

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

過活動膀胱治療剤

過活動膀胱治療剤

ベシケア錠2.5mg

ベシケアOD錠2.5mg

ベシケア錠5mg

ベシケアOD錠5mg

Vesicare® Tablets 2.5mg・5mg

Vesicare® OD Tablets 2.5mg・5mg

剤 形	ベシケア錠 2.5mg、ベシケア錠 5mg：フィルムコーティング錠 ベシケア OD 錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 5mg：口腔内崩壊錠		
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)		
規 格 ・ 含 量	ベシケア錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 2.5mg： 1錠中にコハク酸ソリフェナシン 2.5mg を含有する。 ベシケア錠 5mg、ベシケア OD 錠 5mg： 1錠中にコハク酸ソリフェナシン 5mg を含有する。		
一 般 名	和 名：コハク酸ソリフェナシン (JAN) 洋 名：Solifenacin Succinate (JAN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日		ベシケア錠 2.5mg ベシケア錠 5mg	ベシケア OD 錠 2.5mg ベシケア OD 錠 5mg
	製造販売承認年月日	2006 年 4 月 20 日	2010 年 10 月 25 日
	薬価基準収載年月日	2006 年 6 月 1 日	2011 年 3 月 18 日
	発 売 年 月 日	2006 年 6 月 8 日	2011 年 4 月 20 日
開発・製造販売（輸入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：アステラス製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問 い 合 わ せ 窓 口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/		

本 IF は 2016 年 6 月改訂のベシケア錠 2.5mg・5mg 及び
2016 年 7 月改訂のベシケア OD 錠 2.5mg・5mg の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IFの発行〕

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目 2

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目 3

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目 4

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 7
11. 力価 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目 8

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目 21

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 21
2. 薬理作用 21

VII. 薬物動態に関する項目 28

1. 血中濃度の推移・測定法 28
2. 薬物速度論的パラメータ 35
3. 吸収 36
4. 分布 37
5. 代謝 40
6. 排泄 41
7. トランスポーターに関する情報 42
8. 透析等による除去率 42

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 43

1. 警告内容とその理由 43
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 43
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 43
5. 慎重投与内容とその理由 44
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 45
7. 相互作用 46
8. 副作用 47
9. 高齢者への投与 56
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 57
11. 小児等への投与 57
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 57
13. 過量投与 57
14. 適用上の注意 58
15. その他の注意 58
16. その他 58

IX. 非臨床試験に関する項目 59

1. 薬理試験 59
2. 毒性試験 60

X. 管理的事項に関する項目 63

1. 規制区分 63
2. 有効期間又は使用期限 63
3. 貯法・保存条件 63
4. 薬剤取扱い上の注意点 63
5. 承認条件等 63
6. 包装 63
7. 容器の材質 64
8. 同一成分・同効薬 64

目 次

9.	国際誕生年月日	64
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	64
11.	薬価基準収載年月日	64
12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	64
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
14.	再審査期間	64
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	64
16.	各種コード	65
17.	保険給付上の注意	65
X I .	文献	66
1.	引用文献	66
2.	その他の参考文献	67
X II .	参考資料	68
1.	主な外国での発売状況	68
2.	海外における臨床支援情報	71
X III .	備考	72
	その他の関連資料	72

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

社会の高齢化に伴い、QOLに影響する泌尿器領域の疾患として下部尿路機能障害が問題となっており、その一つとして「過活動膀胱(Overactive Bladder ; OAB)」がクローズアップされている。OABは、蓄尿期における不随意的排尿筋の収縮により尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁が起こる疾患であり、患者自身のQOLを著しく低下させるだけでなく、その周りの家族や介護者などにまで負担を強いる疾患である。このOABの患者数について疫学調査が実施されており、日本では810万人(40歳以上人口の12.4%(8人に1人))ものOAB患者が存在すると推定されている。

アステラス製薬では、1996年に膀胱選択性の高い新規抗コリン剤であるコハク酸ソリフェナシンが創製された。非臨床試験により膀胱平滑筋収縮に対する拮抗作用、膀胱への選択性、排尿機能に対する作用が確認され、2000年より国内臨床試験を開始した。尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁のOAB症状に対して優れた有効性及び安全性が確認され、2006年4月にフィルムコーティング錠の「ベシケア錠2.5mg」及び「ベシケア錠5mg」の承認を取得した。

過活動膀胱患者は日常から飲水を控えることが知られており、また、ベシケア錠は高齢者に投与される機会が多い薬剤である。高齢者は嚥下機能が低下していることが多いため、少量の水分、もしくは水なしで服用し、速やかに口腔内で崩壊する口腔内崩壊錠は服用しやすく、服用コンプライアンスと患者のQOLの向上に繋がると考えられた。そのため、追加製剤として口腔内崩壊錠を開発し、2010年10月に「ベシケアOD錠2.5mg」及び「ベシケアOD錠5mg」の承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁を改善する。

—主な症状である尿意切迫感及び頻尿に対して、優れた効果を示した。

—切迫性尿失禁を有する患者の50%以上※で尿失禁の消失を認めた〔最終評価(約12週)時〕。

※ベシケア錠5mg群56.2%(154/274例)、10mg群59.6%(161/270例)〔第Ⅲ相試験〕

(「V. 3. (5) 2) ①国内第Ⅲ相試験」の項参照)

(2)1回排尿量を増加させ、排尿回数を減少させた。

(「V. 3. (5) 2) ①国内第Ⅲ相試験」の項参照)

(3)1日1回5mgで投与を開始し、症状や効果に応じて10mgまで増量可能である。

(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(4)唾液腺に比べて、膀胱に選択性の高い抗コリン剤である(ラット)。

(「VI. 2. (2) 3)膀胱内圧上昇及び唾液分泌に対する作用」の項参照)

(5)国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数1,267例中、副作用発現率は45.5%(577/1,267例)で、主なものは口内乾燥28.3%(358例)、便秘14.4%(182例)、霧視3.3%(42例)であった。また、関連が否定できない臨床検査値異常変動発現率は12.4%(157/1,265例)で、主なものはBUN上昇2.1%(27例)、尿沈渣陽性1.9%(24例)、ALT(GPT)上昇1.8%(23例)、CK(CPK)上昇1.7%(21例)であった。

(ベシケア錠承認時：2006年4月)

製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)では、7,254例中1,078例(14.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは口内乾燥345例(4.8%)、便秘255例(3.5%)、排尿困難204例(2.8%)等であった。

(再審査結果通知：2016年3月)

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、尿閉、QT延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈、麻痺性イレウス、幻覚・せん妄、また、類薬では急性緑内障発作が報告されている。

(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベシケア錠 2.5mg、ベシケア錠 5mg
ベシケア OD 錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 5mg

(2) 洋名

Vesicare Tablets 2.5mg、Vesicare Tablets 5mg
Vesicare OD Tablets 2.5mg、Vesicare OD Tablets 5mg

(3) 名称の由来

Vesica(膀胱)を Care(保護)する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

コハク酸ソリフェナシン (JAN)

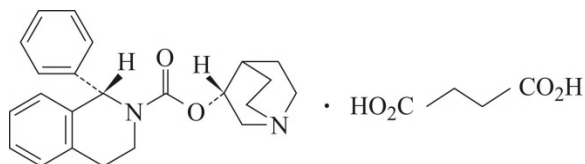
(2) 洋名（命名法）

Solifenacin Succinate (JAN)
solifenacin (INN)

(3) ステム

該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₆N₂O₂・C₄H₆O₄
分子量：480.55

5. 化学名（命名法）

(3*R*)-1-Azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl (1*S*)-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate monosuccinate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YM905

7. CAS 登録番号

242478-38-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

コハク酸ソリフェナシンの溶解性(室温)

溶 媒	溶解度(mg/mL)	日局の溶解性の表現
水	6.1×10^2	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	3.5×10^2	溶けやすい
メタノール	3.0×10^2	溶けやすい
エタノール(99.5)	3.1×10^1	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：144～149℃(融解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.5

(6) 分配係数

コハク酸ソリフェナシンは酸性域で水に分配されやすく、弱酸性～塩基性域でオクタノール相に分配されやすい。

(7) その他の主な示性値

比旋光度(メタノール中)： $[\alpha]_D^{20} + 80.7^\circ$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH、暗所	二重のポリエチレン製の袋(密閉)、スチール缶	48 箇月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH、暗所		6 箇月	変化なし

なお、温度、温湿度、光に対する苛酷試験において、変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

- (1)コハク酸の沈殿反応
- (2)紫外可視吸光度測定法
- (3)赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形	直径	厚さ	重量
ベシケア錠 2.5mg	フィルム コーティ ング錠	白色	  	6.1mm	2.7mm	0.077g
ベシケア錠 5mg		ごくうす い黄色	  	7.6mm	3.5mm	0.154g
ベシケア OD 錠 2.5mg	口腔内 崩壊錠	白色	  	約 7.0mm	約 3.8mm	約 0.13g
ベシケア OD 錠 5mg		淡黄色	  	約 7.5mm	約 4.0mm	約 0.15g

(2) 製剤の物性

〔ベシケア錠 2.5mg〕 〔ベシケア錠 5mg〕 硬度：30N 以上
 〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕 〔ベシケア OD 錠 5mg〕 硬度：30N 以上

(3) 識別コード

〔ベシケア錠 2.5mg〕 152 〔ベシケア錠 5mg〕 150
 〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕 〔ベシケア OD 錠 5mg〕 該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

〔ベシケア錠 2.5mg〕 〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕 1錠中にコハク酸ソリフェナシン 2.5mg を含有する。
 〔ベシケア錠 5mg〕 〔ベシケア OD 錠 5mg〕 1錠中にコハク酸ソリフェナシン 5mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

販売名	添加物	
ベシケア錠 2.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク	マクロゴール
ベシケア錠 5mg		ポリエチレングリコール、黄色三二酸化鉄
ベシケア OD 錠 2.5mg	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、アメ粉、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ソルビン酸、ポリソルベート 80、マクロゴール、D-マンニトール、メチルセルロース、リン酸二水素ナトリウム、pH 調節剤	—
ベシケア OD 錠 5mg		黄色三二酸化鉄

IV. 製剤に関する項目

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ペシケア錠 2.5mg、ペシケア錠 5mg

販売名	試験名		保存条件	保存形態	保存期間	結果
ペシケア錠 2.5mg	長期保存試験		25℃、60%RH、暗所	ボトル密栓	36 箇月	分解物量の増加が認められたが規格の範囲内であった。
	無包装試験	—	25℃、60%RH、暗所	ボトル開放	3 箇月	分解物量の増加が認められたが規格の範囲内であった。
		温度 *)	40℃、暗所	ボトル密栓		分解物量の増加が認められたが規格の範囲内であった。
		湿度 *)	25℃、75%RH、暗所	ボトル開放		規格の範囲内での分解物量のわずかな増加の他、硬度のわずかな低下が認められた。
		光 *)	D65 蛍光ランプ (5,000lx)	シャーレ	10 日	分解物量のわずかな増加が認められたが規格の範囲内であった。
ペシケア錠 5mg	長期保存試験		25℃、60%RH、暗所	ボトル密栓	36 箇月	分解物量の増加が認められたが規格の範囲内であった。乾燥減量がわずかに増加した。
	無包装試験	—	25℃、60%RH、暗所	ボトル開放		分解物量の増加が認められたが規格の範囲内であった。乾燥減量の増加及び硬度のわずかな低下が認められた。
		温度 *)	40℃、暗所	ボトル密栓	3 箇月	分解物量の増加が認められたが規格の範囲内であった。
		湿度 *)	25℃、75%RH、暗所	ボトル開放		規格の範囲内での分解物量の増加の他、硬度の低下が認められた。
		光 *)	白色蛍光ランプ (10,000lx) 及び近紫外蛍光ランプ	シャーレ	6 日	分解物量のわずかな増加が認められたが規格の範囲内であった。

※)(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施
測定項目：性状、分解物の検索、硬度、乾燥減量(長期保存試験のみ)、溶出性、定量

【苛酷試験】

温度に対する苛酷試験では、分解物量の増加及び水分の低下が認められた。

温湿度に対する苛酷試験では、分解物量及び水分の増加、硬度の低下が認められた。

IV. 製剤に関する項目

(2) ベシケア OD 錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 5mg

販売名	試験名		保存条件	保存形態	保存期間	結果
ベシケア OD 錠 2.5mg	長期保存試験		25℃、60%RH、暗所	ボトル密栓 (乾燥剤入り)	36 箇月	分解物量のわずかな増加が認められた。
				PTP+ アルミ包装 (乾燥剤入り)	36 箇月	分解物量のわずかな増加が認められた。
	苛酷試験	温度	50℃、暗所	PTP+ アルミ包装 (乾燥剤入り)	6 箇月	分解物量の増加、溶出の低下が認められた。崩壊時間が減少した。
		湿度 *)	25℃、75%RH、暗所	ボトル開放	6 箇月	分解物量のわずかな増加、溶出の低下、水分の増加、硬度の低下が認められた。崩壊時間が減少した。
		光 *)	D65 蛍光ランプ (4,000lx)	シャーレ	13 日	変化は認められなかった。
ベシケア OD 錠 5mg	長期保存試験		25℃、60%RH、暗所	ボトル密栓 (乾燥剤入り)	36 箇月	分解物量のわずかな増加が認められた。
				PTP+ アルミ包装 (乾燥剤入り)	36 箇月	分解物量のわずかな増加が認められた。
	苛酷試験	温度	50℃、暗所	PTP+ アルミ包装 (乾燥剤入り)	6 箇月	分解物量の増加、溶出の低下が認められた。崩壊時間が減少した。
		湿度 *)	25℃、75%RH、暗所	ボトル開放	6 箇月	分解物量のわずかな増加、溶出の低下、水分の増加、硬度の低下が認められた。崩壊時間が減少した。
		光 *)	D65 蛍光ランプ (4,000lx)	シャーレ	13 日	変化は認められなかった。

*) (社) 日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施
測定項目：性状、類縁物質、溶出性、定量、硬度、崩壊特性

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

方法：日本薬局方一般試験法第2法(パドル法)に従い試験を行う。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

- ・酸化体
- ・ジアステレオマー(原薬中に 0.1%以上含まれていたもの)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
- (2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療(α_1 遮断薬等)を優先させること。

(解説)

- (1) 過活動膀胱とは「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿及び夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されており、症状に基づいて診断が行われる¹⁾。その際、過活動膀胱と類似した症状を有する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)を除外することが重要となる^{2,3)}。また、これらの類似疾患に対しては本剤を使用しても、薬理作用上、本剤の効果が認められないことも考えられる。

本剤を過活動膀胱患者に投与する際には、まず、過活動膀胱と類似した症状を有する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)の可能性を考慮しながら問診や尿検査等を行うこと。また、問診や尿検査等で除外すべき疾患が疑われた場合には必要に応じて専門的検査の実施も考慮のこと。

- (2) 過活動膀胱患者の中には下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併する患者も含まれている。本剤をこのような患者に投与した場合、本剤の抗コリン作用により膀胱平滑筋の収縮が抑制され、その症状が更に悪化したり、尿閉を誘発する可能性が否定できない。

従って、下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、本剤の投与を考慮する前に、まず α_1 遮断薬などによる前立腺肥大症等の治療を優先すること⁴⁾。

2. 用法及び用量

通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)への投与は 1 日 1 回 2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5mg までとする。軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)への投与は 1 日 1 回 5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
- (2) 重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)への投与は 1 日 1 回 2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5mg までとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上かつ 80mL/min 以下)への投与は 1 日 1 回 5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

(解説)

- (1) 外国で実施した中等度肝機能障害患者に対するベンケア錠の臨床試験において、本剤 10mg を単回経口投与した結果、中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害を有する患者では、健康成人に比べて AUC が約 1.6 倍高く、 $t_{1/2}$ が約 2 倍延長した⁵⁾。

以上の結果より、中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害患者にとっては本剤 5mg の投与量が通常患者の上限である 10mg に相当すると推測された。これに加え、本剤が肝代謝型の薬剤であることも踏まえ、中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害のある患者への投与は慎重に行い、本剤の開始用量は 1 日 1 回 2.5mg とし投与量上限は 1 日 1 回 5mg までとすることが望ましいと考え設定した。また、重度(Child-Pugh 分類 C)の肝機能障害のある患者については、本剤の投与を禁忌とする旨記載している(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)。

V. 治療に関する項目

一方、軽度(Child-Pugh 分類 A)の肝機能障害のある患者については、本剤の開始用量は通常と同様の 1 日 1 回 5mg からとなるが、本剤の投与量を増量する際には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。

- (2) 外国で実施した腎機能障害患者に対するベシケア錠の臨床試験において、本剤 10mg を単回経口投与した結果、重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)を有する患者では、本剤の暴露量は健康成人に比べて有意に増加し、AUC が約 2 倍高い結果が得られた⁶⁾。
- 以上の結果より、重度の腎機能障害患者にとっては本剤 5mg の投与量が通常患者の上限である 10mg に相当すると推測された。従って、重度の腎機能障害のある患者への投与は慎重に行い、本剤の開始用量は 1 日 1 回 2.5mg とし投与量上限は 1 日 1 回 5mg までとすることが望ましいと考えた。
- 一方、軽度及び中等度の腎機能障害患者への投与については、本剤の開始用量は通常と同様の 1 日 1 回 5mg からとなるが、本剤の投与量を増量される際には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) ベシケア錠

<評価資料>

分類	地域	内容	試験名
第 I 相試験 及び薬物 動態試験	日本	健康成人対象第 I 相試験及び薬物動態試験	第 I 相単回投与試験 [ASA1]
			第 I 相反復投与試験 [ASA2]
			国内高齢者・性差試験 [Aki1]
			食事の影響試験 [Aki2]
			生物学的同等性試験 (2.5mg 錠 vs 5mg 錠) [CL-044]
		患者対象 薬物動態 試験	母集団薬物動態解析及び濃度－有効性/安全性解析
			濃度－QTc 関連解析
			未変化体及び代謝物蓄積性
	外国	薬物動態試験	第 II 相試験 [ODS1]
			第 III 相試験 [OCT1]
			長期投与試験 [OLN1]
		特別な患者集団 PK 試験	マスバランス試験 [CL-008]
			絶対バイオアベイラビリティ試験 [CL-009]
			外国高齢者・性差試験 [CL-029]
		薬物相互作用試験	腎障害患者における薬物動態試験 [CL-021]
			肝障害患者における薬物動態試験 [CL-026]
			ケトコナゾール 200mg [CL-010]
		QTc への影響を検討した試験	経口避妊薬 [CL-011]
			ジゴキシン [CL-025]
			ワルファリン [CL-028]
			ケトコナゾール 400mg [CL-036]
第 II 相試験	日本	プラセボ対照二重盲検群間比較試験	QTc 試験 [CL-022]
第 III 相試験		プラセボ及び実薬対照二重盲検群間比較試験	QTc 陽性対照試験 [CL-043]
長期投与試験		非対照非盲検試験	第 II 相試験 [ODS1]
			第 III 相試験 [OCT1]
			長期投与試験 [OLN1]

V. 治療に関する項目

<参考資料>

分類	地域	内容	試験名
相互認証手続き資料	外国	－欧州相互認証手続き資料－ 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 臨床薬理の概要 臨床的有効性の概要 臨床的安全性の概要	
安全性併合解析報告書		欧州における安全性併合解析報告書	
QTc 要約報告書		米国における QTc 延長に関連した非臨床・臨床試験概要	
4 ヶ月後安全性追加報告		米国第Ⅲ相試験	
第Ⅲ相試験		米国第Ⅲ相試験	米国第Ⅲ相試験 [CL-013] [CL-014]
		欧州第Ⅲ相試験	欧州第Ⅲ相試験 [CL-015] [CL-018]
長期投与試験		米国長期投与試験	米国長期投与試験 [CL-016]
		欧州長期投与試験	欧州長期投与試験 [CL-019]

2) ベシケア OD 錠

<評価資料>

分類	地域	内容	試験名
薬物動態試験	日本	ベシケア錠とベシケア OD 錠の 生物学的同等性試験	YM905(ソリフェナシン)薬物動態試験 (ベシケア OD 錠を水とともに服用)
			YM905(ソリフェナシン)薬物動態試験 (ベシケア OD 錠を水なしで服用)

(2) 臨床効果

国内第Ⅲ相試験 [OCT1]

国内で実施された過活動膀胱患者を対象としたベシケア錠の無作為化二重盲検並行群間比較試験における成績は以下のとおりであった。本剤 5mg あるいは 10mg を 1 日 1 回経口投与したときの結果は、主要評価項目である 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次的評価項目である 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁(混合性を含まない)回数の変化量及び 24 時間あたりの平均尿失禁(混合性を含む)回数の変化量に関して本剤 5mg 群、10mg 群ともプラセボ群に比し有意な減少が認められた^{7,8)}。

ベシケア錠最終評価時の 24 時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	395	-0.94	2.286	-1.164	-0.712
ベシケア錠 5mg	383	-1.93	1.974	-2.133	-1.736
ベシケア錠 10mg	371	-2.19	2.090	-2.406	-1.979

ベシケア錠最終評価時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	395	-1.28	2.899	-1.563	-0.989
ベシケア錠 5mg	383	-2.41	2.877	-2.697	-2.119
ベシケア錠 10mg	371	-2.78	2.819	-3.072	-2.497

V. 治療に関する項目

ベシケア錠最終評価時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁(混合性を含まない)回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	260	-0.69	2.002	-0.932	-0.443
ベシケア錠 5mg	235	-1.45	1.886	-1.688	-1.204
ベシケア錠 10mg	255	-1.52	1.771	-1.735	-1.298

ベシケア錠最終評価時の 24 時間あたりの平均尿失禁(混合性を含む)回数変化量⁷⁾

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	283	-0.72	1.951	-0.950	-0.493
ベシケア錠 5mg	274	-1.59	2.117	-1.843	-1.339
ベシケア錠 10mg	270	-1.60	1.810	-1.817	-1.383

(Yamaguchi O. et al. : BJU Int. 100(3) : 579, 2007)

(社内報告書)

(3) 臨床薬理試験

国内第 I 相単回投与試験 [ASA1]、国内第 I 相反復投与試験 [ASA2]

健康成人男性に本剤(5、10、20、40、80mg、各 12 例)を単回経口投与し、安全性を確認した。その結果、本剤により発現した副作用は、口内乾燥(40mg 投与群 12 例中 2 例、80mg 投与群 12 例中 11 例)、霧視(40mg 投与群 12 例中 1 例、80mg 投与群 12 例中 3 例)、ALT(GPT)増加(5mg 投与群 12 例中 2 例)、AST(GOT)増加(5mg 投与群 12 例中 1 例)、血中ビリルビン増加、白血球数減少(10mg 投与群 12 例中各 1 例)であり、ムスカリン M₃受容体拮抗作用に基づくと考えられる口内乾燥及び霧視は本剤の 40mg 以上の用量で認められ、80mg 投与時に高い発現率を示した⁹⁾。

