

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

### 過活動膀胱治療剤

ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg 「日医工」

ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg 「日医工」

ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5mg 「日医工」

ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg 「日医工」

**Solifenacin Succinate Tablets**

**Solifenacin Succinate OD Tablets**

剤形	錠：フィルムコーティング錠 OD錠：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	錠 2.5mg, OD錠 2.5mg：1錠中コハク酸ソリフェナシン 2.5mg 含有 錠 5mg, OD錠 5mg：1錠中コハク酸ソリフェナシン 5mg 含有
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・販売開始年月日	製造販売承認：2021年2月15日 薬価基準収載：2021年12月10日 販売開始：2021年12月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2021年2月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完している。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>32</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移.....	32
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	36
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	37
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 吸収.....	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 分布.....	38
6. RMP の概要.....	2	6. 代謝.....	43
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	7. 排泄.....	44
1. 販売名.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	44
2. 一般名.....	3	9. 透析等による除去率.....	44
3. 構造式又は示性式.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	45
4. 分子式及び分子量.....	3	11. その他.....	46
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>47</b>
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	3	1. 警告内容とその理由.....	47
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	2. 禁忌内容とその理由.....	47
1. 物理化学的性質.....	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	48
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	48
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	48
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	48
1. 剤形.....	5	7. 相互作用.....	52
2. 製剤の組成.....	6	8. 副作用.....	54
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	56
4. 力価.....	6	10. 過量投与.....	62
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	11. 適用上の注意.....	63
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	12. その他の注意.....	63
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>64</b>
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	1. 薬理試験.....	64
9. 溶出性.....	9	2. 毒性試験.....	65
10. 容器・包装.....	9	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>68</b>
11. 別途提供される資材類.....	9	1. 規制区分.....	68
12. その他.....	9	2. 有効期間.....	68
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>	3. 包装状態での貯法.....	68
1. 効能又は効果.....	10	4. 取扱い上の注意点.....	68
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	5. 患者向け資材.....	68
3. 用法及び用量.....	10	6. 同一成分・同効薬.....	68
4. 用法及び用量に関連する注意.....	11	7. 国際誕生年月日.....	68
5. 臨床成績.....	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準 収載年月日，販売開始年月日.....	69
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>25</b>	9. 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.....	69
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	25		
2. 薬理作用.....	25		

## 略語表

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	69
11. 再審査期間 .....	69
12. 投薬期間制限に関する情報.....	69
13. 各種コード .....	69
14. 保険給付上の注意 .....	69
<b>X I . 文献.....</b>	<b>70</b>
1. 引用文献 .....	70
2. その他の参考文献.....	72
<b>X II . 参考資料.....</b>	<b>73</b>
1. 主な外国での発売状況.....	73
2. 海外における臨床支援情報 .....	76
<b>X III . 備考.....</b>	<b>79</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	79
2. その他の関連資料.....	79

略語	略語内容
AUC <sub>t</sub>	時間 0 から t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
t <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
SD	標準偏差
CL/F	経ロクリアランス

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、コハク酸ソリフェナシンを有効成分とする過活動膀胱治療剤である。

「ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg/5mg「日医工」」及び「ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5mg/5mg「日医工」」は、日本においてアステラス製薬株式会社から特許権等の許諾を受けた唯一の製剤であり、オーソライズドジェネリックとして、2021年2月15日に承認を取得し、2021年12月10日から販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

(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。

ー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。

ー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)〕。

※コハク酸ソリフェナシン錠5mg群56.2%(154/274例)、10mg群59.6%(161/270例)  
〔第Ⅲ相試験〕

(「V.5.(4)1)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.5.(4)1)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.3.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)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)上昇1.8%(23例)、クレアチンキナーゼ(CK)上昇1.7%(21例)であった。

(コハク酸ソリフェナシン錠承認時：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(Torsades de Pointesを含む)、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、急性緑内障発作があらわれることがある。

(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 標準品と製造所，原薬，添加物，製造方法が同一のオーソライズドジェネリックである。

◇ソリフェナシンコハク酸塩錠「日医工」

- (2) 錠剤に識別コードを印字した。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い，1 錠ごとに成分名，含量，屋号を表示した。また，含量を大きく表示した。
- (4) PTP シートの両面に「過活動膀胱治療剤」を表示した。
- (5) PTP シートのウラ面に GS1 データバーを 2 錠ごとに表示した。
- (6) 500 錠バラ包装がある。

◇ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」

- (2) 錠剤に識別コードを印字した。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い，1 錠ごとに成分名，含量，屋号，剤形 (OD) を表示した。また，含量，剤形 (OD) を大きく表示した。
- (4) PTP シートのオモテ面に「過活動膀胱治療剤」を表示した。
- (5) PTP シートのウラ面に GS1 データバーを 2 錠ごとに表示した。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材， 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg 「日医工」  
ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg 「日医工」  
ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5mg 「日医工」  
ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Solifenacin Succinate Tablets  
Solifenacin Succinate OD Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

コハク酸ソリフェナシン (JAN)

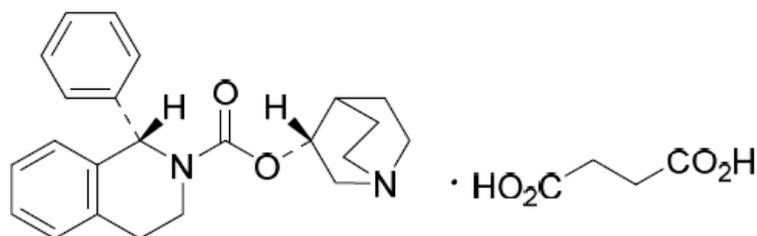
#### (2) 洋名 (命名法)

Solifenacin Succinate (JAN)  
Solifenacin (INN)

#### (3) ステム (stem)

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：C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

分子量：480.55

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(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

特になし

### 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	$6.1 \times 10^2$	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	$3.5 \times 10^2$	溶けやすい
メタノール	$3.0 \times 10^2$	溶けやすい
エタノール (99.5)	$3.1 \times 10^1$	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°C (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°

#### 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°C・60%RH, 暗所	二重のポリエチレン製の袋 (密閉), スチール缶	48ヵ月	規格内であった。
加速試験	40°C・75%RH, 暗所		6ヵ月	規格内であった。
苛酷試験 (温度)	50°C・成り行き湿度, 暗所	プラスチックボトル, 開放	6ヵ月	規格内であった。
苛酷試験 (温度)	60°C・成り行き湿度, 暗所	プラスチックボトル, 開放	6ヵ月	規格内であった。
苛酷試験 (温湿度)	40°C・75%RH, 暗所	プラスチックボトル, 開放	6ヵ月	規格内であった。
苛酷試験 (光)	25°C・60%RH, D65 ランプ1000Lx	シャーレ, 開放	2ヵ月	規格内であった。

測定項目: 性状(外観), 融解範囲, 類縁物質, 光学異性体, 水分, 含量, 粉末 X 線回折及び熱分析

#### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

##### (1) 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

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

#### IV. 製剤に関する項目

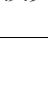
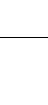
##### 1. 剤形

##### (1) 剤形の区別

錠：フィルムコーティング錠

OD錠：口腔内崩壊錠

##### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色調	外形			識別コード
		直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (g)	
ソリフェナシン コハク酸塩錠 2.5mg「日医工」	フィルムコーティング錠 白色				本体：n496 包装：㊟496
		6.1	2.7	0.077	
ソリフェナシン コハク酸塩錠 5mg「日医工」	フィルムコーティング錠 ごくうすい黄色				本体：n497 包装：㊟497
		7.6	3.5	0.154	
ソリフェナシン コハク酸塩 OD錠 2.5mg「日医工」	口腔内崩壊錠 白色				本体：n498 包装：㊟498
		約 7.0	約 3.8	約 0.13	
ソリフェナシン コハク酸塩 OD錠 5mg「日医工」	口腔内崩壊錠 淡黄色				本体：n499 包装：㊟499
		約 7.5	約 4.0	約 0.15	

##### (3) 識別コード

(「IV - 1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

##### (4) 製剤の物性

(「IV - 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

##### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「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）に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
ソリフェナシン コハク酸塩錠 2.5mg「日医工」	コハク酸ソリフェナシン 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
ソリフェナシン コハク酸塩錠 5mg「日医工」	コハク酸ソリフェナシン 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，ポリエチレングリコール，黄色三二酸化鉄
ソリフェナシン コハク酸塩 OD 錠 2.5mg「日医工」	コハク酸ソリフェナシン 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
ソリフェナシン コハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」	コハク酸ソリフェナシン 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，黄色三二酸化鉄

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 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）

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg/5mg 「日医工」

規格	試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠 2.5mg	長期保存試験	25℃・60%RH, 暗所	ボトル 密栓	36ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。
			PTP包装		
	苛酷試験	25℃・60%RH, 暗所	ボトル 開放	3ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。
	苛酷試験 (温度※)	40℃, 暗所	ボトル 密栓	3ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。
	苛酷試験 (湿度※)	25℃・75%RH, 暗所	ボトル 開放	3ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。規格に ない測定項目について、硬度 の低下が認められた。
苛酷試験 (光※)	D65 蛍光ラン プ (5000Lx)	シャーレ	10日	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。	
錠 5mg	長期保存試験	25℃・60%RH, 暗所	ボトル 密栓	36ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。規格に ない測定項目について、乾燥 減量が増加した。
			PTP包装		分解物量の増加が認められた が、規格内であった。規格に ない測定項目について、乾燥 減量の増加が認められた。
	苛酷試験	25℃・60%RH, 暗所	ボトル 開放	3ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。規格に ない測定項目について、硬度 の低下が認められた。
	苛酷試験 (温度※)	40℃, 暗所	ボトル 密栓	3ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。
	苛酷試験 (湿度※)	25℃・75%RH, 暗所	ボトル 開放	3ヵ月	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。規格に ない測定項目について、硬度 の低下が認められた。
苛酷試験 (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	分解物量の増加が認められた が、規格内であった。	

※)(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，水分，乾燥減量(長期保存試験のみ)，溶出性，定量

(2) ソリフェナシンコハク酸塩 OD錠 2.5mg/5mg 「日医工」

規格	試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
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ヵ月	分解物量の増加が認められたが、規格内であった。
			PTP+アルミ包装 (乾燥剤入り)		
	苛酷試験 (温度)	50℃, 暗所	PTP+アルミ包装 (乾燥剤入り)	6ヵ月	分解物量の増加, 溶出の低下, 崩壊時間の減少が認められたが、規格内であった。
	苛酷試験 (湿度*)	25℃・ 75%RH, 暗所	ボトル 開放	6ヵ月	分解物量の増加, 溶出の低下, 崩壊時間の減少が認められたが、規格内であった。規格にない測定項目について、水分の増加, 硬度の低下が認められた。
苛酷試験 (光*)	D65蛍光 ランプ (4000Lx)	シャーレ	13日	規格内	
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ヵ月	分解物量の増加が認められたが、規格内であった。
			PTP+アルミ包装 (乾燥剤入り)		
	苛酷試験 (温度)	50℃, 暗所	PTP+アルミ包装 (乾燥剤入り)	6ヵ月	分解物量の増加, 溶出の低下, 崩壊時間の減少が認められたが、規格内であった。
	苛酷試験 (湿度*)	25℃・ 75%RH, 暗所	ボトル 開放	6ヵ月	分解物量の増加, 溶出の低下, 崩壊時間の減少が認められたが、規格内であった。規格にない測定項目について、水分の増加, 硬度の低下が認められた。
苛酷試験 (光*)	D65蛍光 ランプ (4000Lx)	シャーレ	13日	規格内	

※(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，水分，硬度，崩壊特性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 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。

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

### (2) 包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg 「日医工」	100錠 (10錠×10), 140錠 (14錠×10)	500錠
ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg 「日医工」	100錠 (10錠×10), 140錠 (14錠×10), 700錠 (14錠×50)	500錠
ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5mg 「日医工」	100錠 (10錠×10：乾燥剤入り), 140錠 (14錠×10：乾燥剤入り)	—
ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg 「日医工」	100錠 (10錠×10：乾燥剤入り), 140錠 (14錠×10：乾燥剤入り), 700錠 (14錠×50：乾燥剤入り)	—

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

販売名	PTP 包装	バラ包装
ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg 「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニル，アルミニウム ピロー：ポリプロピレン	ボトル：ポリエチレン キャップ：ブリキ パッキン：ポリエチレン 詰め物：ポリエチレン
ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg 「日医工」		
ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5mg 「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニル，アルミニウム ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラ ミネートフィルム	—
ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg 「日医工」		

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

## 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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（ $\alpha_1$ 遮断薬等）を優先させること。

5.3 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。

[解説]

5.1 過活動膀胱（Overactive Bladder : OAB）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<sup>2)</sup>、過活動膀胱の診断を進める際には、過活動膀胱と同様な症状を示す疾患を除外することが大切であると同時に、過活動膀胱の原因疾患の中には、より適切な治療のために一度は専門医の診察を受けるべき者がいることに注意する。前者には悪性疾患（膀胱癌、前立腺癌）、尿路結石（膀胱結石、尿道結石）、下部尿路の炎症性疾患（細菌性膀胱炎、前立腺炎、尿道炎、間質性膀胱炎）が含まれ、後者には、下部尿路閉塞（前立腺肥大症）及び神経疾患による過活動膀胱が含まれる<sup>3)</sup>。

5.2 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<sup>4)</sup>。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 $\alpha_1$ 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。

5.3 過活動膀胱の定義に従って診断が行われる（解説 5.1 参照）<sup>2)</sup>ので、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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

(解説)

健康成人男性に本剤を絶食下单回投与したときの  $t_{1/2}$  はソリフェナシン 5mg で 38 時間、10mg で 40 時間であり、反復投与でも同様の結果であったこと（「VII.1.(2)2)反復投与試験」の項参照）、また、ソリフェナシン 5mg を食後に投与したときの最高血中濃度(Cmax)及び薬物濃度時間曲線下面積(AUC)は絶食時とほぼ同様であり、食事の影響が認められなかったことから 1 日 1 回経口投与とした（「VII.1.(4)1)食事の影響」の項参照）。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ相試験において、プラセボ対照にソリフェナシン 2.5mg, 5mg, 10mg を投与したところ、10mg で有効性が最も高く、次に 5mg, 2.5mg の順であった。有害事象及び副作用に用量依存性が認められたが、重篤な副作用は認められなかったことから通常量は 5mg とし、1日最高用量は 10mg までとした(「V.5. (3)用量反応探索試験」の項参照)。

