	本治験期間中のいずれかの時点で（期間を問わない）治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者	安全性
有効性評価期間-安全性解析対象集団（コホート 2）	有効性評価期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者	安全性
安全性評価期間-安全性解析対象集団（コホート 2）	安全性評価延長期間中に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者	安全性
安全性解析対象集団（コホート 2）	本治験期間中のいずれかの時点で（期間を問わない）治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者	安全性

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項および統計解析計画書 5.3 項より補足

Table 3-4. 本治験の解析対象集団

解析対象集団	定義	評価項目
薬物動態濃度解析対象集団	無作為割り付け後に治験薬投与を受けた被験者のうち，本治験期間中に薬物動態濃度データが 1 回以上得られたすべての被験者	薬物動態
薬物動態パラメータ解析対象集団	無作為割り付け後に治験薬投与を受けた被験者のうち，本治験期間中に主要な薬物動態パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者	薬物動態

Source：総括報告書本文 Table 4

3.1.6.3. 統計解析

有効性

以下の仮説をコホート 1（体重 25 kg を超える被験者）の解析に適用した。コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）では正式な仮説検定は計画しなかった。

帰無仮説：投与 12 週目での最大膀胱容量のベースラインからの変化量はゼロである。

対立仮説：投与 12 週目での最大膀胱容量のベースラインからの変化量はゼロではない。

ベースラインからの変化量は，コホート 1 では有意水準$\alpha = 0.05$ により検証した。

主要評価項目の主解析：コホート 1

主要評価項目の投与 12 週目でのベースラインからの変化量を，「投与群」，「解析する評価項目のベースライン値」および「体重のベースライン値」を要因とする共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）により解析し，各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗（least squares：LS）平均値とその標準誤差（standard error：SE），95% CI および p 値を算出した。

主要比較評価として以下の項目を評価した。

- フェソテロジン 4 mg 徐放錠群における投与 12 週目でのベースラインからの変化量
- フェソテロジン 8 mg 徐放錠群における投与 12 週目でのベースラインからの変化量

さらに，副次比較評価としてフェソテロジン徐放錠各用量群とオキシブチニン徐放錠群の差について LS 平均値とその 95% CI を算出した。

副次比較評価では，各投与群の平均値（投与 12 週目でのベースラインからの変化量）の差の 95% CI により以下の項目を評価した。

- 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の比較
- フェソテロジン 8 mg 徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群の比較

この副次比較評価は推定を目的とするため正式な仮説検定は行わず，点推定値および CI を算出した。

有効性主解析は，コホート 1 の最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を対象に実施した。

主要評価項目の主解析：コホート 2

主要評価項目の投与 12 週目でのベースラインからの変化量を，「投与群」，「解析する評価項目のベースライン値」および「体重のベースライン値」を要因とする ANCOVA により解析し，各投与群のベースラインからの変化量の LS 平均値とその SE および 95% CI を算出する規定であった。

主要比較として以下の項目を評価した。

- フェソテロジン 2 mg BIC 群における投与 12 週目でのベースラインからの変化量
- フェソテロジン 4 mg BIC 群における投与 12 週目でのベースラインからの変化量

この比較評価は推定を目的とするため正式な仮説検定は行わず，点推定値および CI を算出した。

有効性主解析は，コホート 2 の FAS を対象に実施した。

FAS 解析では，欠測値をベースライン値で補完する Baseline Observation Carried Forward（BOCF）法および欠測値を最終観測値で補完する Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いた。

副次評価項目の解析

すべての副次有効性評価項目は FAS を解析対象集団とし，主要評価項目の主解析の各コホートの項で規定した解析を行った。

IDC の有無は，反応を「有」または「無」に分類し，クロス集計表を作成してベースラインからの変化を要約した。ベースライン来院の結果と投与 12 週目の結果によるクロス集計表とし，それぞれの組み合わせごとに例数と割合を示した。

安全性解析

有害事象および病歴などの安全性および人口統計学的データを示すコホート別の表を，ファイザー社の基準書に基づいて作成した。

本治験では，各コホートの実薬比較／有効性評価期間中に認められた有害事象を 3 段階（3-Tier）に分類して解析した。

- Tier 1 の有害事象：安全性審査計画書で注目すべき医学的事象として規定した有害事象
- Tier 2 の有害事象：各投与群で 4 例以上に認められた有害事象
- Tier 3 の有害事象：Tier 1 および Tier 2 以外の有害事象（Tier 3 の有害事象のみの要約は作成しなかった）

コホート 1 では，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，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群とオキシブチニン徐放錠群の群間比較を行い，両群間のリスク差を算出した。コホート 2 は実薬比較群を設定しなかったため，群間比較は行わなかった。

実薬比較期間，有効性評価期間および安全性評価延長期間の各期間ならびに本治験全体で認められたすべての有害事象について投与群別に症例数と割合を示した。

バイタルサインについてはベースラインからの変化量を要約し，規定範囲外の血圧および心拍数が認められた症例数を示した。さらに，規定範囲外の血圧低下／上昇が認められた症例数を示した。

視力検査［Logarithm of the Minimum Angle of Resolution（LogMAR）値］および調節検査［各眼の視覚がぼやけ始めた距離（3 回測定値の平均値）］，CBCL［症例報告書（case report form：CRF）に記録された尺度別得点および T 得点］，GPT［利き手および非利き手について，完了に要した時間，落としたペグの数および正しく挿入したペグの数（テストで用いたくぎの数：10 本または 25 本）］，身体的検査（診察）および体重測定の結果を来院別に要約し，ベースラインから各来院時までの変化量について記述統計量を算出した。視力検査では，CRF に記録されたスネレン視力を LogMAR 値に変換した。

薬物動態解析

各コホートの薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団を対象に，投与群ごとに各評価時点の 5-HMT の血漿中濃度の一覧表を作成し，要約した。

本治験の小児被験者における 5-HMT の母集団 PK パラメータ［見かけの全身クリアランス（apparent systemic clearance：CL/F），吸収速度定数（absorption rate constant：Ka）および分布容積（volume of distribution：Vd）］を推定するため，母集団 PK モデリングを用いてフェソテロジン投与後の血漿中濃度-時間データを解析した。データの特性を考慮し，一次吸収過程を有する 1-または 2-コンパートメント PK モデルについて検討した。いずれのモデルも，CL/F および見かけの Vd（apparent Vd：Vd/F）が主要な PK パラメータであった。経験的に，CL/F および Vd/F を体重のべき乗と仮定するアロメトリックスケーリングを適用し，基本モデルを構築した。また，吸収に関するパラメータ［絶対的経口バイオアベイラビリティ（bioavailability：F）および Ka］に対する製剤の影響についても検討した。フルモデル法に基づくモデル構築では，規定の共変量とパラメータとの関係［CL/F および Vd/F の推定値に対する性別および CYP2D6 の遺伝子型の影響］を探索的に検討した。これらは，これまでに実施した成人の母集団解析で特定された共変量から選択した。ただし，体重と年齢が PK パラメータの交絡因子である可能性が考えられたため，年今回構築したフルモデルに年齢は含めなかった。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

コホート 1

コホート 1 全体での治験中止例の割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群［12 例（28.6%）］で，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群［6 例（14.3%）］およびオキシブチニン徐放錠群［5 例

（12.5%），このうち 1 例は安全性評価延長期間でフェソテロジン徐放錠 4 mg 投与中に中止］に比べて高かった。治験中止の主な理由は有害事象および被験者本人／保護者による同意撤回であった（Figure 3-1）。

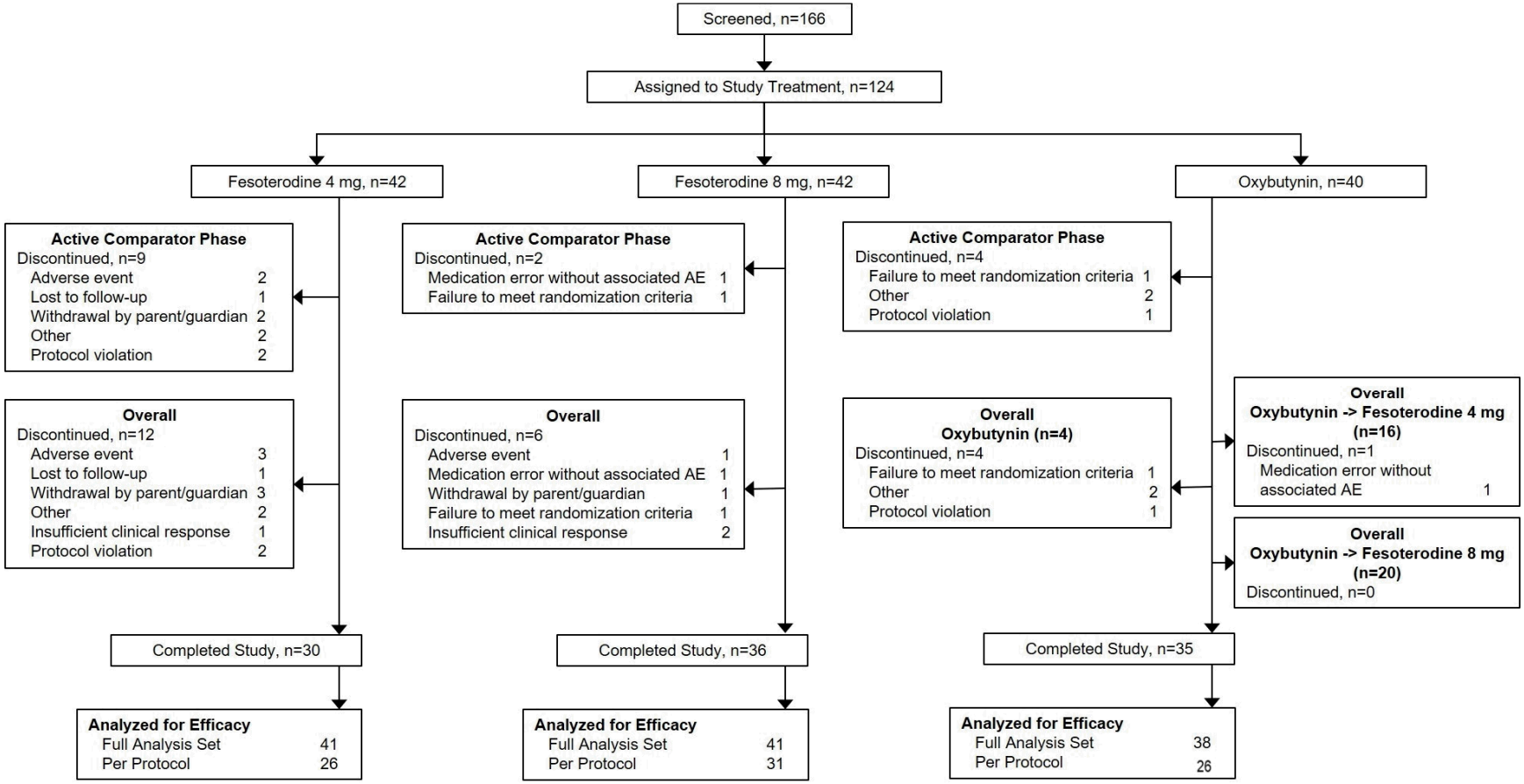
実薬比較期間での治験中止例の割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群［9 例（21.4%）］で，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群［2 例（4.8%）］およびオキシブチニン徐放錠群［4 例（10.0%）］に比べて高かった。

フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の治験中止例の大多数（9 例）は，実薬比較期間での中止であった。実薬比較期間完了後の治験中止例は 3 例であった。

コホート 1 では 6 例（15.0%）が実薬比較期間中にオキシブチニン徐放錠投与を中止したが，このうち 2 例はオキシブチニン徐放錠群に関する治験実施計画書の規定に従って安全性評価延長期間に移行したため，実薬比較期間中の治験中止例として扱われなかった。この 2 例は安全性評価延長期間にフェソテロジン徐放錠の投与を受け，本治験を完了した。その他の 4 例は実薬比較期間の治験中止例として集計した。

コホート 1 の人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢，人種および体重）は，投与群間で全体的に顕著な不均衡は認められなかったが，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群では男性被験者（26 例）が女性被験者（16 例）より多く，オキシブチニン徐放錠群でも男性被験者（23 例）が女性被験者（17 例）より多かった。また，オキシブチニン徐放錠群ではフェソテロジン徐放錠各用量群に比べて白人被験者の割合が低く，アジア人被験者の割合が高かった。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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の平均体重はそれぞれ 43.26 kg，42.02 kg および 43.20 kg であり，平均年齢はそれぞれ 10.74 歳，11.02 歳および 11.15 歳であった。

Figure 3-1. Disposition Flow Chart - Cohort 1



Source: Clinical Study Report Errata

コホート 2

コホート 2 全体での治験中止例の割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群［8 例（28.6%）］で，フェソテロジン 4 mg BIC 群［1 例（3.4%）］に比べて高かった。治験中止の主な理由は有害事象および被験者本人／保護者による同意撤回であった（Figure 3-2）。

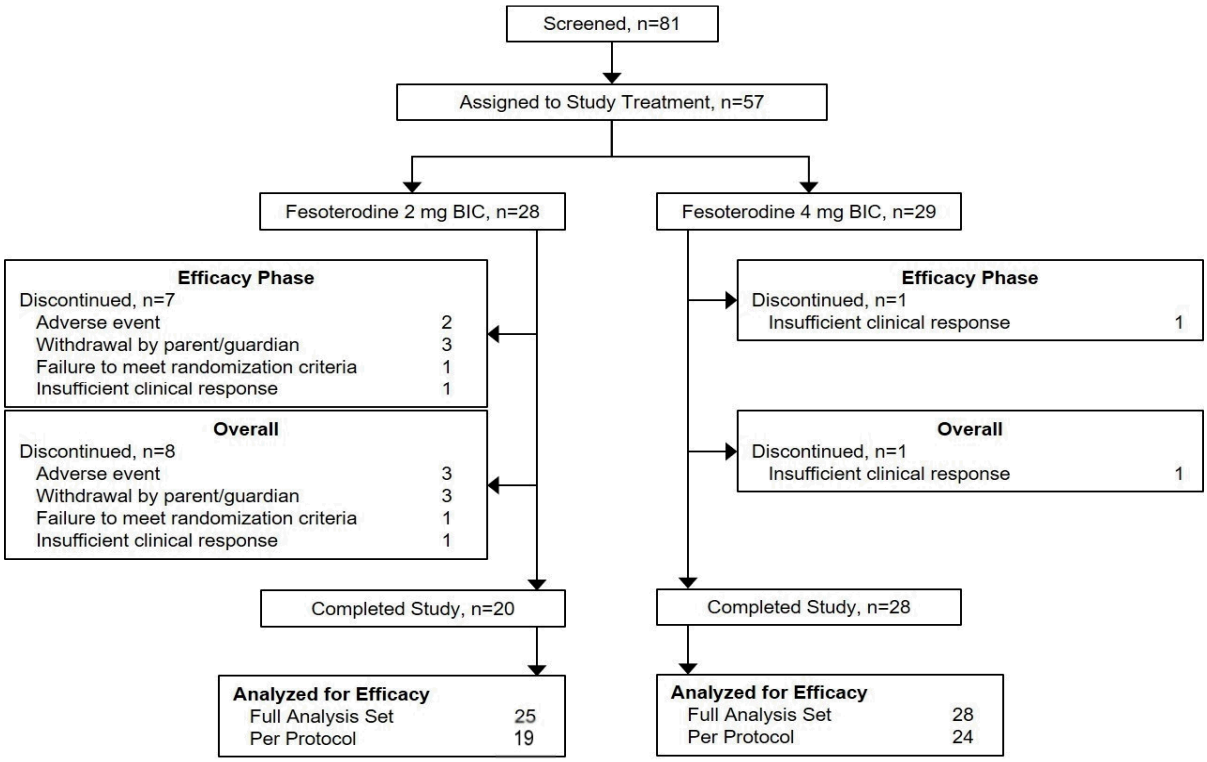
有効性評価期間での治験中止例の割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群［7 例（25.0%）］で，フェソテロジン 4 mg BIC 群［1 例（3.4%）］に比べて高かった。

フェソテロジン 2 mg BIC 群の治験中止例の大多数は有効性評価期間での中止であり，有効性評価期間完了後の治験中止例は 1 例のみであった。フェソテロジン 4 mg BIC 群では 1 例が有効性評価期間中に治験を中止し，有効性評価期間完了後の治験中止例は認められなかった。

コホート 2 の人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢，人種および体重）は，投与群間で全体的に均衡がとれていたが，フェソテロジン 2 mg BIC 群では男性被験者が 16 例と女性被験者の 12 例より多く，フェソテロジン 4 mg BIC 群では女性被験者が 19 例と，男性被験者の 10 例より多かった。コホート 2 の体重制限から予測されたとおり，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群の平均体重はそれぞれ 21.1 kg および 21.3 kg，平均年齢はそれぞれ 7.5 歳および 7.9 歳であった。

コホート 2 への組み入れ症例数はアジア各国でその他の国より多かったため，フェソテロジン BIC の両用量群ともに，アジア人被験者が白人被験者より多かった。

Figure 3-2. Disposition Flow Chart - Cohort 2



Source: Clinical Study Report Errata

3.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

本治験のすべての被験者のうち 121 例が PK 解析対象に含まれた。フェソテロジン投与を受けた被験者から採取された PK 検体数はコホート 1 で計 163 検体，コホート 2 で計 112 検体であった。

5-HMT の血漿中濃度データは，一次吸収および消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより適切に記述された。本モデルは CL/F および Vd/F を体重のべき乗と仮定するアロメトリックスケーリングを適用して構築し，製剤の違いが吸収（徐放錠に対する BIC の相対的バイオアベイラビリティ）に与える影響も併せて組み入れた。

5-HMT の CL/F，Vd/F および Ka の平均値［相対的標準誤差（relative standard error：RSE）］は，それぞれ 71.6 L/h（6.7%），68.1 L（29.7%）および 0.0897/h（5.99%）であった。CYP2D6 の遺伝子型が，PM（代謝酵素活性が欠損しているヒト）と分類された被験者の CL/F は，EM（代謝酵素活性が正常ヒト）と分類された被験者の 0.546 倍と推定された。吸収ラグタイムは 0.285 時間，徐放錠に対する BIC の相対的バイオアベイラビリティは 64.8%と推定された。

コホート 1 のフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群で測定された個々の被験者の 5-HMT の血漿中濃度は用量依存的に増加した。5-HMT の血漿中濃度の平均値は用量依存的に増加する傾向が認められた。

コホート 2 のフェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群で測定された個々の被験者の 5-HMT の血漿中濃度は，コホート 1 と同様に用量依存的に増加した。コホート 2 では，5-HMT の血漿中濃度の平均値は用量依存的に増加した。5-HMT の血漿中濃度をコホート 1 のフェソテロジン 4 mg 徐放錠群と比較すると，コホート 2 のフェソテロジン 2 mg BIC 群での血漿中濃度は大幅に低く，フェソテロジン 4 mg BIC 群での血漿中濃度はおおむね類似していた。

3.2.3. 有効性の結果

コホート 1 では，ベースラインからの変化量を有意水準$\alpha = 0.05$ で検定した。解析結果が $p \leq 0.05$ であればベースラインからの統計学的に有意な変化（改善，増加または減少），$p > 0.05$ であればベースラインからの数値的な変化（改善，増加または減少）として記述した。

コホート 2 では，ベースラインからの変化量の 95% CI を推定した。解析結果の 95% CI が 0 を含まない場合は，ベースラインからの改善，増加または減少，0 を含む場合は数値的な変化（改善，増加または減少）として記述した。

有効性主解析

コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量について，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の統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ，$p = 0.0001$，$p < 0.0001$ および $p < 0.0001$，Table 3-5）。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

Table 3-5. 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（体重 25 kg 以下の被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量について，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の平均変化量の 95% CI に 0 が含まれず，増加が認められた（Table 3-6）。

Table 3-6. Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2

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

副次評価項目の解析

最大膀胱容量時の排尿筋圧

コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量時の排尿筋圧について，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の数値的な減少が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，-2.86（2.39）cm H_2O（p = 0.2334），-1.57（2.37） cm H_2O（p = 0.5087），および-2.39（2.46） cm H_2O

（p = 0.3333）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量時の排尿筋圧について，フェソテロジン 4 mg BIC 群でベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれず，減少が認められた［LS 平均値（SE）：-9.73（3.71） cm H_2O］。フェソテロジン 2 mg BIC 群ではベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な減少であった［LS 平均値（SE）：-2.74（3.92） cm H_2O］。

IDC の有無

コホート 1：投与 12 週目の IDC の有無についてベースラインからの改善が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群［18 例（43.9%）］でフェソテロジン 4 mg 徐放錠群［9 例（22.0%）］に比べて数値的に高かった。投与 12 週目にベースラインからの悪化が認められた被験者の割合は，いずれの投与群も 5%未満であった。

コホート 2：投与 12 週目の IDC の有無についてベースラインからの改善が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg BIC 群［11 例（39.3%）］でフェソテロジン 2 mg BIC 群［6 例（24.0%）］に比べて数値的に高かった。投与 12 週目にベースラインからの悪化が認められた被験者は，いずれの投与群も報告されなかった。

IDC 初回発現時の膀胱容量

コホート 1：投与 12 週目の IDC 初回発現時の膀胱容量について，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の統計学的に有意な増加が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，30.53（14.15） mL（p = 0.0336），26.06（12.01） mL（p = 0.0327），および 41.31（12.78） mL（p = 0.0017）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の IDC 初回発現時の膀胱容量について，フェソテロジン 4 mg BIC 群でベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれず，増加が認められた［LS 平均値（SE）：31.26（12.14） mL］。フェソテロジン 2 mg BIC 群ではベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的に増加した［LS 平均値（SE）：23.80（12.63） mL］。