また、健康成人男性に本剤を単回経口投与(10、20mg、各 9 例)した後 3 日間休薬し、投与 5 日目から 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、安全性を確認した。その結果、本剤により発現した副作用は、口内乾燥(10mg 投与群 9 例中 1 例、20mg 投与群 9 例中 8 例)、霧視(20mg 投与群 9 例中 5 例)、排尿困難(20mg 投与群 9 例中 4 例)、腹痛、下痢、ALT(GPT)増加(10mg 投与群 9 例中各 1 例)、咽喉頭疼痛(20mg 投与群 9 例中 1 例)であった。抗ムスカリン作用に基づくと考えられる口内乾燥、霧視、排尿困難は高用量群において高い発現率を示した¹⁰⁾。(いずれの試験でもベシケア錠を使用)

(田中 孝典 他：薬理と治療 34 Suppl : S5, 2006)

(田中 孝典 他：薬理と治療 34 Suppl : S15, 2006)

注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

国内第 II 相試験 [ODS1]

過活動膀胱外来患者 320 例を対象に、本剤(2.5、5、10mg)あるいはプラセボを 1 日 1 回 6 週間経口投与した。試験は多施設共同二重盲検用量設定試験により実施した。その結果、平均排尿回数において、本剤はいずれの投与群においてもプラセボ群に比して統計的に有意な減少が認められた。特に 10mg 群で尿意切迫感回数及び QOL スコアにおいてプラセボ群に比して統計的に有意な減少が認められたことより、10mg の有効性が最も高く、次いで 5mg、2.5mg の順であることが示唆された。また、有害事象及び副作用の発現率に用量依存性が認められたが、重篤な副作用及び重度の副作用は認められなかったことから、いずれの投与群においても本剤の安全性に問題はないと判断した。一方、投与中止を引き起こした有害事象の発現率は、プラセボ群に比して 10mg 群が高く、2.5mg 群及び 5mg 群はプラセボ群と同程度であった¹¹⁾。(試験には、ベシケア錠を使用)

V. 治療に関する項目

以上より、より確実な効果を示し、既存薬と同程度又はそれ以上の有効性が期待できる 5mg 及び 10mg の 2 用量を次相の用量として設定した。

(山口 脩 他：薬理と治療 34 Suppl：S47, 2006)

注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

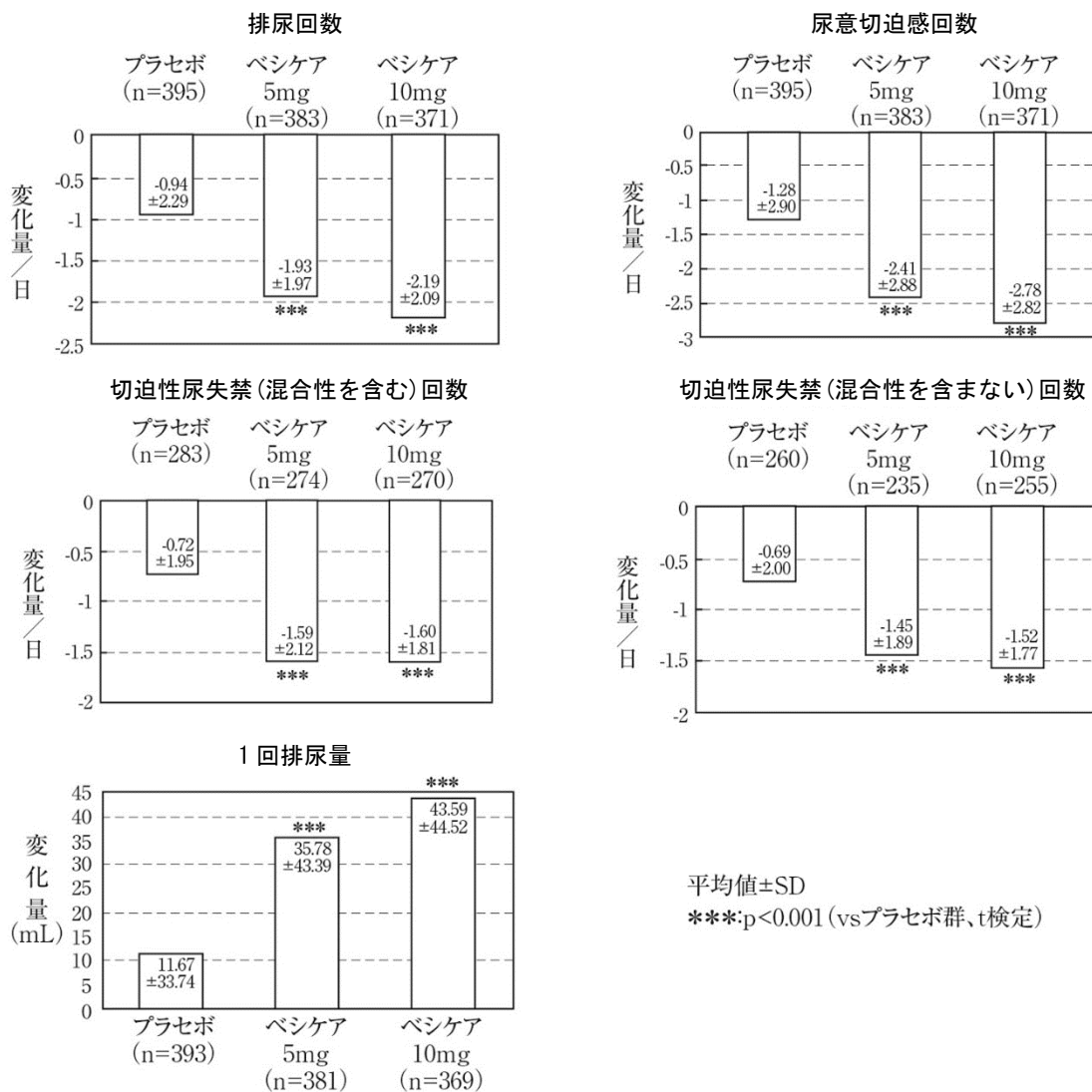
2) 比較試験

① 国内第Ⅲ相試験 [OCT1] ^{7,8)}

過活動膀胱外来患者 1149 例を対象に、プラセボを対照として二重盲検群間比較試験を行った。本剤(5、10mg)及びプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与して有効性及び安全性を検討した。(試験には、ベシケア錠を使用)

i) 過活動膀胱における諸症状に対する効果（最終評価時における変化量）^{7,8)}

本剤 5mg 群及び 10mg 群はプラセボ群に比し、最終評価時の平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁(混合性を含む)回数及び平均切迫性尿失禁(混合性を含まない)回数の変化量を統計的に有意に減少させ、1 回あたりの平均排尿量の変化量を統計的に有意に増加させた。



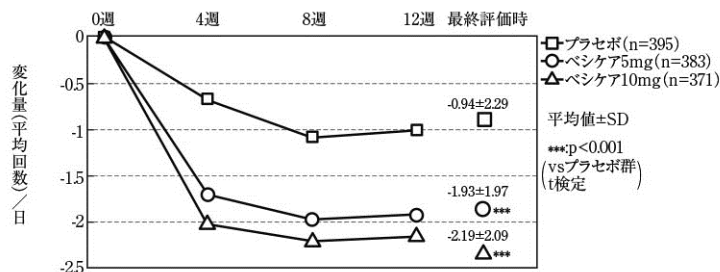
(Yamaguchi O. et al. : BJU Int. 100(3) : 579, 2007)
(社内報告書)

V. 治療に関する項目

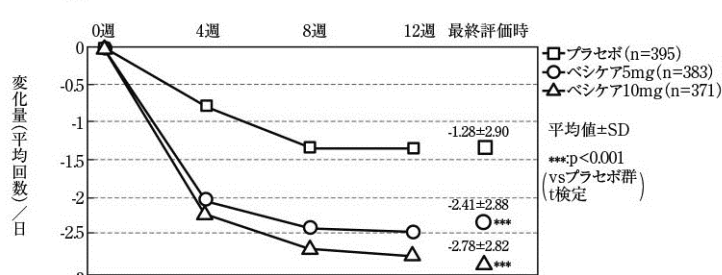
ii) 過活動膀胱における諸症状に対する効果（変化量の経時的推移）^{7,8)}

本剤は、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁(混合性を含む)回数、平均切迫性尿失禁(混合性を含まない)回数を経時的に減少させ、1回あたりの平均排尿量を経時的に増加させた。

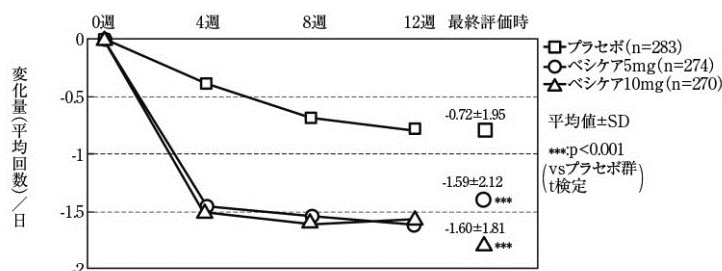
排尿回数



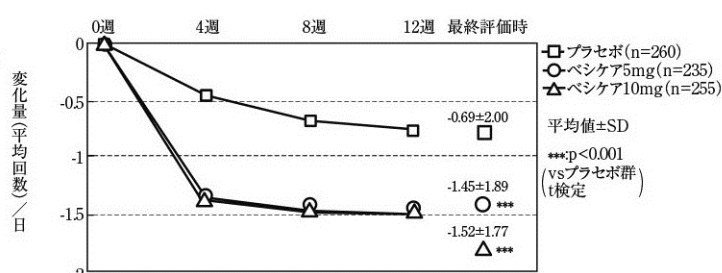
尿意切迫感回数



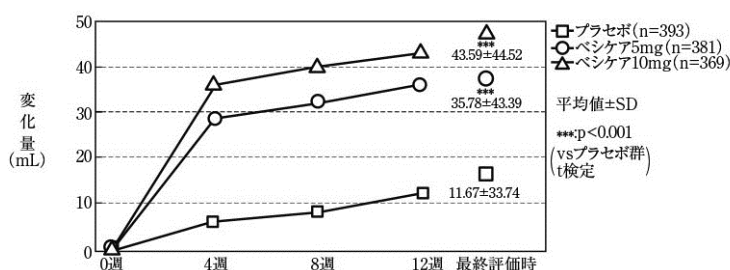
切迫性尿失禁 (混合性を含む) 回数



切迫性尿失禁 (混合性を含まない) 回数



1回排尿量

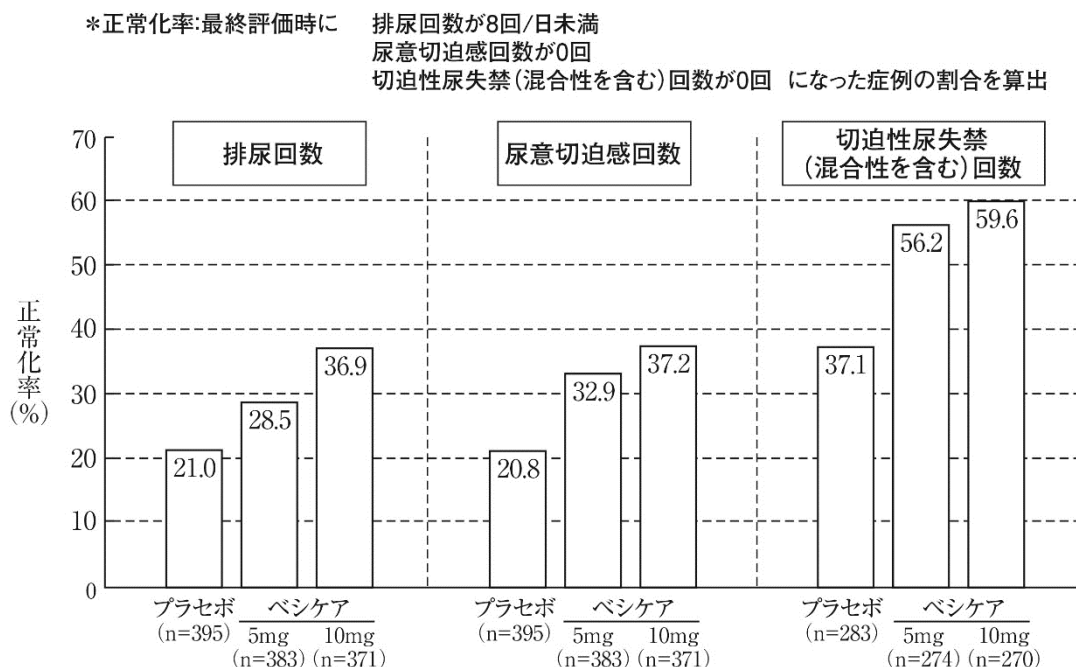


(Yamaguchi O. et al. : BJU Int. 100(3) : 579, 2007)
(社内報告書)

V. 治療に関する項目

iii) 過活動膀胱における諸症状に対する効果（最終評価時における正常化率）^{7,8)}

本剤の投与により、排尿回数、尿意切迫感回数、切迫性尿失禁(混合性を含む)回数の高い正常化率が認められた。

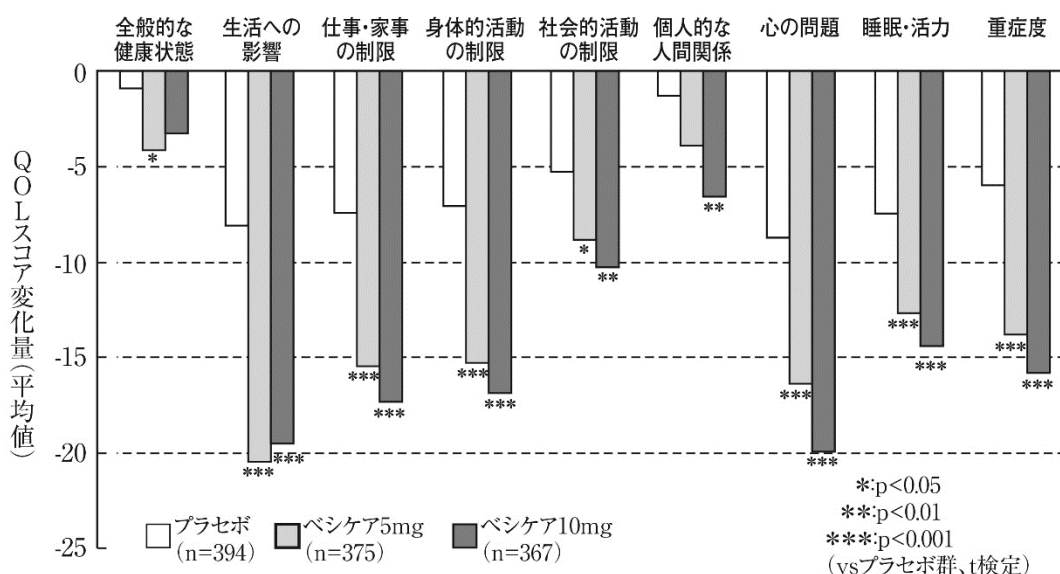


(Yamaguchi O. et al. : BJU Int. 100(3) : 579, 2007)

(社内報告書)

iv) QOL ドメインスコアの変化量^{7,8)}

投与群間における QOL ドメインスコア変化量の比較を行った結果、「生活への影響」「仕事・家事の制限」「身体的活動の制限」「社会的活動の制限」「心の問題」「睡眠・活力」「重症度」において、本剤 5mg 群及び 10mg 群は、プラセボ群と比較して統計的に有意なドメインスコアの減少(QOL スコアの改善)を示した。



(Yamaguchi O. et al. : BJU Int. 100(3) : 579, 2007)

(社内報告書)

V. 治療に関する項目

v) 副作用（発現率 2%以上）⁸⁾

副作用の発現率は、本剤 5mg 群で 33.6%、10mg 群で 52.8%、プラセボ群で 16.8%であり、本剤 10mg 群よりも 5mg 群において低い値を示した。また、本剤投与群において発現率が 2%以上であった副作用は、口内乾燥、便秘、霧視、排尿困難であった。

	プラセボ (n=405)	ベシケア 5mg (n=396)	ベシケア 10mg (n=381)
全 事 象	68(16.8)	133(33.6)	201(52.8)
霧 視	4(1.0)	7(1.8)	15(3.9)
便 秘	15(3.7)	41(10.4)	71(18.6)
口内乾燥	22(5.4)	66(16.7)	130(34.1)
排尿困難	2(0.5)	6(1.5)	15(3.9)

発現例数(%)
(社内報告書)

vi) 臨床検査値異常変動（発現率 2%以上）⁸⁾

関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現率は、本剤 5mg 群で 11.2%、10mg 群で 12.6%、プラセボ群で 14.1%であった。

また、本剤投与群において発現率が 2%以上であった臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇、CK(CPK)上昇、BUN 上昇、尿沈渣陽性であった。

臨床検査項目	プラセボ (n=405)	ベシケア 5mg (n=394)	ベシケア 10mg (n=381)
全 事 象	57(14.1)	44(11.2)	48(12.6)
ALT(GPT)上昇	10(2.5)	9(2.3)	7(1.8)
CK(CPK)上昇	8(2.0)	2(0.5)	8(2.1)
BUN 上昇	11(2.7)	8(2.0)	7(1.8)
尿沈渣陽性	4(1.0)	5(1.3)	13(3.4)

発現例数(%)
(社内報告書)

vii) バイタルサイン⁸⁾

本剤との関連性が否定できないバイタルサイン異常変動は、坐位血圧上昇・下降及び脈拍数上昇であった。坐位血圧下降は本剤 10mg 群の 1 例にみられたのみであった。

測定項目	プラセボ	ベシケア 5mg	ベシケア 10mg
解析対象例数	405	394	381
坐位血圧	上昇	1(0.2)	3(0.8)
	下降	0	1(0.3)
解析対象例数	405	393	381
脈拍数	上昇	1(0.2)	0

発現例数(%)
(社内報告書)

V. 治療に関する項目

② 欧州における臨床成績 (STAR 試験 *) [外国人データ] ¹²⁾

過活動膀胱外来患者 1200 例を対象に、ベシケア錠とトルテロジン徐放製剤の有効性及び安全性を比較検討した。ベシケア錠 5mg 又はトルテロジン徐放製剤 4mg の 1 日 1 回投与から開始し、投与開始 4 週時に効果及び忍容性を検討の上、患者の希望により、ベシケア錠は 10mg への増量を可能とした。トルテロジン徐放製剤においては投与開始時から 1 日最大用量を投与しているため増量を希望した患者にはプラセボを投与した。増量を希望した患者割合は、ベシケア錠で 48%、トルテロジン徐放製剤で 51%であった。

有効性評価項目：

〔主要評価項目〕 24 時間あたりの排尿回数

〔副次評価項目〕 24 時間あたりの尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数、尿パッド使用数

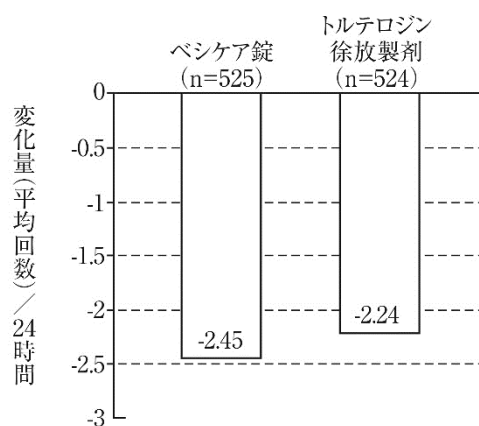
安全性評価項目：有害事象及びそれに起因する投与中止率

* STAR 試験：Solifenacin (flexible dosing with 5mg and 10mg doses) OD and Tolterodine ER 4mg OD as an Active comparator in a Randomised trial

i) 主要評価項目における効果 ¹²⁾

ベシケア錠は最終評価において、排尿回数をベースラインより 2.45 回減少させた。

また、最終評価のベースラインからの排尿回数変化量において、ベシケア錠群のトルテロジン徐放製剤群に対する非劣性が検証された(95%信頼区間[-0.48 : 0.10])。



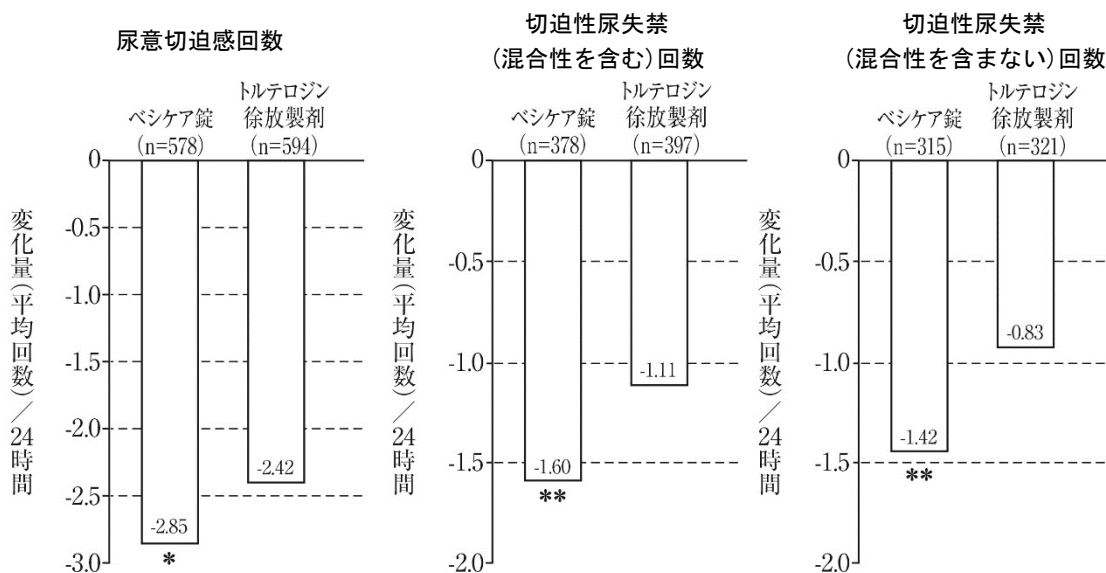
(Chapple CR. et al. : Eur. Urol. 48 : 464, 2005)

V. 治療に関する項目

ii) 副次評価項目における効果

a) 過活動膀胱の各症状に対する効果¹²⁾

ベシケア錠は最終評価時において、尿意切迫感回数、混合性を含む及び含まない切迫性尿失禁回数をベースラインよりそれぞれ 2.85 回、1.60 回及び 1.42 回減少させた。