注) 承認されている用法及び用量は「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. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[9.3.2, 9.3.3, 9.8 参照]

7.2 重度の腎機能障害患者 (クレアチンクリアランス 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。[9.2.1, 9.2.2, 9.8 参照]

7.3 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。[9.8 参照]

#### [解説]

7.1 外国で実施した中等度肝機能障害患者に対するコハク酸ソリフェナシン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 1.6 倍高く、血中半減期( $t_{1/2}$ )が約 2 倍延長した<sup>5)</sup>。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」の項参照)。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とした(「VIII.6.(3)肝機能障害患者」の項参照)。

7.2 外国で実施した腎機能障害患者に対するコハク酸ソリフェナシン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<sup>6)</sup>。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とした(「VIII.6.(2)腎機能障害患者」の項参照)。

7.3 健康高齢男女(65～75 歳)と非高齢男女(21～34 歳)を対象にコハク酸ソリフェナシン錠を使用した反復投与試験では、高齢者の Cmax 及び AUC は非高齢者に比べて 1.5～1.8 倍高く、t1/2 は 1.4～1.6 倍に延長した<sup>7)</sup>。また、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一方で、コハク酸ソリフェナシン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(「VIII.6.(2)腎機能障害患者」, 「VIII.6.(3)肝機能障害患者」及び「VIII.6.(8)高齢者」の項参照)。よって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とした。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 1) コハク酸ソリフェナシン錠

<評価資料>

分類	地域	内容	試験名	試験番号	組入例数	試験デザイン	
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	75例	プラセボ対照無作為化	
			第 I 相反復投与試験	ASA2	24例	プラセボ対照無作為化	
			国内高齢者・性差試験	Aki1	64例	非盲検	
			食事の影響試験	Aki2	28例	クロスオーバー	
			生物学的同等性試験(2.5mg錠 vs 5mg錠)	CL-044	28例	非盲検クロスオーバー	
	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	第 II 相試験	ODS1	320例	プラセボ対照二重盲検群間比較	
			濃度-QTc 相関解析	第 III 相試験	OCT1	2,049例	プラセボ及び実薬対照二重盲検群間比較
			未変化体及び代謝物蓄積性	長期投与試験	OLN1	290例	非対照非盲検

分類	地域	内容	試験名	試験番号	組入例数	試験デザイン
第Ⅰ相試験及び薬物動態試験	外国	薬物動態試験	マスバランス試験	CL-008	4例	非盲検
			絶対バイオアベイラビリティ試験	CL-009	27例	非盲検無作為化2時期クロスオーバー
			外国高齢者・性差試験	CL-029	47例	非盲検2時期クロスオーバー
		特別な患者集団 PK 試験	腎障害患者における薬物動態試験	CL-021	24例	非盲検
			肝障害患者における薬物動態試験	CL-026	18例	非盲検並行群間比較
		薬物相互作用試験	ケトコナゾール200mg	CL-010	17例	非盲検
			経口避妊薬	CL-011	24例	二重盲検プラセボ対照2時期クロスオーバー,
			ジゴキシシン	CL-025	24例	非盲検反復投与
			ワルファリン	CL-028	192例	二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー, ワルファリンのみ非盲検
			ケトコナゾール400mg	CL-036	24例	非盲検
		QTc への影響を検討した試験	QTc試験	CL-022	60例	非盲検用量漸増
			QTc陽性対照試験	CL-043	91例	無作為化単盲検, 二重盲検
第Ⅱ相試験	日本	プラセボ対照二重盲検群間比較試験	第Ⅱ相試験	ODS1	320例	プラセボ対照二重盲検群間比較
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	第Ⅲ相試験	OCT1	2,049例	プラセボ及び実薬対照二重盲検群間比較
長期投与試験		非対照非盲検試験	長期投与試験	OLN1	290例	非対照非盲検

<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ヵ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) コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠

<評価資料>

分類	地域	内容	試験名	試験番号	組入例数	試験デザイン
薬物動態試験	日本	コハク酸ソリフェナシン錠とコハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊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 (コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠を水とともに服用)	CL-060	24例	2×2クロスオーバー
			YM905(ソリフェナシン)薬物動態試験 (コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠を水なしで服用)	CL-061	24例	2×2クロスオーバー

(2) 臨床薬理試験

1) 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 増加(5mg 投与群 12 例中 2 例), AST 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 M<sub>3</sub> 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 12 例中 11 例及び 12 例中 3 例に認められた<sup>8)</sup>。

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 上昇(10mg 投与群 9 例中各 1 例), 咽頭痛(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<sup>9)</sup>。(いずれの試験でもコハク酸ソリフェナシン錠を使用)

注) 承認されている用法及び用量は「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) QT/QTc 陽性対照試験 [CL-043] (外国人データ)<sup>10)</sup>

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 91 例を対象に二重盲検プラセボ及び実薬対照比較試験を実施した。

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、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)「VIII.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項解説 9.1.3 参照

\*：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。

### 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 <sup>注)</sup> (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	6	1	11
モキシフロキサシン 400mg/日	10	6	13

注)：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) 承認されている用法及び用量は「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) 用量反応探索試験

### 国内第 II 相試験 [ODS1]<sup>11)</sup>

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として実施した。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主要な QOL ドメインスコアにおいてプラセボ群に比して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。(試験には、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)

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。

注) 承認されている用法及び用量は「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) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 国内第Ⅲ相試験 [OCT1] <sup>12, 13)</sup>

過活動膀胱外来患者 2,049 例を対象に、プラセボを対照としてソリフェナシン 5mg と 10mg の無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った(塩酸プロピペリン(384 例)については省略)。ソリフェナシン(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、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)

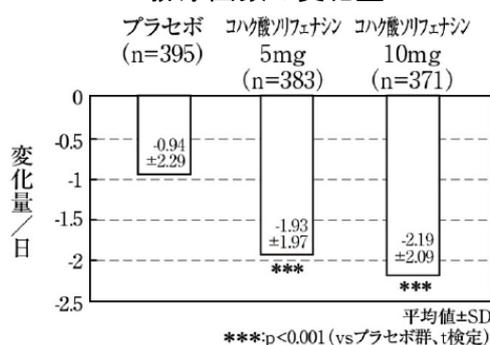
###### i) 過活動膀胱における諸症状に対する効果 (最終評価時における変化量) <sup>12, 13)</sup>

ソリフェナシン 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回数の変化量及び 24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量に関してソリフェナシン 5mg 群、10mg 群ともプラセボ群に比し有意な減少が認められ、1 回あたりの平均排尿量の変化量を有意に増加させた。

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
コハク酸ソリフェナシン 5mg	383	-1.93	1.974	-2.133	-1.736
コハク酸ソリフェナシン 10mg	371	-2.19	2.090	-2.406	-1.979

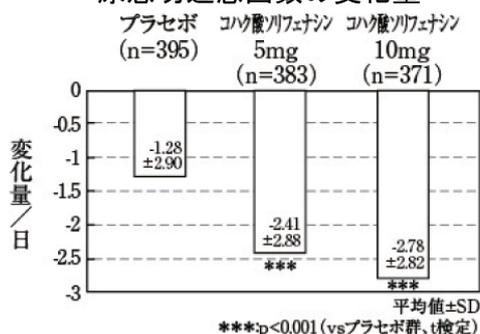
排尿回数の変化量



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
コハク酸ソリフェナシン 5mg	383	-2.41	2.877	-2.697	-2.119
コハク酸ソリフェナシン 10mg	371	-2.78	2.819	-3.072	-2.497

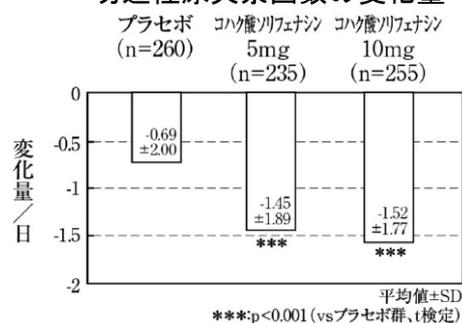
尿意切迫感回数の変化量



### 最終評価時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

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
コハク酸ソリフェナシン 5mg	235	-1.45	1.886	-1.688	-1.204
コハク酸ソリフェナシン 10mg	255	-1.52	1.771	-1.735	-1.298

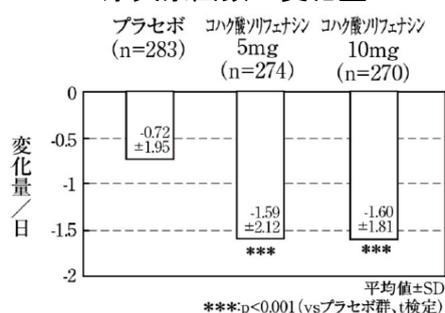
#### 切迫性尿失禁回数の変化量



### 最終評価時の 24 時間あたりの平均尿失禁回数変化量

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	283	-0.72	1.951	-0.950	-0.493
コハク酸ソリフェナシン 5mg	274	-1.59	2.117	-1.843	-1.339
コハク酸ソリフェナシン 10mg	270	-1.60	1.810	-1.817	-1.383

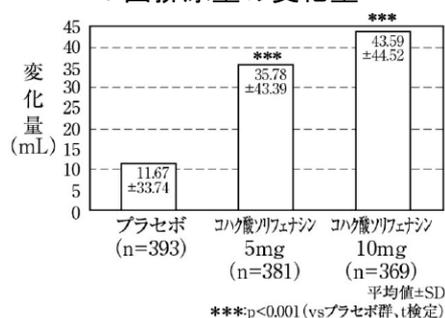
#### 尿失禁回数の変化量



### 最終評価時の平均 1 回排尿量変化量

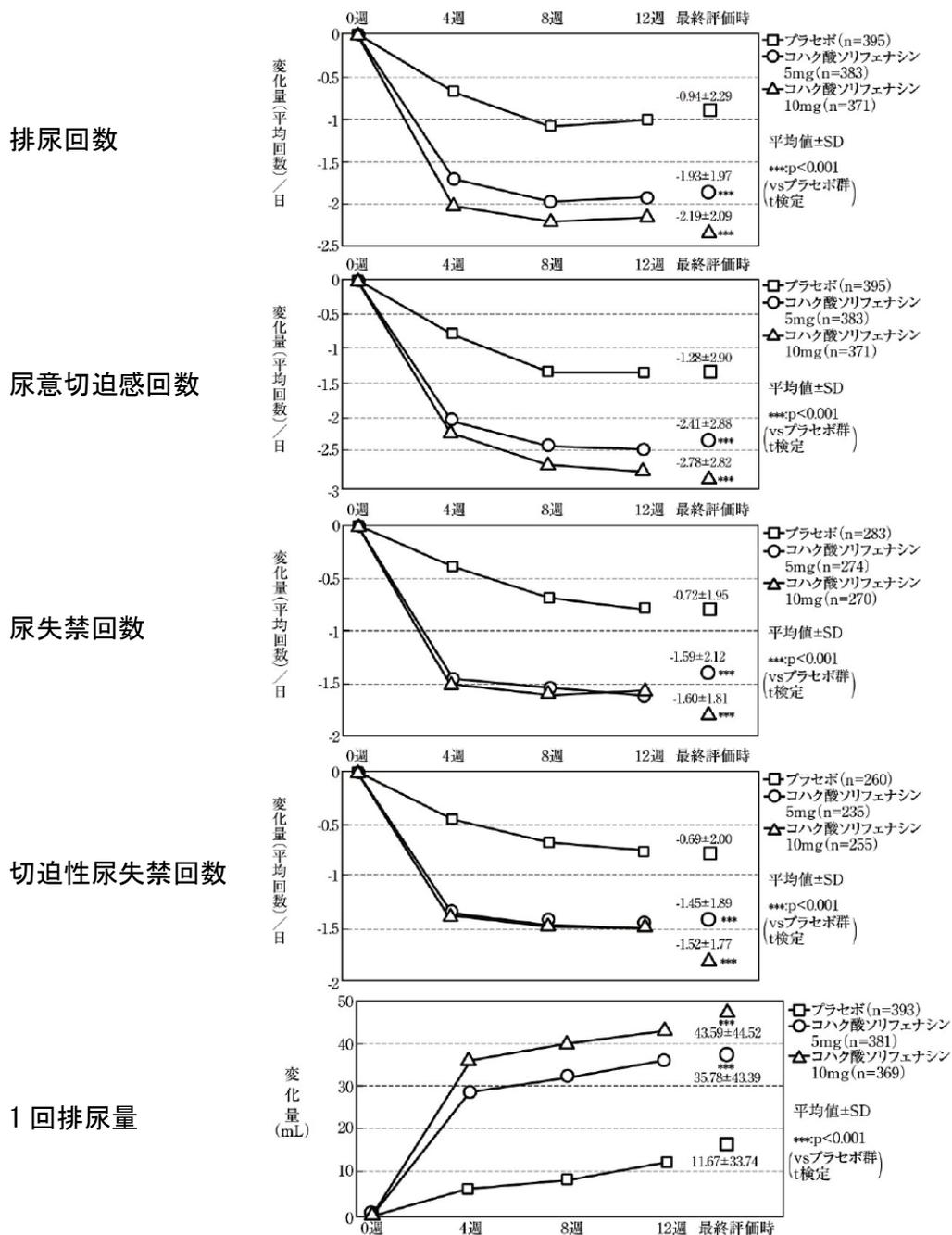
投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	393	11.67	33.740	8.328	15.020
コハク酸ソリフェナシン 5mg	381	35.78	43.385	31.406	40.147
コハク酸ソリフェナシン 10mg	369	43.59	44.519	39.037	48.151