膀胱コンプライアンス

コホート 1：投与 12 週目の膀胱コンプライアンスについて，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でベースラインからの数値的な改善が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，6.40（3.47） mL/cm H_2O（p = 0.0679）および 5.41（3.48） mL/cm H_2O（p = 0.1233）］。オキシブチニン徐放錠群ではベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた［LS 平均値（SE）：11.36（3.56） mL/cm H_2O（p = 0.0019）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の膀胱コンプライアンスについて，フェソテロジン 4 mg BIC 群でベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれず，改善が認められた［LS 平均値（SE）：

16.44（6.15） mL/cm H_2O］。フェソテロジン 2 mg BIC 群ではベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的に改善した［LS 平均値（SE）：12.44（6.51） mL］。

24 時間あたりの平均排尿回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均排尿回数について，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でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，-1.07（0.41）回（p = 0.0116）および-0.97（0.34）回（p = 0.0061）］。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群ではベースラインからの数値的な減少が認められた［LS 平均値（SE）：-0.68（0.38）回（p = 0.0765）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均排尿回数について，フェソテロジン 4 mg BIC 群でベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれず，減少が認められた［LS 平均値（SE）：-0.70（0.32）回］。フェソテロジン 2 mg BIC 群ではベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な減少であった［LS 平均値（SE）：-0.37（0.35）回］。

24 時間あたりの平均導尿回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均導尿回数について，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の数値的な減少が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，-0.30（0.17）回（p = 0.0787），-0.32（0.18）回（p = 0.0727），および-0.34（0.18）回（p = 0.0666）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均導尿回数について，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の平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な減少であった［LS 平均値（SE）：-0.10（0.20）回および-0.22（0.19）回］。

24 時間あたりの排尿および導尿の平均合計回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの排尿および導尿の平均合計回数について，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の統計学的に有意な減少が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，-0.61（0.24）回（p = 0.0111），-0.60（0.25）回（p = 0.0171），および-0.75（0.24）回（p = 0.0028）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの排尿および導尿の平均合計回数について，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の平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な減少であった［LS 平均値（SE）：-0.24（0.21）回および-0.28（0.20）回］。

24 時間あたりの平均尿失禁回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿失禁回数について，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の統計学的に

有意な減少が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，-0.46（0.23）回（p = 0.0496），-0.89（0.23）回（p = 0.0002），および-1.01（0.23）回（p <0. 0001）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿失禁回数について，フェソテロジン 4 mg BIC 群でベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれず，減少が認められた［LS 平均値（SE）：-0.69（0.30）回］。フェソテロジン 2 mg BIC 群ではベースラインからの平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な減少であった［LS 平均値（SE）：-0.38（0.29）回］。

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数について，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた［LS 平均値（SE）：-0.62（0.28）回（p = 0.0298）］。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はベースラインからの数値的な減少が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，-0.50（0.33）回（p = 0.1417）および-0. 14（0.28）回（p = 0.6219）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数について，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の平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な減少であった［LS 平均値（SE）：-0.23（0.29）回および-0.62（0.35）回］。

排尿 1 回あたりの平均尿量

コホート 1：投与 12 週目の排尿 1 回あたりの平均尿量について，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の数値的な増加が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，4.10（15.96） mL（p = 0.7986），19.21（15.83） mL（p = 0.2313），および 4.15（13.32） mL（p = 0.7571）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の排尿 1 回あたりの平均尿量について，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の平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な減少であった［LS 平均値（SE）：-12.72（10.37） mL および-8.41（9.26） mL］。

導尿 1 回あたりの平均尿量

コホート 1：投与 12 週目の導尿 1 回あたりの平均尿量について，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ベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，47.18（16.33） mL（p = 0.0048）および 45.90（17.45） mL（p = 0.0100）］。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群ではベースラインからの数値的な増加が認められた［LS 平均値（SE）：29.47（15.53） mL（p = 0.0610）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の導尿 1 回あたりの平均尿量について，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の平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，数値的な増加であった［LS 平均値（SE）：11.50（10.60） mL および 1.74（10.17） mL］。

排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量

コホート 1：投与 12 週目の排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量について，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ベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた［LS 平均値（SE）：それぞれ，55.55（15.01） mL（p = 0.0003）および 36.69（15.01） mL（p = 0.0161）］。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群ではベースラインからの数値的な増加が認められた［LS 平均値（SE）：18.45（15.11） mL（p = 0.2246）］。オキシブチニン徐放錠群に対するフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。

コホート 2：投与 12 週目の排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量について，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の平均変化量の 95% CI に 0 が含まれ，それぞれ数値的な増加［LS 平均値（SE）：7.12（9.44） mL］および数値的な減少［LS 平均値（SE）：-2.65（8.74） mL］であった。

3.2.4. 安全性の結果

3.2.4.1. 有害事象

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された有害事象の発現割合は，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それぞれ 61.9%，47.6%および 75.0%であった（Table 3-7）。重度の有害事象の発現割合はそれぞれ 9.5%，2.4%および 7.5%であった。

コホート 1 の実薬比較期間中に，痙攣発作および傾眠の有害事象は認められなかった[a]。

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群およびオキシブチニン徐放錠群でそれぞれ 28.6%，23.8%および 37.5%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は，便秘，下痢，口内乾燥および体重増加であった[a]。治験薬と関連のある重度の有害事象は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 1 例（2.4%），オキシブチニン徐放錠群で 2 例（5.0%）に認められ，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では認められなかった。

[a] 総括報告書本文 12.2.3.1 項より補足

Table 3-7. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1

Number (%) of Subjects	Feso 4mg n (%)	Feso 8mg n (%)	Oxybutynin n (%)
Subjects evaluable for adverse events	42	42	40
Number of adverse events	80	46	83
Subjects with adverse events	26 (61.9)	20 (47.6)	30 (75.0)
Subjects with serious adverse events	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.5)
Subjects with severe adverse events	4 (9.5)	1 (2.4)	3 (7.5)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	3 (7.1)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	1 (2.5)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	2 (4.8)	0	2 (5.0)

Includes data up to 7 days after last dose of study drug for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety
Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s020_1 Date of Generation: 07APR2020 (15:00)
Table 14.3.1.2.1.1a is for Pfizer internal use.

コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間ともにフェソテロジン投与を 1 回以上受けた被験者のうち，有害事象が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でそれぞれ 76.7%および 62.2%であった（Table 3-8）。重度の有害事象の発現割合は，フェソテロジン徐放錠各用量群で同様であった。

コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間ともにフェソテロジン投与を 1 回以上受けた被験者において，痙攣発作および傾眠の有害事象は認められなかった[a]。器官別大分類（system organ class：SOC）別の主な有害事象は感染症および寄生虫症であった。これらの事象の多くは，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でそれぞれ 33.3%および 29.7%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は，口内乾燥および便秘のみであった[a]。治験薬と関連のある重度の有害事象の発現は低頻度であった。

[a] 総括報告書本文 12.2.3.3 項より補足

Table 3-8. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1

Number (%) of Subjects	Feso 4mg n (%)	Feso 8mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	30	37
Number of adverse events	78	62
Subjects with adverse events	23 (76.7)	23 (62.2)
Subjects with serious adverse events	1 (3.3)	4 (10.8)
Subjects with severe adverse events	2 (6.7)	2 (5.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	1 (2.7)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (3.3)	0

Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s020_3 Date of Generation: 07APR2020 (15:03)
Table 14.3.1.2.1.3a is for Pfizer internal use.

コホート 2 の有効性評価期間中に報告された有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でそれぞれ 67.9%および 62.1%であった（Table 3-9）。重度の有害事象の発現は低頻度であった。

コホート 2 の有効性評価期間中に報告された頭痛の有害事象は，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 29 例中 2 例（6.9%）であり，フェソテロジン 2 mg BIC 群では認められなかった。痙攣発作および傾眠の有害事象は認められなかった。SOC 別の主な有害事象は感染症および寄生虫症であった。これらの事象はすべて，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された[a]。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でそれぞれ 32.1%および 10.3%であった。治験薬と関連のある重度の有害事象は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 12.2.4.1 項より補足

Table 3-9. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - Cohort 2

Number (%) of Subjects	Fesoterodine 2 mg BIC n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	28	29
Number of adverse events	40	39
Subjects with adverse events	19 (67.9)	18 (62.1)
Subjects with serious adverse events	2 (7.1)	2 (6.9)
Subjects with severe adverse events	0	1 (3.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	3 (10.7)	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (3.6)	1 (3.4)

Includes data up to 7 days after last dose of study drug for subjects who discontinued in the efficacy phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase,
it includes data up to the last dose of study drug in the Efficacy Phase.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s020_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:45)
Table 14.3.1.2.1.1b is for Pfizer internal use.

コホート 2 の治験期間全体で報告された有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でそれぞれ 75.0%および 79.3%であった（Table 3-10）。両投与群ともに重度の有害事象，有害事象による治験薬の減量または投与中断は低頻度であった。

コホート 2 の治験期間全体で報告された頭痛の有害事象は，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 29 例中 3 例（10.3%）であり，フェソテロジン 2 mg BIC 群では認められなかった。痙攣発作および傾眠の有害事象は認められなかった。SOC 別の主な有害事象は感染症および寄生虫症であった。これらの事象はすべて，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でそれぞれ 32.1%および 10.3%であった。下痢および浮動性めまいはフェソテロジン 2 mg BIC 群で各 2 例（7.1%）に認められ，フェソテロジン 4 mg BIC 群では認められなかった。その他の治験薬と関連のある有害事象は，いずれの投与群も各 1 例以下であった。治験薬と関連のある有害事象はすべて，軽度または中等度であった[a]。

[a] 総括報告書本文 12.2.4.3 項より補足

Table 3-10. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2

Number (%) of Subjects	Fesoterodine 2 mg BIC n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	28	29
Number of adverse events	58	58
Subjects with adverse events	21 (75.0)	23 (79.3)
Subjects with serious adverse events	2 (7.1)	3 (10.3)
Subjects with severe adverse events	0	1 (3.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	3 (10.7)	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (3.6)	1 (3.4)

Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s020_3_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:47)
Table 14.3.1.2.1.3b is for Pfizer internal use.

Tier 1 の有害事象

コホート 1 の実薬比較期間では，口内乾燥の発現は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 3 例（7.1%），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 4 例（9.5%），オキシブチニン徐放錠群で 11 例（27.5%）であり，発現割合は両フェソテロジン徐放錠群でオキシブチニン徐放錠群に比べて有意に低かった（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，フェソテロジン徐放錠各用量群とオキシブチニン徐放錠群との間に発現割合の有意な差は認められなかった。

コホート 2 の有効性評価期間では，すべての Tier 1 の有害事象の発現割合はフェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群で同程度であった（リスク差の 95% CI に 0 が含まれた）。

Tier 2 の有害事象

コホート 1 の実薬比較期間では，口内乾燥の発現は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 3 例（7.1%），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 4 例（9.5%），オキシブチニン徐放錠群で 11 例（27.5%）であり，発現割合は両フェソテロジン徐放錠群でオキシブチニン徐放錠群に比べて数値的に低かった（リスク差の 95% CI の上限値が<0）。尿失禁の発現はフェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 0 例，オキシブチニン徐放錠群で 4 例（10.0%）であり，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の発現割合はオキシブチニン徐放錠群に比べて数値的に低かった（リスク差の 95% CI の上限値が<0）。また，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［4 例（9.5%）］でオキシブチニン徐放錠群（0 例）に比べて数値的に高かった（リスク差の 95% CI

の下限値が>0）。ウイルス性上気道感染はフェソテロジン 8 mg 徐放錠群では認められなかった。

コホート 2 の有効性評価期間では，すべての Tier 2 の有害事象の発現割合はフェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群で同様であった（リスク差の 95% CI に 0 が含まれた）。

3.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された重篤な有害事象の発現割合は各投与群とも 10%未満であった（Table 3-7）。主な重篤な有害事象（因果関係を問わない）は，UTI（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群：1 例，オキシブチニン徐放錠群：1 例）であり，その他の事象はすべて各 1 例のみであった。

コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間ともにフェソテロジン投与を 1 回以上受けた被験者のうち，重篤な有害事象（因果関係を問わない）が認められた被験者の割合は低く，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群（10.8%）で 4 mg 徐放錠群（3.3%）に比べて数値的に高かった（Table 3-8）。重篤な有害事象の発現はすべて各 1 例のみであった。

コホート 2 の有効性評価期間中に報告された重篤な有害事象の発現割合は，各投与群で同様であった（Table 3-9）。主な重篤な有害事象（因果関係を問わない）は UTI（各投与群 1 例ずつ）であり，その他の重篤な有害事象の発現はすべて各 1 例のみであった。

コホート 2 の治験期間全体で報告された重篤な有害事象の発現割合は，各投与群で同様であった（Table 3-10）。主な重篤な有害事象（因果関係を問わない）は UTI（各投与群 1 例ずつ）であり，その他の重篤な有害事象の発現はすべて各 1 例のみであった。

本治験では，治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された有害事象による投与／治験中止例の割合は，各投与群とも 10%未満であった（Table 3-7）。コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間ともにフェソテロジン投与を 1 回以上受けた被験者のうち，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例が有害事象のために治験を中止したが，当該事象は治験薬と関連なしと判断された（Table 3-8）。

コホート 2 の治験期間全体で報告された有害事象による治験中止例は，有効性評価期間中に認められたフェソテロジン 2 mg BIC 群の 3 例（10.7%）であり（Table 3-9），このうち 2 例（7.1%）は治験薬と関連ありと判断された。フェソテロジン 4 mg BIC 群では有害事象による治験中止例は認められなかった（Table 3-10）。

3.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン

コホート 1 では，いずれの投与群もバイタルサインの各項目について各評価時点で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。平均脈泊数について実薬比較期間中にフェソテロジン徐放錠各用量群でベースラインからの増加が認められ，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では投与 4 週目に 10.41 bpm の最大平均増加幅が認められたが，これ以降は減少傾向で推移し，投与 24 週目に平均増加幅が 6.54 bpm まで減少した。同期間のフェソテロジン 4 mg 徐放錠群での平均増加幅は 1.80 bpm であった。有害事象として，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例に軽度の心拍数増加が認められ，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。当該被験者は本治験を完了した。

コホート 2 では，フェソテロジン BIC 両用量群ともに，バイタルサインの各項目について各評価時点で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。平均脈泊数について有効性評価期間の投与 4 週目にフェソテロジン BIC 両用量群でベースラインからの増加が認められ，フェソテロジン 4 mg BIC 群で 5.36 bpm の最大平均増加幅が認められたが，投与 24 週目にフェソテロジン 2 mg BIC 群で増加が消失し，フェソテロジン 4 mg BIC 群では平均増加幅が 4.86 bpm に減少した。有害事象として，フェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例に軽度の心拍数増加が認められ，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は本治験を完了した。また，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例に認められた軽度の頻脈は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。当該被験者はこの有害事象のため治験薬投与および治験を中止した。

臨床検査

コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間では，臨床検査の各項目について個々の被験者に正常範囲を超える数値が散見されたが，特定の項目で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。

コホート 2 の有効性評価期間および安全性評価延長期間では，臨床検査の各項目について個々の被験者に正常範囲を超える数値が散見されたが，特定の項目で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。

身体的検査（診察）

コホート 1 では，投与 12 週目および投与 24 週目の身体的検査（診察）の所見にについて，ベースラインからの変化が認められた症例数の割合に投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

コホート 2 では，投与 12 週目および投与 24 週目の身体的検査（診察）の所見について，ベースラインからの変化が認められた症例数の割合にフェソテロジン BIC 各用量群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

視力検査および調節検査

コホート 1 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目の視力検査および調節検査で評価した両眼の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

コホート 2 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目の視力検査および調節検査で評価した両眼の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

認知機能

コホート 1 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した CBCL の各尺度（攻撃的行動，不安／抑うつ，注意の問題，非行的行動，社会性の問題，身体的訴え，思考の問題，引きこもり，内向尺度，外向尺度および全問題）の尺度別得点および T 得点に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した GPT での利き手および非利き手の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

コホート 2 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した CBCL の各尺度の尺度別得点および T 得点に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した GPT での利き手および非利き手の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

PVR

コホート 1 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目の PVR に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

コホート 2 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目の PVR に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

本治験では，PVR の評価は清潔間欠導尿を実施していない被験者のみを対象としたため症例数が少なく，PVR のベースラインからの変化について有意義な結論は得られなかった。

3.3. 結論

有効性

<u>コホート 1</u>

- 体重 25 kg を超える 6～17 歳の小児 NDO 患者を対象に有効性主要評価項目として投与 12 週目の最大膀胱容量を評価した結果，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。改善の程度はフェソテロジン錠 8 mg 徐放錠群の方がフェソテロジン錠 4 mg 徐放錠群に比べて数値的に高かった。
    - フェソテロジン 8 mg 徐放錠群における主要有効性評価項目の改善の程度は，オキシブチニン徐放錠群と同様であった。

- 副次有効性評価項目 11 項目のうち，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群において各 5 項目でベースラインからの統計学的に有意な改善が認められ，オキシブチニン徐放錠群では 7 項目でベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。

コホート 2

- 体重 25 kg 以下の 6～17 歳の小児 NDO 患者を対象に主要有効性評価項目として投与 12 週目の最大膀胱容量を評価した結果，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の改善が認められた。改善の程度はフェソテロジン 4 mg BIC 群の方がフェソテロジン 2 mg BIC 群に比べて数値的に高かった。

- 副次有効性評価項目 11 項目のうち，ベースラインからの改善（ベースラインからの差の 95% CI が 0 を含まない）が示されたのは，フェソテロジン 4 mg BIC 群では 5 項目であり，フェソテロジン 2 mg BIC 群ではいずれの副次有効性評価項目についても示されなかった。

安全性

コホート 1

- 体重 25 kg を超える 6～17 歳の小児 NDO 患者に対してフェソテロジン徐放錠 4 mg および 8 mg を 12 週間および最大 24 週間，1 日 1 回投与したときの忍容性は良好であった。

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象および死亡例は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象の大部分は軽度または中等度であった。

- コホート 1 の両期間ともにフェソテロジン投与を受けた症例において最も発現割合が高かった器官別大分類（system organ class：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。

- 実薬比較期間の対象例および両期間ともにフェソテロジン投与を受けた症例において最も発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は，胃腸障害に分類される口内乾燥，便秘，下痢および腹痛であり，抗コリン薬を成人に投与したときの既知の安全性プロファイルと一致していた。

- 実薬比較期間の対象例では，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群共に，口内乾燥の発現割合がオキシブチニン徐放錠群に比べて有意に低かった。その他の Tier 1 の有害事象については，フェソテロジン徐放錠各用量群とオキシブチニン徐放錠群の間に発現割合の有意な差は認められなかった。抗ムスカリン作用による事象の発現割合は，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に比べて全体的に数値的に低い傾向が認められた。

- コホート 1 の治験期間全体を通じて，痙攣発作および傾眠の有害事象は認められず，CBCL および GPT による認知機能および行動の評価に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

- コホート 1 の治験期間全体を通じて，視力検査および調節検査，PVR，バイタルサイン，身体的検査（診察）ならびに臨床検査について臨床的に意義のある変化は認められなかった。

コホート 2

- 体重 25 kg 以下の 6～17 歳の小児 NDO 患者に対してフェソテロジン BIC 2 mg および 4 mg を 12 週間および最大 24 週間，1 日 1 回投与したときの忍容性は良好であった。

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象および死亡例は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象はすべて軽度または中等度であった。

- コホート 2 の有効性評価期間および治験期間全体で最も発現割合が高かった 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。報告された感染症はすべて，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

- コホート 2 の治験期間全体を通じて最も発現割合が高かった SOC 別の治験薬と関連のある有害事象は胃腸障害であり，抗コリン薬を成人に投与したときの既知の安全性プロファイルと一致していた。

- 成人における既知の安全性プロファイルに一致し，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，痙攣発作および傾眠の有害事象は認められなかった。また，CBCL および GPT による認知機能および行動の評価に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

- 視力検査および調節検査，PVR，バイタルサイン，身体的検査（診察）ならびに臨床検査についても臨床的に意義のある変化は認められなかった。

PK

- 6～17 歳の小児 NDO 患者における 5-HMT の CL/F，Vd/F および Ka の平均値（RSE）は，それぞれ 71.6 L/h（6.7%），68.1 L（29.7%）および 0.0897/h（5.99%）であった。

- 6～17 歳の小児 NDO 患者の各コホートにおいて，フェソテロジン徐放錠 4 mg および 8 mg（コホート 1）およびフェソテロジン BIC 2 mg および 4 mg（コホート 2）をそれぞれ 1 日 1 回投与したときの 5-HMT の血漿中濃度は，個々の被験者の測定値および平均値のいずれも用量依存的に増加する傾向が認められた。

3.4. A0221047 試験での日本人集団の結果

A0221047 試験は，6～17 歳の NDO 患者を対象とし，日本を含む 24 ヵ国で実施された。治験薬の投与を受けたコホート 1 の 124 例（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群 42 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 42 例，オキシブチニン徐放錠群 40 例），コホート 2 の 57 例（フェソテロジン 2 mg BIC 群 28 例，フェソテロジン 4 mg BIC 群 29 例）］のうち，日本人被験者はコホート 1 で 26 例（フェソテロジン 4 mg 徐放錠群 10 例，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 10 例，オキシブチニン徐放錠群 6 例），コホート 2 で 10 例（フェソテロジン 2 mg BIC 群 7 例，フェソテロジン 4 mg BIC 群 3 例）であった。本項では，日本人部分集団解析の結果を示す。