*:p<0.05

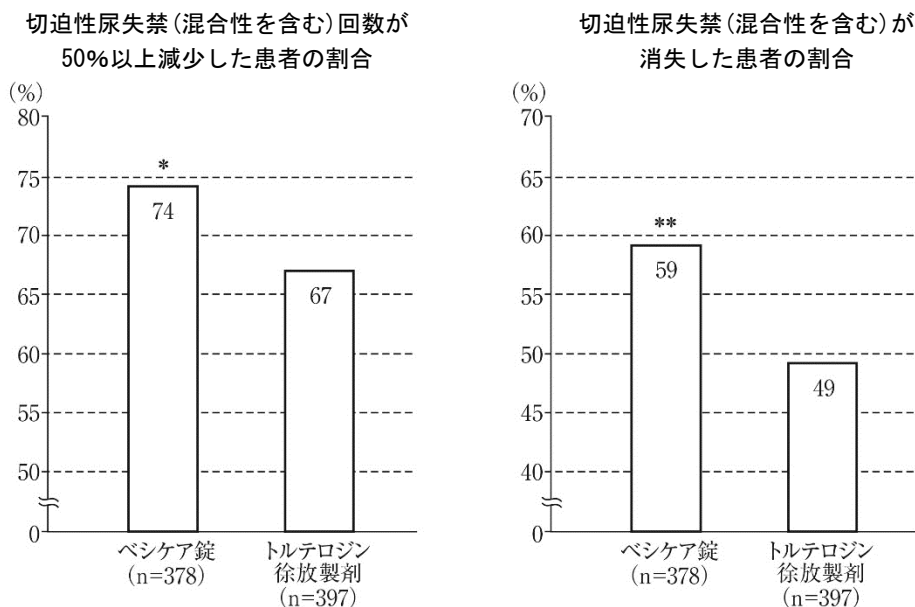
** :p<0.01

(vs トルテロジン徐放製剤群、ANCOVA法)

(Chapple C. R. et al. : Eur. Urol. 48 : 464, 2005)

b) 尿失禁が減少又は消失した患者の割合¹²⁾

ベシケア錠は最終評価時において、切迫性尿失禁(混合性を含む)を有する患者の 74%で尿失禁回数を 50%以上減少させ、59%の患者で尿失禁を消失させた。



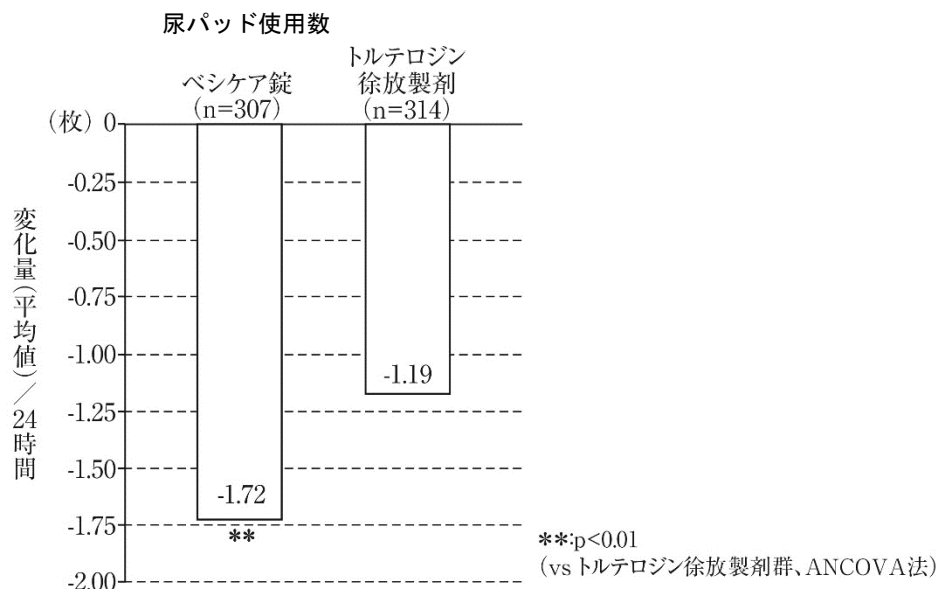
*:p<0.05 ** :p<0.01 (vs トルテロジン徐放製剤群、ANCOVA法)

(Chapple C. R. et al. : Eur. Urol. 48 : 464, 2005)

V. 治療に関する項目

c) 尿パッド使用数の変化¹²⁾

ベシケア錠はトルテロジン徐放製剤に比し、最終評価時において、尿パッド使用数をベースラインより 1.72 枚減少させた。



(Chapple C. R. et al. : Eur. Urol. 48 : 464, 2005)

iii) 有害事象¹²⁾

ベシケア錠群の主な有害事象は口内乾燥、便秘、霧視であり、その多くが軽度～中等度であった。また、ベシケア錠における有害事象による投与中止率は 3.5%であった。

	ベシケア錠(n=593)			トルテロジン徐放製剤(n=607)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
口内乾燥	17.5%	10.8%	1.7%	14.8%	7.7%	1.5%
便秘	3.2%	2.7%	0.5%	1.3%	1.0%	0.2%
霧視	0.7%	0%	0%	0.7%	1.0%	0%
有害事象による投与中止率	3.5%			3.0%		

(Chapple CR. et al. : Eur. Urol. 48 : 464, 2005)

3) 安全性試験

国内長期投与試験 [OLN1]

過活動膀胱外来患者 252 例を対象に、ベシケア錠 5mg を 1 日 1 回(1 日 1 回 10mg に増量可能)長期投与(28 週以上、最長 52 週間、増量例については 60 週間)し、安全性及び有効性を検討した。その結果、有効性では、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁(混合性を含む)回数において、8 週時には改善が認められた。投与群にかかわらず長期にわたって効果が持続し、長期投与による改善効果の減弱は認められなかった。また、5mg 投与において改善効果が不十分であった症例でも 10mg に増量することにより、さらなる改善効果が示された。

副作用発現率は 61.1%(154/252 例)であった。5mg 維持群の発現率は 58.8%(90/153 例)、10mg 増量群では 64.6%(64/99 例)であり、10mg 増量群に著しい発現率の上昇は認められなかった。本剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現率は 13.9%(35/252 例)であった。5mg 維持群の発現率は 13.1%(20/153 例)、10mg 増量群では 15.2%(15/99 例)であり、10mg 増量群に著しい発現率の上昇は認められなかった。以上より、過活動膀胱患者に対する本剤 5mg 及び 10mg の長期投与(28 週間以上最長 52 週間、増量例については最長 60 週間)における有効性及び安全性が確認された¹³⁾。

(山口 脩 他：薬理と治療 34 Suppl : S69, 2006)

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

① ベシケア錠使用成績調査

日常診療におけるベシケアの安全性及び有効性を把握する目的で、2007年1月～2009年12月の間に全国の泌尿器科、内科等において本剤を投与された過活動膀胱患者を対象とした使用成績調査を中央登録方式にて実施した。国内962施設から5,183例を収集した。安全性に関しては、安全性解析対象症例4,631例とし、そのうち13.97%(647例)に副作用が認められ、主な副作用は、口内乾燥4.15%(192件)、便秘3.22%(149件)であった。有効性に関しては、有効性解析対象症例3,629例とし、観察期間中の全ての時点においてOABSS(Overactive Bladder Symptom Score: 過活動膀胱症状スコア)の有意な低下が認められ、調査担当医師による有効性評価の有効率は87.9%(2,826例)であった¹⁴⁾。

(町田 恵子 他：泌尿器外科 26(3)：357, 2013)

② ベシケア錠長期特定使用成績調査

日常診療における長期使用時のベシケアの安全性及び有効性を確認する目的で、2007年1月～2009年6月の間に本剤を投与された過活動膀胱患者を対象に、観察期間を2年間とした長期特定使用成績調査を中央登録方式にて実施した。安全性に関しては、安全性解析対象症例1,127例とし、そのうち16.24%(183例)に副作用が認められ、主な副作用は、口内乾燥5.15%(58件)、便秘4.26%(48件)等であった。1年後の継続率39.8%(448例)、2年後の継続率は26.8%(302例)であった。有効性に関しては、2年間にわたりOABSSの改善が保たれており、有効性解析対象症例1,115例とし、有効性評価が「判定不能」とされた179例を除いた936例における有効率は84.7%(793例)であった¹⁵⁾。

(曾我部 啓三 他：泌尿器外科 26(2)：205, 2013)

③ ベシケア錠認知機能障害患者に対する特定使用成績調査

ベシケアによる認知機能障害への影響をMMSE(Mini-Mental State Examination)を用いて定量的に確認するとともに、認知機能障害患者に対する安全性を確認することを目的として、ベシケア錠認知機能障害患者に対する特定使用成績調査を中央登録方式にて実施した。2007年4月～2010年3月の間に、精神科、神経内科等の診療科を有する施設において、MMSEを用いた認知機能評価が24点以上で、認知機能障害を合併すると調査担当医師が判断した過活動膀胱患者を対象とした。全国の医療機関19施設より、111例を収集し、そのうち106例を安全解析対象症例、87例を有効性解析対象症例とした。収集された投与開始時、4週後、8週後、12週後のMMSEスコアの平均値はほぼ同程度であり、本剤が認知機能障害に及ぼす明らかな影響は認められなかった。一方、調査担当医師により本剤との因果関係が否定されなかった認知機能の悪化が2例[1.9%(2/106例)、いずれも非重篤]認められた。この2例はいずれも高齢で、本調査の組入条件に従い、すでに軽度のアルツハイマー型認知症を合併した患者であった¹⁶⁾。

(町田 恵子 他：泌尿器外科 25(2)：199, 2012)

④ ソリフェナシン（ベシケア）製造販売後臨床試験（ASSIST試験）

タムスロシン(TAM)により下部尿路症状(LUTS; Lower Urinary Tract Symptoms)の治療を受けた男性の過活動膀胱(OAB)患者に対して、ベシケアを用いたアドオン治療の有効性及び安全性を評価するため、プラセボ(PBO)を対照とした多施設無作為化二重盲検試験を実施した。TAMを服用してもOABを有するLUTS患者638例を3群に無作為に分け、12週間投与した。3群は「TAM+ベシケア2.5mg併用群(TAM+ベシケア2.5mg群)198例」、「TAM+ベシケア5mg併用群(TAM+ベシケア5mg群)196例」、「TAM+PBO併用群(TAM+PBO群)197例」とした。その結果、有効性においては、尿意切迫感回数はTAM+ベシケア2.5mg群では2.2回、TAM+ベシケア5mg群では2.4回減少し、TAM+PBO群と比較してTAM+ベシケア5mg群では有意な改善が示された(-2.4 vs -1.9, $p=0.049$ 、共分散分析)。両用量のTAM+ベシケア群における排尿回数は、TAM+PBO群と比較していずれも有意に($p<0.001$ 、共分散分析)減少した。TAM+PBO群と比較して、各TAM+ベシケア群のIPSSの蓄尿症状スコアとOABSSは有意に改善

V. 治療に関する項目

した。安全性においては、TAM＋ベシケア 5mg 群の 4 例(1.9%)で尿閉がみられたが、カテーテル挿入後に回復した。従って、TAM の単剤療法下で OAB 症状が残る男性 LUTS 患者におけるベシケアのアドオン治療は、尿意切迫に有効であり、忍容性が高いことが示された¹⁷⁾。

(Yamaguchi O. et al. : Urology 78(1) : 126, 2011)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オキシブチニン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩、トルテロジン酒石酸塩、イミダフェナシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

膀胱の過緊張状態を抑制し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

1) ムスカリン受容体に対する親和性^{18, 19)}

[方法]

ヒトムスカリン受容体を発現させた CHO-K1 細胞膜画分を用いて、 $[^3\text{H}]$ N-メチルスコポラミン結合に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した。

[結果]

ソリフェナシンのムスカリン M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 及び M_5 受容体サブタイプに対する K_i 値は、それぞれ 26、170、12、110 及び 31nM であり、ムスカリン M_3 受容体に対して比較的高い親和性を示した。また、ソリフェナシンのサブタイプ選択性はオキシブチニンの選択性と同程度であった。一方、トルテロジンは、ムスカリン受容体サブタイプに対して選択性を示さなかった。プロピペリンのムスカリン M_3 受容体に対する K_i 値はムスカリン M_1 及び M_5 受容体と同程度であり、 M_3 受容体に対する選択性はいずれもソリフェナシンより低値であった。

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 及び M_5) に対する
ソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の親和性

被験薬	Ki 値(nM、平均値)					ムスカリン M_3 受容体選択性			
	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_1/M_3	M_2/M_3	M_4/M_3	M_5/M_3
ソリフェナシン	26	170	12	110	31	2.2	15	9.1	2.6
オキシブチニン	6.1	21	3.4	6.6	18	1.8	5.9	1.9	5.1
トルテロジン	2.7	4.2	4.4	6.6	2.5	0.6	1.0	1.5	0.6
プロピペリン	490	1400	350	900	490	1.4	3.8	2.5	1.4

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 膀胱平滑筋収縮に対する拮抗作用 (*in vitro*)

① 摘出ラット膀胱平滑筋¹⁸⁾

[方法]

摘出ラット膀胱平滑筋において、カルバコール刺激による収縮に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した。

[結果]

ソリフェナシン(30~300nM)は摘出ラット膀胱平滑筋のカルバコール刺激による収縮に対して、濃度依存的かつ競合的な拮抗作用を示し、その pA_2 値は 7.4 であった。

また、オキシブチニン、トルテロジン、アトロピン、プロピペリンも同様にカルバコール刺激による収縮に対して拮抗作用を示し、その pA_2 値はそれぞれ 7.8、8.6、8.5、及び 6.0 であった。

摘出ラット膀胱平滑筋のカルバコール刺激による収縮に対する
ソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用

被 験 薬	pA_2 値
ソリフェナシン	7.44 ± 0.09
オキシブチニン	$7.84 \pm 0.06^{\#}$
トルテロジン	8.61 ± 0.13
アトロピン	$8.47 \pm 0.06^{\#}$
プロピペリン	$6.03 \pm 0.04^{\#}$

n=5、平均値±SE

: schild プロットの傾きが 1 と有意差あり

VI. 薬効薬理に関する項目

② 摘出モルモット膀胱平滑筋²⁰⁾

[方法]

摘出モルモット膀胱平滑筋において、カルバコール刺激による収縮に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した。

[結果]

ソリフェナシン(100~1000nM)は摘出モルモット膀胱平滑筋のカルバコール刺激による収縮に対して、濃度依存的かつ競合的な拮抗作用を示し、その pA_2 値は 7.1 であった。

また、オキシブチニン、トルテロジン、アトロピンも同様にカルバコール刺激による収縮に対して拮抗作用を示し、その pA_2 値はそれぞれ 7.5、8.1 及び 8.3 であった。

摘出モルモット膀胱平滑筋のカルバコール刺激による収縮に対する
ソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用

被 験 薬	pA_2 値
ソリフェナシン (n=5)	7.1 ± 0.20
オキシブチニン (n=3)	7.5 ± 0.15
トルテロジン (n=4)	8.1 ± 0.19
アトロピン (n=4)	8.3 ± 0.15

平均値±SE

2) 膀胱平滑筋及び顎下腺の細胞内 Ca^{2+} 濃度に対する作用 (*in vitro*)

① ラット²¹⁾

[方法]

ラット膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞において、カルバコール刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した。

[結果]

ソリフェナシン(0.1~1000nM)はラット膀胱平滑筋細胞において、カルバコール刺激(10 μ M)による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を濃度依存的に抑制し、その pKi 値は 8.1 であった。同様に、ソリフェナシン(1~10000nM)は顎下腺細胞においても抑制作用を示したが、その pKi 値は 7.6 であり、3.6 倍の膀胱組織選択性を示した。

また、膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞において、オキシブチニン、トルテロジン、アトロピン、プロピベリン、及びイミダフェナシンも同様に細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を抑制したが、その膀胱組織選択性はそれぞれ 2.1、2.0、2.2、1.3 及び 1.1 倍であった。

ラット膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞の
カルバコール刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に対する
ソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用

被 験 薬	pKi 値		膀 胱 選 択 性
	膀胱平滑筋細胞	顎下腺細胞	
ソリフェナシン	$8.12 \pm 0.04^{**}$	7.57 ± 0.06	3.6
オキシブチニン	$8.75 \pm 0.05^{**}$	8.43 ± 0.08	2.1
トルテロジン	$8.55 \pm 0.05^{**}$	8.26 ± 0.07	2.0
アトロピン	8.97 ± 0.21	8.72 ± 0.09	1.8
プロピベリン	6.61 ± 0.07	6.50 ± 0.04	1.3
イミダフェナシン	8.76 ± 0.04	8.74 ± 0.10	1.1

n=5, 平均値±SE $^{**}: p < 0.001$ (vs 顎下腺細胞, t検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

② サル^{22, 23)}

[方法]

同一個体から単離したカニクイザル膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞において、カルバコール刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した。

[結果]

ソリフェナシン(0.1～1000nM)はカニクイザル膀胱平滑筋細胞において、カルバコール刺激(10 μM)による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を濃度依存的に抑制し、その pKi 値は 8.5 であった。同様に、ソリフェナシン(1～10000nM)は顎下腺細胞においても抑制作用を示したが、その pKi 値は 8.2 であり、2.1 倍の膀胱組織選択性を示した。

また、膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞において、オキシブチニン、トルテロジン及びアトロピンも同様に細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を抑制したが、膀胱組織選択性は示さなかった。

カニクイザル膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞の
カルバコール刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に対する
ソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用

被 験 薬	pKi 値		膀 胱 選 択 性
	膀胱平滑筋細胞	顎下腺細胞	
ソリフェナシン	8.5±0.05	8.2±0.05	2.1 ————**
オキシブチニン	8.7±0.06	9.0±0.01	0.51 ————
トルテロジン	8.5±0.04	8.7±0.04	0.65 ————
アトロピン	9.3±0.03	9.5±0.04	0.61 ————

n=5、平均値±SE

** : p<0.01 (vs オキシブチニン群、トルテロジン群、アトロピン群 Tukey の多重比較検定)

3) 膀胱内圧上昇及び唾液分泌に対する作用 (*in vivo*)

ラット²¹⁾

[方法]

ペントバルビタール麻酔ラットにおいて、カルバコール刺激による膀胱内圧上昇及び唾液分泌に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した。

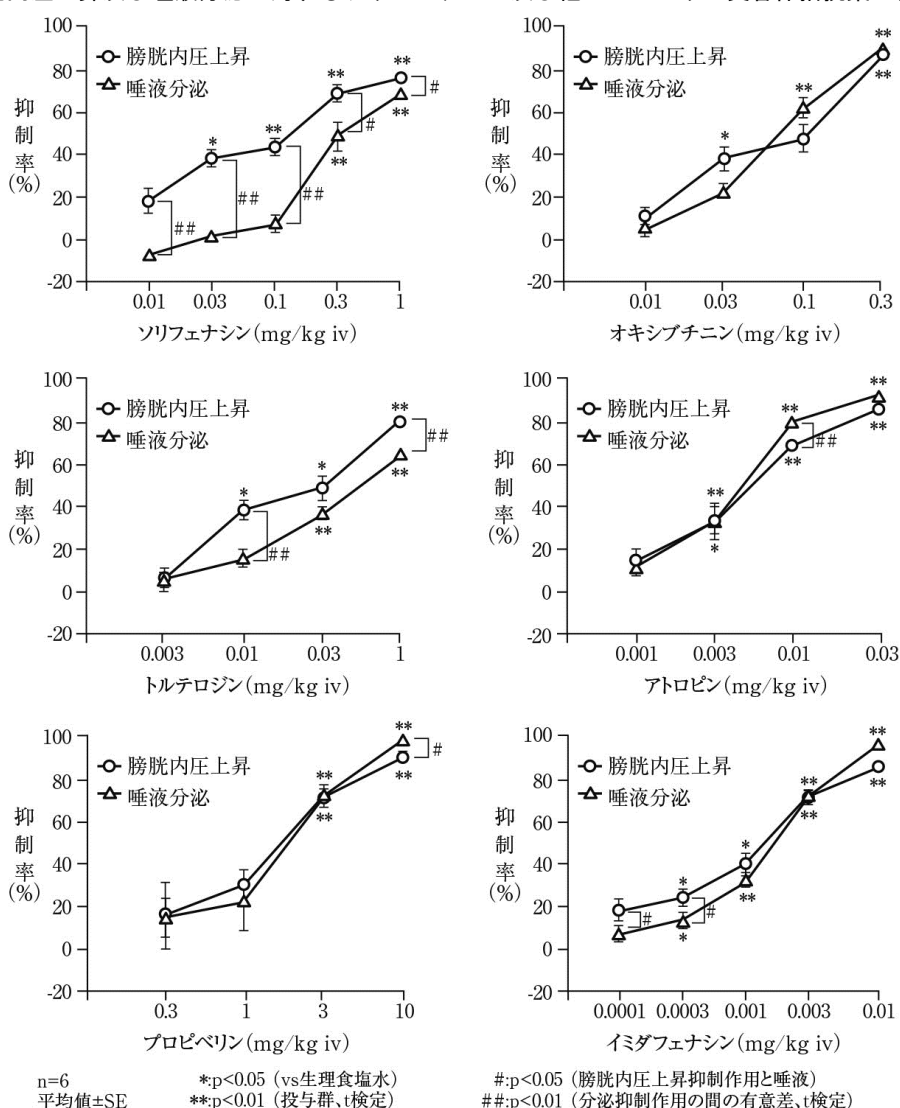
[結果]

ソリフェナシン(0.01~1mg/kg iv)は、0.03mg/kg iv 以上でカルバコール刺激(10 μ g/kg iv)による膀胱内圧上昇を有意に抑制した。また、ソリフェナシンは 0.3mg/kg iv 以上でカルバコール刺激による唾液分泌を有意に抑制したが、その作用は膀胱内圧上昇抑制作用よりも弱かった。

カルバコール刺激による膀胱内圧上昇及び唾液分泌を 30%及び 50%抑制するソリフェナシンの用量(ID₃₀値及びID₅₀値)は、それぞれ 0.023 及び 0.15mg/kg iv、並びに 0.11 及び 0.41mg/kg iv であり、本剤はそれぞれ 6.5 倍及び 3.7 倍の膀胱組織選択性を示した。

トルテロジンは 0.01 及び 0.1mg/kg iv で唾液分泌よりも膀胱内圧上昇に対して強い抑制作用を示し、その膀胱組織選択性はそれぞれ 2.4 倍及び 2.2 倍であった。一方、オキシブチニン、アトロピン、プロピベリン、及びイミダフェナシンは膀胱組織選択性を示さなかった。

ペントバルビタール麻酔ラットのカルバコール刺激による
膀胱内圧上昇及び唾液分泌に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用



VI. 薬効薬理に関する項目

ID₃₀値(直線回帰法により算出)

(n=6)

被 験 薬	ID ₃₀ 値(×10 ⁻² mg/kg iv)		膀胱選択性
	膀胱内圧上昇	唾液分泌	
ソリフェナシン	2.3	15	6.5
オキシブチニン	2.7	3.0	1.1
トルテロジン	1.0	2.4	2.4
アトロピン	0.22	0.22	1.0
プロピベリン	68	75	1.1
イミダフェナシン	0.43	0.07	1.6

0 2 4 6 8

ID₅₀値

(n=6)

被 験 薬	ID ₅₀ 値(×10 ⁻² mg/kg iv)		膀胱選択性
	膀胱内圧上昇	唾液分泌	
ソリフェナシン	11	41	3.7
オキシブチニン	6.7	6.5	0.97
トルテロジン	2.6	5.8	2.2
アトロピン	0.56	0.48	0.86
プロピベリン	160	160	0.99
イミダフェナシン	0.12	0.14	1.2