#### 1 回排尿量の変化量



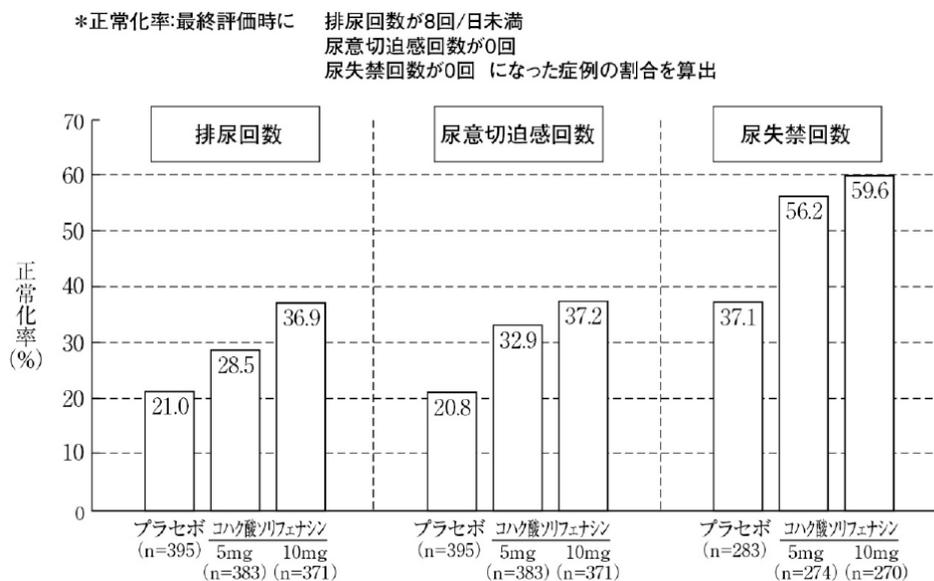
ii) 過活動膀胱における諸症状に対する効果（変化量の経時的推移）<sup>12, 13)</sup>

ソリフェナシンは、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数を減少させ、1回あたりの平均排尿量を増加させた。



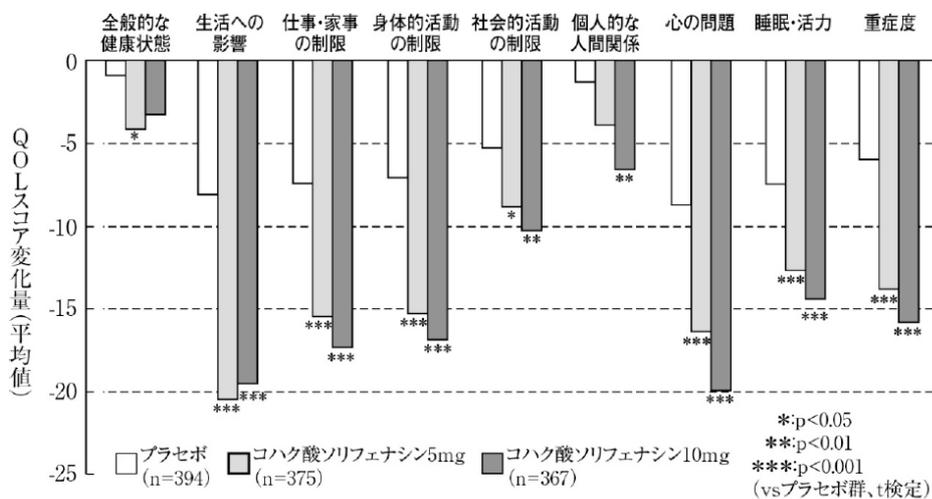
iii) 過活動膀胱における諸症状に対する効果（最終評価時における正常化率）<sup>12, 13)</sup>

ソリフェナシンの投与により、排尿回数、尿意切迫感回数、尿失禁回数の高い正常化率が認められた。



iv) QOL ドメインスコアの変化量<sup>12, 13)</sup>

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、ソリフェナシン 5mg 群及び 10mg 群は、プラセボ群と比較して有意なドメインスコアの減少(QOL スコアの改善)を示した。



v) 副作用（発現率 2%以上）<sup>13)</sup>

副作用の発現率は、ソリフェナシン 5mg 群で 33.6%，10mg 群で 52.8%，プラセボ群で 16.8%であり，ソリフェナシン 10mg 群よりも 5mg 群において低い値を示した。また，いずれかのソリフェナシン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)	コハク酸ソリフェナシン 5mg (n=396)	コハク酸ソリフェナシン 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 (%)

vi) 臨床検査値異常変動（発現率 2%以上）<sup>13), 14)</sup>

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

また，いずれかのソリフェナシン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 上昇，CK 上昇，血中尿素窒素(BUN)上昇，尿沈渣陽性であった。

臨床検査項目	プラセボ (n=405)	コハク酸ソリフェナシン 5mg (n=394)	コハク酸ソリフェナシン 10mg (n=381)
全事象	57(14.1)	44(11.2)	48(12.6)
ALT上昇	10(2.5)	9(2.3)	7(1.8)
CK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 (%)

vii) バイタルサイン<sup>15)</sup>

ソリフェナシン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。坐位血圧下降はソリフェナシン 10mg 群の 1 例にみられたのみであった。

測定項目	プラセボ	コハク酸ソリフェナシン 5mg	コハク酸ソリフェナシン 10mg
解析対象例数	405	394	381
坐位 血圧	上昇	1(0.2)	2(0.5)
	下降	0	1(0.3)
解析対象例数	405	393	381
脈拍数	上昇	1(0.2)	1(0.3)

発現例数 (%)

viii) 12 誘導心電図<sup>13)</sup>

各投与群において、心電図の異常変動発現率はほぼ同等であった。

	プラセボ (n=405)	コハク酸ソリフェナシン 5mg (n=391)	コハク酸ソリフェナシン 10mg (n=381)
心電図異常変動	10(2.5)	7(1.8)	7(1.8)

発現例数 (%)

②欧州における臨床成績 (STAR 試験\*) [外国人データ]<sup>16)</sup>

過活動膀胱外来患者 1,200 例を対象に、コハク酸ソリフェナシン錠とトルテロジン徐放製剤の非劣性を検証する目的で、有効性及び安全性を比較検討した。コハク酸ソリフェナシン錠 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、コハク酸ソリフェナシン錠は 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、コハク酸ソリフェナシン錠で 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(非劣性)

[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

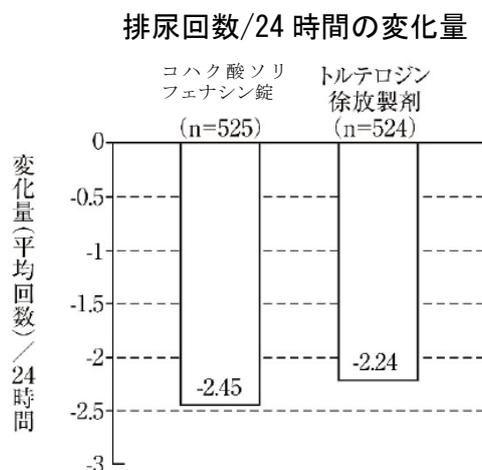
安全性評価項目：有害事象及びそれに起因する投与中止率

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

i) 主要評価項目における効果<sup>16)</sup>

コハク酸ソリフェナシン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。

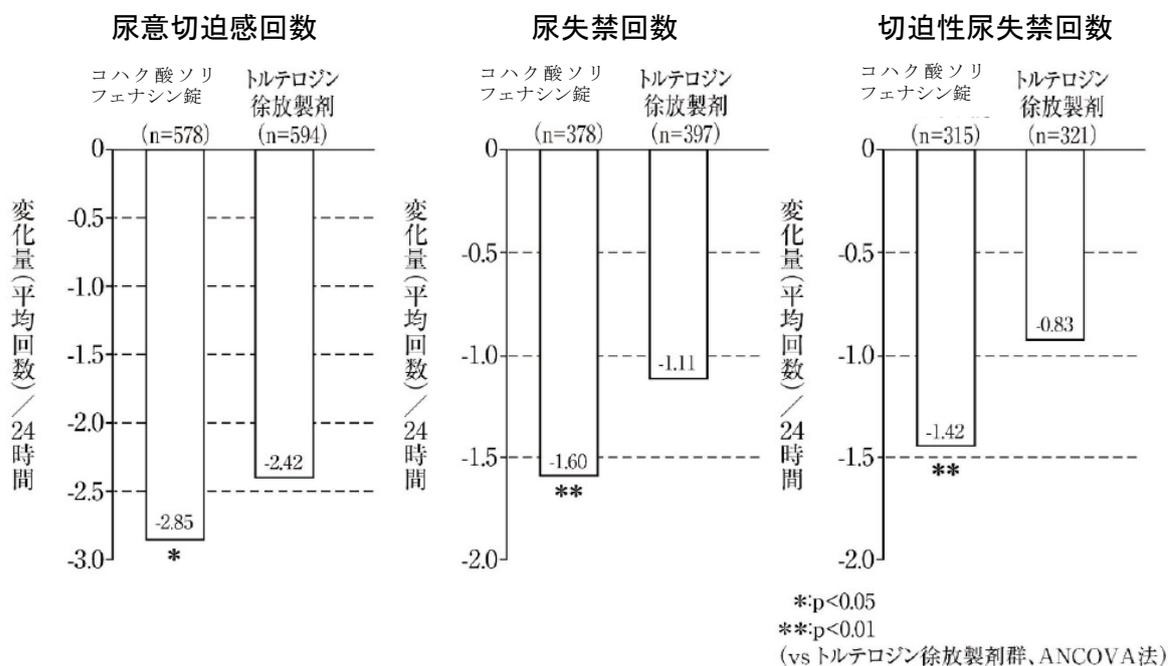
また、最終評価のベースラインからの排尿回数変化量においてコハク酸ソリフェナシン錠群のトルテロジン徐放製剤群に対する非劣性が検証された(PPS における排尿回数の 95% 信頼区間[-0.48 : 0.10])。



## ii) 副次評価項目における効果

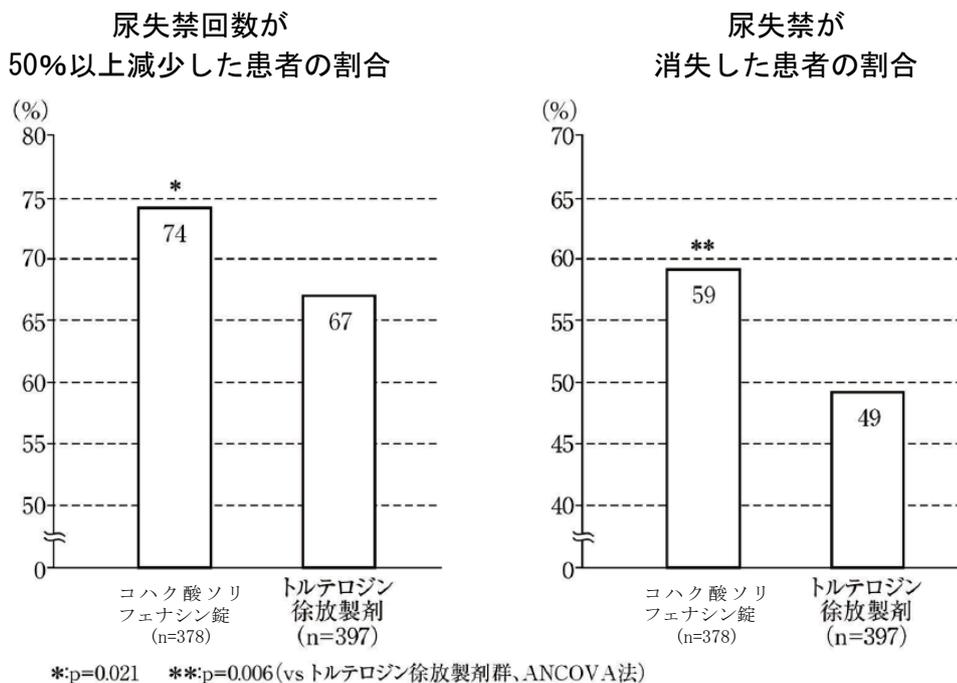
### a) 過活動膀胱の各症状に対する効果<sup>16)</sup>

コハク酸ソリフェナシン錠は最終評価時において、尿意切迫感回数、尿失禁回数、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。



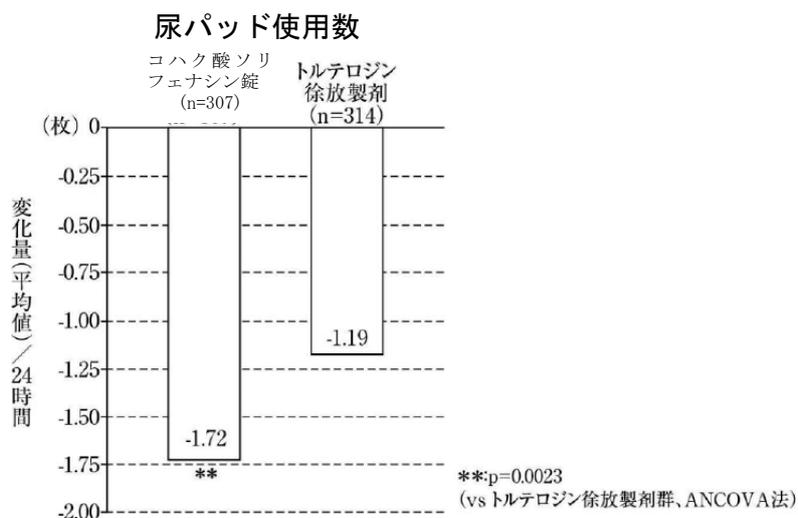
### b) 尿失禁が減少又は消失した患者の割合<sup>16)</sup>

コハク酸ソリフェナシン錠は最終評価時において、尿失禁を有する患者の 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。



### c) 尿パッド使用数の変化<sup>16)</sup>

コハク酸ソリフェナシン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。



### iii) 有害事象<sup>16)</sup>

コハク酸ソリフェナシン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、コハク酸ソリフェナシン錠における有害事象による投与中止率は 3.5%であった。

	コハク酸ソリフェナシン錠 (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%	0.0%	0.7%	1.0%	0.0%
有害事象による 投与中止率	3.5%			3.0%		

## 2) 安全性試験

### 国内長期投与試験 [OLN1]<sup>17)</sup>

過活動膀胱外来患者 252 例を対象に、コハク酸ソリフェナシン錠 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、改善効果を示し、その変化量は 5mg 維持群と同程度であった。