3.4.1. 被験者の内訳および特性（日本人部分集団）

コホート 1

コホート 1 での治験中止例は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 1 例（10%），フェソテロジン 8 mg 徐放錠群で 1 例（10%）およびオキシブチニン徐放錠群で 1 例（16.7%）であり，投与群間で同様であった。治験中止の理由はそれぞれ，有害事象，効果不十分およびその他であった。

実薬比較期間での治験中止例は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群で 1 例（10%）およびオキシブチニン徐放錠群で 1 例（16.7%）であり，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では治験中止例は認められなかった。

コホート 1 の人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢および体重）は，投与群間で顕著な不均衡は認められなかった。フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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の平均体重はそれぞれ 43.54 kg，45.40 kg および 40.48 kg であり，平均年齢はそれぞれ 11.50 歳，12.80 歳および 12.00 歳であった。

人口統計学的特性およびベースライン特性について日本人集団と全集団で比較すると，日本人集団のフェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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の平均体重および平均年齢は，全集団の各投与群の平均体重（それぞれ，43.26 kg，42.02 kg および 43.20 kg）および平均年齢（それぞれ，10.74 歳，11.02 歳および 11.15 歳）と類似していた。

コホート 2

コホート 2 において，治験中止例は認められなかった。

コホート 2 の人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢および体重）は，投与群間で顕著な不均衡は認められなかったが，フェソテロジン 2 mg BIC 群では 7 例全例が男性，フェソテロジン 4 mg BIC 群では 3 例中 2 例が男性，1 例が女性であった。フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群の平均体重はそれぞれ 19.0 kg および 20.8 kg，平均年齢はそれぞれ 7.4 歳および 6.7 歳であった。

人口統計学的特性およびベースライン特性について日本人集団と全集団で比較すると，日本人集団のフェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群の平均体重および平均年齢は，全集団の各投与群の平均体重（それぞれ，21.1 kg および 21.3 kg）および平均年齢（それぞれ，7.5 歳および 7.9 歳）と類似していた。

3.4.2. 有効性の結果（日本人部分集団）

有効性主要評価項目

コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量について，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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ベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）はそれぞれ，51.72（25.23） mL，85.98（25.32） mL および 90.84（33.22） mL であり，数値的に増加した（Table 3-11）。

Table 3-11. Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 1 – Japanese

		Feso 4mg (N=10)	Feso 8mg (N=10)	Oxybutynin (N=6)
WEEK 12	N	10	10	6
	LS Mean (SE)	51.72 (25.23)	85.98 (25.32)	90.84 (33.22)
	95% CI for mean	(-0.74,104.18)	(33.32,138.64)	(21.76,159.91)
	Versus Oxybutynin			
	LS Mean (SE)	-39.12 (41.96)	-4.86 (42.20)	
	95% CI for mean	(-126.38,48.14)	(-92.63,82.91)	

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.2.2.1a.j
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: 04JUN2020 (14:14) Source Data: ADUR Output
File: ./npd_6/A0221047_j/desc_infr_chg_ ur_mbc_1 Date of Generation: 24JUN2020 (11:58)

コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量について，フェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は 44.84（13.85） mL および 38.37（23.83） mL であった（Table 3-12）。

Table 3-12. Statistical Analysis of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) at Week 12 - Full Analysis Set - Cohort 2 - Japanese

		Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)
WEEK 12	N	7	3
	LS Mean (SE)	44.84 (13.85)	38.37 (23.83)
	95% CI for mean	(10.95,78.74)	(-19.93,96.67)

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.2.2.1b.j
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: 04JUN2020 (15:18) Source Data: ADUR Output
File: ./npd_6/A0221047_CH2_j/desc_infr_chg_ur_mbc_1_c2 Date of Generation: 19JUN2020 (15:35)

日本人集団のコホート 1，コホート 2 共にすべての投与群で最大膀胱容量はベースラインからの数値的な改善が認められ，全集団の結果と一貫していた。

副次有効性解析

最大膀胱容量時の排尿筋圧

コホート 1（体重 25 kg を超える被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量時の排尿筋圧について，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のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-7.47（3.61） cm H_2O，2.06（3.63） cm H_2O，-5.99（4.71） cm H_2O であった。

コホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）：投与 12 週目の最大膀胱容量時の排尿筋圧について，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-10.37（6.55） cm H_2O および-21.47（10.49） cm H_2O であった。

IDC の有無

コホート 1：投与 12 週目の IDC の有無についてベースラインからの改善が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群［5 例（50.0%）］でフェソテロジン 4 mg 徐放錠群［3 例（30.0%）］に比べて数値的に高かった。投与 12 週目にベースラインからの悪化が認められた被験者は，いずれの投与群も報告されなかった。

コホート 2：投与 12 週目の IDC の有無についてベースラインからの改善が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群［3 例（42.9%）］でフェソテロジン 4 mg BIC 群［0 例］に比べて数値的に高かった。コホート 2 ではすべての症例でベースライン時に IDC が認められたため，投与 12 週目にベースラインからの悪化が認められた被験者は報告されなかった。

IDC 初回発現時の膀胱容量

コホート 1：投与 12 週目の IDC 初回発現時の膀胱容量について，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 群ならびにオキシブチニン徐放錠群でのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 39.81（28.25） mL，21.55（18.16） mL および 16.71（26.94） mL であった。

コホート 2：投与 12 週目の IDC 初回発現時の膀胱容量について，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 72.92（17.20） mL および 51.51（26.58） mL であった。

膀胱コンプライアンス

コホート 1：投与 12 週目の膀胱コンプライアンスについて，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のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 5.57（2.28） mL/cm H_2O，4.26（2.30） mL/cm H_2O および 7.44（2.96） mL/cm H_2O であった。

コホート 2：投与 12 週目の膀胱コンプライアンスについて，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 18.45（21.39） mL/cm H_2O および 23.82（34.91） mL/cm H_2O であった。

24 時間あたりの平均排尿回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均排尿回数について，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のベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-1.58（1.00）回，0.31（1.06）回および-1.85（2.72）回］であった。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均排尿回数について，フェソテロジン 2 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は-1.50（0.36）回であった。フェソテロジン 4 mg BIC 群では対象症例はなかった。

24 時間あたりの平均導尿回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均導尿回数について，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のベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-0.27（0.21）回，-0.65（0.21）回および 0.46（0.28）回であった。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均導尿回数について，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-0.04（0.13）回および 0.22（0.20） 回であった。

24 時間あたりの排尿および導尿の平均合計回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの排尿および導尿の平均合計回数について，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のベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-0.46（0.21）回，-0.58（0.22）回および 0.43（0.30） 回であった。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの排尿および導尿の平均合計回数について，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-0.52（0.17）回および-0.34（0.28）回であった。

24 時間あたりの平均尿失禁回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿失禁回数について，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のベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-0.10（0.49）回，-0.97（0.49）回および-0.82（0.60）回であった。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿失禁回数について，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ- 0.30（0.63）回および 0.19（0.97）回であった。

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数

コホート 1：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数について，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でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ-0.64（0.39）回および-0.56（0.39）回であった。フェソテロジン 8 mg 徐放錠群では対象症例はなかった。

コホート 2：投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数について，両投与群ともに対象症例からデータが得られなかった。

排尿 1 回あたりの平均尿量

コホート 1：投与 12 週目の排尿 1 回あたりの平均尿量について，いずれの投与群も対象症例からデータが得られなかった。

コホート 2：投与 12 週目の排尿 1 回あたりの平均尿量について，フェソテロジン 2 mg BIC 群では対象症例から解析に十分なデータが得られなかった。フェソテロジン 4 mg BIC 群では対象症例はなかった。

導尿 1 回あたりの平均尿量

コホート 1：投与 12 週目の導尿 1 回あたりの平均尿量について，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のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 25.89（16.85） mL，11.98（17.11） mL および 60.27（21.22） mL であった。

コホート 2：投与 12 週目の導尿 1 回あたりの平均尿量について，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 19.84（9.42） mL および 22.55（15.18） mL であった。

排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量

コホート 1：投与 12 週目の排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量について，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のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 19.37（16.00） mL，11.36（16.00） mL および 57.04（20.81） mL であった。

コホート 2：投与 12 週目の排尿または導尿 1 回あたりの平均尿量について，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でのベースラインからの平均変化量の LS 平均値（SE）は，それぞれ 16.35（7.17） mL および 24.87（11.16） mL であった。

3.4.3. 安全性の結果（日本人部分集団）

3.4.3.1. 有害事象

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された有害事象の発現例数は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，8 mg 徐放錠群およびオキシブチニン徐放錠群でそれぞれ 7 例（70.0%），5 例（50.0%）および 3 例（50.0%）であった（Table 3-13）。重度の有害事象はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例（10%）のみであった。

コホート 1 の実薬比較期間中に，中枢神経系の有害事象は認められなかった（Table 3-14）。

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でいずれも 20%（2 例）であり，オキシブチニン徐放錠群では認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は，口内乾燥であった。治験薬と関連のある有害事象はすべて軽度であった。

Table 3-13. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Active Comparator Phase) - Cohort 1 - Japanese

Number (%) of Subjects	Feso 4mg n (%)	Feso 8mg n (%)	Oxybutynin n (%)
Subjects evaluable for adverse events	10	10	6
Number of adverse events	15	7	5
Subjects with adverse events	7 (70.0)	5 (50.0)	3 (50.0)
Subjects with serious adverse events	1 (10.0)	0	0
Subjects with severe adverse events	1 (10.0)	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	1 (10.0)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.1.1a.j
Includes data up to 7 days after last dose of study drug for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (13:19) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_j/adae_s020_1 Date of Generation: 24JUN2020 (11:04)

Table 3-14. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験（日本人集団）

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4mg (N=10) n (%)	Feso 8mg (N=10) n (%)	Oxybutynin (N=6) n (%)
すべての有害事象	7 (70.0)	5 (50.0)	3 (50.0)
眼障害	1 (10.0)	0	0
近視	1 (10.0)	0	0
胃腸障害	3 (30.0)	5 (50.0)	0
上腹部痛	0	1 (10.0)	0
便秘	0	1 (10.0)	0
齲歯	0	1 (10.0)	0
下痢	1 (10.0)	1 (10.0)	0
口内乾燥	2 (20.0)	1 (10.0)	0
口内炎	1 (10.0)	0	0
感染症および寄生虫症	5 (50.0)	2 (20.0)	3 (50.0)
膀胱炎	1 (10.0)	0	1 (16.7)
眼感染	0	1 (10.0)	0
麦粒腫	1 (10.0)	0	0

Table 3-14. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験（日本人集団）

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4mg (N=10) n (%)	Feso 8mg (N=10) n (%)	Oxybutynin (N=6) n (%)
インフルエンザ	0	0	1 (16.7)
上咽頭炎	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (16.7)
腎盂腎炎	0	0	1 (16.7)
鼻炎	1 (10.0)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (10.0)	0	0
挫傷	1 (10.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	0	0
骨端離開	1 (10.0)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (16.7)
上気道の炎症	0	0	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (10.0)	0	0

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.2.1a.j
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 for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase.
MedDRA v22.1/J coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (13:19) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_j/adae_s030_1 Date of Generation: 24JUN2020 (11:08)

コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間ともにフェソテロジン投与を 1 回以上受けた被験者のうち，有害事象が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でそれぞれ 77.8%（7 例）および 55.6%（5 例）であった（Table 3-15）。重度の有害事象は認められなかった。また，中枢神経系の有害事象はフェソテロジン 4 mg 徐放錠群に認められた頭痛（1 例）のみであった。最も発現割合が高かった SOC 別の主な有害事象は胃腸障害であった（Table 3-16）。治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でいずれも 22.2%（2 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は口内乾燥であった。治験薬と関連のある有害事象はすべて軽度であった。

Table 3-15. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall Fesoterodine 24 Weeks) - Cohort 1 - Japanese

Number (%) of Subjects	Feso 4mg n (%)	Feso 8mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	9	9
Number of adverse events	21	6
Subjects with adverse events	7 (77.8)	5 (55.6)
Subjects with serious adverse events	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.1.3a.j
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (13:19) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_j/adae_s020_3 Date of Generation: 24JUN2020 (11:05)

Table 3-16. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験（日本人集団）

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4mg (N=9) n (%)	Feso 8mg (N=9) n (%)
すべての有害事象	7 (77.8)	5 (55.6)
眼障害	1 (11.1)	0
近視	1 (11.1)	0
胃腸障害	4 (44.4)	4 (44.4)
便秘	0	1 (11.1)
齲歯	0	1 (11.1)
下痢	2 (22.2)	1 (11.1)
口内乾燥	2 (33.3)	1 (11.1)
口内炎	1 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0
発熱	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	4 (44.4)	2 (22.2)
膀胱炎	1 (11.1)	0
感染性皮膚炎	1 (11.1)	0
麦粒腫	1 (11.1)	0
上咽頭炎	3 (33.3)	2 (22.2)

Table 3-16. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験（日本人集団）

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4mg (N=9) n (%)	Feso 8mg (N=9) n (%)
咽頭炎	1 (11.1)	0
鼻炎	1 (11.1)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (11.1)	0
挫傷	1 (11.1)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (11.1)	0
皮膚乳頭腫	1 (11.1)	0
神経系障害	1 (11.1)	0
頭痛	1 (11.1)	0
生殖系および乳房障害	1 (11.1)	0
不規則月経	1 (11.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	0
褥瘡性潰瘍	1 (11.1)	0

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.2.3a.j
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/J coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (13:19) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_j/adae_s030_3 Date of Generation: 24JUN2020 (11:09)

コホート 2 の有効性評価期間中に報告された有害事象の発現例数は，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でそれぞれ 5 例（71.4%）および 3 例（100.0%）であった（Table 3-17）。重度の有害事象は認められなかった。

コホート 2 の有効性評価期間中に，中枢神経系の有害事象は認められなかった。最も発現割合が高かった SOC 別の主な有害事象は感染症および寄生虫症であった。これらの事象はすべて，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある有害事象は，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）で認められた軟便およびフェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例（33.3%）で認められた尿失禁であった。

Table 3-17. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Efficacy Phase) - Cohort 2 - Japanese

Number (%) of Subjects	Fesoterodine 2 mg BIC n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	7	3
Number of adverse events	16	7
Subjects with adverse events	5 (71.4)	3 (100.0)
Subjects with serious adverse events	1 (14.3)	0
Subjects with severe adverse events	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (14.3)	0

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.1.1b.j
Includes data up to 7 days after last dose of study drug for subjects who discontinued in the efficacy phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Efficacy Phase.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (15:18) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_CH2_j/adae_s020_1_c2 Date of Generation: 22JUN2020 (09:28)

コホート 2 の治験期間全体で報告された有害事象の発現割合は，フェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でそれぞれ 85.7%（6 例）および 100.0%（3 例）であった（Table 3-18）。重度の有害事象は認められなかった。

コホート 2 の治験期間全体で，中枢神経系の有害事象は認められなかった。SOC 別の主な有害事象は感染症および寄生虫症であった。これらの事象はすべて，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連のある有害事象は，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）で認められた下痢および軟便ならびにフェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例（33.3%）で認められた尿失禁であった。治験薬と関連のある有害事象はすべて軽度であった。

Table 3-18. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2 - Japanese

Number (%) of Subjects	Fesoterodine 2 mg BIC n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	7	3
Number of adverse events	20	10
Subjects with adverse events	6 (85.7)	3 (100.0)
Subjects with serious adverse events	1(14.3)	0
Subjects with severe adverse events	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0

Table 3-18. Treatment-Emergent AEs (All Causalities) - Safety Analysis Set (Overall) - Cohort 2 - Japanese

Number (%) of Subjects	Fesoterodine 2 mg BIC n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC n (%)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (14.3)	0

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.1.3b.j
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (15:18) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_CH2_j/adae_s020_3_c2 Date of Generation: 22JUN2020 (09:29)

Tier 1 の有害事象

コホート 1 の実薬比較期間における，Tier 1 の有害事象の発現状況を Table 3-19 に示した。

Table 3-19. Tier 1 の有害事象（実薬比較期間）- コホート 1：A0221047 試験（日本人集団）

器官別大分類	投与群 Feso 4 mg (N=10)		Oxybutinin (N=6)		95%信頼区間			
基本語	n	(%)	n	(%)	RD	下限値	上限値	P 値
胃腸障害								
口内乾燥	2	(20.0)	0	(0.0)	20.000	-26.382	55.778	0.3585

器官別大分類	投与群 Feso 8 mg (N=10)		Oxybutinin (N=6)		95%信頼区間			
基本語	n	(%)	n	(%)	RD	下限値	上限値	P 値
胃腸障害								
便秘	1	(10.0)	0	(0.0)	10.000	-35.765	45.596	0.7015
口内乾燥	1	(10.0)	0	(0.0)	10.000	-35.765	45.596	0.7015

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.3.2.1a.j
P-values and confidence intervals are not adjusted for multiplicity and should be used for screening purpose only.
95% Confidence intervals are provided to help gauge the precision of the estimates for Risk Difference.
Risk Difference is computed as Feso 4 mg or 8 mg versus Oxybutynin.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (13:19) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_j/adae_s090_1 Date of Generation: 25JUN2020 (17:28)
略号：RD=risk difference/リスク比

コホート 2 の有効性評価期間における，Tier 1 の有害事象の発現状況を Table 3-20 に示した。

Table 3-20. Tier 1 の有害事象（有効性評価期間）- コホート 2：A0221047 試験（日本人集団）

器官別大分類 基本語	投与群 Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)		投与群 Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)		95%信頼区間		
	n	(%)	n	(%)	RD	下限値	上限値
感染症および寄生虫症							
尿路感染	1	(14.3)	0	(0.0)	-14.286	-58.945	54.048

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.3.2.1b.j
95% Confidence intervals are provided to help gauge the precision of the estimates for Risk Difference.
They are not adjusted for multiplicity and should be used for estimation purposes only.
Risk Difference is computed as Fesoterodine 2 mg BIC versus Fesoterodine 4 mg BIC.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (15:18) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_CH2_j/adae_s090_1_c2 Date of Generation: 26JUN2020 (11:16)
略号：RD=risk difference/リスク比

Tier 2 の有害事象

コホート 1 の実薬比較期間における，全集団で Tier 2 に含まれた有害事象の日本人部分集団における発現状況を Table 3-21 に示した。

Table 3-21. Tier 2 の有害事象（実薬比較期間）- コホート 1：A0221047 試験（日本人集団）

器官別大分類 基本語	投与群 Feso 4 mg (N=10)		投与群 Oxybutinin (N=6)		95%信頼区間		
	n	(%)	n	(%)	RD	下限値	上限値
胃腸障害							
下痢	1	(10.0)	0	(0.0)	10.000	-32.517	41.545
便秘	0		0		-	-	-
口内乾燥	2	(20.0)	0	(0.0)	20.000	-24.247	51.981
感染症および寄生虫症							
ウイルス性上気道感染	0		0		-	-	-
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(16.7)	-16.667	-57.517	15.627
上咽頭炎	4	(40.0)	1	(16.7)	23.333	-26.347	59.542
尿路感染	0		0		-	-	-
神経系障害							
頭痛	0		0		-	-	-
腎および尿路障害							
尿失禁	0		0		-	-	-

Table 3-21. Tier 2 の有害事象（実薬比較期間）- コホート 1：A0221047 試験（日本人集団）

器官別大分類 基本語	投与群 Feso 8 mg (N=10) n	(%)	Oxybutinin (N=6) n	(%)	95%信頼区間 RD	下限値	上限値
胃腸障害							
便秘	1	(10.0)	0	(0.0)	10.000	-32.517	41.545
口内乾燥	1	(10.0)	0	(0.0)	10.000	-32.517	41.545
感染症および寄生虫症							
尿路感染	0		0		-	-	-
神経系障害							
頭痛	0		0		-	-	-
腎および尿路障害							
尿失禁	0		0		-	-	-

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.3.4.1a.j
Only displaying Events with a frequency of at least 4 in either treatment group in the overall analysis.
95% Confidence intervals are provided to help gauge the precision of the estimates for Risk Difference.
They are not adjusted for multiplicity and should be used for estimation purposes only.
Risk Difference is computed as Feso 4 mg or 8 mg versus Oxybutynin.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (13:19) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_j/adae_s091_1 Date of Generation: 25JUN2020 (17:23)
略号：RD=risk difference/リスク比

コホート 2 の有効性評価期間における，全集団で Tier 2 に含まれたすべての有害事象の日本人集団における発現状況を Table 3-22 に示す。

Table 3-22. Tier 2 の有害事象（有効性評価期間）- コホート 2：A0221047 試験（日本人集団）

器官別大分類 基本語	投与群 Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)		Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)		95%信頼区間		
	n	(%)	n	(%)	RD	下限値	上限値
感染症および寄生虫症							
尿路感染	1	(14.3)	0	(0.0)	-14.286	-53.247	48.412
無症候性細菌尿	2	(28.6)	0	(0.0)	-28.571	-65.652	37.477

Source: Japanese Subgroup Analysis Table 14.3.1.2.3.4.1b.j
Only displaying Events with a frequency of at least 4 in either treatment group in the overall analysis.
95% Confidence intervals are provided to help gauge the precision of the estimates for Risk Difference.
They are not adjusted for multiplicity and should be used for estimation purposes only.
Risk Difference is computed as Fesoterodine 2 mg BIC versus Fesoterodine 4 mg BIC.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (15:18) Source Data: ADAE Output
File: ./npd_6/A0221047_CH2_j/adae_s091_1_c2 Date of Generation: 24JUN2020 (15:33)
略号：RD=risk difference/リスク比