0 1 2 3 4

4) 排尿機能に対する作用 (*in vivo*)

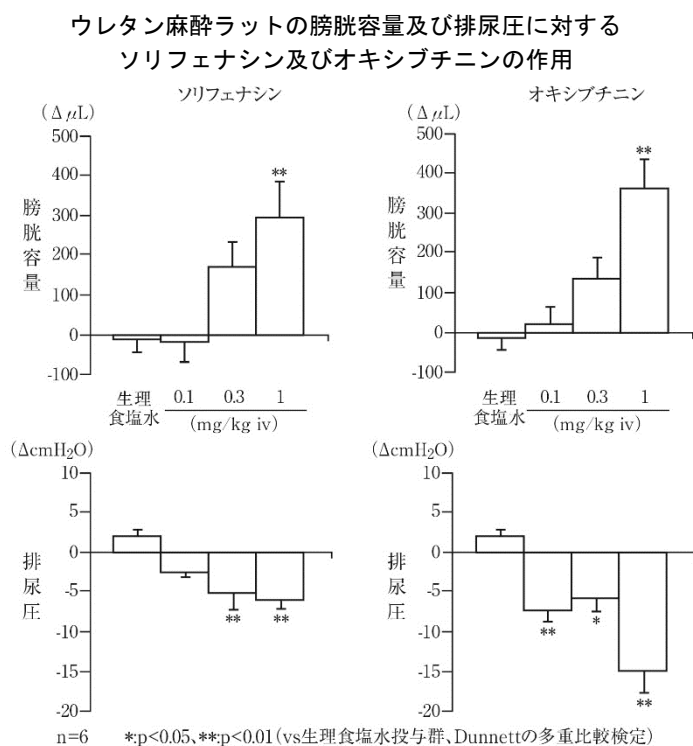
① 正常ラット¹⁸⁾

[方法]

ウレタン麻酔ラットの膀胱内に生理食塩水を持続注入するとともに膀胱内圧を測定(シストメトリー)し、ソリフェナシン及びオキシブチニンの膀胱容量及び排尿圧に対する作用を検討した。

[結果]

ソリフェナシン(0.1~1mg/kg iv)及びオキシブチニン(0.1~1mg/kg iv)は、用量依存的に膀胱容量を増加させ、また排尿圧を低下させた。膀胱容量を30%増加させるソリフェナシン及びオキシブチニンの用量(ED₃₀値)は、それぞれ0.35(95%信頼区間: 0.17~0.83)及び0.30(0.21~0.43)mg/kg ivであり、両薬物の効力は同程度であった。



VI. 薬効薬理に関する項目

② 過活動膀胱モデルラット²⁴⁾

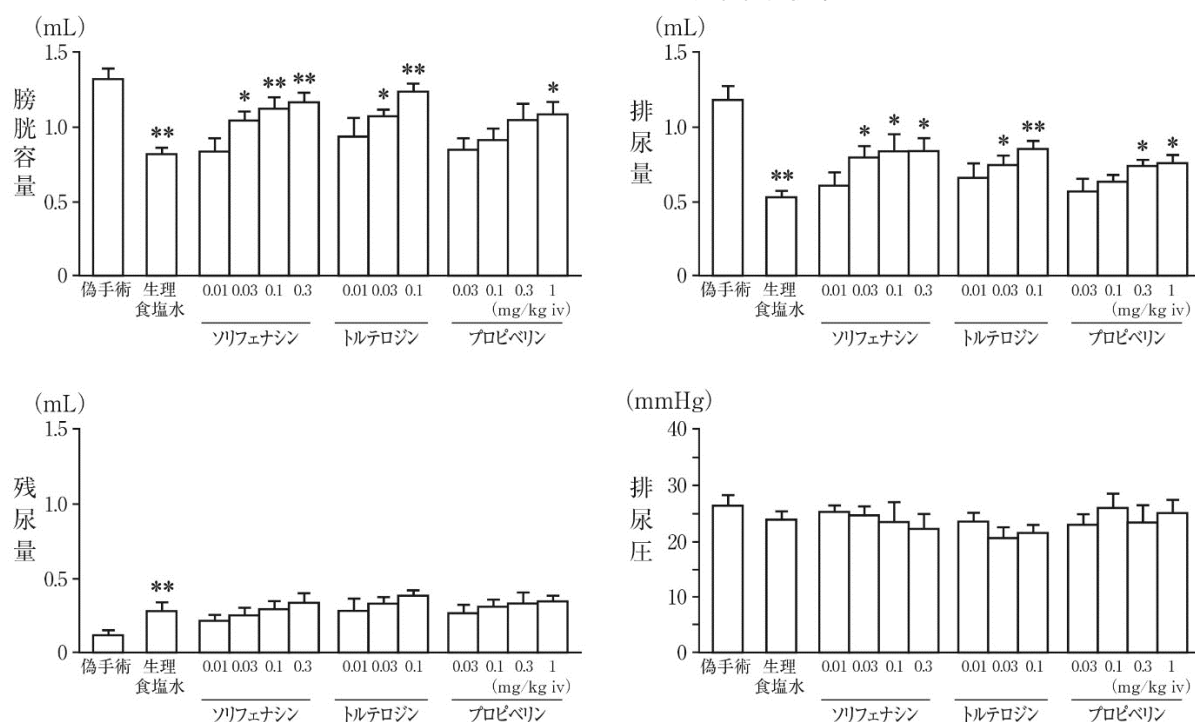
[方法]

無麻酔脳梗塞ラットは膀胱容量が減少するため、過活動膀胱モデルの 1 つとして用いられている。そこで、無麻酔脳梗塞ラットのシストメトリーにおいて、膀胱容量、排尿量、残尿量及び排尿圧に対するソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討した。

[結果]

無麻酔脳梗塞ラットでは偽手術群と比較して膀胱容量及び排尿量の減少並びに残尿量の増加が認められた。ソリフェナシン(0.01~0.3mg/kg iv)、トルテロジン(0.01~0.1mg/kg iv)、及びプロピベリン(0.03~1mg/kg iv)は、排尿圧及び残尿量に影響を及ぼすことなく用量依存的に膀胱容量及び排尿量を増加させた。

無麻酔脳梗塞ラットの膀胱容量、排尿量、残尿量及び排尿圧に対する
ソリフェナシン及び他のムスカリン受容体拮抗薬の作用



n=8

平均値±SE

##:p<0.01 (vs偽手術群、t検定)

*:p<0.05, **:p<0.01 (vs生理食塩水投与群、Dunnettの多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間⁹⁾

健康成人男子 60 例(20～32 歳)に、コハク酸ソリフェナシン 5、10、20、40 又は 80mg を空腹時単回経口投与したときの T_{max} の平均値は 4.08～5.67hr であった。

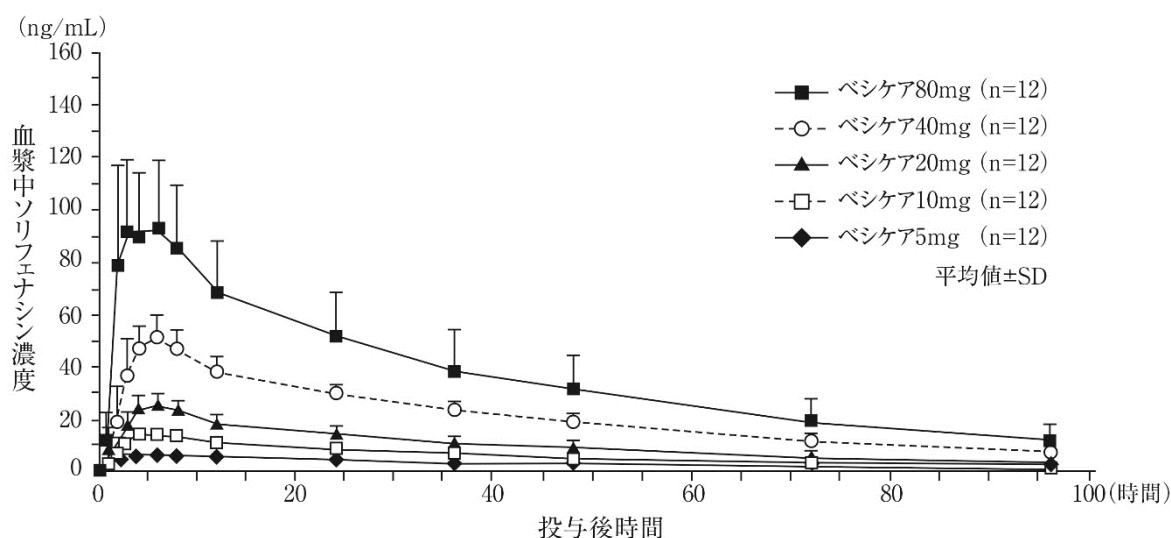
注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における薬物動態

① 単回投与試験⁹⁾

健康成人男性 60 例(20～32 歳)に、本剤 5、10、20、40、80mg を絶食下单回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、用量にほぼ比例して上昇した。 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値は用量にかかわらずほぼ同程度の値を示した。(試験には、ベシケア錠を使用)



投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
5	12	6.54±2.41	5.50±1.17	314.57±110.61	38.03±7.48	13.68±5.81
10	12	14.87±3.41	5.67±0.78	751.65±255.96	40.28±9.21	11.04±3.46
20	12	25.94±4.01	5.67±1.15	1191.59±316.94	36.94±8.51	13.57±3.74
40	12	53.09±9.18	5.33±1.23	2535.55±613.92	40.55±13.17	12.54±2.89
80	12	100.31±27.54	4.08±1.78	4144.65±1571.57	34.20±4.79	16.43±6.17

AUC_{inf} : 無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

平均値±SD

CL/F : 経ロクリアランス

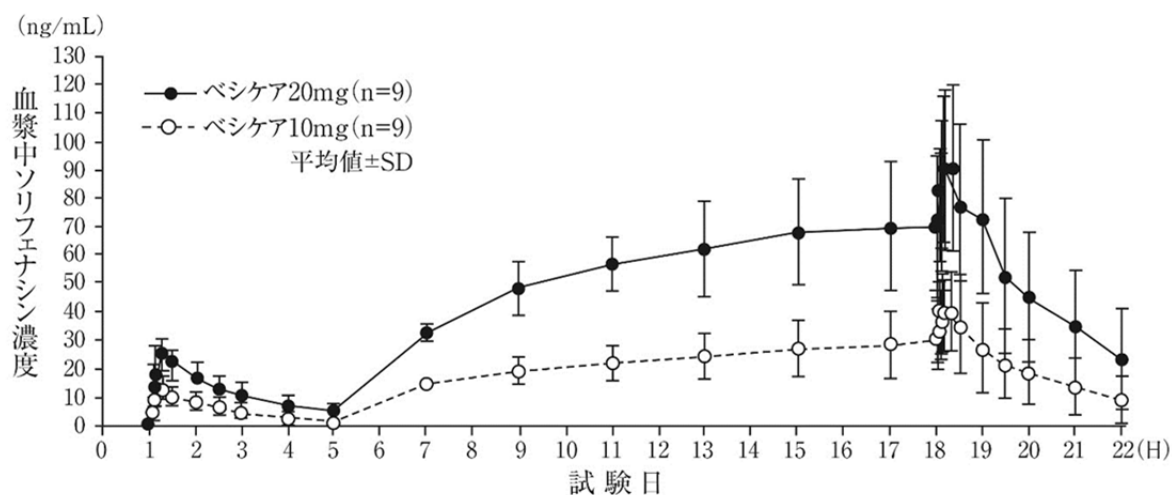
注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

② 反復投与試験¹⁰⁾

健康成人男性 18 例(20～31 歳)に、本剤 10mg 又は 20mg を第 1 日目に単回経口投与し、3 日間の休薬を経た後、第 5 日目から第 18 日目まで 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。

10mg 又は 20mg 単回投与後及び 14 日間反復投与後の本剤の C_{max} 及び AUC は、いずれの用量においても消失速度に応じて数倍上昇した。一方、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、いずれの用量においても反復投与により変化しなかった。(試験には、ベシケア錠を使用)



		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC ^{a)} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
10mg	第 1 日 (n=9)	14.23 ± 2.96	6.33 ± 1.58	699.20 ± 226.71	37.76 ± 7.93	11.86 ± 3.92
	第 18 日 (n=9)	42.15 ± 15.38	5.89 ± 2.32	825.07 ± 339.41	46.46 ± 11.41	10.39 ± 3.57
20mg	第 1 日 (n=9)	26.13 ± 5.00	5.78 ± 1.79	1537.36 ± 537.50	44.43 ± 9.21	10.90 ± 3.62
	第 18 日 (n=9)	94.01 ± 28.52	4.56 ± 1.74	1930.23 ± 649.61	48.14 ± 10.46	8.59 ± 2.72

a) 第 1 日 : AUC_{inf} 、第 18 日 : AUC_{24h}

平均値 ± SD

AUC_{inf} : 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

CL/F : 経口クリアランス

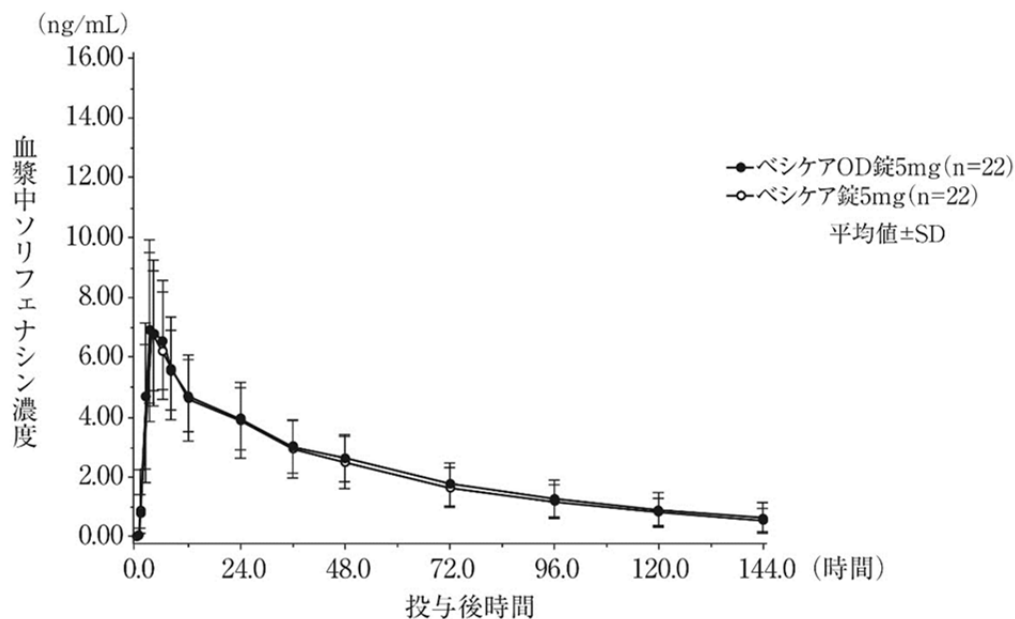
注) 承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

③ ベシケア錠とベシケア OD 錠の生物学的同等性試験

i) ベシケア錠とベシケア OD 錠（水とともに服用）の生物学的同等性試験

健康成人男性 24 例(20～42 歳)に、20 日間以上の休薬期間(第 1 期投与翌日～第 2 期投与前日)をおき、ベシケア OD 錠 5mg 1 錠とベシケア錠 5mg 1 錠をそれぞれ水(150mL)とともに空腹下单回経口投与した。 C_{max} 及び AUC_t に関してベシケア錠に対するベシケア OD 錠の GMR 並びにその 90%信頼区間を算出した結果、 C_{max} 及び AUC_t の GMR の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であり、水とともに服用したベシケア OD 錠はベシケア錠と生物学的に同等であると判定した²⁵⁾。



	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_t (ng · h/mL)	AUC_{inf} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	ベシケア OD 錠 /ベシケア錠 の比 ^{a)}
ベシケア OD 錠 (n=22)	7.35 ±2.19	3.8 ±1.2	321.98 ±104.68	380.43 ±170.68	48.3 ±18.2	12.68 ±10.22	C_{max} : 1.028 (0.940-1.125)
ベシケア錠 (n=22)	7.46 ±2.73	4.1 ±1.2	310.45 ±107.53	358.23 ±133.57	47.7 ±11.6	14.88 ±18.50	AUC_t : 1.091 (0.983-1.211)

a)GMR(90%信頼区間)

AUC_t : 時間 0 から t までの血漿中濃度－時間曲線化面積

平均値±SD

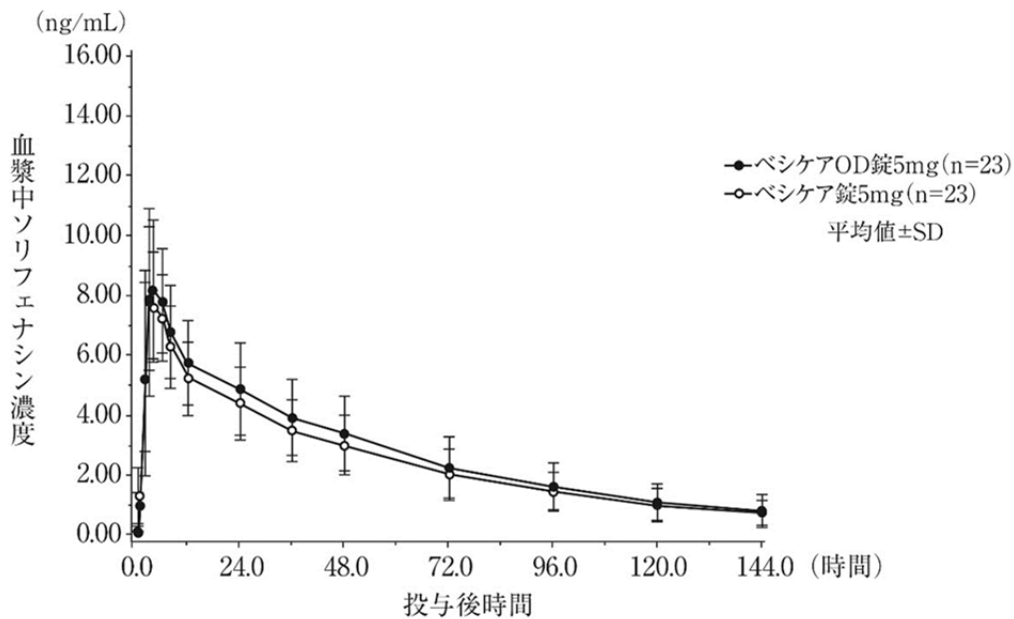
AUC_{inf} : 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

CL/F : 経口クリアランス

VII. 薬物動態に関する項目

ii) ベシケア錠とベシケア OD 錠（水なしで服用）の生物学的同等性試験

健康成人男性 24 例(21～36 歳)に、20 日間以上の休薬期間(第 1 期投与翌日～第 2 期投与前日)をおき、ベシケア OD 錠 5mg 1 錠は水なしで、ベシケア錠 5mg 1 錠は水(150mL)とともに空腹下单回経口投与した。 C_{max} 及び AUC_t に関してベシケア錠に対するベシケア OD 錠の GMR 並びにその 90%信頼区間を算出した結果、 C_{max} 及び AUC_t の GMR の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であり、水なしで服用したベシケア OD 錠は水とともに服用したベシケア錠と生物学的に同等であると判定した²⁶⁾。



	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_t (ng · h/mL)	AUC_{inf} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	ベシケア OD 錠 /ベシケア錠 の比 ^{a)}
ベシケア OD 錠 (n=23)	8.83 ± 2.49	4.2 ± 1.3	402.62 ± 144.75	464.32 ± 184.74	46.5 ± 9.5	9.56 ± 4.33	C_{max} : 1.048 (0.980 – 1.120)
ベシケア錠 (n=23)	8.34 ± 2.17	3.7 ± 1.4	364.10 ± 120.19	421.09 ± 156.37	47.7 ± 10.0	10.25 ± 4.18	AUC_t : 1.091 (1.048 – 1.135)

a) 比(90%信頼区間)

AUC_t : 時間 0 から t までの血漿中濃度－時間曲線下面積

AUC_{inf} : 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

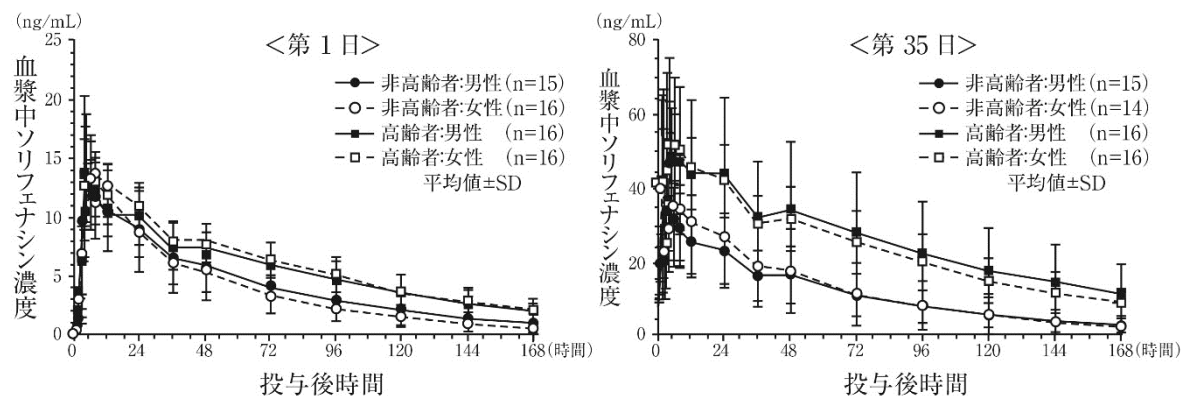
CL/F : 経口クリアランス

平均値 ± SD

VII. 薬物動態に関する項目

2) 高齢者における薬物動態^{27, 28)}

健康高齢男女(65～75 歳、32 例)及び健康非高齢男女(21～34 歳、32 例)を対象に、第 1 日目に本剤 10mg を単回経口投与し、1 週間の休薬後、第 8 日から第 35 日までの 28 日間、1 日 1 回反復経口投与した。高齢者の $C_{\max}$ 及び AUC は、非高齢者に比べて 1.5～1.8 倍高く、 $t_{1/2}$ は 1.4～1.6 倍に延長した。(試験には、ベシケア錠を使用)