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。

**(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

**(7) その他**

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, フェソテロジンフマル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

膀胱平滑筋において、ムスカリン M<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を示すことにより、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 (*in vitro*)<sup>18, 19)</sup>

[方法]

ヒトムスカリン受容体を発現させた Chinese hamster ovary(CHO)-K1 細胞膜画分を用いて、<sup>3</sup>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<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> 及び M<sub>5</sub> 受容体サブタイプに対する Ki 値は、それぞれ 26, 170, 12, 110 及び 31nM であり、ムスカリン M<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 受容体に対する Ki 値はムスカリン M<sub>1</sub> 及び M<sub>5</sub> 受容体と同程度であり、M<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> 及び M<sub>5</sub>) 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 <sub>3</sub> 受容体選択性			
	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>1</sub> /M <sub>3</sub>	M <sub>2</sub> /M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub> /M <sub>3</sub>	M <sub>5</sub> /M <sub>3</sub>
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	0.61	0.96	1.5	0.57
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<sup>18)</sup>

[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<sub>2</sub> 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、プロピベ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<sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 値	Slope
ソリフェナシン	7.44±0.09	1.11±0.06
オキシブチニン	7.84±0.06	1.22±0.07 <sup>#</sup>
トルテロジン	8.61±0.13	1.03±0.07
アトロピン	8.47±0.06	1.73±0.16 <sup>#</sup>
プロピベリン	6.03±0.04	2.14±0.12 <sup>#</sup>

n=5, 平均値±SE

# : schild プロットの傾きが 1 と有意差あり(t 検定)

②摘出モルモット膀胱平滑筋<sup>20)</sup>

[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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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<sup>2+</sup>濃度に対する作用 (in vitro)

①ラット<sup>21, 22)</sup>

[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<sup>2+</sup>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  $\mu$ 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、プロピペリン、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, 1.8, 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±0.04**	7.57±0.06	3.6
オキシブチニン	8.75±0.05**	8.43±0.08	2.1
トルテロジン	8.55±0.05**	8.26±0.07	2.0
アトロピン	8.97±0.21	8.72±0.09	1.8
プロピペリン	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=4~5、平均値±SE \*\*p<0.01(vs顎下腺細胞、t検定)

②サル (23, 24)

[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  $\mu$ 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 8.5 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 対応のある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 vitro*)

ラット<sup>21, 22)</sup>

[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。

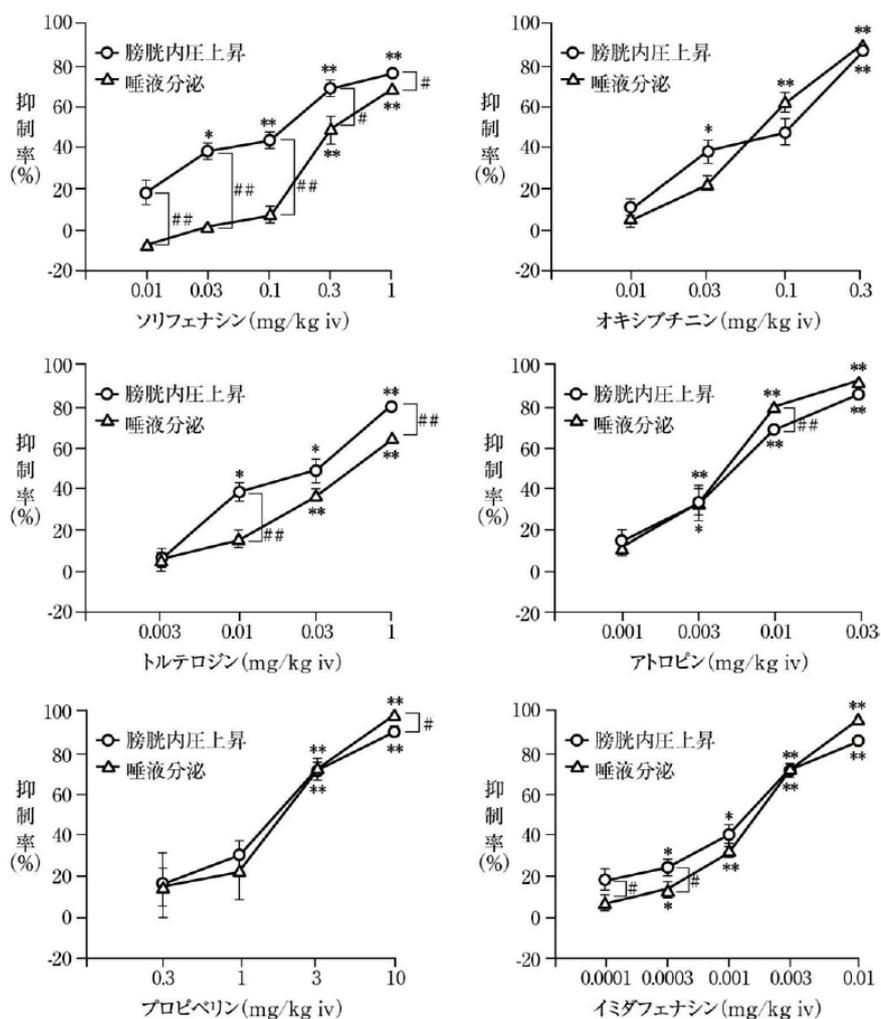
[結果]

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  $\mu$ g/kg iv)による膀胱内圧上昇を用量依存的に抑制した。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(ID<sub>30</sub>値及びID<sub>50</sub>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、プロピペリン、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



n=6 平均値±SE

\*P<0.05, \*\*P<0.01、コントロールとの有意差(実際の測定値による Student's-t 検定)

#P<0.05, ##P<0.01、膀胱内圧上昇の抑制と唾液分泌の有意差(対応する paired Student's t-検定)

ID<sub>30</sub> 値 (直線回帰法により算出)

(n=6)

被験薬	ID <sub>30</sub> 値(×10 <sup>-2</sup> 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
オキシプロピチニン	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	0.043	0.07	1.6

ID<sub>50</sub> 値 (直線回帰法により算出)

(n=6)

被験薬	ID <sub>50</sub> 値(×10 <sup>-2</sup> 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
プロピペリン	160	160	0.99
イミダフェナシン	0.12	0.14	1.2

4) 排尿機能に対する作用 (in vitro)

①正常ラット<sup>18)</sup>

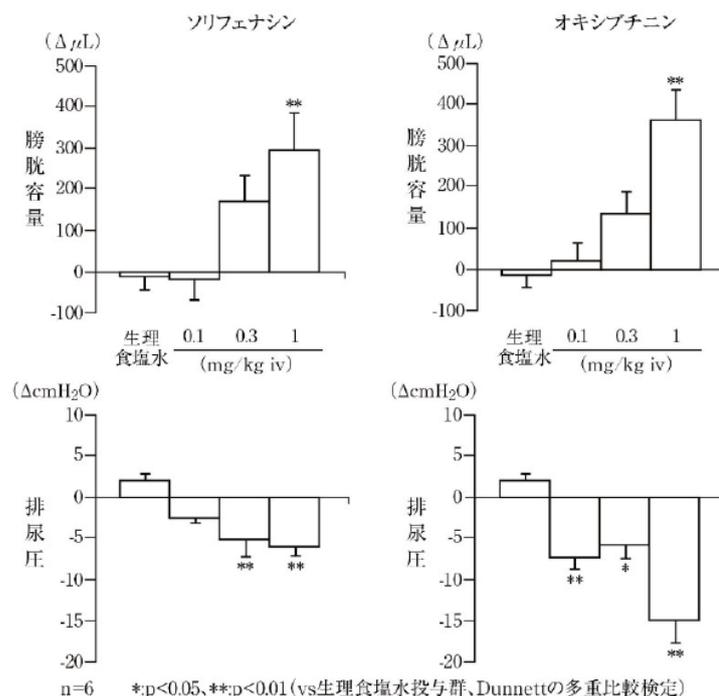
[方法]

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(ED<sub>30</sub>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。

ウレタン麻酔ラットの膀胱容量及び排尿圧に対する  
ソリフェナシン及びオキシブチニンの作用(平均値±SE)



## ②過活動膀胱モデルラット<sup>25)</sup>

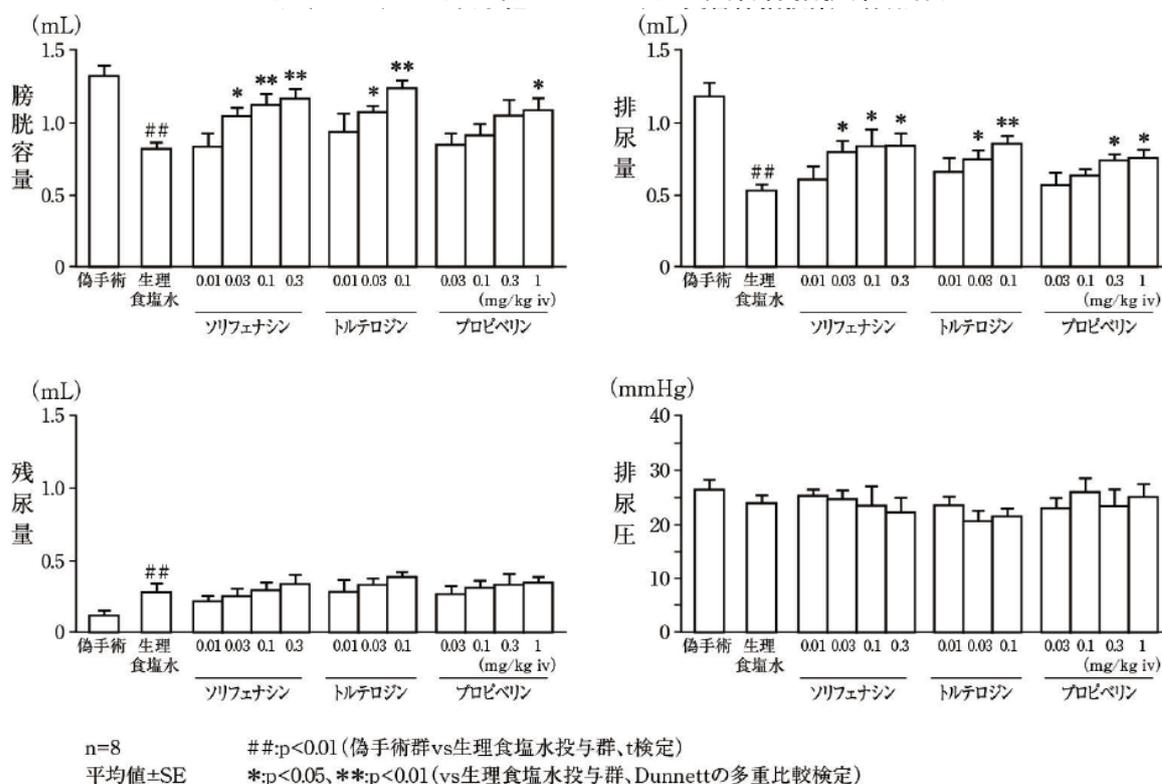
### [方法]

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), 及びプロピペリン(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



## (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

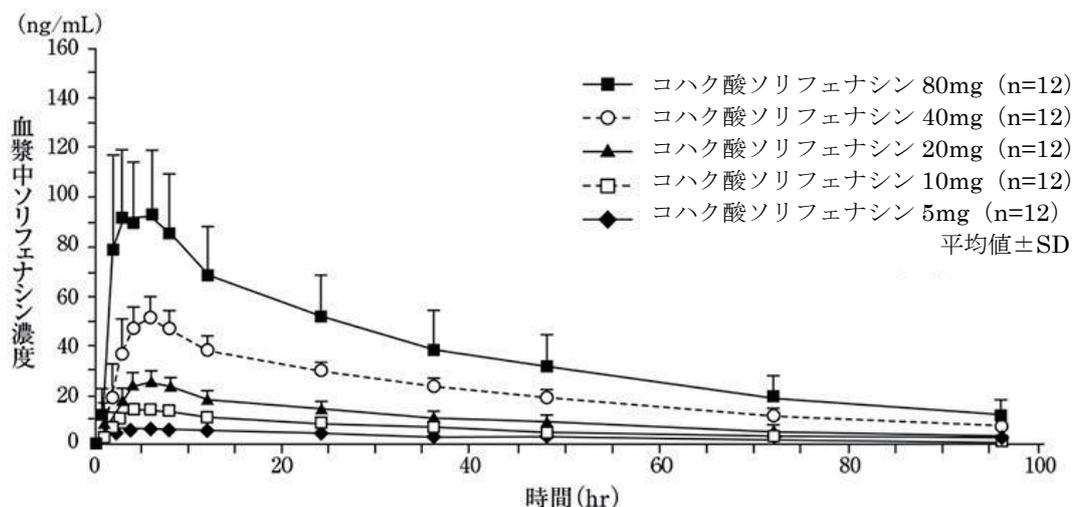
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与試験<sup>8)</sup>

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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、用量にほぼ比例して上昇した。T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> 及び CL/F の平均値は各用量間でほぼ一定であった。(試験には、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)



投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>inf</sub>: 無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

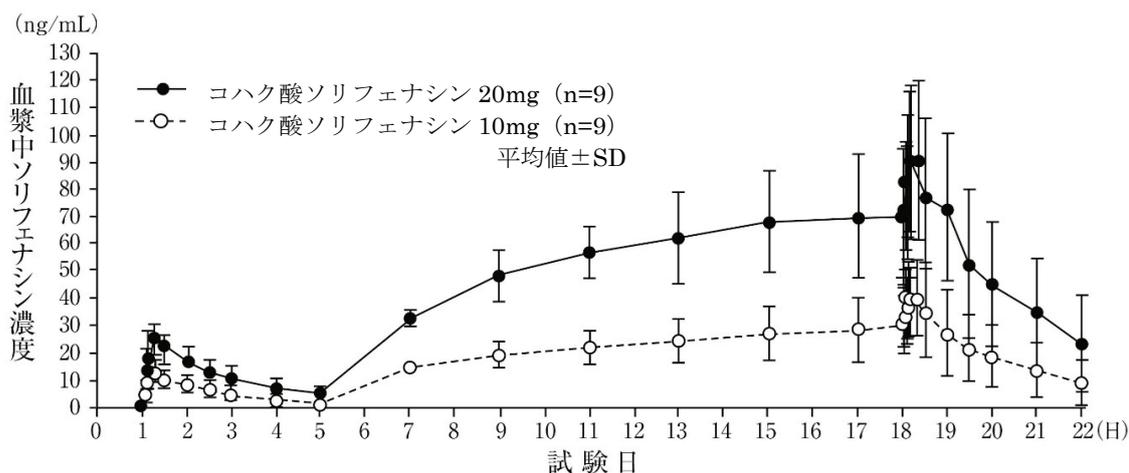
平均値±SD

CL/F: 経口クリアランス

注) 承認されている用法及び用量は「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) 反復投与試験<sup>9)</sup>