3.4.3.2. 死亡

本治験では，日本人を含め集団全体において死亡例は認められなかった。

3.4.3.3. 重篤な有害事象

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された重篤な有害事象（因果関係を問わない）は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例で認められた骨端離開のみであった。

コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間ともにフェソテロジン投与を 1 回以上受けた被験者では，重篤な有害事象は認められなかった。

コホート 2 の有効性評価期間中に報告された重篤な有害事象（因果関係を問わない）は，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例で認められた UTI のみであった。

コホート 2 の治験期間全体で報告された重篤な有害事象は，有効性評価期間中に報告された上記の 1 例のみであった。

本治験では，日本人を含め集団全体において治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

3.4.3.4. 有害事象による投与中止

コホート 1 の実薬比較期間中に報告された有害事象による治験中止例は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群の 1 例（10%）のみであった。コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間ともにフェソテロジン投与を 1 回以上受けた日本人被験者では，有害事象による治験中止例は認められなかった。

コホート 2 の治験期間全体では，日本人部分集団で有害事象による治験中止例は認められなかった。

3.4.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン

コホート 1 では，いずれの投与群もバイタルサインの各項目について各評価時点で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。平均脈拍数について，実薬比較期間中にフェソテロジン 4 mg 徐放錠群および 8 mg 徐放錠群でベースラインからの増加が認められ，投与 12 週目にそれぞれ 11.70 bpm および 12.20 bpm の最大平均増加幅が示されたが，平均増加幅は投与 24 週目にそれぞれ 3.22 bpm および 8.00 bpm まで減少した。

コホート 2 では，フェソテロジン BIC 両用量群ともに，バイタルサインの各項目について各評価時点で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。平均脈拍数について，有効性評価期間中にフェソテロジン 2 mg BIC 群および 4 mg BIC 群でベースラインからの増加が認められ，投与 4 週目でそれぞれ 7.14 bpm および 7.00 bpm の最大平均増加幅が示されたが，それ以降は減少傾向で推移し，投与 24 週目の平均増加幅はそれぞれ 4.14 bpm および 2.33 bpm であった。

臨床検査

コホート 1 の実薬比較期間および安全性評価延長期間では，臨床検査の各項目について個々の被験者に正常範囲を超える数値が散見されたが，特定の項目で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。

コホート 2 の有効性評価期間および安全性評価延長期間では，臨床検査の各項目について個々の被験者に正常範囲を超える数値が散見されたが，特定の項目で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。

身体的検査（診察）

コホート 1 では，投与 12 週目および投与 24 週目の身体的検査（診察）の所見について，ベースラインからの変化が認められた被験者の割合に投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

コホート 2 では，投与 12 週目および投与 24 週目の身体的検査（診察）の所見について，ベースラインからの変化が認められた被験者なかった。

視力検査および調節検査

コホート 1 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目の視力検査および調節検査で評価した両眼の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

コホート 2 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目の視力検査および調節検査で評価した両眼の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

認知機能

コホート 1 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した CBCL の各尺度（攻撃的行動，不安／抑うつ，注意の問題，非行的行動，社会性の問題，身体的訴え，思考の問題，引きこもり，内向尺度，外向尺度および全問題）の尺度別得点および T 得点に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した GPT での利き手および非利き手の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

コホート 2 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した CBCL の各尺度の尺度別得点および T 得点に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目に実施した GPT での利き手および非利き手の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

PVR

コホート 1 では，いずれの投与群も投与 12 週目および投与 24 週目の PVR に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

コホート 2 では，PVR に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

本治験では，PVR の評価は清潔間欠導尿を実施していない被験者のみを対象としたため症例数が少なく，PVR のベースラインからの変化について有意義な結論は得られなかった。

3.4.4. 結論

有効性

<u>コホート 1</u>

- 本治験に参加した体重 25 kg を超える 6～17 歳の小児 NDO 患者の日本人部分集団において，主要有効性評価項目である投与 12 週目の最大膀胱容量は，フェソテロジン 4 mg 徐放錠群，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ベースラインから数値的に改善しており，全集団のコホート 1 の結果と一貫していた。
- 日本人部分集団における副次有効性評価項目の結果も，主要評価項目の結果を支持するものであった。

<u>コホート 2</u>

- 本治験に参加した体重 25 kg を超える 6～17 歳の小児 NDO 患者の日本人部分集団において，主要有効性評価項目である投与 12 週目の最大膀胱容量は，フェソテロジン 2 mg BIC 群およびフェソテロジン 4 mg BIC 群のいずれもベースラインから数値的に改善しており，全集団のコホート 2 の結果と一貫していた。
- 日本人部分集団における副次有効性評価項目の結果も，主要評価項目の結果を支持するものであった。

安全性

コホート 1

- 本治験に参加した体重 25 kg を超える 6～17 歳の小児 NDO 患者のうち，日本人被験者を対象にフェソテロジン 4 mg および 8 mg 徐放錠を 12 週間および最大 24 週間，1 日 1 回投与したときの忍容性を評価した結果，全集団と同様に良好であった。
- 治験薬と関連のある有害事象はすべて軽度であった。
- コホート 1 の両期間ともにフェソテロジン投与を受けた症例において最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は胃腸障害であった。
- 実薬比較期間の対象例および両期間ともにフェソテロジン投与を受けた症例において最も発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は，胃腸障害に分類される口内乾燥であった。
- コホート 1 の治験期間全体を通じて，中枢神経系の有害事象は頭痛のみであり，CBCL および GPT による認知機能および行動の評価に臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- コホート 1 の治験期間全体を通じて，視力検査および調節検査，PVR，バイタルサイン，身体的検査（診察）ならびに臨床検査について臨床的に意義のある変化は認められなかった。

コホート 2

- 本治験に参加した体重 25 kg を超える 6～17 歳の小児 NDO 患者のうち，日本人被験者を対象にフェソテロジン 2 mg BIC および 4 mg BIC を 12 週間および最大 24 週間，1 日 1 回投与したときの忍容性を評価した結果，全集団と同様に良好であった。
- 治験薬と関連のある有害事象はすべて軽度であった。
- コホート 2 の有効性評価期間および治験期間全体で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は感染症および寄生虫症であった。これらの事象はすべて，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。
- コホート 2 の治験期間全体で認められた SOC 別の治験薬と関連のある有害事象は，各 1 例に発現した下痢，軟便および尿失禁であった。
- 中枢神経系の有害事象は認められなかった。また，CBCL および GPT による認知機能および行動の評価に臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- 視力検査および調節検査，PVR，バイタルサイン，身体的検査（診察）ならびに臨床検査について臨床的に意義のある変化は認められなかった

4. A0221109 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：神経学的疾患に伴う排尿筋過活動（神経因性排尿筋過活動）の症状を有し，A0221047 試験において 24 週間の投与を完了した，年齢 6 歳から 17 歳の患者に対するフェソテロジンの安全性および有効性の評価を目的とした非盲検長期継続投与試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：7 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：2015 年 6 月 5 日～2020 年 4 月 1 日

開発段階：第 3 相

4.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 4-1 に要約した。

Table 4-1. 本治験の目的および評価項目

分類	目的	評価項目

安全性	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。	• 有害事象（以下の注目すべき事象の観察を含むがこれに限定されない）
		  • 重篤な有害事象
		  • 口内乾燥，眼乾燥および便秘などの抗ムスカリン作用による事象
		  • 行動変化（攻撃性など），認知機能低下，頭痛，発作および傾眠などの中枢神経系の作用による事象
		  • 調節障害，霧視および弱視などの視覚に関連する事象
		• 視力検査および視覚調節検査
		• 認知機能検査（CBCLおよびGPT）
		• バイタルサイン（心拍数など。年齢に応じた基準値により評価する）
		• UTI（尿検査，尿顕微鏡検査，尿培養および感受性検査により評価する）
		• 臨床検査値（特に肝機能検査および腎機能検査。年齢に応じた基準により評価する）
		• CICを実施していない被験者または治験期間中にUTIを2回以上発現した被験者のPVR

有効性	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。	• 最大膀胱容量（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） • 最大膀胱容量時の排尿筋圧 • IDCの有無 • IDC初回発現時の膀胱容量 • 膀胱コンプライアンス • 24時間あたりの平均排尿および／または導尿回数

Table 4-1.　本治験の目的および評価項目

分類	目的	評価項目
		• 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（知覚のある被験者のみ，該当する場合） • 排尿および／または導尿1回あたりの平均尿量

略号：CBCL=Child Behavior Checklist，CIC=clean intermittent catheterization/清潔間欠導尿，GPT=Grooved Pegboard Test，H_2O=水，IDC=involuntary detrusor contractions/排尿筋の不随意収縮，NDO=neurogenic detrusor overactivity/神経因性排尿筋過活動，PVR=post-void residual volume/排尿後残尿量，UTI=urinary tract infection/尿路感染

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，先行する A0221047 試験［神経学的疾患に伴う排尿筋過活動（神経因性排尿筋過活動）の症状を有する，6 歳から 17 歳の患者に対するフェソテロジンの安全性および有効性の評価を目的とした，24 週間の無作為化非盲検試験（NCT01557244）］を完了し 6 歳から 17 歳の日本人神経因性排尿筋過活動（neurogenic detrusor overactivity：NDO）患者を対象に，フェソテロジンの安全性および忍容性を評価することを目的とした第 3 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与試験である。

本治験では，先行する 24 週間の A0221047 試験でフェソテロジン徐放錠 4 mg または 8 mg，もしくはフェソテロジン徐放性顆粒充填カプセル（beads in capsule：BIC）2 mg または 4 mg の投与を受け，試験を完了した被験者に対して，28 週間の非盲検投与期間およびその後の 4 週間のフォローアップ期間を設定した。ただし，A0221047 試験でオキシブチニン投与からフェソテロジン徐放錠 4 mg または 8 mg の投与に移行した被験者については，本治験の投与 40 週目までフェソテロジン徐放錠 4 mg または 8 mg の投与を継続し，1 年間のフェソテロジン投与データを収集することとした。本治験は安全性の評価を目的とした長期投与試験であるため目標症例数は設定しなかったが，約 9 例の組み入れが予想された。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

4.1.3.1. 選択基準

主要な選択基準を以下に示した。

- A0221047 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。
    - A0221047 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。

[a] 総括報告書本文 9.3 項より補足

フェソテロジン高用量［8 mg/日（体重 25 kg を超える被験者）または 4 mg/日（体重 25 kg 以下の被験者）］に対する忍容性が良好ではないが投与中止に至らなかった者は組み入れ可能とし，本治験で同じ剤型の低用量［4 mg/日（体重 25 kg を超える被験者）または 2 mg/日（体重 25 kg 以下の被験者）］に減量できることとした。

- 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こととした。

4.1.3.2. 除外基準

主要な除外基準を以下に示した。

- A0221047 試験で重大な治験実施計画書違反（治験依頼者による判断）が認められた者。
- 本治験期間中に，フェソテロジンとの薬物動態学的または薬力学的相互作用が生じる可能性がある薬物を併用する必要がある，または併用開始が見込まれる者。
- 本治験期間中に，本治験の結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある薬物（利尿薬，α遮断薬，三環系抗うつ薬など）を間欠的または不規則に使用する者。A0221047 試験の開始 3 ヵ月以上前から治験期間中を通して一定の用量の規則的投与が確立されている場合は組み入れ可能とした。
- 電気刺激療法または膀胱再訓練を A0221047 試験期間中に開始した，または本治験期間中の開始が見込まれる者。当該療法を一定の方法で継続している場合は本治験期間中も継続可能とした。
- 間欠導尿を必要としない者で，経腹壁的超音波診断法（ブラッダースキャンなど）による随意排尿直後の排尿後残尿量（post-void residual volume：PVR）が 20 mL を超える者。来院 1［投与 0 週目（A0221047 試験の投与 24 週目）］で PVR が 20 mL を超えた者は本治験から除外することとした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 4-2 に示した。

Table 4-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Fesoterodine fumarate PR 4 mg light blue oval film coated tablet	[redacted]	[redacted]	4 mg	Tablet
Fesoterodine fumarate PR 4 mg light blue oval film coated tablet	[redacted]	[redacted]	4 mg	Tablet
Fesoterodine fumarate PR 8 mg blue oval film coated tablet	[redacted]	[redacted]	8 mg	Tablet

Table 4-2. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Fesoterodine fumarate PR 8 mg blue oval film coated tablet	[redacted]	[redacted]	8 mg	Tablet
PF-00695838-42 fesoterodine fumarate 2 mg CR capsules SR4	[redacted]	[redacted]	2 mg	Capsule
PF-00695838-42 fesoterodine fumarate 4 mg CR capsules SR4	[redacted]	[redacted]	4 mg	Capsule

Abbreviations: CR=controlled release; PR=prolonged release; SR=sustained release.

4.1.4.2. 用法および用量

本治験は非盲検試験であり，すべての被験者は A0221047 試験で無作為割り付けされた用量で投与を継続した。

A0221047 試験でコホート 1（体重 25 kg を超える被験者）に割り付けられた被験者に対し，フェソテロジン徐放錠 4 mg または 8 mg が治験依頼者から提供された。被験者は 1 日 1 錠を噛まずに服用した。

A0221047 試験でコホート 2（体重 25 kg 以下の被験者）に割り付けられた被験者に対し，フェソテロジン BIC 2 mg または 4 mg が治験依頼者から提供された。被験者は 1 日 1 カプセルを噛まずに服用した。カプセルをそのまま飲み込めない場合は，脱カプセルし，適切な食物（アップルソースなど）に顆粒を散布して服用できることとした。

治験薬は各来院時（最終来院を除く）に処方した。

体重 25 kg を超える被験者が錠剤を飲み込めない場合は，BIC 製剤の服用は認めず，本治験への参加を認めないこととした。

すべての被験者に服薬記録の記入を依頼した。服薬指導に従って治験薬を服用していないことが服薬記録から示唆された場合は，治験責任医師またはその承認を受けた代理人が治験薬の服用方法について当該被験者および法定代理人に再度指導し，確実に服薬方法を理解し遵守できるよう，その後も必要に応じて確認を行った。

4.1.4.3. 投与期間

4.1.2 項を参照。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の評価項目については，Table 4-1 を参照のこと。

4.1.5.1.1. 評価方法

尿流動態検査による評価：最終来院時に尿流動態検査を実施し，主に以下の項目を評価した。

- 最大膀胱容量（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）
- 最大膀胱容量時の排尿筋圧
- 最大排尿筋圧
- 排尿筋の不随意収縮（involuntary detrusor contraction：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（mL/cm H_2O）（膀胱容量の増加量をその間の膀胱内圧の上昇量で除した値）

各被験者の尿流動態検査は，可能であれば，A0221047 試験と同じ検査者が行うこととした。検査結果の評価については，中央判読者の評価のみを記録した。

排尿日誌：最終来院の前週に 3 日間連続（2 日間以上）で紙ベースの排尿日誌を記録することとした。記録する項目は，毎日の排尿または導尿回数，各排尿時または導尿時の尿量（3 日間のうちの 1 日），尿失禁回数および尿意切迫感回数（該当する場合）とした。

4.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価項目については，Table 4-1 を参照のこと。

安全性の評価では，有害事象，重篤な有害事象，バイタルサイン，身体的検査（診察），体重測定，視力検査および視覚調節検査，PVR，臨床検査，Child Behavior Checklist（CBCL），Grooved Pegboard Test（GPT），妊娠検査および服薬記録により評価した。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

本治験は A0221047 試験を完了した日本人小児 NDO 患者を対象にフェソテロジンの安全性および忍容性の評価を主な目的とした継続投与試験であることから，目標症例数は設定しなかった。試験結果は記述統計量を用いた要約とし，統計学的検定は規定しなかった。

4.1.6.2. 解析対象集団

本治験では，以下の解析対象集団を設定した。

最大の解析対象集団：本治験に組み入れられた被験者のうち，治験薬投与を 1 回以上受け，ベースライン来院後の有効性評価項目のデータが 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。

[a] 総括報告書本文 9.7.2 項より補足

安全性解析対象集団：本治験に組み入れられた被験者のうち，治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。

4.1.6.3. 統計解析

有効性評価項目および有害事象については，本治験および先行する A0221047 試験のデータを統合し，要約した。これらの統合データの経時的変化を解析する場合は，A0221047 試験の来院 1（スクリーニング）または来院 2（投与 1 日目）をベースラインとした。人口統計学的およびベースライン特性（病歴，投薬歴，治療歴など）は，A0221047 試験の来院 1（スクリーニング）または来院 2（投与 1 日目）に得られたベースラインデータを使用した。その他の安全性評価項目は，本治験の投与 0 週目をベースラインとし，本治験のデータのみを要約した。

本治験では統計学的仮説を設定しなかった。有効性および安全性解析時の欠測データの補完は規定しなかった。

すべての有効性評価項目のうち連続データおよびベースラインからの変化量は，記述統計量により来院別に要約した。IDC の有無は来院別に要約した。

有害事象の解析では，本治験および A0221047 試験の統合データを使用し，A0221047 試験の全体（すべての投与群の併合），コホートごとおよび投与群ごとに要約した。また，有害事象の発現時期別（フェソテロジン投与開始から 0～12 週，13～24 週，25～36 週および 37 週以降）の要約も行った。

本治験期間中に認められた臨床検査値異常について，発現割合の表を Pfizer Data Standard に従って作成し，ベースラインからの変化量の記述統計量を来院別に要約した。

血圧および脈拍数の測定値およびベースラインからの変化量について，各投与群の記述統計量を来院別に要約した。PVR，視力検査および視覚調節検査，CBCL，GPT の結果およびこれらのベースラインからの変化量について，各項目の記述統計量を来院別に要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

本治験のスクリーニング検査を受けた 12 例のうち，コホート 1 の症例が 2 例，コホート 2 の症例が 10 例であった。

コホート 1 では，2 例ともフェソテロジン 8 mg 徐放錠群であった。コホート 2 では，10 例のうち 7 例がフェソテロジン 2 mg BIC 群，3 例がフェソテロジン 4 mg BIC 群であった。本治験に組み入れられた症例のうち，A0221047 試験の開始時にオキシブチニン徐放錠群に割り付けられた症例はなかった。

本治験の完了例は 11 例（91.7%）であった。コホート 2 のフェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例が，親／保護者からの同意撤回（脳室腹腔シャント再建術のため）により治験を中止した。最大の解析対象集団および安全性解析対象集団にはすべての被験者が含まれた。

本治験の解析対象例を投与群（本治験ベースライン時）別に Table 4-3 に示す。

Table 4-3. Subject Evaluation Groups by Treatment Groups at Baseline in A0221109

	Cohort 1 (N=2) n (%)	Cohort 2 (N=10) n (%)	Fesoterodine 4 mg Tab (A0221109) (N=0) n (%)	Fesoterodine 8 mg Tab (A0221109) (N=2) n (%)	Fesoterodine 2 mg BIC (A0221109) (N=7) n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC (A0221109) (N=3) n (%)	Total (N=12) n (%)
Screened: 12							
Assigned to Treatment	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Treated	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Completed	2 (100.0)	9 (90.0)	0	2 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	11 (91.7)
Discontinued	0	1 (10.0)	0	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Analysis for Efficacy:							
Full Analysis Set	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
Analysis for Safety:							
Safety Analysis Set	2 (100.0)	10 (100.0)	0	2 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADSL Output File: ./npd_6/A0221109/adsl_s002_1 Date of Generation: 22APR2020 (10:47)
Table 14.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

コホート 1 では，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 2 例はいずれも女性であり，平均体重は 51.7 kg，平均年齢は 13.5 歳であった。

コホート 2 では，9 例が男性，1 例が女性であった。フェソテロジン 2 mg BIC 群の 7 例はすべて男性であり，フェソテロジン 4 mg BIC 群では 2 例が男性，1 例が女性であった。フェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC 群の平均体重はそれぞれ 18.99 kg および 20.77 kg，平均年齢はそれぞれ 7.9 歳および 7.3 歳であった。

4.2.2. 有効性の結果

最大膀胱容量

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例での平均最大膀胱容量は，A0221047 試験の集団全体の結果と同様，投与 12 週目で数値的な増加が認められた。この数値的な増加は，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）でも認められた。ベースラインからの平均変化量［標準偏差（standard deviation：SD）］は，投与 12 週目で 61.3（53.98）mL，投与 52 週目で 53.1 （59.74） mL であった（Table 4-4）。

Table 4-4. Descriptive Summary of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) - Full Analysis Set (Merged Data)

Analysis Visit	Descriptive Stats	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
A0221047:Day1							
	Observed						
	N	2	10	2	7	3	12
	Mean	181.0	135.5	181.0	149.7	102.3	143.1
	Std. Dev.	28.28	45.21	28.28	38.49	48.95	45.37
	Median	181.0	145.5	181.0	160.0	83.0	159.0
	Min	161	66	161	90	66	66
	Max	201	189	201	189	158	201
A0221047:Week12							
	Observed						
	N	2	10	2	7	3	12
	Mean	334.0	178.4	334.0	187.3	157.7	204.3
	Std. Dev.	84.85	42.37	84.85	40.82	46.44	76.10
	Median	334.0	173.5	334.0	182.0	165.0	184.5
	Min	274	108	274	149	108	108
	Max	394	268	394	268	200	394
	CFB						
	N	2	10	2	7	3	12
	Mean	153.0	42.9	153.0	37.6	55.3	61.3
	Std. Dev.	56.57	31.01	56.57	28.83	38.76	53.98
	Median	153.0	32.5	153.0	29.0	42.0	39.0
	Min	113	-2	113	-2	25	-2
	Max	193	99	193	83	99	193
A0221047:Week52/ A0221109:Week28							
	Observed						
	N	2	9	2	6	3	11

Table 4-4. Descriptive Summary of Change from Baseline in Maximum Cystometric Bladder Capacity (ml) - Full Analysis Set (Merged Data)

Analysis Visit	Descriptive Stats	Cohort 1 (N=2)	Cohort 2 (N=10)	Fesoterodine 8 mg Tab (N=2)	Fesoterodine 2 mg BIC (N=7)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=3)	Total (N=12)
	Mean	302.5	178.4	302.5	192.5	150.3	201.0
	Std. Dev.	58.69	54.48	58.69	54.36	52.04	72.37
	Median	302.5	181.0	302.5	190.5	167.0	192.0
	Min	261	92	261	112	92	92
	Max	344	274	344	274	192	344
	CFB						
	N	2	9	2	6	3	11
	Mean	121.5	37.9	121.5	32.8	48.0	53.1
	Std. Dev.	30.41	53.99	30.41	52.42	67.55	59.74
	Median	121.5	9.0	121.5	9.0	9.0	11.0
	Min	100	-21	100	-21	9	-21
	Max	143	126	143	108	126	143
Final Visit							
	Observed						
	N	2	9	2	6	3	11
	Mean	302.5	178.4	302.5	192.5	150.3	201.0
	Std. Dev.	58.69	54.48	58.69	54.36	52.04	72.37
	Median	302.5	181.0	302.5	190.5	167.0	192.0
	Min	261	92	261	112	92	92
	Max	344	274	344	274	192	344
	CFB						
	N	2	9	2	6	3	11
	Mean	121.5	37.9	121.5	32.8	48.0	53.1
	Std. Dev.	30.41	53.99	30.41	52.42	67.55	59.74
	Median	121.5	9.0	121.5	9.0	9.0	11.0
	Min	100	-21	100	-21	9	-21
	Max	143	126	143	108	126	143

Source: 総括報告書本文 Table 9
Visit is displayed as the timepoint from the baseline visit of A0221047 (Day 1) to final visit of this study.
Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.
Final Visit is defined as the last assessment of Study A0221109. CFB = Change From Baseline.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (10:13) Source Data: ADUR Output File: ./npd_6/A0221109_Merged/adur_mcbc_s Date of Generation: 17APR2020 (16:16)
Table 14.2.2 is for Pfizer internal use.