			$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC ^{a)} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
第 1 日	男性	非高齢者 (n=15)	14.44 ± 5.13	4.5 ± 1.4	815.78 ± 420.90	44.7 ± 10.7	11.43 ± 5.18
		高齢者 (n=16)	12.95 ± 2.57	5.7 ± 1.7	1149.17 ± 378.27	64.1 ± 15.5	7.29 ± 2.55
	女性	非高齢者 (n=16)	14.33 ± 3.82	6.2 ± 2.3	688.85 ± 243.84	36.1 ± 6.6	12.01 ± 3.32
		高齢者 (n=16)	16.24 ± 3.97	5.4 ± 2.3	1182.04 ± 278.00	52.7 ± 12.9	6.73 ± 1.65
第 35 日	男性	非高齢者 (n=15)	34.47 ± 11.12	3.9 ± 1.1	624.71 ± 226.48	44.0 ± 10.1	13.76 ± 5.20
		高齢者 (n=16)	52.89 ± 23.47	4.6 ± 1.6	1091.27 ± 493.88	71.1 ± 28.3	8.60 ± 4.68
	女性	非高齢者 (n=14)	37.57 ± 18.31	5.2 ± 1.4	732.82 ± 375.83	39.2 ± 9.1	12.83 ± 5.71
		高齢者 (n=16)	53.82 ± 10.27	5.6 ± 1.8	1095.61 ± 213.19	61.3 ± 13.1	7.18 ± 1.69

a)第 1 日 : AUC_{inf}、第 35 日 AUC_{24h}

平均値 ± SD

AUC_{inf} : 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

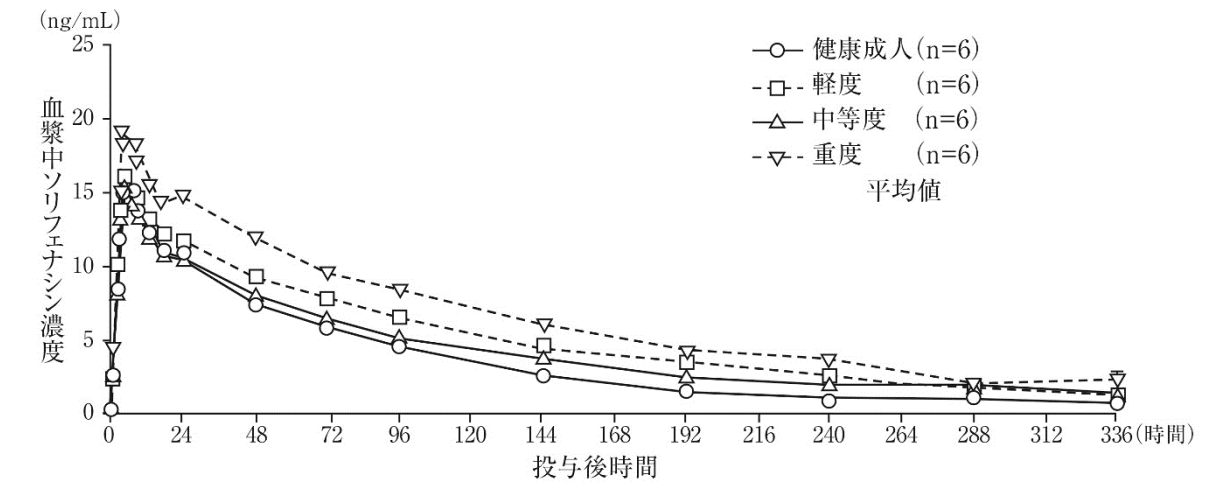
CL/F : 経口クリアランス

VII. 薬物動態に関する項目

3) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）^{6, 29)}

軽度(クレアチニンクリアランス 50～80mL/min、6 例)、中等度(クレアチニンクリアランス 30～49mL/min、6 例)、重度(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、6 例)の腎機能障害患者及び健康成人 6 例に、本剤 10mg を単回経口投与した。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者の AUC は、健康成人と比べてそれぞれ 1.4 倍、1.3 倍及び 2.1 倍高かった。(試験には、ベシケア錠を使用)



		C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{inf} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
健康成人(n=6)		15.7 ± 3.38	6.00	1190 ± 402.8	68.2 ± 27.22	6.92 ± 2.108
腎機能 障害患者	軽 度(n=6)	17.5 ± 3.29	5.50	1784 ± 791.9	89.1 ± 34.53	5.06 ± 2.623
	中 等 度(n=6)	15.2 ± 4.41	5.00	1559 ± 554.7	90.6 ± 27.26	5.62 ± 2.670
	重 度(n=6)	20.6 ± 10.51	3.50	2530 ± 699.8	111 ± 38.3	3.19 ± 0.954

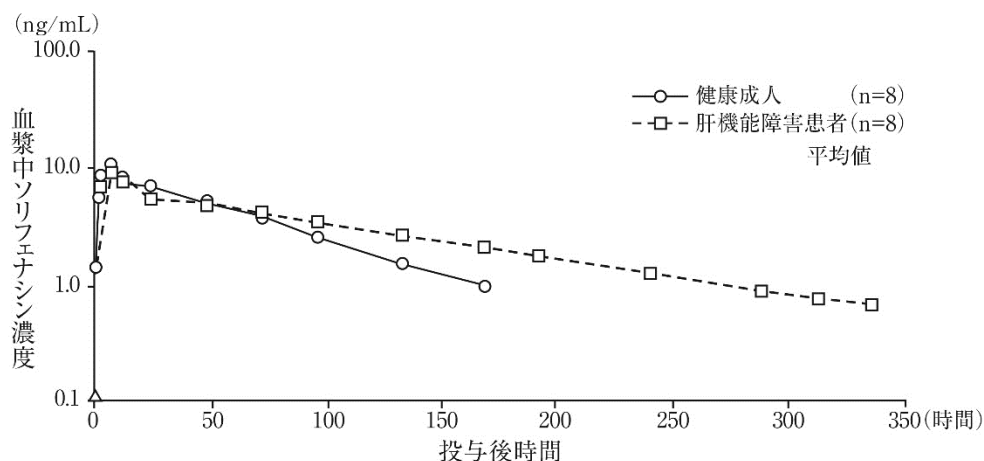
AUC_{inf} : 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
CL/F : 経口クリアランス

平均値 ± SD
a) : 中央値

VII. 薬物動態に関する項目

4) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）⁵⁾

中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害患者 8 例及び健康成人 8 例に、本剤 10mg を単回経口投与した。中等度の肝機能障害患者の AUC は健康成人と比べて 1.6 倍高く、 $t_{1/2}$ は 2 倍に延長した。(試験には、ベシケア錠を使用)



	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
健康成人(n=8)	11.0 ± 6.0	5.96 ± 0.77	749 ± 528	49.9 ± 19.9	13.7 ± 6.2
肝機能障害患者(n=8)	10.3 ± 3.3	4.77 ± 2.53	1042 ± 328	106 ± 48	7.84 ± 2.26

AUC_{inf} : 無限時間まで外挿した血漿中濃度—時間曲線下面積

平均値 ± SD

CL/F : 経口クリアランス

5) 過活動膀胱患者における薬物動態

過活動膀胱患者 320 例に、本剤 2.5、5、10mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与したところ、母集団薬物動態解析により推定した過活動膀胱患者における CL/F(経口クリアランス)の母集団平均値は、男性が 6.95L/h、女性が 5.76L/h であった。母集団推定値から予想される 10mg 投与時の定常状態における AUC_{24h} は、男性が 1,085ng · h/mL、女性が 1,309ng · h/mL であった。本剤 10mg 投与したときの血漿中濃度は健康高齢者とほぼ同じと考えられた¹¹⁾。(試験には、ベシケア錠を使用)

過活動膀胱患者 252 例に、ベシケア錠 5mg(1 日 1 回 10mg に増量可能)を 1 日 1 回長期投与(28 週以上最長 52 週間、増量例については 60 週間)したところ、長期投与による蓄積性は認められなかった¹³⁾。

注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

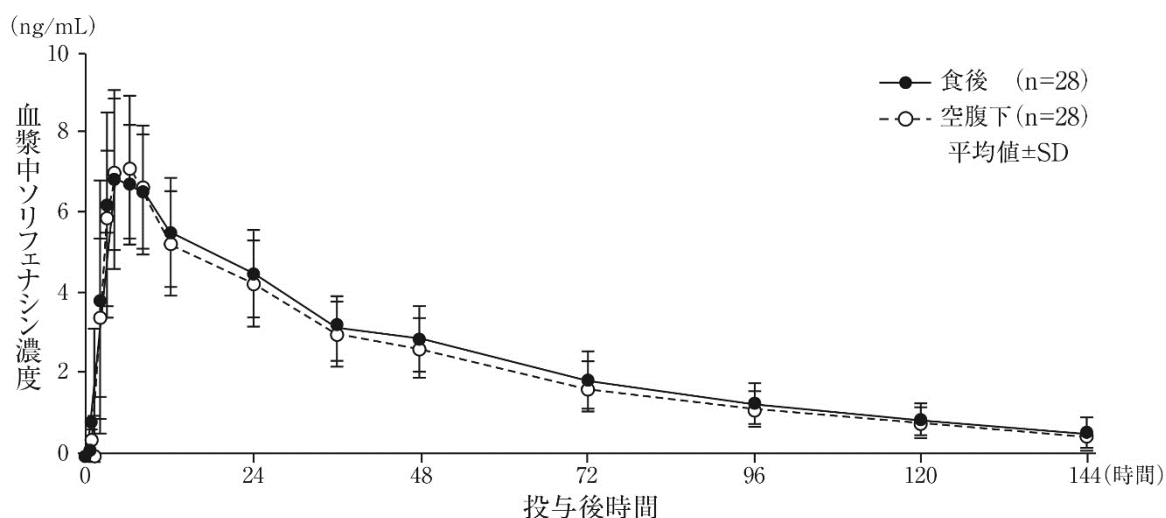
(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

健康成人男性 28 例(20～35 歳)を 14 例ずつの 2 群に分け、それぞれを「空腹下投与先行群」「食後投与先行群」とし、ベシケア錠 5mg を単回経口投与した。「空腹下投与先行群」は投与前日の夕食以降絶食し、投与当日も朝食を摂らずに投与した。「食後投与先行群」は投与当日に朝食を摂った後に投与した。空腹下投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_t の GMR の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であり、ベシケア錠のバイオアベイラビリティは食事による影響を受けなかった³⁰⁾。



	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_t (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	食後/空腹下の比(GMR)
食後投与(n=28)	7.59 ± 1.77	4.5 ± 1.8	338.36 ± 95.59	42.7 ± 8.3	C_{max} : 1.012 AUC_t : 1.065
空腹下投与(n=28)	7.51 ± 1.77	5.1 ± 1.4	318.83 ± 92.49	43.6 ± 8.0	

AUC_t : 時間 0 から t までの血漿中濃度－時間曲線下面積

平均値 ± SD

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

過活動膀胱患者におけるベシケア錠の CL/F (経口クリアランス)は、 α_1 -酸性糖蛋白、年齢及び血清クレアチニン(CRE)の増加により低下することが示唆されている。また、女性の CL/F は男性よりも低い¹¹⁾。
(「(3)5)過活動膀胱患者における薬物動態」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

健康成人男性 12 例に、本剤 10mg を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ(BA)は 88.0%であった(外国人データ、試験には、ベシケア錠を使用)³¹⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

過活動膀胱外来患者 320 例を対象に、本剤 2.5mg、5mg 及び 10mg を 6 週間経口投与した時の血漿中ソリフェナシン濃度データを用い、非線形混合効果モデルによる PPK 解析を実施したところ、CL/F(経口クリアランス)は男性で 6.95L/h、女性で 5.76L/h であった¹¹⁾。(試験には、ベシケア錠を使用)

注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

(6) 分布容積

健康成人男性 12 例にコハク酸ソリフェナシン 5mg を静脈内投与した時の定常状態における分布容積は 600L であった(外国人データ)³¹⁾。

注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro 蛋白結合試験においてベシケア錠の血漿蛋白結合率を検討した結果、ベシケア錠 10mg 反復投与時の定常状態の C_{max} に近い濃度である 75.4ng/mL での結合率は 96.1%であり、更に、主結合蛋白は α_1 -酸性糖蛋白であることが確認された³²⁾。

3. 吸収

(1) ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンの経口吸収³³⁾

^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを単回経口投与したときの薬物動態を検討した試験において血漿中ソリフェナシン及び放射能濃度の T_{max} はいずれも 5.25 時間であり、ソリフェナシンは緩やかに体内へ吸収された。また、投与した放射能の約 70%が尿中に排泄されたことから、ソリフェナシンの体内への吸収は良好であることが確認された。

(2) ベシケア OD 錠の口腔粘膜からの吸収³⁴⁾

健康成人男性にベシケア OD 錠を単回経口投与した際の口腔粘膜吸収の有無を検討した試験において、血漿中に未変化体が検出された被験者はなく、ほぼ全量が唾液・洗浄液中から回収された。

＜参考＞ラットにおける吸収部位³⁵⁾

一晚絶食させた雄ラットを用いて、5 つの消化管部位(胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸)について結紮してループを作成し、 ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンの各消化管部位における吸収率を算出した。

放射能の吸収率は回腸において最も高く(90.8%)、次いで結腸(85.4%)、空腸(67.7%)、十二指腸(59.6%)の順であり、胃からはほとんど吸収されなかった(0.3%)。このように、ソリフェナシンは胃からは吸収されにくい、小腸全体を通じて良好に吸収されるものと考えられた。

＜参考＞ラットにおける腸肝循環³⁶⁾

胆管にカニューレを挿入した雄ラットに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 10mg/kg 単回経口投与したときに得られた胆汁を、胆管カニューレを挿入した別のラットの十二指腸に投与したときの尿及び胆汁中放射能累積排泄率を測定した。投与後 48 時間までの尿及び胆汁中にそれぞれ 12.1%及び 25.6%が回収され、少なくとも投与した放射能の 37.7%が再吸収されたことから、ラットにおいては ^{14}C -ソリフェナシン由来成分が腸肝循環を受けることが示唆された。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞単回経口投与後の組織内濃度(マウス)³⁷⁾

雄の白色マウスに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 3mg/kg 単回経口投与したとき、放射能濃度は脳及び脊髄において最も低かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞胎盤通過性(マウス)³⁸⁾

妊娠 12 日目のマウスに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 3mg/kg 単回経口投与したとき、放射能は母体の各組織へ速やかに分布した。胎盤及び胎児においても放射能が観察され、薬物由来成分が胎盤を通過することが確認された。放射能は雌の生殖器(卵巣及び子宮)及び乳腺においても検出され、羊水においては極めて低濃度の放射能が認められた。母体の大部分の組織において放射能濃度は血漿よりも高く、脳、羊水及び胎児のみ血漿より低値であった。

組 織	放射能濃度($\mu\text{g equivalents/g}$)		
	0.75 時間	4 時間	24 時間
血漿	0.146 $\pm$ 0.011	0.110 $\pm$ 0.025	ND
血液	0.132 $\pm$ 0.006	0.104 $\pm$ 0.018	ND
赤血球 ¹⁾	0.110 $\pm$ 0.005	0.094 $\pm$ 0.013	ND
脳	0.079 $\pm$ 0.006	0.052 $\pm$ 0.010	ND
心臓	0.419 $\pm$ 0.014	0.322 $\pm$ 0.067	0.005 $\pm$ 0.003
腎臓	2.572 $\pm$ 0.220	2.754 $\pm$ 0.847	0.057 $\pm$ 0.018
肝臓	3.402 $\pm$ 0.494	2.888 $\pm$ 0.403	0.362 $\pm$ 0.048
肺	2.575 $\pm$ 0.468	2.056 $\pm$ 0.129	0.032 $\pm$ 0.006
脾臓	0.738 $\pm$ 0.143	0.574 $\pm$ 0.149	0.007 $\pm$ 0.002
乳腺	0.320 $\pm$ 0.048	0.320 $\pm$ 0.136	0.005 $\pm$ 0.001
膵臓	2.455 $\pm$ 0.297	2.558 $\pm$ 0.193	0.011 $\pm$ 0.003
羊水	0.008 $\pm$ 0.002	0.013 $\pm$ 0.004	0.001 $\pm$ 0.000
胎児	0.120 $\pm$ 0.025	0.121 $\pm$ 0.015	0.002 $\pm$ 0.001
卵巣	0.480 $\pm$ 0.075	0.512 $\pm$ 0.081	ND
胎盤	0.474 $\pm$ 0.027	0.677 $\pm$ 0.060	0.041 $\pm$ 0.002
子宮	0.370 $\pm$ 0.015	0.470 $\pm$ 0.045	0.041 $\pm$ 0.018

n=3、平均値 $\pm$ SD、ND：検出限界未満

1)血球中放射能濃度は血漿及び血液中放射能濃度並びにヘマトクリット値より算出した。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞乳汁移行性(マウス)³⁹⁾

授乳中(分娩後 9 日目)のマウスに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 3mg/kg 単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 0.75 及び 4 時間において血漿中放射能濃度と同程度であり、投与後 24 時間では検出限界未満であった。投与後 4 及び 24 時間の哺乳児の脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓においても放射能が検出され、薬物由来成分が乳汁を介して哺乳児の組織へ移行する可能性が示唆された。

組 織		放射能濃度($\mu\text{g equivalents/g or mL}$)		
		0.75 時間	4 時間	24 時間
母 体	血 漿	0.245 $\pm$ 0.049	0.131 $\pm$ 0.038	0.003 $\pm$ 0.001
	血 液	0.184 $\pm$ 0.034	0.100 $\pm$ 0.023	0.004 $\pm$ 0.000
	乳 汁	0.225 $\pm$ 0.093	0.164 $\pm$ 0.009	ND
哺 乳 児	血 漿	ND	ND	ND
	血 液	ND	ND	ND
	脳	ND	0.001 $\pm$ 0.001	0.046 $\pm$ 0.018
	心 臓	ND	0.003 $\pm$ 0.002	0.011 $\pm$ 0.002
	肺	ND	0.009 $\pm$ 0.006	0.019 $\pm$ 0.004
	肝 臓	ND	0.021 $\pm$ 0.010	0.006 $\pm$ 0.001
	腎 臓	ND	0.014 $\pm$ 0.007	0.002 $\pm$ 0.000
	胃内乳塊	0.007 $\pm$ 0.008	0.219 $\pm$ 0.102	ND

n=3、平均値 $\pm$ SD、ND：検出限界未満

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞単回経口投与後の組織内濃度(マウス)³⁷⁾

雄の白色マウスに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 3mg/kg 単回経口投与したとき、放射能は各組織へ速やかに分布した。投与後 4 時間における組織内放射能濃度は、肝臓、腎臓、脾臓、肺、唾液腺及び膀胱において比較的高く、それぞれ血漿中濃度の 28、23、14、13、9.1 及び 6.4 倍であった。放射能濃度は脳及び脊髄において最も低かった。投与後 72 時間では、すべての組織において放射能濃度は最高値の 3%未満であるか、あるいは検出限界未満であった。

雄の有色マウスに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 3mg/kg 単回経口投与したとき、放射能の組織内分布は概して白色マウスにおける分布と類似していた。投与後 360 時間における組織内放射能濃度は、眼、肝臓及び消化管においてのみ検出限界以上の値を示した。投与後 4 時間における有色マウスの眼内放射能濃度は、白色マウスに比べて 10.7 倍高値であった。放射能濃度の減少は他の組織に比べて遅く、投与後 360 時間における眼内放射能濃度は最高値の 9.4%であった。この結果より、薬物由来成分が眼内メラニンに結合している可能性が示唆された。

VII. 薬物動態に関する項目

白色マウスに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 3mg/kg
単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	放射能濃度($\mu\text{g equivalents/g}$)			
	0.75 時間	4 時間	24 時間	72 時間
血漿	0.281 $\pm$ 0.072	0.192 $\pm$ 0.052	ND	ND
血液	0.194 $\pm$ 0.045	0.139 $\pm$ 0.029	ND	ND
赤血球	0.073 $\pm$ 0.006	0.061 $\pm$ 0.009	ND	ND
脳	0.059 $\pm$ 0.003	0.060 $\pm$ 0.009	ND	ND
脊髄	0.052 $\pm$ 0.014	0.058 $\pm$ 0.011	ND	ND
眼球	0.078 $\pm$ 0.020	0.132 $\pm$ 0.011	ND	ND
心臓	0.417 $\pm$ 0.020	0.393 $\pm$ 0.093	0.001 $\pm$ 0.001	ND
腎臓	3.881 $\pm$ 0.285	4.172 $\pm$ 0.831	0.017 $\pm$ 0.002	0.006 $\pm$ 0.001
膀胱	0.355 $\pm$ 0.039	1.137 $\pm$ 0.483	ND	ND
肝臓	6.779 $\pm$ 0.716	5.117 $\pm$ 0.227	0.241 $\pm$ 0.018	0.081 $\pm$ 0.015
肺	2.281 $\pm$ 0.270	2.336 $\pm$ 0.488	0.016 $\pm$ 0.002	ND
脾臓	1.718 $\pm$ 0.927	2.642 $\pm$ 0.378	0.005 $\pm$ 0.001	ND
脾臓	1.096 $\pm$ 0.073	0.966 $\pm$ 0.171	ND	ND
副腎	0.276 $\pm$ 0.102	0.714 $\pm$ 0.318	ND	ND
ハーダー腺	0.888 $\pm$ 0.114	1.604 $\pm$ 0.283	0.018 $\pm$ 0.002	ND
涙腺	0.646 $\pm$ 0.142	0.995 $\pm$ 0.403	0.015 $\pm$ 0.014	ND
リンパ節(腸間膜)	0.412 $\pm$ 0.137	0.744 $\pm$ 0.125	ND	ND
脳下垂体	0.213 $\pm$ 0.086	0.224 $\pm$ 0.265	ND	ND
唾液腺	0.868 $\pm$ 0.060	1.540 $\pm$ 0.778	0.003 $\pm$ 0.001	ND
胸腺	0.339 $\pm$ 0.005	0.575 $\pm$ 0.142	ND	ND
甲状腺	0.126 $\pm$ 0.021	0.209 $\pm$ 0.058	ND	ND
前立腺	0.553 $\pm$ 0.687	1.265 $\pm$ 1.298	0.038 $\pm$ 0.047	ND
精巣	0.111 $\pm$ 0.027	0.305 $\pm$ 0.067	0.037 $\pm$ 0.001	0.003 $\pm$ 0.003
骨	0.279 $\pm$ 0.086	0.285 $\pm$ 0.011	ND	ND
脂肪(褐色)	0.365 $\pm$ 0.041	0.428 $\pm$ 0.095	0.011 $\pm$ 0.003	ND
脂肪(腎臓周辺部)	0.204 $\pm$ 0.109	0.328 $\pm$ 0.243	0.006 $\pm$ 0.005	0.005 $\pm$ 0.004
骨格筋	0.228 $\pm$ 0.015	0.238 $\pm$ 0.037	ND	ND
皮膚	0.234 $\pm$ 0.028	0.341 $\pm$ 0.047	0.002 $\pm$ 0.002	ND
食道	0.677 $\pm$ 0.165	0.282 $\pm$ 0.038	ND	ND
胃内容物	13.29 $\pm$ 4.99	1.605 $\pm$ 1.070	0.019 $\pm$ 0.009	ND
胃壁	22.05 $\pm$ 8.10	11.65 $\pm$ 4.83	0.078 $\pm$ 0.023	0.008 $\pm$ 0.001
小腸内容物	3.500 $\pm$ 1.454	4.924 $\pm$ 0.659	0.039 $\pm$ 0.008	0.003 $\pm$ 0.001
小腸壁	9.336 $\pm$ 5.108	13.42 $\pm$ 0.66	0.132 $\pm$ 0.004	0.015 $\pm$ 0.002
大腸内容物	0.599 $\pm$ 0.512	1.727 $\pm$ 0.717	0.066 $\pm$ 0.013	0.008 $\pm$ 0.001
大腸壁	3.003 $\pm$ 2.074	9.865 $\pm$ 2.460	0.174 $\pm$ 0.052	0.017 $\pm$ 0.006

n=3、平均値 $\pm$ SD、ND：検出限界未満

VII. 薬物動態に関する項目

有色マウスに ^{14}C -コハク酸ソリフェナシンを 3mg/kg
単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	放射能濃度($\mu\text{g equivalents/g}$)						
	0.75 時間	4 時間	24 時間	72 時間	168 時間	240 時間	360 時間
血漿	0.199	0.108	ND	ND	ND	ND	ND
血液	0.154	0.097	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.055	0.044	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	0.418	1.411	0.661	0.566	0.406	0.241	0.133
心臓	0.529	0.396	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	4.072	3.931	0.021	0.007	ND	ND	ND
膀胱	1.494	1.387	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	6.151	4.384	0.194	0.062	0.014	0.008	0.003
肺	2.450	2.201	0.027	ND	ND	ND	ND
副腎	0.466	0.449	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	0.590	0.225	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	0.080	0.464	0.034	ND	ND	ND	ND
骨	0.275	0.221	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚(有色素部位)	0.233	0.299	0.005	ND	ND	ND	ND
食道	1.082	0.418	ND	ND	ND	ND	ND
胃内容物	10.58	1.163	0.018	ND	ND	ND	ND
胃壁	16.08	4.592	0.073	0.007	ND	ND	ND
小腸内容物	4.061	5.711	0.020	0.004	ND	ND	ND
小腸壁	7.014	7.529	0.218	0.012	0.007	0.012	0.007
大腸内容物	0.140	1.146	0.026	0.006	ND	ND	ND
大腸壁	1.951	3.380	0.087	0.018	ND	0.009	0.012