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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> 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。血漿中濃度は、非高齢者では投与後 1~2 週間で定常状態に達した。(試験には、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)



		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sup>a)</sup> (ng · h/mL)	t1/2 (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<sub>inf</sub>, 第18日 : AUC<sub>24h</sub> 平均値±SD

AUC<sub>inf</sub> : 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

### 3) 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 229 例における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<sub>24h</sub> 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はほぼ同じと考えられた。定常状態で平均血漿中未変化体濃度の経験ベイズ推定値と有効性の主要評価項目である観察期から最終評価時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量(最終評価時排尿回数変化量)との関係を探索的に検討した結果、平均血漿中未変化体濃度が高くなるほど最終評価時排尿回数の低下が大きくなる傾向が認められた<sup>11)</sup>。(試験には、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)

過活動膀胱患者 252 例に、コハク酸ソリフェナシン錠 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<sup>17) 26)</sup>。

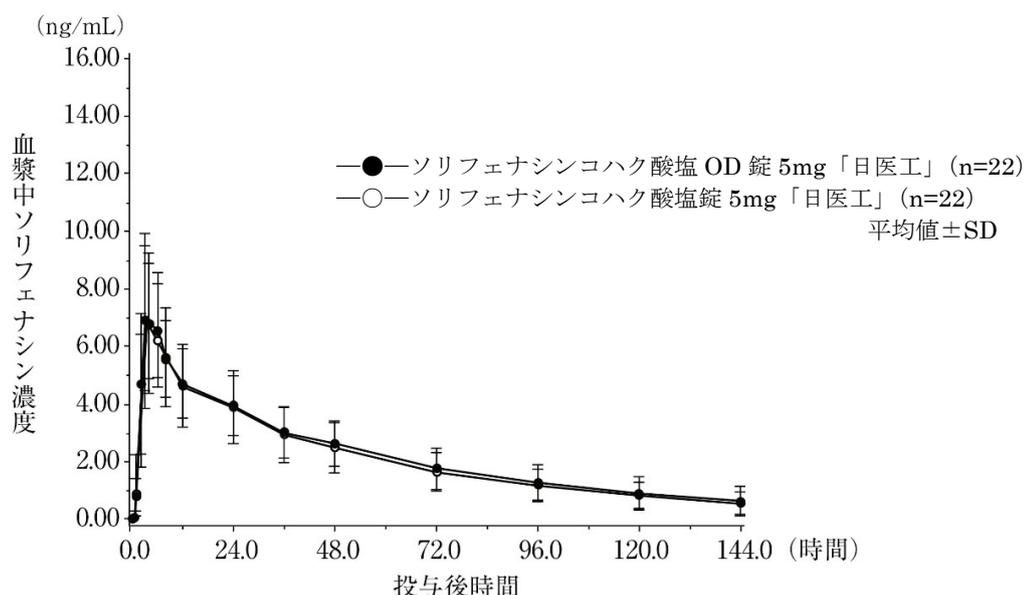
注) 承認されている用法及び用量は「通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。」である。

### 3) 生物学的同等性試験<sup>27, 28)</sup>

#### ①ソリフェナシンコハク酸塩錠「日医工」とソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」(水とともに服用)の生物学的同等試験

非高齢健康成人男性 24 例(28.8±5.76 歳)に、2×2 クロスオーバー法にて 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、ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」1 錠とソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「日医工」1 錠をそれぞれ水(150mL)とともに空腹下单回経口投与した。

Cmax 及び AUCt に関してソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「日医工」に対するソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」の幾何平均値(GMR)並びにその 90%信頼区間を算出した結果、Cmax 及び AUCt の幾何平均値の 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ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」はソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「日医工」と生物学的に同等であると判定した。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCt (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	比 <sup>a)</sup>
ソリフェナシン コハク酸塩OD錠 5mg「日医工」	7.35 ±2.19	3.8 ±1.2	321.98 ±104.68	380.43 ±170.68	48.3 ±18.2	12.68 ±10.22	Cmax : 1.028 (0.940-1.125) AUCt : 1.091 (0.983-1.211)
ソリフェナシン コハク酸塩錠5mg 「日医工」	7.46 ±2.73	4.1 ±1.2	310.45 ±107.53	358.23 ±133.57	47.7 ±11.6	14.88 ±18.50	

(n=22, 平均値±SD)

a) ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」／ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「日医工」  
の比：幾何平均値 (90%信頼区間)

AUCt：時間 0 から t までの血漿中濃度－時間曲線下面積

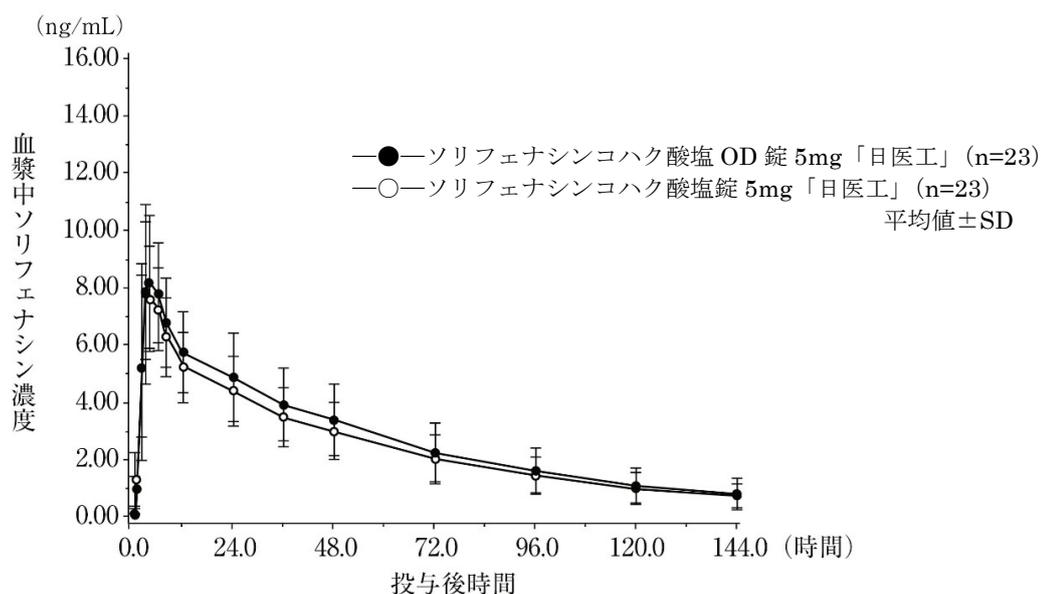
AUCinf：無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

CL/F：経口クリアランス

## ②ソリフェナシンコハク酸塩錠「日医工」とソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」 (水なしで服用) の生物学的同等試験

健康成人男性 24 例(26.9±4.45 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、ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」5mg 1 錠は水なしで、ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「日医工」1 錠は水(150mL)とともに空腹下单回経口投与した。

Cmax 及び AUCt に関してソリフェナシンコハク酸塩錠「日医工」に対するソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」の幾何平均値(GMR)並びにその 90%信頼区間を算出した結果、Cmax 及び AUCt の幾何平均値の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であり、水なしで服用したソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」は水とともに服用したソリフェナシンコハク酸塩錠「日医工」と生物学的に同等であると判定した。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCt (ng · h/mL)	AUCinf (ng · h/mL)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	比 <sup>a)</sup>
ソリフェナシン コハク酸塩OD錠 5mg「日医工」	8.83 ±2.49	4.2 ±1.3	402.62 ±144.75	464.32 ±184.74	46.5 ±9.5	9.56 ±4.33	Cmax : 1.048 (0.980-1.120)
ソリフェナシン コハク酸塩錠5mg 「日医工」	8.34 ±2.17	3.7 ±1.4	364.10 ±120.19	421.09 ±156.37	47.7 ±10.0	10.25 ±4.18	AUCt : 1.091 (1.048-1.135)

(n=23, 平均値±SD)

a) ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」／ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg「日医工」  
の比：幾何平均値 (90%信頼区間)

AUCt：時間 0 から t までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUCinf：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

### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

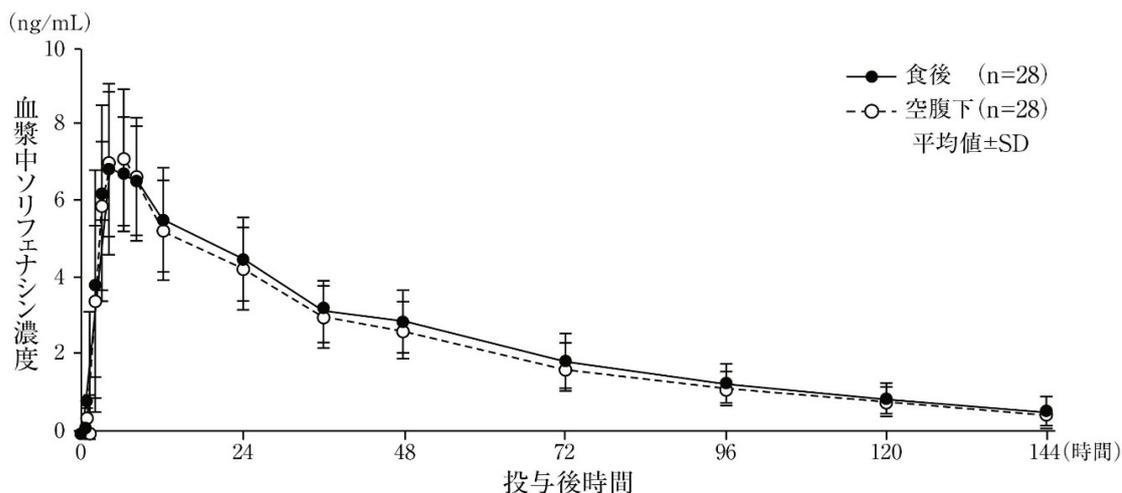
##### 1) 食事の影響<sup>29)</sup>

健康成人男性 28 例(20~35 歳未満)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、コハク酸ソリフェナシン錠 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 Cmax 及び AUCt の幾何平均値(GMR)の 90%信頼区間は 0.8~1.25 の範囲内であり、コハク酸ソリフェナシン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。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCt (ng · h/mL)	t1/2 (h)	食後/空腹下の比 (幾何平均値)
食後投与	7.59±1.77	4.5±1.8	338.36±95.59	42.7±8.3	Cmax : 1.012
空腹下投与	7.51±1.77	5.1±1.4	318.83±92.49	43.6±8.0	AUCt : 1.065

(n=28, 平均値±SD)

AUCt : 時間 0 から t までの血漿中濃度-時間曲線下面積

##### 2) 併用薬の影響

(「VIII-7. 相互作用」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) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) 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母集団薬物動態 (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<sup>11)</sup>。(試験には、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)

注) 承認されている用法及び用量は「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。

#### (5) 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)<sup>30)</sup>。

注) 承認されている用法及び用量は「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) その他

##### 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 例にコハク酸ソリフェナシン錠 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 M<sub>3</sub> の薬物動態は次のとおりであった<sup>31)</sup>。

定常状態におけるソリフェナシン代謝物 (M<sub>3</sub>) の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	コハク酸ソリフェナシン錠10mg (n=60)	コハク酸ソリフェナシン錠40mg (n=42)
Cmax [ng/mL]	4.70(1.70)	19.04(8.12)
Tmax [h]	9.51(8.65)	7.98(8.73)
AUC <sub>24h</sub> [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及び用量は「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. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1) 解析方法

治療期用治験薬を 1 回以上服薬し、1 時点以上の定量可能な血漿中濃度データを有し、かつ直前の服薬時間及び採血日時が記録された症例すべてを、薬物動態パラメータ推定の対象とした。

解析対象 229 例から得られた 445 点の薬物濃度データを用いたモデルによる母集団薬物動態解析を行った結果、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白(AGP)60mg/dL, 男性, 年齢 65 歳, クレアチニン 0.8mg/dL を基準とする CL/F の母集団平均の推定値は 6.95L/h であった。選択された共変量のうち、もっともモデルに及ぼす影響が大きかったものは  $\alpha_1$ -AGP であり、 $\alpha_1$ -AGP が本剤の薬物動態の重要な変動要因であることが示された<sup>11)</sup>。

## (2) パラメータ変動要因

過活動膀胱患者におけるコハク酸ソリフェナシン錠錠の CL/F(経口クリアランス)は、 $\alpha_1$ -AGP、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<sup>11)</sup>。(「1.(2)3)過活動膀胱患者における薬物動態」の項参照)

## 4. 吸収

### (1) <sup>14</sup>C-コハク酸ソリフェナシンの経口吸収<sup>32)</sup>

<sup>14</sup>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<sub>max</sub> はいずれも 5.25 時間であった。また、投与した放射能の 69.2%(n=4 の平均値)が尿中に排泄された。

### (2) コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠の口腔粘膜からの吸収<sup>33)</sup>

非高齢健康成人男性にコハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊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。

### (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%であった(外国人データ、試験には、コハク酸ソリフェナシン錠を使用)<sup>30)</sup>。

### (4) ラットにおける吸収部位<sup>34)</sup>

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製し、<sup>14</sup>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。