最大膀胱容量時の排尿筋圧

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例での最大膀胱容量時の平均排尿筋圧は，A0221047 試験の集団全体の結果と同様，投与 12 週目で数値的な減少が認められた。この数値的な減少は，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）でも認められた。ベースラインからの平均変化量（SD）は，投与 12 週目で-12.3（22.74） cm H_2O，投与 52 週目で-4.8（21.43） cm H_2O であった。

IDC の有無

本治験でフェソテロジン投与を受けた 12 例のうち，11 例（91.7%）はベースライン時に IDC が認められた。これらの 11 例のうち，2 例（18.2%）で投与 52 週目（本治験の 28 週目）に改善が認められた。その他の症例は，投与 52 週目（本治験の 28 週目）でベースラインからの変化が認められなかった。

IDC 初回発現時の膀胱容量

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例での IDC 初回発現時の平均膀胱容量は，A0221047 試験の集団全体の結果と同様，投与 12 週目で数値的な増加が認められた。この数値的な増加は，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）でも認められた。ベースラインからの平均変化量（SD）は，投与 12 週目で 95.0（53.88） mL，投与 52 週目で 50.4（36.38） mL であった。

膀胱コンプライアンス

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例での平均膀胱コンプライアンスは，A0221047 試験の集団全体の結果と同様，投与 12 週目に数値的な改善が認められた。この数値的な改善は，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）でも認められた。ベースラインからの平均変化量（SD）は，投与 12 週目で 18.22（42.021） mL/cm H_2O，投与 52 週目で 12.39 （15.194） mL/cm H_2O であった。

24 時間あたりの平均排尿または導尿回数

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における 24 時間あたりの平均排尿または導尿回数のベースラインからの平均変化量（SD）は，投与 12 週目で-0.46（1.055）回，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）で-0.41（0.758）回であった。

24 時間あたりの平均排尿回数

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における 24 時間あたりの平均排尿回数のベースラインからの平均変化量（SD）は，投与 12 週目で-1.50（1.036）回，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）で-1.08（0.631）回であった。

24 時間あたりの平均導尿回数

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における 24 時間あたりの平均導尿回数のベースラインからの平均変化量（SD）は，投与 12 週目で 0.04（0.353）回，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）で-0.02（0.302）回であった。

24 時間あたりの平均尿失禁回数

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における 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，投与 12 週目で-0.07（1.586）回，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）で 0.08（1.615）回であった。

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数（知覚のある被験者のみ）

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における 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，投与 12 週目および投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）のいずれも-0.61（0.347）回であった。

排尿および／または導尿 1 回あたりの平均尿量

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における排尿または導尿 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，投与 12 週目で 14.75（18.638） mL，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）で 4.75（29.583） mL であった。

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における排尿 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，投与 12 週目で 15.77（6.924） mL，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）で 4.75（14.496） mL であった。

本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例における導尿 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，投与 12 週目で 17.06（21.739） mL，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）で 4.12（29.591） mL であった。

4.2.3. 安全性の結果

4.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約

有害事象の要約を Table 4-5 に示した。本治験でフェソテロジン投与を受けたすべての症例のうち，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例に重篤な有害事象が認められた。重度の有害事象は認められなかった。有害事象による治験薬の減量または投与中断は，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）に認められた。

コホート 1 では，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 2 例（100.0%）に有害事象が認められたが，これらの事象はすべて治験薬と関連なしと判断された。

コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 6 例（85.7%），フェソテロジン 4 mg BIC 群の 3 例（100.0%）の計 9 例（90.0%）に有害事象が認められた。このうち，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）およびフェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例（33.3%）に認められた有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

Table 4-5. Treatment-Emergent Adverse Events by Cohorts and Randomized Treatment Groups (All Causalities) - Safety Analysis Set (Merged Data)

Number (%) of Subjects	Cohort 1 n (%)	Cohort 2 n (%)	Fesoterodine 8 mg Tab n (%)	Fesoterodine 2 mg BIC n (%)	Fesoterodine 4 mg BIC n (%)	Total N (%)
Subjects evaluable for adverse events	2	10	2	7	3	12
Number of adverse events	10	43	10	29	14	53
Subjects with adverse events	2 (100.0)	9 (90.0)	2 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	11 (91.7)
Subjects with serious adverse events	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
Subjects with severe adverse events	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)

Source: 総括報告書本文 Table 19
Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADAE Output File: ./npd_6/A0221109_Merged/adae_s010 Date of Generation: 24APR2020 (07:26)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象

安全性解析対象集団で認められた因果関係を問わない有害事象の器官別大分類（system organ class：SOC）および基本語（preferred term：PT）をコホートおよび投与群ごとに Table 5-16 に示した。

本治験全体で 2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象の PT は，上咽頭炎［7 例（58.3%）］，無症候性細菌尿［4 例（33.3%）］，発熱［3 例（25.0%）］，インフルエンザ，咽頭炎，下痢，近視，上気道の炎症および副鼻腔炎［各 2 例（16.7%）］であった。いずれの投与群も，有害事象はすべて軽度から中等度であった。

SOC 別の有害事象発現割合：コホート 1

コホート 1 のすべての有害事象は軽度であった。

眼障害の SOC では，視力低下が 1 例（50.0%）に認められた。

胃腸障害の SOC では，裂肛および下痢が各 1 例（50.0%）に認められた。

感染症および寄生虫症の SOC では，気管支炎および上咽頭炎が各 1 例（50.0%）に認められた。

SOC 別の有害事象発現割合：コホート 2[a]

コホート 2 では，四肢膿瘍および尿路感染で各 1 例（10.0%）の中等度の有害事象が認められた（いずれもフェソテロジン 2 mg BIC 群）。その他のすべての有害事象が軽度であった。

眼障害の SOC では，乱視，アレルギー性結膜炎および斜視がフェソテロジン 2 mg BIC 群の各 1 例（14.3%）に認められ，近視がフェソテロジン 4 mg BIC 群の 2 例（66.7%）に認められた。

感染症および寄生虫症の SOC では，無症候性細菌尿がフェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC 群でそれぞれ 3 例（42.9%）および 1 例（33.3%）に認められ，上咽頭炎がフェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC 群でそれぞれ 4 例（57.1%）および 2 例（66.7%）に認められた。

皮膚および皮下組織障害の SOC では，褥瘡性潰瘍，湿疹および脂漏性皮膚炎がフェソテロジン 2 mg BIC 群の各 1 例（14.3%）に認められ，皮膚嚢腫がフェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例（33.3%）に認められた。

治験薬と関連のある有害事象

本治験全体で 2 例に 3 件の治験薬と関連のある有害事象が認められた。これらの事象の内訳は，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）に認められた下痢および軟便，フェソテロジン 4 mg BIC 群の 1 例（33.3%）に認められた尿失禁であった。

[a] 総括報告書 Table 14.3.1.3.6.2 より補足

治験薬と関連のある有害事象の重症度はすべて軽度であった。

有害事象による治験薬の減量または投与中断

有害事象による治験薬の減量または投与中断が認められたのは，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例であった。この症例に認められた事象は，重篤な有害事象と判断された尿路感染（中等度），発熱および上咽頭炎（いずれも軽度）であった。フェソテロジン 4 mg BIC 群およびフェソテロジン 8 mg 徐放錠群ではいずれも有害事象による治験薬の減量または投与中断は認められなかった。

特に注目すべき有害事象

コホート 1 では，特に注目すべき有害事象である視力低下および頭痛がフェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 1 例（50.0%）に認められた。コホート 2 では，特に注目すべき有害事象である尿路感染がフェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）に認められ，重篤な有害事象と判断された。フェソテロジン 4 mg BIC 群では特に注目すべき有害事象は認められなかった。

4.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

4.2.3.3. 重篤な有害事象

コホート 1 では重篤な有害事象は認められなかった。コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）に重篤な有害事象として尿路感染が認められた。この事象は，先行する A0221047 試験で発現した事象であり，治験薬と関連なしと判断された。

4.2.3.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与／治験中止例は認められなかった。

4.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン

コホート 1 では，座位収縮期および拡張期血圧で基準値外（それぞれ，<90 mm Hg および <50 mm Hg）を示した症例，および座位脈拍数で基準値外（<40 bpm または>120 bpm）を示した症例は認められなかった。また，ベースラインからの基準値以上の座位収縮期および拡張期血圧上昇または低下を示した症例も認められなかった。

コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）で投与後に<90 mm Hg の座位収縮期血圧が認められ，2 例（28.6%）で<50 mm Hg の座位拡張期血圧が認められた。フェソテロジン 4 mg BIC 群では，上述の基準値外の血圧を示した症例は認められなかった。座位脈拍数で基準値外（<40 bpm または>120 bpm）を示した症例は両投与群とも認められなかった。

コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（14.3%）にベースラインからの基準値（20 mm Hg）以上の座位拡張期血圧上昇が認められた。フェソテロジン 4 mg BIC 群では，上記に合致する症例は認められなかった。ベースラインからの基準値（30 mm Hg）以上の座位収縮

期血圧上昇を示した症例は両投与群とも認められなかった。また，ベースラインからの基準値以上の座位収縮期および拡張期血圧低下を示した症例は両投与群とも認められなかった。

コホート 1 およびコホート 2 ともに，バイタルサインの各項目について臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

臨床検査

コホート 1 では，フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 2 例（100.0%）に臨床検査値異常（ベースラインでの異常の有無を考慮しない）が認められた。これらの臨床検査値異常の内訳を以下に示す。

- 白血球エステラーゼ：≥1［フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 2 例中 1 例（50.0%）］
- 尿中白血球数：≥20/高倍率視野（high power field：HPF）［フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 2 例中 1 例（50.0%）］
- 上皮細胞数：≥6/低倍率視野（low power field：LPF）［フェソテロジン 8 mg 徐放錠群の 2 例中 2 例（100%）］

コホート 2 では，フェソテロジン 2 mg および 4 mg BIC 群の 8 例（80.0%）に臨床検査値異常（ベースラインでの異常の有無を考慮しない）が認められた。主な臨床検査値異常（いずれかの投与群で発現割合が 20%以上）を以下に示す。

- 好酸球数（$10^3/mm^3$）：正常上限値の 1.2 倍超［フェソテロジン 2 mg BIC 群の 7 例中 3 例（42.9%），フェソテロジン 4 mg BIC 群の 3 例中 1 例（33.3%）］
- 比重（スカラー量）：>1.030［フェソテロジン 2 mg BIC 群の 7 例中 2 例（28.6%），フェソテロジン 4 mg BIC 群の 3 例中 1 例（33.3%）］
- 亜硝酸塩：≥1［フェソテロジン 2 mg BIC 群の 7 例中 2 例（28.6%），フェソテロジン 4 mg BIC 群の 3 例中 1 例（33.3%）］
- 白血球エステラーゼ：≥1［フェソテロジン 2 mg BIC 群の 7 例中 2 例（28.6%），フェソテロジン 4 mg BIC 群の 3 例中 1 例（33.3%）］
- 尿中白血球数：≥20/HPF［フェソテロジン 2 mg BIC 群の 4 例中 1 例（25.0%）］
- 上皮細胞数：≥6/LPF［フェソテロジン 2 mg BIC 群の 4 例（100.0%），フェソテロジン 4 mg BIC 群の 2 例（100.0%）］
- 硝子円柱：>1/LPF［フェソテロジン 2 mg BIC 群の 1 例（100.0%）］
- 細菌数：>20/HPF［フェソテロジン 4 mg BIC 群の 2 例中 1 例（50.0%）］

血液学的検査および血液生化学検査項目のうちベースラインから最終測定値までの変化量（中央値）に特定の傾向が認められたのは，コホート 1 およびコホート 2 のいずれも血小板数のみ

であった。両コホートともに，総血小板数（中央値）はベースライン時で $326 \times 10^3/mm^3$ 個，ベースラインからの変化量（中央値）は $22 \times 10^3/mm^3$ 個であった。

身体的検査（診察）

有害事象として報告された臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

視力検査および視覚調節検査

コホート 1 およびコホート 2 のいずれも，投与 36 週目および投与 52 週目（本治験のそれぞれ投与 12 週目および投与 28 週目）の視力検査および視覚調節検査で臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

認知機能

コホート 1 およびコホート 2 のいずれも，投与 36 週目および投与 52 週目（本治験のそれぞれ投与 12 週目および投与 28 週目）に実施した CBCL の各尺度（攻撃的行動，不安／抑うつ，注意の問題，非行的行動，社会性の問題，身体的訴え，思考の問題，引きこもり，内向尺度，外向尺度，および全問題尺度）の尺度別得点および T 得点に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

コホート 1 およびコホート 2 のいずれも，投与 36 週目および投与 52 週目（本治験のそれぞれ投与 12 週目および投与 28 週目）に実施した GPT での利き手および非利き手の結果に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

GPT で用いるペグの数は被験者の年齢に応じて 10 本または 25 本のいずれかとした。この結果，コホート 1 およびコホート 2 のいずれも，25 本のペグによる GPT に割り付けられた症例数は少数であった。

PVR

本治験ではすべての被験者が間欠導尿を実施したため，PVR の評価は行わなかった。

4.3. 結論

安全性

- 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，良好な忍容性が示された。
- 視力検査および視覚調節検査，認知機能または行動検査，バイタルサインおよび臨床検査では，臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- 本治験では，症例数は限られているものの，治験薬と関連のある有害事象に関して長期投与に伴う発現割合の上昇，重症化，種類の増加は認められなかった。

有効性

本治験の症例数は非常に限られているものの，有効性評価項目である投与 12 週目の最大膀胱容量について，本治験でフェソテロジンを投与された症例に数値的な増加（改善）が認められた。この結果は A0221047 試験全体の結果と一致した。また，投与 52 週目（本治験の投与 28 週目）でも数値的な増加（改善）が認められた。その他の尿流動態検査項目についても数値的な改善が認められたが，排尿日誌に基づく有効性評価項目の評価では投与 52 週目での一貫した改善は認められなかった。

5. 付録

5.1. 有害事象全件表

5.1.1. A0221099 試験

Table 5-1. 有害事象の発現状況［治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連あり）：A0221099 試験］

器官別大分類 基本語	フェソテロジン ER 錠 4 mg 空腹時 (n = 24)	フェソテロジン SR3 BIC 4 mg 空腹時 (n = 12)	フェソテロジン SR4 BIC 4 mg 空腹時 (n = 12)	フェソテロジン ER 錠 4 mg 食後 (n = 10)	フェソテロジン SR4 BIC 4 mg 食後 (n = 10)	フェソテロジン SR4 顆粒 4 mg 空腹時 (n = 10)
すべての有害事象（基本語）	10 (9)	4 (4)	10 (7)	6 (6)	4 (4)	4 (4)
胃腸障害	4 (4)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)
腹部膨満	0	0	1 (1)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1)	0	0	0	0
下痢	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
口内乾燥	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
悪心	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
疲労	2 (2)	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	0	2 (0)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (0)	0	0	0
四肢不快感	1 (1)	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (0)	0	1 (0)	0	0	0
神経系障害	2 (2)	2 (2)	4 (4)	3 (3)	2 (2)	2 (2)
頭痛	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0
傾眠	0	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (1)	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0)	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (0)	0	0	0

Table 5-1.　有害事象の発現状況［治験薬との因果関係を問わない（治験薬と関連あり）：A0221099 試験］

器官別大分類 基本語	フェソテロジン **ER 錠 4 mg** 空腹時 **(n = 24)**	フェソテロジン **SR3 BIC 4 mg** 空腹時 **(n = 12)**	フェソテロジン **SR4 BIC 4 mg** 空腹時 **(n = 12)**	フェソテロジン **ER 錠 4 mg** 食後 **(n = 10)**	フェソテロジン **SR4 BIC 4 mg** 食後 **(n = 10)**	フェソテロジン **SR4 顆粒 4 mg** 空腹時 **(n = 10)**

Source: 総括報告書本文 Table 14
Subjects were counted only once per treatment in each row.
Included all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA/J (v17.1) coding dictionary applied.
BIC = beads in capsule; ER = extended-release; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SR = sustained release; v = version.

5.1.2. A0221066 試験

Table 5-2.　有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない：A0221066 試験）

器官別大分類 基本語	発現例数 Fesoterodine 4 mg QD (N=21)	 Fesoterodine 8 mg QD (N=20)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	1
股関節形成不全	1	1
眼障害	1	1
眼乾燥	1	0
霧視	0	1
胃腸障害	3	2
上腹部痛	1	1
便秘	1	1
口内乾燥	1	0
消化不良	1	0
血便排泄	0	1
悪心	1	1
嘔吐	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1
発熱	1	1
感染症および寄生虫症	4	6
細菌性関節炎	1	1
胃腸炎	1	0
ウイルス性胃腸炎	0	1
関節膿瘍	1	1
尿路感染	2	3
ウイルス感染	0	1
臨床検査	0	2
残尿量増加	0	2
筋骨格系および結合組織障害	3	2
関節滲出液	1	1
関節腫脹	1	0
筋骨格痛	1	1
筋炎	1	1
神経系障害	1	1
注意力障害	1	0
振戦	0	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	2
アレルギー性鼻炎	0	1
副鼻腔うっ血	1	0
くしゃみ	1	0
上気道うっ血	0	1
皮膚および皮下組織障害	1	0
皮膚潰瘍	1	0

Table 5-2. 有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない：A0221066 試験）

器官別大分類 基本語	発現例数 Fesoterodine 4 mg QD (N=21)	 Fesoterodine 8 mg QD (N=20)

Source: 総括報告書本文 Table 13
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, v=version, No.=number, N=number of subjects, QD=once daily
MedDRA/J (v13.1) coding dictionary applied.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Subjects were counted only once per treatment in each row.

Table 5-3. 有害事象の発現状況（治験薬と関連あり：A0221066 試験）

器官別大分類 基本語	発現例数 Fesoterodine 4 mg QD (N=21)	 Fesoterodine 8 mg QD (N=20)
眼障害	1	1
眼乾燥	1	0
霧視	0	1
胃腸障害	2	2
便秘	0	1
口内乾燥	1	0
悪心	1	1
臨床検査	0	2
残尿量増加	0	2

Source: 総括報告書本文 Table 14
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, v=version, No.=number, N=number of subjects, QD=once daily
MedDRA/J (v13.1) coding dictionary applied.
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Subjects were counted only once per treatment in each row.