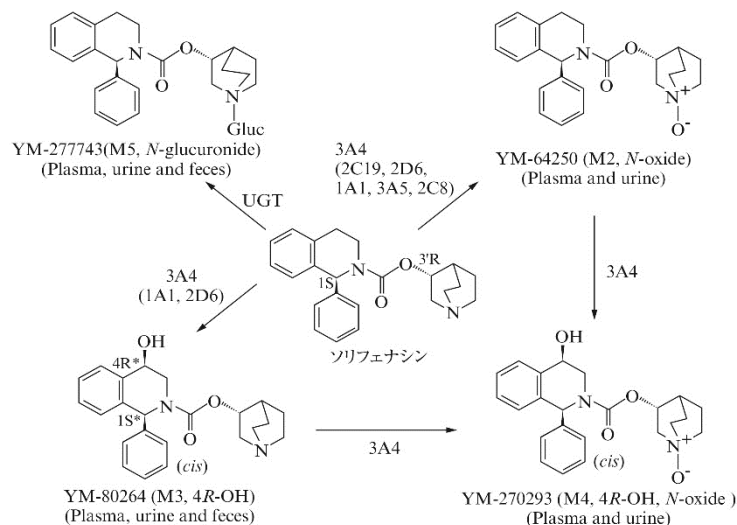
ND：検出限界未満

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ソリフェナシンの 5mg を静脈内投与したときの投与後 192 時間までのソリフェナシンの尿排泄率は 7.38%であった。この結果より、ソリフェナシンは主に肝代謝等の腎外クリアランスにより体内から消失するものと考えられた。ソリフェナシンを経口投与後、未変化体の他に薬理学的に活性のある代謝物 4R-水酸化体(M3)と、活性がない 3 種の代謝物 N-グルクロン酸抱合体(M5)、N-酸化体(M2)及び 4R-水酸化-N-酸化体(M4)が血漿中及び尿中に認められた。血漿中では大部分が未変化体として存在し、4R-水酸化体の薬効への寄与は未変化体よりも低いと考えられた。

ヒトにおいて予想されるソリフェナシンの推定代謝経路は次のとおりである^{31,40)}。



注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ソリフェナシンは肝臓において、主として CYP3A4 によって代謝され、一部 CYP1A1、2C8、2C19、2D6 及び 3A5 並びにグルクロン酸抱合酵素も代謝に関与していた。未変化体及び 4 種のヒト主要代謝物は、本剤 10mg 投与時に予想される曝露レベルにおいて、CYP1A1/2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の代謝活性に影響を及ぼさなかった⁴¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ベシケア錠 10mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 88.0%であり、消化管や肝における初回通過効果は小さかった(外国人データ)³¹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ソリフェナシンのヒト主要代謝物として、M2、M3、M4 及び M5 が同定されている。代謝物 M3 はムスカリン M₃受容体に対する親和性を有するが、その程度はソリフェナシンの 1/2.5 であった。代謝物 M2、M4 及び M5 はムスカリン M₃受容体に対して親和性を示さなかった⁴¹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男性 20 例(22～72 歳)、健康閉経前女性 20 例(23～46 歳)及び健康閉経女性 20 例(52～68 歳)合計 60 例にベシケア錠 10、20、30、40mg を順番に休薬期間をおかず、それぞれ 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの 10mg 及び 40mg 投与時における代謝物 M3 の薬物動態は次のとおりであった⁴²⁾。

定常状態におけるソリフェナシン代謝物(M3)の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ベシケア錠 10mg(n=60)	ベシケア錠 40mg(n=42)
C _{max} [ng/mL]	4.70(1.70)	19.04(8.12)
T _{max} [h]	9.51(8.65)	7.98(8.73)
AUC _{24h} [ng・h/mL]	95.42(33.88)	382.05(169.51)

平均値(SD)

注)承認されている用法・用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、糞便中

(2) 排泄率

健康成人男性 4 例(31～41 歳)に、¹⁴C-コハク酸ソリフェナシン 10mg を単回経口投与した。
総放射能の排泄率は、尿中において投与量の約 70%、糞便中において約 23%であり、呼気にはほとんど排泄されなかった。投与後 624 時間までのソリフェナシンの尿中排泄率は 14.7%であった。また、ソリフェナシン、M2、M3、M4 及び M5(未同定も含む)の投与後 336 時間までの尿中排泄率は、それぞれ 10.8%、17.8%、8.3%、8.9%及び 2.5%であった。糞便中においては、ソリフェナシンが最も多く存在したが、M3、M5 等の存在も確認された(外国人データ)³³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-コハク酸ソリフェナシン投与時の放射能排泄率及び尿中ソリフェナシン排泄率

試料	放射能排泄率 [%] (n=4)	ソリフェナシン排泄率 [%] (n=4)
尿 ¹⁾	69.2(7.78)	14.7(4.81)
糞便	22.5(3.33)	—
呼気 CO ₂	0.380(0.747)	—
合計	92.1(7.66)	—

平均値(SD)

—：算出せず 1)：投与後 624 時間までの排泄率

¹⁴C-コハク酸ソリフェナシン投与時の累積尿中排泄率(fe)

フラクション番号		fe [%]					
		0～24h	0～48h	0～96h	0～168h	0～240h	0～336h
1	M3	1.2(0.1)	2.3(0.4)	4.2(0.6)	6.2(0.9)	7.4(1.0)	8.3(1.0)
2	M4	1.4(0.3)	3.1(0.9)	5.6(1.4)	7.6(1.6)	8.3(1.9)	8.9(2.0)
3	未同定	0.4(0.5)	0.7(0.7)	1.2(0.8)	1.5(0.9)	1.7(0.9)	1.8(0.8)
4	M5+未同定	0.7(0.3)	1.1(0.3)	1.7(0.4)	2.2(0.6)	2.4(0.7)	2.5(0.8)
5	未同定	0.2(0.1)	0.5(0.2)	0.7(0.2)	1.0(0.2)	1.3(0.4)	1.4(0.4)
6	未同定	0.1(0.0)	0.5(0.3)	1.8(0.8)	3.4(1.5)	4.2(1.8)	4.9(2.0)
7	ソリフェナシン	3.3(0.7)	5.0(0.7)	7.4(0.4)	9.3(1.3)	10.3(1.8)	10.8(2.2)
8	M2	3.0(1.5)	6.4(2.8)	11.4(2.8)	15.2(3.1)	16.9(3.2)	17.8(3.2)
その他	未同定	3.1(1.1)	4.2(1.5)	6.2(2.0)	8.3(1.8)	10.0(1.6)	10.6(1.5)
合計		13.4(2.4)	23.8(5.5)	40.3(7.7)	54.8(8.3)	62.4(8.1)	67.0(8.2)

平均値(SD)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

ソリフェナシンは、P-糖蛋白質の基質ではない。健康成人男女 24 例に P-糖蛋白質の基質であるジゴキシシン(第 1 日に 0.250mg、第 2 日以降 0.125mg/日反復投与)とコハク酸ソリフェナシン(10mg/日反復投与)を併用したとき、ジゴキシシンの薬物動態に本剤併用の影響は認められなかった⁴³⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 尿閉を有する患者〔排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者〔胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者〔抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 重症筋無力症の患者〔抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 重篤な心疾患の患者〔期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）
- (8) 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）

(解説)

- (1) 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。本剤によると考えられる過敏症が発現した場合には他剤に変更のこと。
- (2) 尿閉の患者に抗コリン作用を有する薬剤を投与した場合、膀胱平滑筋の収縮が抑制され、症状が更に悪化する可能性があることが知られている。
- (3) 閉塞隅角緑内障の患者に抗コリン作用を有する薬剤を投与した場合、毛様筋が弛緩し水晶体の彎曲が不十分となり、房水流出の抵抗が増大することにより眼圧が上昇し、症状が悪化する可能性があることが知られている。
- (4) 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者や麻痺性イレウスのある患者に抗コリン作用を有する薬剤を投与した場合には、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、腸管蠕動運動の更なる低下を引き起こし、腸内容物の通過障害をさらに悪化させる可能性があることが知られている。
- (5) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者に抗コリン作用を有する薬剤を投与した場合には、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化する可能性があることが知られている。
- (6) 重症筋無力症の患者に抗コリン作用を有する薬剤を投与した場合には、筋緊張の低下により症状が悪化する可能性があることが知られている。
- (7) ベシケア錠承認時までに国内で実施した臨床試験において期外収縮等が認められていること、本剤は臨床用量としての安全マージンはあるもののコハク酸ソリフェナシンそのものには QT 延長作用があること、及び本剤の抗コリン作用により心拍数が増加するおそれがあり、重篤な心疾患患者に本剤を投与することにより症状が悪化するおそれがある。
- (8) ベシケア錠を中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害を有する患者に投与した場合、健康成人に比べて AUC が約 1.6 倍高く、 $t_{1/2}$ が約 2 倍延長した⁵⁾。（「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意>」の項参照）。本剤を重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh 分類 C)に投与したデータはないが、投与した場合にはこれを上回る血漿中濃度の上昇が予想され、安全性のリスクがより高まることを考慮し、本剤をこのような患者に対し投与するべきではないと考え、禁忌として設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕
- (2) 潰瘍性大腸炎のある患者〔中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。〕
- (3) 甲状腺機能亢進症の患者〔抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 肝機能障害患者(重度を除く)及び腎機能障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (5) 認知症又は認知機能障害のある患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者〔症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。〕
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(解説)

- (1) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者に抗コリン作用を有する薬剤を投与した場合には、膀胱平滑筋の収縮が抑制され、残尿が増加する可能性があることが知られている。
本剤を投与する際には残尿量等に注意し、慎重に投与のこと。(「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)。
- (2) ベシケア錠承認時までに国内で実施された臨床試験において、潰瘍性大腸炎を合併している患者にベシケア錠を投与した経験はない。しかし、本剤が抗コリン作用を有する薬剤であることを考慮すると、中毒性巨大結腸が発現する可能性が否定できないため注意を喚起する必要があると考え、類薬の使用上の注意を参考に慎重投与として設定した。
本剤を潰瘍性大腸炎のある患者に投与する際には、腹痛、腹部膨満、腹部膨隆等の中毒性巨大結腸の症状発現に注意し、慎重に投与すること。
- (3) 甲状腺機能亢進症の患者に抗コリン作用を有する薬剤を投与すると、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化する可能性があることが知られている。従って、甲状腺機能亢進症の患者については本剤においても注意を喚起する必要があると考え、類薬の使用上の注意を参考に慎重投与として設定した。
本剤を甲状腺機能亢進症の患者に投与する際には、頻脈等の交感神経興奮症状に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害を有する患者及び重度の腎機能障害が(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)を有する患者では薬物動態パラメータに変化が認められ、これらの患者ではベシケア錠の血中濃度が上昇するデータが得られている^{5,6)}
(「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意>」の項参照)。また本データから類推して、本剤を軽度の肝機能障害患者及び軽度・中等度の腎機能障害患者に投与した場合にも、中等度肝機能障害患者及び重度腎機能障害患者に投与した時ほどではないものの、血中濃度が上昇するおそれがあると考えている。
なお、重度の肝機能障害患者については禁忌としている(「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)。
- (5) 国内及び外国で実施したベシケア錠の臨床試験において、臨床用量(10mg まで)の範囲では、認知機能障害を疑わせる有害事象発現の可能性は低いと考えられる結果が得られた。
しかし、海外において、類薬(tolterodine、oxybutynin)で認知機能障害を疑う有害事象を発現した症例、あるいは認知機能に影響を及ぼすという結果が報告されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。
認知機能障害がすべてのムスカリン受容体拮抗薬に共通して発現する事象であるか否かは不明だが、本剤を認知症又は認知機能障害のある患者に投与した場合に、本剤のもつ抗コリン作用により認知症状の悪化が起こるおそれはあることから、類薬の使用上の注意を参考に慎重投与として設定した。
- (6) 国内臨床試験において、ベシケア錠投与群に関連の否定できない有害事象として「パーキンソン病」あるいは「パーキンソン病の増悪」は報告されていない。
一方類薬では、症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある、あるいは、抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあるとの理由から、パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者に対しては慎重投与として設定されている。
以上の状況から、本剤をパーキンソン症状又は脳血管障害のある患者に投与した場合に症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれはあることから、安全性を考慮し本剤においても慎重投与として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (7) 高齢者では一般に肝機能、腎機能などの各種生理機能が低下していることが多く、また本剤を中等度の肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者に投与した場合に各種薬物動態パラメータに影響が認められたことから、慎重投与として設定した。
詳細は、「9. 高齢者への投与」の項を参照のこと。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- | |
|--|
| <p>(1) 《ベシケア OD 錠のみ》
本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>(2) 《ベシケア錠は(1)》
排尿困難のある患者(下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)又は排尿筋収縮障害等)では、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。また、投与中も十分に観察を行い、排尿困難の増悪を来していないかを定期的に確認すること。</p> <p>(3) 《ベシケア錠は(2)》
過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。</p> <p>(4) 《ベシケア錠は(3)》
QT 延長症候群患者、QT 延長を来することが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(5) 《ベシケア錠は(4)》
眼調節障害(霧視等)、傾眠が起こることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。</p> <p>(6) 《ベシケア錠は(5)》
本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。</p> |
|--|

(解説)

- (1) ベシケア OD 錠は、水なしでも水ありでも服用可能である。また、口腔粘膜から吸収されないため確実に飲み込める方法で服用させること。
- (2) 本剤を排尿困難のある患者(下部尿路閉塞疾患[前立腺肥大症等]又は排尿筋収縮障害等)に投与した場合、本剤の抗コリン作用により膀胱平滑筋の収縮が抑制され、その症状が更に悪化したり、尿閉を誘発する可能性がある。本剤をこのような患者に投与する際には、投与前に残尿量測定を実施し、残尿がないこと、もしくは残尿があったとしても臨床的に問題のないことを確認することが必要である³⁾。臨床的に問題となる残尿量が認められた場合には、本剤を慎重に投与する、あるいは投与をしない等考慮が必要となる。また、過活動膀胱以外の疾患である可能性もあるため、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。更に、本剤投与中も排尿困難が悪化していないかを定期的に確認すること。
- (3) 過活動膀胱とは「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿及び夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されており、症状に基づいて診断が行われる(「V. 1. <効能・効果に関連する使用上の注意>」の項参照)¹⁾。そのため、過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者では、過活動膀胱の診断ができないこととなる。
本剤の適正使用のためにも、過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない旨を本項に明記した。
- (4) 本剤の QT 間隔に対する影響を綿密に検討するために、ICH ガイドラインにて推奨されている QT 試験(Thorough QT study)を実施した。本試験は潜在的なバイアスを除外するために、プラセボを使用した無作為二重盲検下にて実施するとともに、QT 延長作用の検出感度が十分なものであることを確認するために、陽性対照としてモキシフロキサシン*の投与も実施している。
その結果、国内で承認された 1 日最高投与量である 10mg 投与時の QT 間隔の変化はプラセボと同程度だった。
また、本剤の血漿中濃度を変動させる最も大きな要因は CYP3A4 阻害剤との併用であることが臨床試験から示されており、本剤 10mg が強力な CYP3A4 阻害剤と併用した場合に到達すると考えられる血漿中濃度と同程度の値を示す本剤 30mg 投与時の QTc 延長の程度を検討した。その結果、30mg 投与時は、わずかな QT 延長作用が認められるものの、临床上問題とならないと考えられた(下記「<参考>薬物動態」参照)。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

この結果からは、本剤のもつ QT 延長作用は臨床上大きな問題ではないと考えられるものの、遺伝的あるいは薬剤等他の要因で QT が延長している患者に本剤が過量投与された場合には、既に患者が有する QT 延長に本剤の QT 延長作用が相加的に作用する可能性は否定できないと考えられたので本項に記載した。QT 延長症候群患者、QT 延長を来すことが知られている薬剤を投与中の患者に本剤を投与される際には過量投与に十分注意すること。

＊：モキシフロキサシン 400mg は、Thorough QT study において、通常用いられる陽性対照。

＜参考＞添付文書【薬物動態】の項

7. QT 間隔に対する影響(外国人データ)⁴²⁾

本剤反復投与時の QT 間隔に及ぼす影響を検討することを目的として、健康成人女性 86 例を対象に二重盲検比較対照試験を実施した。本剤 10mg 投与時の定常状態において、QT 間隔の変化はプラセボと同程度であった。一方、本剤 30mg 投与時の定常状態、及びモキシフロキサシン 400mg の単回投与時において QT 間隔の増加が認められた。(試験には、ベシケア錠を使用)

定常状態における QT 間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)

薬 剤	QTc ^{注 1)} (msec)	90%信頼区間	
		下限	上限
コハク酸ソリフェナシン 10mg/日	0	-5	5
コハク酸ソリフェナシン 30mg/日 ^{注 2)}	6	1	11
モキシフロキサシン 400mg/日	10	6	13

注 1)：被験者毎に補正した QTc の推定値。被験者毎に QT 及び RR 間隔の実測値を直線回帰式に当てはめ、QTc を求めた。

注 2)：国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 10mg である。ベシケア錠 10mg を CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400mg と併用したとき、コハク酸ソリフェナシンの AUC₀₋₂₄ は 2.8 倍に上昇したが、これはベシケア錠 30mg 投与時の血漿中濃度に相当する。

- (5) ベシケア錠の国内における臨床試験において、ベシケア錠との関連が否定できない有害事象のうち、眼調節障害である霧視が 3.3%(42/1,267 例)発現した。重度・重篤な症例は見られなかったが、本剤の投与により霧視等の眼調節障害に関連した副作用が発現するおそれがあることから、類薬の使用上の注意を参考に設定した。

市販後において、国内外で自動車運転中の「傾眠」の報告があったことから「傾眠」を追記した。

- (6) 本剤を投与する際には、過活動膀胱と類似した症状を有する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)を除外することが重要となるので、まず、過活動膀胱と類似した症状を有する疾患の可能性を考慮しながら問診や尿検査等を行い、除外すべき疾患が疑われた場合には必要に応じて専門的検査の実施も考慮いただくようお願いしている(「Ⅴ. 1. ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞」の項参照)。しかし、上記除外診断を行っても過活動膀胱と類似した症状を有する疾患を完全に除外できない可能性が考えられるので、本剤を投与しても効果が認められない場合には、他の適切な治療を考慮すること。

7. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

(解説)

【抗コリン剤・三環系抗うつ剤・フェノチアジン系薬剤・モノアミン酸化酵素阻害剤】

本剤は抗コリン作用を有する薬剤ですので、これらの薬剤と併用した場合に抗コリン作用が増強され口内乾燥・便秘・排尿困難等の症状があらわれるおそれがある。

本剤とこれらの薬剤を併用する際は、上記症状の発現に注意しながら投与すること。

【アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール)】

海外で実施した相互作用試験において、ベシケア錠とアゾール系抗真菌剤であるケトコナゾール 200mg 及び 400mg を併用すると、AUC_{inf}はそれぞれ 2 倍及び 2.8 倍に上昇したとのデータが得られた^{47,48)}。

本剤をイトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾールと併用したデータはないが、上記試験結果及び本剤が主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝されることを考慮した場合、CYP3A4 を阻害するこれらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇し、口内乾燥、便秘、排尿困難等の抗コリン作用増強に基づく症状があらわれるおそれがあると考え、併用注意として設定した。

本剤とこれらの薬剤を併用する際は、必要に応じて減量・休薬等の処置を行うなど注意して投与すること。

【リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン】

本剤は主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。従って、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性があることから、CYP3A4 を誘導する代表的な薬剤であるリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンを併用注意として設定した。

本剤とこれらの薬剤を併用する際は、本剤の効果の減弱に注意しながら投与すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,267 例中、副作用発現症例は 577 例(45.5%)で、主なものは口内乾燥 358 例(28.3%)、便秘 182 例(14.4%)、霧視 42 例(3.3%)であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 1,265 例中 157 例(12.4%)で、主なものは BUN 上昇 27 例(2.1%)、尿沈渣陽性 24 例(1.9%)、ALT(GPT)上昇 23 例(1.8%)、CK(CPK)上昇 21 例(1.7%)であった。製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)では、7,254 例中 1,078 例(14.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは口内乾燥 345 例(4.8%)、便秘 255 例(3.5%)、排尿困難 204 例(2.8%)等であった。

(再審査結果通知：2016 年 3 月)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇(各0.1～5%未満)、総ビリルビンの上昇(0.1%未満)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 尿閉：尿閉(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) QT延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈：QT延長、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)(いずれも頻度不明)、房室ブロック(0.1%未満)、洞不全症候群、高度徐脈(いずれも頻度不明)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 麻痺性イレウス：麻痺性イレウス(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 幻覚・せん妄：幻覚・せん妄(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作を惹起し、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

(解説)

(1) 重大な副作用

- 1) 国内外において発現症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記して注意喚起することとした。
- 2) ベシケア錠の国内の臨床試験及び製造販売後調査等で、本剤の投与により関連が否定できない重篤な肝機能障害が認められた。
本剤を投与する際には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 海外で、ベシケア錠の投与により関連が否定できない重篤な尿閉が認められている。また、国内製造販売後調査等でも尿閉の報告がされている。
本剤を投与する際には観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) ベシケア錠の市販後において「QT延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈」の報告がみられている。
本剤を投与する際には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 従来より「重大な副作用(類薬)」の項に記載していたが、本剤においても「麻痺性イレウス」の発現症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に記載をして注意喚起することとした。
- 6) 従来より「重大な副作用(類薬)」の項に「幻覚・せん妄」及び「その他の副作用」の項に「幻覚」を記載していたが、本剤においても「せん妄」の発現症例が集積され、また「幻覚」の重篤な発現症例が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載をして注意喚起することとした。