### (5) ラットにおける腸肝循環<sup>35)</sup>

胆管にカニューレを挿入した雄ラットに <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

単回経口投与後の組織内濃度(マウス)<sup>36)</sup>

雄の白色マウスに <sup>14</sup>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

胎盤通過性(マウス)<sup>37)</sup>

妊娠 12 日目のマウスに <sup>14</sup>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( $\mu$ g equivalents/g)		
	0.75時間	4時間	24時間
血漿	0.146±0.011	0.110±0.025	ND
血液	0.132±0.006	0.104±0.018	ND
赤血球 <sup>a)</sup>	0.110±0.005	0.094±0.013	ND
脳	0.079±0.006	0.052±0.010	ND
心臓	0.419±0.014	0.322±0.067	0.005±0.003
腎臓	2.572±0.220	2.754±0.847	0.057±0.018
肝臓	3.402±0.494	2.888±0.403	0.362±0.048
肺	2.575±0.468	2.056±0.129	0.032±0.006
脾臓	0.738±0.143	0.574±0.149	0.007±0.002
乳腺	0.320±0.048	0.320±0.136	0.005±0.001
膵臓	2.455±0.297	2.558±0.193	0.011±0.003
羊水	0.008±0.002	0.013±0.004	0.001±0.000
胎児	0.120±0.025	0.121±0.015	0.002±0.001
卵巣	0.480±0.075	0.512±0.081	ND
胎盤	0.474±0.027	0.677±0.060	0.041±0.002
子宮	0.370±0.015	0.470±0.045	0.041±0.018

n=3, 平均値±SD, ND: 検出限界未満

a) 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。

## (3) 乳汁への移行性

乳汁移行性(マウス)<sup>38)</sup>

授乳中(分娩後 9 日目)のマウスに <sup>14</sup>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( $\mu$ g equivalents/g)		
		0.75時間	4時間	24時間
母体	血漿	0.245±0.049	0.131±0.038	0.003±0.001
	血液	0.184±0.034	0.100±0.023	0.004±0.000
	乳汁	0.225±0.093	0.164±0.009	ND
哺乳児	血漿	ND	ND	ND
	血液	ND	ND	ND
	脳	ND	0.001±0.001	0.046±0.018
	心臓	ND	0.003±0.002	0.011±0.002
	肺	ND	0.009±0.006	0.019±0.004
	肝臓	ND	0.021±0.010	0.006±0.001
	腎臓	ND	0.014±0.007	0.002±0.000
	胃内乳塊	0.007±0.008	0.219±0.102	ND

n=3, 平均値±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

単回経口投与後の組織内濃度(マウス)<sup>36)</sup>

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、肝臓、腎臓、精巣、脂肪及び消化管において検出されたが、いずれも各組織における最高値の 3% 未満であり、その他の組織では放射能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。

白色マウスに  $^{14}\text{C}$ -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±0.072	0.192±0.052	ND	ND
血液	0.194±0.045	0.139±0.029	ND	ND
赤血球	0.073±0.006	0.061±0.009	ND	ND
脳	0.059±0.003	0.060±0.009	ND	ND
脊髄	0.052±0.014	0.058±0.011	ND	ND
眼球	0.078±0.020	0.132±0.011	ND	ND
心臓	0.417±0.020	0.393±0.093	0.001±0.001	ND
腎臓	3.881±0.285	4.172±0.831	0.017±0.002	0.006±0.001
膀胱	0.355±0.039	1.137±0.483	ND	ND
肝臓	6.779±0.716	5.117±0.227	0.241±0.018	0.081±0.015
肺	2.281±0.270	2.336±0.488	0.016±0.002	ND
膵臓	1.718±0.927	2.642±0.378	0.005±0.001	ND
脾臓	1.096±0.073	0.966±0.171	ND	ND
副腎	0.276±0.102	0.714±0.318	ND	ND
ハーダー腺	0.888±0.114	1.604±0.283	0.018±0.002	ND
涙腺	0.646±0.142	0.995±0.403	0.015±0.014	ND
リンパ節(腸間膜)	0.412±0.137	0.744±0.125	ND	ND
脳下垂体	0.213±0.086	0.224±0.265	ND	ND
唾液腺	0.868±0.060	1.540±0.778	0.003±0.001	ND
胸腺	0.339±0.005	0.575±0.142	ND	ND
甲状腺	0.126±0.021	0.209±0.058	ND	ND
前立腺	0.553±0.687	1.265±1.298	0.038±0.047	ND
精巣	0.111±0.027	0.305±0.067	0.037±0.001	0.003±0.003
骨	0.279±0.086	0.285±0.011	ND	ND
脂肪(褐色)	0.365±0.041	0.428±0.095	0.011±0.003	ND
脂肪(腎臓周辺部)	0.204±0.109	0.328±0.243	0.006±0.005	0.005±0.004
骨格筋	0.228±0.015	0.238±0.037	ND	ND
皮膚	0.234±0.028	0.341±0.047	0.002±0.002	ND
食道	0.677±0.165	0.282±0.038	ND	ND
胃内容物	13.29±4.99	1.605±1.070	0.019±0.009	ND
胃壁	22.05±8.10	11.65±4.83	0.078±0.023	0.008±0.001
小腸内容物	3.500±1.454	4.924±0.659	0.039±0.008	0.003±0.001
小腸壁	9.336±5.108	13.42±0.66	0.132±0.004	0.015±0.002
大腸内容物	0.599±0.512	1.727±0.717	0.066±0.013	0.008±0.001
大腸壁	3.003±2.074	9.865±2.460	0.174±0.052	0.017±0.006

n=3, 平均値±SD, ND : 検出限界未満

有色マウスに  $^{14}\text{C}$ -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

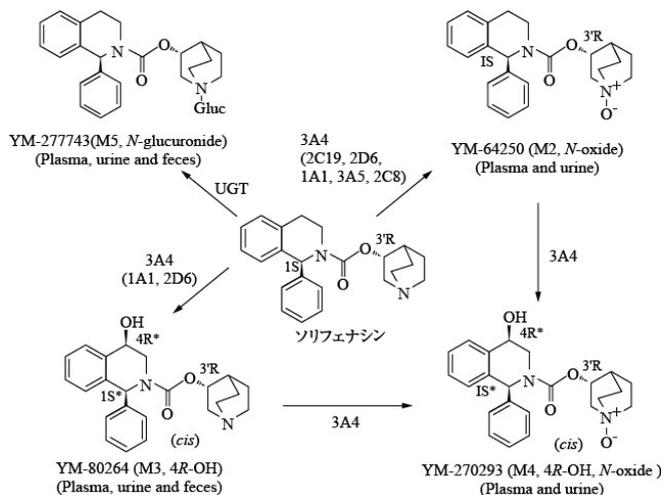
**(6) 血漿蛋白結合率**

血漿蛋白結合率は 96%であり、主結合蛋白は $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ソリフェナシン 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的に活性のある代謝物 4*R*-水酸化体(M<sub>3</sub>)と、活性がない 3 種の代謝物 *N*-グルクロン酸抱合体(M<sub>5</sub>), *N*-酸化体(M<sub>2</sub>)及び 4*R*-水酸化-*N*-酸化体(M<sub>4</sub>)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、4*R*-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<sup>30,37)</sup>。



注) 承認されている用法及び用量は「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) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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<sup>39)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

絶対バイオアベイラビリティ試験において、コハク酸ソリフェナシン錠 10mg を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%であることが示されており、本剤の経口吸収性は良好であること、更に、消化管や肝における初回通過代謝は小さいことが確認された(外国人データ)<sup>30)</sup>。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ソリフェナシンのヒト主要代謝物として、M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> 及び M<sub>5</sub> が同定されている。代謝物 M<sub>3</sub> はムスカリン M<sub>3</sub> 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 M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub> 及び M<sub>5</sub> はムスカリン M<sub>3</sub> 受容体に対して親和性を示さなかった<sup>40)</sup>。

## 7. 排泄

健康成人男性 4 例(31~41 歳)に,  $^{14}\text{C}$ -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 69.2%, 糞便中において 22.5%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約 15%であった。また, ソリフェナシン,  $\text{M}_2$ ,  $\text{M}_3$ ,  $\text{M}_4$  及び  $\text{M}_5$ (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,  $\text{M}_3$ ,  $\text{M}_5$  等の存在も確認された(外国人データ)<sup>32,41)</sup>。

### $^{14}\text{C}$ -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 <sup>a)</sup>	69.2(7.78)	14.7(4.81)
糞便	22.5(3.33)	—
呼気 $\text{CO}_2$	0.380(0.75)	—
合計	92.1(7.66)	—

平均値(SD)

— : 算出せず      a) : 投与後 624 時間までの排泄率

### $^{14}\text{C}$ -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	$\text{M}_3$	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	$\text{M}_4$	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	$\text{M}_5$ +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	$\text{M}_2$	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)

## 8. トランスポーターに関する情報

ソリフェナシンは, P-糖蛋白質の弱い基質である。健康成人男女 24 例に P-糖蛋白質の基質であるジゴキシン(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, ジゴキシンの薬物動態に本剤併用の影響は認められなかった<sup>42)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ) <sup>6,43)</sup>

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, コハク酸ソリフェナシン錠を使用)

	Cmax (ng/mL)	Tmax <sup>a)</sup> (h)	AUCinf (ng・h/mL)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	
健康成人(n=6)	15.7±3.4	6.00	1190±403	68.2±27.2	6.92±2.11	
腎機能障害患者	軽度(n=6)	17.5±3.3	5.50	1784±792	89.1±34.5	5.06±2.62
	中等度(n=6)	15.2±4.4	5.00	1559±555	90.6±27.3	5.62±2.67
	重度(n=6)	20.6±10.5	3.50	2530±700	111±38.3	3.19±0.95

AUCinf : 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

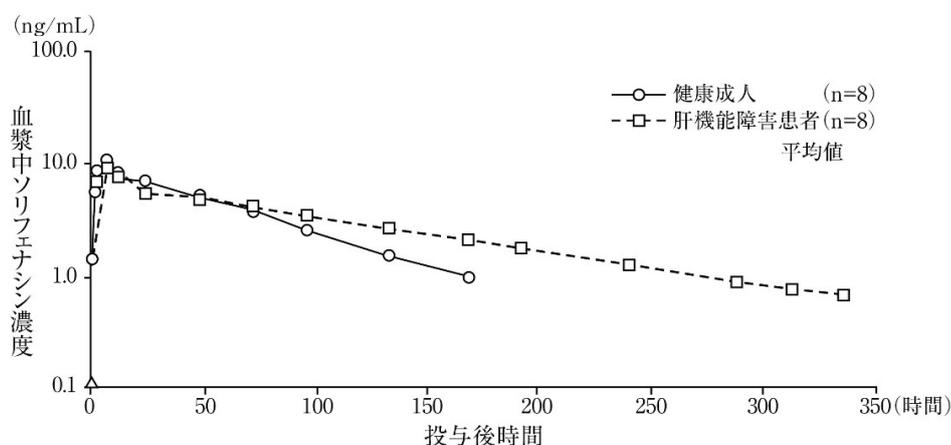
CL/F : 経口クリアランス

a) : 中央値

### (2) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ) <sup>5)</sup>

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, t1/2 は 2 倍に延長した。(試験には, コハク酸ソリフェナシン錠を使用)



	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng・h/mL)	t1/2 (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

AUCinf : 無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

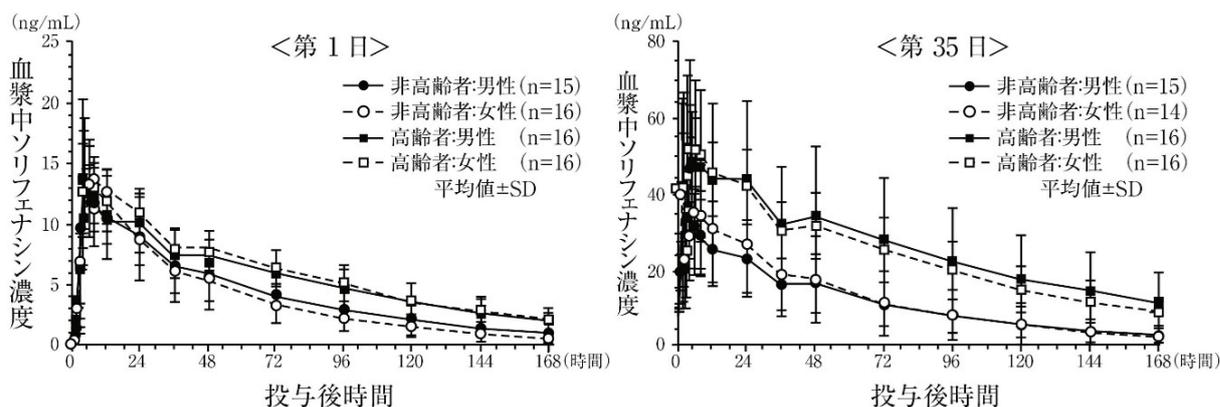
平均値±SD

CL/F : 経口クリアランス

### (3) 高齢者における薬物動態<sup>7,44)</sup>

健康高齢者(男性 16 例：年齢(平均値±SD)68.9±2.7 歳，女性 16 例：年齢 68.6±2.9 歳)及び健康非高齢者(男性 16 例：年齢 25.7±4.1 歳，女性 16 例：年齢 26.3±4.2 歳)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。血漿中濃度は，非高齢者では投与後 1～2 週間で，高齢者では投与後 2～3 週間で定常状態に達した。

高齢者の C<sub>max</sub> 及び AUC は，非高齢者に比べて 1.5～1.8 倍高く，t<sub>1/2</sub> は 1.4～1.6 倍に延長した。(試験には，コハク酸ソリフェナシン錠を使用)



			C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>a)</sup> (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>inf</sub>, 第 35 日：AUC<sub>24h</sub>

平均値±SD

AUC<sub>inf</sub>：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

## 11. その他

該当しない

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]  
[11.1.3 参照]

2.3 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。] [11.1.7 参照]

2.4 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。] [11.1.5 参照]

2.5 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。]

2.6 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。]

2.7 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。] [11.1.4, 17.3.1 参照]

2.8 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） [9.3.1 参照]

（解説）

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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。

2.4 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。

2.5 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。

2.6 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。

2.7 コハク酸ソリフェナシン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。

2.8 コハク酸ソリフェナシン錠を中等度(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<sup>5)</sup>(「V.4.用法及び用量に関連する注意」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注意とその理由