5.1.3. A0221047 試験

Table 5-4. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4 mg (N=42) n (%)	Feso 8 mg (N=42) n (%)	Oxybutynin (N=40) n (%)
すべての有害事象	26 (61.9)	20 (47.6)	30 (75.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	0	0
血小板減少症	1 (2.4)	0	0
眼障害	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (5.0)
調節障害	1 (2.4)	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (2.5)
近視	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
胃腸障害	14 (33.3)	11 (26.2)	18 (45.0)
腹部不快感	0	0	1 (2.5)
腹痛	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (5.0)
下腹部痛	0	0	1 (2.5)
上腹部痛	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (5.0)
便秘	3 (7.1)	3 (7.1)	5 (12.5)
齲歯	0	1 (2.4)	0
下痢	5 (11.9)	3 (7.1)	1 (2.5)
口内乾燥	3 (7.1)	4 (9.5)	11 (27.5)
嚥下障害	0	0	1 (2.5)
小腸炎	0	0	1 (2.5)
鼓腸	1 (2.4)	0	0
口唇紅斑	0	0	1 (2.5)
悪心	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (5.0)
口内炎	1 (2.4)	0	0
歯痛	1 (2.4)	0	0
嘔吐	0	0	2 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.5)	2 (4.8)	3 (7.5)
医薬品副作用	1 (2.4)	0	0
疲労	1 (2.4)	0	1 (2.5)
冷感	0	0	1 (2.5)
末梢性浮腫	0	1 (2.4)	0
発熱	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.5)
口渇	1 (2.4)	0	0
感染症および寄生虫症	18 (42.9)	8 (19.0)	14 (35.0)
無症候性細菌尿	1 (2.4)	0	0
細菌尿	0	0	1 (2.5)
気管支炎	1 (2.4)	0	0
蜂巣炎	1 (2.4)	0	0
合併症を伴う虫垂炎	1 (2.4)	0	0
結膜炎	0	0	1 (2.5)

Table 5-4. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=42)	Feso 8 mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)	n (%)
膀胱炎	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
細菌性膀胱炎	0	0	1 (2.5)
医療機器関連感染	0	0	1 (2.5)
耳感染	1 (2.4)	0	0
精巣上体炎	0	1 (2.4)	0
眼感染	0	1 (2.4)	0
毛包炎	1 (2.4)	0	0
皮膚真菌感染	1 (2.4)	0	0
胃腸炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
麦粒腫	1 (2.4)	0	0
インフルエンザ	4 (9.5)	1 (2.4)	1 (2.5)
上咽頭炎	5 (11.9)	1 (2.4)	2 (5.0)
爪囲炎	1 (2.4)	0	0
腹膜炎	1 (2.4)	0	0
咽頭炎	0	0	1 (2.5)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (2.5)
腎盂腎炎	0	0	2 (5.0)
鼻炎	1 (2.4)	0	0
陰嚢感染	0	0	1 (2.5)
副鼻腔炎	0	1 (2.4)	0
上気道感染	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
尿路感染	4 (9.5)	1 (2.4)	4 (10.0)
ウイルス感染	0	1 (2.4)	0
ウイルス性上気道感染	4 (9.5)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.4)	0	0
挫傷	1 (2.4)	0	0
臨床検査	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.5)
膀胱造影	0	1 (2.4)	0
心拍数増加	0	1 (2.4)	0
尿量増加	1 (2.4)	0	0
体重増加	2 (4.8)	0	1 (2.5)
尿中白血球陽性	0	1 (2.4)	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (5.0)
食欲減退	0	0	1 (2.5)
多飲症	0	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.1)	1 (2.4)	2 (5.0)
関節炎	1 (2.4)	0	1 (2.5)
骨端離開	1 (2.4)	0	0
関節拘縮	0	0	1 (2.5)
筋力低下	0	1 (2.4)	0
頚部痛	1 (2.4)	0	0
四肢痛	0	1 (2.4)	0

Table 5-4. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=42)	Feso 8 mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	3 (7.1)	3 (7.1)	5 (12.5)
認知障害	0	1 (2.4)	0
浮動性めまい	0	0	1 (2.5)
頭痛	2 (4.8)	3 (7.1)	5 (12.5)
失神	1 (2.4)	0	0
精神障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0
遺糞	0	1 (2.4)	0
落ち着きのなさ	1 (2.4)	0	0
腎および尿路障害	3 (7.1)	2 (4.8)	7 (17.5)
急性腎障害	0	0	1 (2.5)
血尿	0	0	1 (2.5)
水腎症	0	0	1 (2.5)
失禁	0	2 (4.8)	0
頻尿	1 (2.4)	0	0
腎不全	0	0	1 (2.5)
尿道痛	0	0	1 (2.5)
尿失禁	1 (2.4)	0	4 (10.0)
尿路障害	1 (2.4)	0	0
尿流量減少	1 (2.4)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.5)
生殖器痛	0	0	1 (2.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (4.8)	5 (11.9)	4 (10.0)
咳嗽	0	2 (4.8)	0
咽喉乾燥	1 (2.4)	0	0
鼻出血	0	1 (2.4)	1 (2.5)
鼻閉塞	0	0	1 (2.5)
口腔咽頭痛	0	1 (2.4)	0
呼吸障害	0	0	1 (2.5)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.4)	0
鼻漏	0	1 (2.4)	0
上気道の炎症	1 (2.4)	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (9.5)	1 (2.4)	5 (12.5)
ざ瘡	0	0	1 (2.5)
褥瘡性潰瘍	2 (4.8)	1 (2.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (2.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.4)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (2.5)
そう痒症	1 (2.4)	0	1 (2.5)
斑状皮疹	1 (2.4)	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (2.5)

Table 5-4. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=42)	Feso 8 mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)	n (%)

Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1a
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 for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase.
MedDRA/J (v22.1) coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s030_1 Date of Generation: 07APR2020 (15:04)

Table 5-5. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=42)	Feso 8 mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)	n (%)
すべての有害事象	12 (28.6)	10 (23.8)	15 (37.5)
眼障害	1 (2.4)	0	2 (5.0)
調節障害	1 (2.4)	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (2.5)
近視	0	0	1 (2.5)
胃腸障害	7 (16.7)	7 (16.7)	13 (32.5)
腹部不快感	0	0	1 (2.5)
腹痛	0	1 (2.4)	1 (2.5)
便秘	2 (4.8)	3 (7.1)	5 (12.5)
下痢	2 (4.8)	0	0
口内乾燥	3 (7.1)	4 (9.5)	11 (27.5)
口唇紅斑	0	0	1 (2.5)
悪心	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
口内炎	1 (2.4)	0	0
嘔吐	0	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	0	1 (2.5)
疲労	1 (2.4)	0	1 (2.5)
口渇	1 (2.4)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (7.1)	0	0
無症候性細菌尿	1 (2.4)	0	0
皮膚真菌感染	1 (2.4)	0	0
爪囲炎	1 (2.4)	0	0

Table 5-5. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 実薬比較期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=42)	Feso 8 mg (N=42)	Oxybutynin (N=40)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	3 (7.1)	1 (2.4)	0
心拍数増加	0	1 (2.4)	0
尿量増加	1 (2.4)	0	0
体重増加	2 (4.8)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (5.0)
食欲減退	0	0	1 (2.5)
多飲症	0	0	1 (2.5)
神経系障害	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)
認知障害	0	1 (2.4)	0
浮動性めまい	0	0	1 (2.5)
頭痛	1 (2.4)	0	0
精神障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0
遺糞	0	1 (2.4)	0
落ち着きのなさ	1 (2.4)	0	0
腎および尿路障害	2 (4.8)	1 (2.4)	0
失禁	0	1 (2.4)	0
頻尿	1 (2.4)	0	0
尿失禁	1 (2.4)	0	0
尿流量減少	1 (2.4)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	0	1 (2.5)
咽喉乾燥	1 (2.4)	0	0
呼吸障害	0	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (5.0)
そう痒症	0	0	1 (2.5)
蕁麻疹	0	0	1 (2.5)

Source: 総括報告書本文 Table 54
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 for subjects who discontinued in the Active Comparator phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Active Comparator Phase.
MedDRA/J (v22.1) coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s032_1 Date of Generation: 07APR2020 (15:27)
Table 14.3.1.3.2.1a is for Pfizer internal use.

Table 5-6. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4 mg>Feso 4 mg (N=30) n (%)	Feso 8 mg>Feso 8 mg (N=37) n (%)	Oxybutynin >Feso 4 mg (N=16) n (%)	Oxybutynin >Feso 8 mg (N=20) n (%)
すべての有害事象	14 (46.7)	13 (35.1)	9 (56.3)	11 (55.0)
耳および迷路障害	1 (3.3)	0	0	1 (5.0)
耳痛	1 (3.3)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (5.0)
眼障害	2 (6.7)	1 (2.7)	0	1 (5.0)
近視	1 (3.3)	0	0	1 (5.0)
霧視	1 (3.3)	0	0	0
視力障害	0	1 (2.7)	0	0
胃腸障害	2 (6.7)	2 (5.4)	2 (12.5)	0
便秘	0	0	1 (6.3)	0
下痢	1 (3.3)	1 (2.7)	0	0
口内乾燥	1 (3.3)	0	1 (6.3)	0
悪心	0	1 (2.7)	0	0
歯痛	1 (3.3)	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.7)	1 (6.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.7)	2 (5.4)	3 (18.8)	1 (5.0)
疲労	1 (3.3)	0	0	0
腫瘤	0	0	1 (6.3)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (5.0)
発熱	1 (3.3)	1 (2.7)	2 (12.5)	0
温度変化不耐症	0	1 (2.7)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (13.3)	8 (21.6)	4 (25.0)	6 (30.0)
無症候性細菌尿	0	0	1 (6.3)	0
細菌尿	0	0	0	1 (5.0)
感染性皮膚炎	1 (3.3)	0	0	0
耳垂感染	1 (3.3)	0	0	0
胃腸炎	0	2 (5.4)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (5.0)
インフルエンザ	0	0	0	1 (5.0)
乳腺炎	0	0	0	1 (5.0)
上咽頭炎	1 (3.3)	2 (5.4)	1 (6.3)	2 (10.0)
咽頭炎	1 (3.3)	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (5.0)
急性腎盂腎炎	0	1 (2.7)	0	0
鼻炎	0	1 (2.7)	0	0
上気道感染	0	1 (2.7)	1 (6.3)	0
尿路感染	0	1 (2.7)	2 (12.5)	0

Table 5-6. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4 mg>Feso 4 mg (N=30) n (%)	Feso 8 mg>Feso 8 mg (N=37) n (%)	Oxybutynin >Feso 4 mg (N=16) n (%)	Oxybutynin >Feso 8 mg (N=20) n (%)
臨床検査	0	0	0	1 (5.0)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0	0	1 (5.0)
四肢痛	1 (3.3)	0	0	1 (5.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.3)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (3.3)	0	0	0
神経系障害	2 (6.7)	3 (8.1)	1 (6.3)	1 (5.0)
頭痛	1 (3.3)	3 (8.1)	1 (6.3)	1 (5.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.3)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)
攻撃性	0	0	1 (6.3)	0
不安	0	0	0	1 (5.0)
腎および尿路障害	1 (3.3)	1 (2.7)	2 (12.5)	1 (5.0)
血尿	1 (3.3)	0	0	0
失禁	0	1 (2.7)	0	1 (5.0)
頻尿	0	0	1 (6.3)	0
尿失禁	0	0	1 (6.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	1 (2.7)	0	0
不規則月経	1 (3.3)	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (2.7)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.3)	4 (10.8)	0	1 (5.0)
咳嗽	0	1 (2.7)	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (5.0)
鼻閉	0	1 (2.7)	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.3)	1 (2.7)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.7)	0	0
鼻漏	0	1 (2.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)	1 (2.7)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (3.3)	0	0	0
そう痒症	0	1 (2.7)	0	0
発疹	0	1 (2.7)	0	0
社会環境	1 (3.3)	0	0	0
車椅子使用者	1 (3.3)	0	0	0
血管障害	1 (3.3)	0	0	0
潮紅	1 (3.3)	0	0	0

Table 5-6. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4 mg>Feso 4 mg (N=30) n (%)	Feso 8 mg>Feso 8 mg (N=37) n (%)	Oxybutynin >Feso 4 mg (N=16) n (%)	Oxybutynin >Feso 8 mg (N=20) n (%)

Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2.2a
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/J (v22.1) coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s030_2 Date of Generation: 07APR2020 (15:08)

Table 5-7. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4 mg>Feso 4 mg (N=30) n (%)	Feso 8 mg>Feso 8 mg (N=37) n (%)	Oxybutynin >Feso 4 mg (N=16) n (%)	Oxybutynin >Feso 8 mg (N=20) n (%)
すべての有害事象	4 (13.3)	1 (2.7)	5 (31.3)	2 (10.0)
眼障害	1 (3.3)	1 (2.7)	0	0
近視	1 (3.3)	0	0	0
視力障害	0	1 (2.7)	0	0
胃腸障害	0	0	2 (12.5)	0
便秘	0	0	1 (6.3)	0
口内乾燥	0	0	1 (6.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)	0	0	0
疲労	1 (3.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (6.3)	0
上気道感染	0	0	1 (6.3)	0
尿路感染	0	0	1 (6.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0	0	0
四肢痛	1 (3.3)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (6.3)	0
攻撃性	0	0	1 (6.3)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (12.5)	1 (5.0)
失禁	0	0	0	1 (5.0)
頻尿	0	0	1 (6.3)	0
尿失禁	0	0	1 (6.3)	0

Table 5-7. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4 mg>Feso 4 mg (N=30) n (%)	Feso 8 mg>Feso 8 mg (N=37) n (%)	Oxybutynin >Feso 4 mg (N=16) n (%)	Oxybutynin >Feso 8 mg (N=20) n (%)
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	0	0	0
不規則月経	1 (3.3)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (5.0)
鼻出血	0	0	0	1 (5.0)
血管障害	1 (3.3)	0	0	0
潮紅	1 (3.3)	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 56
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 lag days after last dose of study drug.
MedDRA/J (v22.1) coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s032_2 Date of Generation: 07APR2020 (15:28)
Table 14.3.1.3.2.2a is for Pfizer internal use.

Table 5-8. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数 器官別大分類 基本語	Feso 4 mg (N=30) n (%)	Feso 8 mg (N=37) n (%)
すべての有害事象	23 (76.7)	23 (62.2)
血液およびリンパ系障害	1 (3.3)	0
血小板減少症	1 (3.3)	0
耳および迷路障害	1 (3.3)	0
耳痛	1 (3.3)	0
眼障害	4 (13.3)	2 (5.4)
調節障害	1 (3.3)	0
近視	2 (6.7)	1 (2.7)
霧視	1 (3.3)	0
視力障害	0	1 (2.7)
胃腸障害	13 (43.3)	11 (29.7)
腹痛	1 (3.3)	1 (2.7)
上腹部痛	1 (3.3)	0
便秘	1 (3.3)	3 (8.1)
齲歯	0	1 (2.7)
下痢	5 (16.7)	3 (8.1)

Table 5-8. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=30)	Feso 8 mg (N=37)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
口内乾燥	4 (13.3)	4 (10.8)
悪心	2 (6.7)	2 (5.4)
口内炎	1 (3.3)	0
歯痛	1 (3.3)	0
嘔吐	0	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0)	3 (8.1)
疲労	1 (3.3)	0
末梢性浮腫	0	1 (2.7)
発熱	2 (6.7)	2 (5.4)
温度変化不耐症	0	1 (2.7)
口渇	1 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	15 (50.0)	13 (35.1)
気管支炎	1 (3.3)	0
蜂巣炎	1 (3.3)	0
膀胱炎	1 (3.3)	1 (2.7)
感染性皮膚炎	1 (3.3)	0
耳感染	1 (3.3)	0
耳垂感染	1 (3.3)	0
精巣上体炎	0	1 (2.7)
毛包炎	1 (3.3)	0
胃腸炎	1 (3.3)	3 (8.1)
麦粒腫	1 (3.3)	0
インフルエンザ	4 (13.3)	1 (2.7)
上咽頭炎	5 (16.7)	3 (8.1)
爪囲炎	1 (3.3)	0
咽頭炎	1 (3.3)	0
急性腎盂腎炎	0	1 (2.7)
鼻炎	1 (3.3)	1 (2.7)
副鼻腔炎	0	1 (2.7)
上気道感染	1 (3.3)	2 (5.4)
尿路感染	3 (10.0)	2 (5.4)
ウイルス感染	0	1 (2.7)
ウイルス性上気道感染	3 (10.0)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.3)	0
挫傷	1 (3.3)	0
臨床検査	2 (6.7)	2 (5.4)
膀胱造影	0	1 (2.7)
心拍数増加	0	1 (2.7)
尿量増加	1 (3.3)	0
体重増加	1 (3.3)	0
尿中白血球陽性	0	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7)	0

Table 5-8. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=30)	Feso 8 mg (N=37)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
関節炎	1 (3.3)	0
四肢痛	1 (3.3)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.3)	0
皮膚乳頭腫	1 (3.3)	0
神経系障害	3 (10.0)	6 (16.2)
認知障害	0	1 (2.7)
頭痛	2 (6.7)	6 (16.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.3)	0
失神	1 (3.3)	0
精神障害	0	1 (2.7)
遺糞	0	1 (2.7)
腎および尿路障害	2 (6.7)	2 (5.4)
血尿	1 (3.3)	0
失禁	0	2 (5.4)
頻尿	1 (3.3)	0
尿流量減少	1 (3.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	1 (2.7)
不規則月経	1 (3.3)	0
卵巣嚢胞	0	1 (2.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (6.7)	6 (16.2)
咳嗽	0	2 (5.4)
鼻出血	0	1 (2.7)
鼻閉	0	1 (2.7)
口腔咽頭痛	1 (3.3)	2 (5.4)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.7)
鼻漏	0	1 (2.7)
上気道の炎症	1 (3.3)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (16.7)	1 (2.7)
褥瘡性潰瘍	3 (10.0)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (3.3)	0
そう痒症	1 (3.3)	1 (2.7)
発疹	0	1 (2.7)
斑状皮疹	1 (3.3)	0
社会環境	1 (3.3)	0
車椅子使用者	1 (3.3)	0
血管障害	1 (3.3)	0
潮紅	1 (3.3)	0

Table 5-8. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=30)	Feso 8 mg (N=37)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)

Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2.3a
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_3 Date of Generation: 07APR2020 (15:11)

Table 5-9. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=30)	Feso 8 mg (N=37)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
すべての有害事象	10 (33.3)	11 (29.7)
眼障害	2 (6.7)	1 (2.7)
調節障害	1 (3.3)	0
近視	1 (3.3)	0
視力障害	0	1 (2.7)
胃腸障害	6 (20.0)	7 (18.9)
腹痛	0	1 (2.7)
便秘	1 (3.3)	3 (8.1)
下痢	1 (3.3)	0
口内乾燥	3 (10.0)	4 (10.8)
悪心	1 (3.3)	1 (2.7)
口内炎	1 (3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)	0
疲労	1 (3.3)	0
口渇	1 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (3.3)	0
爪囲炎	1 (3.3)	0
臨床検査	2 (6.7)	1 (2.7)
心拍数増加	0	1 (2.7)
尿量増加	1 (3.3)	0
体重増加	1 (3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0
四肢痛	1 (3.3)	0
神経系障害	1 (3.3)	1 (2.7)
認知障害	0	1 (2.7)

Table 5-9. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 1）：A0221047 試験

発現例数	Feso 4 mg (N=30)	Feso 8 mg (N=37)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
頭痛	1 (3.3)	0
精神障害	0	1 (2.7)
遺糞	0	1 (2.7)
腎および尿路障害	1 (3.3)	1 (2.7)
失禁	0	1 (2.7)
頻尿	1 (3.3)	0
尿流量減少	1 (3.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	0
不規則月経	1 (3.3)	0
血管障害	1 (3.3)	0
潮紅	1 (3.3)	0

Source: 総括報告書本文 Table 58
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 lag days after last dose of study drug.
MedDRA/J (v22.1) coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05MAR2020 (02:33) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047/adae_s032_3 Date of Generation: 07APR2020 (15:30)
Table 14.3.1.3.2.3a is for Pfizer internal use.