(2) 重大な副作用(類薬)

承認までの過活動膀胱を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、抗コリン作用に基づくと考えられる重大な副作用については、本剤においても同様に発現するおそれがあるため、注意喚起をする必要があると考え、類薬の使用上の注意を参考に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球数減少、血小板数減少	白血球数増多、血小板数増多	
心臓障害			徐脈、心房細動、動悸、狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮	頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい	
眼障害		霧視、乾性角結膜炎	調節障害、視力低下	
胃腸障害	口内乾燥、便秘	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、下痢、消化不良、硬便、胃炎、悪心	嘔吐、胃食道逆流性疾患、口の感覚鈍磨、腹痛、下腹部痛、萎縮性胃炎、舌炎、胃不快感、口内炎、舌変色	
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫	胸部不快感、胸痛、発熱	
感染症		膀胱炎、鼻咽頭炎、尿沈渣陽性	尿路感染、気管支炎、上気道感染	
代謝及び栄養障害		CK(CPK)上昇、尿酸上昇、尿糖陽性	食欲減退、総コレステロール上昇、K 上昇	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、背部痛、側腹部痛、筋力低下	
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、傾眠、認知機能障害	味覚異常	
精神障害			不眠症	
腎及び尿路障害		排尿困難、クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿蛋白陽性	膿尿、排尿躊躇	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、鼻乾燥、咽頭不快感、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹	皮膚乾燥、湿疹、血管浮腫、蕁麻疹	多形紅斑、剥脱性皮膚炎
血管障害			潮紅、高血圧	

発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)の結果に基づいている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ベシケア錠の承認時までの国内臨床試験及びベシケア錠・OD錠の製造販売後調査等における副作用発現状況を次に示した。

副作用発現状況

	承認時までの状況	製造販売後の合計	合 計
調査症例数	1267	7254	8521
副作用の発現症例数	577	1078	1655
副作用の発現症例率(%)	45.54	14.86	19.42

副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	製造販売後の合計	合 計
感染症および寄生虫症			
眼部単純ヘルペス	1(0.08)	—	1(0.01)
気管支炎	2(0.16)	—	2(0.02)
上気道感染	2(0.16)	—	2(0.02)
腎盂腎炎	—	1(0.01)	1(0.01)
足部白癬	—	1(0.01)	1(0.01)
帯状疱疹	—	1(0.01)	1(0.01)
尿路感染	2(0.16)	3(0.04)	5(0.06)
肺炎	—	1(0.01)	1(0.01)
鼻咽頭炎	4(0.32)	3(0.04)	7(0.08)
咽頭炎	2(0.16)	—	2(0.02)
鼻炎	1(0.08)	—	1(0.01)
蜂巣炎	—	1(0.01)	1(0.01)
膀胱炎	13(1.03)	28(0.39)	41(0.48)
細菌性膀胱炎	—	2(0.03)	2(0.02)
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)			
胃癌	—	1(0.01)	1(0.01)
膀胱癌	—	1(0.01)	1(0.01)
膀胱新生物	—	1(0.01)	1(0.01)
血液およびリンパ系障害			
貧血	—	3(0.04)	3(0.04)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	1(0.08)	—	1(0.01)
代謝および栄養障害			
高カリウム血症	—	3(0.04)	3(0.04)
高脂血症	—	3(0.04)	3(0.04)
食欲減退	—	3(0.04)	3(0.04)
高コレステロール血症	—	2(0.03)	2(0.02)
低カリウム血症	—	1(0.01)	1(0.01)
低クロール血症	—	1(0.01)	1(0.01)
低ナトリウム血症	—	1(0.01)	1(0.01)
糖尿病	—	2(0.03)	2(0.02)
高尿酸血症	—	2(0.03)	2(0.02)
精神障害			
譫妄	—	1(0.01)	1(0.01)
攻撃性	—	1(0.01)	1(0.01)
不眠症	2(0.16)	1(0.01)	3(0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	製造販売後の合計	合 計
神経系障害			
パーキンソン病	—	1(0.01)	1(0.01)
意識消失	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
感覚鈍麻	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
傾眠	5(0.39)	8(0.11)	13(0.15)
振戦	—	1(0.01)	1(0.01)
体位性めまい	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
頭痛	11(0.87)	7(0.10)	18(0.21)
片頭痛	1(0.08)	—	1(0.01)
健忘	—	1(0.01)	1(0.01)
認知症	—	4(0.06)	4(0.05)
記憶障害	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
認知障害	—	1(0.01)	1(0.01)
脳梗塞	—	3(0.04)	3(0.04)
浮動性めまい	12(0.95)	19(0.26)	31(0.36)
末梢性ニューロパチー	—	1(0.01)	1(0.01)
味覚異常	2(0.16)	6(0.08)	8(0.09)
嗅覚錯誤	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
眼障害			
アレルギー性結膜炎	1(0.08)	—	1(0.01)
黄斑線維症	—	1(0.01)	1(0.01)
眼乾燥	7(0.55)	3(0.04)	10(0.12)
眼球乾燥症	—	1(0.01)	1(0.01)
眼の異物感	—	1(0.01)	1(0.01)
眼充血	1(0.08)	—	1(0.01)
眼精疲労	—	1(0.01)	1(0.01)
眼痛	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
眼瞼下垂	—	1(0.01)	1(0.01)
眼瞼浮腫	—	1(0.01)	1(0.01)
光視症	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
視力障害	—	1(0.01)	1(0.01)
視力低下	2(0.16)	—	2(0.02)
硝子体混濁	—	1(0.01)	1(0.01)
上強膜炎	1(0.08)	—	1(0.01)
調節障害	5(0.39)	1(0.01)	6(0.07)
虹彩毛様体炎	1(0.08)	—	1(0.01)
白内障	1(0.08)	—	1(0.01)
複視	—	1(0.01)	1(0.01)
霧視	42(3.31)	30(0.41)	72(0.84)
流涙増加	—	1(0.01)	1(0.01)
耳および迷路障害			
回転性めまい	2(0.16)	—	2(0.02)
耳鳴	—	1(0.01)	1(0.01)
心臓障害			
うっ血性心不全	—	1(0.01)	1(0.01)
狭心症	2(0.16)	1(0.01)	3(0.04)
徐脈	—	1(0.01)	1(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	製造販売後の合計	合 計
上室性期外収縮	8(0.63)	—	8(0.09)
心筋梗塞	—	1(0.01)	1(0.01)
心室性期外収縮	5(0.39)	—	5(0.06)
心房細動	1(0.08)	—	1(0.01)
動悸	1(0.08)	3(0.04)	4(0.05)
完全房室ブロック	—	1(0.01)	1(0.01)
第一度房室ブロック	1(0.08)	—	1(0.01)
血管障害			
高血圧	4(0.32)	2(0.03)	6(0.07)
潮紅	3(0.24)	—	3(0.04)
ほてり	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
動脈閉塞性疾患	—	1(0.01)	1(0.01)
末梢冷感	—	1(0.01)	1(0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
アレルギー性鼻炎	—	1(0.01)	1(0.01)
口腔咽頭不快感	5(0.39)	—	5(0.06)
咳嗽	2(0.16)	—	2(0.02)
間質性肺疾患	—	2(0.03)	2(0.02)
呼吸困難	—	1(0.01)	1(0.01)
上気道の炎症	—	1(0.01)	1(0.01)
発声障害	1(0.08)	—	1(0.01)
鼻乾燥	3(0.24)	—	3(0.04)
鼻閉	1(0.08)	—	1(0.01)
喘息	1(0.08)	—	1(0.01)
痰貯留	1(0.08)	—	1(0.01)
胃腸障害			
悪心	7(0.55)	7(0.10)	14(0.16)
胃炎	6(0.47)	5(0.07)	11(0.13)
びらん性胃炎	—	1(0.01)	1(0.01)
胃障害	—	1(0.01)	1(0.01)
胃食道逆流性疾患	1(0.08)	3(0.04)	4(0.05)
胃腸障害	—	1(0.01)	1(0.01)
胃潰瘍	1(0.08)	—	1(0.01)
心窩部不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
萎縮性胃炎	2(0.16)	—	2(0.02)
下腹部痛	6(0.47)	1(0.01)	7(0.08)
下痢	7(0.55)	3(0.04)	10(0.12)
急性膵炎	—	1(0.01)	1(0.01)
鼓腸	1(0.08)	—	1(0.01)
口の感覚鈍麻	—	1(0.01)	1(0.01)
口の錯覚感	—	1(0.01)	1(0.01)
口腔内不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
口唇炎	1(0.08)	—	1(0.01)
口内炎	6(0.47)	1(0.01)	7(0.08)
口腔粘膜びらん	—	1(0.01)	1(0.01)
口内乾燥	358(28.3)	324(4.47)	682(8.00)
口唇乾燥	1(0.08)	—	1(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	製造販売後の合計	合 計
硬便	7(0.55)	2(0.03)	9(0.11)
歯肉腫脹	—	1(0.01)	1(0.01)
消化管運動障害	1(0.08)	—	1(0.01)
消化不良	5(0.39)	8(0.11)	13(0.15)
上腹部痛	9(0.71)	6(0.08)	15(0.18)
舌炎	2(0.16)	—	2(0.02)
舌障害	1(0.08)	—	1(0.01)
舌痛	1(0.08)	—	1(0.01)
舌変色	2(0.16)	—	2(0.02)
大腸ポリープ	1(0.08)	—	1(0.01)
腸炎	—	1(0.01)	1(0.01)
腹痛	5(0.39)	2(0.03)	7(0.08)
腹部不快感	13(1.03)	20(0.28)	33(0.39)
腹部膨満	6(0.47)	4(0.06)	10(0.12)
変色便	1(0.08)	—	1(0.01)
便秘	182(14.4)	255(3.52)	437(5.13)
糞塊	1(0.08)	—	1(0.01)
排便回数減少	3(0.24)	—	3(0.04)
嘔吐	1(0.08)	5(0.07)	6(0.07)
嚥下障害	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
肛門出血	1(0.08)	—	1(0.01)
肝胆道系障害			
肝機能異常	2(0.16)	5(0.07)	7(0.08)
急性肝炎	1(0.08)	—	1(0.01)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	1(0.08)	—	1(0.01)
そう痒症	3(0.24)	4(0.06)	7(0.08)
全身性そう痒症	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
円形脱毛症	1(0.08)	—	1(0.01)
湿疹	2(0.16)	3(0.04)	5(0.06)
薬疹	1(0.08)	4(0.06)	5(0.06)
紅斑	—	2(0.03)	2(0.02)
発疹	2(0.16)	5(0.07)	7(0.08)
そう痒性皮疹	1(0.08)	—	1(0.01)
皮下出血	—	1(0.01)	1(0.01)
皮膚乾燥	2(0.16)	—	2(0.02)
皮膚臭異常	—	1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹	1(0.08)	5(0.07)	6(0.07)
慢性蕁麻疹	1(0.08)	—	1(0.01)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2(0.16)	1(0.01)	3(0.04)
筋骨格硬直	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
筋肉痛	1(0.08)	—	1(0.01)
結節性変形性関節症	—	1(0.01)	1(0.01)
四肢痛	1(0.08)	—	1(0.01)
側腹部痛	2(0.16)	—	2(0.02)
背部痛	3(0.24)	1(0.01)	4(0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	製造販売後の合計	合 計
腎および尿路障害			
腎機能障害	—	2(0.03)	2(0.02)
間質性膀胱炎	—	2(0.03)	2(0.02)
急性腎不全	—	1(0.01)	1(0.01)
出血性膀胱炎	—	1(0.01)	1(0.01)
腎不全	—	1(0.01)	1(0.01)
尿管結石	—	1(0.01)	1(0.01)
尿道痛	1(0.08)	—	1(0.01)
尿閉	—	39(0.54)	39(0.46)
膿尿	2(0.16)	—	2(0.02)
排尿困難	36(2.84)	81(1.12)	117(1.37)
排尿異常	1(0.08)	5(0.07)	6(0.07)
尿閉(LLT：残尿感)	—	4(0.06)	4(0.05)
尿流量減少	—	1(0.01)	1(0.01)
排尿躊躇	2(0.16)	—	2(0.02)
頻尿	1(0.08)	6(0.08)	7(0.08)
慢性腎不全	—	1(0.01)	1(0.01)
夜間頻尿	—	2(0.03)	2(0.02)
非感染性膀胱炎	—	2(0.03)	2(0.02)
膀胱障害	—	2(0.03)	2(0.02)
膀胱不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
妊娠、産褥および周産期の状態			
流産	1(0.08)	—	1(0.01)
生殖系および乳房障害			
外陰腫不快感	1(0.08)	—	1(0.01)
前立腺炎	—	1(0.01)	1(0.01)
男性性機能不全	1(0.08)	—	1(0.01)
不正子宮出血	—	1(0.01)	1(0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態			
異常感	—	4(0.06)	4(0.05)
異物感	—	1(0.01)	1(0.01)
胸痛	2(0.16)	—	2(0.02)
胸部不快感	2(0.16)	2(0.03)	4(0.05)
無力症	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
疲労	1(0.08)	—	1(0.01)
倦怠感	2(0.16)	7(0.10)	9(0.11)
口渇	1(0.08)	21(0.29)	22(0.26)
死亡	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
突然死	—	2(0.03)	2(0.02)
発熱	2(0.16)	2(0.03)	4(0.05)
不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
浮腫	—	3(0.04)	3(0.04)
末梢性浮腫	1(0.08)	8(0.11)	9(0.11)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23(1.82)	3(0.04)	26(0.31)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18(1.42)	5(0.07)	23(0.27)
血中アルカリホスファターゼ増加	13(1.03)	2(0.03)	15(0.18)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	製造販売後の合計	合 計
血中尿素増加	27(2.13)	9(0.12)	36(0.42)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21(1.66)	13(0.18)	34(0.40)
血中カリウム増加	3(0.24)	2(0.03)	5(0.06)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	—	1(0.01)	1(0.01)
血中クレアチニン増加	10(0.79)	7(0.10)	17(0.20)
プロトロンビン時間延長	—	1(0.01)	1(0.01)
ヘマトクリット減少	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
ヘモグロビン減少	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13(1.03)	7(0.10)	20(0.24)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	—	1(0.01)	1(0.01)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	2(0.16)	—	2(0.02)
血圧低下	1(0.08)	—	1(0.01)
血小板数異常	—	1(0.01)	1(0.01)
血小板数減少	9(0.71)	2(0.03)	11(0.13)
血小板数増加	2(0.16)	—	2(0.02)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.08)	—	1(0.01)
血中アルブミン減少	1(0.08)	—	1(0.01)
血中カリウム減少	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	—	1(0.01)	1(0.01)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2(0.16)	—	2(0.02)
血中クロール増加	—	1(0.01)	1(0.01)
血中コリンエステラーゼ減少	—	1(0.01)	1(0.01)
血中トリグリセリド異常	—	1(0.01)	1(0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	4(0.06)	4(0.05)
血中尿酸異常	—	1(0.01)	1(0.01)
血中尿素減少	—	1(0.01)	1(0.01)
血圧上昇	1(0.08)	1(0.01)	2(0.02)
国際標準比増加	—	1(0.01)	1(0.01)
精液量減少	—	1(0.01)	1(0.01)
赤血球数減少	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
血中コレステロール増加	4(0.32)	2(0.03)	6(0.07)
血中ビリルビン増加	6(0.47)	2(0.03)	8(0.09)
血中尿酸増加	7(0.55)	8(0.11)	15(0.18)
尿中蛋白陽性	10(0.79)	3(0.04)	13(0.15)
尿中ウロビリノーゲン増加	—	1(0.01)	1(0.01)
尿中血陽性	1(0.08)	2(0.03)	3(0.04)
尿沈渣陽性	24(1.89)	—	24(0.28)
尿中ブドウ糖陽性	10(0.79)	3(0.04)	13(0.15)
尿量減少	—	2(0.03)	2(0.02)
ミニメンタルステート検査異常	—	1(0.01)	1(0.01)
残尿量増加	—	115(1.59)	115(1.35)
白血球数異常	—	1(0.01)	1(0.01)
白血球数減少	13(1.03)	6(0.08)	19(0.22)
白血球数増加	3(0.24)	2(0.03)	5(0.06)

MedDRA PT/LLT : ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver16.1 基本語/下層語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

添付文書に記載している副作用で、複数の MedDRA PT を合算している副作用は以下のとおり。

(添付文書/MedDRA PT) :

房室ブロック/完全房室ブロック、第一度房室ブロック
乾性角膜炎/眼乾燥、眼球乾燥症
口内乾燥/口内乾燥、口唇乾燥、口渇
便秘/便秘、糞塊、排便回数減少
胃炎/胃炎、びらん性胃炎
口内炎/口内炎、口腔粘膜びらん
倦怠感/倦怠感、疲労
浮腫/浮腫、末梢性浮腫
膀胱炎/膀胱炎、細菌性膀胱炎、非感染性膀胱炎
鼻咽頭炎/鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎
上気道感染/上気道感染、上気道の炎症
尿酸上昇/高尿酸血症、血中尿酸増加
総コレステロール上昇/高コレステロール血症、血中コレステロール増加
K 上昇/高カリウム血症、血中カリウム増加
頭痛/頭痛、片頭痛
認知機能障害/健忘、認知症、記憶障害、認知障害、ミニメンタルステート検査異常
排尿困難/排尿困難、排尿異常、尿閉(LLT：残尿感)、尿流量減少、残尿量増加
クレアチニン上昇/腎機能障害、血中クレアチニン増加
そう痒症/そう痒症、全身性そう痒症
発疹/薬疹、紅斑、発疹、そう痒性皮膚疹
蕁麻疹/蕁麻疹、慢性蕁麻疹
高血圧/高血圧、血圧上昇
潮紅/潮紅、ほてり

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(1)」、「(2) 重大な副作用と初期症状 1)」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では1日1回5mg から投与を開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。(「慎重投与」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]

(解説)

高齢者では一般に肝機能、腎機能などの各種生理機能が低下していることが多いといわれている。また、ベシケア錠を中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)及び重度の腎機能障害患者に投与した場合に各種薬物動態パラメータに影響が認められている(中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)への投与及び重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)への投与については「5. 慎重投与内容とその理由」及び「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意>」の項参照)。

以上の結果より、高齢者へ本剤を投与する場合には注意が必要と考え設定した。

本剤の投与にあたっては1日1回5mg から投与を開始し、増量に際しては副作用発現に注意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- | |
|---|
| (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中移行が報告されている。] |
|---|

(解説)

- (1) 生殖発生毒性試験では、「胚・胎児発生に関する試験」及び「出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験」が実施された。
「胚・胎児発生に関する試験」はマウス、ラット、ウサギを用いて行われ、マウスにおいては胎児体重の低下が認められたが、ラット、ウサギでは影響は認められなかった⁴⁹⁻⁵¹⁾。
「出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験」では、マウス高用量投与において出生率の低下、出生仔の離乳前及び離乳後の生存率の低下、体重増加抑制及び身体発達の遅延が認められた⁵²⁾。
以上の動物試験結果及びベシケア錠承認時までに実施された国内臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施されておらず、これらの患者群に対する本剤の安全性の検討は行っていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与することとの注意を設定した。
- (2) 授乳中のマウスに¹⁴C-コハク酸ソリフェナシンを単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後0.75及び4時間では血漿中放射能濃度と同程度を示し、投与後24時間では検出できなかった。また、投与後4時間及び24時間で一部の哺乳仔組織に放射能が検出された³⁹⁾。
以上の結果より本剤が乳汁中へ移行する可能性があり、また、本剤の乳児への安全性が確立されていない点を考慮し、本剤投与中の婦人は授乳を避ける必要があると考え、注意を設定した。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
--

(解説)

ベシケア錠、ベシケアOD錠承認時までに実施された国内臨床試験では小児を対象とした試験は実施されておらず、小児に対する本剤の有効性及び安全性の検討は行っていないため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

症状：尿閉、散瞳、肝機能障害等

処置：胃洗浄又は活性炭を投与し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。

(解説)

外国における臨床試験で、ベシケア錠30mg投与で重篤な尿閉が1例認められた。また、同試験で、ベシケア錠50mg投与で散瞳の発現率が上昇した。また、「重大な副作用」の項に記載している「肝機能障害」についても、ベシケア錠を過量に投与した際に発現する可能性が否定できないことから、本項にこれら3事象を記載した。

本剤の過量投与時には、胃洗浄、活性炭の投与に続き、コリンエステラーゼ阻害薬のネオスチグミンの筋注などアトロピン過量投与時と同様の処置を行うこと。また、例示のとおり、個々の症状に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 服用時：
- 《ベシケア錠》
- 本剤をかみ砕かないで、そのまま服用するよう患者に指導すること。[有効成分に刺激性があるため。]
- 《ベシケア OD 錠》
- 1) 本剤をかみ砕かないで服用するよう患者に指導すること。[本剤をかみ砕いた際にマスキング粒が壊れ、有効成分由来の刺激性を感じる可能性があるため。]
 - 2) 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。
 - 3) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

- (1) 一般的留意事項として記載している。

本剤には PTP(Press Through Package)包装の仕様があるので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

- (2)1) 本剤の有効成分には収斂味(にがみ)があり、マスキングを施しているため、本剤をかみ砕かないで服用するようにご指導いただく必要があると考え設定した。
- 2) OD 錠は水ありでも服用可能だが、唾液のみでも口腔内で速やかに崩壊するという製剤学的特徴があることを記載した。
- 3) OD 錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられる。

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用⁵³⁾

ソリフェナシンは、単回経口投与で 30mg/kg までマウスの中枢神経系に顕著な影響を及ぼさなかった。

2) 呼吸循環器系に対する作用⁵⁴⁾

① hERG カリウムチャネルに対する作用

hERG カリウムチャネル発現細胞を用いた電気生理学的試験(パッチクランプ法)において、ソリフェナシン(3~1000nM)は hERG カリウム電流を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀値は 270nM であった。

② 心筋活動電位に対する作用⁵⁵⁾

摘出モルモット乳頭筋及び摘出イヌプルキンエ線維において、ソリフェナシン(3~300nM)は活動電位パラメータ(静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間)に影響を及ぼさなかった。

③ 無麻酔イヌの呼吸循環器系に対する作用⁵⁶⁾

無麻酔イヌにおいて、ソリフェナシン(1~30mg/kg po)は、30mg/kg po で 4 例中 1 例に嘔吐を発現したが、呼吸数、平均血圧、心拍数、心電図(第Ⅱ誘導)及び血液ガスパラメータ(酸素分圧、二酸化炭素分圧、酸素飽和度及び pH)には影響を及ぼさなかった。