(「V. 治療に関する項目」を参照)

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

(「V. 治療に関する項目」を参照)

### 5. 重要な基本的注意とその理由

**8. 重要な基本的注意**

8.1 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。

8.2 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。

(解説)

8.1 コハク酸ソリフェナシン錠の国内における臨床試験において、コハク酸ソリフェナシン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。

8.2 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.2. 効能又は効果に関連する注意」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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 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)**  
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。  
[11.1.3 参照]

### 9.1.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者

抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。[11.1.3 参照]

### 9.1.3 QT 延長症候群患者

過量投与に注意すること。[11.1.4, 17.3.1 参照]

### 9.1.4 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。

### 9.1.5 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。

### 9.1.6 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。

### 9.1.7 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。

(解説)

- 9.1.1 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。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定期的に確認すること。
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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。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、臨床上問題とならないと考えられた(「V.5.(2)2)QT/QTc 陽性対照試験」の項参照)。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。
- 9.1.4 コハク酸ソリフェナシン錠承認時まで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コハク酸ソリフェナシン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。

9.1.5 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。

9.1.6 国内及び外国で実施したコハク酸ソリフェナシン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<sup>45-47)</sup>。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設定した。

9.1.7 国内臨床試験において、コハク酸ソリフェナシン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に投与するよう注意喚起されている。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に投与すること。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 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)

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2, 16.6.1 参照]

#### 9.2.2 軽度又は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)

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2, 16.6.1 参照]

(解説)

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、これらの患者ではコハク酸ソリフェナシン錠の血中濃度が上昇するデータが得られている<sup>6)</sup>(「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)。また本データから類推して、本剤を軽度・中等度の腎機能障害患者に投与した場合にも、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。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C)

投与しないこと。血中濃度が過度に上昇するおそれがある。[2.8, 16.6.2 参照]

##### 9.3.2 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B)

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1, 16.6.2 参照]

##### 9.3.3 軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A)

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1, 16.6.2 参照]

(解説)

中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害を有する患者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、これらの患者ではコハク酸ソリフェナシ錠の血中濃度が上昇するデータが得られている<sup>5)</sup>(「V.4.用法及び用量に関連する注意」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者に投与した場合にも、中等度肝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」の項参照)。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

(解説)

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<sup>48-50)</sup>。「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<sup>51)</sup>。以上の動物試験結果及びコハク酸ソリフェナシ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女性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女性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。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験で乳汁中移行が報告されている。

(解説)

授乳中のマウスに  $^{14}\text{C}$ -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<sup>38)</sup>。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、本剤投与中の女性は授乳を避ける必要があると考え、注意を設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内の臨床試験は実施していない。

(解説)

コハク酸ソリフェナシン錠、コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠承認時までに実施された国内臨床試験では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標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。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

肝機能、腎機能が低下していることが多い。[7.1-7.3, 16.6.3 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、コハク酸ソリフェナシン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(「V.4.用法及び用量に関連する注意」, 「(2)腎機能障害患者」及び「(3)肝機能障害患者」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。

## 7. 相互作用

### 10. 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。[16.4 参照]

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

### 10.2 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
抗コリン作用を有する薬剤 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 [16.7.1 参照]	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。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [11.1.4, 17.3.1 参照]	QT 延長があらわれるおそれがあるので，過量投与に注意すること。	これらの薬剤により QT が延長している患者に本剤が過量投与された場合，本剤の QT 延長作用が相加的に作用する可能性がある。

(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あるので，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，コハク酸ソリフェナシ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<sub>inf</sub> 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<sup>52,53)</sup>。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。

【QT 延長を起こすことが知られている薬剤】<sup>54)</sup>

抗不整脈薬：Ⅰ群薬(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドなど)、Ⅲ群薬(アミオダロン、ソタロール、ニフェカラントなど)、向精神薬：フェノチアジン系(クロルプロマジンなど)、三環系抗うつ薬など、抗生物質、抗ウイルス薬：エリスロマイシン、アマンタジンなど、抗潰瘍薬：H<sub>2</sub>受容体拮抗薬(シメチジンなど)、消化管運動促進薬：シサプリドなど、抗アレルギー薬：テルフェナジンなど、脂質異常症治療薬：プロブコールなど、有機リン中毒

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

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。

###### 11.1.2 肝機能障害

AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, Al-P, 総ビリルビンの上昇 (各 0.1~5%未満) 等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

###### 11.1.3 尿閉 (頻度不明) [2.2, 9.1.1, 9.1.2 参照]

###### 11.1.4 QT 延長, 心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む), 房室ブロック, 洞不全症候群, 高度徐脈 (いずれも頻度不明)

[2.7, 9.1.3, 10.2, 17.3.1 参照]

###### 11.1.5 麻痺性イレウス (頻度不明)

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。  
[2.4 参照]

###### 11.1.6 幻覚・せん妄 (頻度不明)

###### 11.1.7 急性緑内障発作 (頻度不明)

眼圧亢進、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。[2.3 参照]

(解説)

11.1.1 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。

11.1.2 コハク酸ソリフェナシン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。

11.1.3 海外で、コハク酸ソリフェナシン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。

11.1.4 コハク酸ソリフェナシン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。

11.1.5 「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。

11.1.6 「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。

11.1.7 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，本剤の市販後において急性緑内障発作の症例が発現していることから，「重大な副作用」の項に「急性緑内障発作」を記載し，注意喚起することとした。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		白血球数増多，白血球数減少，血小板数増多，血小板数減少	
心臓障害		狭心症，上室性期外収縮，心室性期外収縮	徐脈，心房細動，頻脈，動悸
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害		霧視，調節障害，乾性角結膜炎，視力低下	
胃腸障害	口内乾燥 (28.3%)，便秘 (14.4%)	腹部不快感，腹部膨満，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，下痢，消化不良，硬便，胃炎，萎縮性胃炎，舌炎，悪心，胃不快感，口内炎，舌変色	嘔吐，胃食道逆流性疾患，口の感覚鈍麻
全身障害及び投与局所様態		胸部不快感，胸痛，倦怠感，発熱	浮腫
感染症		膀胱炎，尿路感染，気管支炎，鼻咽頭炎，上気道感染，尿沈渣陽性	
代謝及び栄養障害		CK 上昇，尿酸上昇，総コレステロール上昇，K 上昇，尿糖陽性	食欲減退
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，味覚異常，頭痛，傾眠	認知機能障害
精神障害		不眠症	
腎及び尿路障害		排尿困難，膿尿，排尿躊躇，クレアチニン上昇，BUN 上昇，尿蛋白陽性	
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		皮膚乾燥，湿疹，そう痒症，発疹，蕁麻疹	血管浮腫，多形紅斑，剥脱性皮膚炎
血管障害		潮紅，高血圧	

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

コハク酸ソリフェナシン錠の承認時までの国内臨床試験及びコハク酸ソリフェナシン錠・コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊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	1,267	7,254	8,521
副作用の発現症例数	577	1,078	1,655
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
<b>感染症および寄生虫症</b>			
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)
带状疱疹	—	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)
<b>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)</b>			
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)
<b>血液およびリンパ系障害</b>			
貧血	—	3(0.04)	3(0.04)
<b>内分泌障害</b>			
甲状腺機能低下症	1(0.08)	—	1(0.01)
<b>代謝および栄養障害</b>			
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)
<b>精神障害</b>			
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)

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	(MedDRA PT)	承認時までの状況
<b>神経系障害</b>			
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)
<b>眼障害</b>			
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)
<b>耳および迷路障害</b>			
回転性めまい	2(0.16)	—	2(0.02)
耳鳴	—	1(0.01)	1(0.01)
<b>心臓障害</b>			
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)

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	(MedDRA PT)	承認時までの状況
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)
<b>血管障害</b>			
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)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>			
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)
<b>胃腸障害</b>			
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)

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	(MedDRA PT)	承認時までの状況
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)
<b>肝胆道系障害</b>			
肝機能異常	2(0.16)	5(0.07)	7(0.08)
急性肝炎	1(0.08)	—	1(0.01)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>			
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)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>			
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)

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	(MedDRA PT)	承認時までの状況
<b>腎および尿路障害</b>			
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)
<b>妊娠、産褥および周産期の状態</b>			
流産	1(0.08)	—	1(0.01)
<b>生殖系および乳房障害</b>			
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)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>			
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)
<b>臨床検査</b>			
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)

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	(MedDRA PT)	承認時までの状況
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)
血中尿酸減少	—	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

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

尿閉、散瞳、肝機能障害等

#### 13.2 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)

13.1 外国における臨床試験で、コハク酸ソリフェナシン錠 30mg<sup>注)</sup>投与で重篤な尿閉が 1 例認められた。また、同試験で、コハク酸ソリフェナシン錠 50mg<sup>注)</sup>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、コハク酸ソリフェナシン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。

13.2 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。

注) 承認されている用法及び用量は「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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【ソリフェナシンコハク酸塩錠「日医工」のみ該当】

14.1.2 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。

【ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」のみ該当】

14.1.2 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。

14.1.3 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.4 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)

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがあるので、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。

14.1.2 本剤の有効成分には収斂味(にがみ)があり、更にソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」は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。

【ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」のみ該当】

14.1.3 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。

14.1.4 OD 錠を寝たままの状態でも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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VII. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用<sup>55)</sup>

ソリフェナシンは、単回で 30mg/kg po 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<sup>56)</sup>

###### ① hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) 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 IC<sub>50</sub> 値は 270nM であった。

###### ② 心筋活動電位に対する作用<sup>57)</sup>

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<sup>58)</sup>

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 例に嘔吐が発現したが、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<sup>59)</sup>

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<sup>60)</sup>

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 M<sub>3</sub> 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<sup>61)</sup>

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<sup>62)</sup>

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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>)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<sup>63)</sup>

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。

## 7) 瞳孔径に対する作用<sup>64)</sup>

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 M<sub>3</sub>受容体拮抗作用が関与していると考えられる<sup>65)</sup>。

## (3) 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 <sup>66)</sup>	雄	1000mg/kg, 経口
	雌	500mg/kg, 経口
イヌ <sup>67)</sup>	雄	60mg/kg以上, 経口
	雌	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/日以上以上の群の雄で散瞳が認められた。250mg/kg/日以上以上の群の雌で散瞳、死亡、顎下腺及び脾臓の実重量及び体重比重量の減少、雄で自発運動の低下、失調歩行、振戦及び衰弱が認められた。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(雌のみ)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<sup>68)</sup>。

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<sup>69)</sup>。

#### 2) ラット

ラット 4 週間経口投与毒性試験において、10mg/kg/日以上以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/日以上以上の群の雌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<sup>70)</sup>。

ラット 26 週間経口投与毒性試験において、3mg/kg/日以上以上の群の雌で散瞳が認められた。10mg/kg/日以上以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/日以上以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<sup>71)</sup>。

### 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<sup>72)</sup>。

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<sup>73)</sup>。

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、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<sup>74)</sup>。

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 <sup>68)</sup>	経口, 13週	30, 100, 250, 400	100
マウス <sup>69)</sup>	経口, 26週	10, 30, 100, 200	30
ラット <sup>70)</sup>	経口, 4週	5, 10, 25, 50	10
ラット <sup>71)</sup>	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 <sup>72)</sup>	経口, 4週	1, 3, 10, 30	3
イヌ <sup>73)</sup>	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 <sup>74)</sup>	経口, 52週	3, 6, 12, 20	12

### (3) 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<sup>75)</sup>。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、軽度な染色体の数的異常の増加が認められたものの、コハク酸ソリフェナシンはヒトリンパ球に対して染色体の構造異常の誘発を示さないものと判断された<sup>76)</sup>。

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を示さないと判断された<sup>77)</sup>。

### (4) がん原性試験

マウス(10, 30, 100, 200mg/kg/日, 反復経口投与)<sup>78)</sup>及びラット(雄: 3, 10, 20mg/kg/日, 雌: 3, 7.5, 15mg/kg/日, 反復経口投与)<sup>79)</sup>を用いた試験において、がん原性は示さないと判断された。

### (5) 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<sup>80)</sup>。

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<sup>81)</sup>。

雌ラットにおいて 15mg/kg/日以上群で散瞳, 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<sup>82)</sup>。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験

マウスにおいて 30mg/kg/日以上で群で摂餌量の減少, 100mg/kg/日以上で群で体重増加抑制, 250mg/kg/日群で死亡が認められた。100mg/kg/日以上で群で胎児体重の低値が認められた<sup>48)</sup>。

ラットにおいて 15mg/kg/日以上で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<sup>49)</sup>。

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<sup>50)</sup>。

## 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/日以上で群で 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 雌で陰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<sup>51)</sup>。

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 <sup>80)</sup>	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 <sup>81)</sup>	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 <sup>82)</sup>	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 <sup>48)</sup>	経口	30, 100, 250	母動物：30未満 胎児：30
	ラット <sup>49)</sup>	経口	5, 15, 50	母動物：50 胎児：50
	ウサギ <sup>50)</sup>	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 <sup>51)</sup>	経口	30, 100, 250	F0雌：30 F1雌雄：30

## (6) 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示さないものと判断された<sup>83)</sup>。

ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験(1, 10, 100mg, 結膜嚢内曝露)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<sup>84)</sup>。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 遅延型皮膚反応試験<sup>85)</sup>

モルモットを用いた遅延型皮膚反応試験において, 抗原性は示さないと判断された。

### 2) 口腔粘膜刺激試験<sup>86)</sup>

ハムスターを用いた口腔粘膜刺激性試験において, コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊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	ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg 「日医工」 ソリフェナシンコハク酸塩錠 5mg 「日医工」 ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 2.5mg 「日医工」 ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠 5mg 「日医工」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分	コハク酸ソリフェナシン	毒薬

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

3年：安定性試験結果に基づく

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

ソリフェナシンコハク酸塩 OD 錠「日医工」のみ該当

#### 20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有（「X III.2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ベシケア錠，ベシケア OD 錠

同 効 薬：ポラキス錠 1・2・3，ネオキシテープ 73.5mg(1袋1枚包装)・(1袋7枚包装)，  
バップフォー錠 10・20/バップフォー細粒 2%，デトルシトールカプセル 2mg・4mg，ウリ  
トス錠 0.1mg/ウリトス OD 錠 0.1mg，ステーブラ錠 0.1mg/ステーブラ OD 錠 0.1mg，トビ  
エース錠 4mg・8mg