Table 5-10. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 有効性評価期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
すべての有害事象	19 (67.9)	18 (62.1)
心臓障害	1 (3.6)	0
上室性期外収縮	1 (3.6)	0
頻脈	1 (3.6)	0
眼障害	1 (3.6)	1 (3.4)
乱視	1 (3.6)	0
近視	0	1 (3.4)
斜視	1 (3.6)	0
胃腸障害	5 (17.9)	4 (13.8)
腹痛	1 (3.6)	1 (3.4)
便秘	0	2 (6.9)
下痢	1 (3.6)	1 (3.4)
口内乾燥	0	1 (3.4)

Table 5-10. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 有効性評価期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
軟便	1 (3.6)	0
口唇乾燥	1 (3.6)	0
悪心	1 (3.6)	1 (3.4)
嘔吐	0	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6)	2 (6.9)
発熱	1 (3.6)	2 (6.9)
感染症および寄生虫症	9 (32.1)	13 (44.8)
虫垂炎	0	1 (3.4)
無症候性細菌尿	4 (14.3)	2 (6.9)
細菌性結膜炎	0	1 (3.4)
大腸菌性尿路感染	0	1 (3.4)
胃腸炎	1 (3.6)	0
膿痂疹	1 (3.6)	0
寄生虫感染	0	1 (3.4)
上咽頭炎	3 (10.7)	3 (10.3)
口腔ヘルペス	0	1 (3.4)
腹膜炎	0	1 (3.4)
咽頭炎	0	1 (3.4)
副鼻腔炎	1 (3.6)	0
扁桃炎	1 (3.6)	0
上気道感染	0	1 (3.4)
尿路感染	3 (10.7)	4 (13.8)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.6)	1 (3.4)
動物咬傷	1 (3.6)	0
皮膚裂傷	0	1 (3.4)
臨床検査	4 (14.3)	0
細菌検査陽性	1 (3.6)	0
好酸球数増加	1 (3.6)	0
検査異常	1 (3.6)	0
残尿量増加	1 (3.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6)	2 (6.9)
関節痛	0	1 (3.4)
脊柱変形	1 (3.6)	0
滑膜炎	0	1 (3.4)
神経系障害	2 (7.1)	2 (6.9)
浮動性めまい	2 (7.1)	0
頭痛	0	2 (6.9)
精神障害	1 (3.6)	0
行動障害	1 (3.6)	0
腎および尿路障害	1 (3.6)	3 (10.3)
緊張性膀胱	1 (3.6)	0
尿失禁	0	2 (6.9)

Table 5-10. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 有効性評価期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
尿臭異常	0	1 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (14.3)	2 (6.9)
喘息	1 (3.6)	0
咳嗽	1 (3.6)	0
呼吸困難	1 (3.6)	0
鼻出血	0	2 (6.9)
上気道の炎症	1 (3.6)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (7.1)	2 (6.9)
褥瘡性潰瘍	1 (3.6)	0
皮膚嚢腫	0	1 (3.4)
湿疹	1 (3.6)	0
皮膚臭異常	0	1 (3.4)

Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1b
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 for subjects who discontinued in the efficacy phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Efficacy Phase.
BIC = Beads-in-Capsule.
MedDRA/J (v22.1) coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s030_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:50)

Table 5-11. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 有効性評価期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
すべての有害事象	9 (32.1)	3 (10.3)
心臓障害	1 (3.6)	0
上室性期外収縮	1 (3.6)	0
頻脈	1 (3.6)	0
胃腸障害	5 (17.9)	2 (6.9)
腹痛	1 (3.6)	0
便秘	0	1 (3.4)
下痢	1 (3.6)	0
口内乾燥	0	1 (3.4)
軟便	1 (3.6)	0
口唇乾燥	1 (3.6)	0

Table 5-11. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 有効性評価期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
悪心	1 (3.6)	0
臨床検査	1 (3.6)	0
残尿量増加	1 (3.6)	0
神経系障害	2 (7.1)	0
浮動性めまい	2 (7.1)	0
精神障害	1 (3.6)	0
行動障害	1 (3.6)	0
腎および尿路障害	0	1 (3.4)
尿失禁	0	1 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.6)	0
呼吸困難	1 (3.6)	0

Source: 総括報告書本文 Table 60
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 for subjects who discontinued in the efficacy phase, otherwise for subjects continuing into the Safety Phase, it includes data up to the last dose of study drug in the Efficacy Phase.
BIC = Beads-in-Capsule.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s032_1_c2 Date of Generation: 07APR2020 (11:17)
Table 14.3.1.3.2.1b is for Pfizer internal use.

Table 5-12. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Feso 2 mg BIC>Feso 2 mg BIC (N=20)	Feso 4 mg BIC>Feso 4 mg BIC (N=28)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
すべての有害事象	11 (55.0)	16 (57.1)
眼障害	0	1 (3.6)
近視	0	1 (3.6)
胃腸障害	2 (10.0)	0
下痢	1 (5.0)	0
嘔吐	1 (5.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.0)	1 (3.6)
カテーテル留置部位疼痛	1 (5.0)	0
倦怠感	0	1 (3.6)

Table 5-12. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Feso 2 mg BIC>Feso 2 mg BIC (N=20)	Feso 4 mg BIC>Feso 4 mg BIC (N=28)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
発熱	2 (10.0)	1 (3.6)
免疫系障害	0	1 (3.6)
過敏症	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	9 (45.0)	12 (42.9)
無症候性細菌尿	3 (15.0)	0
細菌尿	0	1 (3.6)
デング熱	0	1 (3.6)
胃腸炎	1 (5.0)	0
手足口病	1 (5.0)	0
上咽頭炎	2 (10.0)	1 (3.6)
口腔ヘルペス	0	1 (3.6)
咽頭炎	1 (5.0)	1 (3.6)
鼻炎	0	1 (3.6)
副鼻腔炎	1 (5.0)	0
上気道感染	1 (5.0)	2 (7.1)
尿路感染	1 (5.0)	5 (17.9)
水痘	0	1 (3.6)
臨床検査	1 (5.0)	1 (3.6)
心拍数増加	0	1 (3.6)
尿検査異常	1 (5.0)	0
代謝および栄養障害	1 (5.0)	1 (3.6)
食欲減退	1 (5.0)	1 (3.6)
脱水	1 (5.0)	0
神経系障害	0	1 (3.6)
頭痛	0	1 (3.6)
腎および尿路障害	3 (15.0)	0
緊張性膀胱	1 (5.0)	0
尿臭異常	2 (10.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (7.1)
鼻出血	0	1 (3.6)
上気道の炎症	0	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	0
脂漏性皮膚炎	1 (5.0)	0

Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2.2b
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.
BIC = Beads-in-Capsule.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s030_2_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:54)

Table 5-13. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 安全性評価延長期間−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Feso 2 mg BIC>Feso 2 mg BIC (N=20)	Feso 4 mg BIC>Feso 4 mg BIC (N=28)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
すべての有害事象	1 (5.0)	0
胃腸障害	1 (5.0)	0
下痢	1 (5.0)	0

Source: 総括報告書本文 Table 62
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.
BIC = Beads-in-Capsule.
MedDRA/J (v22.1) coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s032_2_c2 Date of Generation: 07APR2020 (11:18)
Table 14.3.1.3.2.2b is for Pfizer internal use.

Table 5-14. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
すべての有害事象	21 (75.0)	23 (79.3)
心臓障害	1 (3.6)	0
上室性期外収縮	1 (3.6)	0
頻脈	1 (3.6)	0
眼障害	1 (3.6)	2 (6.9)
乱視	1 (3.6)	0
近視	0	2 (6.9)
斜視	1 (3.6)	0
胃腸障害	6 (21.4)	4 (13.8)
腹痛	1 (3.6)	1 (3.4)
便秘	0	2 (6.9)
下痢	2 (7.1)	1 (3.4)
口内乾燥	0	1 (3.4)
軟便	1 (3.6)	0
口唇乾燥	1 (3.6)	0
悪心	1 (3.6)	1 (3.4)

Table 5-14. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
嘔吐	1 (3.6)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.7)	3 (10.3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.6)	0
倦怠感	0	1 (3.4)
発熱	2 (7.1)	3 (10.3)
免疫系障害	0	1 (3.4)
過敏症	0	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	13 (46.4)	19 (65.5)
虫垂炎	0	1 (3.4)
無症候性細菌尿	6 (21.4)	2 (6.9)
細菌尿	0	1 (3.4)
細菌性結膜炎	0	1 (3.4)
デング熱	0	1 (3.4)
大腸菌性尿路感染	0	1 (3.4)
胃腸炎	2 (7.1)	0
手足口病	1 (3.6)	0
膿痂疹	1 (3.6)	0
寄生虫感染	0	1 (3.4)
上咽頭炎	4 (14.3)	4 (13.8)
口腔ヘルペス	0	1 (3.4)
腹膜炎	0	1 (3.4)
咽頭炎	1 (3.6)	2 (6.9)
鼻炎	0	1 (3.4)
副鼻腔炎	1 (3.6)	0
扁桃炎	1 (3.6)	0
上気道感染	1 (3.6)	3 (10.3)
尿路感染	3 (10.7)	7 (24.1)
水痘	0	1 (3.4)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.6)	1 (3.4)
動物咬傷	1 (3.6)	0
皮膚裂傷	0	1 (3.4)
臨床検査	4 (14.3)	1 (3.4)
細菌検査陽性	1 (3.6)	0
好酸球数増加	1 (3.6)	0
心拍数増加	0	1 (3.4)
検査異常	1 (3.6)	0
残尿量増加	1 (3.6)	0
尿検査異常	1 (3.6)	0
代謝および栄養障害	1 (3.6)	1 (3.4)
食欲減退	1 (3.6)	1 (3.4)
脱水	1 (3.6)	0

Table 5-14. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6)	2 (6.9)
関節痛	0	1 (3.4)
脊柱変形	1 (3.6)	0
滑膜炎	0	1 (3.4)
神経系障害	2 (7.1)	3 (10.3)
浮動性めまい	2 (7.1)	0
頭痛	0	3 (10.3)
精神障害	1 (3.6)	0
行動障害	1 (3.6)	0
腎および尿路障害	4 (14.3)	3 (10.3)
緊張性膀胱	2 (7.1)	0
尿失禁	0	2 (6.9)
尿臭異常	2 (7.1)	1 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (14.3)	3 (10.3)
喘息	1 (3.6)	0
咳嗽	1 (3.6)	0
呼吸困難	1 (3.6)	0
鼻出血	0	2 (6.9)
上気道の炎症	1 (3.6)	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (10.7)	2 (6.9)
褥瘡性潰瘍	1 (3.6)	0
皮膚嚢腫	0	1 (3.4)
湿疹	1 (3.6)	0
脂漏性皮膚炎	1 (3.6)	0
皮膚臭異常	0	1 (3.4)

Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2.3b
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. BIC = Beads-in-Capsule.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s030_2_c2 Date of Generation: 07APR2020 (10:57)

Table 5-15. 器官別大分類および基本語別の有害事象の発現状況（治験薬と関連あり） - 治験期間全体−安全性解析対象集団（コホート 2）：A0221047 試験

発現例数	Fesoterodine 2 mg BIC (N=28)	Fesoterodine 4 mg BIC (N=29)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)
すべての有害事象	9 (32.1)	3 (10.3)
心臓障害	1 (3.6)	0
上室性期外収縮	1 (3.6)	0
頻脈	1 (3.6)	0
胃腸障害	5 (17.9)	2 (6.9)
腹痛	1 (3.6)	0
便秘	0	1 (3.4)
下痢	2 (7.1)	0
口内乾燥	0	1 (3.4)
軟便	1 (3.6)	0
口唇乾燥	1 (3.6)	0
悪心	1 (3.6)	0
臨床検査	1 (3.6)	0
残尿量増加	1 (3.6)	0
神経系障害	2 (7.1)	0
浮動性めまい	2 (7.1)	0
精神障害	1 (3.6)	0
行動障害	1 (3.6)	0
腎および尿路障害	0	1 (3.4)
尿失禁	0	1 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.6)	0
呼吸困難	1 (3.6)	0

Source: 総括報告書本文 Table 64
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.
BIC = Beads-in-Capsule.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03MAR2020 (05:43) Source Data: ADAE Output
File: ./CDISC/A0221047_CH2/adae_s032_3_c2 Date of Generation: 07APR2020 (11:19)
Table 14.3.1.3.2.3b is for Pfizer internal use.

5.1.4. A0221109 試験

Table 5-16. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（器官別大分類および基本語）のコホート／投与群別発現状況：安全性解析対象集団（A0221047 試験および A0221109 試験統合データ）

発現例数（割合）	コホート 1 (N=2)	コホート 2 (N=10)	フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 (N=2)	フェソテロジン 2 mg BIC 群 (N=7)	フェソテロジン 4 mg BIC 群 (N=3)	合計 (N=12)
器官別大分類 基本語	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
すべての有害事象	2 (100.0)	9 (90.0)	2 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	11 (91.7)
眼障害	1 (50.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	2 (28.6)	2 (66.7)	5 (41.7)
乱視	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
近視	0	2 (20.0)	0	0	2 (66.7)	2 (16.7)
斜視	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
視力低下	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
胃腸障害	2 (100)	2 (20.0)	2 (100)	2 (28.6)	0	4 (33.3)
裂肛	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
下痢	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	1 (14.3)	0	2 (16.7)
軟便	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (25.0)
疲労	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
発熱	1 (50.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (25.0)
免疫系障害	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
季節性アレルギー	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	2 (100)	9 (90.0)	2 (100)	6 (85.7)	3 (100)	11 (91.7)
四肢膿瘍	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
無症候性細菌尿	0	4 (40.0)	0	3 (42.9)	1 (33.3)	4 (33.3)
気管支炎	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
細菌性結膜炎	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
膿痂疹	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
インフルエンザ	0	2 (20.0)	0	2 (28.6)	0	2 (16.7)

Table 5-16. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（器官別大分類および基本語）のコホート／投与群別発現状況：安全性解析対象集団（A0221047 試験および A0221109 試験統合データ）

発現例数（割合）	コホート 1 (N=2)	コホート 2 (N=10)	フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 (N=2)	フェソテロジン 2 mg BIC 群 (N=7)	フェソテロジン 4 mg BIC 群 (N=3)	合計 (N=12)
器官別大分類 基本語	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
上咽頭炎	1 (50.0)	6 (60.0)	1 (50.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	7 (58.3)
口腔ヘルペス	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
咽頭炎	0	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (16.7)
副鼻腔炎	0	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (16.7)
尿路感染	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
傷害，中毒および処置合併症	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
凍瘡	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
臨床検査	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
尿流動態検査異常	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
脊柱変形	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
神経系障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
頭痛	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
製品の問題	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
医療機器機能不良	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
腎および尿路障害	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	0	1 (33.3)	2 (16.7)
腎不全	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)
尿失禁	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	3 (30.0)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (25.0)
喘息	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
上気道の炎症	0	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (40.0)	0	3 (42.9)	1 (33.3)	4 (33.3)
褥瘡性潰瘍	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
皮膚嚢腫	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
湿疹	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
脂漏性皮膚炎	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)

Table 5-16. 治験薬との因果関係を問わない有害事象（器官別大分類および基本語）のコホート／投与群別発現状況：安全性解析対象集団（A0221047 試験および A0221109 試験統合データ）

発現例数（割合）	コホート 1 (N=2)	コホート 2 (N=10)	フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 (N=2)	フェソテロジン 2 mg BIC 群 (N=7)	フェソテロジン 4 mg BIC 群 (N=3)	合計 (N=12)
器官別大分類 基本語	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
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 all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA/J v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADAE Output File: ./npd_6/A0221109_Merged/adae_s030 Date of Generation: 17APR2020 (15:20)
Table 14.3.1.2.2 is for Pfizer internal use.

Table 5-17. 治験薬と関連のある有害事象（器官別大分類および基本語）のコホート／投与群別発現状況：安全性解析対象集団（A0221047 試験および A0221109 試験統合データ）

発現例数（割合）	コホート 1 (N=2)	コホート 2 (N=10)	フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 (N=2)	フェソテロジン 2 mg BIC 群 (N=7)	フェソテロジン 4 mg BIC 群 (N=3)	合計 (N=12)
器官別大分類 基本語	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
すべての有害事象	0	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (16.7)
胃腸障害	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
下痢	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
軟便	0	1 (10.0)	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
腎および尿路障害	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)
尿失禁	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)

Table 5-17. 治験薬と関連のある有害事象（器官別大分類および基本語）のコホート／投与群別発現状況：安全性解析対象集団（A0221047 試験および A0221109 試験統合データ）

発現例数（割合）	コホート 1 (N=2)	コホート 2 (N=10)	フェソテロジン 8 mg 徐放錠群 (N=2)	フェソテロジン 2 mg BIC 群 (N=7)	フェソテロジン 4 mg BIC 群 (N=3)	合計 (N=12)
器官別大分類 **基本語**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Source: 総括報告書本文 Table 22
Randomized Treatment Groups is based on the randomization information at baseline in A0221047.
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 all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA/J v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2020 (09:37) Source Data: ADAE Output File: ./npd_6/A0221109_Merged/adae_s032 Date of Generation: 17APR2020 (15:22)
Table 14.3.1.3.2 is for Pfizer internal use.

5.2. 重篤な有害事象発現症例の叙述

評価試験において重篤な有害事象（治験薬と関連ありと判断された事象，治験薬投与または治験中止に至った事象，あるいはフェソテロジン投与時の特に注目すべき事象）を発現した被験者の叙述を以下に記載した。

5.2.1. A0221066 試験

被験者番号 [redacted]

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	便秘
	投与群	フェソテロジン 4 mg QD から 8 mg QD への漸増群
女性 1[redacted]歳 白人	経過・処置	本被験者（米国）は，神経因性排尿筋過活動に対し，フェソテロジン 4 mg，1 日 1 回 30 日間および 8 mg，1 日 1 回 27 日間の経口投与を受けた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 51 日），フェソテロジン 8 mg，1 日 1 回の経口投与中に重篤な有害事象である中等度の便秘が発現した。被験者は入院し，浣腸を受けた。入院中，治験薬の投与は一時的に中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 53 日），便秘は回復した。本事象は，治験担当医師により治験薬と関連のある医学的に重要な事象と判断された。 便秘に対し，ブドウ糖水和物および塩化ナトリウム注入（第 51～53 日），Golytely（第 51～52 日），メトクロプラミド（第 52 日），オンダンセトロン塩酸塩（第 52～53 日）および塩化ナトリウム（第 51～53 日），Soft soap（第 52～58 日）を投与した。 また，便秘の処置として，腹部 X 線（第 51～53 日），白血球百分率数，全血球数，代謝機能検査，尿妊娠反応，尿蛋白および尿検査（すべて第 51 日），静脈カテーテル留置（第 51～53 日），胃腸管挿入（第 51～52 日）ならびに治療食（第 51～53 日）を使用した。 便秘の発現時に併用していた非薬物療法には，視力補正用レンズ使用者（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），装具使用者（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）および車椅子使用者（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	便秘は治験薬と関連あり。
	因果関係（治験依頼者の見解）	便秘は治験薬と関連あり。
	病歴	片側失明（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日），髄膜脊髄瘤修復（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），骨切り術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脊髄手術および脊椎椎弓切除（19[redacted]年，20[redacted]年および 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），腱手術（20[redacted]年および 20[redacted]年），脛骨骨折（20[redacted]年[redacted]月），脳室脳槽吻合（19[redacted]年），ざ瘡（20[redacted]年～），動物アレルギー（20[redacted]年[redacted]月～），アーノルド・キアリ奇形（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），喘息（19[redacted]年[redacted]月），便秘（20[redacted]年～），月経困難症（20[redacted]年），頭痛（20[redacted]年～），遠視（19[redacted]年），ラテックスアレルギー（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），筋委縮および筋力低下（発現期間不明），神経因性膀胱および神経因性腸（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日），季節性アレルギー（19[redacted]年～），第 6 脳神経麻痺（19[redacted]年[redacted]月），脳室腹腔短絡（19[redacted]年）
	併用薬	エルゴカルシフェロール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），フルチカゾン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），イブプロフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），レボサルブタモール（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），ロラタジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），マクロゴール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ニトロフラントイン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）

5.2.2. A0221047 試験

被験者番号 [redacted]

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	急性腎盂腎炎
	投与群	フェソテロジン 8 mg 徐放錠群（コホート 1）
男性 1[redacted]歳 アジア人	経過・処置	本被験者（韓国）は，神経因性排尿筋過活動に対し，フェソテロジン 8 mg，1 日 1 回の経口投与を受けた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 日），本治験での投与が開始された。治験期間中，重篤な有害事象である急性腎盂腎炎が発現し，治験薬の投与中止および治験中止に至った。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 125 日），発熱および症候性尿路感染が認められた。同日（第 125 日），被験者は重篤な有害事象である中等度の急性腎盂腎炎と診断され，入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 126 日），臨床検査の結果は，C 反応性蛋白（CRP）62.9 mg/L（基準範囲 : 0～8 mg/L），好中球数 95.5%（基準範囲 : 40%～74%）および白血球数 26.21 × 10^3/mm^3（基準範囲 : 4.0～10.8 × 10^3/mm^3），尿検査の結果は白血球数 612.3/HPF（基準範囲 : <16.6/HPF）であった。急性腎盂腎炎に対し，アセトアミノフェン，セフトリアキソン，ジクロフェナク，メロペネム，netilmicin sulfate，トラマドール塩酸塩，TrophAmine（アミノ酸 NOS），ブドウ糖水和物および塩化ナトリウムが投与された。急性腎盂腎炎のため，また被験者の母親がフェソテロジンによる治療継続を拒否したため，治験薬の投与は中止された。フェソテロジン 8 mg の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 125 日）であった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 128 日），軽度の嘔吐が認められ，同日（第 128 日）に回復した（治験薬との因果関係 : 関連なし）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 131 日），臨床検査の結果は，CRP 30.4 mg/L，好中球数 23%および白血球数 5.90 × 10^3/mm^3 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 132 日），尿検査で白血球数は 88.5/HPF であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 135 日），急性腎盂腎炎のため，被験者は治験を中止した。同日（第 135 日）に急性腎盂腎炎は回復したと判断され，被験者は安定した状態で退院した。 急性腎盂腎炎の発現時に併用していた非薬物療法には膀胱カテーテル留置（開始日不明～）があった。 治験期間中に認められたその他の有害事象には，軽度の体内異物（左手の体内異物）（第 135～136 日，転帰 : 回復，治験薬との因果関係 : 関連なし）があった。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	急性腎盂腎炎は治験薬または治験手順と関連なし。本事象のリスク因子の 1 つとして清潔間欠導尿を挙げた。
	因果関係（治験依頼者の見解）	急性腎盂腎炎は治験薬または治験手順と関連なし。急性腎盂腎炎の原因は間欠導尿であると判断した。
	病歴	髄膜脊髄瘤（椎弓切除）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），膀胱尿管逆流および下部尿路感染（無症候性）（両事象とも発現期間不明），関節拘縮（膝），筋骨格変形および足変形（踵骨）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），知的能力障害（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），神経因性腸（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
	併用薬	なし

被験者番号 [redacted]

性別・年齢人種	重篤な有害事象基本語：	骨端離開
	投与群	フェソテロジン 4 mg 徐放錠群（コホート 1）
男性	経過・処置	本被験者（日本）は，神経因性排尿筋過活動に対し，フェソテロジン 4 mg，1 日