④ 麻酔イヌの呼吸循環器系に対する作用⁵⁷⁾

ペントバルビタール麻酔イヌにおいて、ソリフェナシン(0.01~10mg/kg iv)は、1mg/kg iv 以上で呼吸数の増加、平均血圧及び左心室内圧の下降並びに PR 間隔の延長作用を示し、3mg/kg iv で総頸動脈血流量の減少作用を示した。10mg/kg iv では、5 例中 4 例で完全房室ブロックが認められ、そのうち 1 例が死亡した。

3) 自律神経系に対する作用⁵⁸⁾

摘出モルモット回腸において、ソリフェナシン(1~100000nM)は 100nM 以上でアセチルコリン及びセロトニン誘発収縮を抑制し、10000nM 以上及び 100000nM で、それぞれヒスタミン誘発収縮及び塩化バリウム誘発収縮を抑制した。セロトニンによる収縮に対するソリフェナシンの抑制作用は、セロトニンにより遊離されたアセチルコリンに対する本剤のムスカリン M₃受容体拮抗作用に基づくものと考えられた。

4) 消化器系に対する作用⁵⁹⁾

無麻酔イヌにおいて、ソリフェナシン(1~30mg/kg po)は、3mg/kg po、10mg/kg po でそれぞれ 5 例中 1 例及び 30mg/kg po で 5 例中 4 例において嘔吐を誘発した。ソリフェナシン(1~30mg/kg po)は、マウスの消化管輸送能に影響を及ぼさず、ラットにおいて胃粘膜障害作用を示さなかった。

5) 尿排泄に対する作用⁶⁰⁾

ソリフェナシン(0.3~30mg/kg po)は、生理食塩水負荷ラットの投与後 0~3 時間、3~6 時間及び 6~24 時間での尿量、尿中電解質(Na⁺、K⁺及び Cl⁻)排泄量及び尿 pH に影響を及ぼさなかった。

6) 局所麻酔作用⁶¹⁾

モルモットにおいて、ソリフェナシン(0.01~1%)は皮内投与により 0.1%以上で浸潤麻酔作用を示した。

IX. 非臨床試験に関する項目

7) 瞳孔径に対する作用⁶²⁾

マウスにおいて、ソリフェナシン(1~30mg/kg po)は、10mg/kg po 以上で散瞳を引き起こした。ウサギにおいて、ソリフェナシン(1~30mg/kg po)は有意差は認められないものの 10mg/kg po 以上で瞳孔径の散大傾向を示した。なお、散瞳にはムスカリン M₃受容体拮抗作用が関与していると考えられる。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物	性別	概略の致死量
ラット ⁶³⁾	雄	1000mg/kg、経口
	雌	500mg/kg、経口
イヌ ⁶⁴⁾	雌雄	60mg/kg、経口

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス

マウス 13 週間経口投与毒性試験において、30mg/kg/日以上上の群の雄で散瞳が認められた。250mg/kg/日以上上の群の雌雄で散瞳、雄で自発運動の低下、失調歩行、振戦及び衰弱、雌で死亡、顎下腺及び脾臓の実重量及び体重比重量の減少が認められた。400mg/kg/日群の雌雄で自発運動の低下、振戦、円背位、失調歩行、異常呼吸、立毛、衰弱、痙攣及び死亡が認められ、雄で体重増加抑制及び肝臓の体重比重量の増加、雌で腎臓の体重比重量の増加が認められた⁶⁵⁾。

マウス 26 週間経口投与毒性試験において、100mg/kg/日群の雌雄で回腸の炎症、雌で十二指腸の上皮の再生及びびらんが認められた。200mg/kg/日群の雌雄でハーダー腺の色素沈着、十二指腸の上皮の再生及び回腸の潰瘍、雄で肝臓のクッパー細胞の動員、空腸の潰瘍及び炎症、雌で十二指腸のびらんが認められた⁶⁶⁾。

2) ラット

ラット 4 週間経口投与毒性試験において、10mg/kg/日以上上の群の雌雄で散瞳及び呼吸音、雄で流涎が認められた。25mg/kg/日以上上の群の雌雄で流涎及び摂餌量の減少、雄で体重増加抑制、雌で泌尿器周囲の被毛の汚れ及び口鼻周囲の汚れが認められた。50mg/kg/日群の雌で体重増加抑制、摂水量の減少及び死亡が認められた⁶⁷⁾。

ラット 26 週間経口投与毒性試験において、3mg/kg/日以上上の群の雌で散瞳が認められた。10mg/kg/日以上上の群の雌雄で散瞳、流涎及び泌尿器周囲の被毛の汚れが認められた。30mg/kg/日以上上の群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少及び副腎の体重比重量の増加、雌で死亡及び呼吸音が認められた。60/45mg/kg/日群の雌で立毛が認められた。100/75mg/kg/日群の雄で死亡、呼吸音、副腎の実重量の増加、脾臓の実重量及び体重比重量の減少が認められた⁶⁸⁾。

3) イヌ

イヌ 4 週間経口投与毒性試験において、10mg/kg/日群で嘔吐の頻度の軽度な増加が認められた。30mg/kg/日群で散瞳、流涎、自発運動の低下、振戦(雄のみ)、体重及び摂餌量の減少が認められた。心電図検査で P 波の増高/延長、PR(第 I 度房室ブロックを含む)、QRS、QT 及び QTc 間隔の延長が認められた。雄で腎臓重量の増加、雌雄で胸腺の退縮が認められた⁶⁹⁾。

イヌ 13 週間経口投与毒性試験において、25mg/kg/日群で嘔吐、流涎、振戦、自発運動の低下、失調歩行、衰弱、歩行/姿勢の異常、異常呼吸、痙攣、体重及び摂餌量の減少、心電図検査で P 波、PR 及び QTc 間隔の延長が認められた。投与量を 18mg/kg/日に変更した後は、これらの所見は消失あるいは軽減した⁷⁰⁾。

イヌ 52 週間経口投与毒性試験において、20mg/kg/日群で嘔吐及び流涎の増加、心電図検査で P 波、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔の延長、病理組織学的検査で雌の膀胱に血管周囲のリンパ球の浸潤、粘膜下織/筋層の水腫、移行上皮の過形成及び空胞化が認められた⁷¹⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種	投与方法、期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス ⁶⁵⁾	経口、13 週	30、100、250、400	100
マウス ⁶⁶⁾	経口、26 週	10、30、100、200	30
ラット ⁶⁷⁾	経口、4 週	5、10、25、50	10
ラット ⁶⁸⁾	経口、26 週	雄：3、10、30、100/75、 雌：3、10、30、60/45 最高投与量群では投与 14 週に投与量を変更	3
イヌ ⁶⁹⁾	経口、4 週	1、3、10、30	3
イヌ ⁷⁰⁾	経口、13 週	3、6、12、25/18 最高投与量群では、投与 7 週に投与量を変更	12
イヌ ⁷¹⁾	経口、52 週	3、6、12、20	12

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

マウスにおいて 100mg/kg/日以上以上の群の雄で摂餌量の減少、250mg/kg/日群の雌雄で死亡が認められた。生殖能及び初期胚発生に影響は認められなかった ⁷²⁾。
雄ラットにおいて 50mg/kg/日群で散瞳が認められた。生殖能及び初期胚発生に影響は認められなかった ⁷³⁾。
雌ラットにおいて 15mg/kg/日以上以上の群で散瞳、100mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。生殖能及び初期胚発生に影響は認められなかった ⁷⁴⁾。

2) 胚・胎児発生に関する試験

マウスにおいて 30mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の減少、100mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、250mg/kg/日群で死亡が認められた。100mg/kg/日以上以上の群で胎児体重の低値が認められた ⁴⁹⁾。
ラットにおいて 15mg/kg/日以上以上の群で散瞳が認められた。胚・胎児発生に影響は認められなかった ⁵⁰⁾。
ウサギにおいて 50mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生に影響は認められなかった ⁵¹⁾。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

マウスにおいて 100mg/kg/日以上以上の群で F0 雌の摂餌量の減少、死亡が認められ、F1 出生児の出生率の低下、体重増加抑制、正向反射及び眼瞼開裂の遅延、離乳後の死亡、F1 雌で膈開口の遅延が認められた。250mg/kg/日群で 4 日生存率及び離乳率の低下、耳介の開展の遅延が認められた ⁵²⁾。

試験項目	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び 着床までの 初期胚発生	マウス ⁷²⁾	経口	30、100、250	一般毒性：雄 30、雌 100 生殖能及び初期胚発生：雌雄 250
	雄ラット ⁷³⁾	経口	5、15、50	一般毒性：50 生殖能及び初期胚発生：50
	雌ラット ⁷⁴⁾	経口	15、50、100	一般毒性：50 生殖能及び初期胚発生：100
胚・胎児発生	マウス ⁴⁹⁾	経口	30、100、250	母動物：30 未満 胎 児：30
	ラット ⁵⁰⁾	経口	5、15、50	母動物：50 胎 児：50
	ウサギ ⁵¹⁾	経口	10、25、50	母動物：25 胎 児：50
出生前及び 出生後の発生	マウス ⁵²⁾	経口	30、100、250	F0 雌：30 F1 雌雄：30

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった⁷⁵⁾。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、染色体異常誘発性は認められなかった⁷⁶⁾。

ラットを用いた小核試験において、ラット骨髄に対する小核誘発性は認められなかった⁷⁷⁾。

2) がん原性試験

マウス(10、30、100、200mg/kg/日、経口投与)⁷⁸⁾及びラット(雄：3、10、20mg/kg/日、雌：3、7.5、15mg/kg/日、経口投与)⁷⁹⁾を用いた試験において、がん原性は認められなかった。

3) 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験(0.5g、閉塞貼付)において、皮膚に対する刺激性はほとんど認められなかった⁸⁰⁾。

ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験(1、10、100mg、結膜囊内曝露)において、強い刺激性が認められた。症状は速やかな洗眼により軽減した⁸¹⁾。

4) 遅延型皮膚反応試験⁸²⁾

モルモットを用いた遅延型皮膚反応試験において、抗原性は認められなかった。

5) 口腔粘膜刺激試験⁸³⁾

ハムスターを用いた口腔粘膜刺激性試験において、ベシケア OD 錠に口腔粘膜刺激性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ベシケア錠 2.5mg ベシケア錠 5mg ベシケア OD 錠 2.5mg ベシケア OD 錠 5mg	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	コハク酸ソリフェナシン	毒薬

2. 有効期間又は使用期限

〔ベシケア錠 2.5mg〕〔ベシケア錠 5mg〕

使用期限：ケース等に表示(製造後 3 年)

〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕〔ベシケア OD 錠 5mg〕

使用期限：ケース等に表示(製造後 3 年)

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること〕

3. 貯法・保存条件

〔ベシケア錠 2.5mg〕〔ベシケア錠 5mg〕

気密容器、室温保存

〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕〔ベシケア OD 錠 5mg〕

室温保存〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

(次項「4. (1) 薬局での取り扱い上の留意点について」の項参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕〔ベシケア OD 錠 5mg〕

【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)(5)」及び「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〔ベシケア錠 2.5mg〕 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、500 錠(バラ)

〔ベシケア錠 5mg〕 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、500 錠(バラ)、700 錠(14 錠×50)

〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)

〔ベシケア OD 錠 5mg〕 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、700 錠(14 錠×50)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

〔ベシケア錠 2.5mg、ベシケア錠 5mg〕

PTP 包装 : (シート)ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ボトル包装 : (キャップ)ブリキ、ポリエチレン、(詰め物)ポリエチレン、
(ボトル)ポリエチレン

〔ベシケア OD 錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 5mg〕

PTP 包装 : (シート)ポリ塩化ビニル、アルミニウム
(ピロー)アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同 効 薬 : オキシブチニン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩、トルテロジン酒石酸塩、イミダフェナシン、
フェソテロジンフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

2004 年 6 月 8 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ベシケア錠 2.5mg	2006 年 4 月 20 日	21800AMZ10357	2006 年 6 月 1 日
ベシケア錠 5mg		21800AMZ10358	
ベシケア OD 錠 2.5mg	2010 年 10 月 25 日	22200AMX00967	2011 年 3 月 18 日
ベシケア OD 錠 5mg		22200AMX00968	

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 : 2016 年 3 月 25 日

内容 : 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 14 条第 2 項第 3 号(承認
拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

〔ベシケア錠 2.5mg〕〔ベシケア錠 5mg〕

2006 年 4 月 20 日～2014 年 4 月 19 日(8 年間)(終了)

※薬食発第 0828020 号(平成 18 年 8 月 28 日付)により、再審査期間が 6 年→8 年に延長された。

〔ベシケア OD 錠 2.5mg〕〔ベシケア OD 錠 5mg〕

2010 年 10 月 25 日～2014 年 4 月 19 日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第 107 号 : 平成 18 年 3 月 6 日付)とその一部改正(厚生労働省告示第 97 号 : 平成 20 年 3 月 19 日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ベシケア錠 2.5mg	117184601	2590011F1028	620003485
ベシケア錠 5mg	117185301	2590011F2024	620003486
ベシケア OD 錠 2.5mg	120475901	2590011F3020	622047501
ベシケア OD 錠 5mg	120476601	2590011F4027	622047601

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 過活動膀胱診療ガイドライン 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編, p2-5 : ブラックウェルパブリッシング, 2005. (R-04252)
- 2) 過活動膀胱診療ガイドライン 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編, p24-29 : ブラックウェルパブリッシング, 2005. (R-04253)
- 3) 過活動膀胱診療ガイドライン 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編, p52-54 : ブラックウェルパブリッシング, 2005. (R-04254)
- 4) 過活動膀胱診療ガイドライン 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編, p30-51 : ブラックウェルパブリッシング, 2005. (VC-00077)
- 5) Kuipers, M. et al. : J. Pharmacol. Sci. 102 : 405, 2006. (VC-00174)
- 6) Smulders, R. A. et al. : J. Pharmacol. Sci. 103 : 67, 2007. (VC-00181)
- 7) Yamaguchi O. et al. : BJU Int. 100(3) : 579, 2007. (VC-00232)
- 8) 社内報告書(DIR060032)
- 9) 田中 孝典 他 : 薬理と治療 34 Suppl : S5, 2006. (VC-00080)
- 10) 田中 孝典 他 : 薬理と治療 34 Suppl : S15, 2006. (VC-00081)
- 11) 山口 脩 他 : 薬理と治療 34 Suppl : S47, 2006. (VC-00084)
- 12) Chapple C. R. et al. : Eur. Urol. 48 : 464, 2005. (VC-00058)
- 13) 山口 脩 他 : 薬理と治療 34 Suppl : S69, 2006. (VC-00085)
- 14) 町田 恵子 他 : 泌尿器外科 26(3) : 357, 2013. (VC-00709)
- 15) 曾我部 啓三 他 : 泌尿器外科 26(2) : 205, 2013. (VC-00705)
- 16) 町田 恵子 他 : 泌尿器外科 25(2) : 199, 2012. (VC-00650)
- 17) Yamaguchi O. et al. : Urology 78(1) : 126, 2011. (HA-06471)
- 18) Ohtake, A. et al. : Biol. Pharm. Bull. 30(1) : 54, 2007. (VC-00178)
- 19) 社内報告書(DIR060033)
- 20) 社内報告書(DIR060035)
- 21) 大竹 昭良 他 : 薬理と治療 36(2) : 119, 2008. (VC-00294)
- 22) 大竹 昭良 他 : 日薬日誌 128 : 425, 2006. (VC-00167)
- 23) Kobayashi S. et al. : Life Sci. 74 : 843, 2004. (VC-00038)
- 24) Suzuki M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 512 : 61, 2005. (VC-00055)
- 25) 社内報告書(DIR100103)
- 26) 社内報告書(DIR100104)
- 27) 鈴木 真奈絵 他 : 薬理と治療 34 Suppl : S29, 2006. (VC-00082)
- 28) 社内報告書(DIR150127)
- 29) 社内報告書(DIR060027)
- 30) 田中 孝典 他 : 薬理と治療 34 Suppl : S41, 2006. (VC-00083)
- 31) Kuipers M. E. et al : Drugs in R&D. 5 : 73, 2004. (VC-00040)
- 32) 社内報告書(DIR060038)
- 33) 社内報告書(DIR060026)
- 34) 社内報告書(DIR110001)
- 35) 社内報告書(DIR060039)
- 36) 社内報告書(DIR060040)
- 37) 社内報告書(DIR060041)
- 38) 社内報告書(DIR060042)
- 39) 社内報告書(DIR060043)
- 40) 社内報告書(DIR060044)
- 41) 社内報告書(DIR060045)
- 42) 社内報告書(DIR060031)
- 43) Smulders R. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 62(2) : 210, 2006. (VC-00140)

X I. 文献

- 44) Tsao J. W. et al. : N. Engl. J. Med. 349(23) : 2274, 2003. (R-04249)
- 45) Womack K. B. et al. : Arch. Neurol. 60 : 771, 2003. (R-04251)
- 46) Katz I. R. et al. : J. Am. Geriatr. Soc. 46(1) : 8, 1998. (R-04250)
- 47) Swart P. J. et al. : Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 99(1) : 33, 2006. (VC-00142)
- 48) 社内報告書(DIR060030)
- 49) 社内報告書(DIR060068)
- 50) 社内報告書(DIR060069)
- 51) 社内報告書(DIR060070)
- 52) 社内報告書(DIR060071)
- 53) 社内報告書(DIR060046)
- 54) 社内報告書(DIR060047)
- 55) 社内報告書(DIR060048)
- 56) 社内報告書(DIR060049)
- 57) 社内報告書(DIR060050)
- 58) 社内報告書(DIR060051)
- 59) 社内報告書(DIR060052)
- 60) 社内報告書(DIR060053)
- 61) 社内報告書(DIR060054)
- 62) 社内報告書(DIR060055)
- 63) 社内報告書(DIR060056)
- 64) 社内報告書(DIR060057)
- 65) 社内報告書(DIR060058)
- 66) 社内報告書(DIR060059)
- 67) 社内報告書(DIR060060)
- 68) 社内報告書(DIR060061)
- 69) 社内報告書(DIR060062)
- 70) 社内報告書(DIR060063)
- 71) 社内報告書(DIR060064)
- 72) 社内報告書(DIR060065)
- 73) 社内報告書(DIR060066)
- 74) 社内報告書(DIR060067)
- 75) 社内報告書(DIR060072)
- 76) 社内報告書(DIR060073)
- 77) 社内報告書(DIR060074)
- 78) 社内報告書(DIR060075)
- 79) 社内報告書(DIR060076)
- 80) 社内報告書(DIR060077)
- 81) 社内報告書(DIR060078)
- 82) 社内報告書(DIR060079)
- 83) 社内報告書(DIR110011)

2. その他の参考文献

該当しない

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) ベシケア錠

日本をはじめ、世界 80 カ国以上で発売されている。(2016 年 5 月現在)

本邦における効能・効果と用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
- (2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療(α_1 遮断薬等)を優先させること。

【用法・用量】

通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)への投与は 1 日 1 回 2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5mg までとする。軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)への投与は 1 日 1 回 5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
- (2) 重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)への投与は 1 日 1 回 2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5mg までとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上かつ 80mL/min 以下)への投与は 1 日 1 回 5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

X II. 参考資料

主な発売国		
国	販売名	発売年月
Argentina	Vesicare	2006. 3.
Australia	Vesicare	2006. 9.
Austria	Vesicare	2005. 9.
Belgium	Vesicare	2004.10.
Canada	Vesicare	2006. 6.
China	Vesicare	2009.12.
Czech Republic	Vesicare	2005. 7.
Denmark	Vesicare	2004. 8.
Finland	VESICARE	2004.11.
France	Vesicare	2004.10.
Germany	Vesikur	2005.12.
Hungary	Vesicare	2006. 2.
Iceland	Vesicare	2004.11.
Indonesia	Vesicare	2006.11.
Ireland	Vesitirim	2004. 9.
Italy	Vesiker	2005. 9.
Mexico	Vesicaret	2007. 1.
Netherlands	Vesicare	2004. 9.
New Zealand	Vesicare	2006.11.
Norway	Vesicare	2004.10.
Phillippines	Vesicare	2006. 8.
Poland	Vesicare	2005. 7.
Portugal	Vesicare	2005. 3.
Russia Federation	Vesicare	2006.10.
South Africa	VESICARE	2006. 6.
Spain	Vesicare	2005. 4.
Sweden	Vesicare	2004.12.
Switzerland	Vesicare	2006. 6.
Taiwan	Vesicare	2007. 4.
Thailand	Vesicare	2006. 8.
UK	Vesicare	2004. 8.
USA	VESicare	2005. 1.

X II. 参考資料

米国における発売状況

会社名	Astellas Pharma US Inc.
販売名	VESIcare
剤形・規格	Tablets : 5mg and 10mg
発売年月	2005 年 1 月
効能・効果	VESIcare is a muscarinic antagonist indicated for the treatment of overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and urinary frequency
用法・用量	• 5mg tablet taken once daily, and if well tolerated may be increased to 10mg once daily • Do not exceed 5mg tablet once daily in patients with: ○ severe renal impairment [Creatinine Clearance] (CLcr <30ml/min) ○ moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) ○ concomitant use of potent CYP3A4 inhibitors • Use of VESIcare is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C)

(2013 年 10 月)

英国における発売状況

会社名	Astellas Pharma Ltd
販売名	Vesicare
剤形・規格	Film-coated tablets : 5mg and 10mg
発売年月	2004 年 8 月
効能・効果	Symptomatic treatment of urge incontinence and/or increased urinary frequency and urgency as may occur in patients with overactive bladder syndrome.
用法・用量	<u>Posology</u> <i>Adults, including the elderly</i> The recommended dose is 5mg solifenacin succinate once daily. If needed, the dose may be increased to 10mg solifenacin succinate once daily. <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Vesicare in children have not yet been established. Therefore, Vesicare should not be used in children. <i>Patients with renal impairment</i> No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance > 30ml/min). Patients with severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30ml/min) should be treated with caution and receive no more than 5mg once daily. <i>Patients with hepatic impairment</i> No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score of 7 to 9) should be treated with caution and receive no more than 5mg once daily. <i>Potent inhibitors of cytochrome P450 3A4</i> The maximum dose of Vesicare should be limited to 5mg when treated simultaneously with ketoconazole or therapeutic doses of other potent CYP3A4-inhibitors e.g. ritonavir, nelfinavir, itraconazole. <u>Method of administration</u> Vesicare should be taken orally and should be swallowed whole with liquids. It can be taken with or without food.

(2013 年 11 月)

(2) ベシケア OD 錠

日本のみで発売されている。(2016 年 5 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験で乳汁中移行が報告されている。〕

出典	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2013 年 10 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2013 年 5 月)

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021518s016lbl.pdf
(2015/08/18 アクセス)

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2012-PI-02363-3>
(2015/08/18 アクセス)

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC でも小児等に対する安全性は確立されていない。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2013 年 10 月)	The safety and effectiveness of VESicare in pediatric patients have not been established.
英国の SPC (2013 年 11 月)	The safety and efficacy of Vesicare in children have not yet been established. Therefore, Vesicare should not be used in children.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021518s016lbl.pdf
(2015/08/18 アクセス)

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14900>
(2015/08/18 アクセス)

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当しない

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号