### 7. 国際誕生年月日

2004年6月8日

**8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日**

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	販売開始年月日
ソリフェナシン コハク酸塩錠 2.5mg「日医工」	2021年2月15日	30300AMX00115000	2021年12月10日	2021年12月10日
ソリフェナシン コハク酸塩錠 5mg「日医工」	2021年2月15日	30300AMX00117000	2021年12月10日	2021年12月10日
ソリフェナシン コハク酸塩 OD 錠 2.5mg「日医工」	2021年2月15日	30300AMX00118000	2021年12月10日	2021年12月10日
ソリフェナシン コハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」	2021年2月15日	30300AMX00119000	2021年12月10日	2021年12月10日

**9. 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

**10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ソリフェナシン コハク酸塩錠 2.5mg「日医工」	2590011F1087	2590011F1087	128572701	622857201
ソリフェナシン コハク酸塩錠 5mg「日医工」	2590011F2083	2590011F2083	128573401	622857301
ソリフェナシン コハク酸塩 OD 錠 2.5mg「日医工」	2590011F3071	2590011F3071	128574101	622857401
ソリフェナシン コハク酸塩 OD 錠 5mg「日医工」	2590011F4078	2590011F4078	128575801	622857501

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 本間 之夫 他：日本排尿機能学会誌 2003 ; 14(2) : 266-277
- 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, p2-5 : ブラックウェルパブリッシング, 2005.
- 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.
- 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.
- 5) Kuipers, M. et al. : J. Pharmacol. Sci. 2006 ; 102(4) : 405-412 (PMID : 17170513)
- 6) Smulders, R. A. et al. : J. Pharmacol. Sci. 2007 ; 103(1) : 67-74 (PMID : 17251687)
- 7) 鈴木 真奈絵 他：薬理と治療 2006 ; 34 Suppl.1 : S29-S40
- 8) 田中 孝典 他：薬理と治療 2006 ; 34 Suppl.1 : S5-S13
- 9) 田中 孝典 他：薬理と治療 2006 ; 34 Suppl.1 : S15-S27
- 10) 社内報告書：海外健康成人・二重盲検比較対照試験(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD 2.7.6.17)
- 11) 山口 脩 他：薬理と治療 2006 ; 34 Suppl.1 : S47-S68
- 12) Yamaguchi O. et al. : BJU Int. 2007 ; 100(3) : 579-587 (PMID : 17669143)
- 13) 社内報告書：国内二重盲検群間比較試験(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.6.19)
- 14) 社内報告書：(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.6.19)
- 15) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.4.4.1.2)
- 16) Chapple C. R. et al. : Eur. Urol. 2005 ; 48 : 464-470 (PMID : 15990220)
- 17) 山口 脩 他：薬理と治療 2006 ; 34 Suppl.1 : S69-S86
- 18) Ohtake, A. et al. : Biol. Pharm. Bull. 2007 ; 30(1) : 54-58 (PMID : 17202659)
- 19) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.2.1.1)
- 20) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.2.2.1.2.2)
- 21) 大竹 昭良 他：薬理と治療 2008 ; 36(2) : 119-128
- 22) Ohtake A, et al. : Eur. J. Pharmacol. 2004 ; 492(2-3) : 243-250 (PMID : 15178371)
- 23) 大竹 昭良 他：日本薬理学雑誌 2006 ; 128(6) : 425-432
- 24) Kobayashi S. et al. : Life Sci. 2004 ; 74(7) : 843-853 (PMID : 14659973)
- 25) Suzuki M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2005 ; 512(1) : 61-66 (PMID : 15814091)
- 26) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.6.20)
- 27) 社内報告書：健康成人・口腔内崩壊錠水あり
- 28) 社内報告書：健康成人・口腔内崩壊錠水なし
- 29) 田中 孝典 他：薬理と治療 2006 ; 34 Suppl.1 : S41-S45
- 30) Kuipers M. E. et al : Drugs in R&D. 2004 ; 5(2) : 73-81 (PMID : 15293866)
- 31) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.2.2.2.4.1)
- 32) 社内報告書：海外健康成人・代謝(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD 2.7.6.6)
- 33) 社内報告書
- 34) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.4.3.1)
- 35) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.4.6.3)
- 36) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.4.4.4)

- 37) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.4.4.8)
- 38) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.4.4.9)
- 39) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.2.3.1.4)
- 40) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.4.1)
- 41) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.2.2.2.1.3)
- 42) Smulders R. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 62(2) : 210-217 (PMID : 16842396)
- 43) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.7.6.9)
- 44) 社内報告書
- 45) Tsao J. W. et al. : N. Engl. J. Med. 2003 ; 349(23) : 2274-2275 (PMID : 14657444)
- 46) Womack K. B. et al. : Arch. Neurol. 2003 ; 60 : 771-773 (PMID : 12756144)
- 47) Katz I. R. et al. : J. Am. Geriatr. Soc. 1998 ; 46(1) : 8-13 (PMID : 9434659)
- 48) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.6.5)
- 49) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.6.8)
- 50) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.6.10)
- 51) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.6.11)
- 52) Swart P. J. et al. : Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2006 ; 99(1) : 33-36 (PMID : 16867168)
- 53) 社内報告書 : 海外健康成人・相互作用(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD 2.7.6.12)
- 54) QT 延長症候群(先天性・二次性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン(2012年改訂版) 日本循環器学会他編, p4
- 55) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.1.1)
- 56) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.1.2.1)
- 57) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.1.2.2)
- 58) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.1.2.3)
- 59) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.2.2)
- 60) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.2.3)
- 61) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.2.4)
- 62) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.2.5)
- 63) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.2.6)
- 64) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.2.4.2.7)
- 65) Choppin A. et al. : Br. J. Pharmacol. 1998 ; 124(5) : 883-888 (PMID : 9692772)
- 66) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.2.1)
- 67) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.2.2)
- 68) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.3.2)
- 69) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.3.3)
- 70) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.3.6)
- 71) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.3.7)
- 72) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.3.8)
- 73) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.3.9)
- 74) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.3.10)
- 75) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.4.1)
- 76) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.4.2)
- 77) 社内報告書(ベシケア錠 2006年4月20日承認 CTD2.6.6.4.3)

- 78) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.5.1)
- 79) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.5.2)
- 80) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.6.1)
- 81) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.6.2)
- 82) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.6.3)
- 83) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.7.1)
- 84) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.7.2)
- 85) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.8.1)
- 86) 社内報告書(ベシケア錠 2006 年 4 月 20 日承認 CTD2.6.6.7.3)

## 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) コハク酸ソリフェナシン錠

日本をはじめ、世界 93 の国と地域で発売されている。(2019 年 5 月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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( $\alpha_1$ 遮断薬等)を優先させること。

5.3 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。

#### 6. 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[9.3.2, 9.3.3, 9.8 参照]

7.2 重度の腎機能障害患者(クレアチニクリアランス 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。[9.2.1, 9.2.2, 9.8 参照]

7.3 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。[9.8 参照]

### 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.

### 米国における承認状況

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
効能又は効果	VESIcare is a muscarinic antagonist indicated for the treatment of overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and urinary frequency
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5 mg tablet taken orally once daily, and if well tolerated may be increased to 10 mg once daily.</li> <li>・ Do not exceed the 5 mg dose of VESIcare in patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Severe renal impairment creatinine clearance &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>○ Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). VESIcare is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).</li> <li>○ Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors.</li> </ul> </li> </ul>

(2020年5月)

英国における承認状況

会社名	Astellas Pharma Ltd
販売名	Vesicare
剤形・規格	Film-coated tablets : 5mg 10mg
発売年月	2004年8月
効能又は効果	Symptomatic treatment of urge incontinence and/or increased urinary frequency and urgency as may occur in patients with overactive bladder syndrome.
用法及び用量	<p><u>Posology</u></p> <p><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.</p> <p><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.</p> <p><i>Patients with renal impairment</i> No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance &gt; 30ml/min). Patients with severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30ml/min) should be treated with caution and receive no more than 5mg once daily.</p> <p><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.</p> <p><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.</p> <p><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.</p>

(2019年11月)

＜参考＞英国における承認状況

剤形・規格	1 mg/ml oral suspension
発売年月	2015年6月
効能又は効果	<p><u><i>Overactive bladder in adults</i></u> Vesicare oral suspension is indicated for symptomatic treatment of urge incontinence and/or increased urinary frequency and urgency as may occur in patients with overactive bladder (OAB) syndrome.</p> <p><u><i>Neurogenic detrusor overactivity</i></u> Vesicare oral suspension is indicated for treatment of neurogenic detrusor overactivity (NDO) in paediatric patients aged 2 to 18 years.</p>
用法及び用量	<p><u>Posology</u></p> <p><b>Overactive bladder</b> Adults, including elderly: The recommended dose is 5 mg (5 ml) solifenacin succinate once daily. If needed, the dose may be increased to 10 mg (10 ml) solifenacin succinate once daily.</p> <p>Paediatric population: The efficacy of Vesicare in children and adolescents with overactive bladder has not been established. Therefore, Vesicare should not be used for treatment of overactive bladder in children and adolescents under 18 years of age.</p> <p><b>Neurogenic detrusor overactivity</b> Paediatric population (age 2 to 18 years): The recommended dose of Vesicare oral suspension is determined based on patient weight. Treatment should be initiated at the recommended starting dose. Thereafter, the dose may be increased to the lowest effective dose. The maximum dose should not be exceeded. During long-term therapy, patients should be periodically evaluated for treatment continuation and for potential dose adjustment, at least annually or more frequently if indicated.</p>

(2020年6月)

注) 国内の承認内容範囲で本剤を使用すること。

(2) コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠

日本のみで発売されている。(2019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)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験で乳汁中移行が報告されている。

出典	記載
<p>米国の添付文書 (2020年5月)</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b>  <u>Risk Summary</u>  There are no studies with the use of solifenacin succinate in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriages, or adverse maternal or fetal outcomes. No adverse developmental outcomes were observed in animal reproduction studies with oral administration of solifenacin succinate to pregnant mice during the period of organogenesis at a dose resulting in 1.2 times the systemic exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg/day. However, administration of doses 3.6 times and greater than the MRHD during organogenesis produced maternal toxicity in the pregnant mice and resulted in developmental toxicity and reduced fetal body weights in offspring [<i>see Data</i>].  In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects or miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u>  <i>Animal Data</i>  Oral administration of <sup>14</sup>C-solifenacin succinate to pregnant mice resulted in the recovery of radiolabel in the fetus indicating that solifenacin-related product can cross the placental barrier. In pregnant mice, administration of solifenacin succinate at a dose of 250 mg/kg/day (7.9 times the systemic exposure at the MRHD of 10 mg), resulted in an increased incidence of cleft palate and increased maternal lethality. Administration of solifenacin succinate to pregnant mice during organogenesis at greater than or equal to 3.6 times (100 mg/kg/day and greater) the systemic exposure at the MRHD, resulted in reduced fetal body weights and reduced maternal body weight gain. No embryo-fetal toxicity or teratogenicity was observed in fetuses from pregnant mice treated with solifenacin succinate at a dose of 30 mg/kg/day (1.2 times the systemic exposure at the MRHD). Administration of solifenacin succinate to pregnant rats and rabbits at a dose of 50 mg/kg/day (&lt; 1 times and 1.8 times the systemic exposure at the MRHD, respectively), resulted in no findings of embryo-fetal toxicity. Oral pre- and post-natal administration of solifenacin succinate at 100 mg/kg/day (3.6 times the systemic exposure at the MRHD) during the period of organogenesis through weaning, resulted in reduced peripartum and postnatal survival, reduced body weight gain by the pups, and delayed physical development (eye opening and vaginal patency). An increase in the percentage of male offspring was also observed in litters from offspring (F2 generation) exposed to maternal doses of 250 mg/kg/day. There were no effects on natural delivery in mice treated with 1.2 times (30 mg/kg/day) the expected systemic exposure at the MRHD.</p> <p><b>8.2 Lactation</b>  <u>Risk Summary</u>  There is no information on the presence of solifenacin in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Solifenacin is present in mouse milk [<i>see Data</i>]. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VESIcare and any potential adverse effects on the breastfed child from VESIcare or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u>  <i>Animal Data</i>  Oral administration of <sup>14</sup>C-solifenacin succinate to lactating mice resulted in the recovery of radioactivity in maternal milk. Lactating female mice orally administered solifenacin succinate at a maternally toxic dose of 100 mg/kg/day (3.6 times the systemic exposure at the MRHD) had increased postpartum pup mortality, pups with reduced body weights, or delays in the onset of reflex and physical development. Pups from lactating dams orally administered solifenacin succinate at a dose of 30 mg/kg/day (1.2 times the systemic exposure at the MRHD) had no discernible adverse findings. The concentrations of solifenacin in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.</p>

(2020年5月)

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2020年12月)

<参考：分類の概要>

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.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書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 とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内の臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of VESIcare Tablets have not been established in pediatric patients.
英国のSPC (2019年11月)	The safety and efficacy of Vesicare in children have not yet been established. Therefore, Vesicare should not be used in children.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

該当資料なし

(「VIII.11.適用上の注意」参照)

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

#### 患者向け資材

服薬指導箋：ソリフェナシンコハク酸塩錠/OD錠「日医工」を服用される方へ

**ソリフェナシンコハク酸塩錠/OD錠「日医工」を服用される方へ**

このお薬は、**過活動膀胱**における症状の改善に使用されるお薬です。

先発医薬品と原薬、添加物および製法などが同一のオーソライズド・ジェネリック医薬品\*です。  
(\*先発医薬品メーカーの許諾を受けたジェネリック医薬品)

<input type="checkbox"/> 錠2.5mg	<input type="checkbox"/> 錠5mg
<input type="checkbox"/> OD錠2.5mg	<input type="checkbox"/> OD錠5mg

小冊子：「トイレが近い」とお悩みの方へ 過活動膀胱

**「トイレが近い」とお悩みの方へ**

過活動膀胱

【監修】  
福井大学医学部 泌尿器科学講座  
教授 横山 修 先生