[redacted]歳 アジア人		1 回の経口投与を受けた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 日），本治験での投与が開始された。治験期間中，重篤な有害事象である骨端離開が発現し，治験薬の投与中止および治験中止に至った。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 66 日），被験者は定期検診中に下肢痛を訴えた。検査にて右足関節周囲炎および腫脹が認められ，X 線検査で右脛骨遠位骨端離開が判明した。同日（第 66 日），被験者は重篤な有害事象である重度の骨端離開のため入院し，右下肢および下腿にギプス包帯を使用することとなった。治験分担医師により，治験薬の投与中止および治験中止が決定された。フェソテロジン 4 mg の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 65 日）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 67 日）より，膀胱過敏に対してオキシブチニン塩酸塩 8 mg/日の投与が開始された。被験者は退院した（退院日は不明）。被験者は 8 週間の免荷および 3 ヵ月間の絶対安静を勧告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 107 日，治験薬の最終投与 42 日後），X 線検査で骨癒合症の進行が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 143 日，治験薬の最終投与 78 日後）にギプス包帯が除去され，同日（第 143 日）に骨端離開は回復したと判断された。被験者は歩行訓練を受け，歩行が正常な状態に戻るまで下肢の装具装着を継続するよう指示を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 148 日，治験薬の最終投与 83 日後），被験者は治験を中止した。 骨端離開の発現時に併用していた非薬物療法には，神経因性膀胱に対する膀胱カテーテル留置（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）ならびに弯足に対する装具使用者（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）およびリハビリテーション療法（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。 治験期間中に認められたその他の有害事象には，軽度の上咽頭炎（第 56～61 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし），軽度の細菌性上気道感染（第 88～94 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし）および軽度のアレルギー性鼻炎（第 105 日～，転帰：未回復，治験薬との因果関係：関連なし）があった。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	骨端離開は治験薬または治験手順と関連なし。二分脊椎および先天性内反尖足が原因であると判断した。
	因果関係（治験依頼者の見解）	骨端離開は治験薬または治験手順と関連なし。
	病歴	発育性股関節形成不全（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～回復日不明），髄膜脊髄瘤，水頭症，弯足およびアーノルド・キアリ奇形（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），脳室腹腔シャント（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），水腎症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），便秘およびおむつ皮膚炎（20[redacted] 年～），膀胱尿管逆流（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），関節解離術（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），斜視（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），眼筋手術（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），両側直筋後転術（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
	併用薬	ジメチルイソプロピルアズレン（おむつ皮膚炎に対し 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），グリセリン（便秘に対し 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）

被験者番号 [redacted]

性別・ 年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	尿路感染（3 回）
	投与群	オキシブチニン徐放錠群（コホート 1）
男性 1[redacted] 歳 アジア人	経過・処置	本被験者（台湾）は，神経因性排尿筋過活動に対し，実薬比較期間にオキシブチニン徐放錠 1 日 1 回の経口投与を受け，その後安全性評価延長期間にフェソテロジン 8 mg 徐放錠群に割り当てられた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 日），本治験での治験薬の投与が開始された。治験期間中，特に注目すべき重篤な有害事象である尿路感染（UTI，3 回）および特に注目すべき非重篤な有害事象である UTI，頭痛および便秘が発現した。

		20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 11 日），実薬比較期間でオキシブチニン徐放錠 15 mg の投与中に非重篤な有害事象である軽度の頭痛が発現し，イブプロフェン，Cafergot（カフェインおよびエルゴタミン酒石酸塩）およびドンペリドンが投与された。頭痛のための治験薬に対する措置は取られず，同日（第 11 日）に頭痛は回復した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 92 日），実薬比較期間でオキシブチニン徐放錠 15 mg の投与中に，悪心および嘔吐を伴う左下腹部痛および最高 38°C の発熱が認められ，被験者は救急治療室を受診した。上気道感染の症状および排尿困難は認められなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 93 日）の身体的診察の結果は，意識清明，体温 39.4°C，脈拍 113，呼吸数 20，血圧 138/77 mmHg および酸素飽和度 100%であった。被験者は救急治療室で重篤な有害事象である重度の UTI と診断され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 93 日）に抗生剤治療を受けるため入院した。同日（第 93 日），非重篤な有害事象である中等度の腎盂腎炎ならびに重篤な有害事象である重度の急性腎障害および中等度の腎不全が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 93 日）に実施された臨床検査の結果は，血中クレアチニン 3.45 mg/dL（基準範囲上限：1.20 mg/dL）および総蛋白 100 mg/dL（基準範囲：<25 mg/dL），尿検査の結果は白血球数 1174/HPF（基準範囲：0～5/HPF），尿中白血球エステラーゼ 500/μL（基準範囲：<25/μL）および尿中白血球数 14.7×10^9/L（基準範囲：3.4～9.1×10^9/L），尿培養の結果は *Klebsiella pneumoniae* >1.0×10^5 CFU/mL であった。尿中亜硝酸塩検査の結果も陽性であった。感染の管理のため，セファゾリン 1 g，8 時間間隔の静脈内投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 93 日）から 3 日間行われた。Tatumcef（セフタジジム）および Depyretin（アセトアミノフェン）も投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 95 日），実薬比較期間でオキシブチニン徐放錠 15 mg の投与中，非重篤な有害事象である中等度の便秘が発現した。便秘に対して Sennapur（センノシド A・B）およびビサコジルが投与され，便秘のためおよびビサコジルが投与されたが，治験薬に対する措置は取られなかった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 96 日），実薬比較期間でのオキシブチニン徐放錠の投与が完了し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 99 日）に安全性評価延長期間でのフェソテロジン 4 mg の投与が開始された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 98 日）の休薬期間中，新たな重篤な有害事象として両側水腎症が認められ，重篤の基準である重要な医学的事象に該当すると判断された。両側水腎症のため，4 時間間隔で清潔間欠導尿が行われたが，発熱および両側腹部痛は持続した。培養結果に基づき，抗生剤がフルマリン（フロモキセフナトリウム）1 g，12 時間間隔の静脈内投与に変更された。治療後，被験者は解熱し，腎機能は改善した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 102 日），被験者の状態は安定し，レボフロキサシン（経口剤）500 mg，1 日 1 回を処方され，退院した。UTI（1 回目）のための治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 102 日），腎盂腎炎（治験薬との因果関係：関連なし）は回復し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 103 日）に急性腎障害（治験薬との因果関係：関連なし）および UTI（1 回目）は回復した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 106 日），便秘は回復した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 163 日），両側水腎症（治験薬との因果関係：関連なし）は回復し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 169 日）に腎不全（治験薬との因果関係：関連なし）は回復した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 106 日），安全性評価延長期間中にフェソテロジン 4 mg は 8 mg に増量された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 118 日），安全性評価延長期間でフェソテロジン 8 mg を投与中，被験者は非重篤な有害事象である軽度の UTI と診断された。頻尿，排尿困難および発熱（38.2°C）が認められ，被験者は救急治療室を受診した。クラビット（レボフロキサシン）が投与されたが，治験薬に対する措置は取られなかった。翌日（第 119 日），UTI は重度に悪化し，被験者は UTI に対して抗生剤の治療を受けるため入院し，本事象は重篤な有害事象と判断された。Invanz（ertapenem）0.5 g が静脈内投与され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 120 日）には 1 g の静脈内投与に変更された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 119 日）の臨床検査の結果

<table>
<tr><td></td><td></td><td>は，血中クレアチニン 2.30 mg/dL（基準範囲 : 0.70～1.20 mg/dL），好中球 83.8%（基準範囲 : 43%～64%），白血球数 12.7 × 10^9/L，尿中白血球数 0.5 × 10^9/L（基準範囲 : 0.025 × 10^9/L），尿中白血球数 464/HPF（基準範囲 : 0～5/HPF）および *Klebsiella pneumoniae* >1.0 × 10^5 CFU/mL であった。Ceflour（セフロキシム アキセチル）も投与されたが，治験薬に対する措置は取られなかった。被験者の症状は消失し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 120 日）に UTI（2 回目）は回復した。同日（第 120 日）に被験者は退院した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 162 日），安全性評価延長期間でフェソテロジン 8 mg の投与中，被験者に間欠熱，悪寒および嘔吐が認められ，重篤な有害事象である中等度の UTI（3 回目）と診断された。同日（第 162 日）に被験者は入院し，ertapenem 1 g が静脈内投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 162 日）の臨床検査の結果は，血中クレアチニン 2.42 mg/dL（基準範囲 : 0.70～1.20 mg/dL），白血球数 13.6 × 10^9/L（基準範囲 : 3.4～9.1 × 10^9/L），尿中白血球数 500/mm^3（基準範囲 : 25/mm^3）および A および B 型インフルエンザウイルス陰性であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 163 日），体温は 38.9°C であった。UTI のための治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 171 日），被験者は安定した状態で退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 176 日）に UTI（3 回目）は回復した。

関連する臨床検査値異常：
<table>
<tr><th>検査日</th><th>白血球エステラーゼ（基準範囲 : NA）</th><th>尿培養および感受性（基準範囲 : NA）</th></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（29 日前）</td><td>陰性</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 29 日）</td><td>陰性</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 79 日）</td><td>微量</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 183 日）</td><td>2+</td><td>陰性</td></tr>
</table>
NA : 該当なし

UTI，頭痛および便秘の発現時に併用していた非薬物療法には，清潔間欠導尿（20[redacted] 年 [redacted] 月～）があった。
治験期間中に認められたその他の有害事象には，軽度の上咽頭炎（第 4～7 日，転帰 : 回復，治験薬との因果関係 : 関連なし）および軽度の鼻閉塞（第 29～32 日，転帰 : 回復，治験薬との因果関係 : 関連なし）があった。
被験者は治験を完了し，フェソテロジン 8 mg の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 182 日）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>重篤な有害事象である 1 回目の UTI は治験薬（オキシブチニン徐放錠）と関連なし，治験手順（尿流動態検査）と関連あり。
重篤な有害事象である 2 および 3 回目の UTI は治験薬（フェソテロジン）または治験手順と関連なし。
非重篤な有害事象である頭痛および UTI は治験薬（それぞれオキシブチニン徐放錠およびフェソテロジン）と関連なし，便秘は治験薬（オキシブチニン徐放錠）と関連あり。</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>重篤な有害事象である 1 回目の UTI は治験薬（オキシブチニン徐放錠）と関連なし，治験手順（尿流動態検査）と関連あり。
重篤な有害事象である 2 および 3 回目の UTI は治験薬（フェソテロジン）または治験手順と関連なし。
2 回目の UTI は，基礎疾患の UTI およびその他の併発疾患が原因である可能性を挙げた。3 回目の UTI は，基礎疾患の再発性 UTI，潜在性二分脊椎および神経因性膀胱が最も重要な要因であると判断した。</td></tr>
</table>

	病歴	膀胱炎，胃炎，胃腸炎，UTI，咽頭炎，急性腎盂腎炎，創傷，水腎症，便秘，脂肪腫，クレブシエラ感染および脊髄係留症候群（すべて発現期間不明），貧血，高尿酸血症，腎不全，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，筋力低下および潜在性二分脊椎（すべて発現日不明～），神経因性膀胱（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），再発性 UTI（尿培養：*K. pneumoniae*，20[redacted]年[redacted]月～）
	併用薬	なし

被験者番号 [redacted]

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	尿路感染
	投与群	フェソテロジン 4 mg 徐放錠群（コホート 1）
男性 [redacted]歳 アジア人	経過・処置	本被験者（台湾）は，神経因性排尿筋過活動に対し，フェソテロジン 4 mg，1 日 1 回の経口投与を受けた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 1 日），本治験での投与が開始された。治験期間中，特に注目すべき重篤な有害事象である尿路感染（UTI）および特に注目すべき非重篤な有害事象である腹痛が発現した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 20 日），地域の病院で尿検査を受けたところ，白血球数 30～49/HPF（基準範囲：0～5/HPF），尿中白血球エステラーゼ 250 Leu/μL（2+），尿沈渣で桿菌数 1913.7/μL（2+）であった。膿尿が認められ，同日（第 20 日）に被験者は入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 21 日），被験者は重篤な有害事象である中等度の UTI と診断された。UTI のための治験薬に対する措置は取られなかった。アセトアミノフェン，セファゾリン，アモキシシリンおよびクラブラン酸ならびにゲンタマイシンが投与された。治療後に被験者は解熱し，尿培養の結果，*Citrobacter koseri* >1.0 × 10^5 であり，血液培養では増殖はみられなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 24 日），被験者の状態は安定し，UTI は回復したと判断され，被験者は退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 41 日），非重篤な有害事象である中等度の腹痛が発現した。アセトアミノフェンおよび dihydroxyaluminium sodium carbonate が投与されたが，治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 45 日），腹痛は回復した。 治験期間中に認められたその他の有害事象として，非重篤な有害事象である中等度の褥瘡性潰瘍（右足褥瘡）（第 21～62 日）があり，本事象は悪化して重篤となり（中等度，第 63～66 日），その後非重篤となった（中等度，第 66 日～，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし）。また，中等度の上咽頭炎（第 46～62 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし），中等度の蜂巣炎（第 63～64 日）および本事象が重度に悪化し，重篤な有害事象として報告された蜂巣炎（第 64～66 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし）も認められた。被験者は治験を完了し，治験薬の最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 162 日）であった。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	重篤な有害事象である UTI は治験薬と関連なし。 非重篤な有害事象である腹痛は治験薬と関連なし。
	因果関係（治験依頼者の見解）	重篤な有害事象である UTI は治験薬と関連なし。UTI の原因は基礎疾患である二分脊椎，神経因性排尿筋過活動および UTI と判断した。
	病歴	上咽頭炎，膿痂疹，膀胱壁肥厚，膀胱カテーテル留置および運動ニューロン疾患（すべて発現期間不明），二分脊椎（20[redacted]年[redacted]月～回復日不明），神経因性排尿筋過活動（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），UTI（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～回復日不明），装具使用者（発現日不明～）
	併用薬	Spersin（ネオマイシンおよびポリミキシン B 硫酸塩）（右足褥瘡に対し 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），植物薬（Sinquart cream）（右足褥瘡に対し 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

被験者番号 [redacted]

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語： 投与群	尿路感染 フェソテロジン 2 mg BIC 群（コホート 2）
男性 [redacted]歳 アジア人	経過・処置	本被験者（日本）は，神経因性排尿筋過活動に対し，フェソテロジン 2 mg，1 日 1 回の経口投与を受けた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 日），本治験での投与が開始された。治験期間中，特に注目すべき重篤な有害事象である尿路感染（UTI）が発現した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 18 日），悪心および 38～39°C の発熱が認められ，治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 19 日），被験者は小児科を受診し，インフルエンザは陰性であった。発熱に対し，アセトアミノフェンの投与および寒冷圧迫療法が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 20 日），被験者は高体温症の持続のため来院した。インフルエンザ抗原およびアデノウイルス抗原検査では陰性であったが，臨床検査の結果，白血球数は 19,100/μL（基準範囲：3300～8600/μL）と増加し，C 反応性蛋白（CRP）は 8.07 mg/dL（基準範囲上限：0.14 mg/dL）であった。尿検査の結果は尿中白血球陽性およびグラム陰性桿菌 3+であった。血液検査の結果，プロカルシトニン増加も認められた。被験者は，重篤な有害事象である中等度の発熱性 UTI［発現日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 18 日）］と診断された。治験担当医師は，発熱および嘔吐は随伴症状であると判断した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 19 日），治験薬の投与が再開された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 20 日），被験者は入院した。同日（第 20 日）の臨床検査の結果は，血中白血球数 13,350/μL，尿中白血球数 220.3/HPF（基準範囲：0.0～4.9/HPF），CRP 10.64 mg/dL（基準範囲上限：0.14 mg/dL）およびプロカルシトニン 1.12 ng/mL（基準範囲上限：0.50 ng/mL）であった。抗生剤の静脈内投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 22 日），上述の治療経過中に軽度の褥瘡性潰瘍（床擦れ）が発現し，包帯が巻かれた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 27 日），抗生剤の静脈内投与はセフォタキシムナトリウム，セファレキシン，セファゾリンナトリウムおよびセフトリアキソンナトリウム水和物の経口投与に変更された。同日（第 27 日），被験者はセファレキシンの処方を受け退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 32 日），外来に来院中の尿中白血球数は 1.3/HPF であり，同日（第 32 日）に UTI および褥瘡性潰瘍（治験薬との因果関係：関連なし）は回復したと判断された。 **関連する臨床検査値異常：**

検査日	白血球エステラーゼ（NR：NA）	CRP（NR上限：0.14 mg/dL）	尿培養／感受性	尿中WBC（NR：0.00～4.9/HPF）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（25 日前）	1+	NA	陰性	NA
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 20 日）	NA	10.64/8.07	NA	220.3
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 22 日）	NA	5.33	NA	4.0
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 26 日）	陰性	0.37	陰性	1.2
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 32 日）	NA	NA	NA	1.3
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 78 日）	陰性	NA	陰性	NA
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	3+	NA	陽性	NA

		（第 183 日）
		CRP：C反応性蛋白，HPF：high power field，NA：該当なし，NR：基準範囲，WBC：白血球 UTI 発現時に併用していた非薬物療法には，水頭症の予防として脳室腹腔シャント（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），運動機能回復のための理学療法（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），脊柱変形に対する体幹装具（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）および神経因性膀胱に対する膀胱カテーテル留置（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。 A0221047 試験の治験期間中に認められたその他の有害事象として，軽度の斜視（第 27 日～，転帰：未回復，治験薬との因果関係：関連なし），軽度の乱視および脊柱変形（第 32 日～，転帰：未回復，治験薬との因果関係：関連なし），軽度の上咽頭炎および発熱（1 回目）（第 62～68 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし），軽度の発熱（2 回目）（第 117～118 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし）および軽度の無症候性細菌尿（第 183 日～，転帰：未回復，治験薬との因果関係：関連なし）が認められた。 また，本治験からの継続試験である A0221109 試験の治験期間中に認められたその他の有害事象として，軽度のアフタ性潰瘍（第 207～253 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし）および軽度の上咽頭炎（2 回目および 3 回目）（第 251～253 日および第 263～284 日，転帰：回復，治験薬との因果関係：関連なし）が認められた。 被験者は治験を完了し，治験薬の最終投与日は本治験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 182 日），本治験からの継続試験である A0221109 試験については，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 371 日）であった。
	死因	該当なし
	因果関係（治験担当医師の見解）	UTI は治験薬，併用薬または治験手順と関連なし。本事象は，気象変化（気温の低下）および疲労による抵抗力低下が原因である可能性を挙げた。
	因果関係（治験依頼者の見解）	UTI は治験薬，併用薬または治験手順と関連なし。UTI の原因として併発疾患を挙げた。
	病歴	上咽頭炎（発現期間不明），水頭症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），髄膜脊髄瘤（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脊柱変形（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），単径ヘルニア（右，20[redacted] 年），細菌性腎炎（左，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），膀胱尿管逆流（左）および神経因性排尿筋過活動（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），下痢および単麻痺（発現日不明～）
	併用薬	なし

被験者番号 [redacted]

性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	尿路感染（2 回）
	投与群	フェソテロジン 4 mg BIC 群（コホート 2）
女性 [redacted] 歳 白人	経過・処置	本被験者（スペイン）は，神経因性排尿筋過活動に対し，フェソテロジン 4 mg，1 日 1 回の経口投与を受けた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 日），本治験での投与が開始された。治験期間中，特に注目すべき重篤な有害事象である尿路感染（UTI）（2 回）を発現した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 46 日），中等度の発熱および UTI が発現し，被験者は入院した。セフィキシム 200 mg 1 日 2 回が経口投与された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が，治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 52 日）の尿培養の結果，*Serratia fonticola* 陽性であった。メロペネム 480 mg，1 日 3 回の静脈内投与が開始された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 62 日）に UTI（1 回目）は回復した。被験者は退院した（退院日は不明）。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 127 日），中等度の UTI が再発し，被験者は入院した。セ

<table>
<tr><td></td><td></td><td>ファクロルの投与は継続され，追加で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセフォタキシムが静脈内投与されたが，治験薬に対する措置は取られなかった。UTI（2 回目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 130 日）に後遺症なく回復し，被験者は退院した（退院日は不明）。

関連する臨床検査値異常：
<table>
<tr><th>検査日</th><th>白血球エステラーゼ（基準範囲：NA）</th><th>尿培養および感受性（基準範囲：NA）</th></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（25 日前）</td><td>陰性</td><td>著しい増殖なし</td></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 38 日）</td><td>微量</td><td>陽性</td></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 91 日）</td><td>陰性</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 178 日）</td><td>陰性</td><td>著しい増殖なし</td></tr>
</table>
NA：該当なし

UTI 発現時に併用していた非薬物療法には，排尿機能障害に対する膀胱カテーテル留置（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。
治験期間中に認められたその他の有害事象はなかった。
被験者は治験を完了し，治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 177 日）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>UTI（2 回）は治験薬，併用薬または治験手順と関連なし。1 回目の UTI の原因として細菌尿，2 回目の UTI の原因として神経因性膀胱を挙げた。</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>UTI（2 回）は治験薬，併用薬または治験手順と関連なし。これらの事象の原因として併発疾患を挙げた。</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>鎖肛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），膀胱尿管逆流（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月），神経因性膀胱（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），直腸脱（20[redacted] 年）</td></tr>
<tr><td></td><td>併用薬</td><td>セファクロル（UTI の予防として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）</td></tr>
</table>

5.2.3. A0221109 試験

被験者番号 [redacted]（A0221109 試験）／[redacted]（A0221047 試験）

本症例は，A0221047 試験期間中に重篤な有害事象を発現した。A0221047 試験の同被験者の叙述（被験者番号 [redacted]）を参照のこと。